

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE
ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB



جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب

MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme
de Docteur en Pharmacie

Présenté par :

BENHADDA Henen

RACHEDI Chafiq

Intitulé :

Contrôle de qualité des produits radio-pharmaceutiques
utilisés au service de médecine nucléaire du CHU de
Tlemcen

Soutenu le 01 juillet 2012, devant le jury composé de :

Président:

Necib BERBER

Professeur à la faculté de médecine de Tlemcen

Membres:

Abderezak BABA-AHMED
Yahia HAREK
Mohammed MEBARKI

Professeur à la faculté de médecine de Tlemcen
Professeur à la faculté de médecine de Tlemcen
Maitre assistant à la faculté de médecine de Tlemcen

Encadreur:

Sidi Mohammed Meghelli

Maitre assistant à la faculté de médecine de Tlemcen

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements



travers ce modeste travail, d'abord nous tenons à remercier ALLAH pour la faveur de l'Islam, la santé et pour l'aide qu'il nous a donné pour réaliser ce mémoire.

Nous exprimons notre profonde gratitude à notre encadreur Monsieur Sidi Mohamed MEGHELLELI pour sa disponibilité, son aide, ses conseils précieux, ses explications et ses suggestions pertinentes ainsi que pour sa qualité humaine et morale que nous ne pourrons jamais oublier.

Nous tenons à remercier également le Professeur Necib BERBER, qui nous a fait l'honneur de présider notre jury, qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

Nos remerciements s'adressent également aux membres du jury pour l'honneur qu'ils nous font pour examiner notre travail.

Nous ne manquerons pas l'occasion de remercier très chaleureusement le vice doyen de la faculté de médecine Monsieur Chakib ABI AYAD, pour ses directives et son soutien. Nous leur témoignons ici toute notre reconnaissance et notre profonde gratitude.

Au terme de ce travail, nous voudrions adresser nos vifs remerciements à tous nos professeurs qui ont contribué à notre formation.

*Chafika RACHEDI
Henen BENTHADDA*

Dédicace

A ma chère et tendre mère

A celle qui a souffert, sans me faire souffrir, qu'elle trouve dans ce mémoire le témoignage de ma reconnaissance et de mon affection pour tous les sacrifices, l'extrême amour et la bonté qu'elle m'a offert pour me voir réussir.

A mon cher père

A celui qui j'offre ma réussite, mon bonheur, et tout le respect.

Qu'il trouve ici l'expression de mon affection et une récompense des sacrifices consentis pour moi.

A mon frère Mohamed et ma sœur Imène,

En témoignage de mon profond amour, aux quels je souhaite le succès et le bonheur et que DIEU leurs protège et leurs préserve le bonheur et la santé.

A ma famille

A mon binome et ma meilleure amie Hanène

A tous mes amies Ahlem, Djoumara, Hafsa, Ismahène, Sarah, Samia, Setti, Nesrine

En souvenir de notre jeunesse studieuse

Chafika RACHEDI

Dédicace

A ma chère et tendre mère

A celle qui a souffert, sans me faire souffrir, qu'elle trouve dans ce mémoire le témoignage de ma reconnaissance et de mon affection pour tous les sacrifices, l'extrême amour et la bonté qu'elle m'a offert pour me voir réussir.

A mon cher père

A celui qui j'offre ma réussite, mon bonheur, et tout le respect.

Qu'il trouve ici l'expression de mon affection et une récompense des sacrifices consentis pour moi.

A mes frères et mes sœurs, Abdelmadjid, Leila, Ikram, Bilel, Ismail, Mohamed
En témoignage de mon profond amour et respect, aux quels je souhaite le succès et le bonheur et Que DIEU leurs protège et leurs préserve le bonheur et la santé.

A mon fiancé Azzedine pour son soutien

A ma famille

A tous mes amies Ahlem, Djoumana, Hafsa, Ismahène, Sarah, Samia, Setti, Nesrine

En souvenir de notre jeunesse studieuse

Kanène BENHADDA

Tables des matières :

Liste des abréviations.....	01
Liste des figures.....	04
Liste des tableaux.....	05
Introduction.....	08
I. Introduction générale.....	09
II. Généralités sur la médecine nucléaire et la radiopharmacie.....	10
1. La radiopharmacie.....	10
2. Notions de physique nucléaire.....	10
a. Constitution de l'atome.....	10
b. L'isotope radioactif.....	11
c. Constante radioactive.....	11
d. Activité.....	11
e. Période physique.....	12
f. Types de rayonnements ionisants utilisés en médecine nucléaire	14
g. Parcours des rayonnements ionisants.....	14
3. Les produits radio-pharmaceutiques.....	15
a. Le traceur.....	15
b. La trousse.....	16
c. Le générateur.....	17
d. Le précurseur.....	17
4. Législation et Réglementation.....	17
a. Radio-pharmaceutiques et réglementation des médicaments.....	17
b. Radio-pharmaceutiques et réglementation des radioéléments..	19
c. Statut juridique d'une trousse, d'un générateur, et d'un précurseur de radionucléides.....	20
d. Exercice de la radiopharmacie.....	20
e. Personnels.....	20
f. Locaux.....	21

5. Radioprotection.....	24
6. Gestion des déchets radioactifs.....	25
III. Les préparations radio-pharmaceutiques	27
1. Production des radioisotopes	27
2. Critères de choix d'un radioélément	27
3. Les principaux radionucléides utilisés en médecine nucléaire.....	29
a. Technétium.....	29
b. Iode 131	31
4. Principe d'élution.....	33
5. Stratégie du marquage par le Technétium.....	35
a. Incorporation direct du ^{99m}Tc	35
b. Incorporation indirect du ^{99m}Tc	36
6. Les principales préparations effectuées à partir de trousse	37
a. DMSA (Acide dimercaptosuccinique)	37
b. DTPA (diéthylène triamine pentaacétate de calcium trisodique) .	39
c. MIBI (2 métoxy-isobutyl isonitrile)	41
d. Tetrofosmin.....	42
e. MAA (Macro-agrégats d'albumine humaine)	44
f. HMPAO (Hexaméthylpropylène amine oxime)	45
g. Sulfure de rhénium colloïdal	47
h. HMDP (Hydroxyméthylène diphosphonique)	49
IV. Appareillage et Techniques	50
1. Mesure de la radioactivité	50
a. Activimètre	50
a.1. Principe	50
a.2. Contrôle de qualité	52
b. Lecteurs de radiochromatogrammes et d'électrophorégrammes. 54	
b.1. Radiochromatographe de type scanner.....	54
b.2. Radiochromatographe à ligne retard.....	55
c. Les sources d'erreurs	55
c.1. Mouvement propre.....	55
c.2. Temps mort et pertes de comptage.....	56
c.3. Géométrie de comptage	56

2. Techniques chromatographiques	57
a. Chromatographie de partage.....	57
b. Chromatographie sur couche mince(CCM)	59
b.1. CCM standard	59
b.2. ITLC.....	60
b.3. HPTLC.....	61
c. Chromatographie liquide haute performance (HPLC)	61
d. Extraction sur phase solide (SPE)	62
3. Techniques biologiques	64
a. Contrôles de stérilité	64
b. Recherche des pyrogènes : test LAL par gélification	65
V. Contrôle de qualité des produits radio-pharmaceutiques	68
1. Les principales phases de contrôles de qualité	68
a. Contrôles physiques.....	68
b. Contrôles chimiques	69
c. Contrôles biologiques	71
d. Contrôles galéniques	72
2. Contrôle de qualité du générateur de molybdène (⁹⁹Mo/^{99m}Tc)	72
3. Contrôle de qualité des principales préparations radio-pharmaceutiques utilisées en médecine nucléaire	76
a. ^{99m} TcO ₄ ⁻ Pertechnétate de Sodium.....	77
b. DMSA (Rénocis [®]).....	80
c. DTPA (Pentacis [®]).....	82
d. MIBI (sestamibi [®]).....	84
e. Tetrofosmin(Myoview [®]).....	87
f. MAA (Pulmocis [®]).....	88
g. HMPAO (Ceretek [®])	92
h. Sulfure de rhénium colloïdal (Nanocis [®]).....	96
i. HMDP (Ostéocis [®]).....	98
4. Conduite à tenir en cas de non-conformité	99

VI. Pharmacovigilance et Matéiovigilance	100
1. Pharmacovigilance.....	100
2. Matéiovigilance.....	102
Matériel et Méthodes	105
Résultat	117
Discussion	130
Conclusion	134
ANNEXES	136
Références bibliographiques	138

Liste des abréviations

A : Nombre de masse

AEN : Agence pour l'Energie Nucléaire

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AIEA : Agence Internationale pour l'Energie Atomique

ALARA: As Low As Reasonably Achievable

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

A.N.D.R : Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs

A₀: Activité de la source à l'instant t₀

A_t : Activité de la source à l'instant t

BPPH : Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital

Bq : Becquerel

CCM : Chromatographie sur couche mince

CHR : cellulose chromatography roll

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Ci : Le Curie

CIPR : Commission internationale de Protection Radiologique

COMINA : Direction centrale du commissariat pour l'énergie atomique

CSP : Code de santé publique de France

DATR : Directement Affecté aux Travaux sous Rayonnements

DESC : Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires

DM : Dispositif médical

DMSA : Acide dimercaptosuccinique

Dt : temps écoulé entre t et t₀

DTPA : diéthylène triamine pentaacétate de calcium trisodique

EANM : Association Européenne de Médecine Nucléaire

Euratom : Conseil des Communautés Européennes

¹⁸F : Fluor radioactif

Gy : gray

HMDP : Hydroxyméthylène diphosphonique

HPLC: chromatographie liquide haute performance

HPTLC: High Precision Thin Layer Chromatography

HMPAO : Hexaméthylpropylène amine oxime

^{131}I : Iode radioactif
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
 ^{111}In : Indium
ITLC: Instant Thin Layer Chromatography
JO : Journal Officiel
KeV : Kiloélectronvolt
 $^{81\text{m}}\text{Kr}$: Krypton métastable
LAL : Lysat d'amœbocytes de limule
LDCA : Limite dérivée de concentration dans l'air
LNHB : Laboratoire National Henri Becquerel
LPS : Lipopolysaccharides
MAA : Macro-agrégats d'albumine humaine
MDS : Médicament dérivés du sang
MIBI : 2 métoxy-isobutyl isonitrile
MP : Mouvement propre
MRP : Médicament Radio-pharmaceutique
N : Nombre de neutrons
NaI(TI) : Iodure de sodium
 N_0 : Nombre d'atomes à l'instant initial t_0
 N_t : Nombre d'atomes à l'instant t
OCDE : Organisme de Coopération et Développement Economique
 ^{32}P : Phosphore radioactif
pH : potentiel hydrogène
PM : Photomultiplicateur d'électrons
PRC : pureté radiochimique
PRP : Produit radio-pharmaceutiques
PUI : Pharmacie a usage intérieur
RCP : Résumés des Caractéristiques des Produits
REA : Radioéléments artificiels
Rf : rapport frontal
SAH : sérum albumine humain
SPE : Extraction sur phase solide
Sv : Sievert

TLC : Thin Layer Chromatography

T : Période physique

T_b : Période biologique

T_e : Période effective

^{99m}TcO₄⁻ : Per technétate de Sodium

^{99m}Tc : Technétium métastable

¹³³Xe : Xénon radioactif

X : Symbole chimique de l'élément

λ : Constante radioactive

Listes des figures :

Les figures de l'introduction :

Figure 1: Courbe de décroissance radioactive

Figure 2 : Propriétés pénétratives des rayonnements α , β et γ

Figure 3: Récapitulatif des différentes zones

Figure 4: "Labo chaud" du service de médecine nucléaire du CHU de TLEMCEM

Figure 5 : Schéma de désintégration de l'iode ^{131}I

Figure 6 : Gélule d'iode ^{131}I

Figure 7: Schéma de décroissance du Molybdène ^{99}Mo

Figure 8: Le générateur $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$

Figure 9 : Flacon d'éluat sous vide placé sur l'aiguille du générateur

Figure 10: Activimètre

Figure 11 : Coupe d'un activimètre

Figure 12: Géométrie de détection pour une source radioactive ponctuelle.

Figure 13 : Schéma de montage de chromatographie de partage

Figure 14 : Migration sur le support

Figure 15 : L'effet de l'endotoxine sur les réactions enzymatiques du lysat d'améboocytes

Figure 16 : Evolution de l'activité spécifique dans la colonne et dans l'éluat

Les figures des résultats :

Figure 17 : pH-mètre de marque WTW pH-330

Figure 18 : Représentation des valeurs du pH de technétium libre

Figure 19 : Représentation des valeurs du pH de Rénocis[®] marqué.

Figure 20 : Représentation des valeurs du pH de Pentacis[®] marqué.

Figure 21 : Représentation des valeurs du pH de Stamicis[®] marqué.

Figure 22 : Représentation des valeurs du pH de Pulmocis[®] marqué.

Figure 23 : Représentation des valeurs du pH de Ceretec[®] marqué.

Figure 24 : Représentation des valeurs du pH de Nanocis[®] marqué.

Figure 25 : Représentation des valeurs du pH d'Ostéocis[®] marqué.

Liste des tableaux :

Les tableaux de l'introduction :

Tableau 1 : Comparaison entre une zone contrôlée et zone surveillée

Tableau 2 : Principes de la radioprotection

Tableau 3 : Critères de choix des radio-isotopes

Tableau 4 : Chimie du technétium

Tableau 5: Les complexes du Technétium

Tableau 6 : Propriétés d'iode ¹³¹I

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques d'une gélule d'iode ¹³¹I

Tableau 8 : Résumé des caractéristiques du Rénocis[®] (DMSA)

Tableau 9 : Modalités de préparation de Rénocis[®] (DMSA)

Tableau 10 : Résumé des caractéristiques de Pentacis[®] (DTPA)

Tableau 11 : Modalités de préparation de Pentacis[®] (DTPA)

Tableau 12 : Conditions de conservation et de préparation du Pentacis[®] (DTPA)

Tableau 13 : Résumé des caractéristiques de Stamicis[®] (MIBI)

Tableau 14 : Résumé des caractéristiques de myoview[®] (Tetrofosmin)

Tableau 15 : Résumé des caractéristiques de Pulmocis[®] (MAA)

Tableau 16 : Résumé des caractéristiques de Ceretec[®] (HMPAO)

Tableau 17 : Modalités de préparation de Ceretec[®]

Tableau 18 : Résumé des caractéristiques de Nanocis[®]

Tableau 19 : Résumé des caractéristiques d'Ostéocis[®] (HMDP)

Tableau 20 : Avantages et inconvénients des différentes méthodes chromatographiques

Tableau 21 : Les impuretés des préparations technétiées

Tableau 22 : Essais à priori de Pertechnétate [^{99m}Tc] de sodium

Tableau 23 : Détermination de la pureté radiochimique de pertechnétate de sodium

Tableau 24 : Evaluation de la concentration en aluminium

Tableau 25 : Essais à priori de Rénocis[®] (DMSA) marqué au Technétium

Tableau 26: Protocole de détermination de la pureté radiochimique du Rénocis[®] (DMSA) marqué au Technétium

Tableau 27 : Essais à priori de Pentacis[®] (DTPA) marqué au Technétium

Tableau 28 : Détermination de la pureté radiochimique du Pentacis[®](DTPA) marqué au Technétium

Tableau 29 : Essais à priori de Stamicis[®] (MIBI) marqué au Technétium

Tableau 30 : Détermination de la pureté radiochimique du Stamicis[®](MIBI) marqué au Technétium

Tableau 31: Extraction sur phase solide du Stamicis[®](MIBI) marqué au Technétium

Tableau 32 : Essais à priori de Myoview[®] (Tétrofosmin) marqué au Technétium

Tableau 33 : CCM ascendante de Myoview[®] (Tétrofosmin) marqué au Technétium

Tableau 34 : Extraction sur phase solide pour Myoview[®] (Tétrofosmin) marqué au Technétium

Tableau 35 : Essais à priori de Pulmocis[®] (MAA) marqué au Technétium

Tableau 36: Protocole de CCM ascendante de Pulmocis[®](MAA) marqué au Technétium

Tableau 37: Protocole de filtration de Pulmocis[®](MAA) marqué au Technétium

Tableau 38 : Essais à priori de Ceretec[®] (HMPAO) marqué au Technétium

Tableau 39 : Détermination de la pureté radiochimique du Ceretec[®](HMPAO) marqué au Technétium

Tableau 40 : Extraction sur phase solide de Ceretec[®](HMPAO) marqué au Technétium

Tableau 41 : Essais à priori de Nanocis[®] marqué au Technétium

Tableau 42 : Détermination de la pureté radiochimique du Nanocis[®] marqué au Technétium

Tableau 43 : Essais à priori d'Ostéocis[®](HMDP) marqué au Technétium

Tableau 44 : Détermination de la pureté radiochimique d'Ostéocis[®](HMDP) marqué au Technétium

Les tableaux des résultats :

Tableau 45: Caractères organoleptiques des échantillons du Technétium libre

Tableau 46 : Caractères organoleptiques des échantillons Rénocis[®] marqué.

Tableau 47 : Caractères organoleptiques des échantillons de Pentacis[®] marqué.

Tableau 48 : Caractères organoleptiques des échantillons de Stamicis[®] marqué.

Tableau 49: Caractères organoleptiques des échantillons du Pulmocis[®] marqué.

Tableau 50 : Caractères organoleptiques des échantillons du Ceretec[®] marqué.

Tableau 51 : Caractères organoleptiques des échantillons du Nanocis[®] marqué.

Tableau 52 : Caractères organoleptiques des échantillons d'Ostéocis[®] marqué.

Tableau 53 : Etude statistique des valeurs du pH du Technétium libre

Tableau 54 : Test de Student (Technétium libre) à 10 degré de liberté

Tableau 55 : Etude statistique du pH de Rénocis[®] marqué

Tableau 56 : Test de Student (Rénocis[®] marqué) à 7 degré de liberté

Tableau 57 : Etude statistique du pH de Pentacis[®] marqué

Tableau 58 : Test de Student (Pentacis[®] marqué) à 7 degré de liberté

Tableau 59 : Etude statistique du pH de Stamicis[®] marqué

Tableau 60 : Test de Student (Stamicis[®] marqué) à 7 degré de liberté

Tableau 61 : Etude statistique du pH de Pulmocis[®] marqué

Tableau 62 : Test de Student (Pulmocis[®] marqué) à 7 degré de liberté

Tableau 63 : Etude statistique du pH de Ceretec[®] marqué

Tableau 64 : Test de Student (Ceretec[®] marqué) à 2 degré de liberté

Tableau 65 : Etude statistique du pH de Nanocis[®] marqué

Tableau 66 : Test de Student (Nanocis[®] marqué) à 7 degré de liberté

Tableau 67 : Etude statistique du pH d'Ostéocis[®] marqué

Tableau 68 : Test de Student (Ostéocis[®] marqué) à 7 degré de liberté

Tableau 69 : Résultats du pH des préparations radio-pharmaceutiques contrôlées après analyse statistique

INTRODUCTION

I. Introduction générale :

Dans le cadre de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie, on a effectué notre stage hospitalier de sixième année de pharmacie dans le service de Médecine Nucléaire du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen, accueillie par Monsieur le chef de service, le Professeur BERBER.

C'est du côté des explorations scintigraphiques et du laboratoire chaud du service, qu'on a effectué notre stage entre le mois de Novembre 2011 et Mars 2012, encadré par Monsieur le Docteur Meghelli, qui nous a fait l'honneur de diriger notre travail de mémoire.

A notre arrivée au service de médecine nucléaire, on a pris connaissance que le contrôle de qualité des produits radio-pharmaceutiques était indispensable.

On a donc effectué ces contrôles, avec un objectif principal et deux objectifs secondaires:

- Vérifier la qualité des produits radio-pharmaceutiques avant leurs administrations aux patients sur une période de 05 mois entre Novembre 2011 et Mars 2012.
- Introduire les procédures de contrôle de qualité des radio-pharmaceutiques dans le planning quotidien des activités du service.
- Etablir pour le service un protocole simple de contrôles de qualité des produits radio-pharmaceutiques en espérant que leurs pérennité soit assurée après notre départ.

La première partie de ce document présentera des généralités sur le fonctionnement d'un service de médecine nucléaire ainsi que des notions de base sur la physique nucléaire. Nous verrons ensuite quels sont les aspects juridiques essentiels à prendre en compte pour l'utilisation des radio-pharmaceutiques et quels sont leurs impacts sur le personnel et les locaux.

Ceci nous permettra ensuite d'aborder la seconde partie concernant le contrôle de qualité proprement dit des radio-pharmaceutiques utilisés au service et de comprendre son importance. Nous détaillerons les méthodes ainsi que les outils qui ont été utilisés pour mettre en place ce contrôle.

II. Généralités sur la médecine nucléaire et la radiopharmacie :

1. La radiopharmacie :

La pharmacie hospitalière a profondément évolué au cours des dernières années avec l'apparition de nouvelles missions touchant des domaines très variés, parmi ceux-ci figure la radiopharmacie.

Les locaux de la radiopharmacie, implantés dans le service de Médecine Nucléaire, sont des locaux pharmaceutiques rattachés à la « Pharmacie à Usage Intérieur » (PUI) : la radiopharmacie est donc une activité de pharmacie hospitalière relative aux produits radio-pharmaceutiques.^[1]

2. Notions de physique nucléaire :

Voici quelques définitions de base de la physique nucléaire permettant de mieux appréhender la suite de l'exposé :

a. Constitution de l'atome :

L'atome est constitué d'un noyau autour duquel gravitent des électrons, le noyau ou nucléide étant lui-même formé par un assemblage de nucléons (neutrons et protons).

Notation :



X : Symbole chimique de l'élément

A : Nombre de masse = Nombre protons + neutrons

N : Nombre de neutrons

Z : Numéro atomique = Nombre protons

b. L'isotope radioactif :

On dit que deux éléments sont isotopes lorsqu'ils ont le même nombre de protons Z mais un nombre de nucléons A différent. Un isotope radioactif subit une désintégration radioactive pour passer à un état plus stable, en émettant un rayonnement. Cette désintégration suit la loi de décroissance radioactive^[2] :

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

N_t : Nombre de noyaux au temps t

N_0 : Nombre de noyaux à l'instant initial

λ : C'est la probabilité pour qu'un noyau radioactif se désintègre par unité de temps

t : temps

c. Constante radioactive :

La radioactivité est un phénomène statistique, chaque noyau radioactif se désintègre de façon aléatoire.

La constante radioactive λ , caractéristique du radioisotope, est définie comme la probabilité pour qu'un noyau radioactif se désintègre par unité de temps (exprimée en s^{-1}).

Ainsi, dans une source constituée d'un nombre N de noyaux à l'instant t , le nombre dN de noyaux se désintégrant durant l'intervalle de temps dt est :

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

d. Activité :

L'activité d'une source radioactive correspond au nombre de désintégrations par unité de temps. Elle diminue au cours du temps.

L'activité d'une source radioactive au temps t se définit ainsi :

$$A_t = A_0 \cdot e^{-\lambda Dt}$$

A_t : Activité de la source à l'instant t

A_0 : Activité de la source à l'instant t_0

λ : Constante radioactive

Dt : temps écoulé entre t et t_0

L'unité d'activité du Système International est le Becquerel (Bq) et correspond à une désintégration par seconde.

Le Curie (Ci) est une ancienne unité, mais est encore largement utilisée correspondant à l'activité de 1 g de radium.

$$1 \text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq}$$

Sont utilisés des sous-multiples et multiples de ces unités :

- μ (micro) : 10^{-6} - M (Méga) : 10^6
- m (milli) : 10^{-3} - G (Giga) : 10^9
- k (Kilo) : 10^3

Sont également définies :

- L'activité spécifique d'un échantillon par le rapport activité de l'échantillon / quantité de l'échantillon. Elle s'exprime en $\text{Bq} \cdot \text{kg}^{-1}$.
- L'activité volumique d'un échantillon par le rapport activité de l'échantillon / volume de l'échantillon. Elle s'exprime en $\text{Bq} \cdot \text{L}^{-1}$. [3]

e. La période physique T_p :

C'est le temps au bout duquel la moitié des noyaux initialement présents se sont désintégrés.

La période physique T_p est caractéristique de l'élément, elle s'exprime en secondes, minutes, heures, jours, années

$$T_p = \ln 2 / \lambda$$

Au bout de 1 période, la radioactivité initiale est divisée par 2, au bout de 10 périodes par 1000 environ, et au bout de n périodes par 2^n .

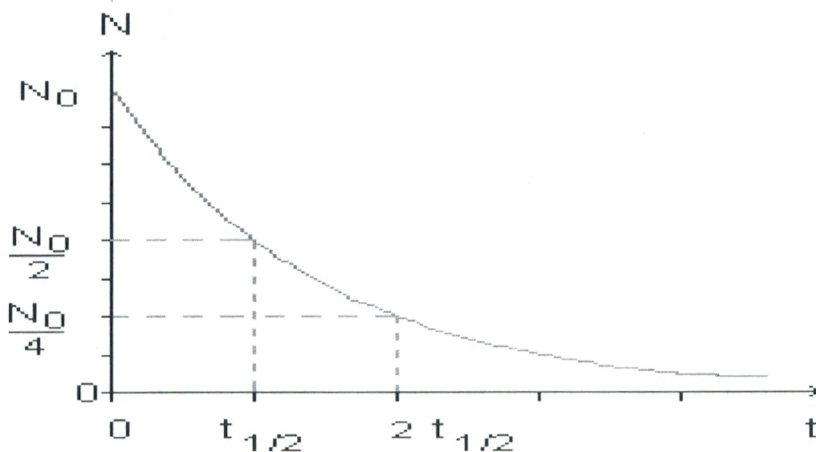


Figure 1: Courbe de décroissance radioactive

f. La période biologique T_b :

Le temps au bout duquel la moitié d'une quantité ingérée ou inhalée a été éliminée de l'organisme par des processus purement biologiques.

g. La période effective T_{eff} :

La période effective est fonction de la période physique et de la période biologique. C'est le temps nécessaire pour que la radioactivité ait diminué de moitié dans l'organisme, suite à son élimination et à la décroissance radioactive du radionucléide. La période effective est toujours plus petite que les deux autres. ^[3]

Il y a une relation qui relie ces 3 périodes :

$$1/T_{eff} = (1/T_p) + (1/T_b)$$

- T_p = période physique
- T_b = période biologique
- T_{eff} = période effective

h. Types de rayonnements ionisants utilisés en médecine nucléaire :

- Particulaire : β^+ ou β^- . La désintégration se fait dans le noyau :
 - Un noyau trop riche en neutrons provoque une émission d'électrons et donc un rayonnement β^- .
 - Inversement, un noyau trop riche en protons provoque une émission de positons et donc un rayonnement β^+ .
- Electromagnétique : photons γ . Ils font suite à une désexcitation électromagnétique d'un noyau excité.

i. Parcours des rayonnements ionisants :

La pénétration des particules β^- dans l'organisme est faible (les β^+ sont absorbés sur place) : quelques mètres dans l'air et seulement quelques millimètres dans les tissus. En revanche, elle est grande pour les photons γ : une centaine de mètres dans l'air ; ils peuvent donc traverser l'organisme. Ces photons gamma sont détectés par une gamma-caméra. [4]

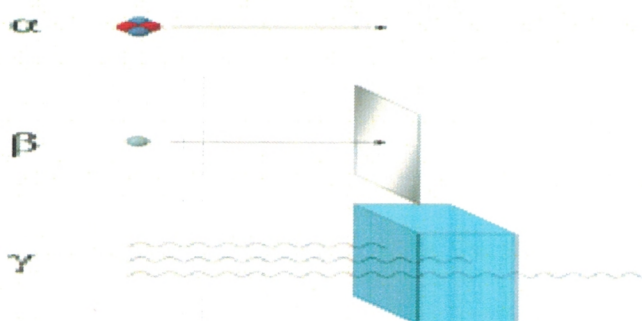


Figure 2 : Propriétés pénétratives des rayonnements α , β et γ

- Le rayonnement α est arrêté par une feuille de papier.
- Le rayonnement β est arrêté par une feuille d'aluminium
- Le rayonnement γ est arrêté par de grandes épaisseurs de matériaux denses, comme le plomb. ^[5]

3. Les produits radio-pharmaceutiques :

Les produits radio-pharmaceutiques comprennent les médicaments radio-pharmaceutiques, mais également les trousseaux, les générateurs et les précurseurs.

a. Le traceur :

C'est un médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides se présentant sous forme de sources non scellées, destinées à être administrées par :

- Voie parentérale : c'est la plus utilisée.

Exemple : ^{99m}Tc sous forme de pertéchnétate de sodium, DMSA marqué au ^{99m}Tc

- Voie orale :

capsule d'iode ^{131}I , solution buvable d'iode ^{131}I de sodium

- Voie pulmonaire :

technégaz micro-particules de carbone marqués au ^{99m}Tc , ^{133}Xe , ^{81m}Kr

Ils peuvent être utilisés :

- Seuls, sous une forme chimique simple
- Liés à des vecteurs spécifiques d'un organe, d'une fonction physiologique ou d'une pathologie : molécules organiques, anticorps monoclonaux, cellules sanguines, particules (colloïdes, microsphères) ^[6]

a.1. Utilisations :

Les radio-pharmaceutiques sont utilisés à 95% à des actes diagnostiques et à 5% à des actes thérapeutiques.

a.1.1. Les actes diagnostiques:

Ce sont des explorations scintigraphiques ou tomoscintigraphiques. Ces examens permettent de réaliser des études cinétiques, fonctionnelles ou métaboliques, et d'obtenir des images par comptage externe de la fraction de radioactivité administrée et fixée par un organe. Ils nécessitent l'utilisation d'émetteurs de rayonnement dont le pouvoir de pénétration élevé permet d'explorer l'organisme en profondeur (émetteurs γ purs ou $\gamma + \beta$). Il est possible d'explorer par scintigraphie de nombreux organes (squelette, cœur, poumons, cerveau, thyroïde, reins, ...) et certaines pathologies (infections, tumeurs...). Pour ces examens, les radio-pharmaceutiques doivent être administrés à une dose dépourvue de toxicité chimique et à une activité la plus faible possible, de façon à limiter l'exposition du patient aux radiations. Les isotopes utilisés sont caractérisés par la délivrance d'une très faible dose d'irradiation pour les organes cibles et le corps entier.

Exemple : ^{18}F pour des explorations en oncologie.

a.1.2. Les actes thérapeutiques:

Ces actes utilisent des radio-pharmaceutiques contenant des radioéléments à haute énergie (émetteurs β) destinés à irradier de façon sélective certains tissus, entraînant le blocage des processus de division cellulaire puis la mort des cellules cibles. Les émetteurs utilisés doivent avoir un tropisme sélectif élevé pour le tissu cible et être d'une grande pureté nucléidique. Les principales pathologies traitées sont les affections thyroïdiennes, ostéo-articulaires et les douleurs osseuses métastatiques.

Exemple : ^{32}P pour le traitement des polyglobulies.

b. La trousse :

C'est une molécule qui devra être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans la préparation radio-pharmaceutique finale, avant son administration. Cette molécule présente un tropisme particulier pour l'organe que l'on veut visualiser (en diagnostic) ou que l'on veut irradier (en thérapeutique). Ces

trousses ne sont pas radioactives, on dit qu'elles sont "**froides**" et sont généralement présentées sous forme lyophilisée. [6]

c. Le générateur :

C'est un système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou toute autre méthode, et qui sera utilisé dans un médicament radio-pharmaceutique. [6]

L'avantage de ce générateur est de pouvoir produire au sein du service de Médecine Nucléaire un radionucléide de courte période physique .

Ainsi le service de médecine nucléaire du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tlemcen dispose d'un générateur de technétium ^{99m}Tc, renouvelé chaque semaine.

d. Le précurseur :

C'est un radionucléide produit par une autre technique que le générateur : cyclotron, réacteur nucléaire.

Cet élément radioactif est utilisé pour marquer la molécule vectrice et permettre sa détection (but diagnostique) ou l'irradiation de l'organe ou du tissu considéré (but thérapeutique).

Il est généralement présenté sous forme de solution injectable. [6]

4. Législation et Réglementation :

a. Radio-pharmaceutiques et réglementation des médicaments :

En Europe, de nombreuses dispositions s'appliquent aux radio-pharmaceutiques. 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 médicaments radio-pharmaceutiques :

Elle classe un produit radio-pharmaceutique comme un "**médicament**".

Elle rend obligatoire l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les spécialités radio-pharmaceutiques. [6]

Cependant, une AMM n'est pas requise pour les médicaments radio-pharmaceutiques préparés au moment de l'emploi par une personne ou institution qui, selon la législation nationale, est autorisée à utiliser ces médicaments, conformément aux instructions du fabricant, dans un centre sanitaire agréé et exclusivement à partir de générateurs de radionucléides, de trousse de radionucléides ou de précurseurs de radionucléides autorisés.

Outre les renseignements habituellement demandés lors de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), sont aussi exigées pour les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) des médicaments radio-pharmaceutiques :

- Une information complète sur la dosimétrie interne.
- Des instructions détaillées pour la préparation et le contrôle de sa qualité.

En ce qui concerne la notice des médicaments radio-pharmaceutiques, il faut également ajouter des informations au sujet des précautions à prendre par l'utilisateur et le patient.

- **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 radio-pharmaceutiques.

➤ **Cas particuliers :**

Les médicaments radio-pharmaceutiques contenant de l'albumine plasmatique humaine doivent faire l'objet de la traçabilité prévue pour tous les médicaments dérivés du sang.). Par exemple, l'utilisation des macroaggrégats d'albumine humaine marquée au technétium ^{99m}Tc (Pulmocis[®]- ^{99m}Tc).

Les radio-pharmaceutiques, inscrits sur la liste 1 des substances vénéneuses, doivent suivre les dispositions réglementaires relatives à ces produits (Article L1333-16, CSP de France). [4]

En Algérie :

Selon la loi n° 08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, on trouve les articles suivants :

Article. 169. On entend par produits pharmaceutiques, au sens de la présente loi :

- Les médicaments.
- Les réactifs biologiques.
- Les produits chimiques officinaux.
- Les produits galéniques.
- Les objets de pansement.
- **Le radionucléide** qui est l'isotope radioactif.
- **La trousse** qui est toute préparation issue de la reconstitution ou de la combinaison avec des radionucléides dans le produit pharmaceutique final.
- **Le précurseur** qui est tout radionucléide permettant le marquage radioactif d'une autre substance avant administration à l'homme.

Selon Article. 170:

« Tout produit radio pharmaceutique prêt à être administré à l'homme et qui contient un ou plusieurs radionucléides » est classé comme médicament. ^[7]

b. Radio-pharmaceutiques et réglementation des radioéléments :

Un médicament radio-pharmaceutique est **radioactif** : il doit donc également suivre la législation et la réglementation des radionucléides à usage in vivo.

La réglementation en vigueur est issue des travaux élaborés par les **organisations internationales** parmi lesquelles on peut citer :

- La commission internationale de Protection Radiologique(CIPR)
- Le Conseil des Communautés Européennes (Euratom).
- l'Agence Internationale pour l'Energie Atomique (AIEA).

▪ L'Agence pour l'Energie Nucléaire (AEN), organisme subsidiaire de l'OCDE(Organisme de Coopération et Développement Economique).^[6]

En Algérie, on trouve la direction centrale du commissariat pour l'énergie atomique (COMENA)

c. Statut juridique d'une trousse, d'un générateur, et d'un précurseur de radionucléides :

" Tout générateur, trousse ou précurseur doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, **d'une autorisation de mise sur le marché** délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé." (Code de la Santé Publique, Article L5121-8)

Ces produits ont donc également le statut de « médicament ». ^[4]

d. Exercice de la radiopharmacie :

A côté des missions de base de la pharmacie à usage intérieur (gestion, approvisionnement et dispensation des produits du monopole pharmaceutique et des dispositifs médicaux stériles, réalisations des préparations magistrales), la préparation des médicaments radio-pharmaceutiques est une mission soumise à autorisation préfectorale sous réserve que la PUI dispose de moyen en locaux, personnels , équipements et systèmes d'informations nécessaire. La préparation de ces médicaments doit être faite sous la responsabilité d'un pharmacien, en respectant les Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital (BPPH). ^[4]

e. Personnels :

➤ Le pharmacien :

Les pharmaciens qui assurent au sein d'une pharmacie à usage intérieur la détention, la gestion, l'approvisionnement, la préparation et le contrôle des médicaments radio-pharmaceutiques, générateurs, trousse et précurseurs, ainsi que leur dispensation doivent être titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires (DESC) de radiopharmacie et radiobiologie.

➤ Les préparateurs en pharmacie hospitalière :

Les préparateurs affectés en radiopharmacie doivent avoir obtenu leur diplôme de préparateur en pharmacie hospitalière. Une formation théorique et pratique en radiopharmacie est prévue dans ce diplôme complémentaire.

➤ Autres personnes spécialisées :

Les manipulateurs en médecine nucléaire sont habilités, sous la responsabilité et la surveillance d'un médecin, à mettre sous une forme appropriée à leur administration des substances, y compris des composés radioactifs, nécessaires à l'obtention d'une image. Cette opération consiste exclusivement à manipuler des médicaments radio-pharmaceutiques prêts à l'emploi.

➤ Classification des travailleurs :

Catégorie A : personne qui travaille habituellement en zone contrôlée (ou personne D.A.T.R. : Directement Affectée aux Travaux sous Rayonnements). On retrouve par exemple dans cette catégorie le personnel réalisant des préparations de médicaments radio-pharmaceutiques.

Catégorie B : personne qui, exposée à des rayonnements du fait de ses activités professionnelles, ne travaille pas habituellement en zone contrôlée (ou personne non D.A.T.R. : non Directement Affectée aux Travaux sous Rayonnements).^[4]

f. Locaux :

Conformément aux exigences législatives et réglementaires européennes et pour des raisons de sécurité sanitaire, l'exercice de la radiopharmacie doit s'effectuer dans des **locaux spécifiques et adaptés de la PUI , situés à proximité immédiate ou au sein du service de médecine nucléaire.**

Suite à la directive européenne, les Bonnes Pratiques de Fabrication et surtout l'arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments

Généralités sur la médecine nucléaire et la radiopharmacie


artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales précisent les conditions exigées pour ces locaux. [8]

Ces différents locaux sont soit en :

Zone contrôlée	Zone surveillée
<ul style="list-style-type: none">- Accès est réglementé.- 3/10 des doses maximales admissibles annuelles sont susceptibles d'être dépassées.- Manipulations des radioéléments.- Ainsi : La livraison , le contrôle Le stockage des déchets radioactifs [4]	<ul style="list-style-type: none">-Une surveillance appropriée.-1/10 des doses maximales admissibles annuelles sont susceptibles d'être dépassées sans dépasser 3/10.

Tableau 1 : Comparaison entre une zone contrôlée et zone surveillée

• Voici les conditions communes exigées pour toutes installations où sont manipulés des radioéléments :

- Accès signalé : trèfle normalisé 
- Ventilation en dépression indépendante du reste du bâtiment
- Parois sans aspérités ni recoins
- Murs revêtus de peinture lisse et lavable
- Sols : revêtement imperméable et lisse, bonde d'évacuation des eaux usées reliée aux cuves.

• Le laboratoire de préparation, ou "labo chaud", doit répondre à des conditions particulières :

- Boîtes à gants en dépression.
- Enceinte de stockage blindée fermant à clé.
- Eviers de type monobloc à commande non manuelle, reliés aux cuves de décroissance.
- Parois renforcées en fonction de la nature et de l'activité des radioéléments utilisés.
- Ventilation: 10 renouvellements horaires. [4]

Type de zone	Dose efficace susceptible d'être reçue en 1h
Zone <u>surveillée</u>	< à 0,0075 mSv
Zone <u>contrôlée verte</u> FRANCHISSEMENT RÉGLEMENTÉ	$0,0075 < X < 0,025$
Zone <u>contrôlée jaune</u> FRANCHISSEMENT RÉGLEMENTÉ	< 2 mSv
Zone <u>contrôlée orange</u> FRANCHISSEMENT RÉGLEMENTÉ	< 100 mSv
Zone <u>rouge (zone interdite)</u> FRANCHISSEMENT INTERDIT	≥ 100 mSv

Figure 3: Récapitulatif des différentes zones

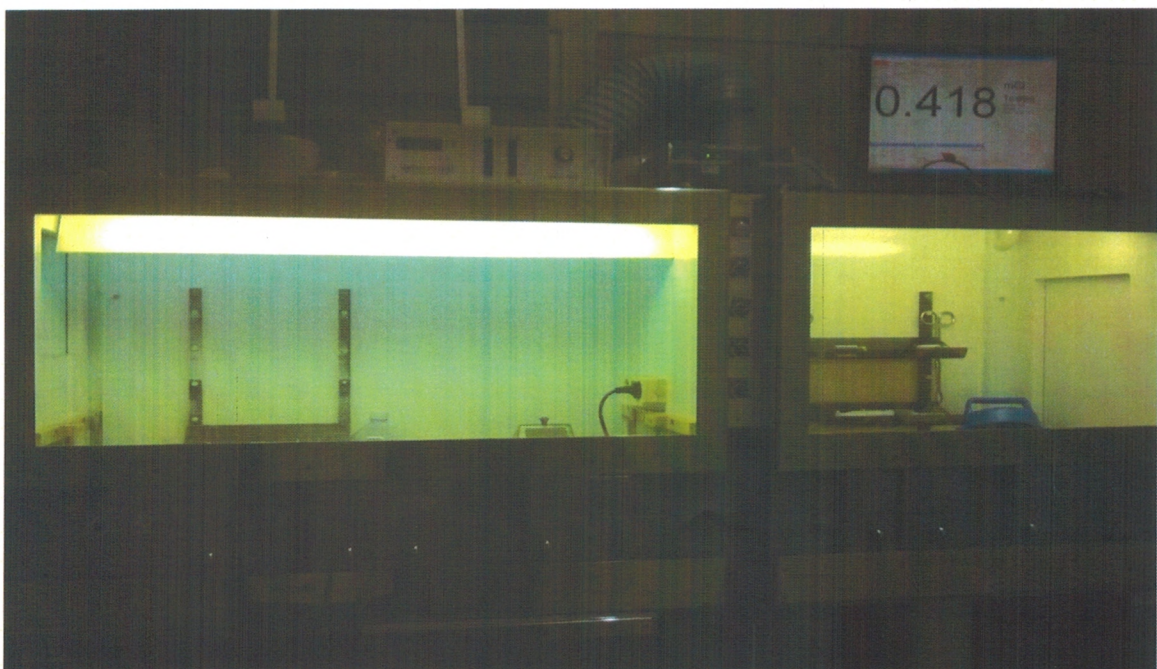


Figure 4: "Labo chaud" du service de médecine nucléaire du CHU de TLEMCEM

5. Radioprotection :

Il existe deux types de sources radioactives, comportant des risques d'exposition radioactive pour le manipulateur, différents du fait de leur nature :

- **Les sources non scellées :**

Ce sont des sources dont la présentation et les conditions normales d'utilisation ne permettent pas de prévenir toute dispersion de substance radioactive. Cela concerne par exemple les médicaments radio-pharmaceutiques ou les réactifs de radio-analyse.

- **Les sources scellées :**

Ce sont des sources dont la structure ou le conditionnement empêche, dans les conditions normales d'emploi, toute dispersion de matières radioactives dans le milieu ambiant. Donc on n'a pas accès directement au matériau radioactif. Il existe par exemple des crayons de cobalt ou des fils d'iridium. ^[9]

- **But de la radioprotection :**

La radioprotection a pour but de protéger l'homme et l'environnement contre les dangers des rayonnements ionisants tout en lui permettant de les utiliser.

Les activités comportant un risque d'exposition des personnes aux rayonnements ionisants, comme la radiopharmacie, doivent satisfaire aux principes suivants ^[4].

<u>Justification</u>	Une activité nucléaire ne peut être acceptée que si elle est justifiée par les avantages qu'elle procure, notamment en matière sanitaire, sociale, économique ou scientifique, rapportés aux risques inhérents à l'exposition aux rayonnements ionisants auxquels elle est susceptible de soumettre les personnes.
<u>Optimisation</u>	L'exposition des personnes aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ou interventions doit être maintenue au niveau le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre, compte tenu de l'état des techniques, des facteurs économiques et sociaux et, le cas échéant, de l'objectif médical recherché. (Principe ALARA: As Low As Reasonably Achievable).
<u>Limitation</u>	L'exposition d'une personne aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ne peut porter la somme des doses reçues au-delà des limites fixées par voie réglementaire, sauf lorsque cette personne est l'objet d'une exposition à des fins médicales ou de recherche biomédicale.

Tableau 2: Principes de la radioprotection

6. Gestion des déchets radioactifs :

Il est indispensable de répartir les déchets, dès l'origine, en lots distincts, caractérisés chacun par une filière d'élimination. Cette séparation des déchets prend en compte :

- le type de déchet : solide (non putrescible, putrescible), liquide, gazeux.
- la nature du (des) radioélément(s) contenu(s) : tri selon la période physique et le groupe de radio-toxicité du radioélément.

3 possibilités d'évacuation sont alors possibles pour les déchets **solides et liquides** :

- Evacuation locale immédiate avec les déchets non radioactifs lorsque l'activité est inférieure aux normes de rejet en vigueur
- Evacuation locale différée, après stockage dans un local spécialement

aménagé à cet effet, pour décroissance de l'activité jusqu'à une valeur inférieure aux normes de rejet en vigueur, pour les radioéléments à période courte (généralement inférieure à 100 jours) : en 3, 6 et 10 périodes, l'activité est réduite respectivement au 1/8, 1/64 et 1/1000 de l'activité initiale. Ce local devra présenter les mêmes caractéristiques, en ce qui concerne la sécurité et la protection, que les locaux utilisés pour l'entreposage des sources radioactives (notamment, il doit présenter une surface d'au moins 20 m², couverte, clôturée et réglementairement balisée, contenir deux zones affectées aux déchets radioactifs solides et liquides mis en récipients appropriés, et comporter un drainage de sécurité vers les cuves de stockage).

- Prise en charge par un organisme d'élimination (A.N.D.R.A.) pour les radioéléments à période longue.

Ils ne doivent en aucun cas être évacués sans contrôler au préalable que leur activité, dont le résultat est inscrit sur un registre constamment tenu à jour, est inférieure aux normes de rejet en vigueur.

Les quantités éliminées doivent être prises en compte dans la balance des entrées et des sorties de produits radioactifs.

Les effluents gazeux doivent être rejetés par une cheminée d'évacuation unique, de section et de hauteur suffisantes, disposée de façon à éviter tout recyclage, et équipée d'un dispositif permettant l'enregistrement de l'activité.

Les concentrations de gaz ou d'aérosols radioactifs aux points d'évacuation dans le milieu environnant ne doivent pas être supérieures aux concentrations maximales admissibles pour les personnes non exposées professionnellement, c'est à dire au tiers de la LDCA (limite dérivée de concentration dans l'air) pour le radioélément considéré. [6]

III. Les préparations radio-pharmaceutiques :

1. Production des radioisotopes :

Les radioéléments utilisés en Médecine Nucléaire sont tous produits artificiellement, d'où l'appellation de «Radioéléments artificiels (REA)».

Ils peuvent être formés au cours de réactions nucléaires produites :

- Soit dans un réacteur nucléaire «produits de réacteurs »
- Soit dans un accélérateur de particules «produit de cyclotron».

-Les produits de réacteurs sont obtenus par fission (^{99}Mo) ou par bombardement neutronique d'une cible (^{131}I , ^{125}I , ^{32}P).

-Les produits de cyclotron sont obtenus après bombardement par des particules chargées (^{201}Tl).

Les REA peuvent aussi provenir de générateur exemple : générateur de ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$).^[10]

2. Critères de choix du radioélément :

Les isotopes radioactifs ont par nature le même comportement physicochimique et biologique que l'isotope stable qui leur correspond. L'élément utilisé pour des explorations in vivo doit répondre idéalement à un certain nombre de conditions :^[6]

Critères physicochimiques	Critères métaboliques
Une émission sans émission associée	Ne doit pas modifier la fonction qu'elles permettent d'étudier.
Une période suffisamment longue pour correspondre au processus biologique étudié, mais assez courte pour que l'irradiation du patient reste aussi faible que possible compte tenu de l'énergie d'émission	Etre spécifique pour la voie métabolique étudiée.
Une énergie adaptée aux détecteurs.	Etre rapidement capté.
Une pureté radiochimique élevée.	Facile à éliminer.
Une stérilité rigoureuse.	Les taux d'incorporation cellulaire et les modes d'administration sont également déterminants.
Une efficacité de marquage par le radioélément pour de nombreuses molécules.	
une facilité d'approvisionnement qui dépend de : -Période du radioélément -Son mode de production -Son prix	

Tableau 3 : Critères de choix des radio-isotopes

Si l'on voulait définir un traceur idéal, il faudrait qu'il soit :

- capté rapidement et de manière sélective dans le seul tissu étudié.
- concentré de façon importante et stable pendant toute la durée de l'étude.
- éliminé immédiatement de l'organisme à l'issue de l'examen.

Toutes ces conditions ne sont que rarement réunies et le choix d'un traceur n'est souvent que le résultat d'un compromis plus ou moins satisfaisant. [11]

3. Les radionucléides utilisés au service de médecine nucléaire :

On se limite aux radionucléides utilisés au CHU de Tlemcen.

a. Technétium (^{99m}Tc):

La capacité d'incorporer des radionucléides facilement disponibles avec des caractéristiques nucléaires optimales aux molécules de traceur a été la première considération du développement des radio-pharmaceutiques à visée diagnostique. À cet égard, le ^{99m}Tc est devenu le radionucléide le plus utilisé pour la médecine nucléaire diagnostique et est employé pour la majorité des scintigraphies réalisées dans les hôpitaux.

Cette utilisation préférentielle des radio-pharmaceutiques technétiés est due aux propriétés nucléaires idéales du technétium :

- Le ^{99m}Tc émet un rayonnement γ de 140 keV qui est optimal pour l'imagerie avec les gammas caméras actuelles.
- L'absence de rayonnement β permet l'injection d'activité de plus de 1100 MBq (~30 mCi) compatible avec une faible dosimétrie au patient.
- La demi-vie de 6,023 heures est suffisamment longue pour la préparation pharmaceutique et l'accumulation in vivo dans le tissu cible, mais pourtant assez courte pour réduire au minimum la dose de rayonnement au patient. [12]

- Chimie du technétium:

Position au tableau périodique	Elément 43 du tableau périodique, est placé dans le groupe VIIB, dans la deuxième série des métaux de transition. Il possède sept électrons « s » et « d » sur la couche de valence
Degrés d'oxydation	En solution aqueuse, le degré d'oxydation peut varier de -I à VII mais seuls les états d'oxydation VII, IV et III sont stables en présence d'eau.
Forme chimique commerciale	L'ion pertechnétate, TcO_4^- (à l'échelle de traces (^{99m}Tc) et au niveau pondéral (^{99}Tc)) ; toute la chimie de ce métal de transition artificiel s'organisera donc à partir de cet ion (degré d'oxydation : +VII).

Tableau 4 : Chimie du technétium

- Les complexes de technétium :

Définition	Ces complexes formés par l'association d'un atome ou d'un ion central métallique (technétium) avec un ou plusieurs ligands. Il possède des propriétés bien définies souvent très différentes de celles des entités qui le constituent. Les ligands peuvent être des atomes, des ions ou des molécules.
Charge du complexe	Le complexe peut être neutre, anionique ou cationique. Dans les deux derniers cas, des contre ions situés hors de la sphère de coordination assurent l'électroneutralité de l'ensemble. La charge des complexes dépend bien évidemment de leurs différents pKa, de la charge du cœur et éventuellement du pH imposé à la solution dans le cas des complexes susceptibles de conduire à des équilibres acide-base.
Nombre de coordination	Ce nombre peut théoriquement varier de 1 à 12 mais la plupart sont en 2, 4, 5 et 6. ^[12]

Tableau 5: Les complexes du technétium

b. Iode 131 :

L'iode 131 est un radionucléide artificiel issu de la fission de noyaux lourds (uranium, plutonium, etc...). Il est produit artificiellement en réacteur nucléaire.

Iode 131 (¹³¹ I)	
Emissions principales	Désintégration β ⁻ : E _{max} = 606 keV (89 %) E _{max} = 333 keV (7 %) Emission γ : E = 364 keV (81 %) E = 637 keV (7 %) E = 284 keV (6 %)
Période physique	8,02 jours
Période effective	~ 7 jours

Tableau 6 : Propriétés d'iode ¹³¹I

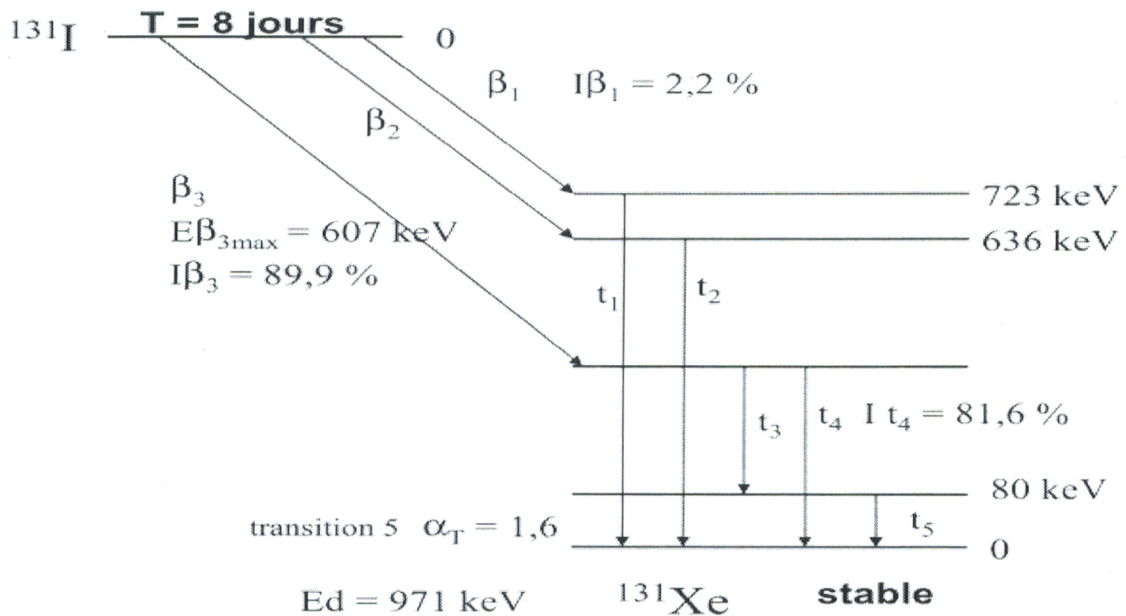


Figure 5: Schéma de désintégration de l'iode ¹³¹I

L'iode 131 est principalement utilisé sous forme de source non scellé (NaI, CH₃I, molécules organiques marquées, etc). Pouvant être à l'origine d'une émission gazeuse sous forme d'I₂.^[13]

Description	Indications	Interactions	
-Iodure (¹³¹ I) de sodium -50 à 3 700 MBq, à la date de calibration pour une gélule	-Usage thérapeutique : -Le traitement des hyperthyroïdies -Des cancers thyroïdiens - Thyroïdectomie et traitement des métastases	A titre d'exemple, les médicaments suivants doivent être arrêtés :	
		-Antithyroïdiens -Salicylés -Corticoïdes -Nitroprussiate de sodium	-Phénylbutazone -Thyroxine sodique -Amiodarone -Benzodiazépines et lithium [14]

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques d'une gélule d'iode ¹³¹I

L'iode est administré en une seule fois, par voie orale, sous forme d'une gélule. La prise de la gélule a lieu dans le service de médecine nucléaire.



Figure 6 : Gélule d'iode ¹³¹I

Le traitement par l'iode radioactif est administré comme traitement complémentaire au traitement chirurgical (thyroïdectomie totale) de façon à éliminer toute cellule thyroïdienne résiduelle et éviter les récives locales.^[14]

L'administration d'une activité de 100 mCi d' ^{131}I nécessite une hospitalisation de 48 à 72 heures dans une chambre isolée, répondant aux exigences de radioprotection. En effet, après administration de 100 mCi d' ^{131}I , les patients constituent une source importante de radiations pour les autres personnes.

4. Principe d'éluion du $^{99\text{m}}\text{Tc}$:

Le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ est produit par un générateur de molybdène ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$) permettant l'obtention de technétium quotidiennement et pour un coût limité. Il est issu de la décroissance radioactive de ^{99}Mo (figure 7), lui-même obtenu par fission de l'uranium ^{235}U ou par réaction nucléaire du ^{98}Mo (n, γ). [12]

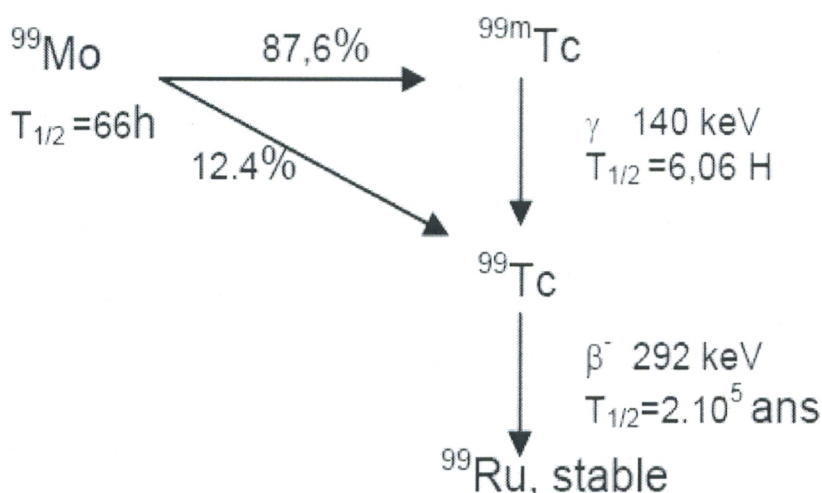


Figure 7: Schéma de décroissance du Molybdène ^{99}Mo .

En pratique, un générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (figure 8) est constitué par une colonne d'alumine sur laquelle est adsorbé très fortement le molybdate polymérisé [$(^{99}\text{Mo}_7\text{O}_{24})^{6-}$]. Après la désintégration, le pertechnétate (TcO_4^-) formé, se désolidarise du polymère et peut être facilement élué de la colonne par une solution aqueuse stérile de chlorure de sodium NaCl (0.9%) alors que les polymères de l'ion

molybdate sont retenus sur la colonne. Ce système stérile est protégé par du plomb pour la radioprotection.

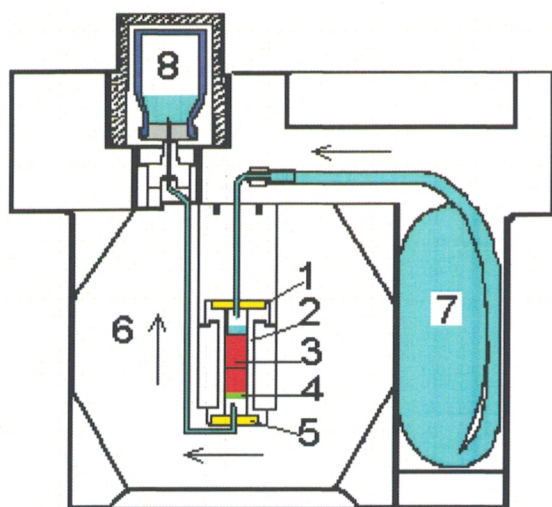


Figure 8: Le générateur $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 1. Capsule métallique supérieure | 5. Capsule métallique inférieure |
| 2. colonne de verre | 6. Blindage de plomb |
| 3. alumine | 7. Soluté physiologique |
| 4. filtre | 8. flacon d'éluat |

- L'éluat repose sur le principe suivant :

Lorsque l'aiguille du générateur pénètre à l'intérieur du flacon d'éluat sous vide, l'éluant passe sur la colonne chromatographique n'entraînant que le pertechnétate de sodium ($\text{Na}^+ , ^{99\text{m}}\text{Tc O}_4^-$) alors que le molybdène reste fixé sur la colonne ;

L'éluat est alors récupéré dans le flacon d'éluat (cela dure quelques minutes). Un emplacement spécifique est prévu pour les générateurs au sein des enceintes blindées.



Figure 9: Flacon d'éluion sous vide placé sur l'aiguille du générateur

La majorité des préparations radio-pharmaceutiques résulte du marquage d'une molécule vectrice (trousse) par le ^{99m}Tc issu du générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Elles sont préparées le jour même de leur utilisation. [4]

5. Stratégie du marquage au Technétium :

Deux méthodes sont utilisées, le marquage "direct" où le pertechnétate est réduit en présence du ligand et la méthode en deux étapes dites "indirecte" lorsque le ligand biologiquement "actif" est un ligand faible ; on réalise en premier lieu un complexe intermédiaire peu stable puis on effectue un échange de ligand. [15]

a. Incorporation directe du ^{99m}Tc : Par complexation rapide



Le radio-marquage direct apparaît comme étant une méthode idéale pour l'élaboration d'un radio-pharmaceutique sous forme de trousse ; il assure une stérilité et des conditions apyrogènes du produit radio-marqué en mettant en œuvre un protocole rapide et simple pouvant être utilisé dans les services de médecine nucléaire, surtout dans le domaine de l'immunoscintigraphie.

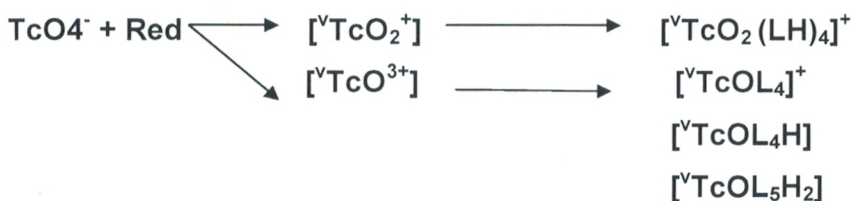
Cette méthode de complexation implique les groupements chélatants libres, des chaînes latérales, des acides aminés présents au sein de la protéine.

La détermination de la nature du site de la liaison du métal à la macromolécule est difficile à cerner à cause de l'existence d'une grande variété de protéines et de leur complexité structurale.

Le solvant retenu est H₂O pour les ligands hydrophiles et alcool/H₂O pour les ligands plus lipophiles. ^[12]

Les réducteurs généralement utilisés sont l'étain stanneux sous forme chlorure en milieu acide et sous forme de tartrate et pyrophosphate en milieu basique.

On aboutit à la formation de [TcO₂]⁺ ou [TcO]³⁺ à l'état (+V) capable de se lier à 4 coordinats selon la réaction suivante : ^[15]



b. Incorporation indirecte du ^{99m}Tc : Complexe intermédiaire de substitution



Le marquage est réalisé par échange de ligand en 2 étapes. Au cours de la première étape on réduit ^{99m}TcO₄⁻ en présence de L1 en excès afin de synthétiser par une réaction rapide un complexe peu stable.

Dans un deuxième temps, on ajoute le ligand actif L2 qui donne un complexe plus stable avec une meilleure affinité mais qui se forme plus lentement.

Cette technique évite la réaction rapide de l'eau sur le technétium et donc la formation de l'espèce réduite TcO₂. ^[16]

6. Les préparations effectuées à partir de trousse :

Les principaux vecteurs que nous marquons au ^{99m}Tc issu du générateur sont les suivants :

a. DMSA (Acide dimercaptosuccinique) :

Description	Indications	Interactions Médicamenteuses
<p>-Poudre pour usage parentéral</p> <p>-Le vecteur (acide dimercaptosuccinique, DMSA) 1,2 mg ou 1 mg</p> <p>-Le réducteur (chlorure stanneux) 0,3 mg</p> <p>-Contient : Des agents bactériostatiques Des tampons Des antioxydants Conservateur -L'acide ascorbique (antioxydant) -Une monographie figure à la pharmacopée européenne. [17]</p>	<p>-Usage diagnostique :</p> <p>-La scintigraphie rénale, planaire ou tomographique [18]</p>	<p>-Chlorure d'ammonium : diminution importante de la fixation rénale du [DMSA-^{99m}Tc] et augmentation de la fixation hépatique</p> <p>-Bicarbonate de sodium : diminution de la fixation rénale du [DMSA-^{99m}Tc].</p> <p>-Mannitol : diminution de la fixation rénale du [DMSA-^{99m}Tc].</p> <p>-IEC : diminution de la fixation du [DMSA-^{99m}Tc] par le reins d'un sujets présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale. Ce phénomène est réversible par l'arrêt du IEC. [18]</p>

Tableau 8 : Résumé des caractéristiques de Rénocis® (DMSA)

- Conditions de préparation et d'utilisation :

Le lyophilisat est dissous directement dans son flacon d'origine par un volume déterminé de solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, contenant l'activité nécessaire au nombre d'examens souhaité.

Le volume de la solution ainsi que l'activité introduite doivent être conformes aux instructions données par le fabricant.

La solution injectable de pertechnétate [^{99m}Tc] de sodium doit être conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne.

Après introduction du volume requis de pertechnétate [^{99m}Tc] de sodium, prélever, sans enlever l'aiguille du bouchon, un volume équivalent d'azote afin d'éviter toute surpression dans le flacon. ^[17]

DMSA	
Activité	Jusqu'à 3700 MBq
Volume	1 à 6 ml
Modalités de préparation	Agitation pendant 5 à 10 minutes
Délai d'utilisation	Immédiat

Tableau 9 : Modalités de préparation de Rénocis[®] (DMSA)

b. DTPA (diéthylène triamine penta-acétate de calcium trisodique) :

Description	Indications	Interactions médicamenteuses
<p>-Lyophilisat stérile et apyrogène</p> <p>-9,1 mg de pentétate (diéthylène triamine pentaacétate de calcium trisodique ou DTPA)</p> <p>-0,45 mg de sel de chlorure stanneux (réducteur).</p> <p>-Ne contient pas de conservateur antimicrobien</p> <p>-Une monographie figure à la pharmacopée européenne. [17]</p>	<p>-Usage diagnostique :</p> <p><u>Par voie intraveineuse</u></p> <p>-Scintigraphie rénale</p> <p><u>Par inhalation:</u></p> <p>-Scintigraphie pulmonaire de ventilation.</p> <p><u>Par voie orale :</u></p> <p>-Recherche de reflux gastro oesophagien et exploration de la vidange gastrique. [19]</p>	<p>De nombreux médicaments peuvent affecter la fonction des organes examinés et modifier la cinétique du pentétate de technétium (^{99m}Tc). [19]</p>

Tableau 10 : Résumé des caractéristiques de Pentacis® (DTPA)

- Condition de préparation et de conservation :

Le lyophilisat est dissout directement dans son flacon d'origine par un volume déterminé de solution de pertéchnétate de sodium, contenant l'activité nécessaire au nombre d'examens souhaité.

Le volume de la solution ainsi que l'activité introduite doivent être conformes aux instructions données par le fabricant.

Pentacis [®]	
Activité	De 5 à 5500 MBq
Modalités de préparation	Agitation pendant 2 minutes
Délai d'utilisation	Immédiat

Tableau 11 : Modalités de préparation de Pentacis[®](DTPA)

La solution de pertéchnetate doit être conforme aux spécifications de la pharmacopée européenne .

Si les conditions s'éloignent de celles recommandées par le fabricant, il est indispensable de contrôler la pureté radiochimique et la stabilité. ^[17]

Les conditions de préparation et de conservation sont :

Pentacis [®]	
Trousse	+2°C à +8°C
Préparation	6 heures entre +15 et +25°C

Tableau 12 : Conditions de conservation et de préparation du Pentacis[®](DTPA)

c. **MIBI (2 métoxy-isobutyl isonitrile) :**

Description	Indications	Interactions médicamenteuses
<p>-Lyophilisat stérile et apyrogène</p> <p>-1mg de tétrafluoroborate de tétrakis (2 métoxy-isobutyl isonitrile) cuivre (I) usuellement nommé MIBI (vecteur).</p> <p>-0,075 mg de chlorure stanneux dihydraté(agent réducteur).</p> <p>-1mg de chlorydrate de L-cystéine monohydraté, 2,6 mg de citrate de sodium et 20 mg de mannitol(agent stabilisant).</p> <p>-Pas de conservateur antimicrobien.</p> <p>-Une monographie figure à la pharmacopée européenne. [17]</p>	<p>-Usage diagnostique :</p> <p>-Scintigraphie de perfusion myocardique</p> <p>-Evaluation de la fonction ventriculaire globale</p> <p>-</p> <p>Mammoscintigraphie pour la détection du cancer du sein. [20]</p>	<p>Aucune interaction médicamenteuse n'a été décrite à ce jour. [20]</p>

Tableau 13 : Résumé des caractéristiques de Stamicis® (MIBI)

- Condition de préparation et de conservation :

Le lyophilisat est dissous directement dans son flacon par un volume déterminé de solution de pertéchnétate de sodium fraîchement éluee d'un générateur, contenant l'activité nécessaire au nombre d'examens souhaités. Le produit doit être agité par retournement 5 à 10 fois, puis chauffer 10 min à 100°C (bloc chauffant a sec). Laisser refroidir 15 min environ a température ambiante.

Il est possible de diluer la préparation après marquage, à raison de 1ml de solution dans 4ml de NaCl 0,9%

La trousse et la préparation marquée doivent être conservées entre +2°C et +8°C.

La préparation non diluée est stable durant 10 heures. La préparation diluée à l'aide de NaCl 0,9% n'est en revanche stable que 6 heures. [17]

d. Tetrofosmin :

Description	Indications	Interactions médicamenteuses
<ul style="list-style-type: none"> -Lyophilisat stérile et apyrogène - Tétrofosmin (0,23 mg, vecteur), -Chlorure stanneux dihydraté (réducteur), -Du sulfosalicylate disodique, D-gluconate de sodium (tampon), -Ne contient pas de conservateur antimicrobien. -Aucune monographie ne figure à la pharmacopée européenne. [17] 	<ul style="list-style-type: none"> -Usage diagnostique : -Scintigraphie myocardique -Mammoscintigraphie <p>[21]</p>	<p>Il n'y a pas eu d'études d'interactions formelles de Myoview[®] avec d'autres médicaments. [21]</p>

Tableau 14 : Résumé des caractéristiques de myoview[®] (Tetrofosmin)

- Condition de préparation et de conservation :

Le lyophilisat est dissout directement dans son flacon d'origine par un volume déterminé de solution de pertechnétate de sodium, contenant l'activité nécessaire au nombre d'examens souhaités (activité volumique maximale en ^{99m}Tc de $1,5 \text{ GBq.ml}^{-1}$, volume terminal compris entre 4 et 8ml).L'emploi d'une aiguille de mise à l'air est préconisé pour la réalisation d'un marquage correct. Le produit doit être agité par retournement puis laissé au repos pendant 15 minutes à température ambiante.

La solution de ^{99m}Tc -Tetrofosmin ne doit être ni mélangée ni dilué avec une substance autre que celle prévue pour sa préparation (NaCl 0, 9%)

La trousse et la préparation marquée doivent être conservées entre $+2^{\circ}\text{C}$ et $+8^{\circ}\text{C}$

La préparation non diluée est stable durant 12 heures. [17]

e. MAA (Macro-agrégats d'albumine humaine) :

Description	Indications	Interactions Médicamenteuses
-Lyophilisat stérile et apyrogène. -2 mg d'albumine sérique dénaturée sous forme d'agrégats (vecteur). -0.2 mg de sel stanneux (SnCl ₂ , réducteur). -7mg d'albumine plasmatisque non dénaturée. -Des tampons (NaCl, acétate de sodium). -Conservé dans un flacon sous atmosphère inerte d'azote. -Ne contient pas de conservateur anti-microbien. -Une monographie figure à la pharmacopée européenne. [17]	-usage diagnostique uniquement -Scintigraphie de perfusion pulmonaire. -Indication secondaire: scintigraphie veineuse [22]	Affecte la distribution biologique des macroagrégats : -Héparine -Bronchodilatateurs -Héroïne -Nitrofurantoïne -Busulfan -cyclophosphamide -Bléomycine -Méthotrexate -Méthysergide et sulfate de magnésium. [22]

Tableau 15 : Résumé des caractéristiques de Pulmocis® (MAA)

- Conditions de préparation et de conservation :

Le lyophilisat est dissous dans un volume déterminé (jusqu'à 10 ml) de solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium fraîchement éluée, contenant l'activité nécessaire au nombre d'examen souhaités (jusqu'à 3700MBq).

Après agitation, le flacon est laissé au repos durant 5 minutes. L'activité volumique finale de la préparation doit être telle que 60.10³ à 700.10³ macro-agrégats soient administrés au patient.

La trousse et la préparation marquée doivent être conservées entre +2°C et +8°C.

La préparation est stable durant 6 heures.

Les macroagréats sont remis en suspension par agitation du flacon avant chaque utilisation.

Le produit contenant de l'albumine humaine, il est nécessaire d'effectuer **une traçabilité** rigoureuse de chaque administration. ^[17]

f. HMPAO (Hexaméthylpropylène amine oxime) :

Description	Indications	Interactions médicamenteuses
-Lyophilisat stérile et apyrogène -0,5mg d'hexaméthylpropylène amine oxime (HMPAO) -7,6µg de chlorure stanneux dihydraté (réducteur) - Chlorure de sodium (tampon) -Ne contiennent pas de conservateur antimicrobien -Une monographie figure à la pharmacopée européenne. ^[17]	scintigraphie cérébrale pour établir le diagnostic : -Epilepsie. -La maladie d'Alzheimer. -Migraine. -Tumeurs cérébrales. -Anomalies vasculaires régionales au niveau cérébral. ^[23]	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Tableau 16 : Résumé des caractéristiques de Ceretec[®] (HMPAO)

- Conditions de préparation et de conservation :

Les trousse se conservent 6 mois (12 mois pour la solution de Cobalt) entre +2 et +25°C.

Le lyophilisat est dissous directement dans son flacon d'origine, en respectant les règles d'asepsie et de radioprotection, par un volume déterminé de solution de pertechnétate de sodium fraîchement éluee (moins de 2 heures pour la spécialité Ceretec[®]) et de haute activité spécifique (élution précédente datant de moins de 24 heures), contenant l'activité nécessaire au nombre d'examens souhaités.

Le volume de la solution ainsi que l'activité introduite doivent être conformes aux instructions données par le fabricant. Si les conditions s'en éloignent, il est indispensable de contrôler la pureté radiochimique et la stabilité. ^[17]

Ceretec [®]	
Activité	De 500 à 1000 MBq
Volume final	5 ml
Modalités de préparation	Agitation pendant 10 minutes
Délai d'utilisation	30 in entre +2°C et +25°C

Tableau 17 : Modalités de préparation de Ceretec[®](HMPAO)

g. Sulfure de rhénium colloïdal (Nanocis®):

Description	Indications	Interactions médicamenteuses
<p>- Deux flacons remplis sous atmosphère d'azote :</p> <p>Flacon A : 0,24 mg de sulfure de rhénium (correspondant à 0,15 mg de rhénium élément) 9,6 mg de la gélatine, 7mg de l'acide ascorbique (antioxydant), 37,4 µl d'acide chlorhydrique concentré, Eau pour préparation injectable qsq 1ml.</p> <p>Flacon B : -lyophilisat stérile et apyrogène -3mg du pyrophosphate de sodium (réducteur) -0,5 mg du chlorure d'étain (réducteur) -Une monographie de figure à la pharmacopée européenne. [17]</p>	<p>-Usage diagnostique :</p> <p>-Lymphographie pour la visualisation du système lymphatique régional</p> <p>-Exploration digestive (scintigraphie gastro-œsophagienne). [24]</p>	<p>L'administration d'anesthésiques locaux ou de hyaluronidase avant l'injection de la préparation marquée perturbe la captation par le système lymphatique. [24]</p>

Tableau 18 : Résumé des caractéristiques de Nanocis®

- Condition de préparation et de conservation :

Le lyophilisat du flacon B est dissous directement dans son flacon d'origine par 2 ml d'eau pour préparations injectables.

Un volume déterminé de cette solution (0,5ml) est ensuite introduite dans le flacon A.

Une solution de pertechnétate [^{99m}Tc] de sodium fraîchement éluée (350 à 5550 MBq dans 1 à 2 ml de NaCl 0,9%) est introduite dans le flacon A.

Le flacon A est ensuite placé dans un bain sec à 100°C, durant 15 à 30 minutes, puis refroidi.

- Remarque :

L'introduction de 0,7 ml du flacon B dans le flacon A (expérience des auteurs) et la réalisation de la préparation dans un volume réactionnel le plus faible possible, permettent d'obtenir de meilleurs rendements de marquage.

Lors de toutes les étapes de la préparation, il faut veiller à ajuster correctement les volumes pour éviter l'introduction d'air dans la préparation. La présence d'oxygène altère en effet la qualité de la réaction de marquage.

Avant préparation, le flacon doit veiller à ajuster. ^[17]

h. HMDP (Hydroxyméthylène diphosphonique) :

Presentation	Indications	Interactions médicamenteuses
<p>-Lyophilisat stérile et apyrogène -Egalement nommé oxidronate de sodium et noté HMDP ou HDP</p> <p>Composition :</p> <p>Oxidronate (vecteur).....3mg</p> <p>Chlorure stanneux (réducteur).....0, 45mg</p> <p>Acide ascorbique (antioxydant).....0,75mg</p> <p>Chlorure de sodium.....10mg</p> <p>-Aucune monographie ne figure à la pharmacopée européenne. [17]</p>	<p>-Usage diagnostique</p> <p>-la scintigraphie du squelette (osseuse). [25]</p>	<p>-Une diminution de la fixation osseuse : diphosphonates, des chélateurs, des tétracyclines, d'autres médicaments contenant du fer.</p> <p>-Une accumulation particulièrement élevée dans le foie : médicaments contenant de l'aluminium. [25]</p>

Tableau 19 : Résumé des caractéristiques d'Ostéocis® (HMDP)

• Condition de préparation et de conservation :

le lyophilisat est dissous directement dans son flacon d'origine par un volume déterminé (de 6 à 10 ml) de solution de pertechnétate de sodium contenant l'activité nécessaire au nombre d'exa souhaité (maximum 11000 MBq). Le flacon doit être agité mécaniquement pendantes 10 minutes.

La trousse et la préparation doivent être conservées entre + 2°C et +8°C (2 ans pour la trousse)

La préparation doit être utilisée dans les 8 heures. [17]

IV. Appareillage et Techniques :

1. Mesure de la radioactivité :

a. Activimètre :

L'activimètre est utilisé pour la mesure d'activité de sources radioactives liquides ou solides, de volumes variables, contenues en général dans des flacons ou des seringues.



Figure 10: Activimètre

C'est un système de mesure constitué :

- D'une chambre d'ionisation à puits
- D'une alimentation haute tension stabilisée
- D'un électromètre pour la mesure de l'intensité du courant d'ionisation
- D'une électronique de calcul de l'activité
- D'un dispositif d'affichage parfois complété d'une imprimante. [4]

a.1. Principe :

L'activimètre comporte une chambre d'ionisation qui fait partie du groupe des compteurs à gaz. Cette chambre d'ionisation est constituée d'une enceinte le plus souvent cylindrique remplie de gaz et d'une électrode centrale, isolée électriquement

et portée à un potentiel positif, l'anode. La partie externe constitue la cathode. (Figure 10)

Le gaz est soumis à l'action d'un champ électrique entretenu par une différence de potentiel de 60 à 300 volts (tension de polarisation). L'interaction rayonnement-gaz provoque l'ionisation des molécules gazeuses. Les ions positifs et les électrons sont collectés par les électrodes. Le courant électrique débité par le détecteur est fonction de la nature et de l'intensité des rayonnements incidents.

Les détecteurs conçus pour la mesure de l'activité des radio-pharmaceutiques se présentent en général sous la forme d'un cylindre creux en son centre, un puits, au fond duquel est disposé le produit radioactif. L'enceinte hermétiquement close maintient de l'air ou un gaz rare sous pression. La configuration cylindrique de la chambre d'ionisation permet d'obtenir une excellente efficacité de détection (proche de 4π stéradians) tout en minimisant le facteur de géométrie-variation de réponse due aux types de contenants et aux larges gammes de volumes. Ce type de chambre d'ionisation et son électronique associée porte le nom d'activimètre (dose calibrator).

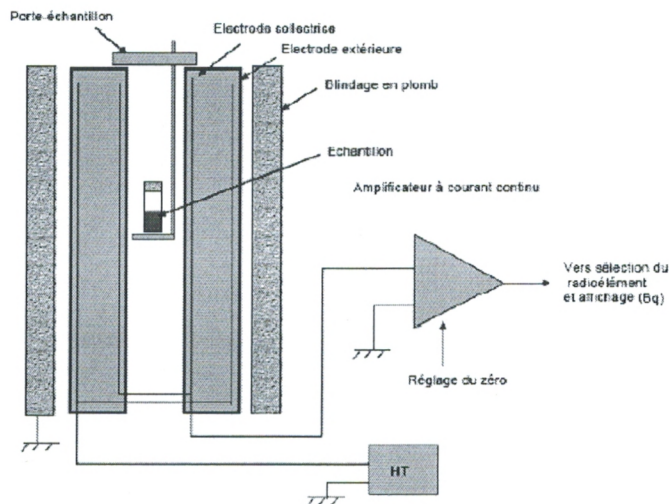


Figure 11: Coupe d'un activimètre

a.2. Contrôle de qualité :

a.2.1. Contrôle de qualité interne :

Ces contrôles doivent être réalisés en l'absence de toute source radioactive à proximité de l'activimètre.

- Mouvement propre :

Cette vérification du mouvement propre permet de s'assurer que le puits et le porte-échantillon de la chambre d'ionisation ne sont pas contaminés. Cette vérification est à faire tous les matins avant d'effectuer les mesures.

- Zéro électronique :

Le zéro électronique correspond au signal mesuré lorsque l'entrée de l'électromètre est court-circuitée (vérification du réglage des circuits électroniques d'amplification et de mesure).

En cas de dysfonctionnement du zéro électronique, il est nécessaire de faire réviser l'appareil par le constructeur.

C'est un test quotidien, avant toute mesure.

- Tension de polarisation :

La « tension de référence » correspond à la valeur de la tension de polarisation de la chambre d'ionisation, c'est à dire la tension aux bornes de la chambre. Compte-tenu du principe de fonctionnement de ces détecteurs, cette valeur peut fluctuer à l'intérieur de limites propres à chaque type de chambre spécifiées par le constructeur. C'est un test quotidien, avant toute mesure.

Si le résultat du test se trouve en dehors des spécifications, les mesures d'activités effectuées dans ces conditions seront fausses. Il est alors nécessaire d'effectuer une réparation.

- Stabilité au cours du temps (fidélité) :

La constance (ou fidélité) caractérise l'aptitude de l'activimètre à conserver ses caractéristiques métrologiques constantes au cours du temps. Les sources de

contrôle permettent de déceler une variation de réponse qui peut être due à une dérive de l'électronique ou à une diminution de sensibilité du détecteur (microfuite de gaz par exemple).

C'est un test à réaliser à réception de l'activimètre, quotidiennement pour ^{99m}Tc et ^{131}I et mensuellement pour les autres.

- Test de géométrie :

Les chambres d'ionisation à détecteur puits se montrent peu sensibles à la géométrie de la source radioactive. Il est malgré tout recommandé de vérifier, ne serait qu'une fois, comment l'appareil réagit à des solutions radioactives placées dans des flacons ou dans des seringues, sous des volumes variables.

C'est un test à réaliser à réception de l'activimètre.

- Linéarité :

Ce test permet de vérifier qu'il existe bien une relation linéaire entre l'activité de l'échantillon et l'intensité du courant d'ionisation.

C'est un test annuel.

- Répétabilité :

C'est l'écart de l'accord entre les résultats de mesures successives lorsqu'on applique la totalité des conditions de mesure suivantes : même observateur, même mode opératoire, même conditions d'utilisation, répétition sur une courte période de temps.

C'est un test annuel.

- Reproductibilité :

C'est l'écart de l'accord entre les résultats de mesures successives lorsque certaines conditions de mesure varient. Dans le cas d'un activimètre, ce paramètre est étudié en repositionnant successivement la même source radioactive dans la chambre puits et en relevant les valeurs affichées par l'appareil.

C'est un test annuel.

a.2.2. Contrôle de qualité externe :

Le contrôle de qualité externe d'un activimètre doit être réalisé par un organisme indépendant. L'étalonnage de l'activimètre pour un radionucléide donné et la validité de la méthode seront contrôlés. Les tests inter-laboratoires organisés par le Laboratoire National Henri Becquerel (LNHB) sont proposés comme contrôle de qualité externe.

b. Lecteurs de radiochromatogrammes et d'électrophorégrammes :

b.1. Radiochromatographes de type scanner :

(Une sonde NaI qui se déplace sur la plaque)

Sur le plan chronologique, ils sont les premiers du marché. Ce type d'appareil est constitué de trois parties :

- Un détecteur de radioactivité et son électronique associée.
- Un plateau mobile porte-échantillon qui se déplace à vitesse constante sous le détecteur.
- Un enregistrement x, t qui visualise le graphe de la radioactivité en fonction de sa position sur le support : c'est la le radiochromatogramme ou l'électrophorégrammes.

Un détecteur NaI (TI) sera réservé aux seuls émetteurs x, γ comme ^{99m}Tc , ^{111}In , ... La résolution spatiale dépend, entre autres, de la collimation.

Il est nécessaire de trouver un compromis entre la taille du cristal qui est directement liée à l'efficacité de détection, le blindage, la collimation et enfin le prix. Ne sont en fait retenus que des cristaux de petite taille, dotés de collimateurs réservés aux rayons x et aux γ de faible énergie. ^[17]

b.2. Radiochromatographes à ligne retard :

Apparus sur le marché depuis le début des années 1980, les lecteurs à ligne retard tendent à supplanter les appareils de type scanner. Ils offrent une bien meilleure sensibilité, une excellente résolution spatiale et surtout apportent un gain de temps, qui peut aller jusqu'à un facteur 100.

Le détecteur à gaz fonctionne en régime Geiger-Muller sous une tension se 1400 volts environ. Le gaz de remplissage est constitué d'argon (90%) et de méthane (10%) qui circule dans le détecteur ouvert sous un flux de 0,5 litre par minute. La fenêtre est généralement longue de 200 à 250 mm et large de 15 mm, ce qui permet de recouvrir la totalité du chromatogramme ou électrophorégramme.

Ces dispositifs possèdent d'une part, une très haute résolution spatiale (2 mm pour le ^{99m}Tc) et une grande sensibilité (1,5 à 5 % pour le ^{99m}Tc) et d'autre part, les logiciels fournis permettent le traitement des données (soustraction du bruit de fond, intégration des pics) ainsi que le stockage informatique des résultats. Ces systèmes sont cependant relativement chers. ^[17]

c. Les source d'erreurs :

c.1. Mouvement propre :

En l'absence de tout échantillon radioactif, un dispositif de mesure de la radioactivité donne un signal très faible mais parfaitement détectable : c'est ce qu'on appelle le mouvement propre (MP). La capacité d'un appareil de mesure à détecter de faibles activités se trouve directement liée à l'importance du mouvement propre. Plus il est élevé, plus l'incertitude sur les mesures de faibles activités augmente. D'où l'importance de bien connaître le mouvement propre des appareils de mesure à défaut de bien le maîtriser.

- **Le mouvement propre a essentiellement trois origines :**

- Il provient tout d'abord de l'appareil lui-même : la chaîne de mesure débite de faibles courants parasites connus sous le nom de bruit de fond. On le rencontre de

façon constante dans tous les appareils de mesure et en particulier ceux qui utilisent l'énergie électrique.

-En second lieu, il existe une radioactivité ambiante (naturelle ou artificielle)

-Enfin, une très faible part du rayonnement cosmique arrive à traverser l'atmosphère et apporte sa contribution au mouvement propre. [13]

c.2. Temps mort et pertes de comptage :

Quelles que soient les qualités du détecteur et de l'électronique associée, la chaîne de comptage ne peut intégrer toutes les informations qui lui viennent de la source radioactive. La rapidité de sa réponse a des limites. Le temps qui doit séparer deux événements successifs pour qu'elle les prenne en compte est appelé temps mort. En delà de cette valeur minimale, la chaîne n'est plus en mesure de distinguer les événements qui se succèdent. Certains événements échappent à la mesure, il y a des pertes de comptage. La probabilité de voir ce phénomène se manifester est liée à la nature même de la décroissance radioactive. Négligeable pour les faibles sources, il va prendre de l'ampleur au fur et à mesure de l'augmentation de l'activité.

c.3. Géométrie de comptage :

La géométrie de comptage indique, d'une manière générale, la relation spatiale qui existe entre la source radioactive et le détecteur. Ce terme englobe aussi bien la géométrie de la source elle-même, que sa position par rapport au détecteur ou encore la géométrie de la zone de détection.

Seul le rayonnement émis sous un angle solide Ω atteindra la zone de détection. [17]

$$\Omega = \frac{\pi R^2}{d^2}$$

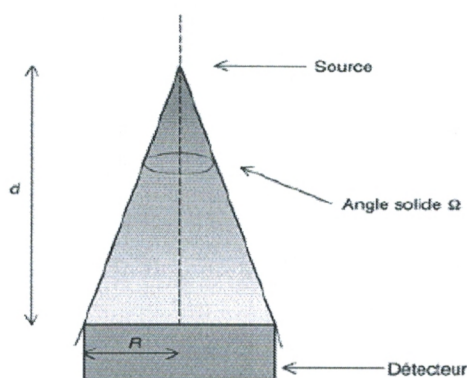


Figure 12 : Géométrie de détection pour une source radioactive ponctuelle.

2. Techniques chromatographiques :

a. Chromatographie de partage:

a.1. Principe :

Elle est fondée sur la différence de solubilité des substances à séparer dans deux fluides parfaitement non miscibles. Un des fluides est un liquide (en général eau) retenu sur un support inerte et constitue la phase stationnaire. La phase mobile est également liquide (solvant hydrophobe).^[26]

C'est donc une chromatographie liquide-liquide.

a.2. Mode opératoire et résultats :

Elle est mise en pratique en chromatographie sur papier de cellulose qui peut être modifié (siliconé ; pour accroître son inertie). Il suffit de déposer une goutte d'eau sur le papier.

La chambre de développement est une cuve de verre sur laquelle repose un couvercle dont le rôle est d'assurer une étanchéité parfaite et d'éviter toute évaporation.

Le dépôt est ponctuel et porte sur une petite quantité d'échantillon (quelques microlitres). Il s'effectue à l'aide d'une aiguille de seringue ou mieux d'une pipette pasteur, à usage unique.

Les taches ou spots ainsi formés sont séchés par un courant d'air chaud et le solvant évaporé afin d'éviter une diffusion trop importante et d'obtenir une concentration homogène répartie sur la surface la plus petite possible.

La feuille de papier ainsi chargée est introduite dans la cuve. Elle y reste au moins 1 h 30 jusqu'à ce que les vapeurs imprègnent toute la cellulose et que l'équilibre soit réalisé.

A l'issue de ce temps d'équilibre, l'extrémité de la feuille qui porte le dépôt est mise en contact avec le solvant (le dépôt n'est pas en contact direct avec le solvant). Le développement est réalisé par migration de la phase mobile par capillarité verticale ascendante ou descendante sur 10 à 15 cm. Le développement peut durer plusieurs heures. [17]

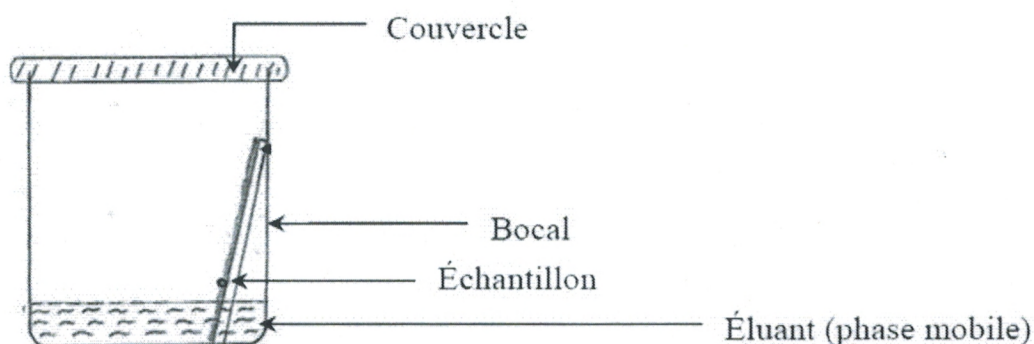


Figure 13 : Schéma de montage de chromatographie de partage

La révélation se fait par détection de la radioactivité directement sur le support séché. Une bonne séparation est obtenue lorsque les pics sont fins et gaussiens et lorsqu'ils ont des rétentions différentes. [17]

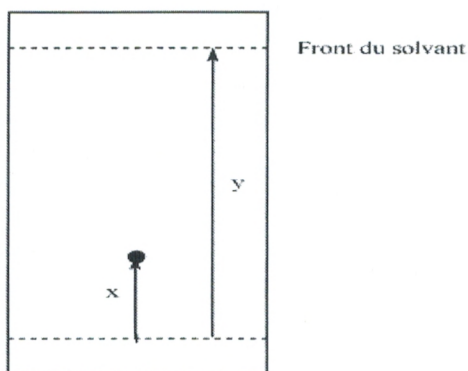


Figure 14 : Migration sur le support

R_f : rapport frontal

Y : distance de migration de la phase mobile du dépôt jusqu'au fond.

X: distance de migration du produit depuis le point de dépôt.

$$R_f = x/y$$

Le R_f est toujours inférieur ou égal à 1. [26]

b. Chromatographie sur couche mince (CCM) :

b.1.CCM standard :

Elle représente **la technique la plus utilisée dans le contrôle radiochimique** des produits radio-pharmaceutiques que ce soit sous sa forme traditionnelle TLC (Thin Layer Chromatography) ou plus récente, ITCL (Instant Thin Layer Chromatography) et HPTLC (High Precision Thin Layer Chromatography).

➤ **Principe :**

La chromatographie sur couche mince CCM fait appel aux phénomènes d'adsorption, éventuellement de partage ou d'échanges d'ions, voire des combinaisons de ces mécanismes. C'est donc une chromatographie liquide-solide. [26]

L'adsorbant est fixé sur différents types de support.

➤ **Types d'adsorbants :**

La silice, kieselguhr, à l'alumine et la cellulose que l'on se procure prêt à l'emploi, étalé en couche régulière de 100 à 300 µm d'épaisseur.

➤ **Mode opératoire et résultats :**

Le dépôt est ponctuel et porte sur une petite quantité d'échantillon (1 à 5 µl). Le dépôt doit se faire en maintenant une pipette capillaire perpendiculairement à la plaque pour qu'il se vide tout seul.

On utilise une cuve fermée pour assurer une bonne saturation par le solvant. La saturation de l'atmosphère de la cuve demande 1 heure.

Le développement est réalisé par la migration de la phase mobile par capillarité ascendante sur 10 à 15 cm. (Les dépôts ne sont pas en contact avec les solvants). Le développement ne dure qu'une dizaine de minutes.

La révélation se fait de la même façon que la chromatographie sur papier.

b.2.ITLC :

La chromatographie ITLC a été développée pour répondre à un besoin, celui de posséder un outil simple et une réponse très rapide dans l'analyse radiochimique des produits radio-pharmaceutiques.

C'est la technique la plus employée dans le contrôle radiochimique des produits technétiés.

➤ **Mode opératoire et résultats :**

L'ensemble se présente sous la forme d'une mince feuille de fibres de verre ou de papier chromatographique imprégnés sur les deux faces d'une couche de gel de silice.

Les conditions de dépôt et de saturation de la cuve sont identiques à celle de la CCM standard. Le développement ne dure que quelques minutes.

La méthode initiale prévoyait de couper en deux la feuille chromatographique après séchage, et de compter chaque morceau dans un détecteur approprié (chambre d'ionisation ou NaI (Tl)) ce qui limitait son application à des composés de $R_f = 0$ et $R_f = 1$.

Par la suite, l'usage de radiochromatographes performants a élargi son champ d'action. Mais malgré cette nouvelle possibilité, la chromatographie ITLC est une méthode de médiocre résolution dont il faut bien connaître les limites.

b.3. HPTLC :

La technique HPTLC dénomination qui correspond à une CCM haute résolution, ou il y a une combinaison de toutes les améliorations dans quasiment tous les domaines : diversification des adsorbants, plus performantes.

Avec un adsorbant classique comme le gel de silice, HPTLC a apporté des particules plus fines et une granulométrie nettement moins dispersée ce qui entraîne une augmentation d'un facteur 10 à 100 dans le nombre équivalent de plateaux théoriques. On notera aussi des plaques plus petites (5×5 cm), des dépôts de volume réduit (1 µL), des spots de très faible diamètre (1 à 2 mm), des distances de migrations plus courtes (2 à 6 cm) et de temps de migrations limités (2 à 20 min). [17]

c. Chromatographie liquide haute performance (HPLC) :

La chromatographie en phase liquide à haute performance désignée par **HPLC** (*high performance liquid chromatography*) est une amélioration de la chromatographie en phase liquide, dans laquelle la phase mobile est utilisée sous haute pression. L'utilisation de la haute pression améliore l'efficacité des séparations et réduit fortement les temps d'analyse.

➤ Principe :

L'échantillon à analyser est poussé par un liquide (appelée phase mobile) dans une colonne remplie d'une phase stationnaire de forte granulométrie (les "grains" sont de très petite taille). Le débit d'écoulement de la phase mobile est élevé ce qui entraîne une augmentation de la pression dans le système. Ce débit élevé diminue le temps nécessaire pour séparer les composants le long de la phase stationnaire. La forte granulométrie de la phase stationnaire permet une séparation optimale des composants. En effet, pour un même volume de phase stationnaire la surface d'échange augmente si les "grains" qui la composent sont de diamètre plus petit. Les pics obtenus sont plus étroits donc la résolution et la sélectivité sont améliorées (les pics sont bien séparés, on peut donc bien les différencier), le seuil de détection est également plus bas (des pics étroits et hauts sont plus faciles à isoler

du bruit de fond que des pics larges et bas). La combinaison de ces qualificatifs, rapidité, résolution et sélectivité élevées, conduit à l'appellation "haute performance".

d. Extraction sur phase solide (SPE) :

➤ Principe :

Le but est ici de fixer les molécules sur un adsorbant puis de les récupérer par élution à l'aide d'un solvant approprié. On se rapproche plus d'une technique de purification ou de concentration.

Le corps des cartouches utilisées est en règle générale en polypropylène, rarement en verre. Les adsorbants constituant la phase stationnaire sont de nature assez diverse. Comme dans la chromatographie d'adsorption, les *silices greffées* sont les plus courantes, telles les C18 apolaires ou les aminopropyl (NH₂) polaire ou échangeuse d'ions selon le pH.

➤ Mode opératoire et résultat :

L'utilisation de ces cartouches se fait en plusieurs étapes :

- Conditionnement ou solvatation* : sert à mouiller la phase avec un solvant
- Equilibration* : étape non systématique qui permet d'éliminer l'excédent de solvant de conditionnement par rinçage
- Rétention* : le dépôt de l'échantillon et son passage sur l'adsorbant, entraînant la fixation de composés ciblés
- Lavage* : seuls les composés ciblés restent fixés et les autres sont éliminés.
- Elution* : dernière étape qui permet de récupérer les molécules précédemment fixées. ^[17]

Techniques chromatographiques		Avantages	Inconvénients
Chromatographie de partage		efficace, maniable et de cout peu élevé	faible capacité et développement est très long
CCM	CCM standard	résolutive, efficace, maniable et assez rapide	cout plus élevé que la chromatographie sur papier
	ITLC	outil simple et une réponse très rapide dans l'analyse radiochimique	médiocre résolution
	HPTLC	améliorer la CCM standard réponses rapides et spécifiques dans les contrôles radiochimiques.	/
Extraction sur phase solide (SPE)		Rapide	technique empirique qui n'a pas la finesse des techniques chromatographiques proprement dites.

Tableau 20 : Avantages et inconvénients des différentes méthodes chromatographiques

3. Techniques biologiques :

a. Contrôle de stérilité :

Bien que difficile à mettre en place, ces contrôles demeurent néanmoins nécessaires pour l'utilisateur car les préparations radio-pharmaceutiques réalisées à l'hôpital sont essentiellement des préparations injectables multidoses dépourvues de substance antimicrobienne. Lors de la réalisation de ces tests, il est nécessaire de prendre un certain nombre de précautions en matière de radioprotection afin de limiter l'irradiation et la contamination du personnel.

➤ Principe :

La méthode de contrôle préconisée par la pharmacopée pour les produits radio-pharmaceutiques est la **filtration sur membrane**. Cette méthode permet de rencontrer sur un filtre l'ensemble des micro-organismes présents dans la préparation mais elle est peu adaptée pour les préparations faites au quotidien.

En pratique on préfère un ensemencement direct des milieux de cultures à partir d'une petite quantité de la préparation à tester.

➤ Nombre et fréquence :

Le nombre et la fréquence des contrôles seront définis en fonction du type de préparation réalisé et des conditions opératoires. Il paraît intéressant de tester au minimum le premier éluat de chaque générateur et quelques préparations prises au hasard parmi l'ensemble des préparations faites dans le service.

➤ Résultats :

L'identification du germe donne souvent une indication sur l'origine et les conséquences de la contamination. Il importe de prendre les mesures nécessaires vis-à-vis du (ou des) malade(s) qui ont reçu le radio-pharmaceutique.

Lors de l'envoi d'un échantillon au laboratoire de bactériologie, il faut prendre un certain nombre de précautions en termes de radioprotection et notamment s'assurer de l'absence de radioactivité résiduelle sur l'échantillon envoyé. Selon la période du radioélément, le délai d'attente pour décroissance peut être un handicap et cela

souligne tout l'intérêt de disposer d'un minimum de moyens pour effectuer les tests de stérilité au sein de l'unité de radiopharmacie. [17]

➤ Inconvénients :

Le contrôle de stérilité des produits radio-pharmaceutiques sont délicats à réaliser car la taille des lots est généralement réduite et la péremption courte.

➤ Remarques :

Pour les produits radio-pharmaceutiques, la libération du lot devant être effective avant de connaître le résultat du test de stérilité, la Pharmacopée européenne préconise la libération paramétrique.

- ✓ L'irradiation gamma ou beta constitue une méthode de stérilisation intéressante mais la dose délivrée doit être au moins égale à 25 kGy. Dans le cadre des préparations radio-pharmaceutiques, cette valeur est difficilement atteinte et c'est pourquoi il est impératif de travailler de façon aseptique.
- ✓ Bien que les milieux avec lesquels on travaille ne soient pas propices au développement des micro-organismes, la dose délivrée est généralement très insuffisante pour garantir la stérilité de la préparation. A titre indicatif, une activité de 555 MBq de ^{99m}Tc délivre une dose de 10 Gy sur 8 heures.
- ✓ Ce type de contrôle doit se faire obligatoirement dans un environnement stérile mais si on souhaite également évaluer les conditions aseptiques de préparation, on pourra réaliser l'ensemencement dans les conditions les plus favorables à savoir directement dans l'enceinte de préparation sur la solution restante de la préparation du jour.
- ✓ Pour chaque prélèvement, il faut si possible conserver une fraction de l'échantillon afin de pouvoir refaire un test en cas de doute ou de résultat positif.

b. Recherche des pyrogènes : test LAL par gélification

Les préparations radio-pharmaceutiques nécessitent un test de recherche des pyrogènes. La méthode la plus ancienne est la recherche des pyrogènes chez le

lapin mais, dans certains cas, il est possible et même recommandé d'utiliser le test LAL (lysate d'amœbocytes de limule).

Le test LAL est un test *in vitro* qui est relativement facile à mettre en œuvre et peu onéreux par rapport à l'installation et la gestion d'une animalerie. Son délai de réponse est court et sa sensibilité est 10 à 50 fois plus importante que celle du test des pyrogènes sur le lapin.

Les pyrogènes sont des substances qui provoquent une augmentation de la température. L'origine de ces substances est diverse mais il s'agit le plus fréquemment d'endotoxines. Les endotoxines sont des lipopolysaccharides (LPS) présents dans la membrane externe des bactéries à Gram négatif.

La méthode originale est la méthode par gélification, il s'agit d'une méthode relativement simple, rapide (environ 1 heure), et qui nécessite beaucoup d'équipement.

➤ Principe :

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

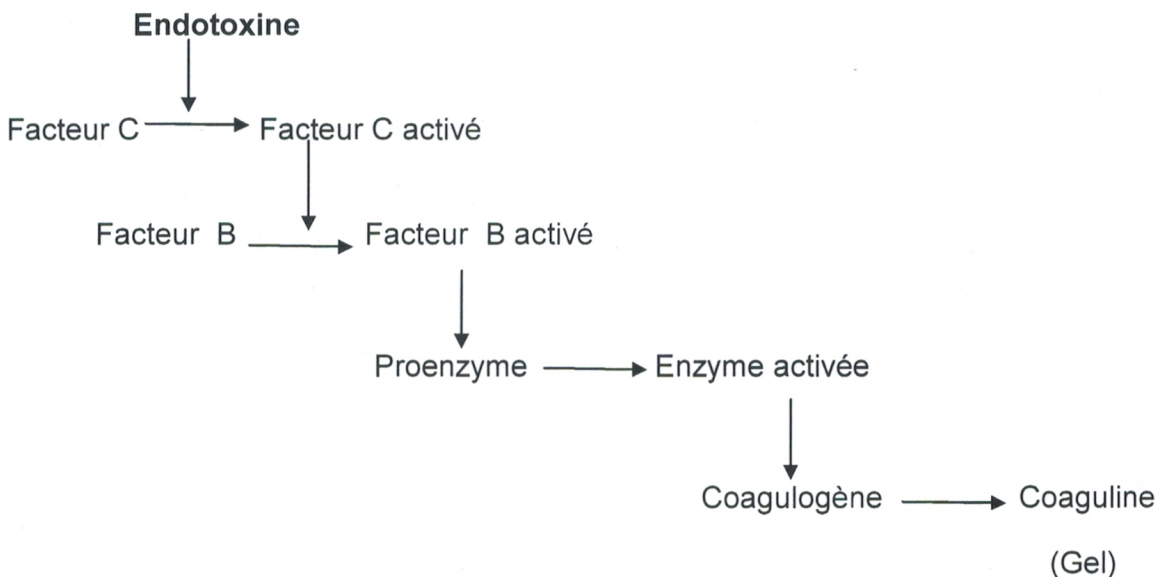


Figure 15 : L'effet de l'endotoxine sur les réactions enzymatiques du lysat d'amœbocytes

➤ Résultats :

Après une incubation de 60 ± 2 min à $37 \pm 1^\circ\text{C}$, on effectue une lecture visuelle en observant la consistance du gel après un retournement délicat du tube à réaction à 180° . Un résultat est considéré comme positif s'il y a formation d'un gel et s'il reste ferme et adhère quelques instants à la paroi du tube après retournement. L'absence de formation de gel ou une gélification incomplète est considérée comme résultat négatif. ^[17]

IV. Contrôle de qualité des produits radio-pharmaceutiques :

1. Les principales phases de contrôle de qualité des produits radio-pharmaceutiques :

La sécurité et l'efficacité des radio-pharmaceutiques nécessitent un contrôle de qualité. Leur contrôle est d'autant plus important qu'elles peuvent parfois, du faite de leur complexité, conduire à une non-qualité (exemple : présence d'isotope libre) ayant pour conséquence l'annulation ou l'impossibilité d'interpréter le l'examen obligeant sa réitération, une irradiation supplémentaire du patient et un diagnostic différé.

a. Contrôles physiques :

➤ Identification de l'isotope :

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

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

➤ Pureté radionucléidique

La pureté radionucléidique est définie par le rapport, exprimé en pourcentage, de la radioactivité du radionucléide considéré à la radioactivité totale de la source. Ces contrôles permettent de mettre en évidence des erreurs d'isotope, la présence d'impuretés (^{99}Mo dans $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{202}Tl dans ^{201}Tl , ^{124}I dans ^{123}I ,...) qui auraient comme conséquences des irradiations anormalement élevées du patient et des images de mauvaise qualité liées aux caractéristiques des impuretés.

La contamination par les impuretés doit être aussi faible que possible (par exemple seulement 0,1 % de la radioactivité ^{99}Mo doit se trouver dans une solution de $^{99\text{m}}\text{Tc}$)

$$\frac{\text{isotope considéré}}{\text{isotopes présents}} = \%$$

➤ **Activité de la source**

L'activité de la source est mesurée à l'aide d'appareillage calibré et étalonné (activimètre). Du fait du principe de la radioactivité, l'activité d'une source est toujours définie pour un instant donné.

➤ **Concentration radioactive**

La concentration radioactive est définie par la radioactivité d'un nucléide rapportée à l'unité de volume de la solution dans laquelle il se trouve. Elle s'exprime en Bq/L.

➤ **Radioactivité spécifique**

La radioactivité spécifique est définie par la radioactivité d'un nucléide rapportée à l'unité de masse de l'élément ou de la forme chimique considérée. C'est une caractéristique qui doit être très précisément déterminée dans les explorations fonctionnelles visant à quantifier les sites récepteurs ou transporteurs, les enzymes. Elle s'exprime en Bq/kg. ^[1]

b. Contrôles chimiques :

➤ **Pureté radiochimique**

La pureté radiochimique est définie par le rapport, exprimée en pourcentage, de la radioactivité du radionucléide considéré, qui se trouve présent dans la source sous la forme chimique indiquée, à la radioactivité totale de ce même radionucléide présent dans la source.

$$\frac{\text{espèce chimique radiomarquée considérée}}{\text{toutes les espèces chimiques radiomarquées}} = \%$$

Les impuretés, par leur comportement biologique différent, peuvent entraîner une irradiation non désirée du patient et des images de mauvaise qualité gênant l'interprétation des examens.

Dans le cas des préparations technétiées, les impuretés radiochimiques peuvent être:

<u>Impuretés</u>		<u>Provenances</u>
Le pertechnétate libre ($^{99m}\text{TcO}_4^-$)		Qui n'a pas été réduit par l'étain et/ou qui provient de la réoxydation du ^{99m}Tc réduit
Le technétium réduit et hydrolysé ($^{99m}\text{Tc-R}$)	Les colloïdes d'étain et de ^{99m}Tc	Formés en présence de ^{99m}Tc et d'hydroxyde d'étain après hydrolyse de ce dernier
	Le ^{99m}Tc -dioxyde	Formé par hydrolyse du ^{99m}Tc réduit
Le complexe secondaire hydrophile dans les préparations d'HMPAO technétiées		Stabilité limitée à 30 minutes

Tableau 21 : Les impuretés des préparations technétiées

Les impuretés radiochimiques, souvent mal identifiées, sont difficiles à mettre en évidence.

➤ **Pureté chimique**

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

C'est le cas de la recherche et de la quantification d'aluminium dans les éluats de générateurs de technétium qui pourrait, en plus de sa propre toxicité entraîner une altération de la qualité des préparations.

➤ **pH :**

Pour chaque radio-pharmaceutique, il existe un intervalle de pH dans lequel la stabilité du produit est optimale. Un pH inadéquat peut entraîner la formation d'espèces chimiques indésirables (hydroxydes insolubles...)

➤ **Isotonicité :**

Les préparations radio-pharmaceutiques injectables doivent répondre aux critères d'isotonicité. [9]

c. Contrôles biologiques :

➤ **Stérilité :**

Une adaptation de la monographie «Stérilité» de la Pharmacopée Française doit être réalisée pour les médicaments radio-pharmaceutiques.

En raison des faibles volumes des préparations radio-pharmaceutiques, il est difficile de respecter le rapport 1/10 des volumes (échantillon / milieu de culture) et seules quelques gouttes de préparations peuvent être réservées à ces contrôles.

Même si les résultats de ces essais de stérilité ne sont obtenus qu'à *posteriori*, leur mise en œuvre est nécessaire, permettant de s'assurer du respect des bonnes pratiques de préparation et de l'absence de toute contamination microbiologique.

➤ **Apyrogénicité :**

L'essai d'apyrogénicité est également un essai à *posteriori*. L'essai officiel de la pharmacopée, réalisé chez le lapin, est difficile à mettre en œuvre en pratique et peut être remplacé par un essai in vitro de la pharmacopée mettant en œuvre le lysat d'amoebocytes de limule mieux adapté aux produits radio-pharmaceutiques. [9]

d. Contrôles galéniques :

➤ Caractères organoleptiques :

- Couleur (un changement de couleur peut être le témoin d'une radiolyse)
- Aspect, présence anormale de particules.

➤ Forme galénique :

La qualité de certaines explorations ou de certains traitements dépend de la forme galénique du produit radio-pharmaceutique. C'est le cas des macroagrégats d'albumine humaine utilisés en exploration pulmonaire dont la taille conditionne la qualité de l'examen. [1]

2. Contrôle du générateur $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$:

On effectue deux éluations, la première à l'arrivée du générateur dont l'éluat est composée essentiellement du Technétium froid et c'est à partir du deuxième éluat que le contrôle de qualité du générateur est réalisé.

a. Rendement d'éluution :

Le rendement d'éluution représente le rapport de l'activité $^{99\text{m}}\text{Tc}$ éluee au temps t, à l'activité $^{99\text{m}}\text{Tc}$ présente au même instant t dans la colonne, encore appelée activité éluable :

$$R(t) = \frac{A_2^E(t)}{A_2^C(t)}$$

Le rendement d'éluution est fonction de l'activité ^{99}Mo de la colonne, du degré d'oxydation du $^{99\text{m}}\text{Tc}$, de la taille de la colonne, du rapport de la quantité de ^{99}Mo à celle d'alumine, du pH, du volume de l'éluant, de la dynamique d'éluution.

Le calcul du R(t) nécessite la connaissance de deux paramètres :

1. $A_2^C(t)$ activité $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dans la colonne au temps t.
2. $A_2^E(t)$ activité $^{99\text{m}}\text{Tc}$ éluee à t.

La valeur du rendement d'éluat $R(t)$ et son évolution dans le temps permettent, dans une certaine mesure, d'apprécier la qualité du générateur et d'en déduire celle de l'éluat. Il constitue un paramètre important dans le contrôle de qualité du générateur. [27]

b. Contrôle de l'activité du générateur :

Placer un générateur à quelques centimètres d'un détecteur de radioactivité (un babyline par exemple) et relever le chiffre affiché. D'un générateur à l'autre, la valeur obtenue sera sensiblement la même si les paramètres suivants restent constants :

- géométrie de mesure ;
- jour et heure de la mesure ;
- activité ^{99}Mo nominale du générateur;
- temps écoulé depuis la dernière élution.

Il est certain que ce type de mesure n'a qu'un caractère indicatif mais permet avec d'autres paramètres, comme l'activité de l'éluat, d'avoir une idée assez précise de l'activité ^{99}Mo de la colonne.

c. Activité spécifique :

L'activité spécifique correspond au rapport de l'activité $^{99\text{m}}\text{Tc}$ à la masse globale de technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc} + ^{99}\text{Tc}$). Compte tenu de sa longue période ($2,14 \cdot 10^5$ ans), on admet que le ^{99}Tc est stable dans les calculs suivants. Tant au niveau de la colonne que dans l'éluat, on considère que le degré d'oxydation du technétium est le même, que l'on soit en présence de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ou ^{99}Tc . Ceci est une hypothèse acceptable. Il en résulte que le ^{99}Tc et le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sont élués ensemble avec le même rendement d'élution.

c.1. Activité spécifique dans la colonne de générateur :

La mesure directe de l'activité spécifique du technétium dans la colonne n'est pas réalisable. En revanche, on peut l'obtenir par un calcul.

c.2. Activité spécifique de l'éluat :

L'activité spécifique de l'éluât varie en fonction du temps selon la relation

$$As(t) = As(t_0) \cdot e^{-\lambda_2 \cdot \Delta t}$$

Où $As(t_0)$ est l'activité spécifique de l'éluât au temps t_0 de l'éluât, ou, ce qui revient au même, l'activité spécifique dans la colonne au même instant t_0 . Le graphe ci-dessous montre une plus forte diminution de l'activité spécifique au cours du temps dans un éluât que dans la colonne. Il est donc préférable au dernier moment et d'utiliser l'éluât rapidement.

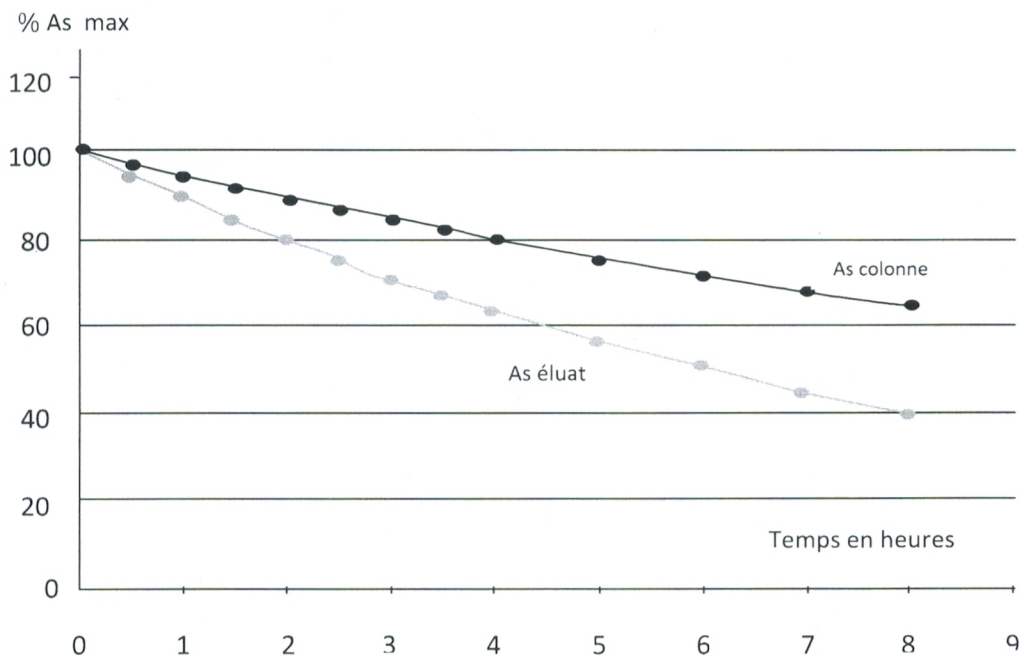


Figure 14 : Evolution de l'activité spécifique dans la colonne et dans l'éluât.

d. Identification du radionucléide ^{99}Mo :

Le ^{99}Mo est un radionucléide de 66 heures de période qui se désintègre par émission β^- , γ .

$$E_{\beta^- 1\text{max}} = 436 \text{ KeV (16,6\%)}$$

$$E_{\beta^- 2\text{max}} = 1\,214 \text{ KeV (82\%)}$$

À l'équilibre avec le ^{99m}Tc , l'émission γ est la suivante :

$$E_{\gamma 1} = 140 \text{ KeV (90,5 \%)} \quad E_{\gamma 4} = 739 \text{ KeV (12,3 \%)}$$

$$E_{\gamma 2} = 181 \text{ KeV (6 \%)} \quad E_{\gamma 5} = 778 \text{ KeV (4,4 \%)}$$

$$E_{\gamma 3} = 366 \text{ KeV (1,2 \%)} \quad E_{\gamma 6} = 823 \text{ KeV (0,13 \%)}$$

La spectrométrie γ ne permet de détecter, à travers la protection de plomb, que les photons γ de 739 KeV, 778 KeV et 823 KeV.

e. Pureté radionucléidique :

La présence d'impuretés radionucléidiques est fonction du mode d'obtention du ^{99}Mo . La recherche ne peut s'effectuer qu'à *posteriori*, sur la colonne d'alumine sortie de sa protection de plomb. Selon l'activité initiale du générateur en ^{99}Mo , il sera nécessaire d'attendre 6 à 10 semaines. A priori, seul le pertechnétate de sodium passe dans l'éluat alors que les autres radionucléides, y compris ^{99}Mo , restent sur l'alumine. L'intérêt de rechercher ces impuretés réside dans le qu'elles sont le reflet de ce que l'on peut retrouver dans l'éluat de pertechnétate. Les impuretés radionucléiques éventuellement présentes dans l'éluât sont étudiées dans la fiche relative au pertechnétate de sodium. ^[17]

3. Contrôle de qualité des principales préparations radio-pharmaceutiques utilisées au service de médecine nucléaire:

Les contrôles de qualité des préparations marquées au technétium s'effectuent selon le plan suivant :

Contrôle à priori :

- La vérification du caractère organoleptique.
- La détermination du pH.
- La détermination de l'activité par unité de conditionnement.
- L'identification du radionucléide.

Contrôle à postériori :

- La détermination de la pureté radio nucléidique.
- La détermination de la pureté radiochimique.
- Le contrôle de la stérilité.
- Le contrôle de la pyrogénicité.

Dans chaque contrôle, respecter les règles de radioprotection et les règles d'asepsie (les bonnes pratiques de manipulation).

a. Pertechnétate [^{99m}Tc] de sodium :

a.1. Essais à priori : ^[28]

Aspect	pH	Activité	Identification du radionucléide	Evaluation du ⁹⁹ Mo
Solution limpide et incolore	4,0 à 8,0	± 10% de l'activité mesurée	T=6,01 h E _γ =140.5 keV (88,5%)	<0,1% de l'activité ^{99m} Tc

Tableau 22: Essais à priori de Pertechnétate [^{99m}Tc] de sodium

• **Evaluation du ⁹⁹Mo :**

L'évaluation de la quantité de ⁹⁹Mo 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 γ du ^{99m}Tc de 140,5 keV est ainsi atténué d'un facteur 10^7 alors que le flux des photons γ de 739,5 keV et 777,9 keV du ⁹⁹Mo n'est atténué que d'un facteur 2. Cela permet d'éliminer la quasi-totalité du rayonnement émis par le ^{99m}Tc qui, initialement masquait celui du ⁹⁹Mo.

La plupart des constructeurs d'activimètres proposent des récipients en plomb adaptés aux flacons d'élution. L'étalonnage qui permet d'estimer l'activité du ⁹⁹Mo est effectuée en usine.

Cet essai peut également être réalisé avec un détecteur NaI(Tl), 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 ⁹⁹Mo. ^[17]

• **Remarque :**

La mesure à l'activimètre n'est qu'une estimation car elle peut donner des résultats erronés du fait, par exemple, de la présence d'autres impuretés radionucléidiques émettrices de photons γ de hautes et/ou de moyennes énergies.

a.2. Essais à postériori :

a.2.1. Pureté radiochimique :

Recherche rapide des impuretés radiochimiques.

Réaliser une chromatographie ascendante dans les conditions suivantes : [29]

Support	ITLC gel de silice activée (2×10 cm)
Phase mobile	Acétone
Dépôt	1 à 3 μ L
Conditions	Séchage du dépôt à l'azote
Temps de migration	~2 min
Migrations relatives $^{99m}\text{Tc-R}$ $^{99m}\text{TcO}_4^-$	Rf=0 Rf=1

Tableau 23 : Détermination de la pureté radiochimique de **Pertechnétate de sodium**

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 μ L d'une solution de l'éluat. Après une migration de 2 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_4^-). [28]

Pureté radiochimique >95%

a.2.2. Pureté radionucléidique :

Le contrôle de la pureté radionucléidique ne peut être réalisé qu'à postériori, lorsque l'activité du technétium ^{99m}Tc a suffisamment décru, soit trois à quatre jours minimum.

a.2.3. Pureté chimique :

a.2.3.1. Évaluation rapide de la concentration en aluminium :

Méthode semi-quantitative avec bandelette

A pH 13 l'ion Al^{3+} se transforme en aluminate, lequel en présence d'acide acétique et de sel d'ammonium de l'acide aurine tricarboxylique donne une coloration rouge.

Effectuer le test selon les prescriptions du fabricant, dans une semi-micro-cuve (pour spectrophotométrie visible, polystyrène, à usage unique), sur 100 μL d'éluat.

a.2.3.2. Évaluation de la concentration en aluminium :

Dans deux tubes identiques de diamètre d'environ 12mm, réaliser la réaction suivante :

Solutions	Tube 1	Tube 2
Solution tampon d'acétate de sodium pH=4,6	1mL	1mL
Dilution au 1 /2,5 de l'éluat avec eau deminéralisée	2mL	-
Solution aluminium à 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$	-	2mL
Solution de chromazurol S 10g/L	50 μL	50 μL

Tableau 24 : Évaluation de la concentration en aluminium

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 < 5µg/mL.

• **Remarque :**

Ce test ne permet qu'une appréciation d'une concentration limite. Un dosage précis de la concentration en aluminium peut être effectué par spectrophotométrie atomique.

a.2.4. Contrôle de stérilité ; Endotoxines bactériennes :

La concentration maximale admise en endotoxines est de 175/V UE (unité d'endotoxine) par mL, V étend égal à la dose maximale recommandée exprimée en mL. [17]

b. DMSA (Rénocis®) :

Avant de procéder à la préparation du Rénocis®, le $^{99m}\text{TcO}_4^-$ aura été contrôlé.

b.1. Essais à priori : [28]

Aspect	pH	Activité	Identification du radionucléide
Solution limpide et incolore	2,3 à 3,5	± 10% de l'activité mesurée	Pertechnétate ^{99m}Tc de sodium

Tableau 25 : Essais à priori de Rénocis® (DMSA) marqué au Technétium

Les industriels utilisent le pH mètre et non de papier pH, moins précis. Les valeurs retrouvées dans les services peuvent de ce fait être légèrement différentes. L'expérience montre que le pH de la solution obtenue avec le Renocis® se situait d'avantage aux alentours de 3-4. [17]

b.2. Essais à postériori :

b.2.1. Pureté radiochimique :

➤ Principe :

Recherche du pertechnétate libre $^{99m}\text{TcO}_4^-$ et du technétium réduit hydrolysé sous forme colloïdale $^{99m}\text{Tc-R}$.

Elle est obtenue par chromatographie sur papier ou par CCM ascendante : [17]

	Méthode A	Méthode B
Support	Papier de cellulose d'épaisseur 0.18mm (type Whatman 1CHR) 2.5*10 cm	ITLC-gel de silice (type ITLC-SG) 2*10 cm
Phase mobile	Méthyléthylcétone ou acétone	Méthyléthylcétone ou acétone
Dépôt	1 à 5 μL	1 à 5 μL
Conditions	Ne pas sécher le dépôt	sécher le dépôt
Temps de migration	3 min	3 min
Migration relatives		
$^{99m}\text{Tc-DMSA}$	Rf =0	Rf =0
$^{99m}\text{Tc-R}$	Rf=0	Rf=0
$^{99m}\text{TcO}_4^-$	Rf=1	Rf=0.9

Tableau 26 : Protocole de détermination de la pureté radiochimique du Rénocis® (DMSA) marqué au Technétium

La pureté radiochimique doit être supérieure ou égale à **95%**.

Les deux méthodes donnent des résultats équivalents. [29]

b.2.2. Contrôle de stérilité :

Voir appareillage et méthodes

c. DTPA (Pentacis®):

Avant de procéder à la préparation du Pentacis®, le $^{99m}\text{TcO}_4^-$ aura été contrôlé.

c.1. Essais à priori : [28]

Aspect	pH	Activité	Identification du radionucléide
Solution limpide, incolore ou légèrement jaune	4,0 à 7,5	± 10% de l'activité mesurée	Fiche pertechnétate [^{99m}Tc] de sodium

Tableau 27 : Essais à priori de Pentacis® (DTPA) marqué au Technétium

c.2. Essais à postériori :

c.2.1. Pureté radiochimique :

➤ Principe :

Recherche du ^{99m}Tc -pentétate, du pertechnétate libre $^{99m}\text{TcO}_4^-$ et du technétium réduit hydrolysé sous forme colloïdale $^{99m}\text{Tc-R}$. En clinique, lors de la détermination du débit de filtration glomérulaire, l'erreur sur la mesure augmente avec le pourcentage d'impuretés radiochimiques (diminution du débit de filtration glomérulaire).

➤ Par CCM ascendante :

	Méthode A	Méthode B
Support	ITLC gel de silice activée (type ITLC TM -SG) (2×10 cm)	
Phase mobile	NaCl 0,9%	Méthyléthylcétone ou actéone ou butanol
Dépôt	1 à 5 µL	
Conditions	Séchage du dépôt	
Temps de migration	~3 min	
Migrations relatives		
^{99m} Tc-pentétate	Rf=0	Rf=0
^{99m} Tc-R	Rf=0	Rf=0
^{99m} TcO ₄ ⁻	Rf=1	Rf=1

Tableau 28 : Détermination de la pureté radiochimique du Pentacis® (DTPA) marqué au Technétium

Pureté radiochimique ≥ 95%

➤ **Remarque :**

L'utilisation de l'acétate de sodium est également décrite pour la méthode A.

c.2.2. Fixation aux protéines plasmatiques :

En application clinique, la détermination du débit de filtration glomérulaire à l'aide du ^{99m}Tc-pentétate peut être perturbée par la liaison du radio-pharmaceutique aux protéines plasmatiques. Cette fixation dépend de la qualité de la préparation. Les techniques CCM décrites ci-dessus ne permettent pas de contrôler ce critère.

Le taux de fixation du ^{99m}Tc-pentétate aux protéines plasmatiques peut être réalisé par ultrafiltration, filtration sur gel ou par électrophorèse. [17]

c.2.3. Contrôle de stérilité-endotoxines bactériennes :

Voir appareillage et méthodes

d. MIBI(Stamicis®) :

Avant de procéder à la préparation du ^{99m}Tc - Setamibi®, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ aura été contrôlé.

d.1. Essais à priori : [28]

Aspect	pH	Activité	Identification du radionucléaïde
Solution limpide et incolore	5 à 6	$\pm 10\%$ de l'activité mesurée	Voir fiche de pertechnétate de sodium [^{99m}Tc]

Tableau 29 : Essais à priori de Stamicis® (MIBI) marqué au Technétium

d.2. Essais à postériori :

d.2.1. Pureté radiochimique :

➤ Principe :

Recherche du Pertechnétate libre $^{99m}\text{TcO}_4^-$, du technétium réduit hydrolysé sous forme colloïdale ^{99m}Tc -R et éventuellement d'autres impuretés hydrophiles. [28]

➤ Par CCM ascendante ou chromatographie sur papier :

	Méthode A	Méthode B	Méthode C	
			Système 1	Système 2
Support	Aluminium oxyde (Type BAKER-Flex®) (2,5×7,5cm)	Papier de cellulose, (type Whatman®) (1×8,5cm)	ITLC gel de silice (2×10cm)	
Phase mobile	Ethanol	Chloroforme/tétrahydrofurane 1 : 1 (v/v)*	NaCl 0,9%	Acétone
Dépôt	2 à 5 µL	2 à 5 µL	2 à 5 µL	
Conditions	Déposer une goutte d'éthanol puis la goutte de préparation. Sécher le dépôt. Ne pas chauffer.	Ne pas sécher le dépôt.	Sécher le dépôt.	
Temps de migration	~ 10min	~ 3min	~ 3min	~ 3min
Migrations relatives				
^{99m} Tc- sestamibi	Rf=1	Rf=0,6-0,8	Rf=0	Rf=1
^{99m} Tc-R	Rf=0	Rf=0	Rf=0	Rf=0
^{99m} TcO ₄ ⁻	Rf=0	Rf=0	Rf=1	Rf=1
Impuretés hydrophiles	-	-	Rf=1	-

*Manipuler les solvants sous hotte ventilée.

Tableau 30 : Détermination de la pureté radiochimique du Stamicis® (MIBI) marqué au Technétium

Ces techniques sont équivalentes en termes de détermination de la pureté radiochimique. La méthode B est rapide mais implique le recours à des solvants devant être impérativement manipulés sous hotte ventilée. La méthode C présente l'intérêt de quantifier les impuretés hydrophiles autre que ^{99m}TcO₄⁻. La méthode A, bien que légèrement plus longue, est très simple à mettre en œuvre.

➤ Par extraction sur phase solide (SPE) :

SPE	Méthode D	Méthode E
Support	Cartouche alumina-N	Cartouche C18
Préparation de la cartouche	Ethanol 95° 10mL	NaCl 0,9% 2mL
Dépôt	50µL	50µL
Elution de la cartouche	Ethanol 95° (tube A) Puis Air 10mL puis NaCl 0,9% 2mL (tube B)	NaCl 0,9% 2mL (tube A) Puis Ethanol 95° (tube B)
Interprétation ^{99m}Tc -sestamibi ^{99m}Tc -R $^{99m}\text{TcO}_4^-$	Tube A Cartouche Tube B	Tube B Cartouche Tube A

Tableau 31: Extraction sur phase solide du Stamicis® (MIBI) marqué au Technétium

Les méthodes de contrôle sur cartouche surestiment la pureté radiochimique. [17]

Pureté radiochimique ≥ 90%

d.2.2. Contrôle de stérilité ; Endotoxines bactériennes :

Voir appareillage et méthodes

e. Tétrofosmin (Myoview®) :

Avant de procéder à la préparation du Myoview®, le $^{99m}\text{TcO}_4^-$ aura été contrôlé.

e.1. Essais à priori :

Aspect	pH	Activité	Identification du radionucléide
Solution aqueuse limpide, incolore	7,5 à 9	± 10% de l'activité mesurée	Fiche pertechnétate [^{99m}Tc] de sodium

Tableau 32 : Essais à priori de Myoview® (Tétrofosmin) marqué au Technétium

e.2. Essais à postériori :

e.2.1. Pureté radiochimique :

➤ Principe :

Recherche du pertechnétate libre $^{99m}\text{TcO}_4^-$ et du technétium réduit hydrolysé sous forme colloïdale $^{99m}\text{Tc-R}$.

➤ Par CCM ascendante :

Support	ITLC gel de silice (ne pas activer le support)(4×20cm)
Solvant	Acétone /dichlorométhane 35 :65(v/v)
Dépôt	1 à 5 μL
Conditions	Ne pas sécher le dépôt
Temps de migration	~30min
Migrations relatives ^{99m}Tc -tetrofosmin $^{99m}\text{Tc-R}$ $^{99m}\text{TcO}_4^-$	Rf=0,2-0,8 Rf=0-0,2 Rf=0,8-1

Tableau 33 : CCM ascendante de Myoview® (Tétrofosmin) marqué au Technétium

➤ Par extraction sur phase solide (SPE) :

Support	Cartouche C18
Préparation de la cartouche	NaCl 0,9% 2mL
Dépôt	50µL
Elution de la cartouche	Méthanol 95° (tube A) Puis Air 10 mL puis NaCl 0,9% 10 mL (tube B) Puis Air 10 mL
Interprétation ^{99m} Tc-tetrofosmin ^{99m} Tc-R ^{99m} TcO ₄ ⁻	Tube B Cartouche Tube A

Tableau 34 : Extraction sur phase solide pour Myoview® (Tétrofosmin) marqué au Technétium. [17]

e.2.2. Contrôle de stérilité ; Endotoxines bactériennes :

Voir appareillage et méthodes

f. MAA(Pulmocis®):

Avant de procéder à la préparation du Pulmocis® le ^{99m}TcO₄⁻ aura été contrôlé.

f.1. Essais à priori : [28]

Aspect	pH	Activité	Identification du radionucléide
Suspension opalescente, blanchâtre, décantant en quelques minutes	3.4 à 8.0	± 10% de l'activité mesurée.	Pertechnétate ^{99m} Tc de sodium

Tableau 35 : Essais à priori de Pulmocis® (MAA) marqué au Technétium

f.2. Essais à postériori :

f.2.1. Pureté radiochimique :

➤ Principe :

Recherche du pertechnétate de sodium $^{99m}\text{TcO}_4^-$ et du technétium réduit hydrolysé sous forme colloïdale $^{99m}\text{Tc-R}$.

➤ Par CCM ascendante :

Support	ITLC gel de silice (type ITLCTM-SG) (2×10 cm)
Phase mobile	Méthyléthylcétone (ou acétone)
Dépôt	1 à 5 µL
Conditions	Sécher le dépôt
Temps de migration	~ 3 min
Migrations relatives ^{99m}Tc -macroagréants SAH $^{99m}\text{Tc-R}$ $^{99m}\text{TcO}_4^-$	Rf= 0 Rf= 0 Rf= 1

Tableau 36: Protocole de CCM ascendante de Pulmocis® (MAA) marqué au Technétium

➤ Par filtration :

Ce contrôle permet également de contrôler la taille des macroagréats (supérieure à 5 µm)

Support	Filtre (diamètre de pore 3 µm)
Dépôt	0,1 – 0,2 mL
Filtration	NaCl 0,9% 20 mL (tube)
Interprétation ^{99m}Tc -macroagréants SAH $^{99m}\text{Tc-R}$ $^{99m}\text{TcO}_4^-$	Filtre Tube Tube

Tableau 37: Protocole de filtration de Pulmocis® (MAA) marqué au Technétium

Cette méthode par filtration est simple et rapide à mettre en place mais elle nécessite des contraintes de radioprotection. Le résultat peut être sensiblement surestimé par une adsorption non spécifique des composés sur les supports filtrants.

Aucune méthode ne permet de déterminer la pureté radiochimique avec précision.

➤ Par précipitation/centrifugation :

Cette technique repose sur la séparation des protéines par précipitation et centrifugation

Matériel et réactifs :

Acide trichloracétique à 20%

Solution NaCl 0,9%

Tubes en verre, de préférence conique (5mL)

Vortex

Centrifugeuse

Compteur gamma ou activimètre

Mode opératoire :

-Après agitation rigoureuse du flacon, prélever environ 100 μ L de la solution à tester avec une seringue et compléter celle-ci avec 0,9 mL de NaCl à 0,9%

-Déposer le contenu de la seringue dans le tube en verre

-Ajouter 0,9mL de NaCl à 0,9%

-Agiter au vortex

-Centrifuger le tube 15 minutes à 2000 tours pour séparer les deux phases

-Récupérer le surnageant et laver 2 fois le précipité par 1ml d'acide trichloracétique à 20 %

-Compter le culot et le surnageant (avec un activimètre ou un compteur à scintillation) en veillant à respecter les conditions de géométrie et de temps mort.

Résultat :

La pureté radiochimique est obtenue en faisant le rapport des activités :

$\frac{\text{Culot}}{\text{Culot} + \text{Surnageant}} \times 100$

Culot + Surnageant

Remarque :

Cette méthode par centrifugation est moins rapide et plus lourde à mettre en place que la précédente. Elle nécessite également des précautions en termes de radioprotection.

La pureté radiochimique est $\geq 95\%$

f.2.2. Mesure de la taille des particules et numération :

Le contrôle se fait à l'aide d'un microscope équipé d'un micromètre oculaire. La suspension est diluée à l'aide de NaCl 0,9% de telle sorte que les particules puissent être observées individuellement. Elle est ensuite déposée dans une cellule de Nageotte ou de Thoma à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille de diamètre supérieure à 0,35 mm. Laisser reposer la préparation 1 minute, puis déposer avec précaution une lamelle, sans écraser l'échantillon.

➤ Mesure de la taille des particules :

Après examen d'au moins 5000 particules, aucune ne doit présenter une taille supérieure à 150µm et seuls 0,2% des particules doivent avoir une taille supérieure à 100 µm.

➤ Numération des particules en suspension :

Dénombrer les particules présentes dans la cellule (opération à effectuer deux fois) et calculer le nombre de particules/ml de suspension. Le nombre de particules/flacon est variable selon la trousse. ^[17]

f.2.2. Contrôle de stérilité ; Endotoxines bactériennes :

Voir appareillage et méthodes

g. HMPAO (Ceretek®) :

Avant de procéder à la préparation du Ceretek® le $^{99m}\text{TcO}_4^-$ aura été contrôlé.

g.1. Essais à priori : [28]

Aspect	pH	Activité	Identification du radionucléide
Solution aqueuse, limpide et incolore	5 à 10	±10% de l'activité mesurée	Pertechnétate ^{99m}Tc de sodium

Tableau 38 : Essais à priori de Ceretek® (HMPAO) marqué au Technétium

Valeurs du pH habituellement trouvées est 6 à 7

La préparation du Ceretek® pour marquage cellulaire nécessite un contrôle de la pureté radiochimique avant son utilisation et doit être utilisée rapidement (moins de 30 minutes)

g.2. Essais à postérieurs :

g.2.1. Pureté radiochimique :

HMPAO forme avec le $^{99m}\text{TcO}_4^-$, en présence d'étain, un complexe neutre et lipophile (log P=1,9), nommé complexe primaire (complexe I). Ce complexe n'est pas stable, il se transforme rapidement en un complexe plus hydrophile, nommé complexe secondaire (complexe II)

➤ Principe :

Recherche du pertechnétate libre $^{99m}\text{TcO}_4^-$, du technétium réduit hydrolysé sous forme colloïdale $^{99m}\text{Tc-R}$, du complexe I et du complexe II

Plusieurs techniques permettent de réaliser ce contrôle

➤ Extraction du composé lipophile :

Une recherche rapide de la pureté radiochimique peut être effectuée par la méthode ci-dessous :

- dans un tube en verre, introduire 3 mL d'acétate d'éthyle et 3 mL de NaCl 0,9%
 - introduire quelques gouttes de la préparation ^{99m}Tc -examétazime
 - agiter une minute pour séparer les deux phases
 - prélever la phase organique (phase supérieure) et l'introduire dans un autre tube en verre
 - mesurer l'activité de chacune des phases au moyen d'un activimètre ou d'un cristal d'iodure de sodium (en respectant les conditions de géométrie et de temps mort)
 - calculer le pourcentage du complexe lipophile (complexe I dans la phase organique)
- Ce pourcentage doit être supérieur à 80%

Cette technique est simple et rapide (10 minutes). Cependant, elle conduit à une surestimation de la pureté radiochimique dans la mesure où l'acétate d'éthyle extrait partiellement le complexe secondaire. Par ailleurs, une contamination radioactive est possible, lors des étapes d'agitation et de séparation de phases. ^[17]

➤ CCM ascendante ou chromatographie sur papier :

Support	ITLC gel de silice (type ITLCTM-SG) (2,5×20 cm)	
Phase mobile	Système 1	Système 2
	Méthyléthyl-cétone	NaCl 0,9%
Dépôt	1 à 5 µL	
Conditions	Sécher le dépôt	
Temps de migration	~ 15 minutes	
Migrations relatives	Système 1	Système 2
^{99m} Tc-R	Rf=0	Rf=0
^{99m} TcO ₄ ⁻	Rf=0,8-1	Rf=0,8-1
Complexe I	Rf=0,8-1	Rf=0
Complexe II	Rf=0	Rf=0

Tableau 39 : Détermination de la pureté radiochimique du Ceretec® (HMPAO) marqué au Technétium

Remarque:

La méthode A peut comporter un troisième système chromatographique utilisant du papier de cellulose, épaisseur 0,18 mm (type whatman®1CHR) comme support et un mélange acétonitrile/eau (1/1) comme phase mobile. Il permet la séparation du ^{99m}Tc-R.

Résultats :

A% : Pourcentage d'activité du complexe II

B% : Pourcentage d'activité du ^{99m}TcO₄⁻

C% : pourcentage d'activité du ^{99m}Tc-R

La pureté radiochimique (% de complexe lipophile primaire) est obtenue par l'équation :

100-(A%+ B% +C%)

Pureté radiochimique \geq 80%

La méthode A, préconisée par le fournisseur, présente l'avantage de déterminer la composition radiochimique du produit. [17]

Elle est cependant longue à réaliser et la faible stabilité du produit impose de disposer d'une méthode rapide. Les données bibliographiques montrent également que la précision de cette méthode est limitée.

➤ Extraction sur phase solide :

	Méthode A		Méthode B	
Support	Cartouche SPE C18			
Préparation de la cartouche	Ethanol absolu		5mL	
	NaCl 0, 9%		5mL	
	Air		5mL	
Dépôt	50 à 100 μ l			
Elution de la cartouche	NaCl 0, 9%	5mL(tube)	NaCl 0,9%	5mL(tube A)
	Air	5ml (colonne)	Ethanol	5mL(tube B)
			Air	5mL
Interprétation				
Impuretés hydrophiles	Tube		Tube A	
Complexe I	Cartouche		Tube B	
Complexe II	Tube		Tube A	
$^{99m}\text{TcO}_4^-$	Tube		Tube A	
$^{99m}\text{Tc-R}$	Cartouche		Cartouche	

Tableau 40 : Extraction sur phase solide de Ceretec[®](HMPAO) marqué au Technétium

L'usage des cartouches SPE donne des résultats rapides et reproductibles. La pureté radiochimique est néanmoins légèrement surestimée par rapport à la CCM ou la chromatographie sur papier.

Remarque : les méthodes par extraction par SPE présentent l'avantage d'offrir la capacité de déterminer la pureté radiochimique rapidement de façon fiable avant l'administration au patient. Notons qu'aucune des deux méthodes ne permet de réaliser une séparation complète des complexes primaires et secondaires. Cependant, l'erreur introduite est faible.

➤ Méthode CLHP :

Elle permet de déterminer la pureté isomérique de la préparation d'examétazime.

Le pourcentage d'isomère méso de ^{99m}Tc -examétazime lipophile doit présenter au maximum 5% de l'activité totale de ^{99m}Tc -examétazime lipophile. [17]

g.2.2 .Contrôle de stérilité. Endotoxines bactériennes :

Voir appareillage et méthodes

h. Sulfure de de rhénium colloïdal (Nanocis®) :

Avant de procéder à la préparation de Nanocis®, le $^{99m}\text{TcO}_4^-$ aura été contrôlé.

h.1. Essais à priori : [28]

Aspect	pH	Activité	Identification du radionucléide
Suspension colloïdale brun clair	4 à 7	± 10% de l'activité mesuré	Fiche pertechnétate [^{99m}Tc] de sodium

Tableau 41: Essais à priori de Nanocis® marqué au Technétium

h.2. Essais à postériori :

h.2.1. Pureté radiochimique :

➤ Principe :

Recherche du pertechnétate libre $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

Elle est obtenue par chromatographie sur papier ou par CCM.

➤ Remarque :

S'agissant de colloïdes : il est nécessaire de les remettre en suspension par des mouvements de va-et-vient du piston dans la seringue avant de réaliser les dépôts pour les contrôles qualité.

	Méthode A	Méthode B
Support	Papier de cellulose, (type Whatman®) (2,5×12,5cm)	ITLC gel de silice (2,5×10cm)
Phase mobile	Méthyléthylcétone	Acétone
Dépôt	1 à 5 µL	1 à 5 µL
Temps de migration	~10min	~4 min
Conditions	Sécher le dépôt	Sécher le dépôt
Migrations relatives ^{99m} Tc-nanocolloïdes ^{99m} Tc-R ^{99m} TcO ₄ ⁻	Rf=0 Rf=0 Rf=1	Rf=0 Rf=0 Rf=1

Tableau 42 : Détermination de la pureté radiochimique du Nanocis® marqué au Technétium

Pureté radiochimique doit être ≥95%

h.2.2. Contrôle de stérilité ; Endotoxines bactériennes

Voir appareillage et méthodes

i. HMDP(Ostéocis®):

Avant de procéder à la préparation de l'Ostéocis®, le $^{99m}\text{TcO}_4^-$ aura été contrôlé.

i.1. Essais à priori : [28]

Aspect	pH	Activité	Identification du radionucléide
Solution limpide et incolore	5,0 à 7,0	10% de l'activité mesurée	Pertechnétate ^{99m}Tc de sodium

Tableau 43 : Essais à priori d'Ostéocis®(HMDP) marqué au Technétium

i.2. Essais à postérieurs :

i.2.1. Pureté radiochimique :

➤ Principe :

Recherche du pertechnétate libre $^{99m}\text{TcO}_4^-$ et du technétium réduit hydrolysé sous forme colloïdale $^{99m}\text{Tc-R}$

Elle est obtenue par double système de CCM :

	Système 1	Système 2
Support	ITLC gel de silice (type ITLC™ - SG) (2×10 cm)	ITLC gel de silice (type ITLC™ - SG) (2×10 cm)
Phase mobile	NaCl 0,9%	Méthanol/acétone 1 : 1(v/v)
Dépôt	1 à 5 µL selon l'activité	1 à 5 µL selon l'activité
Conditions	Séchage du dépôt à l'azote	Séchage du dépôt à l'azote
Temps de migration	~ 4 min	~ 3 min
Migrations relatives		
$^{99m}\text{Tc-oxidronate}$	Rf= 1	Rf= 0
$^{99m}\text{Tc-R}$	Rf= 0	Rf= 0
$^{99m}\text{TcO}_4^-$	Rf= 1	Rf= 1

Tableau 44 : Détermination de la pureté radiochimique d'Ostéocis®(HMDP) marqué au Technétium

$$\text{La pureté radiochimique(\%)} = 100\% - (\% \text{ } ^{99m}\text{Tc-R} + \% \text{ } ^{99m}\text{TcO}_4^-)$$

Cette pureté radiochimique doit être supérieure à 95%

Les résumés des caractéristiques des produits préconisent l'emploi de supports de 20 cm de long. L'expérience des auteurs a montré que des bandes de 10cm de longueur permettaient de séparer correctement les différents composés.

➤ Remarques :

Les profils chromatographiques souvent une trainée plus ou moins importante de l'ensemble $^{99m}\text{Tc-oxidronate}$ et $^{99m}\text{TcO}_4^-$ avec une dissymétrie du pic.

i.2.2. Contrôle de stérilité. Endotoxines bactériennes :

Voir appareillage et méthodes

4. Conduite à tenir en cas de non-conformité :

Voir annexe 01

V. Pharmacovigilance et matériovigilance :

1. Pharmacovigilance :

La pharmacovigilance « a pour but la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain....(CSP art.R.5121-150) », l'effet indésirable étant la réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologie 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. (CSPart.R.5121-153).

Organisation de la pharmacovigilance en médecine nucléaire et radiopharmacie :

a. Recueil de l'information :

Il faut distinguer l'effet indésirable qui se produit immédiatement, lors de l'administration du produit, de celui qui intervient plusieurs heures voire plusieurs jours après l'administration. En effet, l'effet indésirable sera constaté par des personnes différentes qui devront transmettre l'information.

- **Effet instantané :**

C'est la personne qui effectue l'administration de Médicament Radio-pharmaceutique (MRP) qui sera à même de voir si un effet indésirable se produit (malaise, éruption, gêne respiratoire, etc) c'est-à-dire le médecin nucléaire, la manipulatrice d'électroradiologie, l'infirmière.

- **Effet différé :**

La constatation d'un effet indésirable qui se relève à distance de l'administration du MRP est plus difficile à relier à cet acte car d'autres facteurs auront pu intervenir pendant la période intermédiaire : administrations d'autres médicaments, évolution de l'état du malade, etc. c'est le patient lui-même qui souvent alertera le corps médical et/ou paramédical du service d'hospitalisation. C'est ce personnel (médecin, infirmière, étudiant...) qui devra faire la relation entre l'événement et l'administration du produit et qui devra alerter le service de médecine nucléaire. Il se peut même que

l'effet soit constaté, en cas d'examen réalisé en consultation, par le médecin traitant, le pharmacien officinal, l'entourage du patient. Ce sont ces personnes qui alerteront le service de médecine nucléaire.

b. Transmission des informations :

La gestion de la déclaration de l'effet indésirable devra suivre plusieurs étapes.

Le médecin nucléaire, qui aura constaté ou qui aura été prévenue de la survenue possible d'un effet indésirable à la suite de l'administration d'un MRP devra, dans un premier temps, vérifier la pertinence de l'information et recueillir les informations complémentaires auprès du patient, du service ou de la personne ayant constaté l'effet indésirable. La rédaction d'un rapport décrivant l'effet indésirable devra être la plus informative possible.

La radiopharmacien vérifiera, s'il en a encore la possibilité, la qualité du MRP administré par un contrôle de qualité a posteriori. Si la déclaration est faite tardivement, il vérifiera sur dossier les conditions de la préparation, de dispensation et du contrôle de qualité s'il a été réalisé. Il fera alors une rédaction exacte des caractéristiques du MRP et établira une fiche d'anomalie si nécessaire.

Un formulaire (à se procurer auprès de pharmacovigilance de l'hôpital ou sur le site de l'AFSSAPS à la rubrique «infos pratique »/ « signalement de vigilances ») sera rempli par le médecin nucléaire, le radio-pharmacien ou tout professionnel de santé (CSP art.5121-170). Il est souhaitable qu'une personne coordonne, au sein du service, les informations et soit le correspondant des organismes auxquels l'information est adressée.

Pour les produits sanguins labiles, les mêmes règles s'appliquent (CSP art. R.5121-170) et les effets indésirables doivent être adressé au correspondant d'hémovigilance de l'établissement.

Ce formulaire sera adressé :

❖ A titre obligatoire

-au service de pharmacovigilance de l'établissement (au pharmacien responsable de la PUI pour les Médicaments Dérivés du sang (MRP)

-au centre régional de la pharmacovigilance.

❖ A titre facultatif

-au pharmacien responsable de la société fournisseur du MRP

- à L'Association Européenne de Médecine Nucléaire(EANM) (formulaire spécial à se procurer auprès de l'EANM)

c. Retour de l'information :

Il doit se faire par le centre régional de pharmacovigilance, le fournisseur s'il a été informé. L'EANM publie chaque année un récapitulatif des effets indésirables dont elle a été informée

d. Archivage des documents :

Cet archivage est recommandé pour la traçabilité. ^[17]

2. Matériovigilance :

Elle a pour objet la surveillance des incidents ou de risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif médical (DM) après leur mise sur le marché (CSP art. R5212-1)

La matériovigilance en radiopharmacie concerne tous les matériels et les matériaux utilisés pour la préparation, la dispensation et le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques : activimètre, dispensateur automatique, seringues, logiciels, notice d'instructions d'appareils ou de logiciels etc.

a. Recueil de l'information :

C'est généralement l'utilisateur du dispositif médical (radio-pharmacien, préparateur, technicien, manipulateur) qui constatera le défaut. Ce peut être également le médecin ou le manipulateur qui s'apercevra d'une anomalie ; par exemple une image de mauvaise qualité liée à une activité administrée ne correspondant pas à celle attendue (erreur de mesure de l'activité, produits adsorbés sur la seringue...). La radiopharmacien devra être immédiatement alerté pour, dans un premier temps, déterminer si possible l'origine et la responsabilité du DM ou non.

b. Transmission de l'information :

C'est la radiopharmacien ou, à défaut la personne ayant constaté l'incident, qui doit en informer la structure compétente

Un formulaire Cerfa (généralement fourni par l'hôpital, mais que l'on peut obtenir sur le site de l'AFSSAPS aux rubriques « infos pratique/signalement de vigilance » doit être rempli et adressé au correspondant local de matériovigilance ou directement auprès le directeur général de l'AFSSAPS.

Dans chaque établissement public ou privé de santé est nommé un correspondant qui pourra faire suivre, s'il le juge utile, l'information à l'AFSSAPS et au fabricant du dispositif médical.

Depuis septembre 2007, l'AFSSAPS a mis en œuvre pour le correspondant de matériovigilance de chaque hôpital, l'envoi électronique des accusés de réception et des courriers relatifs à des signalements d'incidents de matériovigilance.

c. Retour de l'information :

C'est normalement le correspondant local et le fabricant qui doivent faire cette information (si la déclaration a été faite directement à l'AFSSAPS, il est possible d'avoir des informations sur le suivi en allant sur le site de l'AFSSAPS aux rubriques : sécurité sanitaire et vigilances/materiovigilance/suivi du signalement)

d. Recommendations :

Pour éviter, autant que faire se peut, les incidents liés aux dispositifs médicaux :

-n'utiliser pour la préparation et la dispensation des MRP que des DM ayant été au préalable validés quant a leur absence d'interaction. On doit, par exemple, contrôler l'adsorption (comptage de seringue pleines-seringues vides) et la pureté radiochimique PRC.

-demander au pharmacien gérant les DM au niveau d'établissement de soins, de participer aux appels d'offre concernant les DM afin d'en valider a priori les changements éventuels

-notifier et déclarer chaque interaction prouvée et en conserver la trace.^[17]

MATERIEL ET METHODES

1. Méthodologie :

a. Problématique :

L'ensemble des produits radio-pharmaceutiques doit faire l'objet de contrôle afin de s'assurer de leur qualité pharmaceutique. Il existe deux niveaux de contrôles : le contrôle des matières premières (éluats de générateurs, radioéléments précurseurs) et le contrôle des médicaments radio-pharmaceutiques (préparations radio-pharmaceutiques, médicaments radio-pharmaceutiques prêts à l'emploi). Ces contrôles sont de divers types : physiques (identification, pureté radionucléidique, mesure de la radioactivité), chimiques (pureté chimique, pureté radiochimique, pH), biologiques (stérilité) et galéniques (caractères organoleptiques, forme galénique).

En ce qui concerne les médicaments radio-pharmaceutiques prêts à l'emploi, ils sont soumis au régime de l'AMM et font l'objet de contrôles par le fabricant. Le service utilisateur peut être amené à contrôler l'aspect de la solution, le pH, la radioactivité et le spectre d'émission. Quand aux préparations radio-pharmaceutiques, leur contrôle est d'autant plus important qu'elles peuvent parfois, du fait de leur complexité, conduire à une non conformité (exemple : présence d'isotope libre) ayant pour conséquences l'annulation ou l'impossibilité d'interpréter l'examen obligeant sa répétition, une irradiation supplémentaire du patient et un diagnostic différé.

Il est important de noter que les méthodes de contrôles ne sont pas toujours proposées par les fabricants et lorsqu'elles le sont, ne sont pas toujours adaptées en pratique courante.

Il faut souligner que, même si seuls certains contrôles peuvent être réalisés avant l'administration au patient, leur mise en œuvre est nécessaire afin de s'assurer du respect des bonnes pratiques de préparation.

Les paramètres à contrôler (le caractère organoleptique et le pH) des produits radio-pharmaceutiques préparées au service de médecine nucléaire, CHU de Tlemcen sont-ils conformes aux spécifications du fabricant et à la pharmacopée européenne?

b. Mots clés : produits radio-pharmaceutiques, contrôle de qualité.

c. Objectif :

3.1. Objectif principal :

Evaluer les paramètres de conformité (le caractère organoleptique et le pH) des préparations radio-pharmaceutiques effectuées au service de médecine nucléaire avant administrations aux patients, CHU de Tlemcen.

3.2. Objectifs secondaires :

- Introduire les procédures de contrôle de qualité des radio-pharmaceutiques dans le planning quotidien des activités du service.
- Etablir pour le service un protocole simple de contrôles de qualité des produits radio-pharmaceutiques préparés.

d. Type d'étude :

C'est une étude descriptive de contrôle de qualité des préparations radio-pharmaceutiques utilisées au service de médecine nucléaire, CHU de Tlemcen durant une période de 05 mois entre Novembre 2011 et Mars 2012.

e. Population :

Il s'agit des principales préparations radio-pharmaceutiques utilisées au service de médecine nucléaire, CHU de Tlemcen qui sont :

-Technétium libre

-Les vecteurs marqués au Technétium (Rénocis[®], Ostéocis[®], Pulmocis[®], Ceretec[®], Nanocis[®], Stamicis[®], Pentacis[®])

5.1. Critères d'inclusion :

Les préparations radio-pharmaceutiques à visée diagnostique utilisées au service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen entre Novembre 2011 et Mars 2012.

5.2. Critères de non inclusion :

- Les préparations radio-pharmaceutiques non réalisables au service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen.
- Les préparations radio-pharmaceutiques non effectuées durant notre période de stage.

f. Critères de jugement :

- Le caractère organoleptique
- Le pH

Ces critères doivent être conformes aux spécifications du fabricant et à la pharmacopée européenne.

g. Méthodes :

La réalisation de ce travail repose sur :

➤ Une recherche bibliographique :

Recherche sur MEDline (PubMed)

Des articles en anglais sur les méthodes de contrôle des produits radio-pharmaceutiques.

Pharmacopée européenne

Peu de documents spécifiques à l'activité de la radiopharmacie au niveau de la bibliothèque de la faculté de médecine de Tlemcen.

➤ Une partie pratique :

Mise en œuvre du contrôle des paramètres suivants : le caractère organoleptique et le pH des préparations radio-pharmaceutiques effectuées au service de médecine nucléaire avant leurs administrations aux patients, CHU de Tlemcen.

h. Biais et facteur de confusion :

- de préparation : utilisation d'un matériel périmé ou contaminé.
- Matériels Manipulateurs :
 - Le non-respect des bonnes pratiques de préparation.
 - Le non-respect des procédures de préparation.
- Conditions de conservation et de transport des radio-pharmaceutiques.

i. Planification d'étude :

- Date de début d'étude: le premier Novembre 2011
- Duré de réalisation d'étude : 05 mois

2. Protocole :

La sécurité et l'efficacité des radio-pharmaceutiques nécessitent un contrôle de qualité : l'aspect, la détermination du pH, la radioactivité, la stérilité, les puretés chimiques, les puretés radiochimiques et radionucléidiques.

Pour réaliser le contrôle, on doit respecter les règles de bonne pratiques de radioprotection et d'hygiène en tenant compte des :

➤ **Bonnes pratiques de manipulations au laboratoire chaud :**

1. Les obligations :

- Porter une tenue de travail adaptée (blouse à manches longues)
- Effectuer un lavage aseptique des mains avant toute manipulation.
- Porter des gants pour toutes manipulations ou action susceptible d'induire une contamination.
- Les changer fréquemment et au moindre doute de contamination ou de perméabilité.
- Retirer les gants sans risquer de se contaminer les mains.
- Se laver les mains aussi souvent que nécessaire, à la fin de chaque manipulation et avant de quitter les lieux.

- Recouvrir les surfaces de travail de papier benchcoat (surface imperméable dessous, surface absorbante dessus)
- Identifier clairement toutes les sources radioactives.
- Eliminer les sources inutiles.
- Limiter le temps passé au voisinage des sources (générateur,...) au minimum nécessaire.
- Préparer les matériaux à l'avance pour limiter la durée des manipulations.
- Maintenir la plus grande distance avec les sources.
- Utiliser les écrans à disposition, selon le cas en plomb, tungstène ou plexiglas : protège-flacons, protège-seringues.
- Eviter la surpression dans les flacons.
- Ranger et nettoyer le poste de travail après toute manipulation et le laisser exempt de contamination.
- En dehors de toute manipulation, fermer les ouvertures des boîtes à gants.
- Eliminer les déchets radioactifs conformément aux consignes qui les concernent.

2. Les interdictions:

Local interdit aux femmes enceintes

Ne pas boire, manger, fumer ou se maquiller dans un service de médecine nucléaire

Ne pas y introduire de la nourriture, des boissons, des sacs personnels

Ne pas manipuler à mains nues

Ne pas pipeter de liquide à la bouche

Avant de procéder au contrôle de qualité des produits radio-pharmaceutiques, on doit contrôler en premier lieu :

- Le numéro de lot du produit
- La date de péremption
- L'étiquetage
- Les conditions de conservation

Parmi les paramètres cités ci-dessus, on a contrôlé l'aspect et le pH c'est selon la disponibilité du matériel.

Ces contrôles sont réalisés à priori (avant administration aux patients)

a. Les caractères organoleptiques :

La détermination de l'aspect des préparations radio-pharmaceutiques repose sur l'observation visuelle de la solution destinée à être administrée. On peut ainsi détecter des troubles ou anomalies de la solution en observant la couleur et la limpidité. Chaque préparation radio-pharmaceutique a un aspect différent de l'autre.

b. Le pH :

➤ Définition :

C'est un sigle signifiant le potentiel hydrogène et qui représente la mesure de l'alcalinité en chimie. Le pH mesure la concentration d'une solution aqueuse en protons (H^+) et le degré d'acidité ou de basicité d'une solution. Le pH se calcule selon la formule :

$$pH = - \log_{10}[H^+]$$

$[H^+]$ est la concentration en ions H^+ exprimée en moles par litre.

La mesure de la valeur du pH des préparations radio-pharmaceutiques est possible par deux méthodes :

- Le pH-mètre
- Les bandelettes de pH

On a travaillé avec un pH-mètre vu la précision des valeurs qu'il donne (02 chiffres après la virgule) et par faute de disponibilité des bandelettes (elles sont moins fiables mais plus pratiques).

Ceci nécessite de travailler en zone contrôlée afin de limiter l'irradiation et la contamination du personnel. Notre manipulation du ^{99m}Tc s'effectue dans une boîte à gants plombée.

En fin de manipulation, les déchets solides et liquides sont conservés sur une période correspondante à 10 périodes physiques du radioélément concerné.

➤ Produits et matériels utilisés :

- Le technétium libre.
- Les molécules froides (Rénocis[®], pulmocis[®], ostéocis[®], ceretec[®], nanocis[®], stamicis[®], myoview[®], pentacis[®]) marqués au technétium.
- Eau distillée.
- KCl en poudre.
- Tube en plastique 14 mL de volume et 2 cm de diamètre.
- Tampons (acide, base, neutre).
- Seringues 2 mL de volume, stériles (stérilisées par l'oxyde d'éthylène), apyrogène et à usage unique.
- pH-mètre

➤ Description du pH-mètre :

- On a utilisé un pH-mètre de marque WTW pH-330, constitué d'une sonde de mesure reliée à un voltmètre électronique gradué en unité de pH. (Figure 17)
- La sonde de mesure est constituée d'une électrode de verre et d'une électrode de référence; ces deux électrodes sont combinées.
- Le voltmètre électronique est numérique.



Figure 17 : pH-mètre de type WTW pH-330

➤ Etalonnage du pH-mètre :

Il est nécessaire d'étalonner un pH-mètre avant toute mesure.

Le pH-mètre est étalonné avant chaque campagne de mesures avec deux solutions tampons.

Selon les mesures à effectuer, on étalonne par une solution tampon de pH=7 puis par une solution tampon de pH=4 pour faire des mesures en milieu acide, ou par une solution tampon de pH=7 puis une solution tampon de pH=10 pour des mesures en milieu basique. Les valeurs des mesures sont idéalement comprises entre les deux valeurs de pH des solutions tampons utilisées.

Puis, on rince la sonde à l'eau distillée et on la sèche.

Notre pH-mètre étant étalonné est prêt pour faire des mesures de pH.

➤ Mesure du pH :

Après avoir placé tout le matériel nécessaire pour la réalisation des mesures sous la hotte plombée :

Après élution et/ou marquage, on prélève (1cc) grâce à une seringue et on la met dans un tube en plastique.

On plonge la sonde et on agite la solution.

On attend la stabilité de l'affichage.

On note la valeur de la mesure.

On rince la sonde à l'eau distillée et la sèche

Enfin, on remet l'obturateur sur la sonde.

Remarque : on ne doit pas laisser le pH-mètre allumé quand la sonde ne plonge pas dans une solution.

➤ Précision de la mesure de pH :

En manipulant avec beaucoup de soin, il est possible de mesurer le pH d'une solution avec une incertitude de 0,05 unité de pH.

Une incertitude de 0,05 unité de pH sur la mesure du pH entraîne une incertitude relative de l'ordre de 10 % sur la concentration en ions H_3O^+ de la solution.

On a traité les valeurs de pH par un logiciel statistique (SPSS version 14), on a obtenu des moyennes mesurées puis on a comparé ces dernières avec les moyennes théoriques calculées par le test de Student.

Le test t , ou test de Student désigne un ensemble de tests d'hypothèse paramétriques où la statistique calculée suit une loi de Student lorsque l'hypothèse nulle est vraie. Un test t peut être utilisé notamment pour tester statistiquement l'hypothèse d'égalité de deux moyennes.

La comparaison de ces deux moyennes est basée sur le rapport :

$$t = \frac{m - \mu}{s / \sqrt{n}}$$

m : moyennes mesurées

μ : moyennes théoriques

s : écart type

n : nombre d'échantillon

La table t de Student donne la probabilité α pour que t égale ou dépasse, une valeur absolue, une valeur donnée en fonction du nombre de d.d.l.(degré de liberté= $n-1$) et le risque $\alpha=5\%(0,05)$

Si $0,05 < \alpha$ la signification bilatérale calculée par la table de t , la différence est non significative.

Si $0,05 > p$ la signification bilatérale calculée par la table de t, la différence est significative.

RESULTAT

Les résultats des caractères organoleptiques et des mesures de pH sont donnés dans les tableaux et les histogrammes suivants :

Tc libre	caractères organoleptiques
Echantillon 1	Limpide et incolore
Echantillon 2	Limpide et incolore
Echantillon 3	Limpide et incolore
Echantillon 4	Limpide et incolore
Echantillon 5	Limpide et incolore
Echantillon 6	Limpide et incolore
Echantillon 7	Limpide et incolore
Echantillon 8	Limpide et incolore
Echantillon 9	Limpide et incolore
Echantillon 10	Limpide et incolore
Echantillon 11	Limpide et incolore

Tableau 45: Caractères organoleptiques des échantillons du Technétium libre

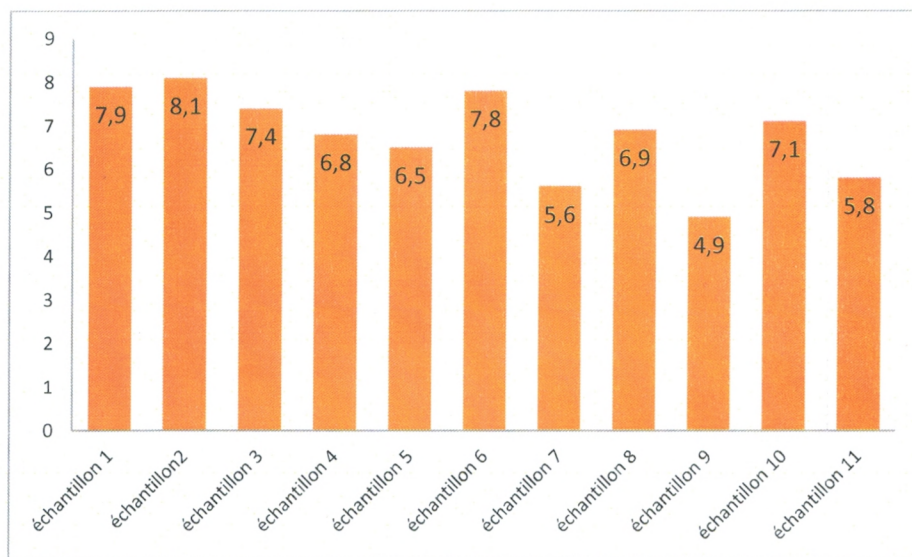


Figure 18 : Représentation des valeurs du pH de Technétium libre

Rénocis [®] marqué	caractères organoleptiques
Echantillon 1	Limpide et incolore
Echantillon 2	Limpide et incolore
Echantillon 3	Limpide et incolore
Echantillon 4	Limpide et incolore
Echantillon 5	Limpide et incolore
Echantillon 6	Limpide et incolore
Echantillon 7	Limpide et incolore
Echantillon 8	Limpide et incolore

Tableau 46 : Caractères organoleptiques des échantillons de Rénocis[®] marqué

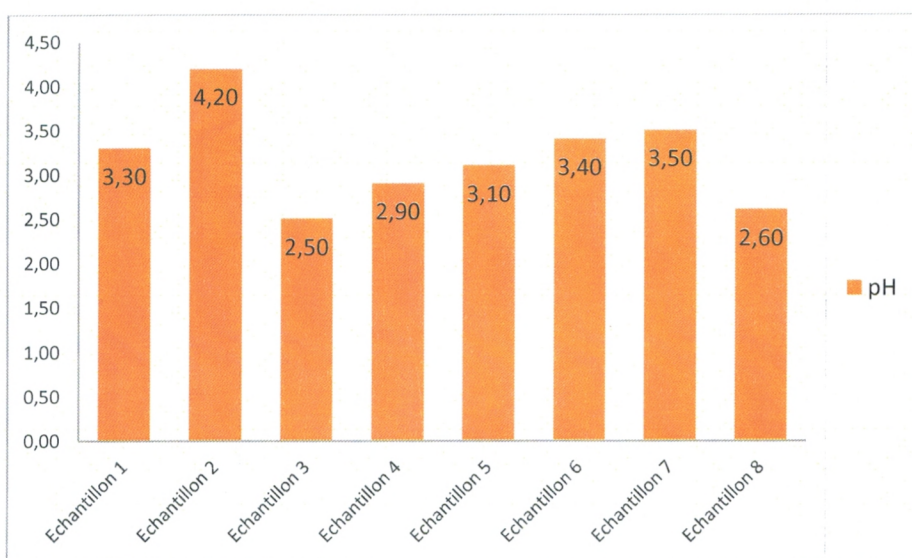


Figure 19 : Représentation des valeurs de pH du Rénocis[®] marqué

Pentacis [®] marqué	caractères organoleptiques
Echantillon 1	Limpide et incolore
Echantillon 2	Limpide et incolore
Echantillon 3	Limpide et incolore
Echantillon 4	Limpide et incolore
Echantillon 5	Limpide et incolore
Echantillon 6	Limpide et incolore
Echantillon 7	Limpide et incolore
Echantillon 8	Limpide et incolore

Tableau 47 : Caractères organoleptiques des échantillons de Pentacis[®] marqué

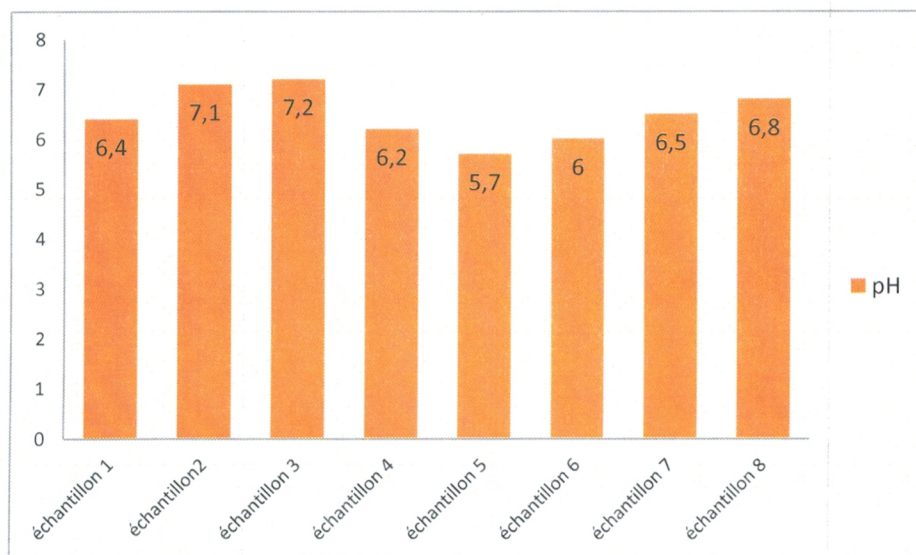


Figure 20 : Représentation des valeurs de pH du Pentacis[®] marqué

Stamicis® marqué	caractères organoleptiques
Echantillon 1	Limpide et incolore
Echantillon 2	Limpide et incolore
Echantillon 3	Limpide et incolore
Echantillon 4	Limpide et incolore
Echantillon 5	Limpide et incolore
Echantillon 6	Limpide et incolore
Echantillon 7	Limpide et incolore
Echantillon 8	Limpide et incolore
Echantillon 9	Rose

Tableau 48 : Caractères organoleptiques des échantillons de Stamicis® marqué.

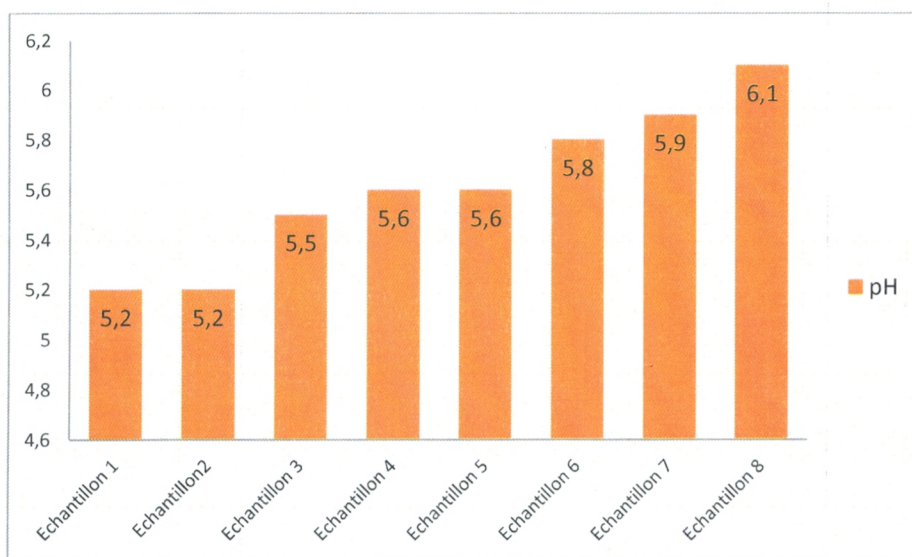


Figure 21 : Représentation des valeurs du pH de Stamicis® marqué.

Pulmocis [®] marqué	caractères organoleptiques
Echantillon 1	Suspension opalescente blanchâtre
Echantillon 2	Suspension opalescente blanchâtre
Echantillon 3	Suspension opalescente blanchâtre
Echantillon 4	Suspension opalescente blanchâtre
Echantillon 5	Suspension opalescente blanchâtre
Echantillon 6	Suspension opalescente blanchâtre
Echantillon 7	Suspension opalescente blanchâtre
Echantillon 8	Suspension opalescente blanchâtre

Tableau 49: Caractères organoleptiques des échantillons du Pulmocis[®] marqué.

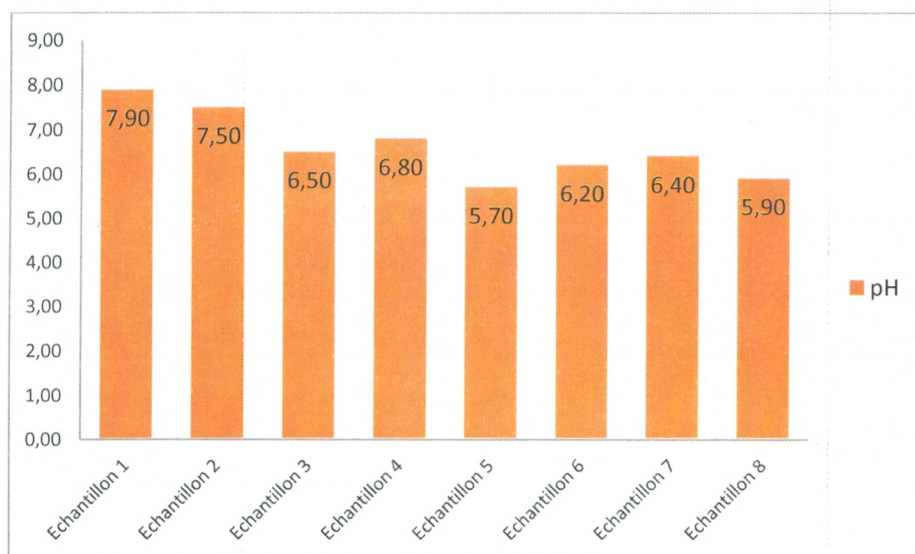


Figure 22 : Représentation des valeurs du pH de Pulmocis[®] marqué.

Ceretec[®] marqué	caractères organoleptiques
Echantillon 1	Solution aqueuse limpide et incolore
Echantillon 2	Solution aqueuse limpide et incolore
Echantillon 3	Solution aqueuse limpide et incolore

Tableau 50 : Caractères organoleptiques des échantillons du Ceretec[®] marqué.

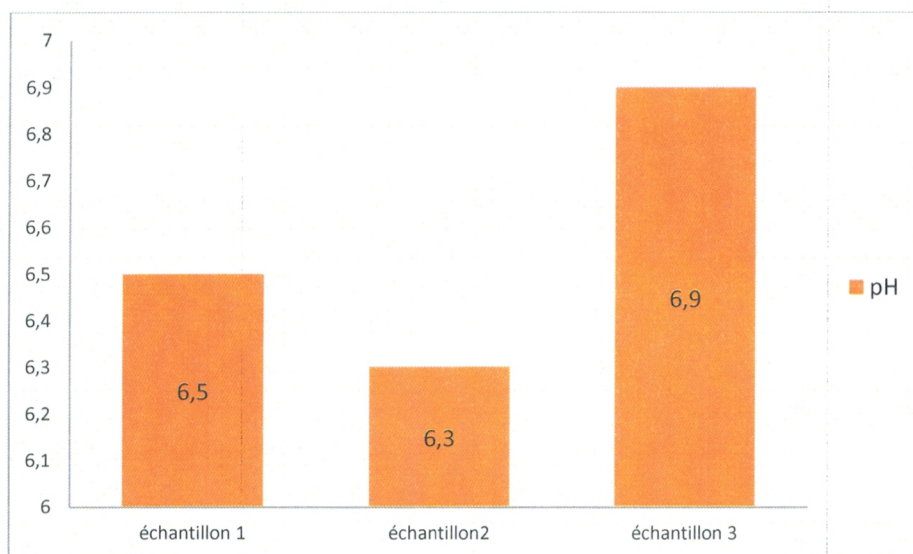


Figure 23 : Représentation des valeurs du pH de Ceretec[®] marqué.

Nanocis [®] marqué	caractères organoleptiques
Echantillon 1	Suspension colloïdale brun clair
Echantillon 2	Suspension colloïdale brun clair
Echantillon 3	Suspension colloïdale brun clair
Echantillon 4	Suspension colloïdale brun clair
Echantillon 5	Suspension colloïdale brun clair
Echantillon 6	Suspension colloïdale brun clair
Echantillon 7	Suspension colloïdale brun clair
Echantillon 8	Suspension colloïdale brun clair

Tableau 51 : Caractères organoleptiques des échantillons du Nanocis[®] marqué.

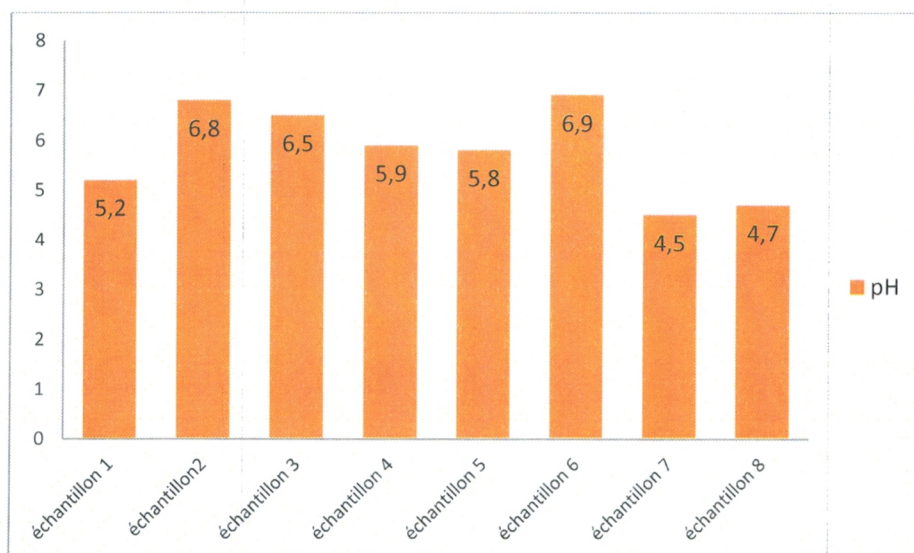


Figure 24 : Représentation des valeurs du pH de Nanocis[®] marqué.

Ostéocis® marqué	caractères organoleptiques
Echantillon 1	Limpide et incolore
Echantillon 2	Limpide et incolore
Echantillon 3	Limpide et incolore
Echantillon 4	Limpide et incolore
Echantillon 5	Limpide et incolore
Echantillon 6	Limpide et incolore
Echantillon 7	Limpide et incolore
Echantillon 8	Limpide et incolore

Tableau 52 : Caractères organoleptiques des échantillons d'Ostéocis® marqué.

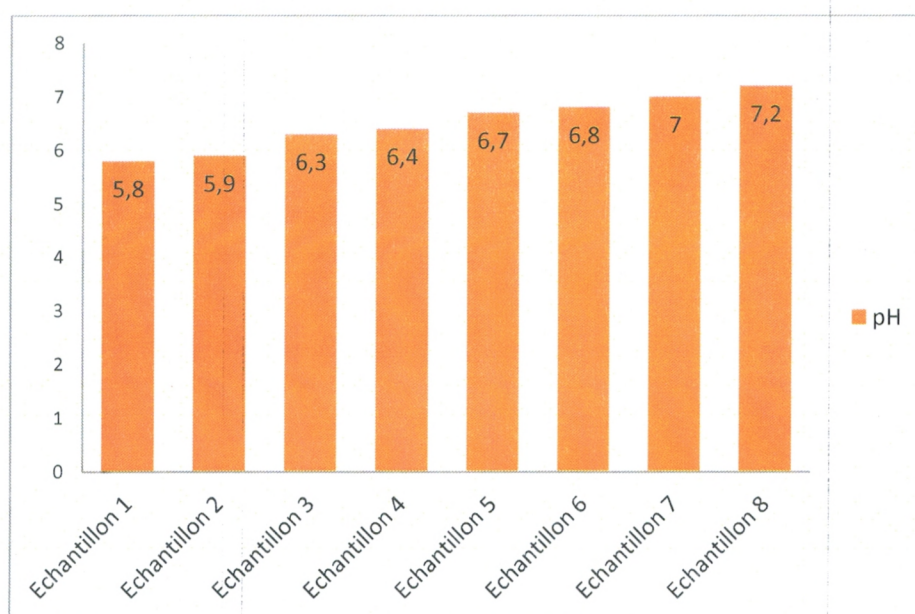


Figure 25 : Représentation des valeurs du pH d'Ostéocis® marqué.

Analyses statistiques :

Statistiques sur échantillon unique

	N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne
pH	11	6,8000	1,02470	,30896

Tableau 53 : Analyse statistique des valeurs du pH du Technétium libre

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 6					
	t	Ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
pH	2,589	10	,027	,80000	,1116	1,4884

Tableau 54 : Test de Student (Technétium libre) à 10 degré de liberté

Statistiques sur échantillon unique

	N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne
ph	8	3,1875	,54625	,19313

Tableau 55 : Analyse statistique du pH de Rénocis® marqué

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 3.5					
	t	Ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
ph	-1,618	7	,150	-,31250	-,7692	,1442

Tableau 56 : Test de Student (Rénocis® marqué) à 7 degré de liberté.

Statistiques sur échantillon unique

	N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne
ph	8	6,4875	,52491	,18559

Tableau 57 : Analyse statistique du pH de Pentacis® marqué

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 7.75					
	t	Ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
ph	-6,803	7	,000	-1,26250	-1,7013	-,8237

Tableau 58 : Test de Student (Pentacis® marqué) à 7 degré de liberté

Statistiques sur échantillon unique

	N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne
ph	8	5,6125	,31820	,11250

Tableau 59 : Analyse statistique du pH de Stamicis® marqué

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 5.5					
	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
ph	1,000	7	,351	,11250	-,1535	,3785

Tableau 60 : Test de Student (Stamicis® marqué) à 7 degré de liberté

Statistiques sur échantillon unique

	N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne
ph	8	6,6125	,76052	,26888

Tableau 61 : Analyse statistique du pH de Pulmocis® marqué

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 5.75					
	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
ph	3,208	7	,015	,86250	,2267	1,4983

Tableau 62 : Test de Student (Pulmocis® marqué) à 7 degré de liberté

Statistiques sur échantillon unique

	N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne
ph	3	6,5667	,30551	,17638

Tableau 63 : Analyse statistique du pH de Ceretec® marqué

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 6					
	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
ph	3,213	2	,085	,56667	-,1922	1,3256

Tableau 64 : Test de Student (Ceretec® marqué) à 2 degré de liberté

Statistiques sur échantillon unique

	N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne
ph	8	5,7875	,92341	,32647

Tableau 65 : Analyse statistique du pH de Nanocis® marqué

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 6					
	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
ph	-,651	7	,536	-,21250	-,9845	,5595

Tableau 66 : Test de Student (Nanocis® marqué) à 7 degré de liberté

Statistiques sur échantillon unique

	N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne
ph	8	6,5125	,50267	,17772

Tableau 67 : Analyse statistique du pH d'Ostéocis® marqué

Test sur échantillon unique

	Valeur du test = 6					
	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence	
					Inférieure	Supérieure
ph	2,884	7	,024	,51250	,0923	,9327

Tableau 68 : Test de Student (Ostéocis® marqué) à 7 degré de liberté

Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

La différence est non significative	La différence est significative
Rénocis [®] marqué Stamicis [®] marqué Ceretec [®] marqué Nanocis [®] marqué	Technétium libre Pentacis [®] marqué Pulmocis [®] marqué Ostéocis [®] marqué

Tableau 69 : Résultats du pH des préparations radio-pharmaceutiques contrôlées après analyse statistique

DISCUSSION

Le contrôle de qualité des produits radio-pharmaceutiques est un ensemble de procédures destinées à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit contrôlé est conforme ou non aux spécifications du fabricant et aux exigences de la pharmacopée européenne.

Ce contrôle est nécessaire afin d'assurer une qualité, une sécurité et une efficacité de ces produits administrés aux patients.

On a choisi ce thème, car on a appris une nouvelle discipline de la pharmacie (du moins pour nous) qui est la radiopharmacie et on a réalisé qu'il est très important de faire le contrôle de qualité des préparations radio-pharmaceutiques effectuées au service avant leurs administrations aux patients.

On a contrôlé l'aspect et le pH des préparations radio-pharmaceutiques à visée diagnostique à priori.

A partir des résultats obtenus, on constate que nos préparations radio-pharmaceutiques présentent des caractères organoleptiques (couleur, aspect) identiques à ceux des références européennes. Cependant on a constaté un changement de caractère organoleptique pour l'échantillon numéro 09 du Stamicis[®] marqué qui a présenté une coloration rose (anormale). Cette préparation a été rejeté et réalisé à nouveau.

Un changement des caractères organoleptiques des préparations radio-pharmaceutiques nous renseigne sur les erreurs au cours de la manipulation (préparation et/ou marquage) de tel manière que :

- Un changement de couleur peut être le témoin d'une radiolyse.
- Un changement d'aspect signifie une présence anormale de particules.

Le pH est un paramètre très important pour le contrôle de qualité des préparations radio-pharmaceutiques administrées par voie parentérale.

Que justifie la différence significative des résultats du pH?

Le pH caractérise les préparations radio-pharmaceutiques et sa non-conformité aux spécifications du fournisseur et de la pharmacopée européenne peut témoigner d'anomalies de fabrication ou de conservation. Une alcalinisation par exemple peut traduire une contamination bactérienne.

Pour chaque radio-pharmaceutique, il existe un intervalle de pH dans lequel la stabilité du produit est optimale. Un pH inadéquat peut entraîner la formation d'espèces chimiques indésirables (hydroxydes insolubles).

On n'a pas pu réaliser le contrôle de qualité de tous les paramètres, faute de temps et de moyens matériels.

Au cours de notre stage, la mesure de l'activité des radio-pharmaceutiques avant leurs administrations aux patients n'a pu être réalisée, sachant que celle-ci dépendra d'un contrôle de qualité rigoureux de l'activimètre et dont on n'a pas les moyens nécessaires pour l'effectuer. Ces contrôles se résument en :

- **Contrôle de qualité interne :**

Mouvement propre : vérifier tous les matins avant d'effectuer les mesures.

Zéro électronique : C'est un test quotidien, avant toute mesure.

Tension de polarisation : C'est un test quotidien, avant toute mesure.

Stabilité au cours du temps (fidélité) : C'est un test à réaliser à réception de l'activimètre, quotidiennement pour ^{99m}Tc .

Test de géométrie : C'est un test à réaliser à réception de l'activimètre.

Linéarité : C'est un test annuel.

Répétabilité : C'est un test annuel.

Reproductibilité : C'est un test annuel.

- **Contrôle de qualité externe :**

Ce contrôle doit être réalisé par un organisme indépendant.

Ceci-dit le contrôle de qualité de l'activimètre pourrait faire l'objet d'une autre étude.

Comment assurer la qualité des préparations radio-pharmaceutiques ?

- Tenir compte des bonnes pratiques de manipulation, en respectant les règles de radioprotection et d'hygiène.
- S'assurer des bonnes conditions de conservation.
- Vérifier les dates de péremption des produits et des matériaux utilisés avant toute préparation.
- Respecter la procédure des préparations radio-pharmaceutiques.

CONCLUSION

La réalisation de ce mémoire nous a permis d'enrichir nos connaissances en matière de contrôle de qualité des produits radio-pharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire.

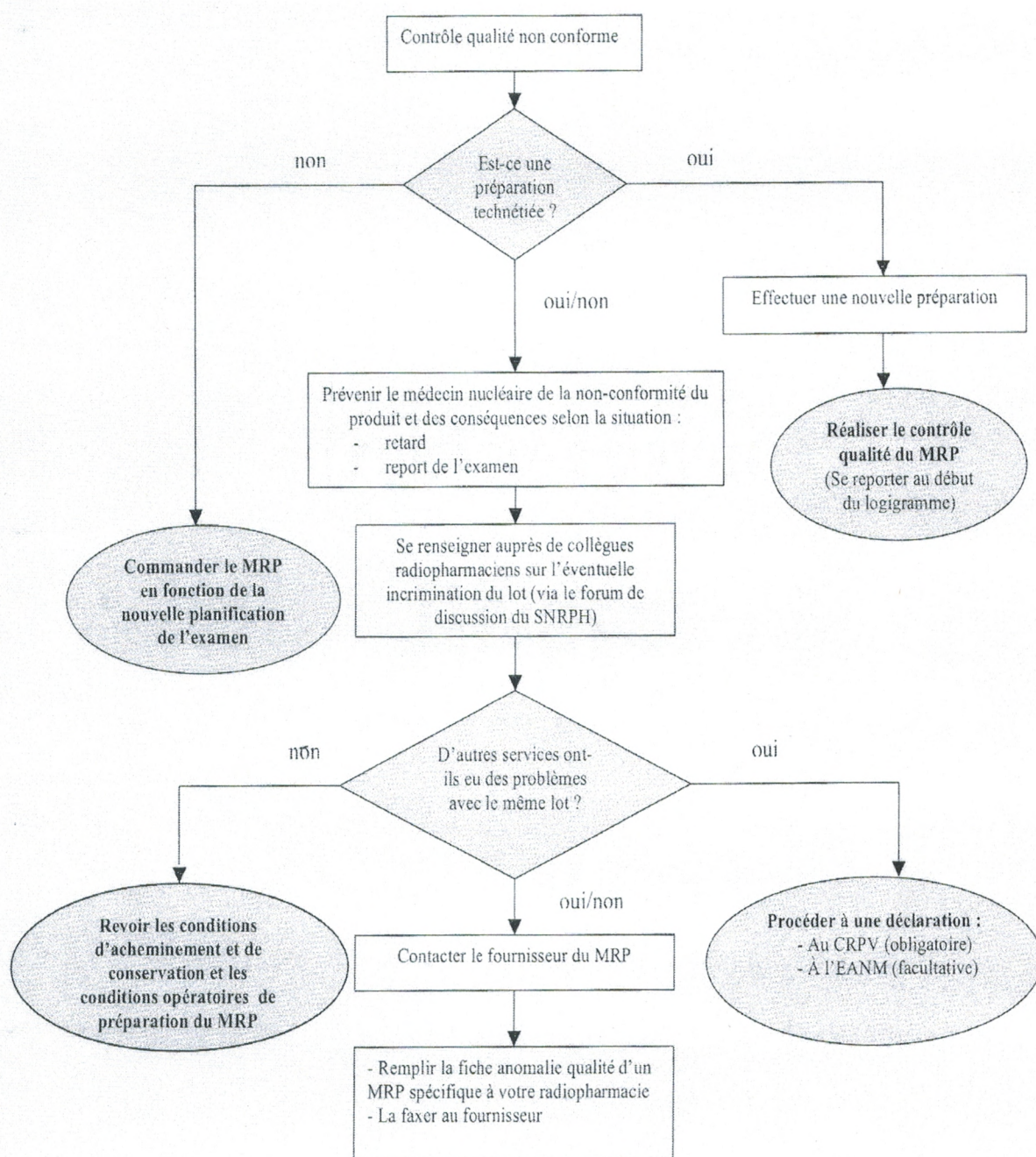
A cette occasion nous avons essayé de prendre en compte toutes les contraintes liées à la non disponibilité du matériel nécessaire à la mise en œuvre de ce contrôle, ainsi que la mise en place de procédures simples appropriées à l'activité quotidienne du service.

Le contrôle de qualité de nos préparations radio-pharmaceutiques à priori a montré que les caractères organoleptiques (couleur, aspect) sont identiques à ceux des références européennes ainsi que les valeurs du pH .

Pour assurer une bonne qualité des préparations radio-pharmaceutiques, il faut :

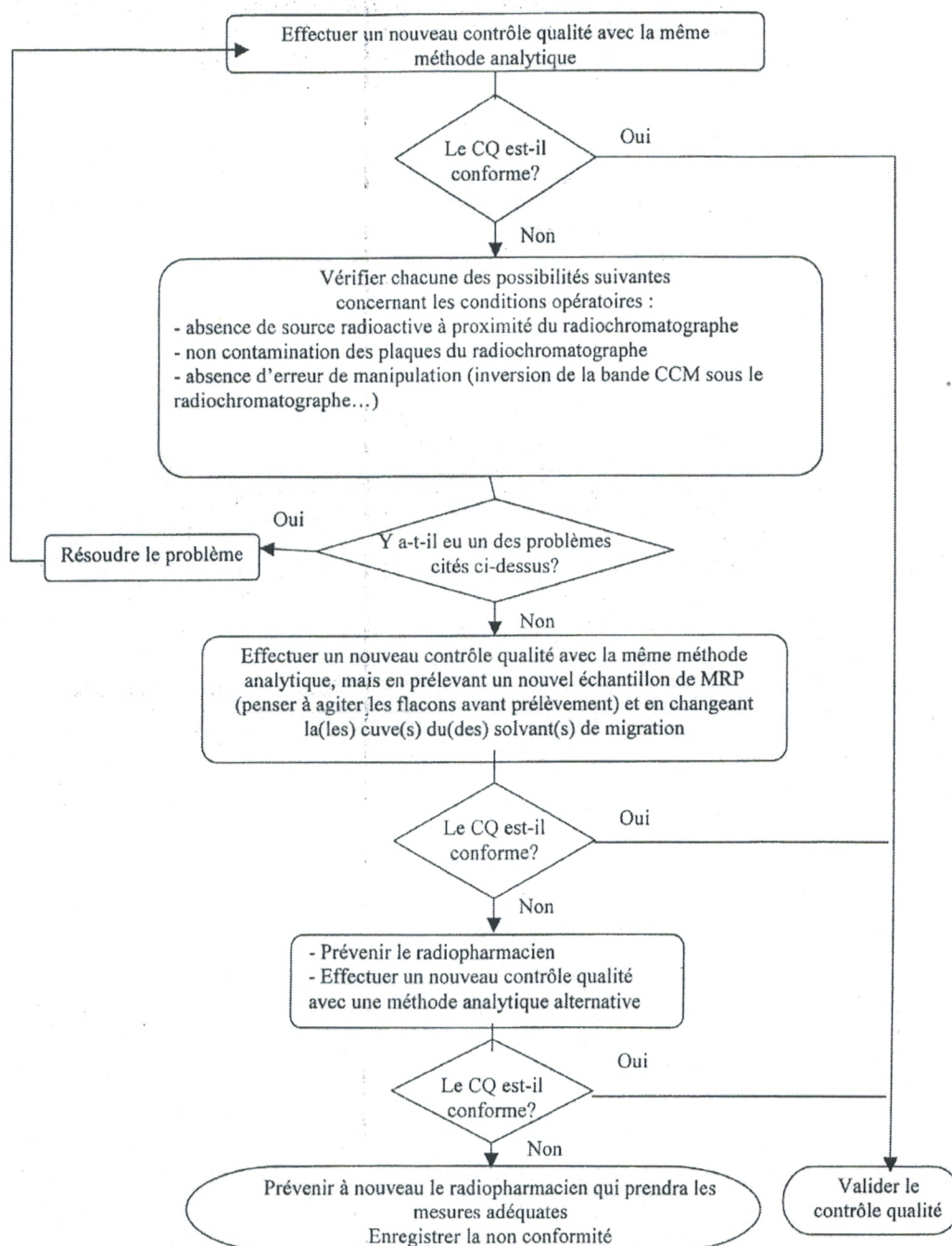
- Tenir compte des bonnes pratiques de manipulation, en respectant les règles de radioprotection et d'hygiène.
- S'assurer des bonnes conditions de conservation.
- Vérifier les dates de péremption des produits et des matériaux utilisés avant toute préparation.
- Respecter la procédure des préparations radio-pharmaceutiques.

Enfin, il sera judicieux de former le personnel médical et paramédical en matière de contrôle de qualité des radio-pharmaceutiques.



MRP	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

Annexe 01 : Conduite à tenir en cas de contrôle de qualité non conforme.



Annexe 02 : Conduite à tenir en cas de non-conformité avérée et de rejet du MRP.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Marie Caroline Husson. Dossier du centre national d'information et du médicament(CNHIM). Médicaments radiopharmaceutiques utilisation pratique, 1^{ère} édition, 1998, XIX, 5-6, p 5-11-13-14
- [2] P.Galle et R.Paulin. Biophysique : Radiobiologie, radiopathologie. Edition Masson, 2000.p :13 ,19.
- [3] D.Desuzinges. Revue de l'école nationale de la santé publique(ENSP). Les radio-pharmaceutiques et la radiopharmacie : Aspects réglementaires et techniques, 2000.p 4-5
- [4] O.Koch, mise en conformité des contrôles de qualité des activimètres en radiopharmacie au centre hospitalier universitaire de Grenoble, 2010.p 19-24
- [5] Wikipédia. http://fr.wikipedia.org/wiki/Interaction_rayonnement-mati%C3%A8re
- [6] S. Bonnot-Lours and all. Référentiel de Radiopharmacie, Société Française de Pharmacie Clinique 2000.p 15
- [7] Le journal officiel de la République Algérienne Démocratique et Populaire N°44- 03 aout 2008.p 2-3
- [8] Revue de la Radiopharmacie- Réflexion commune du S.N.P.H.P.U. et du S.N.R.P.H. (Syndicat National des Radiopharmaciens).
- [9] Marie Caroline Husson. Dossier du centre national d'information et du médicament(CNHIM). Médicaments radiopharmaceutiques utilisation pratique, 2^{ème} édition, 2005, XXVI, 4-5, p :12
- [10] Ben Rais Aouad, Approche à la RADIOPHARMACIE.p 30
- [11] B.Richard and all. Traité de Radiodiagnostic VI- Principes et techniques d'imagerie : 35-300-A-10, 1990.p 4
- [12] Mitra Ahmadi. Nouveaux radiotraceurs peptidiques pour l'imagerie nucléaire, 2008.p 21-27

- [13] Fiche Radioprotection : Radionucléides d'Institut de Radioprotection et de Sûreté Radionucléaire (IRSN), édition 4300, octobre 2009. p :1,2
- [14] Iode 131, CIS bio international, Résumé des caractéristiques du produit member of IBA group, spcP3901D, juillet 2008.
- [15] V.Ardisson and all. Revue de Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique-vol.29-n°4, les possibilités de marquage à l'iode 123 ou au technétium, 2005.p 175
- [16] Valérie ARDISSON. Evaluation de nouveaux radiopharmaceutiques. p 51
- [17] Yves BARBIER and all. Guide pratique du contrôle de qualité en Radiopharmacie, édition EDP sciences, 2009.p 66,68,199, 206, 211, 240, 243, 255, 259, 262
- [18] RENOCIS, CIS bio international. Résumé des caractéristiques du produit, 2010. p 1-2.
- [19] PENTACIS, CIS bio international. Résumé des caractéristiques du produit, 2010. p 1-2.
- [20] STAMICIS, CIS bio international. Résumé des caractéristiques du produit, 2009. p 1-2.
- [21] MYOVIEW. Monographie du produit, Amersham Health Inc Ontario, 2004. p 1-2.
- [22] PULMOCIS, CIS bio international. Résumé des caractéristiques du produit, 2010. p 1-2.
- [23] CERETEC. Résumé des caractéristiques du produit, Stabilised Ceretec IB 1 B fr 11030. p 1-2.
- [24] NANOCIS. CIS bio international. Résumé des caractéristiques du produit, 2009.p 1-2.
- [25] OSTEOCIS, CIS bio international. Résumé des caractéristiques du produit, 2010.
- [26] E.Antonot et R.Marchal. Chromatographie, Stage MAFPEN, 1998.p 4

[27] Husack V, Vlcek J. "Some remarks on ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators kinetics". Eur.J.Nucl.Med., 1982,p: 331-332.

[28] Pharmacopée européenne. (pertechnétate $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de Sodium, non obtenu par fission), solution injectable, 6^{ème} édition, 2008, p 1101,1102.

[29] J.Mallol and all. Comparison of radiochemical purity control methods for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radiopharmaceuticals used in hospital radiopharmacies. Nucl.Med. Commun, 1997, p 419.

Résumé:

Les médicaments radio-pharmaceutiques constituent l'un des outils essentiels des services de Médecine Nucléaire. Ces médicaments sont principalement réservés au diagnostic (95% des applications) mais également à la thérapie (< 5%). De par leur spécificité (administration unique lors d'une exploration fonctionnelle ; durée de vie du médicament courte, du fait du principe même de la radioactivité), les radio-pharmaceutiques posent des problèmes quant à la réalisation des tests requis garantissant leur conformité aux exigences de la Pharmacopée Européenne. Dans ce mémoire, nous montrons l'importance de réalisation du contrôle de qualité de manière optimale (selon la disponibilité du matériel).

Mots clés : produits radio-pharmaceutiques, contrôle de qualité.

Abstract:

Radiopharmaceuticals are one of the essential tools of Nuclear Medicine departments. These medications are mainly for the diagnosis (95% of applications) but also to the therapy (<5%). Due to their unique (single administration at a functional exploration; lifespan short of the drug, due to the very principle of radioactivity), radiopharmaceuticals raising issues as to the tests required to ensure compliance with the requirements of European Pharmacopoeia. In this paper, we show the importance of achieving quality control in an optimal way (according to equipment availability).

Keys words: radiopharmaceuticals, quality control.