

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE : NOTIONS DE BASE EN RADIOPHARMACOLOGIE	1
CHAPITRE 1 NOTIONS PRÉLIMINAIRES	3
1.1 Définitions	3
1.2 Voies d'administration	4
1.2.1 Voie aérienne	5
1.2.2 Voie digestive (entérale)	5
1.2.2.1 Voie buccale	5
1.2.2.2 Voie orale	5
1.2.2.3 Voie rectale	6
1.2.3 Voie parentérale	6
1.2.3.1 Voies intradermique, sous-cutanée et intramusculaire	6
1.2.3.2 Voie intraveineuse	7
1.2.3.3 Voie intrathécale	7
1.2.3.4 Voies intra-artérielle, intracardiaque, intra-articulaire, intrapleurale et intrapéritonéale	7
1.2.4 Voie cutanée sans effraction (voie transdermique)	8
1.3 Formes médicamenteuses	8
1.3.1 Forme gazeuse	8
1.3.2 Forme liquide	9
1.3.3 Forme solide	9
1.3.4 Formes particulières	9

CHAPITRE 2 PHARMACOCINÉTIQUE	11
2.1 Concept de biodisponibilité	11
2.2 Absorption des radiopharmaceutiques	12
2.2.1 Absorption gastrique et intestinale	12
2.2.1.1 Effet de premier passage hépatique	14
2.2.1.2 Effet de premier passage métabolique	14
2.2.1.3 Effet de premier passage pulmonaire	14
2.2.2 Absorption vasculaire	15
2.2.3 Absorption pulmonaire	16
2.2.4 Autres phénomènes d'absorption et de résorption	16
2.3 Distribution des radiopharmaceutiques	16
2.3.1 Transport vasculaire des radiopharmaceutiques libres	17
2.3.2 Transport vasculaire par liaison aux protéines plasmatiques	17
2.3.3 Transport par liaison aux cellules sanguines	18
2.3.3.1 Transport par fixation aux globules rouges	18
2.3.3.2 Transport par fixation aux globules blancs	19
2.4 Concentration des produits radiopharmaceutiques	19
2.4.1 Mécanismes de pénétration cellulaire	20
2.4.1.1 Diffusion simple (passive)	20
2.4.1.1.1 Diffusion à travers un capillaire sanguin	21
2.4.1.2 Diffusion facilitée	23
2.4.1.3 Transport actif	23
2.4.1.4 Endocytose	24
2.4.1.5 Liaison à des récepteurs membranaires	25
2.4.1.6 Réaction antigène-anticorps	25
2.4.2 Autres mécanismes associés à la concentration tissulaire d'un radiopharmaceutique	25
2.4.2.1 Blocage capillaire	26
2.4.2.2 Séquestration cellulaire	26
2.4.2.3 Chimiotactisme	26
2.5 Élimination des produits radiopharmaceutiques	26
2.5.1 Élimination urinaire	26
2.5.1.1 Filtration glomérulaire	27
2.5.1.2 Sécrétion tubulaire	27
2.5.1.3 Réabsorption tubulaire	28
2.5.1.4 Clairance rénale	29

2.5.2 Élimination fécale	29
2.5.2.1 <i>Extraction hépatobiliaire</i>	29
2.5.2.2 <i>Sécrétion gastrique</i>	30
2.5.2.3 <i>Sécrétion intestinale</i>	30
2.5.2.4 <i>Cycle entéro-hépatique</i>	31
2.5.3 Clairance métabolique	31
2.5.4 Autres mécanismes d'élimination des radiopharmaceutiques	32
2.5.5 Clairance totale d'un radiopharmaceutique	32
CHAPITRE 3 ANALYSE COMPARTIMENTALE : MÉTHODE ISOTOPIQUE D'ANALYSE CINÉTIQUE	35
3.1 Définition d'un compartiment	36
3.2 Postulats de l'analyse compartimentale	36
3.2.1 Effet de la voie d'administration	37
3.3 Modèles compartimentaux simples	38
3.3.1 Modèle monocompartimental fermé	38
3.3.2 Modèle monocompartimental ouvert	39
3.3.3 Modèles bicompartimentaux	43
3.4 Modèles compartimentaux complexes	43
3.5 Contraintes à l'élaboration d'un modèle pharmacocinétique compartimental	45
3.6 Exemple de construction d'un modèle compartimental simple	46
Exercices	48
DEUXIÈME PARTIE : PROPRIÉTÉS ET PRODUCTION DES RADIONUCLÉIDES UTILISÉS EN MÉDECINE NUCLÉAIRE	49
CHAPITRE 4 RADIONUCLÉIDES	51
4.1 Propriétés physiques du radiopharmaceutique idéal	51
4.1.1 Type de rayonnement et énergie	51
4.1.2 Période physique	54
4.2 Propriétés chimiques du radionucléide idéal	55
4.2.1 Entraîneur et activité spécifique	55
4.2.2 Pureté	56
4.2.2.1 <i>Pureté radionucléidique</i>	56
4.2.2.2 <i>Pureté radiochimique</i>	56
4.2.3 Disponibilité	57
4.2.4 Réactivité chimique	57

4.3 Production des radionucléides	59
4.3.1 Réacteur nucléaire	59
4.3.1.1 Réacteur et fission nucléaire	60
4.3.1.2 Fragments de fission	62
4.3.1.3 Réacteur et activation neutronique	63
4.3.2 Accélérateurs de particules chargées	64
4.3.2.1 Accélérateur linéaire	64
4.3.2.2 Cyclotron	65
4.3.2.3 Cyclotron biomédical	68
4.3.3 Activation photonucléaire	69
4.3.4 Aspects théoriques de l'activation d'une cible	70
4.3.5 Préparation et traitement des cibles	72
4.3.6 Générateur de radionucléides	73
4.3.6.1 Propriétés générales du générateur idéal	73
4.3.6.2 Types de générateurs chromatographiques	74
4.3.6.3 Relation de filiation dans un générateur	75
Tableau 4-1 : Générateurs d'intérêt	76
Tableau 4-2 : Caractéristiques des principaux radionucléides utilisés en médecine nucléaire	77
CHAPITRE 5 GÉNÉRATEUR ⁹⁹Mo/^{99m}Tc	79
5.1 Étude cinétique du générateur ⁹⁹Mo/^{99m}Tc	80
5.2 Générateur chromatographique	83
5.2.1 Composition du générateur chromatographique	83
5.2.2 Types de générateurs chromatographiques fermés	84
5.2.2.1 Caractéristiques de générateur à colonne humide	84
5.2.2.2 Caractéristiques de générateur à colonne sèche	85
5.2.3 Préparation et propriétés des colonnes d'alumine	86
5.2.4 Fabrication du générateur chromatographique	86
5.2.4.1 Production du ⁹⁹ Mo	86
5.2.4.2 Préparation de la colonne d'alumine	87
5.2.4.3 Adsorption du [⁹⁹ MoO ₄ ²⁻]	87
5.2.4.4 Conditionnement	87
5.2.5 Éluion du générateur chromatographique	88
5.2.5.1 Principe de l'éluion	88
5.2.5.2 Technique de l'éluion	90
5.2.5.3 Éluion fractionnée	90

5.2.6	Contrôle de la qualité	92
5.2.6.1	<i>Rendement de l'élution</i>	92
5.2.7	Problèmes associés à l'élution du générateur	93
5.3	Générateur par extraction liquide-liquide	95
5.3.1	Principe de l'extraction liquide-liquide	95
5.3.2	Procédure d'extraction	95
5.3.3	Caractéristiques de la méthode	95
5.4	Générateur par sublimation	97
5.5	Autres générateurs $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	97
5.6	Exemples de calcul de rendement	98
TROISIÈME PARTIE : PRÉPARATION ET MARQUAGE DES PRODUITS		
	RADIOPHARMACEUTIQUES	101
CHAPITRE 6 PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES		103
6.1	Propriétés du radiopharmaceutique idéal	104
6.1.1	Propriétés chimiques et radiochimiques	104
6.1.2	Propriétés biochimiques et biologiques	104
6.1.3	Propriétés pharmacologiques	105
6.2	Synthèse et marquage des radiopharmaceutiques	106
6.2.1	Synthèse chimique directe	106
6.2.2	Réaction d'échange isotopique ou de substitution	106
6.2.3	Transchélation	107
6.2.4	Marquage par synthon bifonctionnel	108
6.2.5	Biosynthèse	108
6.3	Entreposage des produits radiopharmaceutiques	108
6.3.1	Conditions liées à la réactivité des radiopharmaceutiques	109
6.3.2	Conditions liées à la préservation de la stérilité	109
6.3.3	Radioprotection	110
CHAPITRE 7 FABRICATION ET RECONSTITUTION DES TROUSSES		113
7.1	Fabrication des trousse	114
7.1.1	Fabrication du pharmaceutique	114
7.1.2	Préparation du complexe ligand-réducteur	114
7.1.3	Stérilisation	115
7.1.4	Lyophilisation	116
7.1.5	Conditionnement	117

7.2 Reconstitution des fioles	118
7.2.1 Conditions générales de reconstitution	119
7.2.2 Respect des normes du fabricant	119
7.2.2.1 <i>Choix du solvant</i>	120
7.2.2.2 <i>Ordre d'incorporation</i>	120
7.2.2.3 <i>Activité totale et concentration</i>	120
7.2.2.4 <i>Temps d'attente et péremption</i>	121
7.2.2.5 <i>Introduction d'oxydants dans la fiole</i>	121
7.2.3 Mesures de radioprotection	122
7.2.4 Entreposage et conservation des trousse reconstituées	123
7.2.5 Technique de reconstitution des fioles	123
7.2.6 Exemples de calcul aux fins de reconstitution d'une fiole	126
7.2.6.1 <i>Exemple 1</i>	126
7.2.6.2 <i>Exemple 2</i>	127
7.2.6.3 <i>Exemple 3</i>	128
CHAPITRE 8 PRÉPARATION DES DOSES INDIVIDUELLES	131
8.1 Calcul de dose	132
8.1.1 Détermination de l'activité à injecter	132
8.1.2 Calcul du volume requis	132
8.1.2.1 <i>Exemple 1</i>	134
8.1.2.2 <i>Exemple 2</i>	134
8.2 Conditions générales de prélèvement et d'administration	135
8.2.1 Asepsie	135
8.2.2 Radioprotection	135
8.3 Conditions particulières liées à la forme chimique ou physique de l'agent	136
8.4 Erreurs et conséquences au moment du prélèvement d'une dose	136
8.5 Erreurs et conséquences au moment de l'injection d'une dose	137
CHAPITRE 9 ASSURANCE DE LA QUALITÉ DES RADIOPHARMACEUTIQUES	139
9.1 Définition	140
9.2 Considérations légales et administratives	140
9.2.1 Radiopharmaceutiques préparés à partir de générateurs et de trousse du commerce	141
9.2.2 Radiopharmaceutiques prêts à l'emploi	141
9.2.3 Marquage cellulaire en milieu ouvert	142

9.3 Objectifs d'un programme d'assurance de la qualité des radiopharmaceutiques	142
9.3.1 Dossiers	143
9.4 Types, sources et effets des impuretés	144
9.4.1 Impuretés radionucléidiques	144
9.4.2 Impuretés radiochimiques	145
9.4.3 Impuretés chimiques	146
9.4.4 Impuretés biologiques	146
9.5 Objets des contrôles de la qualité	147
9.6 Vérification du bon fonctionnement de l'activimètre	147
9.6.1 Vérification de la tension de fonctionnement	148
9.6.2 Vérification de l'exactitude	148
9.6.3 Vérification de la linéarité de la réponse	149
9.6.3.1 <i>Méthode par décroissance</i>	149
9.6.3.2 <i>Méthode par atténuation</i>	151
9.6.4 Vérification de la stabilité	151
9.6.5 Vérification de l'uniformité de réponse	152
9.6.6 Vérification de l'intensité du rayonnement de fond	152
9.6.7 Vérification de l'effet de la géométrie	153
9.7 Vérification du rendement d'élution du générateur	153
9.8 Détection des impuretés radionucléidiques	154
9.8.1 Méthode de vérification de la pureté radionucléidique à l'activimètre	156
9.9 Détection des impuretés chimiques	157
9.9.1 Méthode de mesure semi-quantitative de l'ion Al^{3+} dans l'éluat	157
9.10 Contrôle de la pureté radiochimique	158
9.10.1 Notions de chromatographie	159
9.10.1.1 <i>Chromatographie de partage</i>	160
9.10.1.2 <i>Chromatographie d'adsorption</i>	161
9.10.1.3 <i>Chromatographie d'échange d'ions</i>	161
9.10.2 Chromatographie sur papier et sur couche mince	162
9.10.2.1 <i>Technique générale de la chromatographie sur couche mince</i>	165
9.10.2.1.1 Quantification du $[^{99m}TcO_4]^-$ dans la préparation	165
9.10.2.1.2 Quantification du $^{99m}Tc-RH$	167
9.10.2.1.3 Calcul de la pureté radiochimique	167
9.10.3 Extraction en phase solide (EPS)	172
9.10.3.1 <i>Technique générale de l'EPS sur colonne Sep-Pak®</i>	173

9.10.4 Autres méthodes de vérification de la pureté radiochimique	176
9.10.4.1 <i>Chromatographie en phase liquide haute performance</i>	176
9.10.4.2 <i>Chromatographie en phase gazeuse</i>	176
9.10.4.3 <i>Électrophorèse</i>	177
9.11 Autres vérifications	177
9.11.1 Identification du radionucléide	177
9.11.2 Apparence	177
9.11.3 Activité	178
9.11.4 Pureté biologique	178
9.11.5 Granulométrie	178
 ANNEXE 1 : EXEMPLE DE FORMULAIRE POUR LE REGISTRE DES GÉNÉRATEURS	 181
 ANNEXE 2 : EXEMPLE DE FORMULAIRE POUR LE REGISTRE DES ÉLUATS	 183
 ANNEXE 3 : EXEMPLE DE FORMULAIRE POUR LE REGISTRE DES RADIOPHARMACEUTIQUES	 185
 ANNEXE 4 : EXEMPLE DE FORMULAIRE POUR LE REGISTRE DES DOSES ADMINISTRÉES	 187
 ANNEXE 5 : FORMULAIRE DE NOTIFICATION D'UN EFFET INDÉSIRABLE (SANTÉ CANADA)	 189