

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Constantine 3



Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

ASPECTS RÉGLEMENTAIRES ET PRATIQUES DE L'UTILISATION DU
RADIOPHARMACEUTIQUE (IODE 131) DANS LE SERVICE DE MÉDECINE NUCLÉAIRE
DU CHU DR BENBADIS DE CONSTANTINE

Encadré par :

✚ Dr Mansouri Farouk
Laboratoire de Recherche MEDPREVAC.
Faculté de Médecine. Université Constantine 3
Service Médecine Nucléaire. CHU Constantine

Réalisé et présenté par :

✚ Fiala Nour Elhouda
✚ Hadj Aissa Nesrine
✚ Maalem Rayane

Présenté le 13/10/2021
Devant les membres du jury

✚ **Pr FERDI Nadia**
Laboratoire de Recherche MEDPREVAC.
Faculté de médecine. Université Constantine 3
Service de Radiothérapie. CHU Constantine
✚ **Dr ZEHNATI Toufik**
Faculté de Médecine. Université Constantine 3
Service Médecine Nucléaire HMRU Constantine

Promotion 2020/2021

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des annexes

Liste des abréviations

Introduction	1
Problématique.....	2
Objectifs	4

Revue de la bibliographie

Chapitre 1 : Rappels

I. Structure de l'atome	7
II. Rappel sur la radioactivité.....	8
II.1 Définition.....	8
II.2 Historique	8
III. Différents modes de désintégration	9
III.1 Désintégrations bêta-moins (β^-).....	9
III.2 Désintégrations bêta-plus (β^+)	10
III.3 Capture électronique.....	10
III.4 Désintégration alpha (α)	11
III.5 Transformation gamma (γ)	11
IV. Cinétique des transformations radioactives.....	12
IV.1 Décroissance radioactive et constante radioactive	12
IV.2 Période radioactive	12

IV.2.1	Période physique	13
IV.2.2	Période biologique.....	13
IV.2.3	Période effective.....	13
IV.3	Activité	13
V.	Autres rappels.....	15
V.1	Energie.....	15
V.2	Effets radiobiologiques.....	15
V.2.1	Effets déterministes	15
V.2.2	Effets aléatoires (ou stochastiques)	16
V.3	Radioprotection	17
V.3.1	Principes	17
V.3.2	Grandeurs physiques utilisées en radioprotection	20
V.3.3	Contre-indications	21

Chapitre 2 : Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques

I.	Généralités	23
I.1	Définitions	23
I.1.1	Médicaments radiopharmaceutiques	23
I.1.2	Radionucléide.....	24
I.1.3	Générateur	24
I.1.4	Trousse	25
I.1.5	Précurseur.....	25
I.1.6	Préparations radiopharmaceutiques.....	25
I.1.7	Source non scellée.....	25
I.2	Historique	26
I.3	Médicaments inscrit dans la pharmacopée	27
II.	Modes de production	27
II.1	Principaux modes de production des radiopharmaceutiques.....	27

II.2	Méthodes de production des nucléides	29
II.2.1	Réacteur nucléaire	30
II.2.2	Générateurs.....	31
II.2.3	Cyclotrons	32
III.	Principales utilisations des radiopharmaceutiques	33
III.1	Actes diagnostiques	33
III.2	Actes thérapeutiques.....	36
IV.	Circuit des médicaments radiopharmaceutiques	37
IV.1	Préparation.....	38
IV.2	Contrôle de qualité.....	39
IV.3	Acheminement.....	40
IV.4	Stockage.....	40
IV.5	Utilisation	40
IV.6	Gestion des déchets radioactifs.....	42
 Chapitre 3 : Iode, isotopes et ses utilisations cliniques		
I.	Iode dans la nature	45
II.	Physiologie de l'iode dans l'organisme.....	45
III.	Iode comme traceur radiopharmaceutique.....	45
III.1	Généralités	45
III.2	Historique	46
IV.	Classification des isotopes de l'iode utilisés en médecine nucléaire	46
IV.1	Iode 123 (¹²³ I).....	46
IV.2	Iode 124 (¹²⁴ I).....	47
IV.3	Iode 125 (¹²⁵ I).....	47
IV.4	Iode 131 (¹³¹ I).....	48
IV.4.1	Historique	48
IV.4.2	Propriétés physiques de l'iode 131.....	51

IV.4.3	Propriétés physico-chimiques	51
IV.4.4	Utilisations médicales diagnostiques	52
IV.4.5	Utilisations médicales thérapeutiques	54
V.	Traitement du cancer de la thyroïde	55
V.1	Traitement chirurgical	55
V.2	Traitement par l'iode radioactif.....	56
V.3	Hospitalisation en médecine nucléaire	56
V.3.1	Indication.....	56
V.3.2	Choix de la stratégie thérapeutique	56
V.3.3	Information et préparation du patient.....	57
V.3.4	Admission.....	58
V.3.5	Scintigraphie post-IRA thérapie.....	59
V.4	Traitement freinateur par lévothyroxine.....	60
VI.	Traitement des hyperthyroïdies	61
VI.1	Principales causes	61
VI.1.1	Maladie de Basedow	61
VI.1.2	Maladie nodulaire toxique.....	62
VI.1.3	Thyroïdites	63
VI.2	Symptômes	63
VI.3	Explorations et études dosimétriques	64
VI.4	Traitement proprement dit.....	65
VI.4.1	Iode radioactif	67

Partie pratique

Chapitre 1 : Structure et personnels

I.	Description du service.....	71
I.1	Locaux	71
I.2	Instruments	72

I.3	Personnel médical.....	73
I.4	Physiciens médicaux.....	73
I.5	Personnel paramédical.....	74
I.6	Autres personnels	74
II.	Circuit du médicament radiopharmaceutique au CHU	74
II.1	Acheminement.....	74
II.2	Enregistrement.....	76
II.3	Contrôle qualité	76
II.4	Stockage.....	76
II.5	Délivrance des radiopharmaceutiques	76
II.6	Gestion des déchets.....	77

Chapitre 2 : Patients et méthodes

I.	Recueil des données.....	79
I.1	Population d'étude.....	79
I.2	Courbe de fixation	80
I.3	Calculs dosimétriques.....	84
I.4	Analyse statistique.....	85

Chapitre 3 : Résultats du traitement de l'hyperthyroïdie

I.	Répartition selon sexe	87
II.	Répartition selon l'âge.....	88
III.	Répartition selon la Wilaya d'origine.....	89
IV.	Répartition selon le type d'hyperthyroïdie	90
V.	Répartition selon le type d'hyperthyroïdie et le sexe.....	91
VI.	Répartition selon le type d'hyperthyroïdie et l'âge	92
VI.1	Maladie de Basedow.....	92
VI.2	Goitre nodulaire toxique.....	92
VII.	Profil des antécédents dans la population	93

VIII. Caractéristiques de la masse thyroïdienne	94
IX. Répartition selon les indications médicales	95
X. Répartition selon le pourcentage de la fixation maximale	96
XI. Caractéristiques de la fixation maximale avec le type d'hyperthyroïdie	97
XII. Répartition selon la période effective.....	98
XIII. Période effective selon le type d'hyperthyroïdie	99
XIV. Répartition de la population selon la période biologique	100
XV. Caractéristiques de la constante radioactive biologique.....	101
XVI. Aspects quantitatifs de la dose en fonction de la pathologie	102
XVII. Caractéristiques quantitatives de l'activité administrée	103
XVIII. Aspects quantitatifs de l'activité administrée en fonction de la pathologie	104

Chapitre 4 : Discussion

I. Préambule	106
II. Discussion concernant le sexe de la population	106
III. Discussion de l'âge de la population	107
IV. Discussion de la wilaya d'origine.....	107
V. Discussion du type d'hyperthyroïdie.....	108
VI. Discussion de la prépondérance du type d'hyperthyroïdie et le sexe	108
VII. Discussion de la répartition selon l'âge et le type d'hyperthyroïdie	108
VIII. Discussion de la répartition des cas selon la masse thyroïdienne.....	109
IX. Discussion des indications médicales du traitement isotopique	109
X. Discussion du profil de la fixation maximale et du type d'hyperthyroïdie	109
XI. Discussion du profil de la période effective	110
XII. Discussion du profil de la période biologique.....	110
XIII. Discussion des aspects quantitatifs de la dose en fonction de la pathologie	110
XIV. Discussion de l'activité administrée.....	111
CONCLUSIONS	113

ANNEXES 115

REFERENCES 122

RESUME

Résumé

Les radiopharmaceutiques constituent une classe pharmaceutique à part car ils bénéficient d'une double législation celle des médicaments et celle des sources radioactives non scellés. Ils ont pris depuis quelques années une place prépondérante tant sur le plan de la recherche médicale et pharmaceutique fondamentales et les applications directes sur le plan diagnostique et thérapeutique. L' ^{131}I par ses propriétés physiques chimiques et économiques incarne par excellence la définition du radiopharmaceutique. L'histoire du traitement isotopique l' ^{131}I a commencé depuis les premières utilisations et les premières publications dès 1949 et jusqu'à ce jour. En effet toutes les sociétés savantes de traitement (American thyroïde association (ATA), Européen thyroïde association (ETA) ...) s'accordent à lui garder une place prépondérante dans le traitement curatif de l'hyperthyroïdie.

Notre étude a été menée au service de médecine nucléaire sur une période de 6 mois (Mars - Septembre 2021) sur 75 patients qui présentent un type d'hyperthyroïdie (Maladie de Basedow ou goitre nodulaire toxique) éligible au traitement isotopique a l' ^{131}I selon les indications médicales internationalement reconnus. Tous les patients ont subi :

- Exploration de la cinétique de l' ^{131}I à l'aide d'une sonde de fixation sur 3 à 5 jours après l'administration d'une dose traceuse.
- Des calculs dosimétriques basés sur la méthode de Marinelli.
- L'estimation et administration d'activité individuelle de l'activité calculée après élimination.
- L'activité d' ^{131}I a été administré avec mesures de radioprotectons individuelles.

Notre petite étude expérimentale nous a montré que l'ensemble des paramètres calculés sont très diverses étendus sans profile particulier d'où la nécessité de les rechercher puis de les calculer pour un traitement isotopique efficient et dons les meilleures conditions de radioprotection (sans ni sous dosage ni sur dosage).

Par son coût, son innocuité, sa facilité d'utilisation l' ^{131}I dans le traitement curatif de l'hyperthyroïdie est un outil de choix adopté à toutes les populations quel que soit l'âge les comorbidités, la gravité de la maladie mais garde quelques inconvénients tels que l'exposition au ses radiations ionisantes, et la lenteur de la repasse au traitement isotopique qui peut aller de 2 mois à 6 mois et parfois plus.

Summary

Radiopharmaceuticals are a special class of pharmaceutical products because they benefit from a double legislation, that of drugs and that of unsealed radioactive sources. In recent years, they have taken on a predominant role both in fundamental medical and pharmaceutical research and in direct diagnostic and therapeutic applications.

Physical, chemical and economic properties of ^{131}I , embodies the definition of a radiopharmaceutical par excellence. The history of ^{131}I processing began with the first uses and publications in 1949 and continues to this day. Indeed, all the learned societies of treatment (American thyroid association (ATA), European thyroid association (ETA) ...) agree to keep a preponderant place in the curative treatment of hyperthyroidism.

Our study was conducted in the department of nuclear medicine over a period of 6 months (March - September 2021) on 75 patients with a type of hyperthyroidism (Graves' disease or toxic nodular goiter) eligible for isotopic treatment at ^{131}I according to internationally recognized medical indications. All patients underwent:

- Exploration of ^{131}I kinetics using a fixation probe over 3 to 5 days after administration of a tracer dose.
- Dosimetric calculations based on the Marinelli method.
- Individual activity estimation and administration of the calculated activity after elimination.
- Iodine 131 activity was administered with individual radiation protection measures.

Our small experimental study has shown us that the set of calculated parameters are very diverse and extended without any particular profile, hence the need to search and calculate them for an efficient isotopic treatment under the best conditions of radioprotection (without under- or over-dosing).

By its cost, its safety, its ease of use, iodine 131 in the curative treatment of hyperthyroidism is a tool of choice adopted to all populations whatever the age, the comorbidities, the severity of the disease but keeps some disadvantages such as the exposure to its ionizing radiations, and the slowness of the response to the isotopic treatment which can go from 2 months to 6 months and sometimes more.

ملخص

تشكل المستحضرات الصيدلانية المشعة فئة صيدلانية منفصلة لأنها تستفيد من التشريع المزدوج للأدوية وتلك الخاصة بالمصادر المشعة غير المختومة. في السنوات الأخيرة، احتلوا مكانة بارزة من حيث البحوث الطبية والصيدلانية الأساسية والتطبيقات المباشرة في التشخيص والعلاج. يلخص اليود 131، من خلال خواصه الفيزيائية والكيميائية والاقتصادية، تعريف الأدوية الإشعاعية.

بدأ تاريخ العلاج النظري 131 امن أول استخدام له ونشره في وقت مبكر من عام 1949 وحتى يومنا هذا. في الواقع، توافق جميع جمعيات العلاج المتعلمة) جمعية الغدة الدرقية الأمريكية (ATA) ، والجمعية الأوروبية للغدة الدرقية (ETA) ، وما إلى ذلك (على الاحتفاظ بها في مكانة بارزة في العلاج العلاجي لفرط نشاط الغدة الدرقية.

أجريت دراستنا في قسم الطب النووي على مدى 6 أشهر (مارس - سبتمبر 2021) على 75 مريضًا يعانون من نوع من فرط نشاط الغدة الدرقية (مرض جريفز أو تضخم الغدة الدرقية السام) مؤهلين للعلاج النظيرين ب- 131 وفقاً للمعترف به دوليًا المؤشرات الطبية. خضع جميع المرضى لـ:

- استكشاف حركية 131 باستخدام مسبار ربط خلال 3 إلى 5 أيام بعد إعطاء جرعة التتبع.
- حسابات قياس الجرعات على أساس طريقة مارينيللي.
- تقدير وإدارة النشاط الفردي للنشاط المحسوب بعد الحذف.
- تم إدارة نشاط اليود 131 بتدابير الحماية من الإشعاع الفردية.

أظهرت دراستنا التجريبية الصغيرة أن جميع المعلومات المحسوبة متنوعة للغاية وممتدة دون تعريف معين، ومن هنا تأتي الحاجة إلى البحث عنها ثم حسابها من أجل المعالجة النظرية الفعالة وإعطاء أفضل ظروف الحماية من الإشعاع (بدون أو تحت جرعة أو أكثر. جرعة).

من حيث تكلفته، وعدم ضرره، وسهولة استخدامه، يعتبر اليود 131 في العلاج العلاجي لفرط نشاط الغدة الدرقية أداة مفضلة يتبناها جميع المرضى بغض النظر عن العمر، والأمراض المصاحبة، وشدة المرض، ولكنه يحتفظ ببعض العيوب مثل التعرض للإشعاعات، وبطء إعادة المعالجة بالنظائر التي يمكن أن تمتد من شهرين إلى ستة أشهر وأحيانًا أكثر.