

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université A. MIRA - Béjaïa -

Faculté des Sciences Exactes

Département de Chimie

Mémoire de Master

Présenté par :

AMAMRA Soumia et ASMA Zina

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Chimie

Spécialité : Analyse

**Préparation Et Contrôle De Qualité Des
Médicaments Radiopharmaceutiques de ^{99m}Tc**

Soutenus le : 11 Juin 2015

Devant le jury composé de :

Dr Bourouina Mustapha	Université de Bejaia	President
Dr Cdt Zehnati Toufik	MN/HMRUC	Co-Encadreur
Dr Moustefaoui A. Toufik	Université de Bejaia	Examineur
Dr Boukerroui Abdelhamid	Université de Bejaia	Encadreur

2014-2015



Remerciements

Nous remercions Dieu, le tout puissant, pour nous avoir donné, le courage, la patience, la volonté et la force nécessaires, pour affronter toutes les difficultés et les obstacles, qui se sont hissés au travers de notre chemin, durant toutes nos années d'études. Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à notre encadreur de l'HMRUC Dr ZEHNATI Toufik et notre encadreur à l'université Dr BOUKEROUI A. Hamid pour leurs encadrement durant notre projet de fin d'études et leurs conseils tout au long de notre travail. Qu'il nous soit permis de remercier tous nos enseignants du département de chimie, de nous avoir fait profiter de leur expérience scientifique et pour les précieux enseignements et conseils qu'ils nous ont prodigués tout au long de notre scolarité.

On remercie également le directeur générale le Général CHEDDADI Mabrouk et tout le personnel du service de médecine nucléaire au sein de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine : le chef de service Dr MAHTOUT Hassan, les médecins nucléaires : Dr MAAMERI Samir, Dr DIAR Saïd et Dr SAHRAOUI Laid, et tous les autres personnels du service : BENGHALIA Djelloul, BOUNAGUA Salima (Nesrine), ABERKANE Hocine, KARA Adlen, GANDEZ Adel et MOUISSAT Abdelatif pour les explications qu'ils nous ont données ainsi que pour l'intérêt qu'ils n'ont cessé de porter à notre travail.

Nous tenons à remercier les membres de jury d'avoir examiné notre projet de fin d'études.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à nos parents, car nuls autres qu'eux ne se sont plus sacrifiés pour notre bien et l'accomplissement de nos projets. Ils ont fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui. Nos dernières pensées, et non les moindres, vont à toutes les personnes qui à titres divers, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.



Dédicaces

À mes grands-parents... À mes chers parents...

À mes frères et sœurs...

À mon fiancé et toute sa famille...

À mes oncles... À mes tantes... À mes cousines et cousins...

À mes amies... À mes condisciples...

*À tous le personnel du service de Médecine nucléaire de
l'HMRC...*

À tous ceux...

*Que je n'ai pas cités, qui se sont inquiétés pour moi et qui
m'ont soutenue moralement et n'ont pas cessé de m'encourager
tout au long de mes études...*

Et particulièrement à mon feu grand père « Dadda Abdessah »,

Je dédie ce mémoire !

SOUMAIA

Dédicaces

À mes très chers parents... À mes très adorables frères...

À mon fiancé... et toute sa famille.....

À mes très chères tantes... À mes oncles.....

À mes grands-parents... À toutes la famille Asma.....

*À toute le personnel de service médecine nucléaire de
S'HM'R'U'C...*

À mes amies...

*À tous ceux que je n'ai pas cités, qui se sont inquiètes pour moi
et qui m'ont soutenue moralement et n'ont pas cessé de
m'encourager tout au long de mes études.....*

Et particulièrement à ma chère tante « Asmaa Malaaz ».

Je dédie ce mémoire !

ZINA

Table des matières :

LISTE DES ABREVIATIONS.....	i
LISTE DES FIGURES.....	iii
LISTE DES TABLEAUX	v
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : PRESENTATION DE L’HMRUC.....	2
I. Historique de service de L’HMRUC.....	3
II. Laboratoire de radiopharmacie de médecine nucléaire de l’HMRUC.....	3
II.1. Service de la médecine nucléaire (MN)	3
II .2. Environnement de travail et personnel.....	3
II.2.1. Environnement de travail	3
II.2.1.1. Les locaux	3
II.2.1.2. Zonage	4
II.2.1.3. équipements du laboratoire chaud	5
II .3. Catégories des personnels du service de MN	8
II.4. Règlementation	9
CHAPITRE II : GENERALITES	10
I. La radioactivité	11
I.1. Introduction.....	11
I.2. Définition.....	11
I.3. L’origine de la radioactivité.....	11
I.3.1. Radioactivité Naturelle.....	11
I.3.2. Radioactivité Artificielle.....	11
I.4. différentes types de désintégrations.....	12
I.5. Loi de décroissance radioactive.....	13
II. Rayonnements ionisants.....	14
II.1. Définition.....	14
II.2. Les effets physico-chimiques des rayonnements ionisants.....	15
II.2.1. Radiolyse de l’eau.....	15
II.2.2. Action des rayonnements sur une solution aqueuse.....	16
II.3. Lésions directes sur l'ADN et effets biologiques.....	17
III. La radioprotection.....	18

III.1. Définition.....	18
III.2. Principes de radioprotection.....	18
III.2.1. La justification.....	18
III.2.2. L'optimisation.....	18
III.2.3. La limitation des expositions individuelles.....	18
III.3. Types de sources utilisées en laboratoires.....	18
III.3.1. Les Sources scellées.....	18
III.3.2. Les sources non scellées.....	18
III.4. Contamination radioactif.....	19
III.4.1. Personnes concernées.....	19
III.4.2. Définition.....	19
III.4.3. Contamination externe.....	20
III.4.4. Contamination interne.....	20
III.4.5. Conséquence d'une contamination d'une personne.....	20
III.4.6. Procédures pour éviter la contamination au niveau du laboratoire de radiopharmacie.....	21
III.4.7. Conduite à tenir en cas de contamination individuelle.....	21
CHAPITRE III : PARTIE THEORIQUE.....	23
I. Générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.....	24
I.1. Définition d'un système générateur de radio-isotope.....	24
I.2. Présentation du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	24
I.3. Production de Molybdène-99.....	24
I.4. Filiation radioactive.....	25
I.5. Méthodes de séparations.....	25
I.6. La colonne du générateur.....	26
I.7. Performance et contrôle de qualité du système générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	26
II. La Chimie Du Technétium.....	31
II.1. Définition.....	31
II.2. Structure et propriétés chimiques du Technétium.....	31
II.3. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pértechnétate.....	32
II.4. Les Complexes Du Technétium.....	32
III. Le chlorure stanneux comme agent réducteur du pértechnétate.....	35
III.1. Introduction.....	35

III.2. La chimie oxydo-réductrice.....	36
III.3. L'étain en processus de marquage.....	36
III.4. L'étain comme un élément étranger au corps humain.....	36
IV. kits froids (vecteurs).....	36
IV.1. Définition.....	36
IV.2. Les composants du kit (trousse).....	38
V. Les médicaments radiopharmaceutiques.....	39
V.1. Introduction.....	39
V.2. Définition.....	39
V.3. Etapes d'obtention des médicaments radiopharmaceutiques.....	39
V.4. Formes pharmaceutiques.....	40
V.5. Critère de choix d'un produit radiopharmaceutique.....	40
VI. Le marquage et préparation des radiopharmaceutiques de ^{99m}Tc.....	40
VI.1. Préparation des radiopharmaceutiques de ^{99m} Tc.....	40
VI.1.1. Préparation des kits froids.....	41
VI.1.2. Considérations générale du processus de marquage.....	41
VI.1.3. Marquage Par Le ^{99m} Tc.....	42
VI.1.4. Incubation.....	42
VI.1.5. Contrôle de qualité.....	42
VI.1.6. La distribution.....	42
VII. Contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques	43
VII.1. Définition.....	43
VII.1.1. Contrôle physique.....	43
VII.1.2. Contrôles chimiques.....	43
VII.1.3. Contrôle biologique.....	44
VII.1.4. Contrôle galénique.....	44
VII.2. Pureté radiochimique par CCM.....	44
VII.2.1. Définition de la chromatographie.....	44
VII.2.2. Principe de la chromatographie sur couche mince.....	44
VII.2.3. Appareillage de la CCM.....	45
VII.2.4. Caractérisation de la CCM.....	46
VII.2.4.1. Les espèces du ^{99m} Tc séparées par la CCM.....	47

VII.2.4.2. La phase stationnaire.....	49
VII.2.4.3. Dépôt de l'échantillon.....	50
VII.2.4.4. Phase mobile.....	50
VII.2.4.5. Développement des chromatogrammes.....	50
VII.2.4.6. Révélation des impuretés par la mesure de la radioactivité.....	50
CHAPITRE IV : PARTIE PRATIQUE.....	52
I. Objectifs.....	52
II. Matériels et méthodes.....	52
III. Méthodologie pratique.....	53
III.1. contrôle des caractères galéniques.....	53
III.2. contrôle physique.....	53
III.3. contrôle chimique.....	54
IV. détermination de la pureté radiochimique par la méthode de chromatographie sur couche mince.....	54
IV.1. matériels utilisés.....	54
IV.2. déroulement du processus de contrôle de la PRC.....	55
V. Les étapes de préparation et contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques....	57
V.1. Elution de ^{99m} Tc-pertéchnétate (élution du générateur).....	57
V.1.1. Contrôle de la pureté radionucléide de l'éluât.....	57
V.2. Préparation et contrôle de qualité de ^{99m} Tc-MIBI.....	58
V.2.1. Préparation de ^{99m} Tc-MIBI.....	58
V.2.2. Contrôle de qualité.....	59
V.3. Préparation et contrôle de qualité de ^{99m} Tc-HMDP.....	62
V.3.1. Préparation de ^{99m} Tc-HMDP.....	62
V.3.2. Contrôle de qualité.....	62
VI. Résultats.....	64
DISCUSSION.....	73
CONCLUSION.....	75
Bibliographie	
ANNEXES	

Liste des abréviations :

AC :	Anticorps.
ADN :	Acide Désoxyribo Nucléique.
Afssaps :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (French Agency for the Safety of Health Products)
AIEA :	l'Agence Internationale à l'Energie Atomique.
ALARA:	As Low As Reasonably Achievable.
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché.
ASN:	American Society of Nephrology
BPF :	Bonnes Pratiques de Fabrication.
CCM :	Chromatographie sur Couche Mince.
Cdt :	Commandant.
CIPR:	Commission International de Production Radiologique.
CQ :	Contrôle de qualité.
D :	Deutérium.
DATR :	Directement Affecté à des Travaux sous Rayonnements.
DL₅₀ :	Dose Létale à un maximum définit (maximum 50 mg/kg).
DMSA :	Acide DiMercapto Succinique
DTPA :	Acide Diéthylène Triamine Penta Acétique.
ECD:	Electron Capture Detector
EDTA:	Éthylène Diamine Tétra-Acétique
FT₄:	la fraction libre de la Thyroxine
HEPA:	High-Efficiency Particulate Arrestance
HEPT:	Hauteur Equivalente des Plateaux Théoriques.
HMDP:	Hydroxy Méthylène DiPhosphonate
HMPAO:	Hexa Methyl Propylene Amine Oxime
HMRUC:	Hôpital Militaire Régionale Universitaire de Constantine.
HR:	Hydrolysé et Réduit.
IRA :	Iode RadioActif
ISO :	International Standards Organisation.
ITLC:	Instant Thin Layer Chromatography (chromatographie sur couche mince instantané).
K :	Degré Kelvin.

k :	Facteur de rétention.
L :	Ligand.
LDA :	Dose Annuelle Limite.
MAG:	Mercapto Acétyle Glycine.
MDP:	Methylene Diphosphonate.
MIBI:	Méthoxy Iso Butyl Isonitrile.
MN:	Médecine Nucléaire.
MRP:	Médicaments Radio Pharmaceutiques.
PRC:	Pureté RadioChimique.
PSA:	Antigène spécifique de la prostate (Prostate-Specific Antigen)
PTH:	l'Hormone Parathyroïdienne (P ara T hyroïde H ormone)
qq:	Quelque.
R_f:	Rapport Frontale.
R_s :	Facteur de Résolution.
RX :	Rayonnements X.
SA :	Acide Silicique.
SG :	Gel de Silice.
T:	Période physique.
TEL:	Transfert d'énergie linéique.
TEP:	Tomographie par Emission de Positons.
TG:	Thyroglobulin.
THF:	Tétra Hydro Furane.
TPO:	Thyroid Peroxidase.
TRAB:	Anticorps anti récepteurs thyroïdiens (Thyroid receptor antibodies).
TSH:	Hormone stimulant la thyroïde (Thyroid-Stimulating Hormone).
UNSCEAR:	United Nations Scientific Comity on the Effects of Atomic Radiations.
ZAC:	Zone d'Atmosphère Contrôlée.

Liste des figures:

Figure n°1:	La hotte plombée de laboratoire chaud.....	5
Figure n°2 :	La hotte à flux d'air laminaire vertical.....	5
Figure n°3 :	Poubelles plombées.....	6
Figure n°4 :	Puit de transport des produits radioactifs.....	6
Figure n°5:	Détecteur de la radioactivité d'ambiance.....	6
Figure n°6 :	Gants plombés.....	7
Figure n°7 :	Blouse plombée et protège cervicale.....	7
Figure n°8 :	Ecran plombé.....	7
Figure n°9 :	Protège seringues.....	7
Figure n°10 :	Lunette plombée.....	7
Figure n°11 :	Conteneur de générateur plombé.....	8
Figure n°12 :	Réfrigérateur des kits froid au laboratoire chaud.....	8
Figure n°13 :	Désintégrations radioactives.....	12
Figure n°14 :	Loi de décroissance radioactive.....	14
Figure n°15 :	Classification des rayonnements.....	14
Figure n°16 :	Illustration des différents rayonnements dans notre quotidien.....	15
Figure n°17 :	Effets directs et indirects sur les doubles liaisons de l'ADN.....	17
Figure n°18 :	Effet direct, indirect des rayonnements ionisants et réparation de l'ADN au cours du temps.....	17
Figure n°19 :	Schématisation des risques de sources non scellée.....	19
Figure n°20 :	Le générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ en arrivée au service dans son protection plombée.....	24
Figure n°21 :	Colonne du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	26
Figure n°22 :	Schéma de dégradation de ^{99}Mo au ^{99}Ru stable.....	27
Figure n° 23:	Poche contenant le sérum salé et le circuit de circulation.....	28
Figure n°24 :	Les fluctuations d'élution quotidienne.....	28
Figure n°25 :	Profile d'élution typique d'une fission de Générateur de ^{99}Mo en utilisant trois fractions (2.1, 2.4, et 2.6 mL), en éluant 86% de la radioactivité théoriquement disponible dans les trois premiers mL.....	28
Figure n°26 :	Désintégration radioactive du parent ^{99}Mo et l'accumulation de l'activité de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dans les 24 h après élution, calculé pour 7 jours.....	29
Figure n°27 :	La protection plombée de la colonne du générateur.....	29
Figure n°28 :	Structure de quelques complexes de $^{99\text{m}}\text{Tc}$	34

Figure n°29 :	Réduction et formation des complexes technétiés.....	35
Figure n°30 :	Kits froids (CIS-BIO®).....	37
Figure n°31 :	Utilisations de ^{99m} Tc en médecine nucléaire.....	38
Figure n°32 :	Genèse des médicaments radiopharmaceutiques.....	39
Figure n°33:	Critère de choix d'un produit radiopharmaceutique.....	40
Figure n°34:	Cuve chromatographique et séparation des composées de l'échantillon sur la plaque.....	46
Figure n°35:	Radiochromatographe.....	50
Figure n°36:	Circuit des médicaments radiopharmaceutiques.....	52
Figure n° 37:	Pureté radiochimique de ^{99m} Tc-HMDP.....	56
Figure n°38 :	Pureté radiochimique de ^{99m} Tc-MIBI.....	56
Figure n°39 :	Générateur Cis-bio de ⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc.....	57
Figure n°40 :	Flacon vide d'élution et l'élution du générateur.....	57
Figure n°41 :	Agitateur des flacons plombé.....	59
Figure n°42 :	Bain marie.....	59
Figure n°43 :	Plaques chromatographiques.....	59
Figure n°44 :	Protège-seringues, et porte seringues.....	60
Figure n°45 :	Dessiccateur (Thermo scientifique).....	60
Figure n°46 :	Gamma Caméra (PHILIPS).....	61
Figure n° 47:	Compteur puit de la hotte plombé (activimètre).....	61
Figure n°48 :	Kit froid de préparation de l'HMDP- ^{99m} Tc.....	62
Figure n° 49 :	Séchage des plaques dans la hotte plombé.....	63
Figure n°50 :	Dépôt de la plaque dans la burette.....	63
Figure n° 51:	Identification de la Pureté Radiochimique des Médicaments Radiopharmaceutiques: Résultats de la lecture des chromatogrammes par la Gamma Caméra.....	66
Figure n°52:	Histogramme de comparaison entre la pureté radionucléide des méthodes 1 et 2.....	68
Figure n°53 :	Histogramme de la PRC du STAMICIS [^{99m} Tc-MIBI].....	70
Figure n°54 :	Histogramme de PRC d'HMDP.....	72

Liste des tableaux :

Tableau n°1 :	Débit d'équivalent de dose ambiante par zone.....	4
Tableau n° 2 :	Classement du personnel en catégories A et B.....	9
Tableau n°3 :	Les différents types de générateurs.....	24
Tableau n° 4 :	Potentiels chimiques des couples Redox de technétium.....	32
Tableau n°5 :	Les complexes de technétium utilisés en médecine nucléaire.....	33
Tableau n° 6 :	Les différents types de contrôle de qualité réalisés en radiopharmacie.....	44
Tableau n°7 :	Phases stationnaires usuelles énumérées par polarité croissante.....	45
Tableau n°8 :	Les éluants utilisés pour la phase mobile.....	46
Tableau n°9 :	périodicité des contrôles de qualité des MRP.....	53
Tableau n° 10:	Résultat de pureté radionucléidique (méthode 1 et 2).....	67
Tableau n°11 :	Résultats de contrôle de qualité du ^{99m} Tc-MIBI.....	69
Tableau n°12 :	Résultats de contrôle de qualité du ^{99m} Tc HMDP.....	71

INTRODUCTION

La médecine nucléaire est une spécialité basée sur l'utilisation des rayonnements ionisant émis par des molécules marquées par des atomes radioactifs artificiels appelé produits radiopharmaceutiques ou radiotraceurs (sources non scellées), à visée diagnostique (c'est l'exploration fonctionnelle et métabolique des organes), et à visée thérapeutique (c'est l'irradiation thérapeutique de certaines pathologies tel que le cancer de la thyroïde «IRA thérapie par l' ^{131}I », traitement palliatif de métastases osseuses hyperalgique par le Samarium ^{153}Sm , etc.).

Depuis 1992, les produits radiopharmaceutiques ont été reclassés en médicament radiopharmaceutiques par la directive européenne 89/343/CEE, adoptée en Algérie en 2008 (loi n° 08-13/2008).

La qualité du médicament radiopharmaceutique peut affectée la sécurité du patient et les résultats des procédés diagnostiques et thérapeutique, de ce fait, un médicament radiopharmaceutique doit répondre non seulement aux exigences de la pharmacopée et aux règles de la radioprotection lors de leur préparation et administration aux patients, mais aussi être de qualité satisfaisante.

Pour assurer et préserver une qualité satisfaisante des médicaments radiopharmaceutiques, il est nécessaire de respecter rigoureusement le programme d'assurance de qualité, qui vise, en plus du contrôle de qualité des équipements (gamma caméra, l'activimètre, dosimètres), l'ensemble des opérations prévues et systématiques de fabrication des kits froids, l'élution du générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ et le radiomarquage des Kits froids au niveau du laboratoire de radiopharmacie au sein du service de médecine nucléaire, permettant de garantir, avec un niveau de confiance élevé, une qualité satisfaisante.

Pour la pratique quotidienne d'un service de médecine nucléaire, les médicaments radiopharmaceutiques sont livrés soit prêt à l'emploi (chlorure de Thallium, citrate de Gallium, iodure de sodium, est), soit, le plus souvent, radiomarqués au sein du laboratoire de radiopharmacie du service de médecine nucléaire, à partir des kits froids et de l'élution du générateur de Technétium.

La qualité des procédures diagnostiques et thérapeutiques ne dépend pas uniquement des compétences des médecins nucléaristes, mais aussi des performances techniques des appareils et de la qualité des médicaments radiopharmaceutiques, notamment ceux préparés localement.

Dans cette optique, il est plus que nécessaire d'instaurer, au sein du laboratoire de radiopharmacie, un programme de contrôle de qualité des préparations de radiomarquage.

Ce travail est axé sur cette démarche logique d'assurance de qualité.



CHAPITRE I :

Présentation de l'HMRUC

CHAPITRE I : PRESENTATION DE L'HMRUC :

I. Historique de l'hôpital HMRUC :

- En 2008 : ouverture de L'Hôpital Militaire Régional Universitaire Cdt Abdellali Benbaatouche de Constantine.
- En 2009 : démarrage du service de médecine nucléaire et du laboratoire chaud avec utilisation des médicaments radiopharmaceutiques à visée diagnostique et thérapeutiques.
- En 2010 : mise en service des scintigraphies myocardiques, parathyroïdiennes, pulmonaires et la lymphoscintigraphie.
- En 2014 : ouverture du laboratoire IN VITRO (dosages radio-immunologiques) : TSH, FT4, TG, AC anti TG, marqueurs tumoraux (PSA), TPO, PTH, et TRAB.

II. Laboratoire de radiopharmacie de médecine nucléaire de l'HMRUC :

II.1. Service de la médecine nucléaire (MN) :

Il est subdivisé en deux parties :

- **L'unité in Vitro** : où sont réalisés les dosages radio-immunologiques qui regroupent un ensemble de méthodes d'analyse chimique dans lesquelles la spécificité de détection d'une espèce moléculaire est due à sa liaison in vitro avec un ou plusieurs anticorps spécifiques, marqués avec un atome radioactif (radioélément).
- **L'unité in Vivo** : elle regroupe le laboratoire de radiopharmacie, la salle d'injection, la salle d'attente des malades injectées, la salle de la Gamma Caméra, la salle d'épreuve d'efforts, la salle de la station de traitement d'images, les toilettes des malades injectées et la chambre d'hospitalisation de l'IRA thérapie.

Le laboratoire de radiopharmacie est le lieu où sont réceptionnées, stockées et préparées les médicaments radio pharmaceutiques, et où on réalise les différents contrôles de qualités de ses préparations de radiomarquage [1].

II .2. Environnement de travail et personnel :

II.2.1. Environnement de travail :

II.2.1.1. Les locaux :

Ils comprennent des locaux techniques permettant la réception, la détention, le stockage, la gestion administrative (notamment les registres réglementaires d'entrants et de sortants du service, procédures, modes opératoires...) la préparation, le contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques et la gestion des déchets radioactifs.

Les locaux de préparation des médicaments radiopharmaceutiques doivent répondre aux exigences pharmaceutiques des *préparations injectables* mais également à celle de la *manipulation des radionucléides* (arrêté du 30 octobre 1981).

Ces locaux doivent répondre aux normes de la radioprotection, notamment

- le blindage ou le plombage des murs, du planché et le plafond,
- des surfaces de revêtement doivent être lisses et facilement lavables ainsi que tous les murs, le planché et la paillasse de travail (décontamination facile).
- Les portes sont plombées et continuellement en dépression pour assurer le renouvellement de l'air.

L'environnement de travail est donc maîtrisé, tel que défini dans les bonnes pratiques de préparation des médicaments stériles en termes de Zone d'Atmosphère Contrôlée (ZAC).

Par ailleurs, ces locaux sont classés en **zone** contrôlée conformément à l'arrêté zonage du 15 Mai 2006 relatif aux conditions de délimitation et de signalisation des zones réglementées (le trèfle trisecteur) [2].

II.2.1.2. Zonage :

✓ **Zone surveillée :**

Elle comprend l'ensemble des bureaux de consultation par les médecins, le secrétariat, la réception et les autres services. Dans cette zone les travailleurs sont susceptibles de recevoir une dose efficace dépassant 1 mSv/an dans les conditions normale de travail.

✓ **Zone contrôlée :**

Elle comporte : le laboratoire IN VITRO, le laboratoire chaud, la salle d'injection des malades, la salle d'attente des malades injectés, la salle d'acquisition des images (gamma camera), les toilettes des malades injectés, la salle de stockage des produits radiopharmaceutiques et leurs déchets et la chambre d'hospitalisation IRA thérapie.

Dans cette zone les travailleurs sont susceptibles de recevoir une dose efficace de 6 mSv/an dans les conditions normale de travail [3].

Tableau n°1 : Débit d'équivalent de dose ambiante par zone.

Zone surveillé	De 0,5 à 7,5 μ Sv reçus en 1h	Plus de 80 μ Sv par mois, soit 1mSv sur 12 mois glissants : ordre de grandeur de rayonnement naturel : limite réglementaire de l'exposition admissible du public aux rayonnements artificiels.	Signalée par un trèfle bleu  ZONE SURVEILLÉE ACCÈS RÉGLEMENTÉ
Zone contrôlée	De 7,5 à 25 μ Sv reçus en 1 h	Ordre de grandeur des expositions aux rayonnements dans les environnements naturels fortement radioactifs.	Signalée par un trèfle vert  ZONE CONTRÔLÉE Accès Réglementé Décret 2003-296 du 31 mars 2003 Arrêté du 15 mai 2006

II.2.1.3. équipements du laboratoire chaud :

a- équipements spécifique:

✓ **Hotte plombé :**

Ces enceintes sont adaptées aux activités, aux types et à l'énergie des rayonnements émis par les radionucléides utilisés. On distingue les basses, moyennes et hautes énergies. Elles doivent être ventilées en dépression et muni d'un dispositif de filtration d'air par un filtre de charbon actif, muni d'un système de stérilisation par les UV et d'un sac permettant l'entrée et la sortie du matériel et des produits. Elles sont équipées d'activimètre homologués et calibré et régulièrement contrôlé.



Figure n° 1 : la hotte plombée de laboratoire chaud.

✓ **Hotte à flux d'air laminaire vertical: pour la préparation aseptique en « système ouvert» :**

La hotte à flux d'air laminaire est spécifiquement conçue pour maintenir l'environnement en classe A au moyen du balayage continu du flux d'air unidirectionnel et d'un filtre absolu HEPA empêchant la pénétration de particules (99,99%)[4].



Figure n° 2 : la hotte à flux d'air laminaire vertical.

- ✓ Poubelle pour les déchets radioactifs, en plomb ou en plexiglass :



Figure n°3 : Poubelles plombées.

- ✓ Puits de transport des produits radioactifs



Figure n° 4 : Puits de transport des produits radioactifs.

- ✓ Détecteur de la radioactivité de l'ambiance



Figure n° 5: Détecteur de la radioactivité d'ambiance.

- ✓ Gants plombés.



Figure n° 6 : gants plombés.

- ✓ Blouse plombé et protège cervicale plombé



Figure n° 7 : blouse plombé et protège cervicale.

- ✓ Écrans plombés



Figure n°8 : écran plombé.

- ✓ Protèges flacons et seringues



Figure n°9 : protège seringues.

- ✓ Lunette plombé :



Figure n°10 : lunette plombé.

- ✓ Conteneur plombé :



Figure n°11 : conteneur de générateur plombé.

- ✓ Flacons sous vide de 10 et 15 ml.
- ✓ Réfrigérateur pour les kits froids.



Figure n° 12 : Réfrigérateur des kits froid au laboratoire chaud.

b- équipements non spécifique:

- ✓ Les pinces
- ✓ Bain marie
- ✓ Gants stériles et bavettes
- ✓ Callons
- ✓ Protège chaussure
- ✓ Seringues

II .3. Catégories des personnels du service de MN :

- ✓ **DATR** : catégorie A : comprend les travailleurs directement affectés à des travaux sous rayonnements, les conditions de travail peuvent entraîner le dépassement 3/10 LDA : Le personnel est soumis à un control régulier.
- ✓ **Non DATR** : catégorie B : comprend les travailleurs non directement affectés à des travaux sous rayonnements, les conditions de travail font qu'il ne dépasse pas les 3/10 LDA. Le personnel est soumis à une surveillance.
- ✓ **Femme enceinte** : l'exposition pour 9 mois de grossesse doit être < 2/10 LDA : La personne peut travailler dans une zone surveillée.
- ✓ **Jeune entre 16 – 18 ans** : ne doit pas travailler en zone contrôlée, sauf si ce sont des étudiants ou des stagiaires et l'exposition doit être < 3/10 LDA [2].

Tableau n° 2 : Classement du personnel en catégories A et B [5].

Personnel concerné	Catégorie proposée
Médecin nucléaire Radiopharmacien	A ou B en fonction des pratiques et de l'évaluation des risques au poste de travail
Cardiologue surveillant l'examen	B
Manipulateur, technicien de laboratoire, infirmier	A B en l'absence de manipulation de source et en fonction des études de poste
Radiophysicien (personne spécialisée en radiophysique médicale)	B
Personnel d'entretien	B
Stagiaire	A ou B selon le poste d'affectation Nota : pas de poste d'affectation impliquant un classement en cat. A pour un stagiaire < 18 ans
Autre personne susceptible de pénétrer occasionnellement en zone surveillée ou contrôlée	Appréciation au cas par cas avec la PCR
Secrétaire, personnel d'accueil	Ne devant pas être affectés en zones réglementées, ne sont donc pas concernés par le classement

II.4. Règlementation :

a- Règlementation Nationale :

- Décret n° 86-132 du 27mai 1986 : fixant les règles de protection des travailleurs contre les risques des rayonnements ionisants ainsi que celle relatives de la détention et de l'utilisation des substances radioactives et des appareils émettant de rayonnements ionisants.
- Arrêté interministériel du 10 février 1988 : fixant les méthodes de contrôle en matière d'utilisation des sources radioactives et des appareils émettant des rayonnements ionisants.
- Arrêté interministériel du 10 février 1988 : fixant les limites de dose annuelles d'exposition aux rayonnements ionisants.
- Arrêté interministériel du 10 février 1988 : précisant les conditions d'utilisation des dosimètres individuelles destinées au contrôle des équivalents de doses reçus par les travailleurs soumis aux risques d'exposition.

b- Règlementation particulière des zones réglementées et interdites :

- Arrêté interministériel du 10 février 1988 : portant classification des principaux radionucléides.
- Arrêté interministériel du 10 février 1988 : fixant les limites dérivées de concentration de l'air et les limites d'incorporation annuelles ainsi que les valeurs de facteur de qualité et de débit de fluence des neutrons.
- Arrêté du 10 février 1988 : fixant les modalités de détention et d'utilisation des substances radioactives et des appareils émettant des rayonnements ionisants à des fins médicale.
- Recommandation de l'Agence Internationale à l'Energie Atomique (AIEA).
- Recommandation de la Commission International de Production Radiologique (CIPR).
- Documents de l'United Nations Scientifique Comité on the Effects of Atomic Radiations (UNSCEAR).
- Normes de l'International Standards Organisation (ISO) [2].



CHAPITRE II :

Généralités

I- Généralités sur la radioactivité :

I.1. Introduction :

La matière est faite d'atomes et la plupart du temps assemblés en molécules. Au cœur de ces atomes, se trouve un noyau de 10 000 à 100 000 fois plus petit. La radioactivité est un phénomène qui se produit dans ce noyau. Le phénomène est difficile à observer : il a fallu attendre 1896 pour que soient décelés des rayonnements d'origine inconnue, émis par des sels d'uranium [6].

I.2. Définition :

La radioactivité est un phénomène spontanée ayant pour origine l'instabilité du noyau, on distingue deux types de radioactivité : La radio activité naturelle qui est une transformation spontanée des radionucléides en émettant des rayonnements et/ou des particules (électron, neutron, alpha) ; et la radioactivité artificielle qui provient des radionucléides fabriquées au niveau des centrales nucléaire, cyclotrons ou générateurs [7].

I.3. L'origine de la radioactivité :

I.3.1. Radioactivité Naturelle :

C'est la transformation spontanée des radios nucléides qui est à l'origine de l'émission des rayons ou particules et une quantité d'énergie. On distingue :

- **Les rayons cosmiques** : 300 $\mu\text{Sv}/\text{an}$ au niveau de la mer (multipliée par 2 à 1500 m d'altitude, du fait de leur faible atténuation par l'atmosphère).
- **Radioactivité naturelle contenue dans le sol**, les matériaux de construction, en particulier lorsque se dégage du gaz Radon (20 à 10 000 $\text{Bq}\cdot\text{m}^{-3}$ selon les régions) : 300 à 1300 $\mu\text{Sv}/\text{an}$
- **Radioactivité contenue dans l'organisme** (surtout le potassium 40 (^{40}K)) : 250 $\mu\text{Sv}/\text{an}$

On voit donc que l'irradiation naturelle représente 2 400 μSv (soit 2,4 mSv) par an en moyenne, et au maximum 15 000 μSv (15 mSv) dans les régions les plus exposées [3,8].

I.3.2. Radioactivité Artificielle :

C'est le phénomène de production artificielle des radionucléides qui est basé sur trois mécanismes : l'activation, la fission et la filiation.

a- Activation:

Il consiste à bombarder une substance à l'aide des particules très énergétiques, on distingue :

✓ Activation aux neutrons:

Elle a lieu dans un réacteur nucléaire ou l'on bombarde des noyaux stables par un faisceau de neutrons, ces derniers vont être absorbés par ces noyaux pour former de nouveaux noyaux radioactifs.

Les noyaux résultants sont riches en neutrons et se désintègrent généralement par émission β^- .

✓ **Activation aux particules chargées:**

On bombarde des noyaux stables avec des particules chargées à type de protons (p) ou noyaux de deutérium (D), d'énergie cinétique élevée (<10MeV), (dont elles arrivent à vaincre la barrière de potentiel coulombienne produite par les protons des noyaux).

Les noyaux formés sont riches en protons et se désintègrent probablement par émission β^+ .

b- Fission :

Il est induit par des neutrons, pour produire des éléments généralement radioactifs.

Les produits de la fission formée sont de gamme très large, dont le radioélément désiré doit être séparé et purifié.

c- filiation et générateur:

Lorsque le noyau formé lors d'une décroissance est lui-même radioactif, celui-là est appelé radionucléide fils qui a une période physique courte, et le premier noyau est appelé noyau père, avec une période physique longue.

Alors que l'activité du noyau-père suit simplement la loi de décroissance radioactive, l'activité du noyau fils est déterminée par l'accumulation des désintégrations du noyau père et par sa propre décroissance [3,8].

. L'activité d'atome-père au temps t et de la forme :

$$A_1(t) = A_{10} e^{-\frac{\ln 2}{T_1} t}$$

Avec : A_{10} activité à $t=0$

T_1 : période d'atome-mère

Et l'activité des noyaux-fils de période T_f au temps t est :

$$A_f(t) = A_{10} \frac{1}{\frac{1}{T_f} - \frac{1}{T_1}} \left(e^{-\frac{\ln 2}{T_1} t} - e^{-\frac{\ln 2}{T_f} t} \right)$$

I.4. différentes types de désintégrations :

- **Désintégration β^- :**

La désintégration β^- intervient en présence d'un excès de neutrons par rapport aux protons. Il y a alors transformation d'un neutron (n) en proton (p) avec émission d'un électron négatif (e^- ou particule β^-) et d'un antineutrino ($\bar{\nu}_e$, particule neutre, de masse voisine de 0).



- **Désintégration β^+ :**

La désintégration β^+ intervient en présence d'un excès de protons par rapport aux neutrons. Il y a alors transformation d'un proton en neutron avec émission d'un électron positif ou positon (e^+ ou particule β^+) et d'un neutrino (ν_e , particule neutre, de masse voisine de zéro).

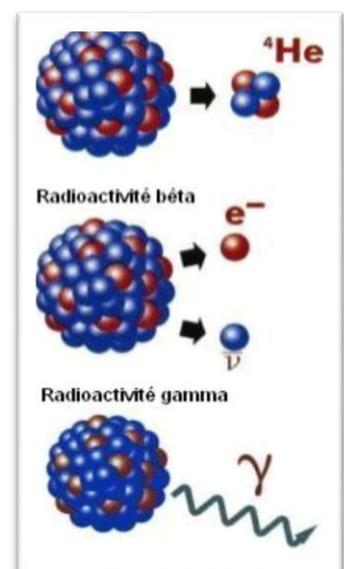


Figure n° 13 : désintégrations radioactives.



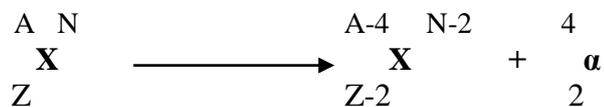
- **Capture électronique**

Elle intervient aussi lorsqu'il y a excès de protons par rapport aux neutrons. Le noyau capte un de ses électrons périphériques qui se combine avec un proton pour donner un neutron et un neutrino.



- **Désintégration α :**

Elle intervient lorsque les noyaux sont trop lourds et contiennent trop de nucléons. Le noyau éjecte alors une particule α , formée de 2 neutrons et 2 protons. Cas de la désintégration α d'un radioélément X en un nouvel élément [9].



- **Désexcitation électromagnétique :**

Dans certains cas, après désintégration, le noyau se trouve dans un état excité et revient inéluctablement à l'état fondamental par desexcitation électromagnétique :

• Par émission de photons gamma (γ) : plusieurs transitions γ successives peuvent être nécessaires au noyau pour revenir à son état fondamental,

• Par conversion interne : l'énergie de desexcitation est transférée à un électron périphérique qui est éjecté,

• Par création de paires : l'énergie de desexcitation se matérialise en une paire e^+/e^- qui sont émis. Lorsque cette desexcitation magnétique n'intervient pas immédiatement après désintégration, la durée de vie du noyau excité est relativement longue et l'on parle d'état métastable symbolisé par "m" sur le symbole chimique [10].

Ex : ^{99m}Tc

I.5. Loi de décroissance radioactive :

Le nombre des noyaux instables détruits ($-dN$) pendant l'intervalle de temps compris entre t et $(t + dt)$ est proportionnel au nombre N , supposé élevé, de noyaux présents au temps t . On peut donc écrire :

$$-dN = \lambda N dt$$

Nous arrivons donc à une équation de type différentielle:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N(t)$$

L'équation différentielle ci-dessus admet une solution de type exponentielle. La loi de décroissance radioactive nous permet de la trouver. En fait, l'équation de $N(t)$ est [9,10]:

$$N(t) = N_0 * e^{-\lambda t}$$

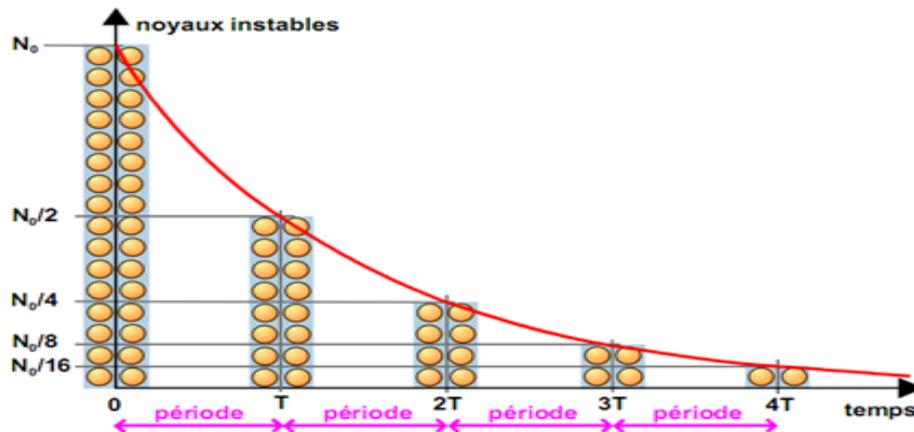


Figure n° 14 : loi de décroissance radioactive.

II. rayonnements ionisants :

II. 1 Définition :

Un rayonnement est une émission d'énergie et/ou un faisceau de particules.

Certains rayonnements (X et gamma) sont dit ionisants car ils véhiculent une énergie suffisante qui est transmise aux atomes traversés par ces derniers, entraînant leur ionisation (un atome est soit excité où bien ionisé en fonction de l'énergie absorbée qui rend la matière instable [11].

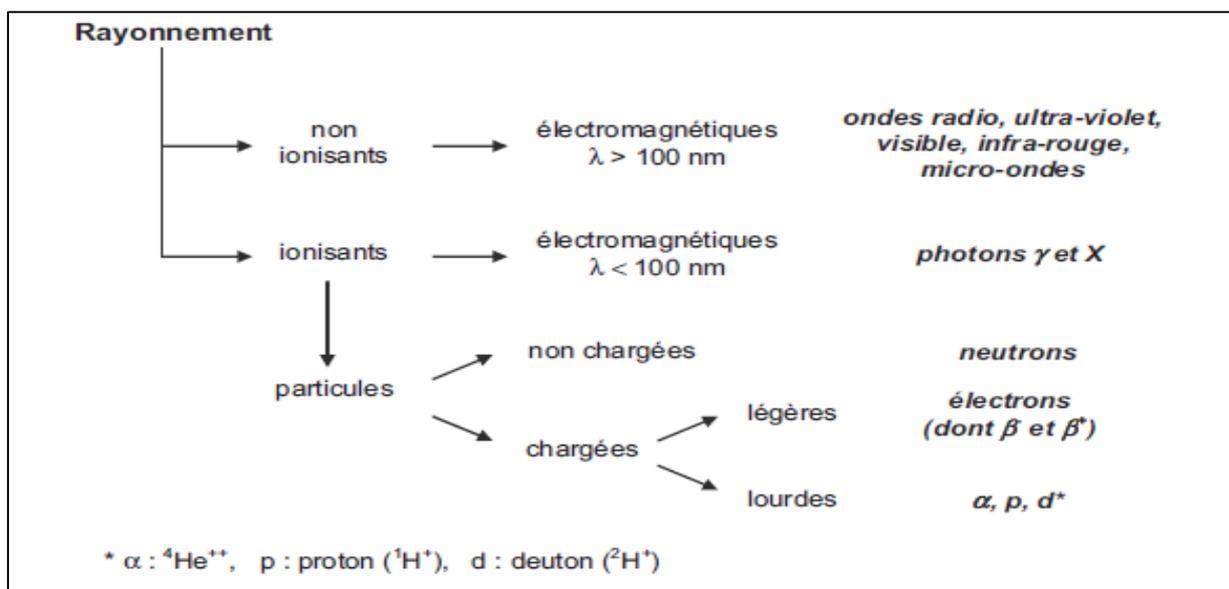


Figure n°15 : Classification des rayonnements.

Toutes énergies en mouvement est appelée rayonnement, peut être composée d'une masse (**Energie avec masse** : Rayonnement corpusculaire ou particulaire) ou non (**Energie sans masse** : Rayonnement électromagnétique ou ondulatoire).

Les rayonnements électromagnétiques (Ondes radios, visible, Infra rouge, UV, γ ...etc.) ont les caractéristiques suivantes : Invisible, Inaudible, Imperceptible, Indolore et Sans gout [2].

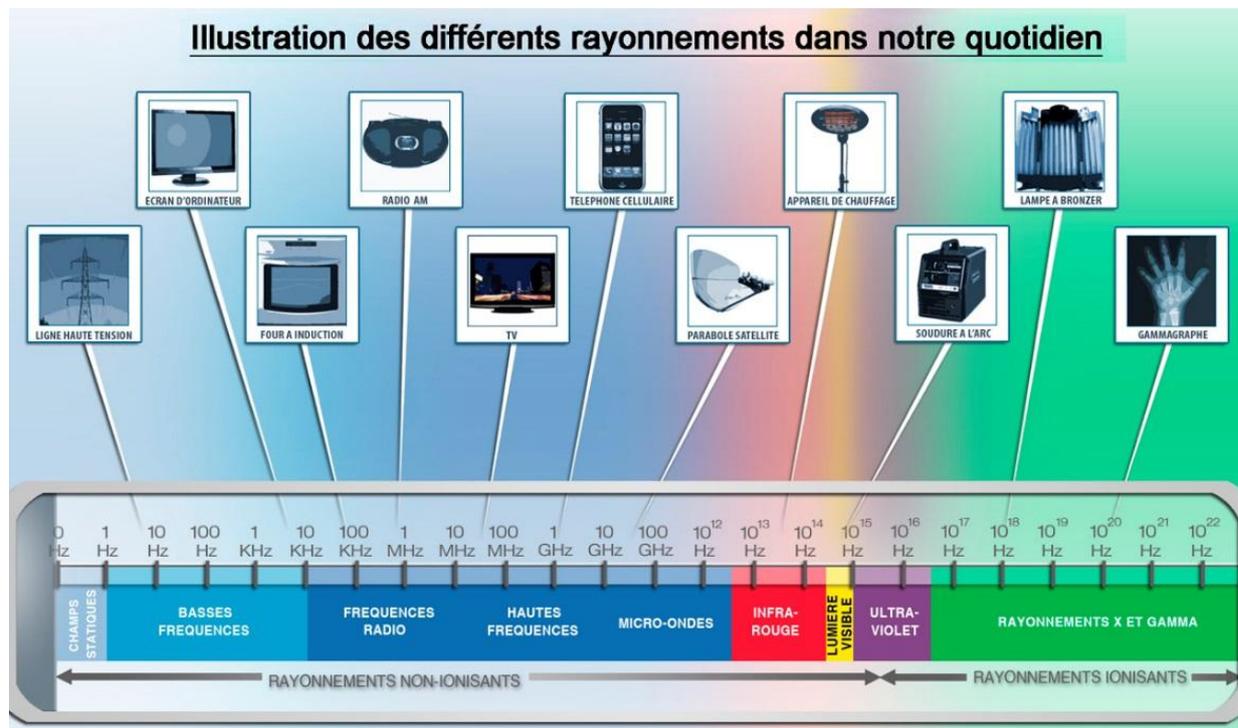


Figure n°16 : illustration des différents rayonnements dans notre quotidien.

II.2. Les effets physico-chimiques des rayonnements ionisants :

Nous avons une idée de la complexité des phénomènes qui se déroulent lors de l'absorption d'énergie par la matière. Dans la matière vivante, les rayonnements issus de la désintégration d'atomes radioactifs interagissent avec les constituants de la matière (H_2O , acides aminés, acides gras, acides nucléiques,...) et entraînent une cascade d'évènements aux niveaux moléculaires, cellulaires, tissulaires et, enfin, de l'organe [12].

II.2. 1. Radiolyse de l'eau :

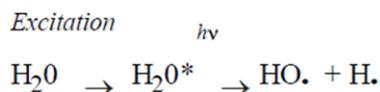
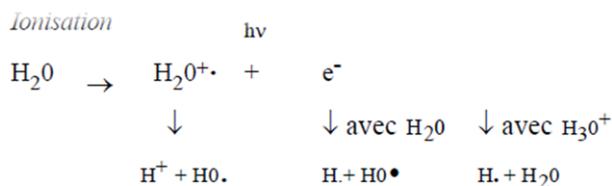
L'eau représentant environ 70% de la masse des organismes vivants, ce phénomène de radiolyse revêt d'une importance particulière, même s'il ne s'agit que d'une voie indirecte des effets des rayonnements sur la matière.

✓ Formation de radicaux libres :

L'ionisation de la molécule d'eau forme l'espèce $H_2O^+ + e^-$ dont l'instabilité conduit à $H^+ + HO^\cdot$ Radical neutre très réactif.

Le point (.) Signifie la présence d'un e^- non apparié dans une liaison covalente. L'électron libéré se solvate (s'entoure de plusieurs molécules d'eau) et va réagir avec d'autres molécules pour former des radicaux H^\cdot et $^\cdot OH$.

En résumé :



✓ **Devenir des radicaux :**

Après la phase de décomposition radicalaire de l'eau, on aboutit donc à la présence de deux types de radicaux :

Oxydant $\cdot\text{OH}$, Réducteur H^{q} (hydrogène atomique).

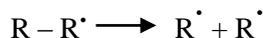
Ils peuvent se recombinaison entre eux de plusieurs manières : H_2 , H_2O , H_2O_2 . Les proportions des différentes espèces de recombinaison vont varier selon la pureté de l'eau, son oxygénation et selon le TEL du rayonnement. Ainsi, la formation de H_2O_2 nécessite un TEL élevé et il joue un rôle important dans la mort cellulaire.

II.2.2. Action des rayonnements sur une solution aqueuse :

✓ **Effet direct :**

L'excédent d'énergie peut être expulsé sous forme de :

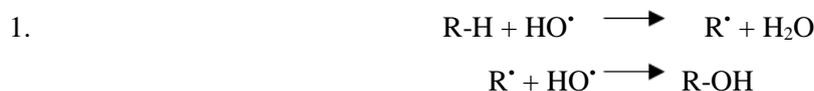
- Photon de fluorescence (molécule excitée)
- Rupture d'une liaison de covalence (après une ionisation)



Donc, formation de deux radicaux très réactifs. La rupture ne nécessite pas que l'évènement physique initial ait eu lieu au voisinage de la liaison rompue. L'énergie peut migrer au sein de la molécule elle-même pour rompre la liaison la plus faible ou bien être transférée à une autre molécule.

✓ **Effet indirect :**

Il résulte de l'interaction des produits de la radiolyse de l'eau avec les molécules de la solution. Les radicaux $\text{H}\cdot$ et $\text{HO}\cdot$ peuvent produire sur une molécule R-H selon les réactions 1, 2 et 3 suivantes[12]:



3. une ouverture de double liaison
Par exemple :

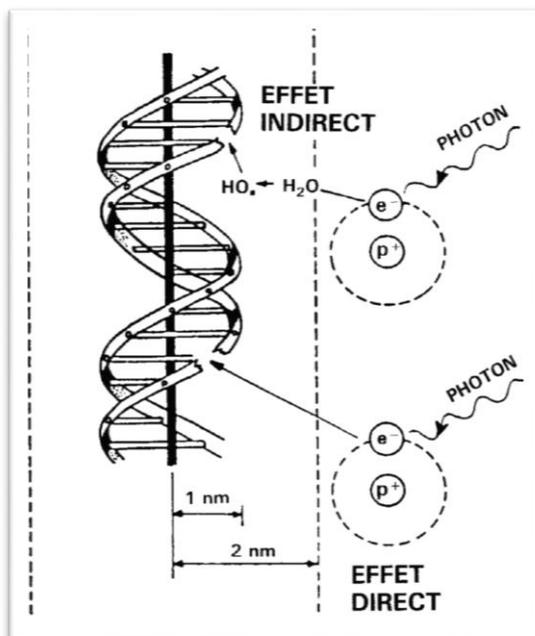


Figure n° 17 : Effets directs et indirects sur les doubles liaisons de l'ADN.

II.3. Lésions directes sur l'ADN et effets biologiques :

Elles correspondent à des ruptures d'un ou de deux brins de la double chaîne, de modifications chimiques des bases ou des sucres et/ou des partages intra et inter moléculaires... [12].

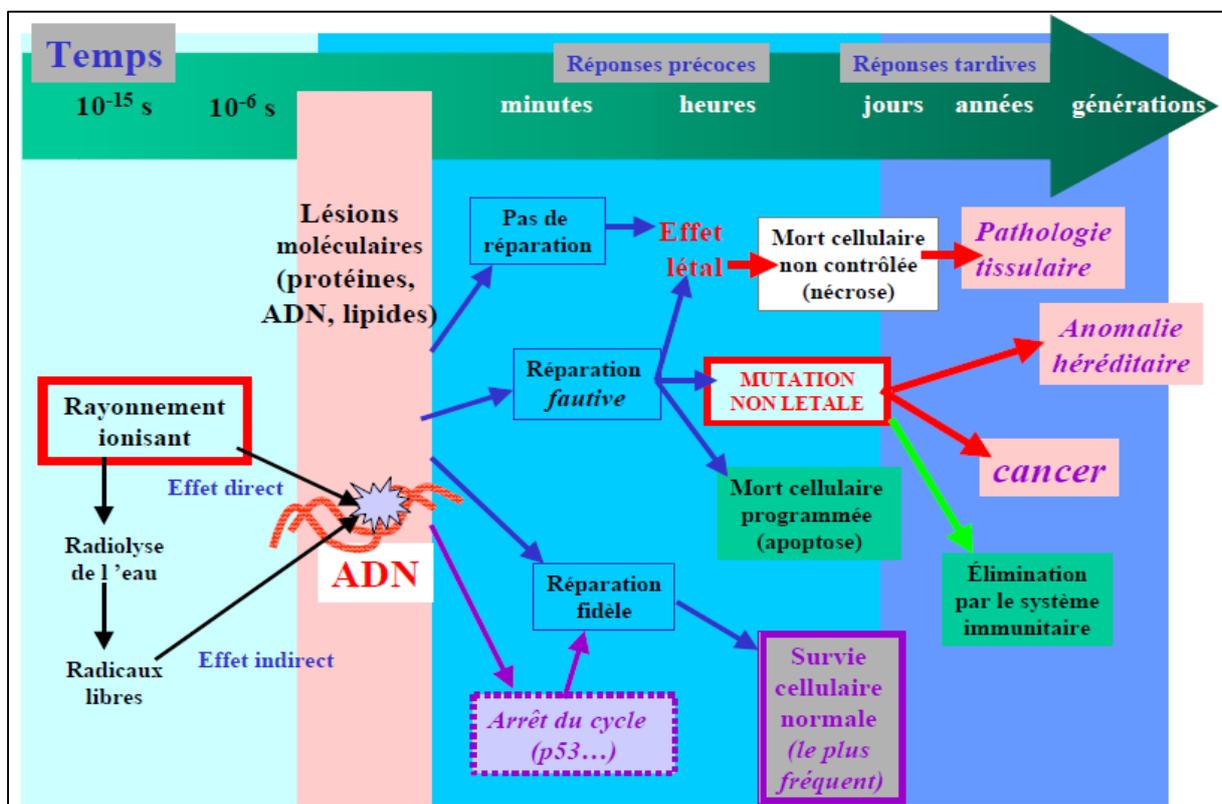


Figure n° 18 : Effet direct, indirect des rayonnements ionisants et réparation de l'ADN au cours du temps.

III. La radioprotection :

III.1. Définition :

La protection contre les effets des rayonnements ionisants, qui vise à la fois la prévention des risques d'accidents dues aux contaminations internes et/ou externes, et la gestion de risques aléatoires liés aux faibles doses, et prend en considération l'usage de différentes sources scellées ou non [13].

III.2. Principes de radioprotection :

Les organismes internationaux ont légiféré à fin de limiter les valeurs d'exposition en prenant en considération les principes fondamentaux suivants :

III.2.1. La justification :

Toutes activités entraînant une exposition aux rayonnements ionisants doivent être justifiées par une analyse des coûts et des avantages, mettant en évidence que le détriment est suffisamment faible par rapport au bénéfice que l'on tire de cette pratique.

III.2.2. L'optimisation :

L'optimisation consiste à réduire les doses individuelles et collectives à un niveau aussi bas que possible, compte tenu des impératifs sociaux-économiques (principe ALARA « As Low As Reasonably Achievable »).

III.2.3. La limitation des expositions individuelles :

Il faut également réduire les expositions individuelles aux limites pour lesquels le risque est jugé acceptable. Ces limites sont telles qu'elles permettent :

- ✓ D'éviter tout effet pathologique, en se situant bien au-dessous des seuils des effets déterministes.
- ✓ De maintenir le détriment éventuel provoqué par les effets aléatoires à un niveau jugé acceptable pour l'individu et la société.

La limitation de ces expositions individuelles est optimisée par l'utilisation des écrans plombés, blouses plombées, gants, lunettes et bien sur le respect de la distance entre les sources radioactives et le manipulateur [2,3].

III.3. Types de sources utilisées en laboratoires :

Les sources utilisées en laboratoires sont de deux types :

III.3.1. Les Sources scellées :

Sources empêchée d'émettre toute irradiation dans le milieu ambiant grâce à sa protection.

III.3.2. Les sources non scellées :

C'est une source émettant un rayonnement dans le milieu ambiant non protégée.

Le schéma présenté ci-dessous permet de situer les différents points sur lesquels il y a moyen d'intervenir afin de diminuer le risque de contamination interne [14]

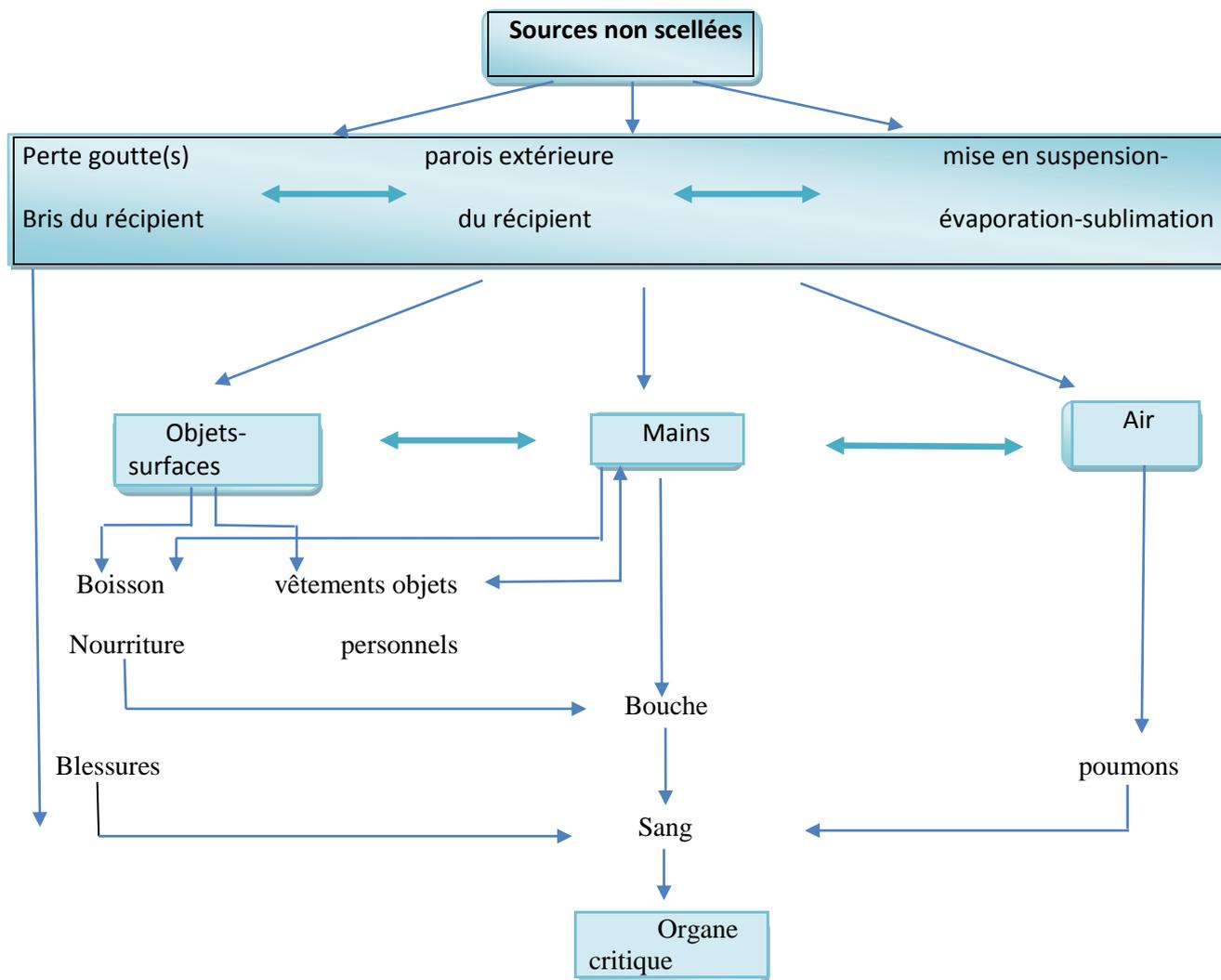


Figure n°19 : Schématisation des risques de sources non scellée.

III.4. Contamination radioactive :

III.4.1. Personnes concernées :

Ce risque n'existe que lors des manipulations des substances radioactives en source non scellée. Les personnes utilisant des appareils générateurs de RX ou des sources scellées en bon état ne sont donc pas soumises aux risques importants de contamination externe ou interne [15].

III.4.2. Définition :

Pour l'homme, la contamination peut être définie comme le contact de l'organisme avec les substances radioactives.

III.4.3. Contamination externe :

C'est la contamination résultant du dépôt de substances radioactives sur la peau, les cheveux, etc. La contamination externe est appréciée à l'aide de résultats fournis par des ensembles de détection appropriés.

III.4.4. Contamination interne :

C'est le résultat de la pénétration de substances radioactives à l'intérieur de l'organisme. Les principales voies de pénétration dans l'organisme sont :

- ✓ **Les voies respiratoires** qui sont les plus directes et les plus dangereuses : ce sont les voies habituelles de contamination interne pour les travailleurs. Les poussières, les aérosols ou les gaz, pénètrent avec l'air dans les poumons au moment de l'inspiration. Ils peuvent s'y déposer, s'y accumuler et passer dans la circulation sanguine pour atteindre certains organes cibles.
- ✓ **Les voies digestives** qui se présentent le plus souvent dans les activités professionnelles comme des voies de contamination complémentaire aux voies respiratoires. L'absorption par ces voies peut également être consécutive à une contamination cutanée (contamination des mains).
- ✓ **Les voies directes à travers une plaie ouverte** : Le radioélément se trouve en partie entraîné par le sang. Des quantités importantes de radioéléments peuvent ainsi pénétrer dans l'organisme.
- ✓ **Les voies transcutanées.** Il arrive que la peau saine laisse passer certains radioéléments qui se présentent sous une forme chimique déterminée.

Mesure : La contamination interne est appréciée à l'aide des résultats fournis par la spectrométrie gamma humaine (ex. thyroïde..) et les analyses biologiques (ex. urines..), détection externe par des appareils dédiés pour, tel que contaminomètre (type RADOS).

III.4.5. Conséquence d'une contamination d'une personne :

Tant que la personne est contaminée, elle est soumise à l'irradiation du produit radioactif qui la contamine. Cette irradiation n'est pas homogène, elle dépend des caractéristiques du radio isotope et du métabolisme de la substance. Les émetteurs de rayonnement bêta provoqueront des irradiations locales des tissus, tandis que les émetteurs gamma irradieront un plus grand volume de tissus. Ainsi, une contamination superficielle de la peau avec du H-3 ou du C-14 ne provoquera qu'une irradiation partielle de la peau, une contamination interne avec de l'I-131 sous forme d'iode provoquera une irradiation de la thyroïde car cette substance se concentre à ce niveau.

En médecine, ces caractéristiques des radio-isotopes et des substances sont utilisées. Pour effectuer des diagnostics, en médecine nucléaire, on utilisera généralement des émetteurs de rayonnement gamma car ils peuvent être détectés à l'extérieur du corps tandis qu'en radiothérapie métabolique on utilisera des émetteurs bêta car ils irradient localement l'endroit à traiter.

III.4.6. Procédures pour éviter la contamination au niveau du laboratoire de radiopharmacie:

Pour que la protection contre la contamination soit efficace, il faut, en règle générale :

- Se souvenir que la diffusion de la contamination dépend avant tout de la façon de travailler.

ORDRE, PROPRETE, SURETE, ADRESSE = SECURITE

- Ne travailler avec des produits radioactifs que si l'on connaît bien les procédures spéciales de travail avec ces produits ainsi que les mesures de protection et les consignes de sécurité à respecter;
- La manipulation des produits radioactifs ne peut se faire que dans les locaux qui ont été conçus pour ces manipulations;
- Prendre toutes précautions pour éviter toute dissémination d'une contamination:

Après avoir mis des gants, éponger ou récolter les produits renversés

- éliminer le tout comme déchets radioactifs ;
- Faire tous les travaux comportant la manipulation de sources radioactives non scellées sur des surfaces de travail bien délimitées, les manipulations les plus dangereuses (radiotoxicité élevée, activité importante...) devant être faites dans des enceintes telles que hottes et boîtes à gants;
- Signaler par l'étiquetage adéquat les objets contaminés ou contenant des substances radioactives (récipients, frigo...);
- Utiliser des isotopes de radiotoxicité aussi basse que possible;
- Ne pas pipeter à la bouche;
- Porter les équipements de protection individuels (gants, blouses et éventuellement selon le risque: combinaisons, overshoes, bottes, masques, etc..);
- S'abstenir de fumer, manger, boire, se maquiller ou porter les mains au visage dans un laboratoire où sont manipulées des sources non scellées;
- Se souvenir que tous les objets usuels que l'on touche (poignée de porte, téléphone, crayons, etc..) avec des gants contaminés deviennent à leur tour des sources de contamination;
- Contrôler périodiquement les surfaces de travail avec les détecteurs de contaminations mis à votre disposition ;
- Récolter soigneusement les déchets radioactifs dans les récipients spéciaux mis à la disposition par le Service de Radioprotection (directive spécifique) ;
- Se contrôler soigneusement après les manipulations radioactives et avant de quitter les lieux de travail ;
- Se laver les mains le plus souvent possible et toujours avant de manger ;
- Ne pas oublier qu'une négligence peut provoquer la contamination :
 - o de vos collègues de travail,
 - o de votre famille ;
- Ne pas mélanger au même porte manteau (ou dans la même armoire vestiaire) vêtements de travail et vêtements personnels [16].

III.4.7. Conduite à tenir en cas de contamination individuelle :

A. Pour la personne contaminée :

- Prévenir la personne compétente en radioprotection.
- Prévenir le médecin du travail
- Débuter une collecte des urines de 24 heures pour les examens radio toxicologiques.

En cas de contact avec un liquide radioactif:

- Laver la zone avec de l'eau sans brosser (prendre une douche si besoin) ni frotter pour éviter toute irritation de la peau.
- Si un vêtement est contaminé, l'éliminer en tant que déchet solide radioactif (ou bien l'entreposer dans le local à déchets pendant une période suffisamment longue pour faire décroître la radioactivité).
- Mettre des vêtements non contaminés.
- En cas de contamination oculaire, laver avec du sérum physiologique (ou avec le rince visage d'urgence).

En cas de contamination interne par ingestion : **NE PAS FAIRE VOMIR** car cela ferait remonter la contamination au niveau des voies aéro-digestives supérieures retardant l'élimination du radio-isotope par l'organisme et donc exposant ce dernier à une dose engagée plus importante et à des lésions de l'œsophage.

B. Pour les autres membres du personnel:

- Éviter de pénétrer dans la pièce avant la décontamination.
- Mettre des sur-chaussures pour décontaminer la pièce.
- Vérifier l'activité des chaussures de tous les membres du personnel ayant travaillé dans le local avant la décontamination [17].



CHAPITRE III :

Partie Théorique

I. Générateur⁹⁹Mo/^{99m}Tc :

I.1. Définition d'un système générateur de radio-isotope:

Il correspond à tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisées, soit pour la préparation des médicaments radiopharmaceutiques, soit utilisées directement à des fins de diagnostics [4].

Tableau n°3 : Les différents types de générateurs.

Générateur	Radionucléide Parent T _{1/2}	Radionucléide Fils T 1/2	Radionucléide Fils E γ (%)
⁹⁹ Mo - ^{99m} Tc	2.78 jours	6h	140KeV(90)
⁸¹ Rb- ^{81m} Kr	4.7 h	13 sec	190 KeV (65)
¹¹³ Sn – ^{113m} In	115 jours	1.7 jour	393 KeV (64)
⁶⁸ Ge - ⁶⁸ Ga	280 jours	68 min	511 KeV (176)
⁶² Zn - ⁶⁷ Cu	9,3 h	9,8 min	511 KeV (196)

Le générateur ⁹⁹Mo/^{99m}Tc est le principal générateur utilisé en médecine nucléaire pour la production du technétium ^{99m}Tc et le marquage des vecteurs (kits froids).

I.2. Présentation du générateur ⁹⁹Mo/^{99m}Tc :

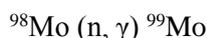
Le générateur de technétium est un système protégé contenant un radionucléide parent : le Molybdène ⁹⁹Mo, servant à la production par **élution** d'un radionucléide de filiation : le Technétium ^{99m}Tc (fils). Le molybdène (père) est fixé sur un support chromatographique (Colonne d'Alumine) et le ^{99m}Tc est élué sélectivement sous forme de pertéchnétate de sodium (^{99m}TcO₄Na) par l'intermédiaire d'une solution d'élution (NaCl 0,9 %) [18].



Figure n°20 : le générateur ⁹⁹Mo/^{99m}Tc en arrivée au service dans son protection plombée.

I.3. Production de Molybdène-99 :

a- Irradiation de ⁹⁸Mo métallique ou le trioxyde de molybdène Mo₂O₃ (naturel ou enrichi en ⁹⁸Mo), avec des neutrons thermiques dans un réacteur nucléaire:



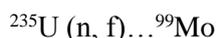
Des grandes quantités de cibles naturelles peuvent être irradiées pour donner un rendement élevé de ⁹⁹Mo [19]. Les rendements élevés sont également obtenus en soumettant une cible riche en ⁹⁸Mo à une irradiation neutronique intense (plus de 10¹⁴ neutrons / cm² s). Cependant, le prix de ce matériau cible est très élevé [20]. Par conséquent, pour la production à grande échelle, cette méthode est rarement

utilisée. Les impuretés radionucléidiques et les impuretés métalliques résultant de l'activation sont présentes dans le matériau de la cible [21]. Les avantages de l'activation neutronique sont :

- Le traitement est minime, après l'irradiation
- les contaminants radionucléidique sont limités par la pureté de la cible,
- des petites quantités de déchets radioactifs sont produites.

Le seul inconvénient est la faible activité spécifique de ^{99}Mo ($< 10\text{ Ci / g Mo}$).

Irradiation de ^{235}U avec des neutrons thermiques et la séparation de ^{99}Mo des produits de fission :

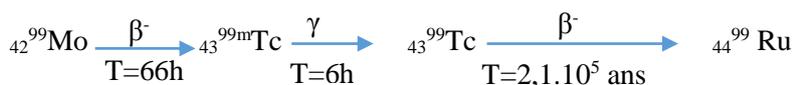


L'avantage de la fission de ^{99}Mo est son activité spécifique élevé ($> 10^4\text{ Ci / g Mo}$). Les inconvénients sont :

- l'installation de traitement d'irradiation est complexe et coûteuse,
- la séparation chimique des α -émetteurs (nucléides radio-transuraniens) et β -émetteurs purs engendre une forte toxicité,
- des problèmes particuliers liés au contrôle de la qualité,
- une grande quantification titrée de déchets radioactifs à vie longue [21].

I.4. Filiation radioactive :

Filiation radioactive à l'origine du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$:



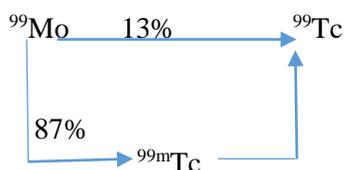
Les trois premiers nucléides de filiation sont radioactifs. Seul le nucléide Ruthénium 99 est stable.

Les périodes radioactifs respectifs de ces trois radionucléides sont très différents :

- $T(^{99}\text{Mo}) = 66\text{h}$;
- $T(^{99\text{m}}\text{Tc}) = 6\text{h}$;
- $T(^{99}\text{Tc}) = 2,4.10^5\text{ ans}$.

Le ^{99}Tc ayant une période très longue vis-à-vis de la durée d'un examen diagnostique peut être considéré comme stable.

La figure ci-dessous montre que la désintégration du ^{99}Mo donne dans 87% des cas du $^{99\text{m}}\text{Tc}$, utilisable en diagnostic, et dans 13% des cas du ^{99}Tc sans intérêt :



Mais cette proportion non négligeable de ^{99}Tc devra être prise en compte dans les calculs d'activité spécifique [22].

I.5. Méthodes de séparations :

Il existe plusieurs méthodes pour séparer le fils $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de son père ^{99}Mo , les plus couramment utilisées sont : la chromatographie sur colonne, l'extraction par des solvants ou la sublimation.

Le générateur utilisé en médecine nucléaire est basée sur la séparation chromatographique sur colonne d'alumine du pertechnétate de ^{99m}Tc par une solution saline (NaCl_2) à 0,9% [18,20].

I.6. La colonne du générateur :

Le ^{99}Mo est lié fortement à un lit d'alumine de qualité chromatographique. Le radionucléide fils ^{99m}Tc est éluée sélectivement dans la colonne d' Al_2O_3 . Les deux radioéléments le ^{99}Mo et le ^{99m}Tc sont liés sous forme d'anions; Toutefois, le ^{99}Mo a une forte affinité de liaison liée à la colonne d'aluminium. Par contre, l'affinité de ^{99m}Tc est faible, l'anion pertechnétate peut être remplacé par un anion chlorure ou le nitrate en respectant l'ordre suivant : $\text{OH}^- > \text{MoO}_4^{2-} > \text{Cl}^- > \text{NO}_3^- > \text{TcO}_4^-$

Une solution saline stérile (sérum salé) est utilisée pour l'éluion de ^{99m}Tc (anion pertechnétate $^{99m}\text{TcO}_4^-$). L'éluât isotonique stérile peut être utilisée directement dans certains procédés diagnostiques. La plus part de l'activité du ^{99m}Tc est nécessaire au marquage et préparation des médicaments radiopharmaceutiques technétiés à partir des kits froids préformé (livrée par le fabricant).

L'oxyde d'aluminium est prétraité par une activation à haute température (250 °C) pour que sa structure chimique résistes à l'environnement très irradiant du ^{99}Mo et réduire la solubilité acide.

Le revêtement argenté des particules d'alumine a un effet similaire et offre une capacité plus élevé à la matrice d'alumine pour la fixation du ^{99}Mo -molybdate [23].

Le ^{99}Mo produit par fission offre de nombreux avantages :

- Une activité spécifique élevée de ^{99}Mo -molybdate est appliqués à la colonne, permettant de confectionnée de petite colonne avec une petite quantité d'alumine.
- Une petite colonne chromatographique permet l'éluion avec un faible volume, donc une activité spécifique (ou concentration radioactive) élevée.
- Une colonne de petit volume peut être incorporée facilement dans une protection plombée, sans augmenter le poids du générateur. Ceci est primordial pour le transport et sa manipulation (son installation au sein de la hotte plombée du laboratoire et l'éluions quotidiennes) [24].



Figure n°21 : Colonne du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$

I.7. Performance et contrôle de qualité du système générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$:

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) Contient deux monographies distingue pour les solutions de pertechnétate de sodium [^{99m}Tc] injectables, en fonction de la source de ^{99}Mo utilisé pour la production du générateur : pertechnetatis Natrii [^{99m}Tc] fissionis formati solution injectable

(monographie 124)[25], et pertechnetatis Natrii [^{99m}Tc] sine fissionis sous format solution injectable (monographie 283) [26].

Les critères de qualité suivants sont énoncés dans la pharmacopée européenne et doivent être évalués pour chaque générateur :

- Le rendement d'éluat ;
- La pureté radionucléidique de l'éluat ;
- La pureté radiochimique de l'éluat ;
- La pureté chimique de l'éluat ;
- Le pH de l'éluat.

Le générateur de technétium est un système protégé contenant un radionucléide père ; le Molybdène ^{99}Mo servant à la production par **éluat** d'un radionucléide de filiation le Technétium ^{99m}Tc (fils). Le molybdène (père) est fixé sur un support chromatographique (Alumine) et le ^{99m}Tc est élué sélectivement sous forme de pertechnétate de sodium ($^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$) par l'intermédiaire d'une solution d'éluat (NaCl 0,9 %).

a- L'état d'équilibre $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$:

Le ^{99}Mo père et le fils ^{99m}Tc , de courte demi-vie atteignent un équilibre transitoire, caractérisé par la décroissance des deux radionucléides père et fils avec une même demi-vie apparente, à savoir la plus longue celle du père ^{99}Mo . L'équilibre transitoire est établi lorsque la demi-vie du père est plus longue par rapport à celle du fils, mais l'activité de père décroît perceptiblement durant la période considérée (la période physique du père ^{99}Mo) [27].

L'accumulation de l'activité du fils ^{99m}Tc à lieu jusqu'à ce qu'un maximum est atteint, ensuite la demi-vie effective de l'activité du fils sera essentiellement égale à la demi-vie du ^{99}Mo père, tant que l'activité du ^{99}Mo continue à produire le radioélément fils, ^{99m}Tc .

Le rapport d'activité du fils ^{99m}Tc / activité du père ^{99}Mo reste inchangé à travers le temps, mais l'activité de chacun décline au cours du temps [23,27].

$A_2/A_1 = \text{constante}$.

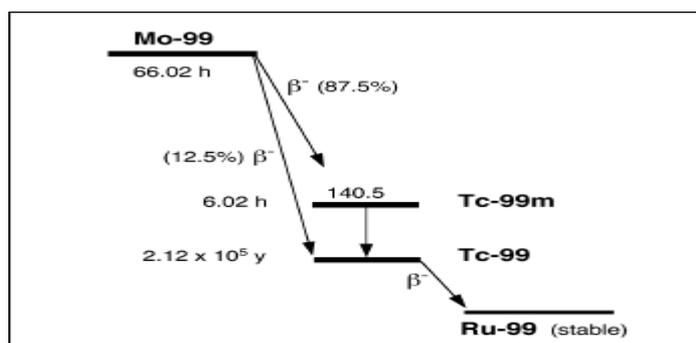


Figure n°22 : schéma de dégradation de ^{99}Mo au ^{99}Ru stable.

b- L'éluat du générateur :

Le générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ est un système stérile fermé qui fournit du ^{99m}Tc élué. Les générateurs sont disponibles auprès des fabricants avec une gamme large d'activités de ^{99}Mo (2 - 43 GBq; 54 - 1162 mCi); des flacons stériles et évacués sont fournis avec des volumes d'éluat variables (5, 10, 15 et 20 ml).

Une solution saline stérile (sérum salé) est utilisée pour l'éluat du générateur. L'éluat est une solution limpide, incolore, isotonique de ^{99m}Tc (VII)-pertechnétate. La concentration de l'activité de ^{99m}Tc dans l'éluat (l'activité de ^{99m}Tc /volume) dépend de la disposition de l'activité de ^{99}Mo et le volume d'éluat.

Avec l'éluion du générateur quotidien, une haute activité spécifique est assurée.



Figure n° 23: poche contenant le sérum salé et le circuit de circulation.

c- Rendement d'éluion :

On appelle rendement d'éluion, le rapport de l'activité de ^{99m}Tc réellement élue à l'activité de ^{99m}Tc éluable. Ce rendement est le plus souvent proche de 1 (100%), surtout pour les générateurs chargés en ^{99}Mo de fission. Un rendement d'éluion nettement inférieure à 1 traduit un problème dans le dispositif. En règle générale, on est confronté à ce phénomène lorsque le technétium n'est pas sous la forme chimique $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ (degré d'oxydation +VII), mais sous un degré d'oxydation inferieur. C'est le cas lorsqu'un générateur n'a pas été élué depuis plus de 48h [23,24,25,26].

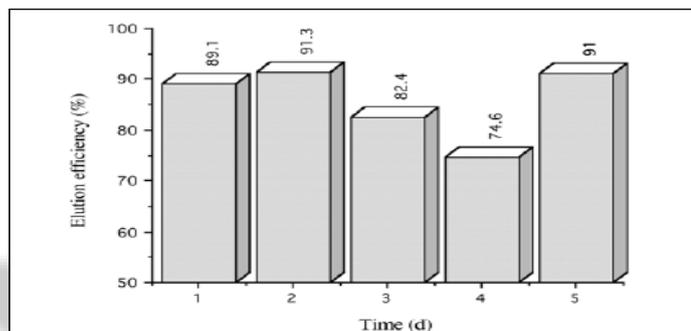


Figure n°24 : les fluctuations d'éluion quotidienne.

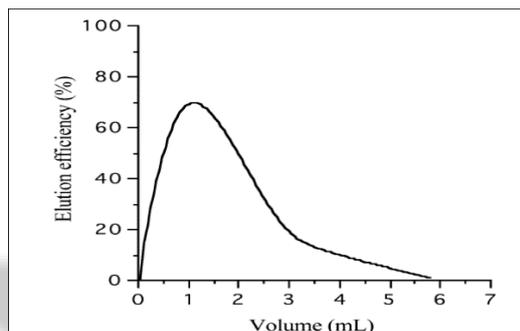


Figure n°25 : Profile d'éluion typique d'une fission de Générateur de ^{99}Mo en utilisant trois fractions (2.1, 2.4, et 2.6 mL), en éluant 86% de la radioactivité théoriquement disponible dans les trois premiers mL.

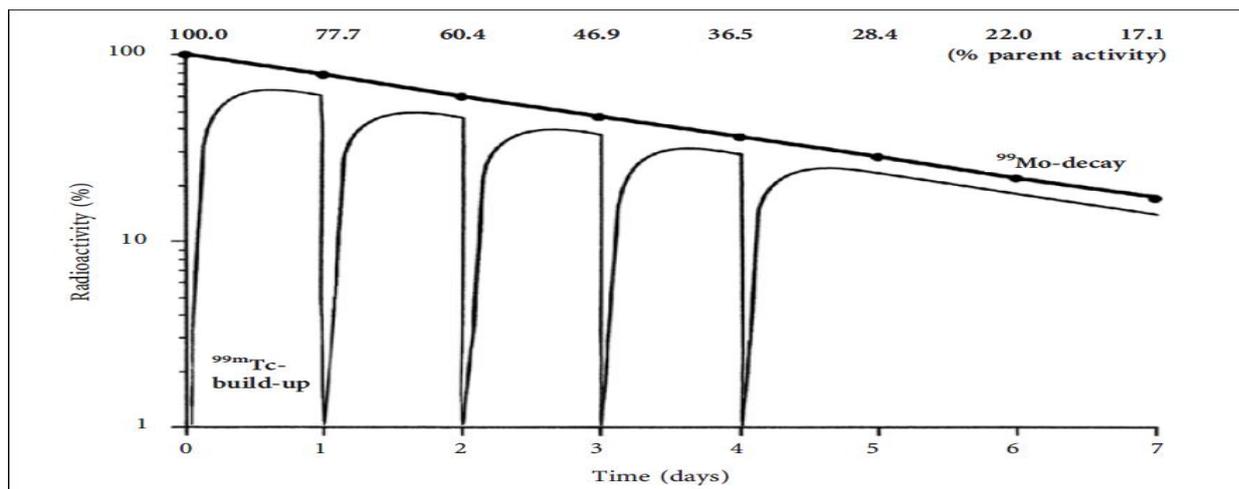


Figure n°26 : Désintégration radioactive du parent ⁹⁹Mo et l'accumulation de l'activité de ^{99m}Tc dans les 24 h après élution, calculé pour 7 jours.

d- Activité volumique :

L'activité volumique représente le rapport de l'activité d'une solution radioactive par rapport à son volume. On emploie aussi le terme de concentration radioactive.

Pour un même volume d'éluant, l'activité volumique de l'éluant délivré par un générateur décroît au cours du temps.

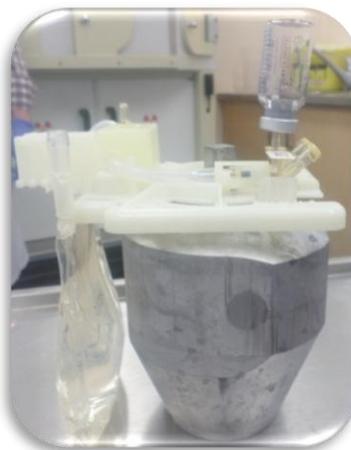


Figure n°27 : La protection plombée de la colonne du générateur.

e- Pureté radionucléique de l'éluât :

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

Ces contrôles permettent de mettre en évidence la présence d'impureté radionucléique, c'est à dire tous les radionucléides autres que celui souhaité, présent dans l'échantillon.

La principale impureté radionucléique d'une préparation radiopharmaceutiques marquée au ^{99m}Tc est le ⁹⁹Mo libérée de la colonne d'alumine au moment de l'élution.

L'action mécanique du passage de la solution saline à travers la colonne, la radiolyse par le rayonnement β⁻ (qui peut compromettre la liaison du molybdène à l'alumine), un pH inadéquat de l'éluant et des dommages mécaniques à la colonne peuvent expliquer la présence du ⁹⁹Mo dans l'éluât.

Une contamination importante par le ^{99}Mo entraîne une irradiation non désirée pour le patient (le ^{99}Mo émet des rayons β^- fortement ionisants) une dégradation de la qualité des images produites en raison de l'énergie élevée des rayonnements γ émis (énergie γ du ^{99}Mo : $\gamma = 740 \text{ keV}$, $\gamma = 780 \text{ keV}$; énergie β^- du ^{99}Mo : à 82% $\beta^- = 182 \text{ keV}$, à 17% $\beta^- = 922 \text{ keV}$, à <1% $\beta^- = 513 \text{ keV}$, à 0,3% $\beta^- = 1110 \text{ keV}$). Cette contamination est exprimée par un rapport de l'activité du ^{99}Mo (en kBq) sur l'activité du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (en MBq).

La contamination par les impuretés radionucléidique doit être aussi faible que possible (par exemple, dans un éluât de pertéchnétate de sodium, l'activité due au ^{99}Mo ne doit pas dépasser 0.1% de l'activité totale) au moment de l'administration au patient.

On peut également trouver d'autres impuretés radionucléidique dans un générateur ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$. La nature de ces impuretés dépend du mode de production du ^{99}Mo .

Les principales impuretés sont : le ^{103}Ru , le ^{131}I , ^{132}Te , le ^{99}Zr , le ^{124}Sb et le ^{134}Cs . Tous ces radionucléides émettent des rayonnements β^- et γ et irradient inutilement le patient.

La contamination de l'éluât par le ^{99}Mo est contrôlée par l'utilisateur, alors que celle des autres radio-contaminants est contrôlée par le fabricant.

La pureté radiochimique de l'éluât :

La pureté radiochimique est définie par le rapport de l'activité du radionucléide considérée, qui se trouve dans la source sous la forme chimique indiquée, à l'activité totale de ce même radionucléide présent dans la source exprimé en pourcentage.

Par exemple pour l'éluât du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ doit se trouver en majorité (à plus de 95 %) sous la forme chimique $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$. Toute autre forme chimique présente du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sera considérée comme impureté radiochimique.

Ce contrôle nécessite la connaissance des impuretés radiochimiques susceptibles d'être présentes ou d'apparaître dans une préparation. Ces impuretés radiochimiques peuvent résulter de réactions de décomposition dues à l'action du solvant, du changement de température ou de pH, de la lumière, de la présence d'oxydants ou de réducteurs et de la radiolyse.

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

Les impuretés radiochimiques, souvent mal identifiées, sont difficiles à mettre en évidence. De plus, il n'y a pas de méthode universelle de contrôle de la pureté radiochimique, Les méthodes mises en œuvre sont le plus souvent des chromatographies sur couche mince ou des chromatographies sur papier.

La pureté chimique de l'éluât :

La pureté chimique est définie par le rapport de la masse de matière présente sous la forme chimique indiquée, à la masse totale contenue dans la source, exception faites des excipients et solvants éventuels. Comme exemple d'impureté chimique, l'aluminium peut être recherché quantifier dans l'éluât de générateurs de technétium (l'aluminium, en plus de sa propre toxicité, pourrait entraîner une altération de la qualité des préparations.) exprimée en pourcentage[28].

f- pH de l'éluat :

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

Un pH inadéquat peut entraîner la formation d'espèces chimiques indésirables (hydroxydes insolubles...) et altérer la qualité de marquage.

g- Problèmes d'élution :

Temps d'élution trop long :

Si la dépression dans le flacon est insuffisante, Ça doit être considéré comme suspect sur le plan de la stérilité. La solution préconisée est d'éliminer l'éluât et refaire une élution avec un nouveau flacon.

L'aiguille est partiellement bouchée :

Déboucher une aiguille n'est pas aussi simple. La solution est de tenter de résoudre le problème avec un fil métallique stérile ou, si possible, changer l'aiguille.

Temps d'élution trop court :

Le remplissage de la colonne par l'alumine n'est pas homogène et présente des passages directs de l'éluât. Refaire une ou deux fois l'élutions. Si le problème persiste la colonne n'est pas récupérable.

Volume d'élution trop faible :

L'aiguille est probablement bouchée ou la pression à l'intérieur du flacon est trop élevée ou la colonne n'est pas homogène. Vérifier également si le tuyau qui conduit à l'éluant n'est pas comprimé.

L'activité recueillie est trop faible :

Le technétium de la colonne n'est pas sous forme de pertechnétate mais sous un degré d'oxydation inférieur, non éluable. Ce phénomène se rencontre souvent lorsque le générateur n'a pas été élué depuis deux à trois jours. C'est la radiolyse de l'eau par l'irradiation β^- du ^{99}Mo qui en est la cause. La solution préconisée est de refaire l'élution [29].

II. La Chimie Du Technétium :

II.1. Définition :

Le technétium est un élément artificiel obtenu par la désintégration radioactive du molybdène.

L'élément 43 du tableau périodique, nommé technétium en 1947, avait été découvert en 1937 par Carlo Perrier et Emilio Segrè en Californie en bombardant une cible de molybdène avec un faisceau de neutrons d'énergie de 8 MeV.

II.2. Structure et propriétés chimiques du Technétium :

L'élément technétium appartient au groupe VII B de classification périodique, il se situe entre le manganèse et le rhénium qui a des propriétés similaires à celles du technétium.

Le technétium est un métal argenté-gris qui se ternit lentement en air moite. Sa configuration électronique à l'état neutre : $[\text{Kr}] 4d^6 5s^1$, indique qu'ils peuvent subir plusieurs états d'oxydations varient de (+VII) à (-I). Parmi ceux-ci, les plus stables sont : (+VII), (+V), (+IV), (+III), (+I) et (0). Les trois états : (+VI), (+II) et (-I) sont les plus difficiles à stabiliser.

Il y a vingt-deux isotopes rapportés du technétium avec des masses s'étendant de 90 à 111. Tous les isotopes de technétium sont radioactifs. Un des deux éléments avec $Z < 83$ qui n'ont aucun isotope stable; l'autre élément est prométhium ($Z = 61$). Le technétium a trois isotopes radioactifs à vie longue: ^{97}Tc ($T_{1/2} = 2,6 \times 10^6$ années), ^{98}Tc ($T_{1/2} = 4,2 \times 10^6$ années) et ^{99}Tc ($T_{1/2} = 2,1 \times 10^5$ années), ^{95m}Tc ("m" représente l'état métastable) ($T_{1/2} = 61$ jours) est employé dans le travail de traceur. Cependant, l'isotope le plus utile du technétium est ^{99m}Tc ($T_{1/2} = 6,01$ heures), il est employé dans beaucoup de préparations radioactives médicales en raison de sa courte demi vie, de l'énergie du rayon gamma qu'il émet et de la capacité du technétium à être chimiquement lié à beaucoup de molécules biologiquement actives.

En médecine nucléaire, les radiopharmaceutiques technétiés sont des complexes métalliques contenant le Tc à basse état d'oxydation.

Le Tc peut se lier pour former des complexes avec les acides (acide de Lewis) ou/et les groupements fonctionnelles de propriétés basiques (base de Lewis). Les ligands utilisés pour la réaction

de complexation doivent avoir un groupement donneur (monodenté) ou deux chélates ou bien plusieurs comme : amine, amide, thiol, phosphore, oxime ou isonitrile.

Tableau n° 4 : Potentiels chimiques des couples Redox de technétium.

Couple redox	Potentiel chimiques
TcO_4^-/TcO_2	0.738V
TcO_4^-/Tc	0.477V

Le technétium se dissout dans l'acide nitrique et dans l'acide sulfurique concentré, mais n'est pas soluble dans l'acide chlorhydrique. L'élément est un inhibiteur remarquable de corrosion de l'acier. Le métal est un excellent supraconducteur à des températures inférieures ou égales à 11°K [30].

II.3. ^{99m}Tc -Pértechnétate :

Le ^{99m}Tc -éluât utilisé pour le marquage radioactif doit être conforme aux spécifications énoncées dans la pharmacopée. En outre, l'activité spécifique et la concentration radioactive (activité / ml) doivent être connues.

Étant donné que l'activité spécifique de ^{99m}Tc -éluât est en relation avec le temps écoulé entre deux éluations, l'éluation quotidienne du générateur à un intervalle de 24 h produira des éluâtes d'activité spécifique élevée. A noter qu'une activité spécifique et une activité volumique élevées sont nécessaires pour le marquage de biomolécules (GB, GR, plaquettes).

II.4. Les Complexes Du Technétium :

La majorité des complexes du ^{99m}Tc contient le technétium avec un état de valence (V).

Tableau n°5 : Les complexes de technétium utilisés en médecine nucléaire

Composé	Etat d'oxydation	Géométrie	Nombre de coordinations	Charge	Référence
Gluconate	Tc(V) O ₃ ⁺	Pyramide carré	5	-1	Johannsen et Spies 1988
Glucoheptonate	Tc(V) O ₃ ⁺	Pyramide carré	5	-1	De Kieviet 1981
DMSA	Tc(V)O ₃ ⁺ ou Tc(III)	Octaédrique	5	0 ou -1	Bandoli et al. 1984 ; Ikeda et al. 1977
Pénicillamine	Tc(V)O ₃ ⁺	Octaédrique	6	0	Franklin et al. 1982
EDTA	Tc(V)O ₃ ⁺	Heptaédrique	6	0	Davison et Jones 1982
HMPAO	Tc(V)O ₃ ⁺	Heptaédrique	6	0	Fair et al. 1984
ECD (neurolyte)	Tc(V)O ₃ ⁺	Pyramide carré	5	0	Edwards et al. 1990
MAG (MAG ₃)	Tc(V)O ₃ ⁺	Pyramide carré	5	0	Nosco et al. 1989
Tétrofosmine (myopie)	Tc(V)O ₂ ⁺	Octaédrique	5	+1	Kelly et al. 1993
EDTA	Tc(IV) ou Tc(III)	Dimère	7 ou 6	0 ou -1	Davison et Jones 1982 ; Burgi et al. 1981
DTPA	Tc(IV) ou Tc(III)	Monomère	?	-1 ?	Gorski et Koch 1970
MDP	Tc(IV)	Monomère	?	0	Lisbon et al. 1980
MIBI (cardiolite)	Tc(I)	Octaédrique	6	+1	Ambrams et al. 1983

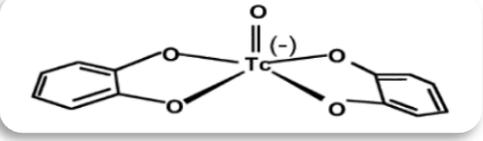
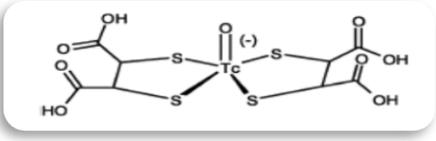
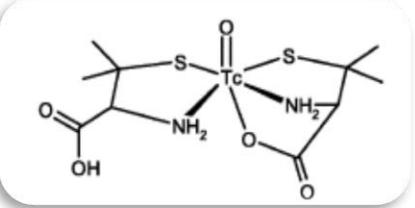
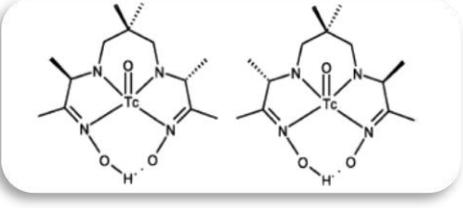
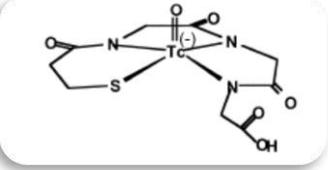
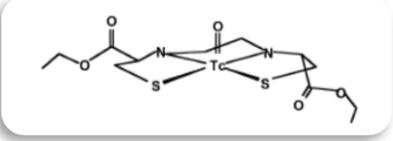
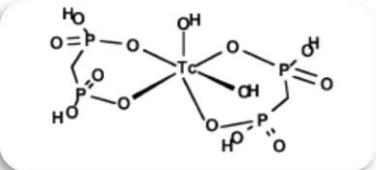
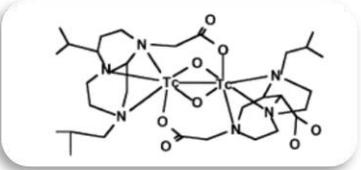
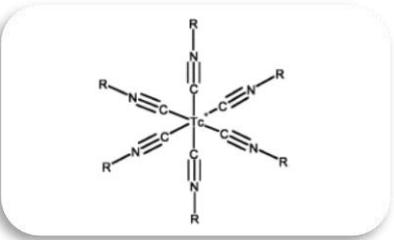
<p><i>i. Tc-gluconate et Tc-glucoheptonate :</i></p>  <p>Tc(V)-Gluconate (C₆H₁₂O₇)</p>	<p><i>ii. Tc-DMSA:</i></p> 
<p><i>iii. Tc-Penicillamine:</i></p> 	<p><i>iv. Tc-HMPAO:</i></p> 
<p><i>v. Tc(V)O-MAG₃:</i></p> 	<p><i>vi. Tc-ECD:</i></p> 
<p><i>vii. Tc-MDP:</i></p> 	<p><i>viii. Tc-EDTA:</i></p> 
<p><i>ix. Tc-MIBI:</i></p> 	

Figure n°28 : structure de quelques complexes de ^{99m}Tc.

III. Le chlorure stanneux comme agent réducteur du pertechnétate :

III.1. Introduction :

Les ^{99m}Tc radiopharmaceutiques doivent être préparés par de simples procédures et juste avant leur utilisation (le délai entre la préparation et l'injection aux patients doit être très courte).

La réduction de Tc (VII) O_4^- à un état d'oxydation bas est une condition préalable pour la formation des complexes de rendement et de pureté élevés.

L'état d'oxydation du Tc est influencé par la nature du réducteur, la géométrie de la molécule et les conditions de la réaction.

Les critères d'un réducteur idéal sont :

- Réduction efficace à pH moyen ;
- Formation de complexe mono-composé avec un état d'oxydation souhaité ;
- Pas d'interférence avec le processus de complexation ni participée à la réaction de marquage ;
- N'est pas incluse dans le complexe final ;
- Stable au cours de stockage.

Il faut assurer certaines conditions pour le milieu réactionnel tel qu'un pH neutre ou légèrement acide, ne contenant pas de substances toxiques et une température ambiante (18-25°C).

Afin d'éviter la formation de colloïde technétiés (technétium réduit et hydrolysé = $\text{TcO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$), le processus de réduction doit être réalisé en présence d'un ligand, ce qui va stabiliser et maintenir un état de valence plus bas du complexe technétiés de ce fait il limite l'hydrolyse et la formation de colloïde.

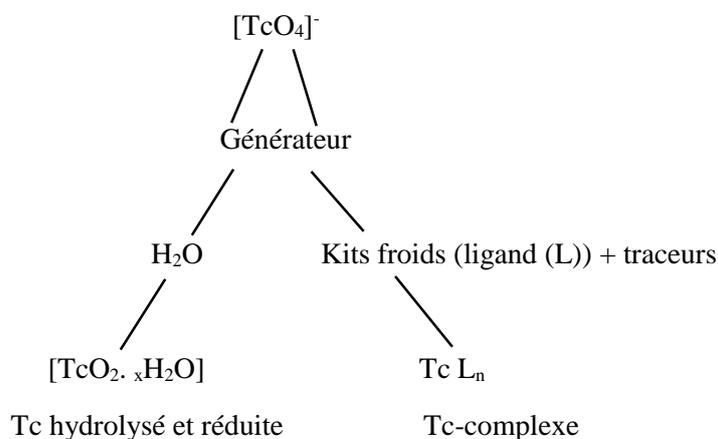


Figure n°29 : réduction et formation des complexes technétiés.

Le chlorure stanneux est le réducteur idéal pour les radiopharmaceutiques technétiés:

- Les sels stanneux sont non toxiques et stable quand ils sont lyophilisés et stockés dans une atmosphère nitrogène.
- Les stanneux sont des réducteurs liants utilisées dans toutes les formulations des kits.

III.2. La chimie oxydo-réductrice :

L'étain forme des composés d'état d'oxydation de (+II) et (+IV).

Les potentiels des séquences : $\text{Sn}^0 \longrightarrow \text{Sn}^{\text{II}} \longrightarrow \text{Sn}^{\text{IV}}$

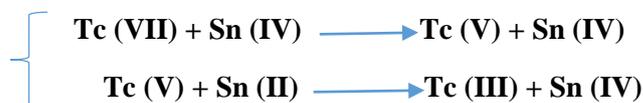
Solution acide : Sn^0 0.136V Sn^{II} , - 0.15 V Sn^{IV}

Solution basique : Sn^0 0.9V $\text{Sn}^{\text{II}} (\text{OH})_3^-$ - 0.9 V $[\text{Sn}^{\text{IV}} (\text{OH})_6]^{2-}$

La caractéristique principale qui fait de l'étain (II) un agent intéressant pour la préparation des radiopharmaceutiques, est la facilité d'oxyder les ions stanneux en étain (IV) selon la réaction suivante :



La réduction du Tc (+VII) en Tc (III) par le Sn(II) est réalisé selon deux réactions complémentaires et successives :



III.3. L'étain en processus de marquage :

Bien que les ions stanneux soient des réducteurs de choix, certains inconvénients inhérents à leur utilisation doivent être considérés:

- La complexité de la chimie des composés stanneux en solution ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) qui est difficile à purifié ;
- Le produit contient le Sn(IV) ;
- L'oxydation facile en Sn (IV) (en présence d'oxygène, lors de la reconstitution des kits) ;
- Duré de conservation.

Par conséquent, l'introduction d'oxygène, et toutes autres oxydants doivent être soigneusement évités durant le processus de marquage (préparation).

III.4. L'étain comme un élément étranger au corps humain:

La toxicité des composés de l'étain dépend de sa forme chimique, la dose létale DL_{50} en injection intraveineuse des chlorures stanneux est de 20-50 mg/Kg.

La toxicité des oxydes colloïdaux d'étain a été largement étudiée, les données indiquent qu'une dose aussi élevée que 350 mg/Kg de l'étain n'entraîne aucune toxicité.

Donc, à cause de petites doses d'étain appliquées au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiopharmaceutique, il n'y a pas d'effets toxiques marqués [10].

IV. kits froids (vecteurs):

IV .1. Définition :

Il est défini comme toutes préparations qui doivent être reconstituées ou combinées avec des radionucléides dans le médicament radiopharmaceutiques final, généralement avant son administration aux patients. Les kits sont entièrement testés pour vérifier les caractéristiques spécifiques, qui sont garantis par le fabricant.



Figure n°30 : kits froids (CIS-BIO®)

La durée de conservation de kits est généralement supérieure à 1 an. Il est important que le stockage des kits réponde aux conditions spécifiques (température, humidité) indiquées sur l'emballage, car le marquage radioactif dépend de l'intégrité des constituants du kit froid.

Les procédures de marquage ont été considérablement facilitées par la préparation des trousseaux (Kits). Les trousseaux stériles de marquage contenant les ingrédients chimiques sous forme lyophilisée sont disponibles et utilisés pour la préparation des radiopharmaceutiques technétiés. La manipulation est minimale, étant donné que tout ce qui doit être fait est d'ajouter l'activité de ^{99m}Tc au Kit. Dans certains cas, le chauffage du mélange réactionnel est effectué pour optimiser le rendement de marquage.

Les radiopharmaceutiques du ^{99m}Tc sont spécifiques d'organes précis, ils sont disponibles aux :

- Les poumons (embolisme) ;
- Cœur (ischémie /infarctus) ;
- Cerveau (défauts de perfusion) ;
- Thyroïde (état fonctionnel) ;
- Foie (fonction phagocytaire) ;
- Rein ;
- Système hépatobiliaire (cholécystite aiguë) ;
- Tumeurs ...etc. [10].

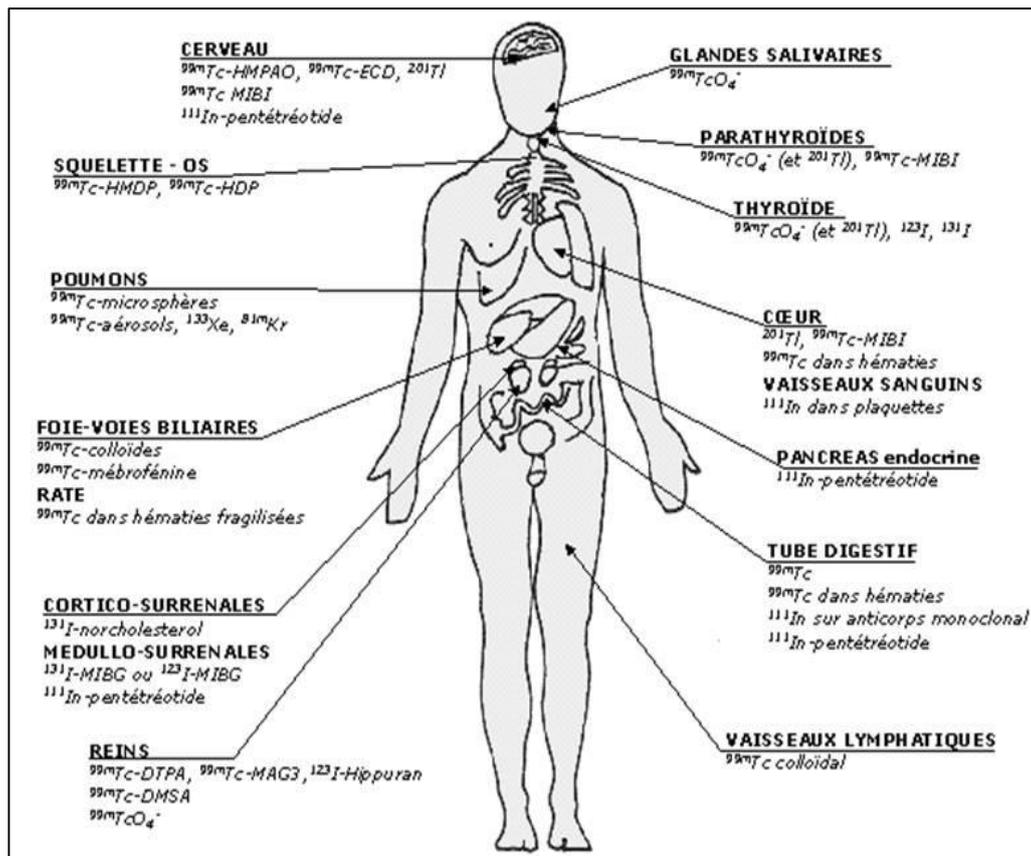


Figure n°31 : Utilisations de ^{99m}Tc en médecine nucléaire.

IV.2. Les composants du kit (trousse):

La composition des kits est optimisée pour assurer un bon rendement de marquage. Plusieurs facteurs influencent le processus substitution-réduction; ce sont principalement : la nature et la quantité d'agent réducteur et de ligand, le pH, et la température. En général, le taux de formation de complexe est un bon indicateur de stabilité, ce qui est essentiel pour optimiser la qualité d'imagerie et réduire le bruit de fond (due à la fixation non spécifique des complexes dénaturés, ou des molécules ^{99m}Tc libres). Afin de fournir un environnement de pH approprié pour la formation d'un complexe de ^{99m}Tc spécifique, les solutions tampons sont des éléments importants dans les formulations des trousse. Les additifs comprennent : des antioxydants, des catalyseurs, des accélérateurs, des agents solubilisant et des récipients.

- ✓ **Les antioxydants** : ils sont ajoutés à la formulation pour optimiser la stabilité du radiopharmaceutiques.
- ✓ **Un catalyseur** : il peut être un ligand, qui forme rapidement une coordination intermédiaire complexe tel que le gluconate, DTPA, et le citrate.
- ✓ **Les accélérateurs** : ils augmentent le rendement radiochimique et le taux de formation du complexe).
- ✓ **Les Surfactants** : ils pourraient être nécessaires pour la solubilisation des complexes de ^{99m}Tc lipophiles (MIBI) et des préparations particulières (macro-agrégat d'albumine, des microsphères).
- ✓ **La Solubilité du produit en solution aqueuse est indispensable** : un point également important, est la dissolution du contenu du kit lyophilisées lorsque l'éluât de ^{99m}Tc est ajouté, afin d'assurer l'orientation de la réaction appropriée.
- ✓ **Des charges inertes** : sont ajoutées afin d'obtenir une solubilisation rapide du contenu du flacon lors du processus de marquage afin de contrôler la taille des particules de

ligand (ex. MIBI...) pendant la phase de lyophilisation. Exemple de charges neutres : mannitol ajouté au MIBI [10].

V. Les médicaments radiopharmaceutiques :

V.1. Introduction :

Les radiopharmaceutiques sont des médicaments qui ont pour particularité d'associer deux exigences réglementaires très contraignantes dépendantes de deux autorités différentes : celle du médicament au sens pharmaceutique (Afsaps) et celle d'une source radioactive liée à un régime d'autorisation spécifique (ASN) [31].

V.2. Définition :

Tout médicament lorsqu'il est prêt à l'emploi- contient un ou plusieurs radionucléides (isotopes radioactifs) incorporés à des fins médicales.

V.3. Etapes d'obtention des médicaments radiopharmaceutiques :

La figure ci-dessus résume les différentes étapes permettant d'obtenir un médicament radiopharmaceutique à partir d'un radionucléide :

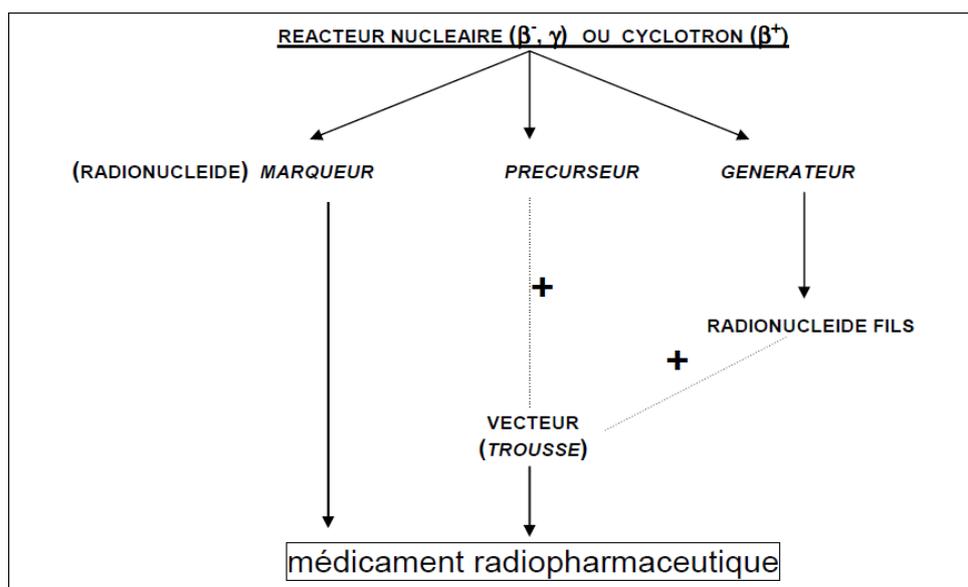


Figure n°32 : Genèse des médicaments radiopharmaceutiques.

- ✓ **Trousse** : correspond à toute préparation le plus souvent lyophilisé qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final.
- ✓ **Précurseur** : correspond à tous autres radionucléides produits pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration.

V.4. Formes pharmaceutiques :

La plupart des médicaments radiopharmaceutiques se présentent sous forme de solutions injectables, cependant d'autres formes existent :

- Solutions buvables (¹³¹I iodure de sodium).
- Gélules (¹³¹I iodure de sodium) (traitement des hyperthyroïdies et cancer la thyroïde).
- Gaz radioactif (81m Kr), aérosols radioactifs (Technégas).
- Nébuliseurs (Technegas®, Pulmotec®) (pour l'imagerie pulmonaire).

V.5. Critère de choix d'un produit radiopharmaceutique :

Les radiopharmaceutiques utilisées en médecine nucléaire sont destinée à 95% à des actes diagnostiques et à 5% à des actes thérapeutiques.

- ✓ **Les actes diagnostiques :** utilisent des émetteurs de rayonnement γ purs ou des émetteurs de rayonnement β et γ dont l'énergie d'émission γ est habituellement comprise entre 70 et 500KeV.
- ✓ **Les actes thérapeutiques :** utilisent des radioéléments de haute énergie, émetteurs β^- (de l'ordre de MeV) ou β^- et γ , pour l'irradiation spécifique de certains tissus, entraînant le blocage des processus de division cellulaire puis la mort cellulaire [10].

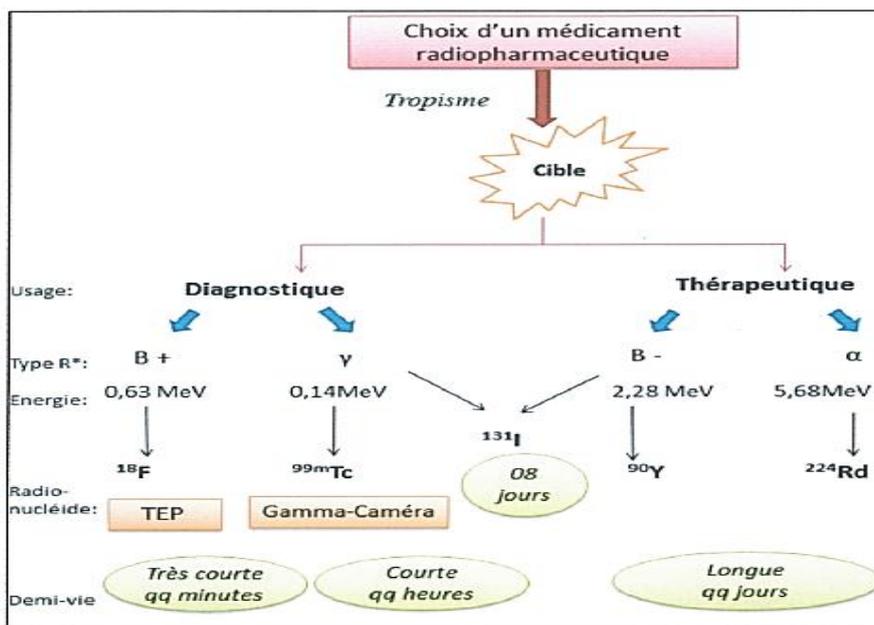


Figure n°33: Critère de choix d'un produit radiopharmaceutique

VI. Le marquage et préparation des radiopharmaceutiques de ^{99m}Tc :

VI.1. Préparation des radiopharmaceutiques du ^{99m}Tc :

La préparation de ces médicaments doit respecter :

- Les bonnes pratiques pharmaceutiques (manipulation aseptique) ;
- Les règles de radioprotection (irradiation et contamination, donc travail dans une enceinte blindée).

Il y a deux types de préparations :

- 1- Conditionnement en dose unitaire
Radiopharmaceutiques prêts à l'emploi tel que : ^{201}Tl (chlorure de thallium 201), ^{67}Ga (citrate de galium 67).
- 2- Préparations magistrales extemporanées :
 - Marquage d'une trousse par un précurseur radioactif ;
 - Marquages cellulaires : isolement préalable des cellules et marquage dans une hotte à flux laminaire [32].

VI.1.1. préparation des kits froids :

La préparation de toute $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pharmaceutiques est effectuée en utilisant un kit froid commercial en ajoutant l'activité nécessaire de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dans un certain volume d'éluât. Les kits offrent une commodité et une facilité de préparation.

Les kits froids sont considérés comme des produits semi-finis, qui ont besoin d'une AMM (autorisation de mise en marché) en tant que médicaments (Communauté économique européenne, 1998.) et sont produits à l'échelle industrielle. La préparation d'un médicament radiopharmaceutiques au niveau du laboratoire de radiopharmacie d'un service de médecine nucléaire en utilisant ces kits froids selon les instructions du fabricant n'a pas besoin d'une autorisation spécifique (Conseil nordique des médicaments 1998). La procédure de marquage, nommé « reconstitution de kit », est considérée comme une préparation d'une formule officielle selon les réglementations européennes. De même, Les produits radiopharmaceutiques technétiés décrites dans les monographies spécifiques de la pharmacopée européenne (Conseil de l'Europe 2005), ainsi que la préparation de tout médicament conforme aux spécifications de la pharmacopée, sont conceptuellement des formules officielles.

VI.1.2. Considérations générale du processus de marquage :

Le concept de reconstitution d'une trousse est erroné, parce que le radiomarquage est un processus actif par lequel un nouveau composé chimique (un $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pharmaceutique) est formé à partir des réactions chimiques (dans tous les cas la réduction de pertéchnétate, et dans la plupart des cas la formation des complexes), certaines préparations nécessitent un chauffage dans un bain Marie.

La Préparation des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiopharmaceutiques par des procédées aseptiques doit se conformée aux réglementations mentionné dans les Bonnes Pratiques de Fabrication ([GMP] Communauté économique européenne de 1997; Accord européen de libre-échange 1992). Le marquage par une procédure fermé est défini comme une procédure dans laquelle un produit radiopharmaceutiques stérile est préparé par l'addition des ingrédients stériles dans un flacon pré-stérilisé et hermétiquement fermé (isolé de l'air atmosphérique).

L'éluât du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ est injecté dans le flacon stérile contenant le vecteur (kit) via une seringue stérile, et afin d'éviter l'excès de pression dans le flacon, il faut retirer un volume égal de gaz avec la même seringue. Il est déconseillé d'utilisées une aiguille pris d'aire, car cela facilite l'entrée de l'Oxygène atmosphérique à l'intérieur du flacon ce qui affecte la stabilité de la préparation radiopharmaceutiques. De même, ce dispositif constitue une voie de contamination microbienne.

Les instructions données par le fabricant du kit doivent être strictement respectées, en particulier, en ce qui concerne l'activité et le volume maximal de l'éluat de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ qui seront utilisées pour le marquage du vecteur (kit froid).

La stabilité après marquage des médicaments radiopharmaceutiques est courte (6 h en générale). D'où l'intérêt de son utilisation le plus rapidement possible après leur préparation [10].

VI.1.3. Marquage Par Le ^{99m}Tc :✓ **Marquage direct :**

En général, le marquage direct est effectué en ajoutant la solution de pertechnétate au flacon contenant la molécule vecteur lyophilisée à marqué, le rendement de marquage doit être élevé (> 95%).

✓ **Marquage par échange d'ions :**

Le marquage de certains kits nécessite la formation en lier lien d'un complexe ligand intermédiaire, ce dernier est ensuite stabilisé, après échange d'ions durant la phase d'incubation avec chauffage, Dans le cas du MIBI, le kit contient un complexe de cuivre(I) préformé, qui facilite la formation des hexa- coordinations du ^{99m}Tc (I) –MIBI.

VI.1.4. Incubation :

Après la dissolution du lyophilisat dans le volume d'éluât ajouté, l'incubation est une étape essentielle pour obtenir le médicament radiomarqué. C'est dans cette phase que se font les réactions chimiques nécessaires au radiomarquage des molécules du kit par ^{99m}Tc . Si les conditions et/ou la durée de l'incubation sont inadéquats, les réactions de marquage peuvent être incomplètes et le médicament résultant n'est plus conforme. Chaque kit nécessite des conditions spécifiques d'incubation, mais en général, ce processus est fait à température ambiante dans un endroit propre. Dans certains cas, l'incubation doit être effectuée dans un bain marie à une température de 100°C (Exp : MIBI) ; dans ce cas, il est nécessaire de le préchauffé le bain marie à 100°C avant de mettre le flacon en incubation.

Pour certaines kits, l'incubation est réalisée sous agitation du flacon contenue dans une enceinte de protection plombée (Exp : HMDP) [33].

VI.1.5. Contrôle de qualité :

La qualité du médicament radiopharmaceutique est directement liée au rendement de marquage, qui est mesuré par la quantité d'activité de ^{99m}Tc non lié. Les limites d'impuretés radiochimiques sont indiquées dans les monographies officielles (Conseil de l'Europe 2005).

La détermination de la pureté radiochimique fait partie des responsabilités de l'utilisateur (Théobald 1994). Pour assurer une qualité satisfaisante et la sécurité d'un médicament radiopharmaceutiques, celui-ci doit être testé régulièrement, dans certains cas avant son administration au patient.

La pureté radiochimique est évaluée par Chromatographie sur couche mince. Une mauvaise qualité d'un produit radiopharmaceutiques affecte considérablement les procédures d'imagerie et expose le patient au risque d'irradiation inutile[10].

VI.1.6. La distribution:

Les médicaments radiopharmaceutiques sont soumis à la réglementation spéciale des substances vénéneuse (Liste I) et font partie des médicaments réservés à l'usage hospitalier.

Toute dispensation de médicaments radiopharmaceutiques ne peut être initiée qu'à partir d'une prescription médicale rédigée par un médecin autorisé. Outre les mentions légales prévues par l'article R. 5194 du C.S.P, JORF, le médecin nucléaire précise l'activité à administrer. La validation de la prescription de médicament(s) radiopharmaceutiques(s) est réalisée par le radiopharmacie [34].

VII. Contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques :

VII.1. Définition :

Le control de qualité (CQ) est un aspect de la gestion de la qualité il regroupe un ensemble de tests spécifique qui font partie intégrante d'un programme destiné à assurer la qualité des préparations radiopharmaceutiques, des locaux et des équipements.

Le CQ des médicaments RP est un ensemble d'opérations destinées à déterminer, avec des moyens appropriés, la conformité du produit contrôlé aux spécifications et exigences préétablies par le fabricant, incluant une décision de validation ou de rejet du produit testé.

Le contrôle de qualité concerne :

- Les radioéléments prêts à l'emploi (chlorure de thallium (^{201}Tl), citrate de Galium (^{67}Ga))
- L'éluât du générateur
- Les préparations radiopharmaceutiques [10]

VII.1.1. Contrôles physiques :

- a. Activité de la source :** mesurée à l'aide d'appareillages calibrés et étalonnés régulièrement (activimètre, compteur à scintillation)

La concentration radioactive : définie par l'activité d'un nucléide rapportée à l'unité de volume de la solution dans laquelle il se trouve elle s'exprime en Bq/L ou MBq/L.

- b. Identification de l'isotope :** identification de l'isotope peut s'effectuer par la mesure de sa période physique (courbe de décroissance), détermination de l'énergie de rayonnement émis (par la spectrométrie gamma).
- c. Activité spécifique :** définie par l'activité d'un nucléide rapportée à l'unité de masse de l'élément de la forme chimique considérée. Elle s'exprime en Bq/Kg ou Bq/mol
- d. Pureté radionucléidique :** définie par le rapport exprimé en pourcentage de l'activité du radionucléide considéré à l'activité totale de la source (impureté ^{99}Mo : deux méthodes de détermination).

VII.1.2. Contrôles chimiques :

- a. La pureté radiochimique :** définie par le rapport, exprimé en pourcentage, de l'activité du radionucléide considéré, présente dans la source sous la forme chimique indiquée, à l'activité totale de ce même radionucléide présente dans la source. Par exemple, pour l'éluât du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ doit se trouver en majorité (à plus de 95%) sous la forme chimique $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$. Toute autre forme chimique présentant du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sera considérée comme une impureté radiochimique.

Ce control nécessite la connaissance des impuretés radiochimique susceptible d'être présentes ou d'apparaître lors d'une préparation. Ces impuretés radiochimiques peuvent résulter de réactions de décomposition dues à l'action du solvant, du changement de la température, de pH, etc.

- b. La pureté chimique :** définie par le rapport, exprimé en pourcentage, de la masse de la 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. La détermination du pH :** pour chaque médicament radiopharmaceutique, il existe un intervalle de pH dans lequel le produit est optimal.
- d. Isotonicité :** les préparations radiopharmaceutique injectable doivent répondre aux critères d'isotonicité (niveau de teneur en eau tendant vers une valeur constante).

VII.1.3. Contrôle biologique :

- a. **Stérilité** : une adaptation de la monographie <<stérilité>> de la pharmacopée française doit être réalisée pour le médicament radiopharmaceutiques.
- b. **Apyrogénicité** : l'essai d'apyrogénicité est réaliser chez le lapin, il est difficile à mettre en œuvre en pratique et peut être remplacé par un essai in vitro aux médicaments radiopharmaceutique.

VII.1.4. Contrôle galénique :

- a. **Caractère organoleptique** : la couleur est contrôlée (un changement de couleur peut être le témoin d'une radiolyse), ainsi que l'aspect, la limpidité et la présence anormale de particules en suspension [3].

Tableau n° 6 : Les différents types de contrôle de qualité réalisés en radiopharmacie

Contrôle de Qualité des médicaments radiopharmaceutiques	
A-Contrôles galéniques	C- Contrôles chimiques
Caractère	pH
Volume d'éluat pour l'éluat du ^{99m} Tc	Pureté chimique
Taille des particules	Pureté radiochimique
B- Contrôles physiques	D- Contrôles biologiques
Identification du radionucléide	Stérilité.
Mesure de l'activité	Endotoxine bactérienne.
Pureté radio nucléidique	

VII.2. Pureté radiochimique par CCM :

VII.2.1. Définition de la chromatographie :

La chromatographie est une technique de séparation des substances chimiques (mélange homogène liquide ou gazeux) qui repose sur des différences de comportement entre une phase stationnaire et une phase mobile courante. On peut classer la méthode chromatographique d'après la nature des phases utilisées ou celles des phénomènes mis en œuvre dans la séparation. Selon la technique chromatographique mise en jeu, la séparation des composants entraînés par la phase mobile, résulte soit de leur adsorption et de leur désorption successive sur la phase stationnaire, soit de leur solubilité différente dans chaque phase.

VII.2 .2. Principe de la chromatographie sur couche mince :

Dans toute méthode chromatographique, les séparations sont fondées sur la distribution des solutés entre deux phases non miscible, l'une fixe dite phase stationnaire, l'autre en mouvement dite phase mobile. Alors que la phase mobile tend à entraîner les espèces à séparer dans son mouvement, la phase stationnaire tend à les retenir, d'autant plus fortement que les interactions mises en jeu sont plus intenses, nombreuses et plus énergétiques ; il en résulte que les analytes ont, pour la plupart, des vitesses de déplacement différentes et inférieures à celle de la phase mobile.

La phase stationnaire peut être disposée :

Soit dans une colonne et la phase mobile percole celle-ci à débit (ou pression) constantes, c'est la chromatographie sur colonne.

Soit en couche mince sur un support plan (plaque de verre, film plastique,.....etc.) et la phase mobile se déplace par capillarité, c'est la chromatographie planeaire [35].

VII.2.3. Appareillage de la CCM :

La chromatographie sur couche mince se base sur des phénomènes d'adsorption. Lorsqu'on dépose un mélange liquide sur un support solide finement divisé (phase stationnaire), ses constituants sont entraînés par un solvant (phase mobile) par capillarité le long du support. Cette technique permet de séparer les constituants du mélange et de les identifier.

Les principaux élément d'une separation chromatographique sur couche mince sont :

phase stationnaire : une couche d'environ 100 – 200 µm d'un adsorbant est déposée sur une plaque de verre ou sur une feuille de plastique ou d'aluminium, à l'aide d'un liant comme le sulfate de calcium hydraté, l'amidon ou un polymère organique. Les adsorbants employés sont le gel de silice, l'alumine, le kieselgur et la cellulose.

Tableau n°7 : Phases stationnaires usuelles énumérées par polarité croissante.

Polydimethylsiloxane		
Méthyle/Phenylsiloxane		
Cyanopropylsiloxane		
Carbowax (polyethyleneglycol)		
Phase inverse (gel de silice modifié. C-18 ; C-8)		
Palper		
Cellulose		
Amidon		
Sulfate de calcium		
Silice (gel de silice)		
Florisil (silicate de magnésium)		
Oxyde de Magnésium		
Alumine (oxyde d'aluminium ; acide, basique ou neutre)		
*phase stationnaire CG		

Phase mobile (l'éluant) : formé d'un solvant pur ou d'un mélange de solvant ; elle migre lentement le long de la plaque en entraînant les composant de l'échantillon. L'éluant est choisi de la série éluotrope .

Tableau n°8 : Les éluants utilisés pour la phase mobile

Solvants	
Acide acétique glacial	méthyléthylcétone
Eau	Tétrahydrofurane (THF)
méthanol	Chloroforme
Méthanol (40%) + acétonitrile (60%)	Terbutylméthyléther
Méthanol (20%) + ether diéthylique (80%)	Ether diéthylique anhydre
Propanol 2	Benzène
Pyridine	Toluène
Butanol 2	Tétrachlorure de carbone
Acétonitrile	Cyclohexane
Acétate d'éthyle	Pentane
Acétone	n-hexane
n-Heptane	

la cuve chromatographique : la cuve chromatographique est un récipient en verre (peut être un bécher) fermé par un couvercle étanche. Elle est tapissée au $\frac{3}{4}$ de sa surface intérieure par un morceau de papier filtre imprégné de solvant afin de la saturer de la vapeur du solvant.

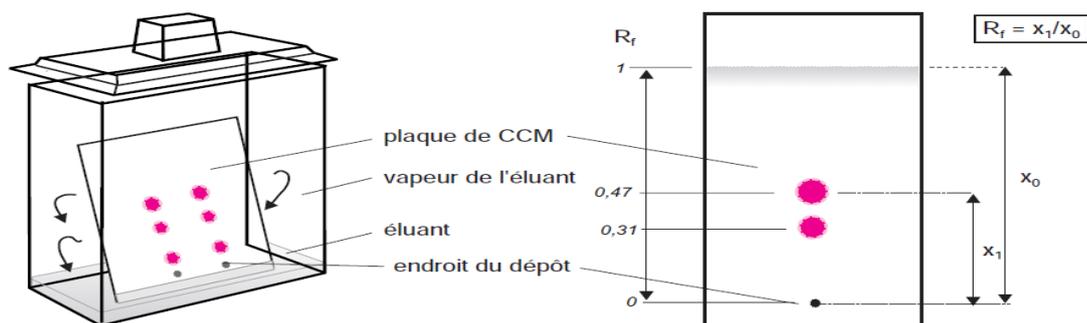


Figure n°34 : Cuve chromatographique et séparation des composés de l'échantillon sur la plaque

VII.2.4. Caractérisation de la CCM :

Chaque composé est défini par son R_f qui correspond à sa migration relative par rapport au solvant :

$$R_f = \frac{\text{distance parcourue par le soluté}}{\text{distance parcourue par le front du solvant}} = \frac{x}{x_0} \quad (1)$$

On définit l'efficacité N de la plaque pour un composé dont la distance de migration est x et le diamètre du spot w par la relation (2) et H (HEPT) par la relation (3) :

$$N = 16 \frac{x^2}{w^2} \quad (2) \quad \text{et} \quad H = \frac{x}{N} \quad (3)$$

Pour calculer le facteur de rétention k d'un composé ou la sélectivité entre deux composés on fait généralement correspondre les distances de migration sur la plaque aux temps de migration lus sur un

chromatogramme. En admettant que le rapport des vitesses u et u_0 de migration sont les mêmes sur la plaque et la colonne (ce qui n'est qu'une approximation), on pourra relier R_f et k :

$$R_f = \frac{x}{x_0} = \frac{\bar{u}}{u_0} = \frac{t_0}{t} = \frac{1}{k+1} \quad \text{soit: } k = \frac{1}{R_f} - 1$$

Enfin, on pose que la résolution a pour valeur [35]:

$$R_s = 2 \frac{x_2 - x_1}{\omega_1 + \omega_2}$$

VII.2.4.1. Les espèces du ^{99m}Tc séparées par la CCM :

- La majorité des impuretés existant en préparation radiopharmaceutiques technétiés sont : les ions pertechnétate libre, et le technétium hydrolysé (^{99m}Tc colloïdes). Qui peuvent se séparer du radiopharmaceutique avec des procédures simples de TLC (thin layer chromatography).

- Quand on utilise le gel de silice ou le papier chromatographique (whatman), la migration des ions pertechnétate ^{99m}Tc libre dépend de la solubilité de ces ions dans le solvant. Dans un solvant polaire (exp : sérum salé, méthanol 80%, acétone, méthyl éthyl cétone...etc.) les ions pertechnétate migre avec un rapport frontale de $R_f = 0.6$, a $R_f = 1.0$, et dans un solvant apolaire, ou lipophile (exp : éthyl acétate, chloroforme), les ions pertechnétate libres reste au point de dépôt.

- Dans le cas d'utilisation d'un matériau d'échange anionique comme phase stationnaire (oxyde d'aluminium). Ceci va entériner les ions pertechnétate libres au point de dépôt

- Les colloïdes technétiés dans la majorité des systèmes chromatographiques, ne subissent pas de migration.

- L'impureté majoritaire connue en pharmacopée c'est le pertechnétate libre [10].

VII.2.4.2. La phase stationnaire :

a- Matériels standard de la CCM : (TLC) :

- Les plaques chromatographiques utilisées sont des plaques en plastiques, en aluminium, qui ont les propriétés d'être facile à couper pour mesurer la radioactivité, ou en verre.

- Les plaques d'aluminium sont utilisées lors de la séparation des ions pertechnétate de complexe de charges neutre ou positive.

- La phase stationnaire disponible commercialement est : le gel de silice, l'oxyde d'aluminium, les résines synthétisées et la cellulose.

- L'inconvénient majeure des techniques de CCM standard est le temps requis pour l'analyse, le temps de développement dépasse généralement les 30min, dans le cas d'un absorbant qui contient des particules de taille de $20\mu\text{m}$, en plus du temps nécessaire au comptage et à la quantification des chromatogrammes.

- L'avantage principal de cette méthode est la haute résolution notamment lors de la comparaison des R_f d'un échantillon par rapport à un ou plusieurs étalons sur le même chromatogramme.

Ex : Séparation avec haute résolution des deux types de complexes du $\text{DMSA-}^{99m}\text{Tc}$ dans un seul système : DMSA trivalent (scintigraphie rénale) et DMSA pentavalent (scintigraphie osseuse (fixé par les foyers tumoraux)).

b- CCM instantané (TLC instantané (ITLC)) :

C'est la méthode la plus utilisée en médecine nucléaire car elle a l'avantage d'obtention rapides des résultats (temps de développement < 5min).

-Les plaques utilisées en ITLC sont des plaques en verres munie généralement de phase homogène (phase stationnaire).

-Pour quantifier et séparer deux impuretés il faut utiliser deux plaques avec deux phases mobiles de polarité différentes.

L'impureté commune des radiopharmaceutiques se situe soit à un R_f entre 0,8 à 1 ou en $R_f=0$.

- **Gel de silice :**

L'ITLC-SG qui est fréquemment utilisée ou l'ITLC-SA (acide silicique) sont les absorbants utilisés pour la détermination des impuretés.

- **Oxyde d'aluminium :**

-L'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) a des propriétés polaires.

-Le pH d'absorbant doit être inclus dans les intervalles suivants : neutre (entre 7 -8), basique (entre 9-19) et acide (entre 4-4.5).

c- Chromatographie sur papier :

C'est la méthode chromatographique la plus utilisée pour les composés radioactifs (papier Whatman 3MM) il est facile à couper, et il a une distance de développement de 8 à 10cm.

Pour la séparation des impuretés (pertechnétate libre et les colloïdes) avec un temps de développement inférieur à 10min.

VII.2.4.3. Dépôt de l'échantillon :

-La taille de l'échantillon a un effet considérable dans les caractéristiques de séparation de certains systèmes.

-Le diamètre d'échantillon déposé sur la plaque doit être le plus petit possible (< 3mm) pour obtenir des meilleurs résultats.

-On utilise des micropipettes pour déposer un volume de 5µl d'échantillon, (en respectant les règles d'asepsie) ou bien des seringues d'un ml d'aiguille très fine en déposent une seule goutte (approximativement 6µl). Qui est le meilleur de dépôt pour éviter l'exposition d'échantillon à l'air.

VII.2.4.4.Phase mobile :

Le système sérum salé/méthyl éthyl cétone est appliqué pour l'analyse de la majorité des radiopharmaceutiques technétisés contenant les pertechnétate libre et/ou les colloïdes de ^{99m}Tc .

Vue la complexité des traceurs utilisés actuellement en médecine nucléaire tel que : méthoxy isobutyl isocyanide (MIBI), de nouvelles méthodes analytiques sophistiquées pour détecter des impuretés additionnelles ont été développées (exp : éthanol, acétate de sodium...etc.).

VII.2.4.5. Développement des chromatogrammes :

-Pour le développement de chromatogramme on utilise des béchers de 20ml couverts avec des bouchons en verre ou de parafilm pour saturer l'atmosphère avec la vapeur de solvant.

-Le solvant ne doit pas dépasser les 5mm d hauteur. (Au-dessus de la ligne de dépôt).

-Après le dépôt d'échantillon, la plaque doit être placée verticalement dans le bécher avant le séchage de l'échantillon.

- Le temps habituel de développement varie de 2 à 15min

-Quand le solvant arrive à la ligne du front il faut sortir la plaque du bécher et la laisser sécher.

Cellulose :

-La cellulose interagit avec de l'eau (H₂O), il est utilisé pour la séparation des substances polaires.

VII.2.4.6. Révélation des impuretés par la mesure de la radioactivité :

Il existe plusieurs méthodes de quantification des radio-chromatogrammes.

Les résultats trouvés sont utilisés pour le calcul de pureté radiochimique (PRC) :

$$PRC = \frac{\text{activité de radiopharmaceutique}}{\text{activité totale}} \times 100$$

Les avantages relatifs des méthodes de quantification sont :

- La résolution
- La sensibilité
- La linéarité
- Le temps nécessaire pour la performance
- Faisabilité
- Les coûts

a- L'autoradiographie (technique obsolète) :

Le chromatogramme est placé dans un film des rayons-X et exposé moins d'une heure. Cette méthode n'est pas trop utilisée à cause de la longue durée de quantification.

b- La Gamma caméra :

C'est la méthode alternative de choix en absence d'instrumentation spécifique, les plaques séchées doivent être placées sous le détecteur de gamma caméra pour une meilleure résolution.

L'avantage de cette méthode est l'utilisation d'échantillon sans dilution, mais l'inconvénient de cette technique est le temps d'acquisition qui est relativement long.

c- La chambre d'ionisation (l'activimètre) :

C'est la méthode la plus utilisée et la plus recommandée dans les procédures officielles. Son principe est de couper la plaque en deux segments et mesurer l'activité dans la chambre d'ionisation (activimètre).

Les limites de cette méthode et la faible résolution de mesure, la haute estimation des impuretés, et si il n'est pas coupé proprement, les résultats peuvent être faussés.

d- Couper et compter :

Les plaques chromatographiques peuvent être analysées avec le compteur gamma puits (cristal scintillateur NaI(Tl)).

La plaque est coupée en segments (plus de 10) et transférée dans des tubes pour les compter. La sensibilité de cette méthode est plus élevée qu'avec la chambre d'ionisation.

Les limites de cette méthode sont : les activités élevées peuvent paralyser le compteur et le temps d'analyse qui est un peu plus long [10].

e- Radiochromatographe :

C'est la méthode de référence pour mesurer la radioactivité des plaques CCM.

Le radio-chromatographe est de type TLC SCANNER, pour émetteur gamma et positrons : ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{18}F , ^{15}O , ^{11}C , ^{13}N ,...

Seuil de lecture : **10 Bq – 100 MBq (0.00027027 μCi à 2,7mCi)**

Un logiciel fournit pour le traitement des données (soustraction du bruit de fond, R_f , intégration des pics, visualisation 2D) ainsi que le stockage informatique des résultats [36].

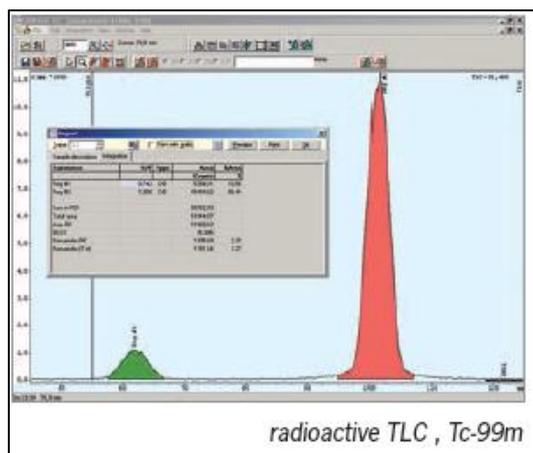


Figure n°35 : radiochromatographe.

f- Analyseur linéaire (type gamma Berthold) :

Le multi cristal compteur gamma est un outil compact, robuste et facile à utiliser pour presque toutes les applications dans lesquelles les gammas isotopes sont utilisés. Le dispositif peut fonctionner comme un périphérique autonome ou avec un ordinateur, il est disponible avec 12 détecteurs puits, qui peuvent mesurer 12 échantillons [10].



CHAPITRE IV :

Partie Pratique

I. Objectifs :

- Maitrise des procédures de préparation et de marquage des médicaments radiopharmaceutiques.
- Etablir un programme de contrôle de qualité des MRP, et la maîtrise de la méthodologie pratique au sein de l'unité radiopharmacie du service de MN/HMRUC.

II. Matériels et méthodes :

Les processus de contrôle de qualité du circuit radiopharmaceutiques comporte plusieurs contrôles intervenant à chaque étape depuis la conception de la molécule vectrice (kit froid), jusqu'à l'étape de la gestion des déchets radioactifs en passant par les différentes étapes intermédiaires telles que l'achat et l'approvisionnement, détention et stockage, préparation des médicaments radiopharmaceutiques, dispensation, administration aux patients et évaluation de la qualité de l'imagerie.

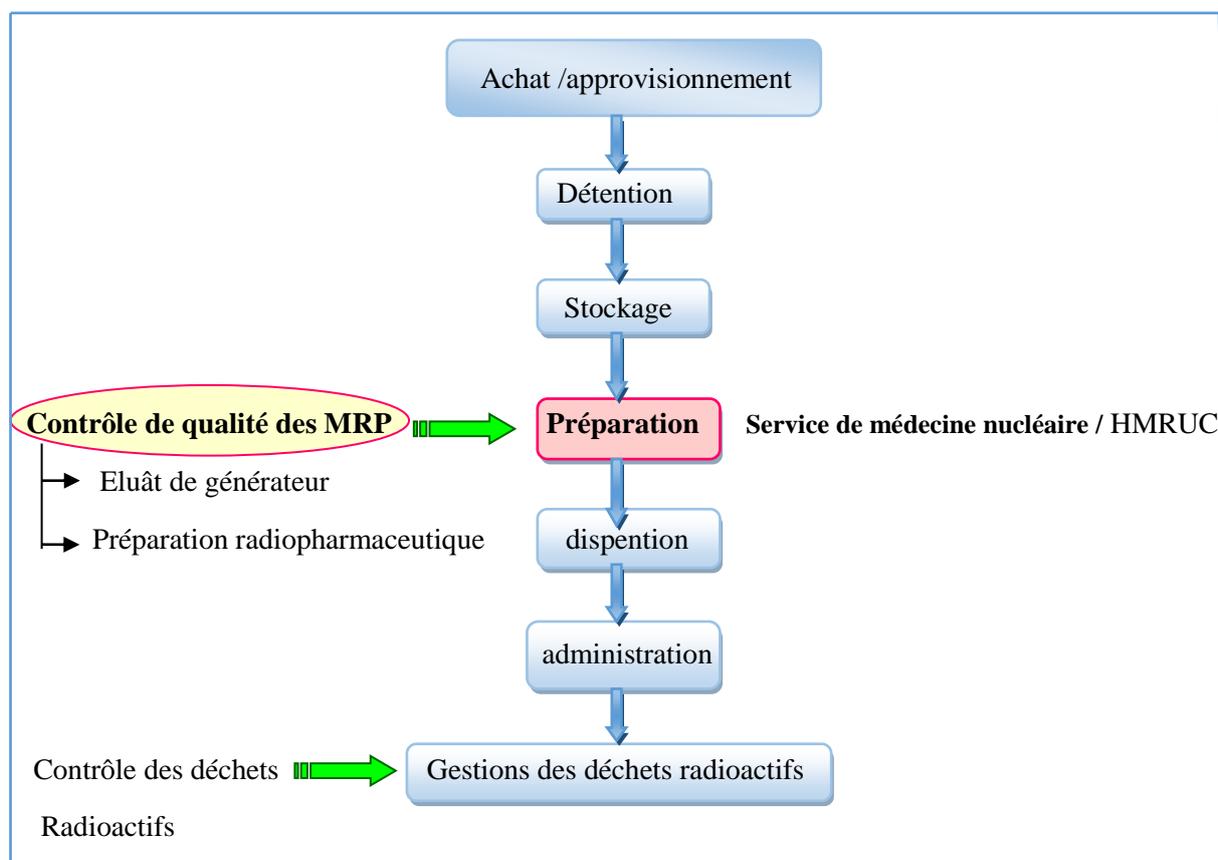


Figure n°36 : Circuit des médicaments radiopharmaceutiques.

Afin d'atteindre nos objectifs, notre étude s'est axée sur les procédures de préparation des MRP et sur le contrôle de qualité de certains d'entre eux, qui est une des étapes cruciales du programme d'assurance qualité dans un laboratoire de médecine nucléaire.

Dans ce sens, nous avons participé aux procédures d'éluition du générateur, préparation et marquages des kits traceurs.

Et également nous avons procédé à la mise au point de méthodologie de contrôle de qualité de l'éluât du générateurs et des MRP.

A défaut d'avoir un radiochromatographe, qui est l'appareil de lecture de référence des plaques CCM, nous avons adopté deux méthodes alternatives (1-comptage par un activimètre qui a déjà été

validé pour ce type de mesure sur CCM, 2- la méthode de l'identificateur de la distribution de la radioactivité par l'acquisition d'image des plaques CCM par la Gamma caméra et comptage de la radioactivité en utilisant des zones d'intérêt sur ces plaques).

Les paramètres contrôles sont :

- L'aspect de l'éluât et des préparations radiopharmaceutiques.
- Volume de l'éluât du ^{99m}Tc .
- L'activité éluer.
- L'identification de radionucléides.
- pH.
- la pureté radionucléide.
- la pureté radiochimique des MRP.

Ces différents contrôles de qualité ont été menés selon une périodicité définie par :

- Le rythme d'approvisionnement du service en générateur (1 générateur de 20 GBq /15 jours)
- Le programme de l'exploration diagnostique donc des préparations de marquage du laboratoire de radiopharmacie.

Tableau n°9 : périodicité des contrôles de qualité des médicaments radiopharmaceutiques.

Produits contrôlés	Périodicité du contrôle de qualité
Eluât $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	Les trois premiers éluât du générateur à chaque réception.
Sestamibi- ^{99m}Tc	A chaque préparation
HMDP - ^{99m}Tc	A chaque préparation

III. Méthodologie pratique :

Nous avons procédé aux différents contrôles suivant :

III.1. Contrôle des caractères galéniques :

Vérification de l'aspect et couleurs des éluats et des préparations radiopharmaceutiques.

III.2. Contrôle physique :

a. Volume élué du $^{99m}\text{TcO}_4^-$:

Le volume de chaque éluât est déterminé et enregistré.

b. Identification du radionucléide :

Nous avons procédé à L'identification du radionucléide éluee de 2 générateurs seulement, en utilisant la spectrométrie gamma associée au gamma caméra (140) KeV.

Résultat : Présence d'un groupe d'histogrammes d'énergie étroits de part et d'autre d'un pic centrée sur l'énergie 140 KeV (qui est l'énergie des photons γ émissent par ^{99m}Tc).

c. Mesure de l'activité :

Est réalisée par un activimètre de type (Medisystème, type MEDI-404, unité Bq ou Ci). L'activité de chaque éluat est déterminée et enregistrée.

d. Pureté radionucléide :

La détermination de l'impureté ^{99}Mo dans l'éluât de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ du générateur est réalisé par la mesure de l'absorption différentielle du rayonnement gamma avec un calibreur (activimètre) et un cylindre en plomb d'une épaisseur suffisante (6mm) pour absorber le rayonnement gamma de 140KeV

du ^{99m}Tc mais permet la pénétration du rayonnement gamma de 740KeV du ^{99}Mo qui devient alors mesurable. La limite acceptable $<0.1 \mu\text{Ci } ^{99}\text{Mo}/\text{mCi } ^{99m}\text{Tc}$.

Résultats : voir tableau n° 10.

III.3. contrôle chimique :

e. Détermination du pH :

On a procédé à la détermination du PH des éluât et des préparations au moyen des papiers pH avec une échelle de 1 à 10. Une goutte de la préparation est déposée sur le papier pH, puis le changement de couleur est comparé à une échelle colorimétrique de référence.

Les résultats sont présents dans les tableaux n° : 10,11 et 12.

f. Pureté radiochimique des préparations radiopharmaceutiques :

La PRC est réalisé par la méthode chromatographique sur couche mince (CCM) pour évaluer le taux d'impureté des préparations radiopharmaceutiques (^{99m}Tc -HMDP et ^{99m}Tc -MIBI) : le pertechnétate libre ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) et le technétium réduit et hydrolysé (^{99m}Tc -HR).

IV. Détermination de la pureté radiochimique par la méthode de chromatographie sur couche mince :

IV.1. Matériels utilisés :

a. La phase stationnaire :

A défaut d'avoir les plaques ITLC-SG qui sont la phase stationnaire de référence pour le CQ de ^{99m}Tc -HMDP, nous avons utilisé le papier whatman qui est également conseillé par le fabricant (monographe de marquage de l'HMDP (ostéocis) et du CQ)[33].

Pour le ^{99m}Tc -MIBI, nous avons utilisé la plaque d'oxyde d'aluminium qui est le matériel de référence et également conseillé par le fabricant du kit froid (stamicis) [37].

b. La phase mobile :

Les solvants utilisés dont la polarité est classée par ordre croissante :

NaCl (9,9%)
 Eau
 Méthanol
 Acétone
 Méthyléthylcétone
 Ethanol 97% et éthanol absolue (99,8%)



c. Autres matériels :

Les matériels que nous avons utilisés sont :

- ⇒ Bêchers
- ⇒ Burette de 50ml
- ⇒ Pincés et ciseaux
- ⇒ Parafilm
- ⇒ Dessiccateur

d. L'identification de la radioactivité (comptage) :

Nous avons utilisé les appareils suivants :

- ⇒ Gamma caméra de type Philips /logiciel JET Stream.
- ⇒ Activimètre de marque Medisystem, type MEDI 404.

IV.2. Déroulement du processus de contrôle de la PRC :

Le déroulement du processus de contrôle de qualité que nous avons suivie se déroule en plusieurs étapes :

1. Préparation des plaques (découpage de la feuille de whatman, et activation des plaques oxyde d'aluminium par la chaleur à 100°C pendant une heure dans un dessiccateur).

2. Préparation des solvants:

Dans la cuve à chromatographie, mettre le solvant à une hauteur de 1 cm, couvrir la cuve et Laisser l'atmosphère se saturer en vapeur du solvant 5 à 10 min.

3. Dépôt :

- Déposer 1 à 5 µl de la solution à 1,5 cm du bas de la plaque, à l'aide d'une seringue ou mieux une micropipette munie d'un embout plastique à usage unique.
- Laisser sécher le dépôt si nécessaire.

4. Développement:

- Mettre la plaque dans la cuve à chromatographie, la durée de migration du produit est d'environ 5 min, la distance de migration est de 7 cm.
- Retirer la plaque à l'aide de pince, et laisser sécher.

5.Révélation:

La révélation se fait par la mesure de la radioactivité à l'aide d'un activimètre des plaques CCM (figures n°39 et 40), et l'identification de la distribution de la radioactivité sur la plaque par l'acquisition d'image par la gamma caméra comme le montre la figure n° 55.

$$PRC\% = \frac{99mTc - Vecteur}{(99mTc - Vecteur + 99mTc - Impuretés)} \times 100$$

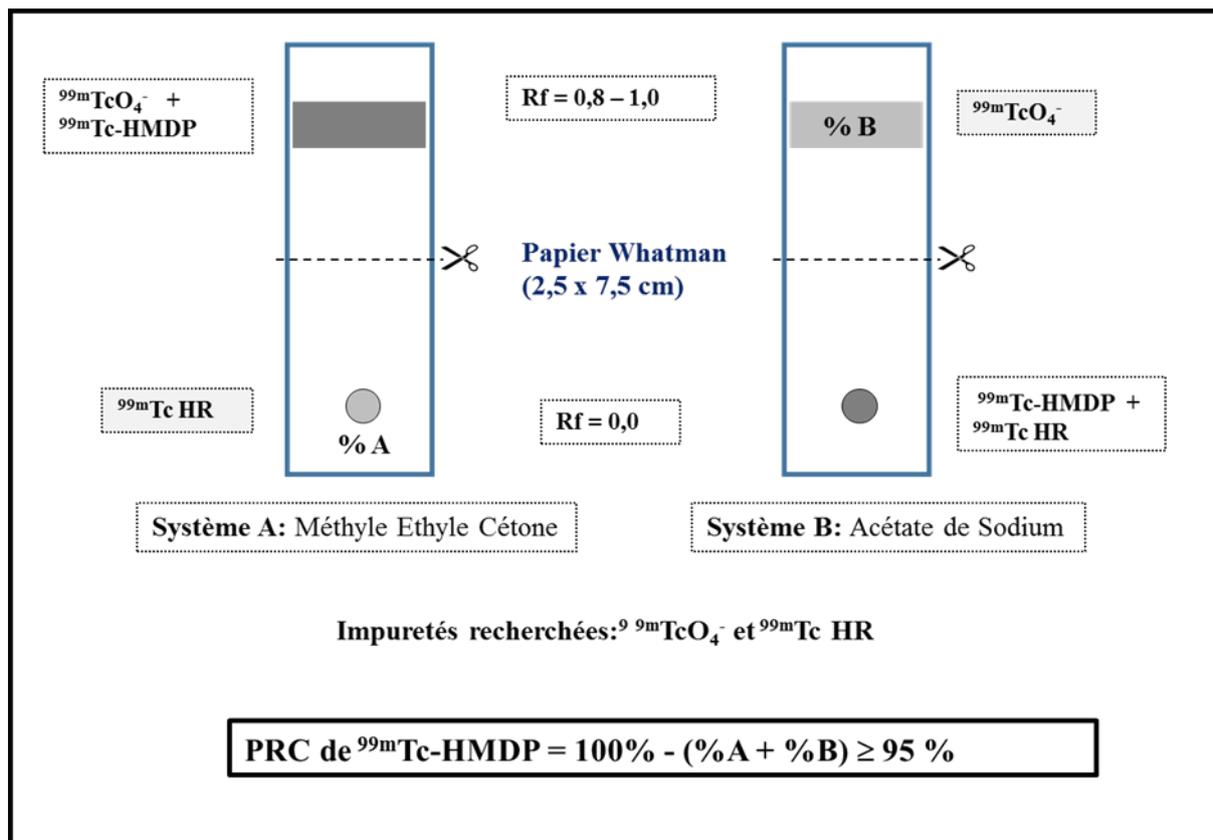


Figure n° 37 : Pureté radiochimique de $^{99m}\text{Tc-HMDP}$.

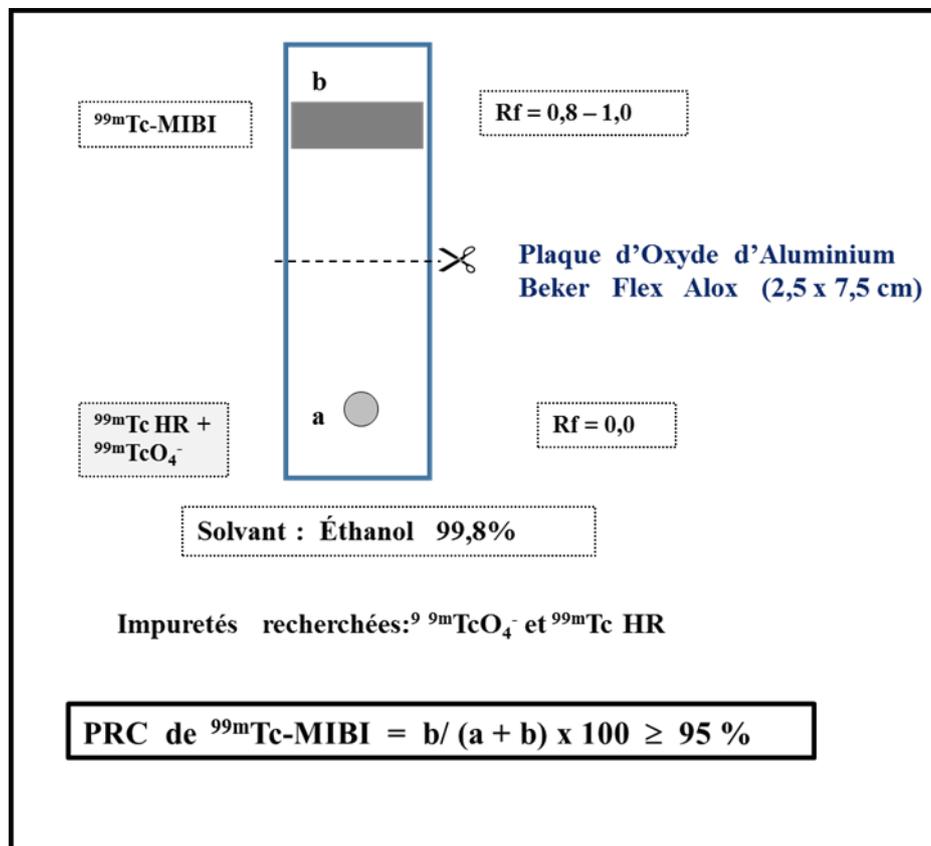


Figure n°38 : Pureté radiochimique de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$.

V. Les étapes de préparation et contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques :

V.1. Elution de ^{99m}Tc -pertechnétate (élution du générateur):

Le ^{99m}Tc -pertechnétate de sodium est éluée à partir d'un générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ avec une solution saline stérile et isotonique.



Figure n°39 : générateur Cis-bio de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$



Figure n°40 : flacon vide d'élution et l'élution du générateur.

On met un flacon sous vide sur l'aiguille d'élution de générateur. Le sérum salé se déplace pour laver la colonne d'alumine ou il y a de Molybdène -99 qui donne après sa désintégration le ^{99m}Tc .

On attend quelques minutes (ça dépend d'activité fournie au tableau en fonction du jour d'élution), puis on enlève le flacon de ^{99m}Tc -pertechnétate.

Pour chaque éluât nous avons vérifié l'aspect, déterminé le volume et le pH, et mesuré son activité, puis on le met dans un protège-flacon plombé.

La ^{99m}Tc -pertechnétate de sodium est une solution limpide et incolore.

Les résultats sont illustrés dans le tableau n° 10.

V.1. 1. Contrôle de la pureté radionucléide de l'éluât:

⇒ **1ere méthode :**

Méthode instantanée qui fournit des résultats rapidement, selon les étapes suivantes :

Après l'élution, on détermine le volume et l'activité de l'éluât sur le pic de l'énergie du technétium (140kev) de l'activimètre (activité $^{99m}\text{Tc}=A_1$).

Puis on met le flacon contenant l'éluât dans une protection plombée (6 mm d'épaisseur) et on détermine l'activité du ^{90}Mo en sélectionnant son pic de l'énergie 740Kev ^{99}Mo , qui donne $A_2^{99}\text{Mo}$

Détermination de la pureté radionucléide par la formule suivante :

$$\text{PRN} = \frac{\text{activité pur de technitium-99m}}{\text{activité pur de technitium-99m} + \text{activité pur de molybdène-99}} \times 100$$

Les résultats sont illustrés dans le tableau n° 10.

⇒ **2eme méthode : (méthode de décroissance)**

-On prend un volume et une activité précis de l'éluat ($v = 0,5 \text{ ml}$, $A_0 = 2\text{mCi}$) et enregistre l'activité $^{99\text{m}}\text{Tc}$, la date et l'heure de la mesure, après on met le flacon dans une protection plombée sous la hotte et on la laisse pendant 5 jours (pendant ce temps, tous le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ va décroître et ne persiste dans le flacon que le ^{99}Mo avec un $T_{1/2}$ de 66h), puis on mesure l'activité de Mo existante dans l'échantillon, et on calcule l'activité initiale en utilisant la loi de décroissance radioactive, puis on calcule la pureté radionucléide de l'éluât.

La formule de la loi de décroissance :

$$A(t) = A_0 e^{\frac{-\ln 2}{T(t)} t}$$

Les résultats sont illustrés dans le tableau n° 10.

V.2. Préparation et contrôle de qualité de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$:

Toutes préparations doit être faites sous la hotte plombée. On place les flacons des kits froids à marquer dans une protection de plomb appropriée.

V.2.1. Préparation de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$:

Le Kit contient un lyophilisat, stérile, apyrogène et des ingrédients inactifs dans une atmosphère de nitrogène prêt pour le marquage avec le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnétate de sodium. Nous avons suivie les instructions du fabricant pour le marquage du kit stamiciis (MIBI).

- On ajout aseptiquement un volume de 2 à 4 ml de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnétate (50 - 450 mCi) au flacon de MIBI en utilisant une seringue stérile. Avant de retirer la seringue, on a aspiré du flacon un volume d'air égal au volume ajouté pour normaliser la pression.
- On agite le flacon vigoureusement pour dissoudre le lyophilisat, puis on le mit en incubation dans un bain marie de 100°C pendant 10 min.



Figure n°41 : Agitateur des flacons plombé.



Figure n°42 : Bain marie

- On retire le flacon et on le laisse refroidir à température ambiante pendant 15 min.

Le ^{99m}Tc -sestamibi est une solution incolore et pure pour une injection IV, avec un pH de 5,3 à 5,9.

Le flacon est conservé à l'intérieur de sa protection en plomb.

La solution peut être prélevée aseptiquement à travers le bouchon à l'aide d'une seringue stérile, protégée par un étui en plomb, et d'une aiguille stérile.

V.2.2. Contrôle de qualité :

- **Produits et matériels utilisés :**
- Phase stationnaire : plaque d'oxyde d'aluminium (Beker Flex 1 B-F (2,5 × 7,5 cm)).



Figure n°43 : Plaques chromatographiques.

- ⇒ Phase mobile : Éthanol 99,8% et Éthanol 95%
- Temps de développement : 5 min
- Valeurs de R_f :
 - ^{99m}Tc (HR) : 0,0 – 0,1.
 - ^{99m}Tc - libre : 0,0 – 0,1.
 - ^{99m}Tc -MIBI : 0,6 – 1,0 (> 94%).

- Matériels :

- ⇒ Burette graduée.
- ⇒ Pipettes et micropipettes, Parafilm, pinces et ciseaux:
- ⇒ Seringues, protège-seringues et porte seringues.



Figure n°44 : Protège-seringues et porte seringues.

- ⇒ Dessiccateur.



Figure n°45 : Dessiccateur (Thermo scientific).

Mode opératoire :

On procède à l'évaluation de la PRC en suivant les étapes sous écrites :

Préparation du solvant (Éthanol 99,8%) dans la burette graduée fermée avec le parafilm et en laisse s'établir l'équilibrer pendant 10 min.

- On a préparé la plaque d'oxyde d'aluminium, marquage des lignes de dépôt et du front du solvant, et activation par la chaleur à 100°C pendant une heure.
- Nous avons déposé une goutte d'éthanol 95 % et une goutte de la préparation de la trousse (^{99m}Tc -MIBI) en utilisant une seringue stérile, puis laisser séchée.
- La plaque est introduite dans la burette en s'aidant d'une pince puis fermée par le parafilm.
- Attendre jusqu'à ce que le solvant atteint le front, puis retirer la plaque CCM en la laissant séchée au dessiccateur. (la procédure est schématisée dans la figure n°40)
- Identification (révélation de la distribution de l'activité aéréalisée par deux moyens :
 - ✓ **Gamma caméra :**
 - Dépôt de la plaque sur la tête de gamma caméra.
 - Acquisition de l'image
 - Traitement des images par le logiciel et sélection de zones d'intérêts qui fournissent le comptage de chaque partie, et delà on calcule la pureté radiochimique du MRP.
 - Voir le schéma n° 55.



Figure n°46 : Gamma Caméra (PHILIPS)

✓ **Activimètre :**

- Découpage de la plaque en deux morceaux.
- Mesure du bruit de fond et de l'activité de chaque morceau.



Figure n° 47: Compteur puit de la hotte plombé (activimètre).

Détermination de la pureté radiochimique par la formule suivante :

$$\text{PRC} = \frac{\text{activité de partie supérieure}}{\text{activité de deux parties}} \times 100$$

Les résultats : tableau n° 11.

V.3. Préparation et contrôle de qualité de ^{99m}Tc -HMDP :

V.3.1. Préparation de ^{99m}Tc -HMDP :

Après la désinfection du bouchon, on introduit à l'aide d'une seringue hypodermique à travers le bouchon 2 à 10 mL de solution injectable stérile et apyrogène de ^{99m}Tc -pertechnétate de sodium. L'activité varie de 0,75 à 11 GBq.



Figure n°48 : Kit froid de préparation de l'HMDP- ^{99m}Tc .

Après l'introduction du volume requis de ^{99m}Tc -pertechnétate de sodium, on prélève, sans qu'on retire l'aiguille de bouchon, un volume équivalent d'azote afin d'éviter la surpression dans le flacon.

On agite régulièrement le flacon à l'aide d'un agitateur type Vortex pendant 2 minutes et on le laisse incuber pendant 15 minutes.

Résultat : solution limpide incolore.

Le flacon est conservé à l'intérieur de sa protection en plomb.

La solution peut être prélevée aseptiquement à travers le bouchon à l'aide d'une seringue stérile, protégée par un étui en plomb, et d'une aiguille stérile.

V.3.2. Contrôle de qualité :

Produits et matériels utilisés :

- Phase stationnaire : deux feuilles papier whatman 2,5 × 7,5 cm. (A et B).
- Phase mobile :
 - Solvant A : chlorure de sodium 0,9%.
 - Solvant B : Méthyle éthyle cétone

$$\% \text{ } ^{99m}\text{Tc} \text{ (HR)} = \frac{\text{activité } Rf=0,0 \text{ à } 0,15}{\text{radioactivité totale de A}} \times 100$$

$$\% \text{ } ^{99m}\text{TcO}_4^- \text{ (libre)} = \frac{\text{radioactivité } Rf=0,4 \text{ à } 1,0}{\text{radioactivité totale de B}} \times 100$$

$$\% \text{ PRC } ^{99m}\text{Tc-HMDP} = 100\% - (\% \text{ } ^{99m}\text{Tc} \text{ (HR)} + \% \text{ } ^{99m}\text{TcO}_4^- \text{ (libre)})$$

Mode Opérateur :

⇒ **pureté radiochimique :**

On prépare deux feuilles chromatographiques, on trace légèrement avec un crayon de graphite deux lignes à 1 cm des deux extrémités de feuilles (la ligne de dépôt et le front de solvant).

On introduit dans les deux burettes A et B les solvants : Sérum salé (0,9% NaCl) et Méthyleéthyle cétone à une hauteur de 0,5 à 0,75 cm. On ferme bien les burettes avec le parafilm notamment la burette contenant le MEC pour quelle se sature en vapeur de ce dernier.

A l'aide d'une seringue munie d'aiguille stérile, on dépose une goutte de la préparation ^{99m}Tc -HMDP sur la ligne de dépôt des deux feuilles (A et B), et on les laisse séchées à température ambiante à l'intérieure de la hotte plombée.



Figure n° 49 : Séchage des plaques dans la hotte plombée.

A l'aide des pinces, on introduit verticalement une feuille dans chaque burette, ligne de dépôt vers le bas, et on ferme bien les burettes avec le parafilm.



Figure n°50 : Dépôt de la plaque dans la burette.

Quand le solvant arrive à la ligne du front, On retire les feuilles et on les laisse sécher dans un dessiccateur à température de 60°C.

- On identifie les feuilles (A et B), et on détermine la distribution de la radioactivité de chaque plaque CCM à l'aide d'une Gamma Caméra (voir le schéma n° 55).
- La seconde méthode : On coupe les deux plaques au milieu (partie inférieure **a** et partie supérieure **b**), puis, on mesure l'activité de chaque portion à l'aide de l'activimètre. (La procédure est schématisée dans la figure n°39.)
- Détermination de la PRC par les formules suivantes :

$$\text{Pourcentage de } ^{99m}\text{Tc hydrolysé et réduit (Tc-HR)} = \frac{\text{activité de partie inférieure}}{\text{activité totale de la feuille A}} \times 100$$

$$\text{Pourcentage de } ^{99m}\text{Tc libre (Tc-Libre)} = \frac{\text{activité de partie supérieure}}{\text{activité totale de la feuille B}} \times 100$$

Le pourcentage de ^{99m}Tc marqué alors égal à :

$$PRC = 100 - (\%Tc HR + \%Tc Libre)$$

Les résultats : tableau n° 12.

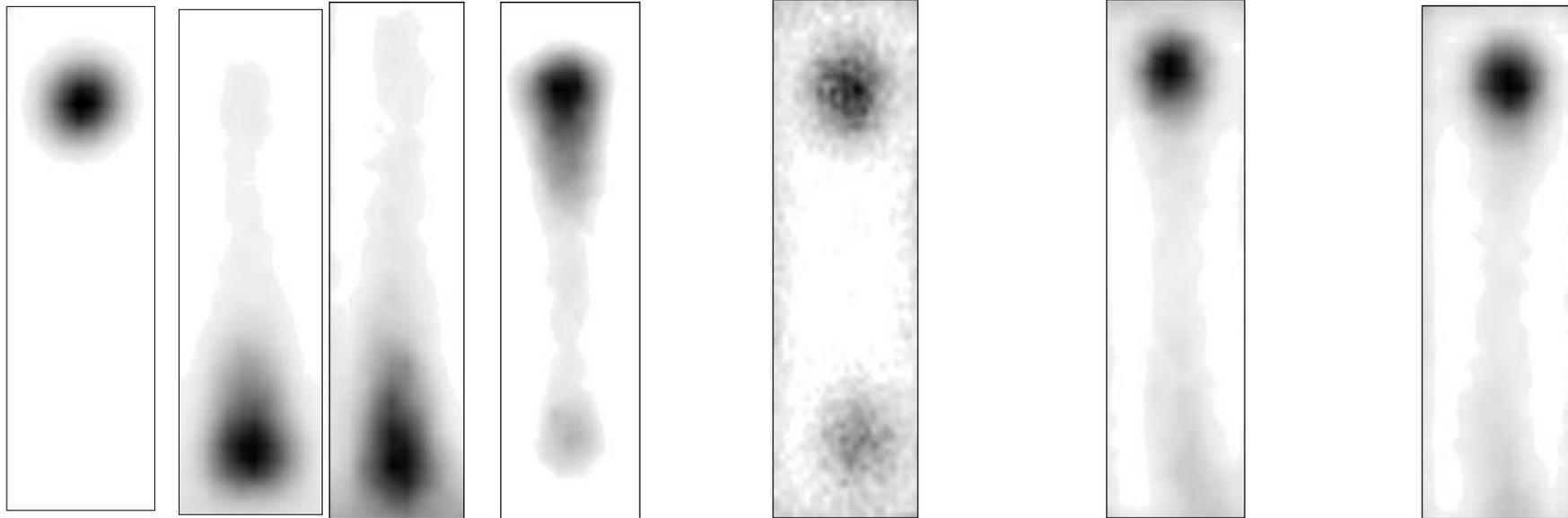
VI. RESULTATS :

Les résultats des contrôles de qualité des différents paramètres des éluats $^{99m}\text{TcO}_4^-$ et des préparations radiopharmaceutiques ($^{99m}\text{Tc-MIBI}$), ($^{99m}\text{Tc-HMDP}$) sont représentés dans les tableaux suivants :



Résultats et Discussions

**Figure n° 51: Identification de la Pureté Radiochimique des Médicaments Radiopharmaceutiques:
Résultats de la lecture des chromatogrammes par la Gamma Caméra.**



Ex N° 1, ^{99m}Tc -HMDP :
PRC= 98,17 %

Ex N° 2, ^{99m}Tc -HMDP :
PRC= 96,08 %

Ex N° 1, ^{99m}Tc -MIBI :
PRC= 88,38 %

Ex N° 2, ^{99m}Tc -MIBI :
PRC= 92,55 %

Ex N° 3, ^{99m}Tc -MIBI :
PRC= 98,67 %

Tableau n° 10: résultat de pureté radionucléidique (méthode 1 et 2)

N°	Heur	L'activité		Volume mL	L'aspect	PRN		pH	Conformité des résultats
		MBq	mCi			≥95%			
						Méthode 1	Méthode 2		
01	08 :10	27935	755	05	limpide	99,01	99,21	5,53	Validée
02	08 :25	20498	554	05	limpide	99,16	99,28	5,39	Validée
03	08 :15	16169	437	05	limpide	99,54	98,90	5,80	Validée
04	08 :00	7400	200	10	limpide	99,69	99,70	6,37	Validée
05	08 :20	19980	540	05	limpide	99,74	99,82	5,54	Validée
06	08 :40	15540	420	05	limpide	99,19	99,05	5,03	Validée
07	08 :30	14615	395	05	limpide	99,29	99,21	6,12	Validée
08	08 :15	7659	207	05	limpide	99,78	99,65	5,34	Validée
09	08 :00	4440	120	05	limpide	99,20	99,12	5,27	Validée
10	09 :10	3441	93	05	limpide	99,57	99,60	5,36	Validée

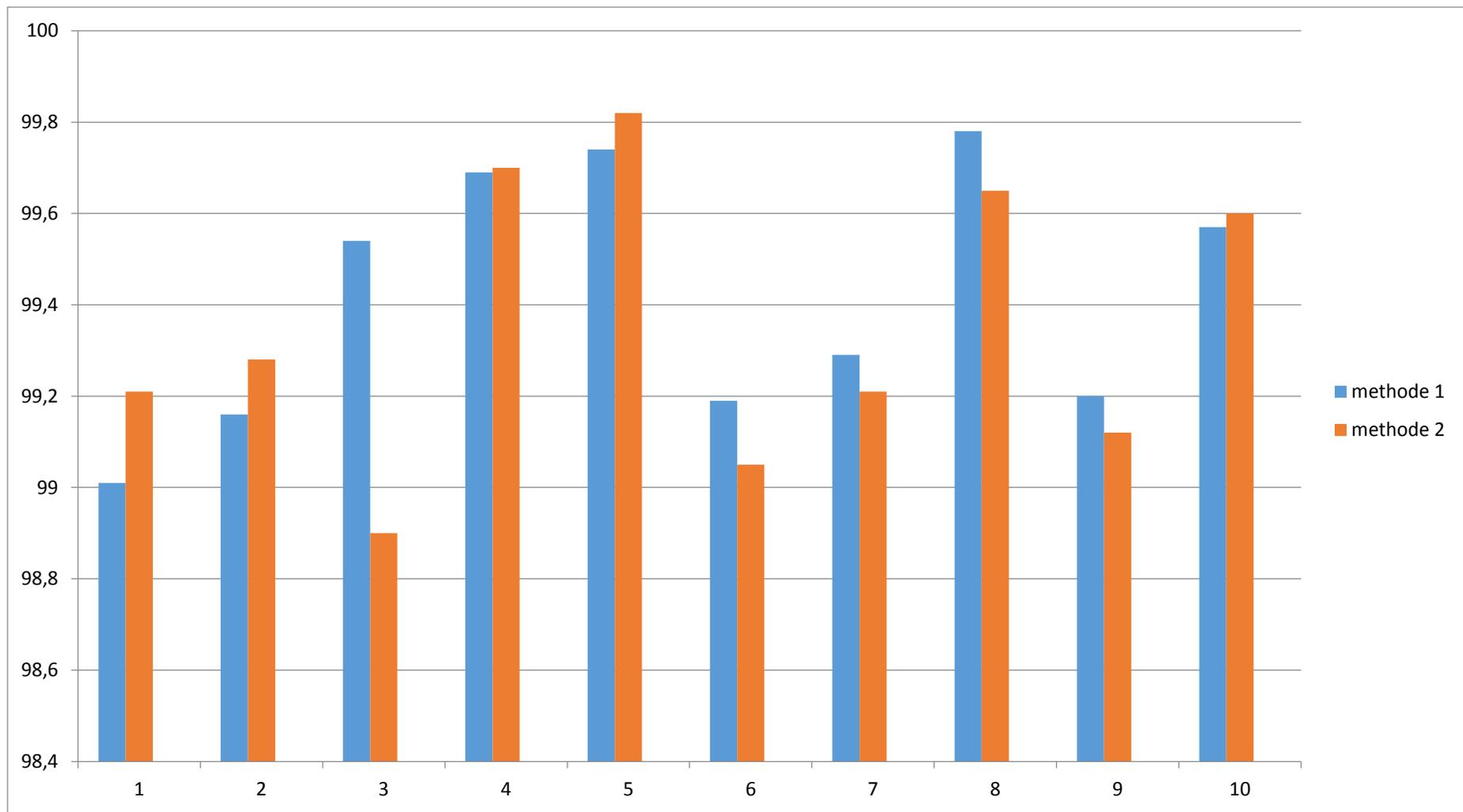


Figure n°52: Histogramme de comparaison entre la pureté radionucléide de la méthode 1 et la méthode 2

Tableau n°11 : résultats de contrôle de qualité du ^{99m}Tc-MIBI

Expérience n° :	Gamma Caméra	Chambre d'ionisation	PRC moyenne	pH	Aspect	Conformité
				1-8		
1	88,38 %	86,47 %	87,42 %	5,58	limpide	NON conforme
2	91,91%	91,88%	91,95%	5,07	Limpide	NON conforme
3	92,55 %	92,93 %	92,74 %	6,40	Limpide	NON conforme
4	95,07 %	95,12 %	95,09 %	6,57	Limpide	Conforme
5	96,37 %	96,15%	96,26 %	5,53	Limpide	Conforme
6	98,25 %	97,41 %	97,83 %	6,12	Limpide	Conforme
7	98,67 %	98,12 %	98,39 %	5,62	Limpide	Conforme
8	98,81 %	98,09 %	98,45 %	5,67	Limpide	Conforme
9	99,04 %	98,87 %	98,95 %	6,56	Limpide	Conforme
10	99,45 %	99,76 %	99,60 %	6,02	Limpide	Conforme

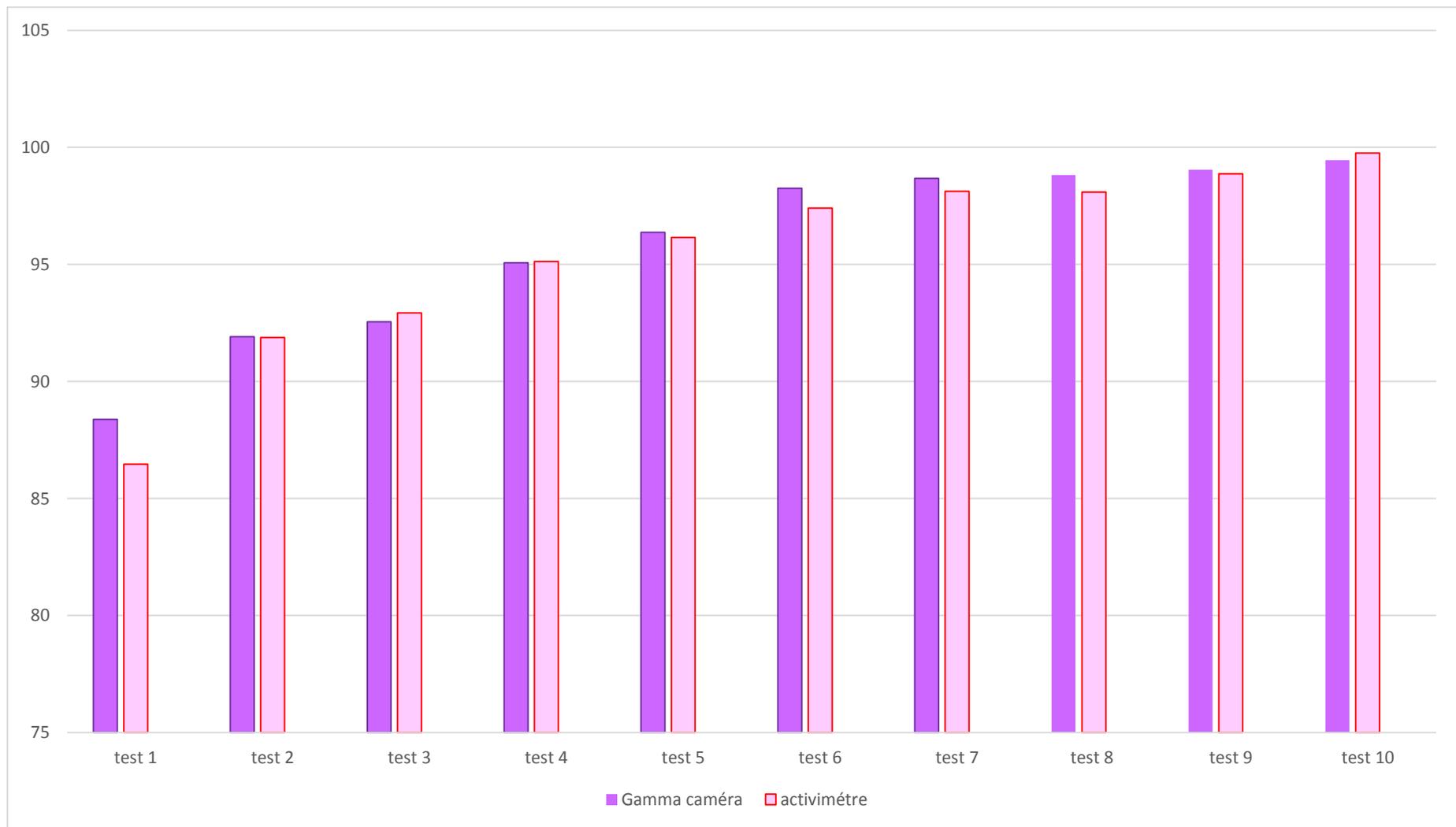


Figure n°53 : Histogramme de la PRC du STAMICIS [^{99m}Tc-MIBI]

Tableau n°12 : résultats de contrôle de qualité du ^{99m}Tc HMDP

Expérience n° :	Gamma Caméra	Chambre d'ionisation	PRC moyenne	pH	Aspect	Conformité
1	94,44 %	95,11 %	94,77 %	5,00	Limpide	NON Conforme
2	95,48 %	94,18 %	94,83 %	6,50	Limpide	NON Conforme
3	94,84 %	95,61 %	95,22 %	5,70	Limpide	Conforme
4	95,89 %	95,24 %	95,56 %	5,50	Limpide	Conforme
5	96,74 %	95,98 %	96,36 %	6,00	Limpide	Conforme
6	96,08 %	97,86 %	96,97 %	7,00	Limpide	Conforme
7	97,23 %	97,12 %	97,17 %	6,50	Limpide	Conforme
8	98,17 %	97,26 %	97,71 %	7,00	Limpide	Conforme
9	98,88 %	99,32 %	99,10 %	6,00	Limpide	Conforme
10	99,34 %	99,87 %	99,60 %	5,50	Limpide	Conforme

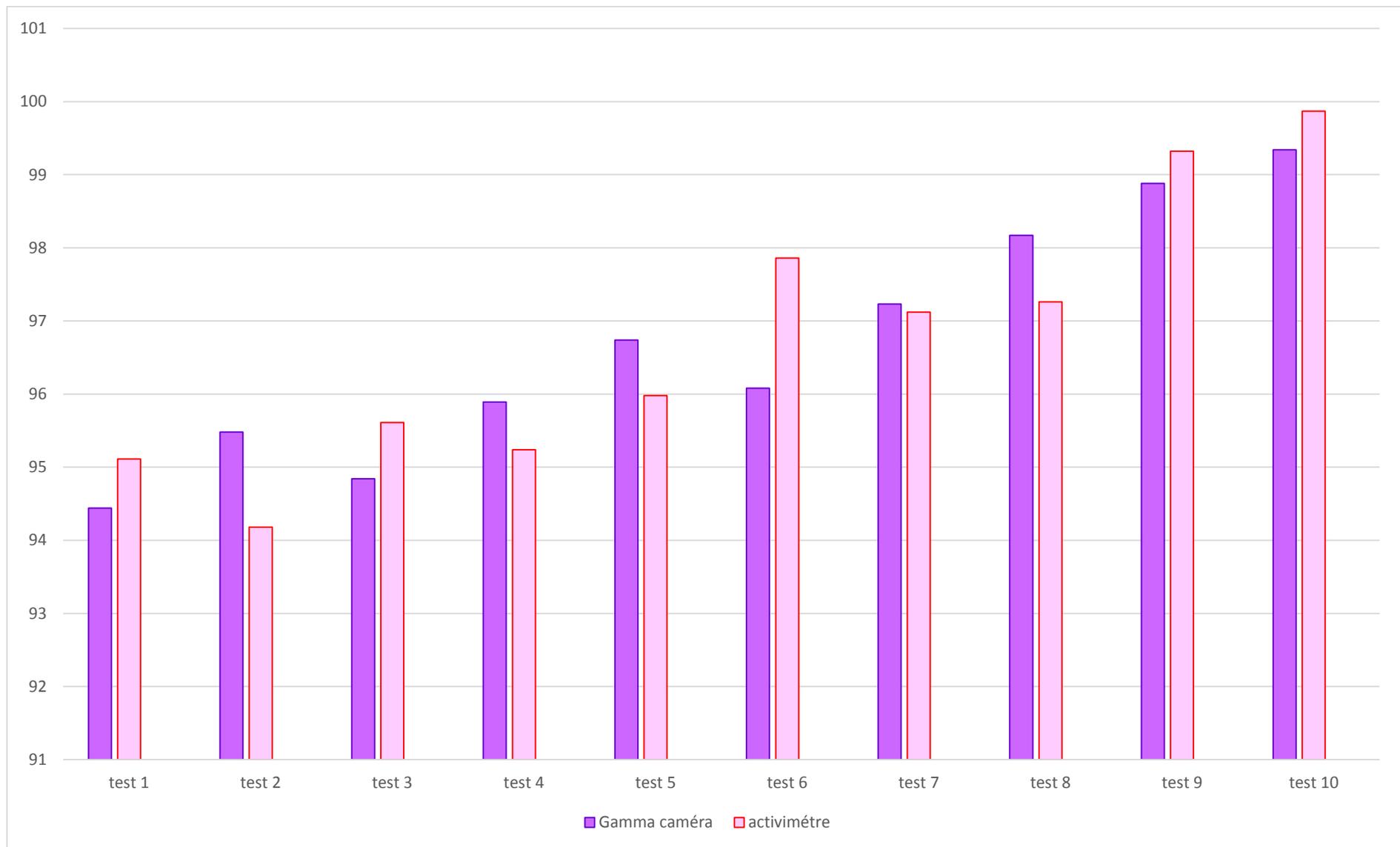


Figure n°54 : Histogramme de PRC d'HMDP

DISCUSSION :

1. Pureté radiochimique du ^{99m}Tc -MIBI et ^{99m}Tc -HMDP :

^{99m}Tc -MIBI : (méthoxy isobutyl isonitrite)

Ce médicament radiopharmaceutiques est utilisé pour l'exploration de la perfusion du myocarde (muscle cardiaque).

HMDP : (hydroxy méthylène diphosphonate) :

Est un radiotracer à tropisme osseuse qui permet la détection des foyers tumoraux, infectieux et/ou inflammatoire, fractures ...etc.

- Les résultats des tests de contrôle de qualité radiochimique sont présentés dans les tableaux n°11 et 12 et également représentés par les histogrammes (figure n°52 et 53).

On constate l'amélioration des résultats de la PRC au fil des tests, avec des chiffres qui avoisinent les 100%, ceci est le reflet de l'amélioration de la technique de préparation des MRP avec le respect stricte des consignes du fabricant et la maîtrise de jours en jour de la méthodologie du contrôle de qualité.

A noté également qu'il n'y a pas d'écart significatif entre les mesures données par les deux appareils (gamma caméra, l'activimètre) utilisés pour la détermination de la PRC.

L'utilisation d'une préparation comme médicament radiopharmaceutiques injectable doit non seulement répondre au critère de conformité de la pharmacopée (caractéristiques physicochimique, organoleptique, stérilité) mais doit également satisfaire les exigences de qualité liées à leur nature radioactive (activité, PRC, PRN).

Ces différents contrôles sont du ressort (est sous la responsabilité) du radiopharmacien ou radiochimiste pour les préparations in situ, les protocoles de contrôle de qualité des MRP appliqués dans le laboratoire de radiopharmacie service de médecine nucléaire /HMRU Constantine étaient simple, facilement réalisable.

Malgré le non disponibilité d'un appareil dédié à l'identification de la distribution de la radioactivité sur les plaques CCM (radiochromatographe), d'autres moyennes techniques alternatifs (activimètre, gamma caméra) ont été utilisées avec succès, donnant des résultats satisfaisante, ces techniques alternatives ont été validées.

Le contrôle de la PRC a été réalisé par la technique de chromatographie sur couche mince de partage entre une phase stationnaire et un système de solvant qui permet de séparer les différents composés en fonction de leur solubilité.

Les phases stationnaires les plus utilisées sont l'ITLC-SG, ITLC-SA, (l'alumine et la poudre de cellulose, pour notre étude nous avons uniquement les plaques d'oxyde d'alumine et le papier whatman.

Les autres phases stationnaires n'étaient pas disponible au niveau de service de médecine nucléaire /HMRU.

La réalisation du contrôle ne nécessite que peu de matériels (cuve à chromatographie, burette, support, solvant....). Cependant la lecture et la quantification de la radioactivité sur les plaques de CCM ne peuvent se faire qu'avec un appareillage validé (un radiochromatographe), ou bien de matériels alternatifs validé tel que la gamma caméra ou l'activimètre.

Cette méthode de CCM est simple, facile à mettre en œuvre et peu onéreuse, de sensibilité et résolution très satisfaisantes, fournies des résultats dans un délai relativement court, ce qui permet de valider la conformité de la préparation rapidement, et lancer par la suite les procédures diagnostiques ou thérapeutiques (injection du MRP au patient, acquisition et traitements des images, et établissement des comptes rendus des explorations).

De même la CCM a une bonne reproductibilité et la possibilité d'évaluer la qualité de plusieurs échantillons dans des conditions identiques.[34]

Les résultats de nos contrôles des éluats de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ étaient conformes aux recommandations du fabricant.

De même les résultats des contrôles de la PRC des MRP testés ($^{99m}\text{Tc-HMDP}$ et $^{99m}\text{Tc} - \text{MIBI}$) étaient conformes sauf certains d'entre eux, notamment les premiers contrôles de qualité qui avaient retrouvés des pourcentages de la PRC $<95\%$ pour ($^{99m}\text{Tc-HMDP}$ et $^{99m}\text{Tc} - \text{MIBI}$) qui peuvent être due soit à des erreurs lors de la préparation du MRP, soit au manque d'expérience de l'opérateur du contrôle de qualité.

L'activité maximale du ^{99m}Tc élué est obtenue au bout de 23h (depuis la dernière élution), cependant il est conseillé de faire deux éluations par jours à 2h voire 4h d'intervalle, ce procédé permet un gain de 19% de l'activité du ^{99m}Tc en une semaine [10], de plus l'activité spécifique de la deuxième élution $\geq 89\%$ alors que celle de la première élution n'est que d'environ 35%, par contre lorsque l'élution est réalisée avec un intervalle de 48h ou plus (cas du Week-end et des jours fériés); l'éluat contient un pourcentage élevé de ^{99m}Tc à période longue, qui entre en compétition avec le ^{99m}Tc lors des réactions de marquage.

Les différents contrôles de l'aspect et du pH des éluats et des PRP étaient tous conformes aux recommandations du fabricant.

Il est nécessaire de connaître les impuretés que peut, essentiellement, contenir chaque préparation, pour pouvoir choisir les phases stationnaires et mobiles adéquates, notamment lorsque la solution à tester est lipophile ou hydrophile.

Nous avons utilisé pour notre étude des plaques d'oxyde d'alumine (phase stationnaire de référence) pour le $^{99m}\text{Tc} - \text{MIBI}$, qui donne la meilleure estimation de la PRC.

Mais pour $^{99m}\text{Tc} - \text{HMDP}$, à défaut d'avoir des plaques ITLC-SG, nous avons opté pour l'utilisation de papier Whatman, qui est aussi conseillé par le fabricant.

En matière de la révélation de la distribution de la radioactivité, l'appareil de référence est le radiochromatographe dédié à la lecture des plaques CCM, avec une haute résolution spatiale (5mm pour le ^{99m}Tc) et une sensibilité idéale (1.5 à 5% pour ^{99m}Tc).

En absence de ce système de lecture de référence, il est possible d'utiliser, pour le comptage de l'activité, un activimètre ou une gamma caméra, cette dernière est considérée comme la meilleure alternative, cependant ce choix entraîne l'immobilisation de la gamma caméra pendant un temps relativement long (15min) ce qui peut perturber l'organisation et la réalisation des examens d'imagerie, notamment lorsque le service ne dispose que d'une seule gamma caméra, comme c'est le cas du notre.

Conclusion

La médecine nucléaire est une spécialité d'exploration fonctionnelle et métabolique en pleine expression. Elle est basée sur l'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques à visées diagnostiques et thérapeutiques.

Les développements récents ont fait émerger des nouvelles molécules et radionucléides plus complexes. Les processus de radiomarquage et de contrôle de qualité de ces derniers sont de plus en plus exigeants, nécessitant le respect strict des consignes du fabricant afin de fournir un médicament radiopharmaceutique qui répond à tous les critères de qualité.

Cependant les résultats de tout contrôles de qualités sont tributaires de la qualité intrinsèque de la préparation et des paramètres extrinsèque qui sont les plus importants, tel que :

- La maîtrise, de l'opérateur, des techniques de préparation et de contrôle de qualité.
- Les conditions de contrôle [phases stationnaires et mobiles adéquates et intègres, et les performances techniques des appareils de mesures].

Au cours de notre étude menée au niveau du laboratoire de radiopharmacie du service de médecine nucléaire de l'HMRUC, axée sur les méthodologies de radiomarquage et du contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques, nous avons pratiqué l'éluion du générateur, évalué la pureté radionucléide de l'éluât, préparé certains MRP, et essayé d'appliquer certains protocoles de contrôle de qualité (aspect, PH, activité et la PRC), tel que recommandés par le fabricant des kits froids, pour deux médicaments radiopharmaceutiques les plus utilisés dans ce service qui sont le ^{99m}Tc -HMDP et le ^{99m}Tc -MIBI.

A travers ces contrôles, nous avons pu vérifier la qualité de ces préparations RP et révéler l'influence de la PRC sur la qualité et l'interprétation des examens d'imagerie (scintigraphie osseuse et myocardique).

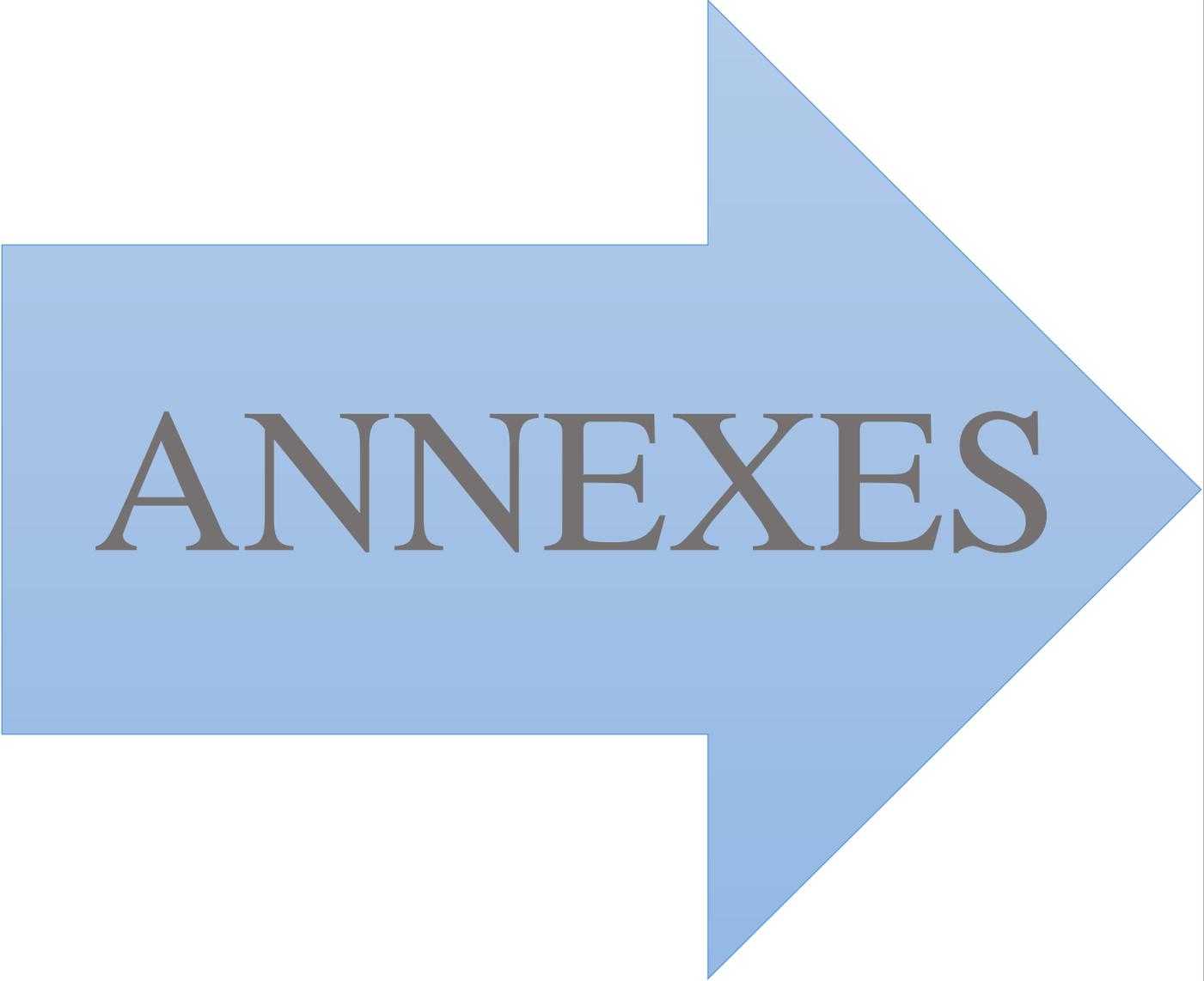
Ceci reflète le caractère primordial de ces contrôles de qualité, et la maîtrise de la méthodologie.

Au terme de notre étude, nous avons mis en œuvre un programme de contrôle de qualité pour les deux MRP sus cités, qui a contribué nettement à l'amélioration des procédures de préparations et de contrôle de qualité, ce qui a optimisé les performances diagnostiques de ces deux radiotraceurs.

Sources Bibliographiques

- [1] Galy Gérard, Marc Fraysse : Radiopharmacie et Médicaments Radiopharmaceutiques ; Editions TEC & DOC, LAVOISIER (2012).
- [2] Monographe national de radioprotection, COMENA (2012).
- [3] Monographe national de radioprotection ; Inserm (septembre 2002).
- [4] Colombet C. et al : Instrumentation et Radiopharmacie ; *Revue de l'ACOMEN*, (1999) vol.5, n°2.
- [5] Inrs, et al : Médecine nucléaire : radioprotection secteur médicale ; inrs, décembre 2011, FR 5.
- [6] Richard Zimmermann : La médecine nucléaire: la radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie ; EDP sciences (2006).
- [7] J. FOOS : Manuel de radioactivité ; HERMANN (2012).
- [8] Anonyme : Cours de radiophysique ; version de (17/03/2004) vol.1.
- [9] G. GALY et M. FRAYSSE : Radiopharmacie et Médicaments Radiopharmaceutiques ; LAVOISIER (2012).
- [10] Ilse Zolle : Technitium-99m Pharmaceuticals, Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine; Edition Springer Berlin Heidelberg (2007).
- [11] JP Vuillez : Biophysique ; Faculté de Médecine de Grenoble (2003) PCEM2.
- [12] M. COMET et M. VIDAL : Radiopharmaceutiques ; presses universitaire de GRENOBLE (2013).
- [13] Christine Jimonet et Henri Métivier : Principes de radioprotection – réglementation ; EDP Sciences (2007).
- [14] DELACROIX D. et al : Guide pratique; Radionucléides et Radioprotection ; Revue de la Société Franchise de Radioprotection, Vol. 39, numéro spécial. EDP Sciences (2004).
- [15] Monographe de radioprotection française, 2012.
- [16] Payoux P. et Prigent A. : Radiopharmaceutiques et réglementations ; Médecine Nucléaire 33 (2009) 122–127.
- [17] Anonyme : Contamination d'une technicienne avec du technétium-99 en médecine nucléaire circonstances ; Fiche issue d'un incident français, Relir (2014).
- [18] Richards P. : Radioactive pharmaceuticals ;USAEC Symposium Series, No. 6, (CONF-651111). Oak Ridge, Tennessee, 1966.
- [19] Robson J. : Process for the production of technetium-99m from neutron irradiated molybdenum trioxide ; AAEC (1972).
- [20] Boyd RE. : Technitium-99m generators ;Int J Appl Radiat Isot 33:801-810 (1982).
- [21] Boyd RE. : Radiopharmaceuticals & labelled compounds ; IAEA Vienna (1973).

- [22] Yves Barbier et al : Les Radiopharmaceutiques, Guide pratique du contrôle de qualité en Radiopharmacie ; EDP Sciences (2009).
- [23] Barnes R. et Boyd R. : The chromatographic extraction and purification of Mo-99 from uranium solutions by use of a silver impregnated alumina stationary phase; Int J Appl Radiat Isot (1982).
- [24] Richards P. et O'Brien MJ. :Rapid détermination of ^{99}Mo in separated $^{99\text{m}}\text{Tc}$; J Nucl Med (1969).
- [25] Conseil de l'Europe : Sodium perthechnétate [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] injection (fission) ; Monographe n° 124. Pharmacopie européenne. 5ème édition ; Maisonneuve, Sainte-Ruffine 2005.
- [26]Conseil de l'Europe : Sodium perthechnétate [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] injection (nonfission) ; Monographe n° 283. Pharmacopie européenne. 5ème édition ; Maisonneuve, Sainte-Ruffine 2005.
- [27] Richards P. : Technitium-99m: an historical perspective. Int J Appl Radiat Isot,(1972).
- [28] Ponto J. et al. : Clinical manifestations of radio-pharmaceutical formulations problems ; Williams & Wilkins, Baltimore (1987).
- [29] Wastiel C. et Kosinski M. : Contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques par chromatographie liquide HPLC ; *ANALYSIS MAGAZINE*, 1998, 26, N° 2 ; EDP Sciences, Wiley-VCH.
- [30] Mazzi U. : $^{99\text{m}}$ Technitium chemistry ; Springer (2007).
- [31] Barbier Y, M.-L.B.-C. Les radiopharmaceutiques. Guide pratique du contrôle de qualité en Radiopharmacie. France: EDP sciences (2009).
- [32] F. Rinaldi et al : Contrôle qualité des médicaments radiopharmaceutiques par chromatographie ; *Médecine Nucléaire* 37 (2013) 145–178.
- [33] Monographie des caractéristiques du produit OSTEOCIS (hydroxyméthylène diphosphonate de sodium, HMDP) ; IBA molecular, CIS bio international, member of IBA group, spc T2001G 12/2010.
- [34] Sari Ali K. : Contrôle de Qualité en Radiopharmacie ; mémoire pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie, Faculté de Médecine de Tlemcen (2013).
- [35] Bourouina A. : Document consulté le 09/02/2015.
- [36] Raytest ; γ - mini Gita, radioactivity-TLC-scanner ; www.raytest.com.
- [37] Monographie des caractéristiques du produit STAMICIS (2-méthoxy isobutyl isonitrile, MIBI) Réf : F-T-D-14-19, Janvier 2015.



ANNEXES

ANNEXES

ANNEXE N° 1

SCINTIGRAPHIE CARDIAQUE AU MIBI

Qu'est-ce qu'une scintigraphie cardiaque au MIBI ?

C'est un examen non invasif et indolore qui permet d'étudier la qualité de perfusion du cœur et sa contractilité. L'examen est couplé à une épreuve d'effort, à une épreuve pharmacologique ou à une épreuve mixte (effort + épreuve pharmacologique).

L'examen a été demandé par le médecin dans le but de dépistage, de diagnostic ou d'évaluation d'une maladie cardiovasculaire.

Comment doit-on se préparer à l'examen ?

Vous pouvez prendre un petit déjeuner léger le matin en excluant le café, le thé, le coca-cola et assimilé, le chocolat, la vanille et la banane.

Si une épreuve d'effort est prévue, vous devez, pour votre confort, vous munir d'une tenue adaptée (short, survêtement, chaussures de sport).

Il est nécessaire de ne pas consommer de café, de thé, de coca-cola, de chocolat, de vanille ni de banane depuis la veille.

Pour une réalisation optimale de l'examen, certains médicaments devront être arrêtés, raison pour laquelle il faut suivre les indications du médecin.

Il est conseillé de présenter à l'accueil de l'hôpital un quart d'heure avant l'heure prévue d'examen, afin d'effectuer les formalités administratives.

Comment procède-t-on à l'examen ?

Dès l'arrivée dans le service de Médecine Nucléaire, vous serez accueilli(e) par les secrétaires puis par l'équipe médico-technique. Un technicien en radiologie médicale (TRM) mettra en place une perfusion dans une veine de votre bras de façon à réaliser les différentes injections que nécessite l'examen. Celui-ci se déroule sur une journée et en trois parties :

1. L'épreuve d'effort :

L'épreuve d'effort est réalisée sur bicyclette sous la responsabilité et la surveillance continue d'un cardiologue qui surveillera en permanence votre électrocardiogramme et régulièrement votre tension artérielle. Cet examen nécessite votre collaboration active pour obtenir un test maximal selon vos capacités.

Vous devrez signaler tout symptôme particulier et inhabituel. On vous injectera un radiopharmaceutique au moment du maximum de votre effort qu'il faudra encore maintenir pendant deux minutes après l'injection. Ce radiopharmaceutique est un produit faiblement radioactif et permettra d'obtenir une image de votre cœur à l'effort.

Dans certains cas (en cas d'impossibilité de pédaler ou d'obtenir un effort suffisant), l'épreuve d'effort est remplacée ou associée à une injection médicamenteuse (stress pharmacologique par Dipyridamole ou Dobutamine).

2. Images d'effort :

Après une attente de 15 minutes, nous réaliserons une première série d'images. Pour les images, vous serez allongé(e) sur le ventre, les deux bras au-dessus de la tête et des électrodes seront branchées sur votre dos afin d'obtenir votre rythme cardiaque. L'appareil qui prend les clichés s'appelle une gamma caméra. Pour obtenir des images de qualité, elle tournera autour de vous, le plus près possible mais sans vous toucher, durant une vingtaine de minutes pendant lesquelles il ne faudra pas bouger. Vous pourrez respirer normalement.

Après vérification de la bonne qualité des images, vous serez libre pendant une période de 3 heures avant la réalisation d'une seconde série d'images faites au repos. L'heure de retour vous sera précisée par le TRM.

En cas de stricte normalité de vos images d'effort, l'acquisition au repos pourra être annulée et l'examen scintigraphique prendra donc fin.

3. Images de repos :

Entre les 2 séries d'images un délai d'attente d'au moins 3 heures est nécessaire. Durant l'attente, vous serez libre de vous promener et de manger quelque chose. Dès votre retour, il est impératif que vous restiez 20 minutes tranquille, afin que votre cœur soit bien reposé. Ensuite nous vous injecterons à nouveau le radiopharmaceutique qui se fixera sur votre cœur au repos.

Il faudra attendre 15 minutes tranquille avant de refaire les images dans la même position que la première fois. L'acquisition des images se déroulera de la même manière que celles de stress et durera également une vingtaine de minutes.

Au total, l'examen dure en général 5 heures.

Quels sont les inconvénients de l'examen ?

L'injection du radiopharmaceutique est similaire à une simple prise de sang. Elle est très bien tolérée, ne comporte pas de risque particulier et entraîne une irradiation acceptable. Lors de l'épreuve d'effort, vous êtes surveillé(e) par un cardiologue.

L'injection de Dipyridamole peut parfois entraîner des bouffées de chaleurs, des maux de tête, des nausées ou des vomissements de façon passagère et sans gravité et dont les effets peuvent être diminués ou supprimés par un antidote (Aminophylline).

La position sous caméra est parfois pénible, mais des dispositions seront prises pour optimiser votre effort.

Contre-indications ?

Le test au Dipyridamole est contre-indiqué en cas d'asthme sous traitement, d'hypertension artérielle pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral récent ou de sténoses carotidiennes serrées. Si vous souffrez de ce type de maladie, il est important de nous le signaler dès la prise de rendez-vous.

L'examen est évité chez la femme enceinte. Pour cette raison, il est obligatoire pour une femme en âge de procréer de réaliser l'examen dans les 10 premiers jours du cycle menstruel, sous contraception ou éventuellement après un test de grossesse. Un questionnaire vous sera systématiquement remis par les secrétaires et sera à remplir avant la réalisation de votre examen.

Si vous allaitez votre enfant, vous devez tirer votre lait avant l'examen et le conserver pour une utilisation ultérieure. En effet, votre allaitement devra être suspendu durant les 24 heures suivant l'injection intraveineuse du radiopharmaceutique et le lait produit durant cette période devra être jeté.

Et après l'examen ?

Vous pourrez immédiatement reprendre toutes vos activités, y compris votre travail. La radioactivité qui vous aura été administrée ne représente pas de danger pour votre entourage. Nous vous recommandons de continuer à bien vous hydrater après l'examen afin d'éliminer plus rapidement les restes du produit.

A l'issue de l'examen, le personnel médico-technique ne délivrera pas de résultat. Les résultats de votre examen seront envoyés au plus tard dans les 24 heures au médecin prescripteur ainsi qu'à d'autres médecins selon votre convenance.

Annexe n° 2 :

Le traitement à l'iode radioactif (iode 131) ou IRA thérapie

Les indications et les modalités pratiques du traitement sont discutées au cours de la RCP (Réunion de concertation pluridisciplinaire). Ce traitement est en général programmé dans les mois qui suivent la chirurgie. Il est administré une seule fois mais peut être répété si nécessaire.

Les objectifs du traitement

Le traitement à l'iode radioactif a trois objectifs :

- détruire les cellules thyroïdiennes normales restantes après l'opération ;
- détruire les éventuelles cellules cancéreuses encore présentes dans le corps, y compris les métastases ;
- compléter le bilan d'extension du cancer.
-

Les contre-indications au traitement

Le traitement à l'iode radioactif est contre-indiqué en cas d'allaitement ou de grossesse. Si un doute existe, un test de grossesse est effectué avant le début du traitement. Une contraception est par ailleurs nécessaire ; elle doit débuter avant le traitement et être prolongée durant 6 mois après l'irathérapie.

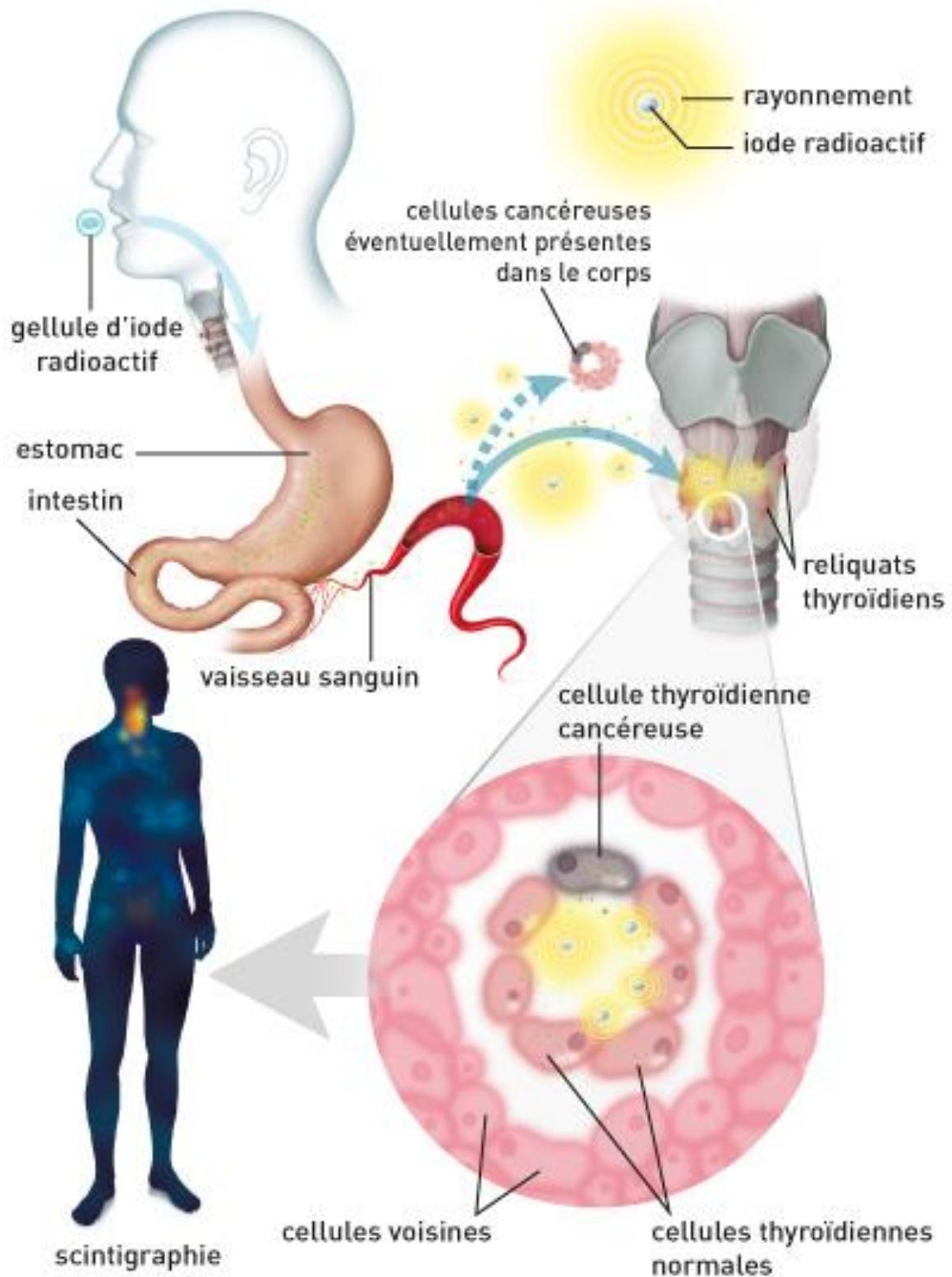
Le principe du traitement

Une fois avalé sous la forme d'une gélule, l'iode radioactif passe dans le sang. Les cellules thyroïdiennes captent cet iode en circulation. Les rayons émis par l'iode radioactif endommagent les cellules thyroïdiennes qui finissent, au bout de plusieurs semaines ou mois, par être détruites.

Les rayons agissent sur quelques millimètres. Les cellules voisines, qui n'utilisent pas l'iode, ne sont ainsi pas affectées et les effets secondaires du traitement sont très limités.

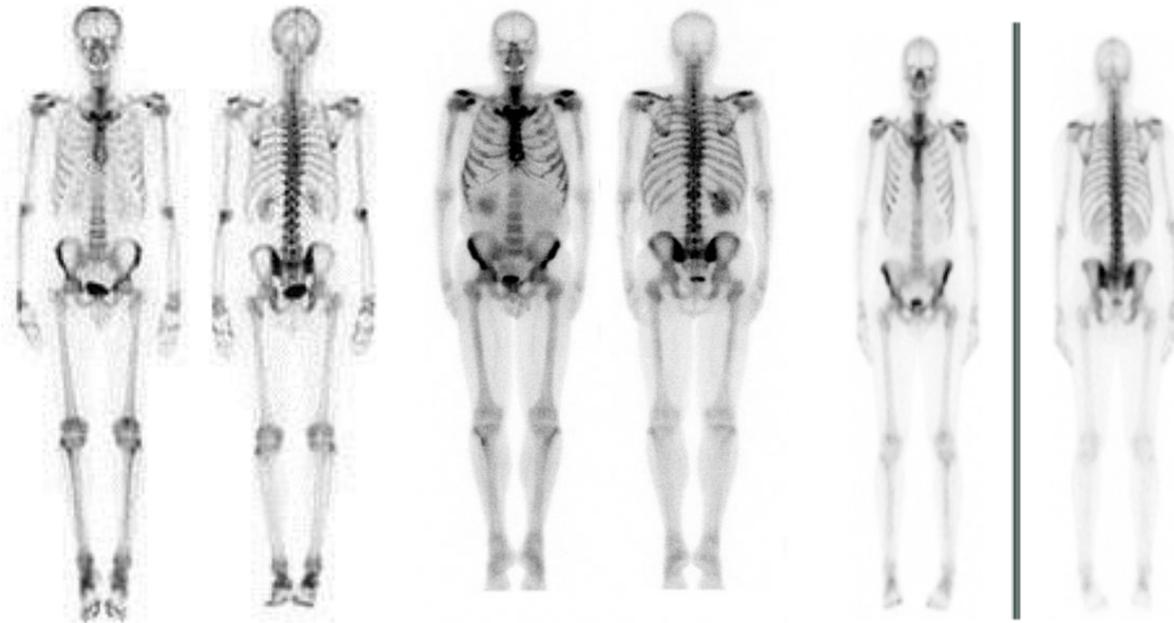
L'iode radioactif émet aussi un rayonnement qui peut être détecté à l'extérieur du corps. Il est utile pour l'examen d'imagerie qui suit systématiquement le traitement, la scintigraphie. Cet examen permet de détecter la présence éventuelle de cellules cancéreuses dans le corps entier. L'émission de ce rayonnement, à l'extérieur du corps, impose des mesures de protection de votre entourage.

Traitement par l'iode radioactif

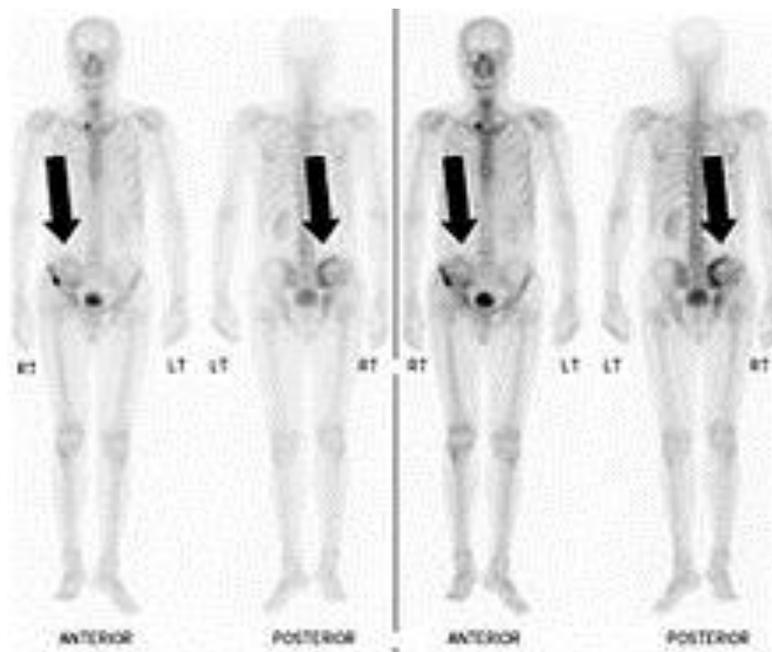


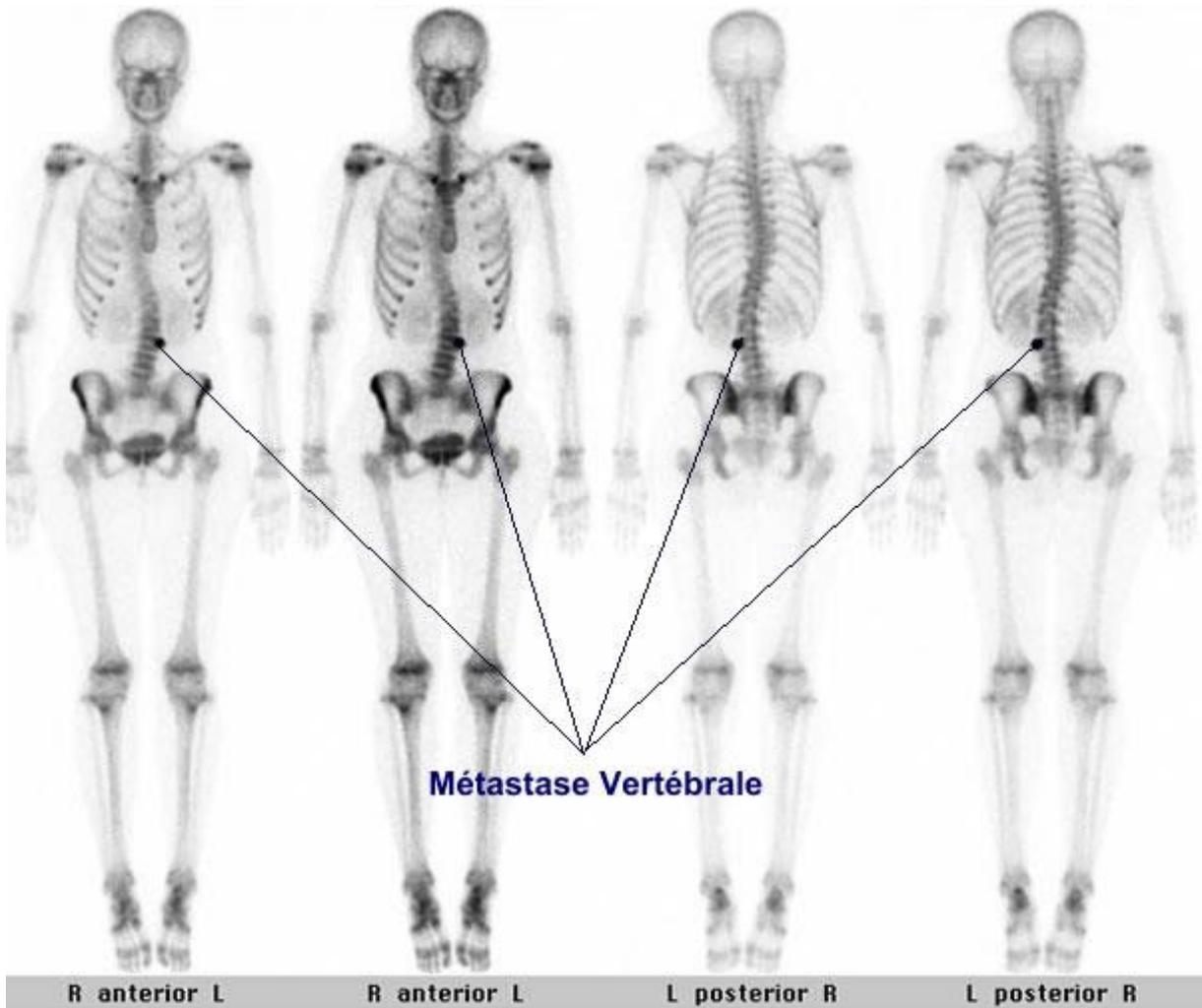
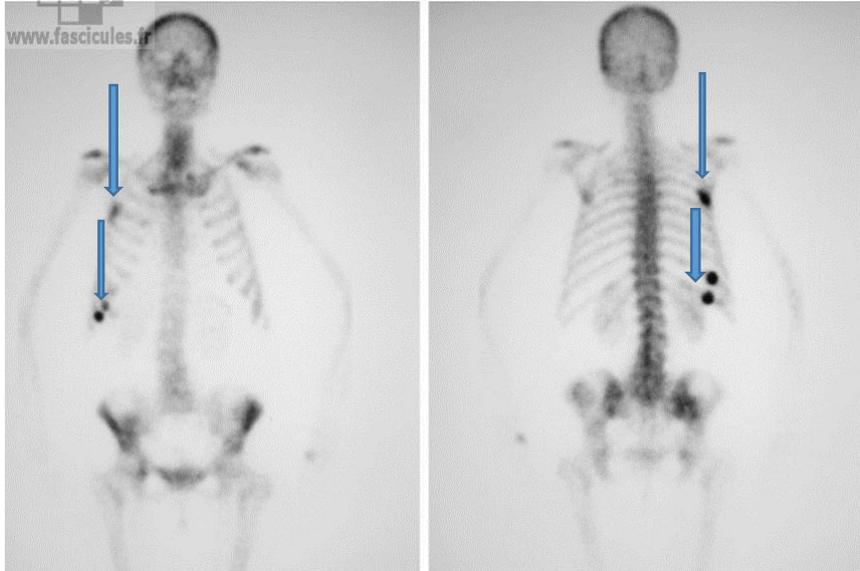
ANNEXE n° 3 :

Images des résultats normale et non normale de la scintigraphie osseuse par ^{99m}Tc -HMDP



Résultats normale

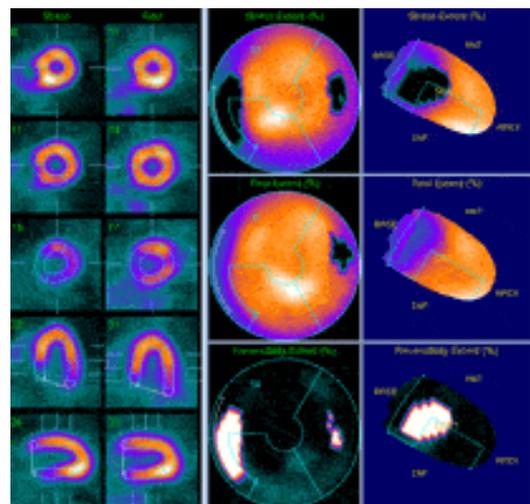
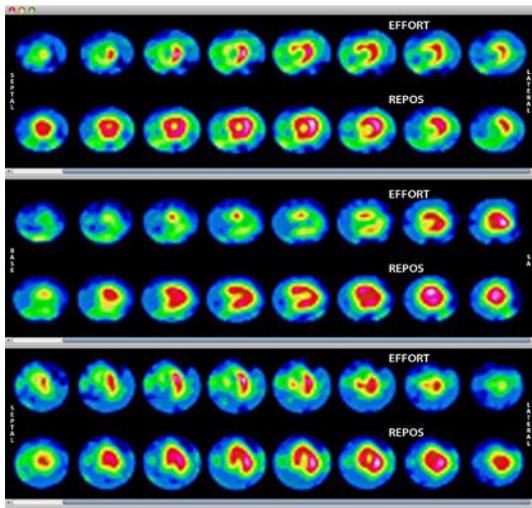
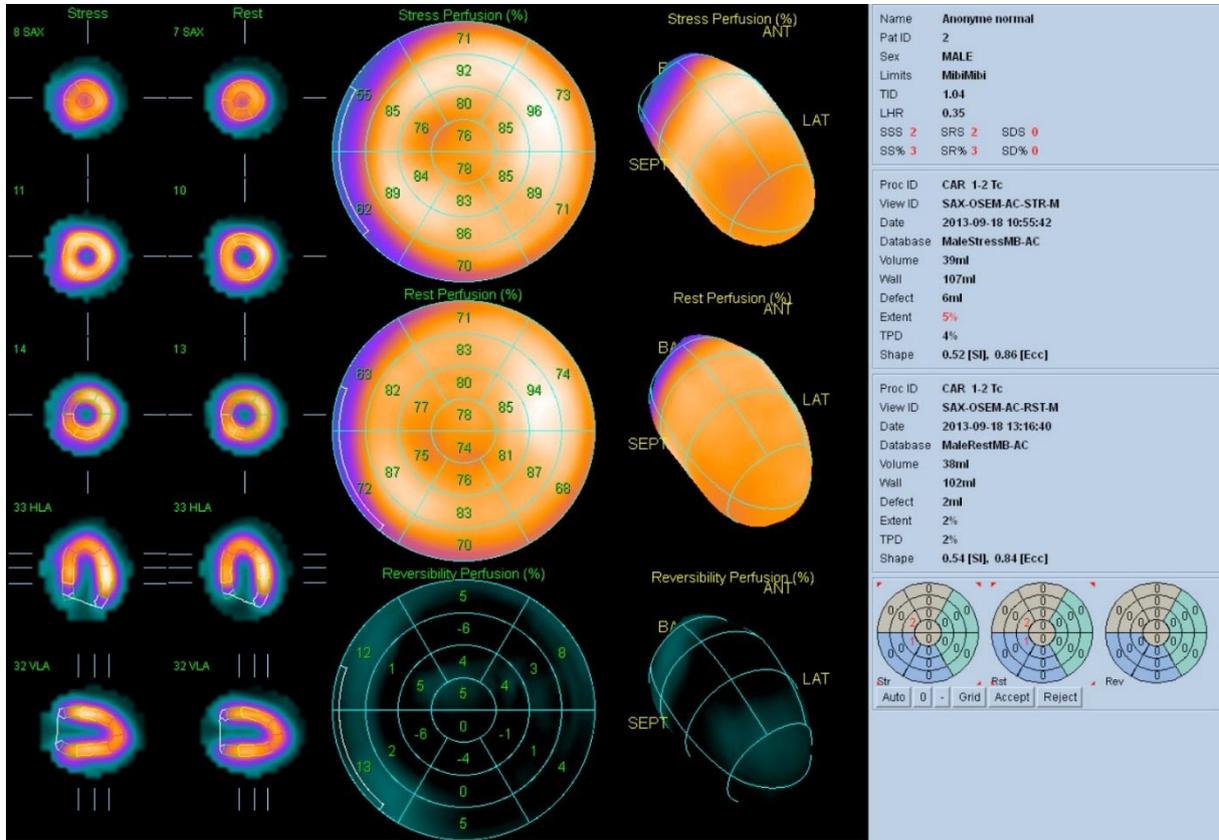


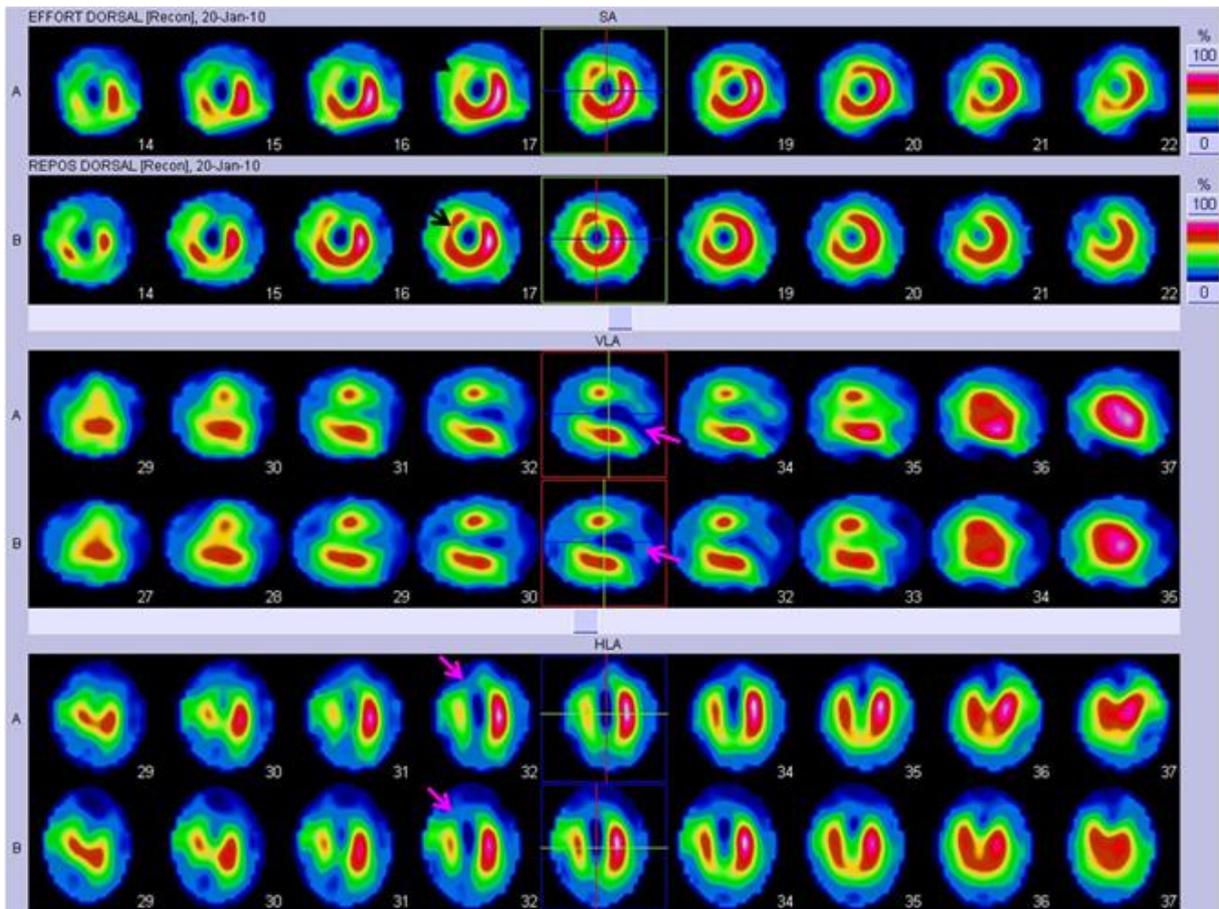


Résultats présentant des métastases

ANNEXE n° 4 :

Résultats de scintigraphie au MIBI

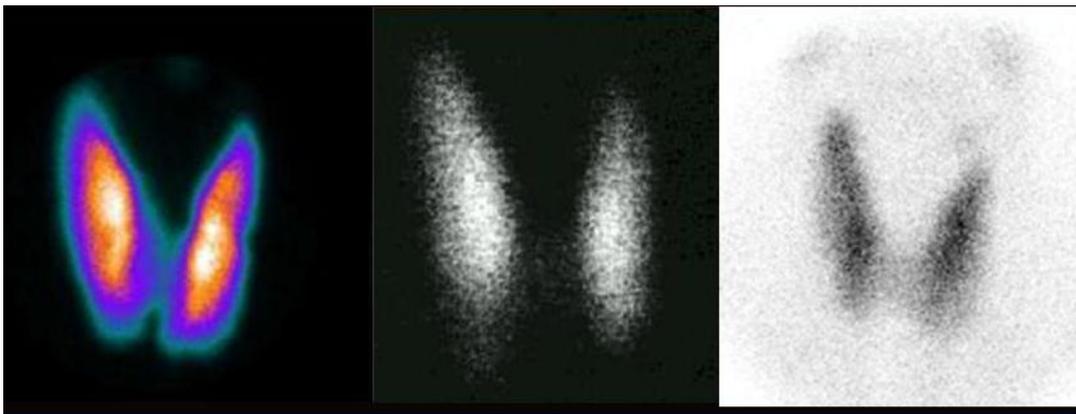




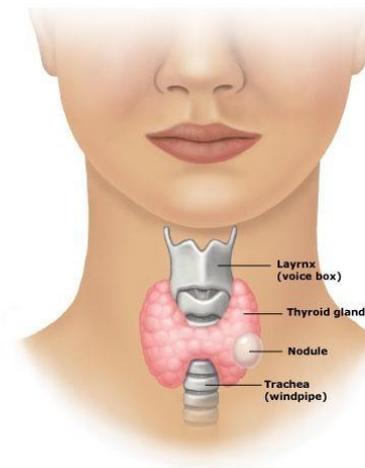
ANNEXE n° 5 :
Scintigraphie Thyroïdienne



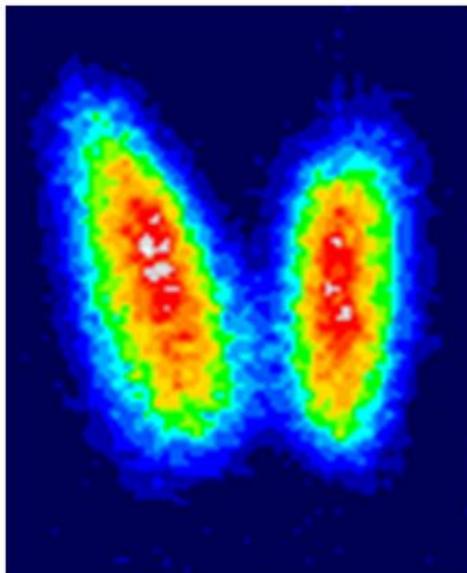
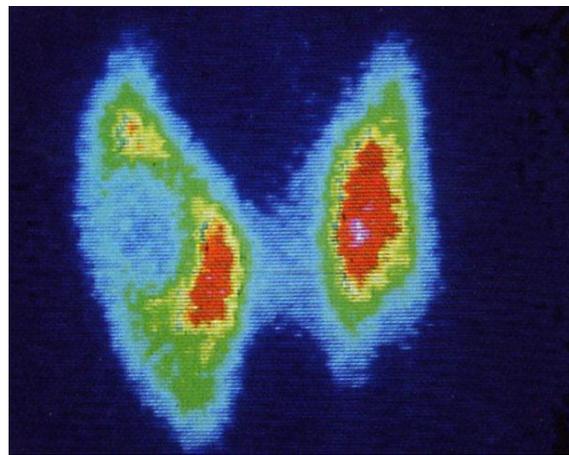
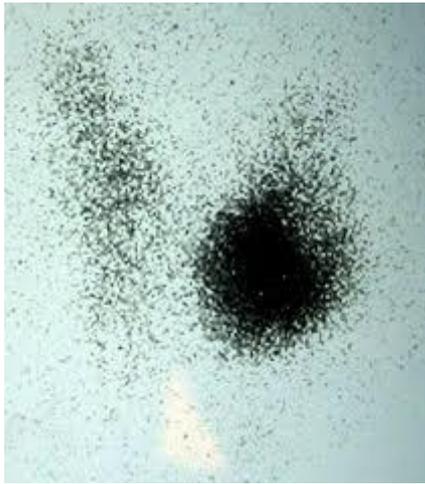
Schéma de la Thyroïde



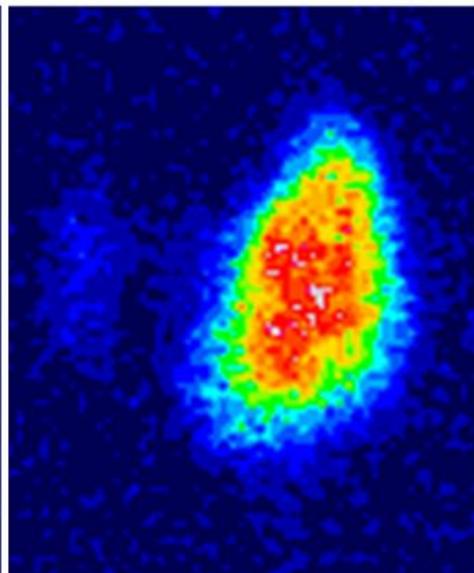
Thyroïde normale



Nodule thyroïdienne



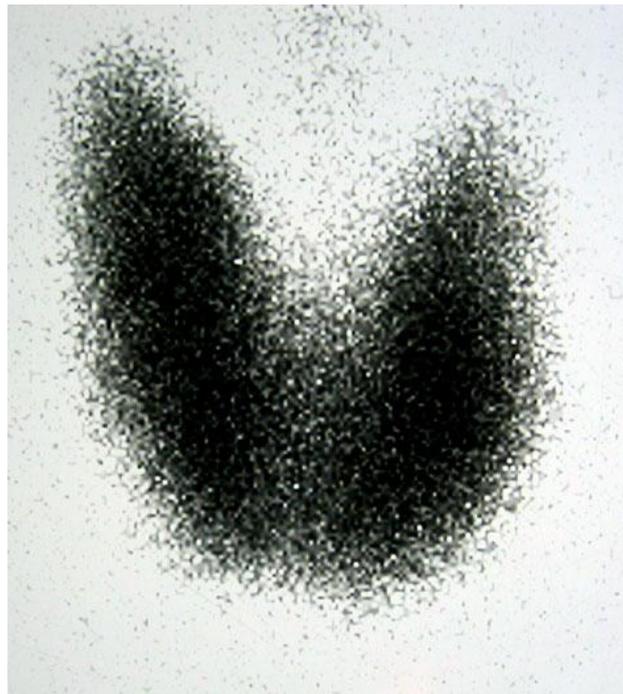
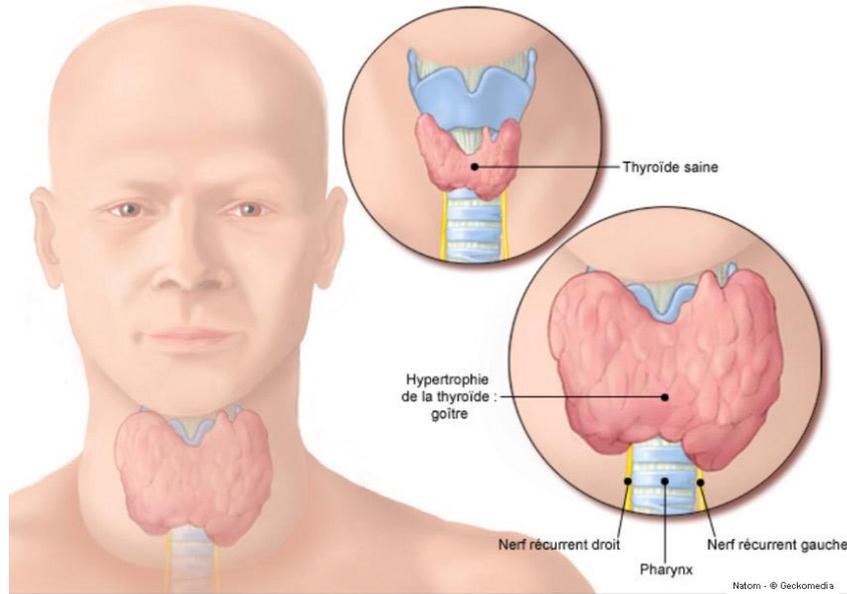
Normal



Volumineux nodule chaud toxique

Nodules thyroïdiennes

HYPERTROPHIE DE LA THYROÏDE (GOÎTRE)



Hypertrophie de la thyroïde

ANNEXE N°6 :

Iode -131 :

Caractéristique :

L'iode est un solide cristallin de couleur noir est d'aspect légèrement métal-liquide. De densité égale à 4.93, son point de fusion est de 114 °C et son point d'ébullition de 185°C.

L'iode est un halogéné qui se sublime aisément à température ambiante. Les vapeurs émises sont toxique et très irritantes pour les yeux et les muqueuses.

Peu soluble dans l'eau mais solubles dans les solutions aqueuses a pH basique, l'iode se dissout facilement dans les alcools, le chloroforme et les solvants organique.

L'iode se combine directement à un grand nombre de métalloïdes et de métaux.

Principale émission	Energie(KeV)	Pourcentage d'émission
Electron	45.6	3.5
	329.9	1.5
Béta (Emax)	247.9	2.1
	333.8	7.2
	606.3	89.9
X	29.4	1.5
	29.7	2.8
Gamma	80.18	2.6
	284.30	6.2
	364.48	81.6
	636.97	7.1
	722.89	1.8

Technétium -99m :

Caractéristique :

Le technétium est un métal gris argenté brillants. Son point de fusion est évalué à 2140°C. La densité de l'élément pur est de 11,5.

Les principales d'émissions du technétium-99m sont reportés dans le tableau suivants :

Principale émission	Energie(KeV)	Pourcentage d'émission
Gamma/X	18	6
	141	89
Electron	120	9

ANNEXE N°07 :

ÉVALUATION DES RISQUES

1/ Équivalent de dose (E D)

E D = dose absorbée x facteur de qualité

$$E D = D \times Q$$

Type du rayonnement (Q)	Dose absorbée (D)		
X, γ , \bar{e} = 1	1 RAD ===== E D = Rem		
Neutron, proton = 10	1 GRAY === E D = sivert		
α = 20			

2 / Principes fondamentaux d'élimination des risques des rayonnements ionisants

$$B = V - (P + X + Y) \quad B > 0$$

B = bénéfice de la pratique

V = valeur de la pratique

P = coût de la production

X = coût de la radio protection

Y = détriment radiologique

3/ optimisation

Toute exposition à un rayonnement ionisant doit être maintenu au niveau le plus bas qui puisse raisonnablement atteindre

4/ limitation des doses individuelles

Basé sur les effets radiologiques

Empêcher les effets non stochastiques

H T : dose reçu par chacun des tissu de l'organisme < 0,5 Sievert/an

H E : dose reçu par l'organisme entier < 0,05 Sivert /an

5/ irradiation externe

Rayonnements pénétrant en profondeur : X, γ , neutron

Rayonnements superficielles : tous les rayonnements

- limites dérivés sur lieux de travail : temps annuel = 2000 h/an
: H E < 0,05 Sv /an

Donc la limite à respecter : $0,05/2000 = 0,0025 \mu\text{Sv/h}$

- limite de dose annuelle

DATR/m Sv	L D 12	L D 9	L D 3	Non DATR L D 12
Corps entier	50		30	15
Femme procréée			13	
Femme enceinte		10		
Extrémités	500		300	150
crystallin	150		90	50

6/irradiation consentie ou concerté

En cas de surexposition, si on dépasse 2 X LDA doit être

- 1/ 5 an
- 5/ vie

7/ personnel

- **DATR** : catégorie A / travailleur directement affecté a des travaux sous rayonnements, les conditions de travail peuvent entraîner le dépassement 3/10 LDA : personnel soumis a un control régulier
- **Non DATR** : catégorie B / travailleur non directement affecté a des travaux sous rayonnements, les conditions de travail ne font pas qu'il dépasse les 3/10 LDA : personnel soumis a une surveillance
- **Femme enceinte** : l'exposition pour 9 mois de grossesse dois être < 2/10 LDA : peut travailler dans une zone surveillée
- **Jeune entre 16 – 18 ans** : ne doit pas travaillé en zone contrôlée sauf si étudiant ou stagiaire l'exposition doit être < 3/10 LDA

8/ limite annuelle d'incorporation

I : incorporation en Bq

H_t = équivalent de dose engagé dans 1tissu = Sv /Bq → $I_{ht} < 0,5$ Sv/an

/unité d'activité Rx nucléide

H_e = équivalent de dose dans l'organisme = Sv /Bq → $I_{ht} < 0,05$ Sv/an

/ Unité d'activité Rx nucléide

9/facteur de pondération

Représente les risques stochastiques provenant des tissus par rapport au risque stochastique total

Gonade	Effet mutagène	0,25
Sein	Cancer	0,15
Moelle osseuse	Leucémie	0,12
poumon	cancer	0,12

10/ niveau de référence

- Niveau d'enregistrement (NE)
 $NEr = LAI / 10 n \rightarrow$ surveillance de routine
 $NEs = LAI / 30 \rightarrow$ surveillance spécialisée
 - niveau d'investigation (NI)
 $NIr = 3LAI/10n \rightarrow$ surveillance de routine
 $NIs = LAI / 10 \rightarrow$ surveillance spécialisée
- si $NE > NEr$ & $NEs =$ significatif
- si $NI > NIr$ & $Nis =$ préciser l'investigation

11/limite dérivée de concentration de l'air (LDCA)

Temps d'exposition /an = 2000 h/an

Débit respiratoire = 1,2 m³ /h

LDCA = LAI /1,2 X 2000 = Bq/ m³

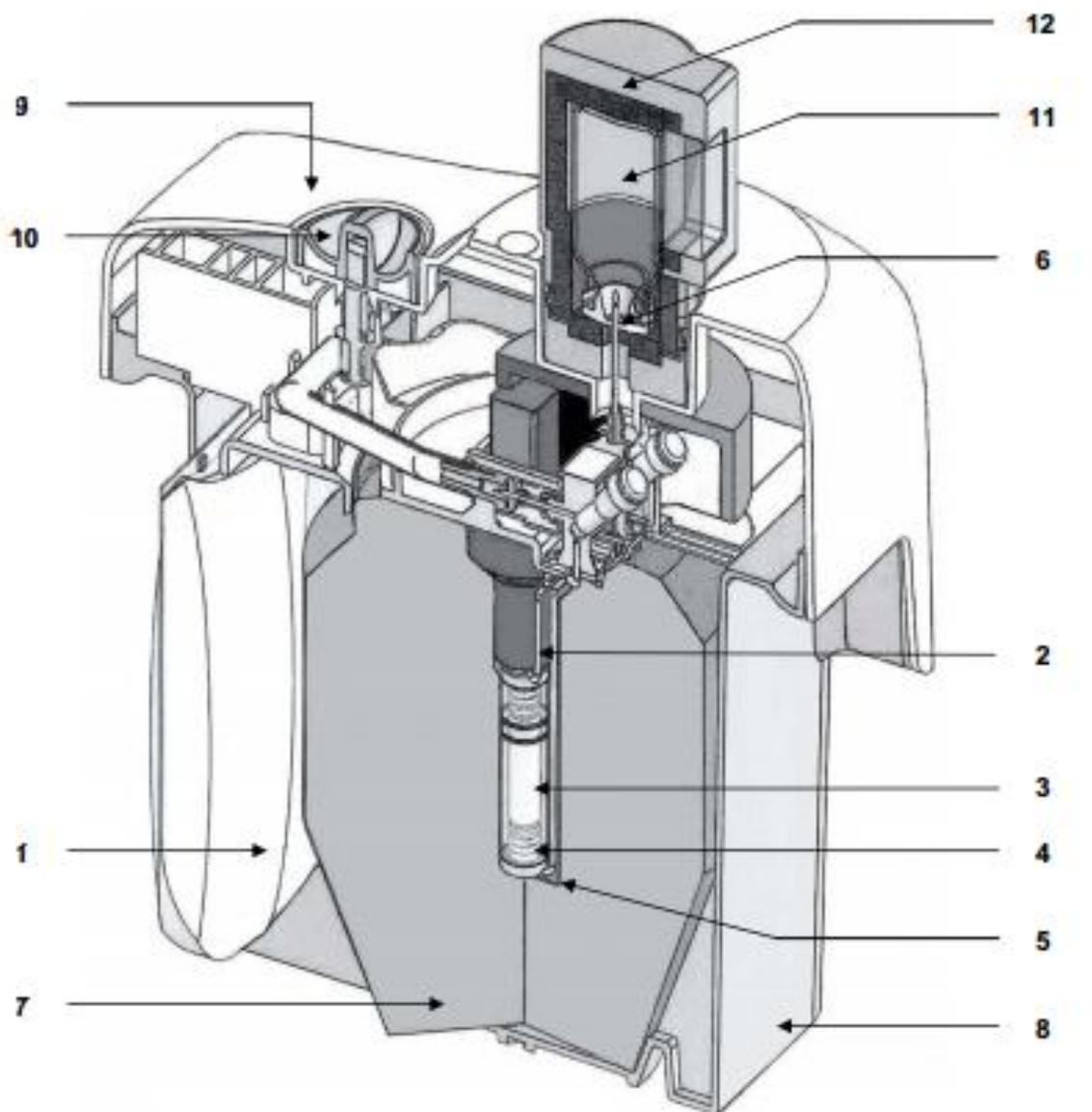
12/contamination atmosphérique

Due à la volatilité du composé radio actif en parle de

- *tension vapeur a 20°C = F*
 - *volume = V = V³*
 - *activité = A*
- Concentration de l'air = A X F/ V*

ANNEXE n° 8

Le Générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (iba Molecular)



1	Poche de solution pour élution	Blindage cylindro-conique en plomb ou en tungstène	7
2	Aiguille de connexion	Coque inférieure en plastique	8
3	Colonne chromatographique en verre	Coque supérieure en plastique	9
4	Bouchon en silicone + frites en acier inoxydable	Robinet	10
5	Aiguille de sortie en acier inoxydable	Flacon d'élution	11
6	Aiguille d'élution	Conteneur d'élution	12

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tekcis 2-50 GBq générateur radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium injectable est produit au moyen d'un générateur radiopharmaceutique ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$). Le technétium (^{99m}Tc) décroît en émettant des rayons gamma avec une énergie moyenne de 140 keV et une période de 6,02 heures pour donner du technétium (^{99}Tc), qui peut être considéré comme quasi-stable en raison de sa longue période de $2,13 \times 10^5$ ans.

Le générateur radiopharmaceutique contenant l'isotope parent ^{99}Mo , adsorbé sur une colonne chromatographique, délivre le pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium en solution stérile.

Le ^{99}Mo présent sur la colonne est en équilibre avec l'isotope de filiation ^{99m}Tc précédemment formé. Les générateurs sont fournis avec les activités en molybdène (^{99}Mo) suivantes à calibration, délivrant à l'équilibre les activités en technétium (^{99m}Tc) correspondantes :

Activité ^{99m}Tc (Activité maximale éluable à la date de calibration, 12h CET)	2	4	6	8	10	12	16	20	25	50	GBq
Activité ^{99}Mo (à la date de calibration, 12h CET)	2,5	5	7	9,5	12	14,5	19	24	30	60	GBq

Excipient à effet notoire : sodium

Chaque mL de solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium contient 3,6 mg de sodium.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Générateur radiopharmaceutique

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. L'éluat du générateur (solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium Ph. Eur.) est indiqué pour :

- Marquage de différentes trousse pour préparations radiopharmaceutiques développées et autorisées pour le marquage avec cette solution.
- Scintigraphie thyroïdienne : imagerie directe et mesure de la fixation thyroïdienne permettant d'obtenir des informations sur la taille, la position, la nodularité et la fonction de la glande dans les affections thyroïdiennes.
- Scintigraphie des glandes salivaires: diagnostic d'une sialadénite chronique (par exemple syndrome de Sjögren), évaluation de la fonction des glandes salivaires et de la perméabilité canalaire dans les troubles des glandes salivaires, et suivi de la réponse aux interventions thérapeutiques (en particulier traitement par l'iode radioactif).
- Localisation de muqueuse gastrique ectopique (diverticule de Meckel)

Scintigraphie des canaux lacrymaux pour l'évaluation des troubles de la fonction lacrymale et le suivi de la réponse aux interventions thérapeutiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce médicament radiopharmaceutique doit être uniquement utilisé dans un service de médecine nucléaire habilité et ne doit être manipulé que par des personnes autorisées.

Posologie : La solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium est habituellement administrée par voie intraveineuse à des activités qui varient largement selon les informations cliniques recherchées et l'appareillage utilisé. D'autres activités peuvent être justifiables. L'injection d'activités supérieures aux NRD (Niveaux de Référence Diagnostiques) doit être justifiée. Le pré-traitement des patients par des agents bloquant la thyroïde ou des agents réducteurs peut être nécessaire dans certaines indications. Les activités recommandées sont les suivantes :

Adultes (70 kg) et personnes âgées :

- Scintigraphie thyroïdienne : 20-80 MBq
- Scintigraphie des glandes salivaires : 30 à 150 MBq pour des images statiques et jusqu'à 370 MBq pour des images dynamiques
- Scintigraphie des diverticules de Meckel : 300-400 MBq
- Scintigraphie des canaux lacrymaux : 2-4 MBq pour chaque œil.

Insuffisants rénaux

La radioactivité à administrer doit être déterminée avec soins car un accroissement de l'exposition aux radiations est possible chez ces patients.

Population pédiatrique

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent doit être envisagée avec prudence, sur la base des besoins cliniques et après une évaluation du rapport bénéfice risque. Les activités à administrer chez l'enfant et l'adolescent peuvent être calculées conformément aux recommandations de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM – mai 2008), en utilisant la formule correspondant à l'indication et le facteur de correction correspondant à la masse corporelle du jeune patient (Tableau a).

Scintigraphie thyroïdienne :

Activité administrée [MBq] = 5,6 MBq x facteur de correction (Tableau a), avec une activité minimale de 10 MBq nécessaire pour l'obtention d'images de qualité satisfaisante.

Identification d'une muqueuse gastrique ectopique :

Activité administrée [MBq] = 10,5 MBq x facteur de correction (Tableau a),

Activité minimale : 20 MBq

Masse	Facteur	Masse	Facteur	Masse	Facteur
3 kg	= 1	22 kg	= 5,29	42 kg	=9,14
4 kg	= 1,14	24 kg	= 5,71	44 kg	= 9,57
6 kg	= 1,71	26 kg	= 6,14	46 kg	= 10,00
8 kg	= 2,14	28 kg	= 6,43	48 kg	= 10,29
10 kg	= 2,71	30 kg	= 6,86	50 kg	= 10,71
12 kg	= 3,14	32 kg	= 7,29	52-54 kg	= 11,29
14 kg	= 3,57	34 kg	= 7,72	56-58 kg	= 12,00
16 kg	= 4,00	36 kg	= 8,00	60-62 kg	= 12,71
18 kg	= 4,43	38 kg	= 8,43	64-66 kg	= 13,43
20 kg	= 4,86	40 kg	= 8,86	68 kg	= 14,00

Tableau a

Scintigraphie des glandes salivaires :

Le Groupe de Travail "Pédiatrie" de l'EANM (1990) recommande que l'activité administrée à l'enfant soit calculée en fonction de sa masse corporelle selon le tableau 2 suivant :

Masse	Facteur	Masse	Facteur	Masse	Facteur
3 kg	= 0,1	22 kg	= 0,50	42 kg	= 0,78
4 kg	= 0,14	24 kg	= 0,53	44 kg	= 0,80
6 kg	= 0,19	26 kg	= 0,56	46 kg	= 0,82
8 kg	= 0,23	28 kg	= 0,58	48 kg	= 0,85
10 kg	= 0,27	30 kg	= 0,62	50 kg	= 0,88
12 kg	= 0,32	32 kg	= 0,65	52-54 kg	= 0,90
14 kg	= 0,36	34 kg	= 0,68	56-58 kg	= 0,92
16 kg	= 0,40	36 kg	= 0,71	60-62 kg	= 0,96
18 kg	= 0,44	38 kg	= 0,73	64-66 kg	= 0,98
20 kg	= 0,46	40 kg	= 0,76	68 kg	= 0,99

Tableau 2 : Fraction de l'activité adulte

Pour les très jeunes enfants, une activité minimale de 10 MBq est nécessaire pour obtenir des images de qualité satisfaisante.

Scintigraphie des canaux lacrymaux : les activités recommandées sont identiques chez l'adulte et l'enfant.

Mode d'administration :

- Pour usage multidose.
- Pour voie intraveineuse, oculaire ou marquage.
- Pour les instructions sur la préparation extemporanée du produit.
- Pour la préparation du patient.

- Pour la scintigraphie thyroïdienne, la scintigraphie des glandes salivaires, l'identification de muqueuse gastrique ectopique, la solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium est administrée par voie intraveineuse.
- Pour la scintigraphie des canaux lacrymaux, des gouttes sont instillées dans chaque œil.

Acquisition des images :

Scintigraphie thyroïdienne : 20 minutes après injection intraveineuse.

Scintigraphie des glandes salivaires : des images statiques sont effectuées immédiatement après l'injection et à intervalles réguliers jusqu'à 15 minutes.

Les images dynamiques sont effectuées immédiatement après l'injection et à intervalles réguliers jusqu'à 30 minutes.

L'acquisition dynamique est recommandée.

Identification de muqueuse gastrique ectopique : immédiatement après l'injection et à intervalles réguliers pendant 30 minutes.

Scintigraphie des canaux lacrymaux : acquisition dynamique dans les deux minutes suivant l'instillation, suivi d'images statiques acquises à intervalles réguliers sur 20 minutes.

ANNEXE n°9 :

Période : 6,02 heures Activité massique : $1,95 \cdot 10^{17} \text{ Bq.g}^{-1}$ Groupe de risque : 4

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

Technétium - 99m

Principales émissions

	Gamma / X		Beta (Emax)		Electrons		Alpha	
	E (keV)	%	E (keV)	%	E (keV)	%	E (keV)	%
E1	58	Δ			120	9		
E2	21	1			138	1		
E3	141	89						
% anis		1				1		

Seuils d'exemption

Quantité en Bq	$1 \cdot 10^3$
Concentration en Bq.g	$1 \cdot 10^3$
Transport (Bq)	
A1	$1 \cdot 10^{11}$
A2	$4 \cdot 10^{11}$

Exposition externe ($\mu\text{Sv.h}^{-1}$) pour une activité de 1 Bq

Source ponctuelle

ds $1,8 \cdot 10^{-3}$ et e⁻

ds $2,8 \cdot 10^{-3}$ et X

dp $2,6 \cdot 10^{-3}$ et X

flacon 10 ml

$2,2 \cdot 10^{-3}$

100 cm

au contact $1,0 \cdot 10^{-4}$

bécher 50 ml

au col $1,5 \cdot 10^{-4}$

au contact $7,7 \cdot 10^{-4}$

Seringue 5 ml

au contact $3,5 \cdot 10^{-4}$

Contamination de la peau

dépôt uniforme (1 Bq.cm⁻²) $2,5 \cdot 10^{-3}$

goutte de 0,05 ml (1 Bq) $2,0 \cdot 10^{-3}$

Exposition interne pour les travailleurs

Dose efficace engagée par unité d'incorporation en Sv.Bq⁻¹

Inhalation

Composés non spécifiés	R	f ₁ (g)	
		1 μm	5 μm
Oxydes, hydroxydes, halogénures et nitrates	M	1 μm	$1,9 \cdot 10^{-11}$
		5 μm	$2,9 \cdot 10^{-11}$
	L	1 μm	
		5 μm	

Ingestion

Tous composés	f ₂	e ₂ (g)
	0,800	$2,2 \cdot 10^{-10}$

Données pratiques

Débit de dose efficace par immersion⁽¹⁾ LPCA^(2,3)

$2,3 \cdot 10^{-3} \mu\text{Sv.h}^{-1}$ par Bq.m⁻³ $2,9 \cdot 10^3 \text{ Bq.m}^{-3}$

Organe exposé contribuant le plus à la dose efficace

Inhalation : Voies respiratoires supérieures (R.M)

Ingestion : Thyroïde

Alvéolisation (Bq)⁽¹⁾ : $6,9 \cdot 10^4$

Alvéolisation (Bq)⁽²⁾ : $9,1 \cdot 10^4$

(1) Calculée dans un volume de 100 ml
(2) Valeurs les plus défavorables.
(3) La LPCA prend en compte l'exposition par inhalation et par immersion.

Ecrans, détection, contamination des surfaces

Parcours β et e⁻ (mm)

Verre	0,1
Plexiglas	0,3

Sondes⁽¹⁾ recommandées

Alpha	
Beta	
Gamma	+
X	++

Atténuation par le plomb ou l'acier

épaisseurs "moelle" et "béton" (cm)

Plat 5 m x 5 m uniformément contaminé (1 Bq.cm⁻²)

Débits de dose ($\mu\text{Sv.h}^{-1}$)⁽¹⁾

à 1 m	ds β, e ⁻	ds γ, X
	0	$1,7 \cdot 10^{-3}$
à 10 cm		
ds β, e ⁻	$2,3 \cdot 10^{-3}$	
ds γ, X		$5,3 \cdot 10^{-3}$
dp γ, X		$4,9 \cdot 10^{-3}$

Limites pratiques

LPC $4 \cdot 10^4 \text{ Bq.cm}^{-2}$

LPC $6 \cdot 10^3 \text{ Bq.cm}^{-2}$

(1) Si aucune sonde n'est préparée, faire un autre type de mesure en laboratoire.
(2) Attention ! Toute contamination superficielle labile doit être éliminée.

Activités maximales manipulables (Bq)

Etat physico-chimique	coefficient de volatilité (V)	Sous-réserve de respecter les LIMITES D'EXPOSITION EXTERNE				
		Zone Surveillée (ZS)		Zone Contrôlée (ZC)		
		Pailasse	Hotte ventilée	Pailasse	Hotte ventilée	
Composés non spécifiés	0,01	$1,1 \cdot 10^4$	$1,1 \cdot 10^4$	$3,7 \cdot 10^3$	$3,7 \cdot 10^3$	5,0 · 10 ³
Oxydes, hydroxydes, halogénures et nitrates	0,01	$1,1 \cdot 10^3$	$1,1 \cdot 10^3$	$3,6 \cdot 10^2$	$3,6 \cdot 10^2$	$5,0 \cdot 10^2$

Technétium - 99

Principales émissions

	Gamma / X		Beta (Emax)		Electrons		Alpha	
	E (keV)	%	E (keV)	%	E (keV)	%	E (keV)	%
E1	90	< 1	294	100				
E2								
E3								
% omis		0		0				

Seuils d'exemption

Quantité en Bq	1.10 ⁷
Concentration en Bq.g ⁻¹	1.10 ⁴
Transport (Bq)	
A1	4.10 ¹¹
A2	9.10 ¹¹

Exposition externe (µSv.h⁻¹) pour une activité de 1 Bq

Source ponctuelle

30 cm

ds 5,2.10⁻⁴ β et e⁻

ds 1,1.10⁻⁴ et X

dp 1,1.10⁻⁴ et X

flacon 10 ml
1,2.10⁻³
100 cm

bâcher 50 ml
au col 6,1.10⁻³

au contact 5,0.10⁻³

au contact 3,4.10⁻³

Seringue 5 ml
au contact 1,8.10⁻³

Contamination de la peau
dépot uniforme (1 Bq.cm⁻²) 1,2

goutte de 0,05 ml (1 Bq) 1,3.10⁻¹

Exposition interne pour les travailleurs

Dose efficace engagée par unité d'incorporation en Sv.Bq⁻¹

Composé non spécifiés	R	Inhalation	
		1 µm	5 µm
Oxydes, hydroxydes, halogénures et nitrates	M	1 µm	2,9.10 ⁻¹⁰
		5 µm	4,0.10 ⁻¹⁰
	L	1 µm	3,9.10 ⁻¹¹
		5 µm	3,2.10 ⁻¹¹
Ingestion		F ₁	mgI
Tous composés		0,800	7,8.10 ⁻¹¹

Données pratiques

Débit de dose efficace par immersion ⁽¹⁾	LPCA ⁽²⁾
6,0.10 ⁻⁴ µSv.h ⁻¹ par Bq.cm ⁻²	2,1.10 ⁷ Bq.m ⁻²

Organe exposé contribuant le plus à la dose efficace
Inhalation : Estomac (R), poumons (M)
Ingestion : Estomac

Absorption (Bq)⁽³⁾ : 5,1.10⁴

Absorption (Bq)⁽³⁾ : 2,6.10⁴



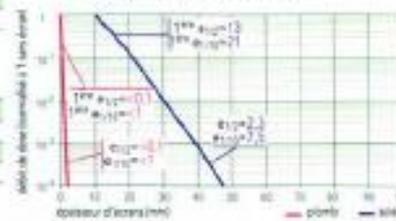
- Calculé dans un volume de 100 ml
- Valeurs les plus restrictives
- La LPCA prend en compte l'exposition par inhalation et par immersion

Ecrans, détection, contamination des surfaces

Parcours B et e⁻ (mm)

Vano	0,6
Plexiglas	0,0
Sondes ⁽¹⁾ recommandées	
Alpha	**
Beta	**
Gamma	**
X	**

Atténuation par le plomb ou l'acier
(épaisseur "moie" et "dième" (mm))



Plan 5 m x 5 m uniformément contaminé (1 Bq.cm⁻²)

Débits de dose (µSv.h⁻¹)

à 1 m	ds B, e ⁻ : 0
	ds γ, X : 6,6.10 ⁻⁴
	dp γ, X : 6,6.10 ⁻⁴
à 10 cm	ds B, e ⁻ : 1,8.10 ⁻¹
	ds γ, X : 7,0.10 ⁻⁴
	dp γ, X : 2,0.10 ⁻¹

Limites pratiques
LPC₁ 1.10⁷ Bq.cm⁻²
LPC₂ 1.10⁷ Bq.cm⁻²

- Si aucune sonde n'est présente, faire un frottis et le mesurer en laboratoire
- Attention ! Toute contamination superficielle doit être éliminée

Activités maximales manipulables (Bq)

Etat physico-chimique	coefficient de volatilité (δ)	Seule réserve de respecter les LIMITES D'EXPOSITION EXTERNE				
		Zone Surveillée (ZS)		Zone Contrôlée (ZC)		
		Paillassé	Hotte ventilée	Paillassé	Hotte ventilée	Boîte à gants
Composés non spécifiés	0,01	7,5.10 ⁴	7,5.10 ⁵	2,5.10 ⁷	2,5.10 ⁸	5,0.10 ⁸
Oxydes, hydroxydes, halogénures et nitrates	0,01	1,4.10 ⁴	1,4.10 ⁵	4,8.10 ⁷	4,8.10 ⁸	4,8.10 ⁸

