

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2018

THESES 2018 TOU3 2017

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

ROUCHETTE Kévin

Né le 2 Décembre 1988, à Chatenay-Malabry

**Production d'eau radiomarquée à l'oxygène 15 au CHU de Toulouse
: Validation réglementaire et mise en place opérationnelle pour
application en imagerie moléculaire**

Le 13 avril 2018, à Toulouse

Directeur de thèse et membre du jury

Mme SALABERT Anne-Sophie, Assistant Hospitalo-Universitaire

Jury

Mme Couderc Bettina - Professeur des universités et Praticien hospitalier

M. Tafani Mathieu - Maître de conférences des universités et Praticien hospitalier

Mme Couret Isabelle – Maître de conférences des universités et Praticien hospitalier

M. Puisset Florent – Maître de conférences des universités et Praticien hospitalier

M. Alonso Mathieu – Praticien hospitalier

Présidente

Juge

Juge

Juge

Juge

Liste des enseignants



PERSONNEL ENSEIGNANT

de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BARRE A.	Biologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
M. FAVRE G.	Biochimie	Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
M. PARINI A.	Physiologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie	M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
M. VALENTIN A.	Parasitologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
		Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
		M. SALLES B.	Toxicologie
		M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 08 janvier 2018)



Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimiothérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 08 janvier 2018)



« Le sacrifice Robert, voilà le prix d'un bon tour... »

Alfred Borden à Robert Angier, *Le Prestige*

Remerciements

Aux membres du jury

A Bettina Couderc, pour avoir accepté la présidence de ce jury de thèse et avoir tout de suite montré de l'intérêt pour mon sujet, recevez mes sincères remerciements.

A Florent Puisset, le temps d'une lecture j'espère pouvoir rendre la radiopharmacie aussi attrayante à tes yeux que le sont les chimiothérapies. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Mathieu Tafani, merci pour ton accueil dans ce fabuleux monde qu'est la radiopharmacie. En venant à Toulouse pour découvrir cette discipline je faisais un pas dans l'inconnu et aujourd'hui je peux dire que je ne regrette vraiment pas d'avoir fait ce choix. Merci pour ton soutien permanent et pour la confiance que tu m'accordes.

A Isabelle Couret, nous ne nous sommes jamais rencontrés mais vous avez accepté de juger ce travail sans hésiter et pour cela je vous adresse tous mes remerciements. J'espère sincèrement que vous apprécierez le contenu de ce mémoire.

A Mathieu Alonso, el Profesor. Pour tout ce que j'ai appris à tes côtés durant ces 2 semestres, merci énormément. Entre tacles assassins et bienveillance paternel, entre hôtesse d'accueil téléphonique et travailleur acharné et entre Peaky fkng blinders et easy peasy...Merci d'avoir été insupportable, merci d'avoir été génial ! Bella Ciao !

A Anne-Sophie Salabert, mon Boss. Merci d'avoir accepté de me prendre sous ton aile pour ce mémoire et de m'avoir fait confiance. Il me faudrait une page pour te faire ma déclaration d'amour professionnelle... merci pour ta disponibilité, ta bonne humeur et ton optimisme au quotidien. Tu es un véritable exemple à suivre !

A toutes les personnes avec qui j'ai partagé cette aventure

A toute l'équipe de la radiopharmacie, merci pour votre bonne humeur quotidienne. C'est un réel plaisir et une chance que je mesure pleinement de pouvoir travailler chaque jour à vos côtés. Merci à toi Marie pour avoir été un temps une co-interne Deluxe qui m'a beaucoup appris et désormais une pharmacienne aux petits soins et toujours à l'écoute. Merci à toi Inès, pour ce semestre tout en paillettes. Malgré tout ce que tu peux penser, je te connais ! #tumedoisunDobble. Et bien sûr, merci à Beber, Nico, Marie, Laeti, Emilie, Cécile et (prochainement de retour) Fixou, c'est grâce à vous que tout ça tient debout, et on ne le dit pas assez ! Je ne suis pas désolé de vous avoir soulé pour manger tous les jours à emporter...La bouffe c'est la vie ! Merci à Marie-Blanche, notre maman à tous, pour ta gentillesse et ta bienveillance permanentes...et pour avoir été la 1ere à trinquer à l'eau !

A tous les membres du service de médecine nucléaire, merci à toute l'équipe des manip pour toujours réussir à vous plier en 4 et nous aider lorsque l'on vient vous tanner pour nos marquages. Un merci tout particulier à ceux qui ont accepté le bénévolat en nocturne pour que l'on puisse faire de l'oxygène 15. Merci aux médecins et en particulier à Pierre Payoux sans qui tout cela n'aurait pas pu être possible, et pour avoir été le premier à s'essayer à l'eau. Merci également aux aides-soignantes, aux secrétaires et à Olivier. Merci à Manu pour ces discussions sportives passionnées et ta bonne humeur communicative au quotidien.

A toute l'équipe UniTEP du CerCo, merci à Pascal Barone, à Chadlia Karoui et aux professeurs Mathieu Marx et Olivier Deguine

A Henry et Hannu de l'équipe Hidex, venus tout droit de Finlande pour nous apprendre à faire de l'eau. Merci pour votre aide et votre patience.

A mes amis

A ma première maison bordelaise et à cette « dream team » d'internes, d'assistants et de préparateurs rencontrés dès les premiers semestres d'internat. Je pense en particulier à Quentiiiiin <3, à Benj benssoussou, à Mr Ticket, à Carlotta et à la Caresse antillaise pour cette première coloc de luxe, ma garde pour une starlette ! Merci à Carole pour m'avoir accueilli quand j'étais petit, à Adelineuu aka Pétunia, à Bertrand mon meilleur fournisseur de petit déjeuner et également à Marion, Marine, Alicia, Etienne, Manon, Aina, Toto, Camille et Léa pour tous ces bons moments passés à HL et ailleurs.

Merci à cette armée de préparateurs géniaux, et en particulier à Emilie, Sophie, Oliv, Vanessa et Bruno. Merci à Mr S et au général Gary pour avoir géré toute cette troupe de main de maître.

A la team pokémon, mon expérience sur Toulouse a été courte en dehors de la radiopharmacie mais cet interlude à l'UPCO a été génial grâce à vous ! Merci à Mireille, Caro, Margaux, Pierrot, Coline, Pauline, Alexia et Remi pour ces discussions parfois improbables et ces séances *validatooor* intenses ! Et à tous les préparateurs, avec une pensée spéciale pour Elsa : Félicitations pour ce beau bébé !!

A la DDR, il est loin le temps où l'on se retrouvait tous « aux marches » dans notre bon vieux rhodon. Ça en fait des années de folies ! Mais le plus important pour moi est de conserver ce lien qui nous unit tous, j'ai hâte de bientôt tous vous retrouver. Bisous d'amour

A Matthieu, « il a dit...restez pas dans l'couloir ! ». Merci d'être là depuis le touuuut début, d'ailleurs je n'arrive pas à faire le tour de tous les souvenirs qu'on a en commun, et lorsque j'essaie, je vire nostalgique ! Ces années-là me manquent... mais la nouvelle génération est là grâce à toi maintenant et le meilleur reste donc à venir. Ouvrons le Tome 2 !

A ma famille

A mes parents. Tout ça par défi de vous prouver que j'en étais capable...Voilà c'est fait, allez bisous ! Plus sérieusement ça fait 10 ans maintenant que je me suis embarqué dans tout ce flou pharmaceutique et j'ai toujours pu compter sur votre soutien inébranlable. Vous avez été patients, et le plus important : vous m'avez laissé choisir. Je ne vous remercierai jamais assez.

A ma sœur Maud, tu restes mon pilier familial le plus important. Quel bonheur pour moi de voir la famille s'agrandir grâce à toi, je suis fier d'être le tonton de ces 2 petits monstres et j'ai hâte de les voir grandir. Et à Mathieu, pour être le beau-frère parfait depuis tant d'années.

A ma grand-mère Nicole à qui je dédie cette thèse, tu restes la meilleure personne que j'ai rencontrée, une sorte d'étoile qu'on ne peut que regarder béatement avant de se rendre compte qu'elle est passée trop vite. Merci pour tout ce que tu m'as apporté.

A mon grand-père Jacques, pour son fort caractère, son sens de la famille et son goût du travail bien fait. Merci de t'être toujours intéressé à ce que je faisais. A ma grand-mère Mina, car c'est bien ce que tu es, merci pour tout ce que tu fais et continue de faire depuis des années, tu es un vrai roc qui force au respect.

A ma belle-famille, pour m'avoir accueilli à bras ouverts, merci à Annick, Simone, Yo, Jean-Louis et Marie-Do.

A Théa, merci d'être aussi formidable... Pour tout ce que nous avons accompli durant ces dernières années et tout ce qui nous tend les bras durant celles à venir ! Grimpons l'Everest parce qu'il est là.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« Attribution-Pas d'utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France »

Disponible en ligne : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des enseignants	5
Remerciements	8
Droits d’auteurs	11
Table des matières	12
Table des illustrations	14
Table des tableaux	16
Table des équations	16
Liste des abréviations	17
I – Généralités	20
I.1 – L’imagerie Nucléaire	20
I.1.1 – La tomographie par émission de positons (TEP)	21
I.1.2 – Caractéristiques des radionucléides et radiopharmaceutiques utilisés	23
I.1.3 – La production des radioéléments utilisés en TEP	27
I.1.3.1 – Principe du fonctionnement d’un cyclotron	28
I.1.4 – Exemples d’applications	29
I.1.4.1 – En clinique	30
I.1.4.2 – En Recherche	31
I.2 – L’oxygène 15 (^{15}O)	32
I.2.1 – Principales caractéristiques de l’oxygène 15 (^{15}O)	32
I.2.2 – Production de l’Oxygène 15 (^{15}O) par un cyclotron	33
I.2.3 – Production de l’eau injectable marquée à l’ ^{15}O	36
I.2.4 – Utilisation de l’ ^{15}O en TEP	41
II – Aspects réglementaires	43
II.1 – Contexte réglementaire relatif aux médicaments radiopharmaceutiques	43
II.1.1 – Détention et utilisation de sources radioactives	44
II.1.2 – Règlementation spécifique aux locaux	46
II.1.3 – Radioprotection	48
II.1.4 – Règlementation spécifique à la gestion et à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques	52
II.1.5 – Gestion des déchets radioactifs	54
II.2 – Utilisation de l’eau ^{15}O injectable dans le cadre d’un essai clinique	58
II.2.1 – Recherches impliquant la personne humaine	58
II.2.2 – Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales	61
III – Problématiques	62
IV – Matériels et Méthodes	63
IV.1 – Détention et utilisation de sources radioactives	63



IV.2 – Agencement des locaux et radioprotection.....	63
IV.3 – Mise en place et calibration du matériel pour la production d'eau radiomarquée.....	68
IV.3.1 – Initialisation du cyclotron.....	69
IV.3.2 – Installation de l'automate de production Hidex.....	70
IV.4 – Calibrations des appareillages.....	73
IV.5 – Réalisation des contrôles qualités.....	78
IV.6 – Production et injection d'eau (¹⁵ O) injectable à un patient.....	79
IV.7 - Protocole d'essai clinique.....	81
V – Résultats.....	84
V.1 – Production d'eau marquée à l'oxygène 15.....	84
V.2 – Contrôles qualités.....	90
V.2.1 – Lot MKA-171129.....	90
V.2.2 – Lot MKA-171201.....	94
V.2.3 – Lot MKA-171204.....	96
V.3 – Essai clinique.....	97
VI – Discussion.....	100
VII – Conclusion.....	103
Références bibliographiques.....	104
Annexes.....	111
Annexe 1 : Mode Opérateur : Démarrage d'un tir cyclotron pour la production d' ¹⁵ O.....	112
Annexe 2 : Fiche d'Enregistrement : Paramètres cyclotron à vérifier lors d'un tir ¹⁵ O.....	118
Annexe 3 : Mode Opérateur : Mise en place du générateur Hidex pour production d'H ₂ ¹⁵ O.....	122
Annexe 4 : Mode Opérateur : Calibration du générateur Hidex.....	132
Annexe 5 : Fiche d'Enregistrement : Calibrations d' H ₂ ¹⁵ O.....	139
Annexe 6 : Eau (15O) Injectable : Monographie 1582 de la Pharmacopée Européenne 9.0.....	141
Annexe 7 : Fiche d'Enregistrement : Contrôles qualités de l'Eau (¹⁵ O) Injectable.....	143
Annexe 8 : Mode Opérateur : Réalisation des Contrôles qualités de l'Eau (¹⁵ O) Injectable.....	146
Annexe 9 : Ordonnance de prescription patient H ₂ ¹⁵ O injectable.....	153
Annexe 10 : Exemple de résultats de contrôles de stérilité et de recherche d'endotoxines : lot MKA-171129.....	155
Serment de Galien.....	156

Table des illustrations

Figure 1 : Médicament radiopharmaceutique.....	20
Figure 2 : Diagramme de stabilité des isotopes.....	21
Figure 3 : Désintégration β^+	22
Figure 5 : Propriétés de radionucléides fréquemment utilisés en TEP	22
Figure 4 : Libre parcours, portée du positon dans la matière (d) et non colinéarité des deux photons d'émission (α).....	22
Figure 6 : Détection des photons γ en imagerie TEP	23
Figure 7 : Exemples de ligands utilisés pour la complexation du ^{68}Ga , ^{89}Zr et ^{64}Cu	24
Figure 8 : Vue extérieure d'un cyclotron de la société iba	27
Figure 9 : Représentation schématique tridimensionnelle du fonctionnement d'un cyclotron	28
Figure 10 : Représentation schématique planaire du fonctionnement d'un cyclotron	29
Figure 11 : Comparaison des structures carbonées du Glucose et du FDG	30
Figure 12 : Représentation schématique des différentes étapes de la production d' ^{15}O en cyclotron	33
Figure 13 : Représentation planaire du cyclotron durant la production d'oxygène 15	35
Figure 14 : Electrons séparés du noyau deuton par le stripper avant bombardement de la cible	36
Figure 15 : Schéma des différentes étapes depuis l'obtention du ^{15}O en cyclotron jusque la production d'eau H_2^{15}O injectable.....	37
Figure 17 : Le four et les 2 débitmètres.....	38
Figure 16 : Le générateur d'eau radiomarquée Hidex positionné au pied de la caméra TEP, dans les conditions d'utilisation	38
Figure 18 : Schéma du générateur d'eau marquée à l'O15 Hidex et ses principales connectiques (hors injection patient).....	39
Figure 19 : A gauche : Le pilotage de la production d' H_2O^{15} depuis l'ordinateur dédié	39
Figure 20 : Représentation schématique du module de diffusion au sein d'un générateur d'eau radiomarqué Sipila et al. 2005	40
Figure 21 : Schéma simplifié des grandes fonctions cérébrales	42
Figure 22 : La double législation des médicaments radiopharmaceutiques (Guilloux V et Blanc-Béguin F 2013)	43
Figure 23 : Proposition de zonage d'un service de médecine nucléaire diagnostique comportant une unité TEP-TDM (« Médecine nucléaire. TEP au fluor 18 - Article de revue - INRS » 2012)	47
Figure 24 : Critères de délimitation des zones réglementées (Circulaire DGT/ASN n°1 2008)	48
Figure 25 : Gestion des déchets contaminés par des radionucléides générés par les activités de médecine nucléaire (Guide de l'ASN n°18 2012).....	56
Figure 26 : Gestion des effluents liquides contaminés par des radionucléides de très courte période radioactive (Guide de l'ASN n°18 2012)	57
Figure 27 : Démarches réglementaires d'une RIPH en fonction du projet (Inserm 2016)	59
Figure 28 : Périmètre d'application des BPF pour la fabrication des MRP.....	62
Figure 29 : Plan et zonage du centre TEP de Toulouse	64
Figure 30 : Aménagement de la salle caméra pour l'activité O15	65
Figure 31 : Signification des témoins lumineux	66
Figure 32 : Porte « bouchon » du cyclotron et système de clé prisonnière.....	66
Figure 33 : Zonage de la casemate hors tir.....	67
Figure 34 : Zonage de la casemate durant un tir	67
Figure 35 : Système Wago de centralisation des informations du Cyclotron et du centre TEP	68
Figure 36 : Interface informatique de pilotage du cyclotron	69

Figure 37 : L'automate Hidex et la pompe à perfusion placés au pied de la caméra en conditions d'utilisation	70
Figure 38 : Schéma résumant les connectiques de l'automate Hidex (Hors injection patient)	71
Figure 39 : Ouverture du module de production pour changement de chambre de diffusion.....	72
Figure 40 : Chambre de diffusion stérile	72
Figure 41 : A gauche : Raccordement de la tubulure « waste » dans le module	73
Figure 42 : Radiowater console (RWC)	74
Figure 43 : Schéma de la production d'un bolus d'eau radiomarquée	75
Figure 44 : Visuel depuis le logiciel d'acquisition (<i>Radiowater Generator Service</i>).....	76
Figure 45 : Calcul de l'activité corrigée et des coefficients de calibration avec le logiciel <i>Radiowater Generator Service</i>	77
Figure 46 : Injection d'H ₂ ¹⁵ O à un patient	79
Figure 47 : Schéma d'injection d'un bolus d'eau radiomarquée	81
Figure 48: Lot MKA-171129 : Visualisation de l'injection du bolus sur la console Hidex	85
Figure 49 : Lot MKA-171201 : Visualisation de l'injection du bolus sur la console Hidex	86
Figure 50 : Lot MKA-171204 : Visualisation de l'injection du bolus sur la console Hidex	87
Figure 51 : Eau (15O) injectable récupérée dans un flacon élumatic pour contrôle qualité.....	90
Figure 52 : Lot MKA-171129 : Décroissance radioactive	91
Figure 53 : Lot MKA-171129 : Spectrométrie gamma	92
Figure 54 : Lot MKA-171129 : Pureté radiochimique par HPLC	93
Figure 55 : Recherche d'impuretés de type ammonium : rendu colorimétrique (à gauche : Témoin négatif, au centre : Témoin positif, à droite : l'échantillon analysé)	94
Figure 56 : Recherche d'impuretés de type nitrates : rendu colorimétrique (à gauche : Témoin négatif, au centre : l'échantillon analysé, à droite : Témoin positif)	94
Figure 57 : Lot MKA-171201 : Décroissance radioactive	95
Figure 58 : Lot MKA-171201 : Spectrométrie gamma	95
Figure 59 : Lot MKA-171201 : Pureté radiochimique par HPLC	95
Figure 60 : Lot MKA-171204 : Décroissance radioactive	96
Figure 61 : Lot MKA-171204 : Spectrométrie gamma	96
Figure 62 : Lot MKA-171204 : Pureté radiochimique par HPLC	97
Figure 63 : Observation du flux sanguin cérébrale en coupe sagittale	98
Figure 64 : Observation du flux sanguin cérébrale en coupe transverse	98
Figure 65 : Observation du flux sanguin cérébrale en coupe transverse 3D.....	98
Figure 66 : Illustration schématique du cortex auditif primaire sur un modèle de cerveau (Kompus et al. 2013)	99
Figure 67 : Activation cérébrale en condition de stimuli monauraux droits.....	99
Figure 68 : Activation cérébrale en condition de stimuli monauraux gauche	99

Table des tableaux

Tableau 1 : Principales propriétés comparées de la TEP et de la TEMP	21
Tableau 2 : Principaux radioéléments utilisés en TEP (Beaurain ThD, 2017).....	25
Tableau 3 : Principales caractéristiques de l'oxygène 15.....	33
Tableau 4 : Limites d'exposition externe annuelles (Article R4451 du code du travail; Art. R.1333-8 du CSP)	51
Tableau 5 : Caractéristiques particulières des différentes ZAC (6.3 BPP)	53
Tableau 6 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des ZAC en activité (6.3 BPP)	53
Tableau 7 : Périodes physiques des principaux radionucléides utilisés en médecine nucléaire	55
Tableau 8 : Résumé des contrôles qualités réalisés sur la préparation d'eau marquée à l' ¹⁵ O et spécifications attendues.....	78
Tableau 9 : Paramétrage Hidex pour les 3 lots de validation.....	84
Tableau 10 : Lot MKA171129 : Paramètres cyclotron et références consommables	85
Tableau 11: Lot MKA-171201 : Paramètres cyclotron et références consommables.....	86
Tableau 12 : Lot MKA-171204 : Paramètres cyclotron et références consommables.....	87
Tableau 13 : Paramètres optimaux Hidex obtenus après calibration dans nos conditions d'installation.....	88
Tableau 14 : Activités maximales produites en fonction de l'intensité appliquée sur la cible du cyclotron.....	89
Tableau 15: Temps de stabilisation des appareillages après mise en fonctionnement et avant d'effectuer une production.....	89
Tableau 16 : Reproductibilité des productions d'eau radiomarquée après calibrations	90
Tableau 16 : Lot MKA-171129 : Calcul de la période radioactive.....	91
Tableau 17: Lot MKA-171201 : Calcul de la période radioactive.....	94
Tableau 18 : Lot MKA-171204 : Calcul de la période radioactive.....	96

Table des équations

Équation 1 : Réaction la plus courante de production de l' ¹⁵ O.....	33
Équation 2 : Accélération d'une particule par un champ électrique	34
Équation 3 : Force de Lorentz 	34
Équation 4 : Rayon de trajectoire des particules dans un cyclotron.....	35

Liste des abréviations

AEC	Autorisation d'Essai Clinique
ANDRA	Agence Nationale pour la gestion des Déchets RAdioactifs
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARS	Agence Régionale de Santé
AS	Activité Spécifique
ASN	Autorité de Sureté Nucléaire
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
CAMARI	Certificat d'Aptitude à Manipuler les Appareils de Radiologie Industrielle
CE	Capture électronique
CerCo	Centre de recherche Cerveau et Cognition
CHSCT	Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CT	<i>Computed Tomography</i> - Tomodensitométrie
DESC	Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires
DSC	Débit Sanguin Cérébral
DSCR	Débit Sanguin Cérébral Régional
DASRI	Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
¹⁸ FDG	¹⁸ F-Fluoro-2-désoxy-D-glucose
FEP	Ethylène Propylène Fluoré
HAS	Haute Autorité de Santé
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire
LCT	Lésions Cérébrales Traumatiques
LOR	<i>Line Of Response</i> – Ligne de Réponse
MA	Maladie d'Alzheimer
MeV	Méga électron Volt
MER	Manipulateur en Electroradiologie médicale
MRP	Médicament Radiopharmaceutique
NRD	Niveaux de Référence Diagnostiques
PCR	Personne Compétente en Radioprotection
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> - Tomographie à Emission de Positons
PM	Poids Moléculaire
PPH	Préparateur en Pharmacie Hospitalière
PSMA	Antigène Membranaire Spécifique de la Prostate
PSRPM	Personne Spécialisée en Radiophysique Médicale
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
QSP	Quantité Suffisante Pour
SoFra	Société Française de Radiopharmacie
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>

SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i> - Cartographie Statistique Paramétrique
TDM	Tomodensitométrie - <i>Computed Tomography</i>
TEMP	Tomographie à Emission Mono-Photonique
TEP	Tomographie à Emission de Positons - <i>Positron Emission Tomography</i>
TNE	Tumeur Neuro Endocrine
VEGF	Vascular Endothélial Growth Factor

Introduction

L'étude du débit sanguin cérébral à l'aide d'eau marquée à l'oxygène 15 ($H_2^{15}O$) a débuté au milieu des années 1970 avec l'essor du développement de la tomographie par émission de positons (TEP), modalité d'imagerie nucléaire quantitative d'une grande sensibilité.

Utilisée notamment pour étudier l'activation des aires cérébrales dans certaines conditions physiologiques ou pathologiques, l'eau radiomarquée à l'oxygène 15 a ainsi grandement participé à cartographier les différentes aires du cerveau humain.

La courte demi-vie de cet isotope artificiel (2 minutes) entraîne toutefois certaines contraintes comme la nécessité de disposer d'un cyclotron médical à proximité immédiate d'une caméra TEP afin de produire extemporanément le médicament radiopharmaceutique pour le patient.

Dans les années 1990, l'apparition de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a permis d'obtenir des résultats similaires à l'imagerie TEP tout en s'affranchissant de la nécessité d'utiliser un isotope radioactif avec toutes les contraintes associées (cyclotron, installation, demi-vie courte, irradiation...). L'utilisation de l'oxygène 15 en TEP s'est naturellement raréfiée.

Cependant, l'IRMf présente certains inconvénients liés au champ magnétique qu'il produit, le rendant incompatible avec la présence d'objets ferromagnétiques ; cet examen est donc contre indiqué à de nombreux patients possédant du matériel implanté (implants cochléaires, pacemaker, clip, vis, broches). C'est cette problématique qui a motivé la remise en fonctionnement de l'imagerie de perfusion cérébrale à l'eau ^{15}O au CHU de Toulouse et en particulier un protocole d'étude de l'activation des aires cérébrales chez le patient sourd profond asymétrique implanté cochléaire appelé « UniTEP ».

L'appareillage de production d' $H_2^{15}O$ ayant évolué vers plus de sécurité et de qualité au cours des années, le CHU de Toulouse s'est donc doté d'un générateur nouvelle génération d'eau radiomarquée à l'oxygène 15, premier dispositif à utiliser une chambre de diffusion semi-perméable stérile à usage unique.

Le travail réalisé lors de cette thèse a été la mise en place opérationnelle de cette activité avec pour objectif principal de pouvoir effectuer, dans le cadre de l'essai clinique, des productions calibrées d' $H_2^{15}O$ injectables à l'Homme en respectant les réglementations en vigueur, notamment concernant la qualité de la solution injectable produite mais également en termes de radioprotection vis-à-vis du patient, du personnel concerné et de l'environnement.

I – Généralités

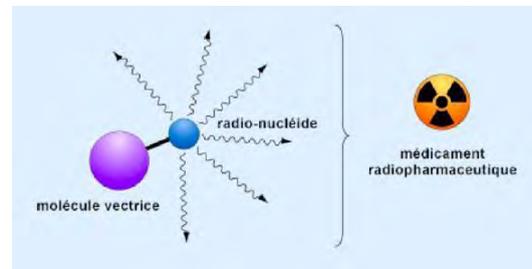


Figure 1 : Médicament radiopharmaceutique

I.1 – L'imagerie Nucléaire

L'imagerie nucléaire est un mode d'imagerie médicale fonctionnelle basé sur la scintigraphie, c'est-à-dire l'administration d'un médicament radiopharmaceutique (MRP) qui est généralement composé d'un isotope radioactif (radionucléide) lié chimiquement à une molécule « vectrice » ayant des propriétés biologiques particulières (Cf. Figure 1).

Ce vecteur sera donc spécifiquement choisi pour sa capacité à cibler un organe ou une activité de l'organisme en fonction de ce que l'on souhaite observer.

Le patient ayant reçu le MRP est ensuite placé dans un appareil capable de détecter les émissions radioactives émanant du radionucléide. Les signaux détectés font l'objet d'un traitement informatique et des systèmes de calculs spécifiques permettent la reconstruction d'une image tridimensionnelle de la distribution du traceur, ce qui permet de mesurer *in vivo* et avec une résolution spatiale de quelques millimètres, des paramètres physiologiques complexes tels que le métabolisme cellulaire, l'activité synaptique d'une transmission neuronale ou encore la mesure d'un débit sanguin cérébral local.

Il existe deux principales modalités d'imagerie nucléaire :

- La tomographie par émission de positons (TEP) (*positron emission tomography* ou PET)
- La tomographie à émission monophotonique ou TEMP (*single photon emission computed tomography* ou SPECT).

L'imagerie nucléaire est une technique d'imagerie fonctionnelle qui diffère donc des méthodes d'imagerie traditionnelles anatomiques telles que la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettant de reconstruire des images planaires ou tridimensionnelles précises des structures anatomiques du corps.

Imageries anatomique et fonctionnelle sont complémentaires dans le sens où il y a peu d'intérêt à observer un processus physiologique lorsqu'on ne peut le localiser avec précision. C'est pourquoi il existe de nos jours de plus en plus d'appareils couplant ces deux types d'imagerie (ex : TEP/TDM (PET-*scan* ou PET-CT), TEMP/TDM (SPECT-CT) ou plus rarement TEP/IRM (PET-MRI) (Daftary 2010).

Le développement de ces techniques d'imagerie multimodales permet la superposition des images fonctionnelles et métaboliques apportées par l'imagerie nucléaire et des images anatomiques obtenues grâce au scanner ou à l'IRM (Wolfs et al. 2015)

Seul le détail du fonctionnement de la tomographie par émission de positons sera abordé ci-après, néanmoins le tableau suivant présente les principales propriétés comparées de la TEMP et de la TEP. (Cf. Tableau 1 (Beaurin. ThD 2017 ; Rahmim and Zaidi 2008; Wolfs et al. 2015; Nguyen, Riegler, and Wu 2014))

	TEP	TEMP
Sensibilité(Rahmim and Zaidi, 2008)	+++	++
Résolution des gamma-caméras en clinique(Nguyen et al., 2014)	2 à 6 mm	7 à 15 mm
Résolution des gamma-caméras en pré-clinique(Nguyen et al., 2014)	0,8 à 1,5 mm	0,3 à 2 mm
Collimation(Wolfs et al., 2015)	Collimation temporelle	Collimation mécanique et donc sensibilité plus faible
Résolution temporelle(Wolfs et al., 2015)	Haute, ce qui permet les études cinétiques	Faible, due aux temps d'acquisition plus longs
Radionucléides utilisés(Rahmim and Zaidi, 2008)	Emetteurs β^+	Désintégration par émission γ ou par capture électronique
Demi-vie des radionucléides les plus utilisés(Wolfs et al., 2015)	Courte	Longue

Tableau 1 : Principales propriétés comparées de la TEP et de la TEMP

I.1.1 – La tomographie par émission de positons (TEP)

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est basée sur l'injection, chez l'Homme ou l'animal, de molécules marquées par un atome radioactif dit « émetteur de positons » (appelés aussi particules β^+).

Cet isotope radioactif est instable en raison d'un excès de protons (Cf. Figure 2, (CEA 2016)) et va alors effectuer une désintégration β^+ ; l'un de ses protons va se transformer spontanément en neutron, ce qui entraîne l'émission d'un positon (ou positron) et d'un neutrino. (Cf. Figure 3, (Radioactivité : Nature Des Particules Émises 2011))

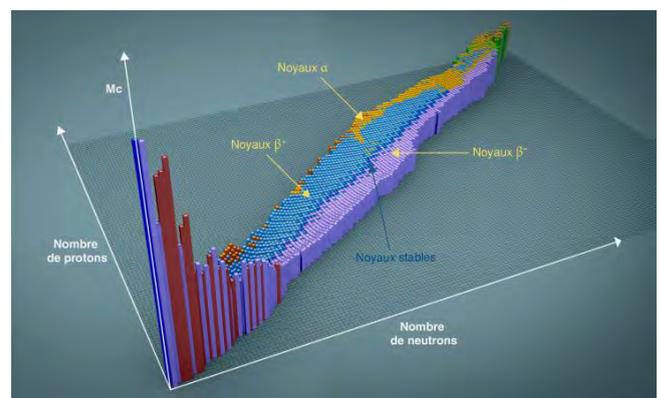


Figure 2 : Diagramme de stabilité des isotopes

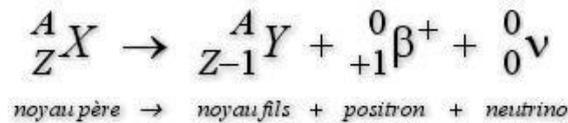


Figure 3 : Désintégration β^+

Le positon émis va alors se déplacer de quelques millimètres dans le milieu environnant (c'est le libre parcours ou portée du positon), perdant rapidement son énergie cinétique. La distance moyenne parcourue dépend de son énergie cinétique initiale et de la densité électronique de la matière traversée. En arrivant à l'équilibre énergétique avec le milieu, il va rencontrer un électron, son antiparticule, entraînant alors un phénomène d'annihilation qui se caractérise par la disparition du couple positron/électron et l'émission de deux photons γ de 511 keV dans des directions quasiment opposées (Cf. Figure 4, (Reilhac-Laborde. Th 2007))

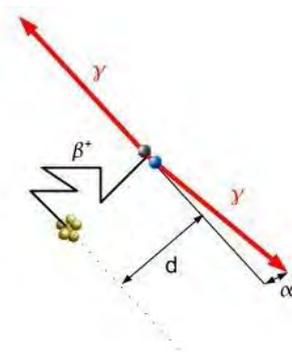


Figure 5 : Libre parcours, portée du positon dans la matière (d) et non colinéarité des deux photons d'émission (α)

Radioélément	${}^{11}\text{C}$	${}^{11}\text{N}$	${}^{15}\text{O}$	${}^{18}\text{F}$
Période (min)	20,4	10	2,1	109,8
E. Max (MeV)	0,98	1,19	1,72	0,63
E. moyen (MeV)	0,39	0,49	0,73	0,25
Parcours Max eau (mm)	3,9	5	7,9	2,3
Parcours moyen eau (mm)	1,7	2	2,7	1,4
LTMH (mm)	0,28			0,22

Figure 4 : Propriétés de radionucléides fréquemment utilisés en TEP

Le principe de base de la TEP consiste en la détection de cette paire de photons pour déterminer le lieu de l'annihilation qui, à la distance « d » près, correspond à l'emplacement du nucléide. Cette distance est de l'ordre du millimètre dans l'eau (constituant principal des tissus organiques) et varie en fonction du radioisotope utilisé (Cf. Figure 5, (Reilhac-Laborde. Th 2007)).

La camera TEP est constituée de très nombreux cristaux scintillateurs, regroupés en modules de détection disposés en anneaux autour du lit d'examen où se trouve le patient. L'ensemble des anneaux forme la couronne de détection. En fonction du type de camera, cette couronne peut, si besoin, se déplacer le long de l'axe du lit ou bien c'est le lit d'examen qui peut être amovible dans le plan horizontal et va déplacer le patient sous la couronne de détection, ceci afin de réaliser des images du corps en entier (Cf. Figure 6, (Reilhac-Laborde. Th 2007)). Les deux photons γ sont détectés en même temps par les deux modules de détection qu'ils frappent sur la même ligne de réponse (LOR pour *Line of response*). Des circuits électroniques dits de « coïncidence » permettent la vérification des informations reçues (LOR, énergie de 511 keV, fenêtre temporelle de l'ordre du milliardième de seconde) et les coïncidences « vraies » sont enregistrées.

C'est l'accumulation de ces coïncidences vraies selon différentes valeurs d'angle de projection qui permet la localisation du radioisotope dans les trois dimensions de l'espace. Les données brutes récoltées sont ensuite traitées informatiquement par des algorithmes qui se chargent de les corriger en prenant en compte les caractéristiques de l'appareillage (importance de la calibration de celui-ci) ainsi que les paramètres physiques (diffusion, atténuation...) pouvant fausser la précision des résultats.

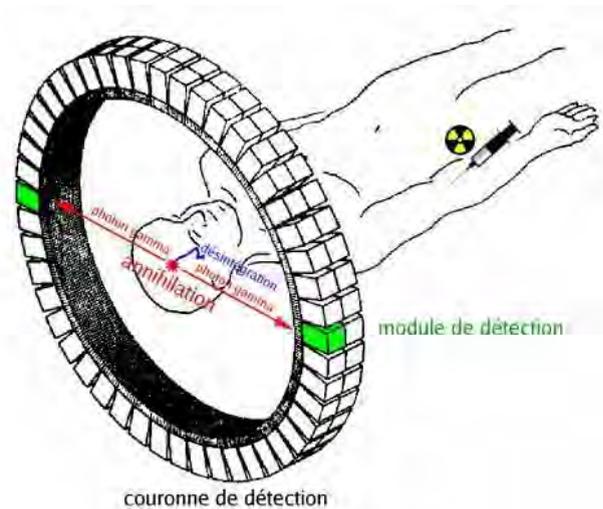


Figure 6 : Détection des photons γ en imagerie TEP

A la suite de ces corrections, la reconstruction tomographique de ces données optimisées permet de visualiser avec précision la distribution spatiale du traceur dans le milieu observé. Les images obtenues en TEP résultent donc d'un comptage des coïncidences détectées sur chaque ligne de réponse, ce qui en fait une méthode d'imagerie quantitative.

I.1.2 – Caractéristiques des radionucléides et radiopharmaceutiques utilisés

Comme vu précédemment, un médicament radiopharmaceutique est le résultat de la liaison entre une molécule vectrice (ou ligand) et un radionucléide (Cf. Figure 1). Pour obtenir le meilleur MRP possible, il faut donc prendre en compte les paramètres de ses deux constituants.

L'imagerie TEP présente la facilité de pouvoir utiliser des isotopes émetteurs β^+ d'atomes tels que le carbone, l'azote et l'oxygène qui sont les constituants principaux de toute molécule organique, ce qui permet la synthèse de composés chimiquement identiques à leurs homologues non radioactifs avec les mêmes propriétés biochimiques et physicochimiques. Bien qu'étant un avantage indéniable pour ces émetteurs β^+ , il existe d'autres paramètres à appréhender afin de choisir le radionucléide optimal à l'imagerie TEP envisagée.

Aussi, les différentes caractéristiques physico-chimiques des radionucléides à prendre en compte sont les suivantes :

- La période radioactive (ou demi-vie) : définie par le temps au bout duquel la moitié des noyaux du radioisotope considéré se seront désintégrés. C'est une caractéristique essentielle car certains nucléides tels que le ^{11}C , le ^{13}N et l' ^{15}O ont des demi-vies si courtes (Cf. Figure 5) que leur utilisation nécessite forcément une production sur le lieu d'imagerie à l'aide d'un accélérateur de particules (cyclotron) dédié, ainsi que des locaux adaptés afin d'effectuer la fabrication du MRP final et la mise en œuvre des procédés de contrôles qualités indispensables à l'administration au patient. L'ensemble est réalisé en un minimum de temps, limité par la période radioactive très courte de l'émetteur β^+ utilisé. Toutes ces contraintes sont incontournables lors de la mise en place d'une imagerie TEP à l'aide de tels radionucléides, ce qui sera au cœur du sujet de cette thèse puisque l'oxygène 15 ne dispose que d'une demi-vie de 2 minutes. Le ^{18}F se distingue des autres

nucléides cités car sa période radioactive est significativement plus longue, ce qui permet la mise en place d'un réseau de distribution de radiopharmaceutiques contenant ce radionucléide afin que les centres cliniques ne pouvant pas produire localement de MRP fluorés puissent également en bénéficier. C'est l'une des raisons qui font que le ^{18}F est le radionucléide β^+ le plus utilisé en imagerie TEP (Ametamey, Honer et Schubiger 2008).

➤ L'énergie maximale de la particule β^+ ($E_{\beta^+ \text{-max}}$) est également un paramètre important car il influe le libre parcours du positon dans le milieu qu'il traverse. Plus cette énergie est importante, plus le trajet de la particule β^+ sera long avant le phénomène d'annihilation, engendrant un biais sur la localisation exacte du radionucléide et donc une résolution spatiale diminuée malgré les corrections apportées par les algorithmes informatiques lors de la reconstruction tomographique (Sánchez-Crespo, Andreo, and Larsson 2004). Là encore le ^{18}F présente de très bons paramètres avec un libre parcours moyen dans l'eau inférieur à 1 mm quand celui de l' ^{15}O est d'environ 2.5mm (Cf. Tableau 2).

➤ La chimie des radioéléments est un autre élément à considérer :

- Les émetteurs β^+ « standards » (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O et ^{18}F qui sont les plus utilisés en pratiques) sont des atomes à faible encombrement stériques, si bien qu'ils seront facilement incorporés dans des molécules biologiques sans avoir d'influence sur les propriétés fonctionnelles de celles-ci.
- A contrario les émetteurs β^+ métalliques tels que le cuivre ou le gallium ont une chimie très spécifique rendant nécessaire l'utilisation de molécules complémentaires (chimie de chélation, Cf. figure 7) et modifiant ainsi potentiellement, par encombrement stérique, la structure tridimensionnelle tertiaire du traceur final et donc son profil pharmacologique dans le cas où le site actif d'intérêt serait encombré. C'est pourquoi le marquage avec de tels émetteurs β^+ concerne généralement des molécules de haut poids moléculaire (D'hardemare. 2014)

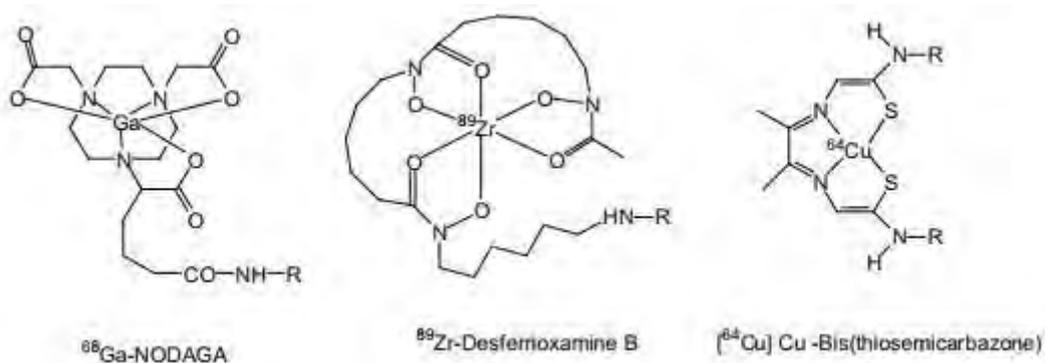


Figure 7 : Exemples de ligands utilisés pour la complexation du ^{68}Ga , ^{89}Zr et ^{64}Cu

Radionucléide	Demi-vie	Mode de décroissance(%)	E (keV)	Parcours moyen du H^+ (mm) dans l'eau	Produit de décroissance	Méthode de production la plus courante	Chimie	Exemples d'application
Fluor 18 ^{18}F	110 min	H^+ (97), EC (3)	635	0,62	Oxygène 18 ^{18}O	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ (cyclotron)	Chimie organique	^{18}F FDG : analogue du glucose, traceur utilisé en oncologie
carbone 11 ^{11}C	20,4 min	H^+ (99,8), EC (0,2)	960	1,1	Bore 11 ^{11}B	$^{11}\text{B}(d,n)^{11}\text{C}$ (cyclotron)	Chimie organique	^{11}C utilisé pour le marquage de nombreuses molécules organiques comme le [N-méthyl- ^{11}C]PIB marqueur des plaques amyloïdes
Azote 13 ^{13}N	9,96min	H^+ (100)	1190	1,5	Carbone 13 ^{13}C	$^{13}\text{C}(p,n)^{13}\text{N}$ (cyclotron)	Chimie organique	^{13}N utilisé pour marquer des acides aminés
Oxygène 15 ^{15}O	2,03min	H^+ (99,9), EC (0,1)	1720	2,5	Azote 15 ^{15}N	$^{15}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$ (cyclotron)	Chimie en phase gazeuse rapide	^{15}O H ₂ O utilisé pour visualiser le flux sanguin cérébral ou myocardique
Iode 124 ^{124}I	4,18j	H^+ (25), EC (75)	2140	3,48	Tellure 64 ^{64}Te	$^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$ (cyclotron)	Chimie organique	Marquage de macromolécules comme l'insuline ou encore de l'annexin V, marqueur de l'apoptose
Cuivre 64 ^{64}Cu	12,7 h	H^+ (18), H^- (37), EC (45)	655	0,64	H^+ , CE : Nickel 64 ^{64}Ni H^- : Zinc 64 ^{64}Zn	$^{64}\text{Ni}(p,x)^{64}\text{Cu}$ (cyclotron)	Chimie de chélation	^{64}Cu -ATSM : traceur de l'hypoxie tumorale
Gallium 68 ^{68}Ga	68,3min	H^+ (90), EC (10)	1900	3,48	Zinc 68 ^{68}Zn	^{68}Ge - ^{68}Ga (Générateur)	Chimie de chélation	Analogues de la somatostatine (DOTA-TOC, DOTA-TATE)
Zirconium 89 ^{89}Zr	3,3j	H^+ (23), EC (77)	897	1 mm	Yttrium 89	$^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$ (cyclotron)	Chimie de chélation	^{89}Zr -trastuzumab, anticorps ayant une affinité pour les récepteurs HER2

Tableau 2: Principaux radioéléments utilisés en TEP (Beurain ThO, 2017)



- Enfin, le niveau de pureté de désintégration est aussi à prendre en compte. La plupart des émetteurs de positons produisent d'autres rayonnements, principalement à cause d'un phénomène de capture électronique (CE) entraînant une réorganisation du cortège d'électrons de l'atome, ce qui s'accompagne d'émission de rayons X et/ou d'électrons Auger (Radioactivité : La Capture Électronique 2011). Ces autres rayonnements peuvent être à l'origine d'une dégradation de la qualité de l'image, notamment lorsqu'ils représentent un pourcentage important du mode de décroissance, et sont également une source supplémentaire d'irradiation à prendre en compte. C'est le cas notamment de la plupart des autres émetteurs β^+ « non standards » (autre que ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O et ^{18}F) (Cf. Tableau 2), ce qui en fait souvent des radionucléides de second choix pour l'imagerie TEP (Laforest and Liu 2008; Disselhorst et al. 2010). Le ^{64}Cu par exemple, avec une demi-vie de moins de 13h, présente un $E_{\beta^+ \text{-max}}$ assez faible permettant une résolution d'image comparable au ^{18}F . Il dispose par ailleurs d'un rendement de marquage généralement bien meilleur que ce dernier, néanmoins l'émission β^+ ne représente que 18% de son mode de décroissance et donc une faible intensité de signal détecté en TEP à moins d'une augmentation de la radioactivité administrée ou d'une acquisition plus longue, ce qui augmente l'irradiation du patient.

Le choix du traceur TEP ne se résume bien évidemment pas à la sélection du radionucléide mais également à celui de la molécule traceuse, le « véhicule » qui va être choisi notamment en fonction du processus biologique que l'on souhaite observer, mais pas seulement. De nombreuses années d'études empiriques ont permis de mettre en évidence les qualités requises pour être un bon radiopharmaceutique TEP *in vivo* (Ametamey, Honer, and Schubiger 2008), celles-ci sont résumées succinctement ci-après :

- Possibilité de marquage par un émetteur de positon ; sans quoi la molécule finale ne pourra être utilisée pour l'imagerie TEP. Ce radio-marquage doit être chimiquement stable et, tel que déjà mentionné dans les qualités des radionucléides, ne pas endommager le site d'intérêt de la molécule vectrice afin de conserver ses qualités de traceur.
- Une haute affinité et spécificité pour sa cible ; Des études *in vitro* sont donc réalisées afin de déterminer avec précision tous les paramètres pharmacocinétiques du couple traceur-ligand (Coefficient de dissociation (Kd), concentration inhibitrice (CI50), constante d'inhibition (Ki)) et ainsi essayer de prédire les spécificités de son utilisation *in vivo* (Eckelman, Kilbourn, and Mathis 2006).
- La pharmacocinétique doit par ailleurs être adaptée à l'émetteur β^+ utilisé ; en cas de demi-vie courte de celui-ci, la distribution vers le site d'intérêt (avec, le cas échéant, passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE)) puis la fixation sur la cible spécifique doivent être plus rapides que la décroissance du radioélément utilisé afin d'obtenir *in fine* des images interprétables.
- Le métabolisme de la molécule vectrice ; celui-ci doit être adapté au temps d'acquisition de l'imagerie TEP car en cas de cinétique de dégradation trop rapide, l'apparition précoce de métabolites radioactifs va augmenter la détection de signaux non spécifiques entraînant une détérioration de la qualité des images.

- La radioactivité spécifique (ou activité spécifique AS); définie par la quantité de radioactivité utilisée par unité de masse de MRP. Ainsi, pour une même activité injectée, plus l'activité spécifique sera importante et moins il y aura de quantité de radiopharmaceutique utilisée.
- Une toxicité nulle pour le patient; qui est facilitée par l'utilisation de doses infra-pharmacologiques des traceurs contrairement aux médicaments habituels: les quantités de MRP utilisées lors d'un examen de TEP sont de l'ordre de la micromole. En effet, on ne cherche qu'à « tracer » le cheminement et le marquage de la cible par la molécule radioactive et non à provoquer une activation ou encore un blocage de cette cible (par exemple un récepteur) en occupant un pourcentage important de ce dernier.
- Le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE); lorsque la cible se trouve au niveau cérébral le radiopharmaceutique devra être capable de traverser la BHE. Le passage peut se faire par diffusion passive et dépendra alors du poids moléculaire (PM) (idéalement 400 à 600 daltons) et de sa lipophilie ou bien par le biais d'un mécanisme actif. Il existe de nombreuses méthodes d'évaluation du passage de la BHE (Terasaki et al. 2003; Abbott 2004).

I.1.3 – La production des radioéléments utilisés en TEP

Les radionucléides utilisés pour l'imagerie TEP n'existent pas à l'état naturel, il faut donc les synthétiser artificiellement. Comme résumé dans le tableau 2 précédent, la grande majorité des émetteurs de positons sont obtenus par l'intermédiaire d'un cyclotron (Cf. Figure 8), un accélérateur de particules chargées qui va permettre de projeter à très grande vitesse ces particules sur une cible prédéfinie afin d'engendrer une réaction nucléaire aboutissant à la création du radionucléide voulu.

Nous aborderons dans cette partie le principe de son fonctionnement applicable à toute production de radionucléide β^+ tandis que les spécificités de la production de l'oxygène 15 seront développées en détail dans la section suivante dédiée à cet élément (Cf. I.2.2 Production de l'oxygène 15).



Figure 8 : Vue extérieure d'un cyclotron de la société iba

I.1.3.1 – Principe du fonctionnement d'un cyclotron

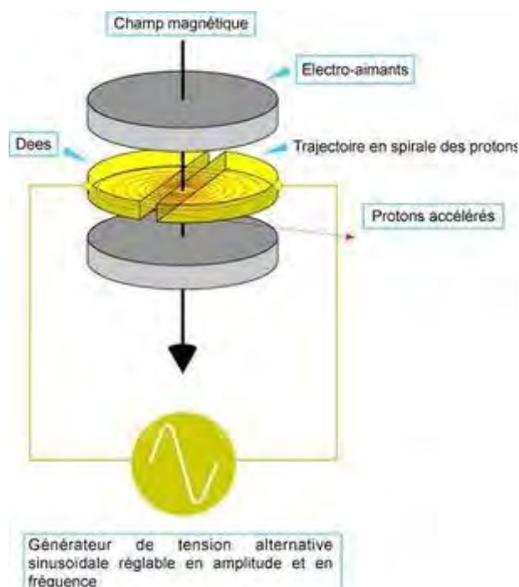


Figure 9 : Représentation schématique tridimensionnelle du fonctionnement d'un cyclotron

Le cyclotron utilise l'action combinée d'un champ magnétique et d'un champ électrique alternatif afin d'accélérer des particules chargées confinées dans un espace restreint. On parle d'accélérateur électromagnétique de haute fréquence dont le principe a été mis au point par E.O Lawrence dès 1929 aux Etats-Unis, prix Nobel de physique en 1939 notamment pour la production d'éléments radioactifs artificiels avec cet appareil.

Un cyclotron est formé de deux électro-aimants cylindriques placés de part et d'autre de la zone d'accélération formée de deux demi-cylindres appelés « Dés » (ou *dees* en anglais) espacés d'un petit intervalle (Cf. Figure 9). Au centre se situe le dispositif d'introduction des particules chargées à accélérer,

généralement des protons ou des deutons. L'ensemble de l'appareil étant hermétiquement clos et soumis à un vide poussé, inférieur à 4×10^{-5} mbar, afin d'empêcher l'interaction des particules introduites dans le cyclotron avec d'autres molécules.

Une tension alternative est appliquée entre les deux demi-cylindres, produisant un champ électrique dans le petit intervalle les séparant ce qui a pour effet d'accélérer les particules parallèlement à ce champ électrique lorsqu'elles se trouvent dans cet espace (Cf. Figure 10). Un champ magnétique est appliqué perpendiculairement aux *dees* et donc à la trajectoire des particules ce qui va courber leur cheminement, sans modifier leur vitesse initiale, et permettre le confinement du processus dans l'espace restreint du cyclotron.

Ainsi les particules introduites au centre du cyclotron vont être accélérées par le champ électrique et se déplacer, sous l'influence du champ magnétique, sur une trajectoire circulaire dont le rayon augmente à chaque accélération, c'est-à-dire à chaque passage entre les Dés (2 fois par tour), elles reçoivent ainsi un quantum d'énergie supplémentaire qui augmente leur vitesse. Une fois accélérées, les particules sont éjectées hors du cyclotron et guidées vers leur cible avec une vitesse directement liée au rayon du dernier demi-cercle qu'elles effectuent dans l'appareil. Ainsi plus le diamètre du cyclotron est grand, plus il est possible d'atteindre une vitesse finale élevée des particules accélérées.

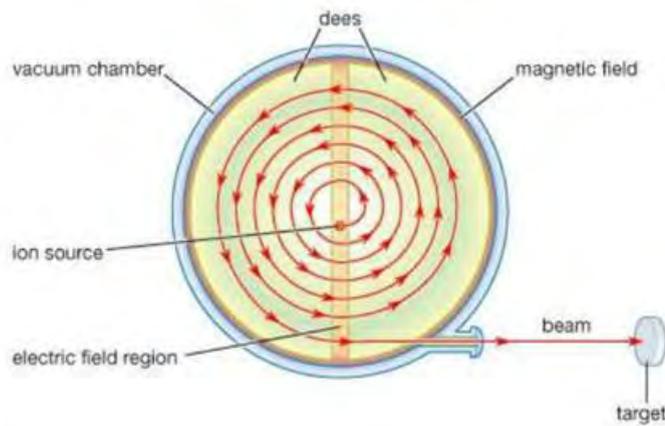


Figure 10 : Représentation schématique planaire du fonctionnement d'un cyclotron

Les choix des particules accélérées (protons, deutons) et de la cible à bombarder vont être fonction du radionucléide que l'on souhaite créer. Concernant la synthèse, l'intensité du courant à appliquer ainsi que la durée d'irradiation sont également des paramètres hautement spécifiques de l'isotope produit. Une fois le radioélément d'intérêt synthétisé, celui-ci peut se trouver à l'état liquide, par exemple dans une solution d'eau enrichie, pour le ^{18}F ou à l'état gazeux tel que nous le verrons pour ^{15}O . Il est ensuite généralement transféré sous pression gazeuse vers un automate de synthèse afin d'aboutir au MRP final, administré au patient pour l'imagerie.

I.1.4 – Exemples d'applications

L'utilisation de ces molécules marquées en imagerie TEP ouvre un champ de possibilités et d'explorations dont les limites sont difficilement cernables, notamment en imagerie moléculaire. Les informations collectées par cette modalité d'imagerie, aussi bien qualitatives que quantitatives, permettent en théorie et en utilisant le radiopharmaceutique adapté, de visualiser et de quantifier la distribution du MRP dans tout l'organisme sur une échelle allant du moléculaire au corps entier. Depuis la simple mesure de paramètres physiologiques tels que le débit sanguin ou la consommation tissulaire en oxygène, à l'étude du métabolisme oxydatif par exemple dans les maladies neurodégénératives ou de métabolismes protéiques multiples dans des processus tumoraux à l'aide d'acides aminés radiomarqués, en passant également par l'exploration de nombreux récepteurs, interactions ligand-récepteur ou voies enzymatiques, notamment au niveau cérébral, la liste des radiopharmaceutiques ainsi utilisés comporte des centaines de molécules (Semah et Al 2004). Néanmoins peu d'entre elles ont fait l'objet de modélisations précises et, aujourd'hui encore, rares sont celles disposant de critères internationaux standardisés.

De par ses bonnes propriétés radiologiques et physico-chimiques qui en font un radionucléide de choix pour la fabrication de nombreux MRP, le fluor 18 est sans conteste l'émetteur de positons le plus utilisé de nos jours. Sa demi-vie relativement longue a permis la mise en place d'un réseau de distribution de radiopharmaceutiques fluorés, ce qui en fait le seul

radioisotope β^+ disponible commercialement à grande échelle. Ces dernières années, de nombreux émetteurs β^+ ont été systématiquement passés en revue selon des critères de sélection de faisabilité industrielle et d'utilisation médicale afin de trouver le prochain « fluor 18 » (Pasqualini 2007). Pour le moment, ces autres radionucléides sont essentiellement des outils de recherche.

I.1.4.1 – En clinique

Ces dernières années ont vues le succès grandissant des explorations isotopiques en cancérologie. Les nouveaux radiopharmaceutiques permettent d'explorer in vivo le métabolisme des cellules tumorales, la prolifération, l'hypoxie et l'expression de certains récepteurs ou antigènes. L'amélioration de ces MRP et l'apparition des caméras couplées à un tomodensitomètre (TEP-TDM) avec une généralisation des acquisitions 3D font de cette imagerie nucléaire un réel outil à tous les niveaux de la prise en charge des patients (stadification initiale des tumeurs, prédiction de la réponse aux traitements, évaluation de la maladie résiduelle et détection des récives) et favorisent ainsi la personnalisation des traitements (Bourre and Vuillez 2009; Charron et al. 2000).

S'il ne fallait citer qu'un seul MRP d'intérêt dans ce domaine, ce serait sans nulle doute le ^{18}F -Fluoro-2-Désoxy-D-Glucose (FDG) (Cf. Figure 7), principal représentant des radiopharmaceutiques fluorés et, plus généralement, de toute l'imagerie nucléaire. Connu depuis les années 1970 et commercialisé en France à la fin des années 1990, il exploite une caractéristique des cellules cancéreuses ayant un métabolisme glucidique plus élevé que les cellules saines. Le FDG, un analogue du glucose, va ainsi être capté par les cellules tumorales où il va s'y accumuler (car inutilisable dans leur métabolisme) et permettre la localisation précise du cancer par imagerie TEP (Zimmermann 2006). Progressivement, des critères internationaux standardisés se sont mis en place pour l'évaluation thérapeutique en TEP-FDG, ce qui en fait de nos jours un outil incontournable en oncologie clinique.

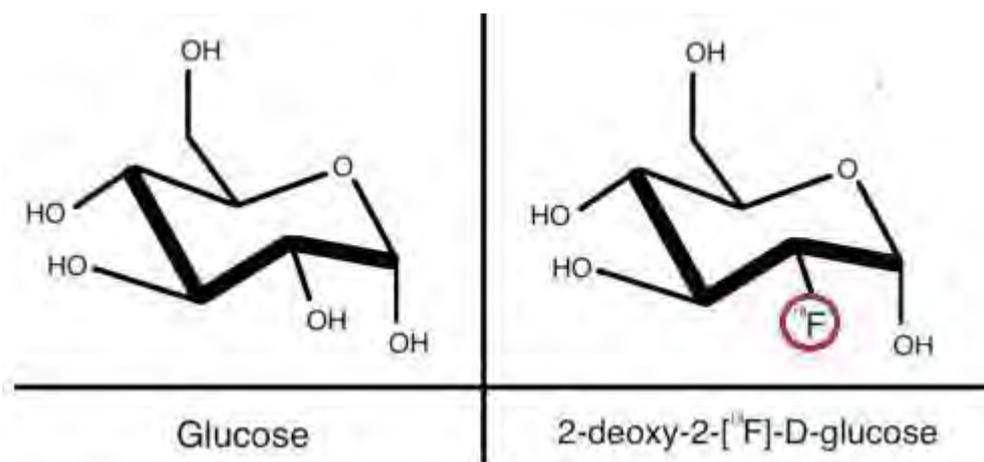


Figure 11 : Comparaison des structures carbonées du Glucose et du FDG

Toutefois le FDG n'est pour autant pas un marqueur spécifique de cancer puisqu'il s'accumule en réalité dans toutes les cellules dont la consommation en sucre est importante, que ce soit de manière physiologique, notamment dans le cœur ou dans le cerveau, que dans des processus pathologiques tel que l'apparition de cellules tumorales, mais également lors de

phénomènes inflammatoires divers consommant aussi beaucoup de sucres, ce qui fait l'utilité du FDG dans d'autres domaines que l'oncologie. En cardiologie par exemple, celui-ci permet une détection très précoce d'inflammation des plaques d'athérosclérose ce qui en fait un outil d'aide à la prise en charge des patients dans la maladie coronarienne en identifiant les lésions à haut-risque (Hammad et al. 2017)(Toor, Dweck, and Newby 2014). En neurologie, il est utilisé par exemple dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de démence dans le cadre de maladies neurodégénératives (Mosconi et al. 2008; Herholz 2010). La TEP-FDG est également très utile, en complément de l'IRM, dans le bilan préchirurgical des patients souffrant d'épilepsie partielle non stabilisée par traitement médical afin d'identifier la zone épileptogène en vue de sa résection (Muhlhofer et al. 2017). En dehors du FDG et en restant dans le domaine de la neurologie, citons en particulier certains radiopharmaceutiques fluorés ciblant la plaque amyloïde (^{18}F -Florbetapir, ^{18}F -Florbetaben et ^{18}F -Flutemetamol) et plus précisément le peptide $\text{A}\beta$ s'accumulant au niveau cérébral dans la maladie d'Alzheimer (MA) (Mason, Mathis, and Klunk 2013; Vandenberghe et al. 2013). Ces traceurs ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, néanmoins l'absence de remboursement freine leur utilisation en routine clinique.

I.1.4.2 – En Recherche

En recherche, les applications sont innombrables. Cette section n'a pas pour ambition de faire une liste exhaustive des radiopharmaceutiques et de leurs applications, mais plutôt de donner quelques exemples des dernières innovations dans les principaux domaines de recherche.

Les progrès de la biologie moléculaire et de la radiochimie permettent le marquage par des émetteurs de positons des molécules impliquées dans les différentes voies biochimiques (hexoses, acides aminés, etc.) ainsi qu'une meilleure connaissance de la carcinogénèse. Ces molécules marquées vont pouvoir tracer les principales voies du métabolisme (en dehors du métabolisme énergétique et la consommation du sucre explorés par le FDG dont nous avons déjà parlé) telles que le métabolisme oxydatif (β -oxydation), le métabolisme protéique (incorporation d'acides aminés dans les protéines), les réactions enzymatiques, les interactions ligand-récepteur, la prolifération cellulaire, le transport des monoamines ou encore le métabolisme osseux.

Le développement des nouveaux radiopharmaceutiques concerne notamment des pathologies à haute prévalence, comme le cancer mais aussi les maladies neurodégénératives telles que Parkinson et Alzheimer en ciblant les différentes lésions moléculaires connues de celles-ci. Ainsi, de nouvelles cibles et de nouveaux processus physiopathologiques de ces maladies peuvent être explorés.

Le ^{18}F FAV1451 est un MRP ciblant la protéine Tau qui forme des agrégats et sa captation serait corrélée à la dégénérescence neurofibrillaire présente dans la MA (Wooten et al. 2017). La neuro-inflammation retrouvée dans ces pathologies entraîne l'activation de cellules microgliales et la surexpression d'une protéine transmembranaire mitochondriale (TSPO pour *translocator protein*) qui peut être ciblée par des radiopharmaceutiques spécifiques tels que le ^{18}F -714-DPA ou le ^{18}F -FEMPA (Golla et al. 2016; Varrone et al. 2015). Les anomalies de la transmission synaptique dopaminergique caractéristiques des syndromes parkinsoniens

peuvent être mises en évidence grâce à un analogue de la dopamine, le ^{18}F DOPA (Puñal-Riobóo et al. 2009).

En cancérologie, l'hypoxie tumorale nécessite de disposer de marqueurs spécifiques (Rajendran et al. 2004). Le ^{18}F -fluoromisonidazole (^{18}F -MISO) se révèle être un MRP prometteur dans ce domaine et notamment comme outil d'étude des glioblastomes dont le degré d'hypoxie est un facteur bien connu de résistance aux traitements (Bekaert et al. 2017).

Aussi et pour citer d'autres émetteurs de positons, peut-on parler du PSMA (Antigène membranaire spécifique de la prostate) marqué au ^{68}Ga (^{68}Ga -PSMA) dans le diagnostic primaire de haute spécificité du carcinome de la prostate et la détection de métastases associées (Knorr et al. 2017), ou des analogues de la somatostatine, également marqués au ^{68}Ga (^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTATATE,..) dans la détection des tumeurs neuroendocrines (TNE) (Kjaer and Knigge 2015). Les anticorps monoclonaux, de par leur haute spécificité et affinité pour une cible connue, se positionnent comme des molécules vectrices de choix dans le développement de nouveaux radiopharmaceutiques, on parle alors d'immuno-TEP. Par exemple l'antigène A33 est présent dans l'épithélium intestinal de plus de 95% des patients présentant un cancer colorectal et l'anticorps monoclonal humanisé dirigé contre cet antigène A33 (huA33) marqué à l'iode 124 (^{124}I -huA33) se révèle être un bon radiomarqueur dans le diagnostic de la maladie (Carrasquillo et al. 2011). Le Zirconium 89 (^{89}Zr) fait également l'objet de nombreuses études cliniques dans le domaine de l'immuno-TEP et les résultats sont prometteurs notamment dans l'imagerie de lésions cancéreuses exprimant certains types de récepteurs tels que le ^{89}Zr -Trastuzumab dirigé contre HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) dans le cancer du sein métastatique ou encore le ^{89}Zr -Bevacizumab dirigé contre un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) surexprimé dans de nombreux cancers (Deri et al. 2013; van de Watering et al. 2014).

I.2 – L'oxygène 15 (^{15}O)

Le terme « oxygène » est communément employé pour faire référence à l'élément chimique (O) ainsi qu'au gaz dioxygène (O_2) qui est l'allotrope le plus connu de cet élément chimique car il représente un constituant majeur de l'atmosphère terrestre. De numéro atomique 8 (${}_8\text{O}$), il existe actuellement dix-sept isotopes identifiés de cet élément chimique, de nombre de masse variant de 12 à 28, et dont seuls trois sont stables ; ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O . L'oxygène 16 représente à lui seul plus de 99.7% de l'abondance naturelle de cet élément chimique. Les autres formes isotopiques non stables n'existent pas dans la nature, elles peuvent être synthétisées par réaction nucléaire. Comme nous l'avons introduit précédemment, c'est le cas de l'oxygène 15, qui avec environ 122 secondes de demi-vie est le plus « stable » des quatorze isotopes restants dont les demi-vies sont généralement inférieures à quelques secondes (Audi et al. 2003; J.K Barbalace : Periodic Table of Elements)

I.2.1 – Principales caractéristiques de l'oxygène 15 (^{15}O)

Le tableau 3 suivant résume la plupart des caractéristiques connues de l'oxygène 15

Nucléide	Numéro atomique Z	Neutrons	Masse atomique (u)	Abondance	Demi-vie (sec)
^{15}O	8	7	15.0031	Synthétique	122.24
	Désintégration (%)	Produit de désintégration	Spin	$E\beta + \text{max}$ (keV)	Parcours moyen dans l'eau (mm)
	β^+ (100)	^{14}N	$\frac{1}{2}^-$	1720	2.5

Tableau 3 : Principales caractéristiques de l'oxygène 15

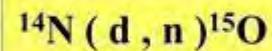
I.2.2 – Production de l'Oxygène 15 (^{15}O) par un cyclotron

De par sa demi-vie très courte (2 mins), la production d'Oxygène

^{15}O se fait généralement au sein d'un cyclotron médical, au plus proche d'une caméra TEP, pour son utilisation extemporanée.

C'est le cas au CHU de Toulouse avec un cyclotron IBA

Cyclone 10/5 situé à proximité immédiate du centre TEP. La production artificielle d' ^{15}O se fait par réaction nucléaire. Il existe plusieurs méthodes pour aboutir à cet isotope néanmoins la plus démocratisée est celle représentée ci-dessus (Cf. Equation 1) consistant à bombarder une cible d'azote gazeux (^{14}N) avec un faisceau de deutons ionisés (D-). Nous allons décrire étape par étape les différentes séquences aboutissant à cette production d' ^{15}O à l'aide du cyclotron dont nous disposons au centre TEP du CHU de Toulouse (Cf. Figure 13).



Équation 1 : Réaction la plus courante de production de l' ^{15}O

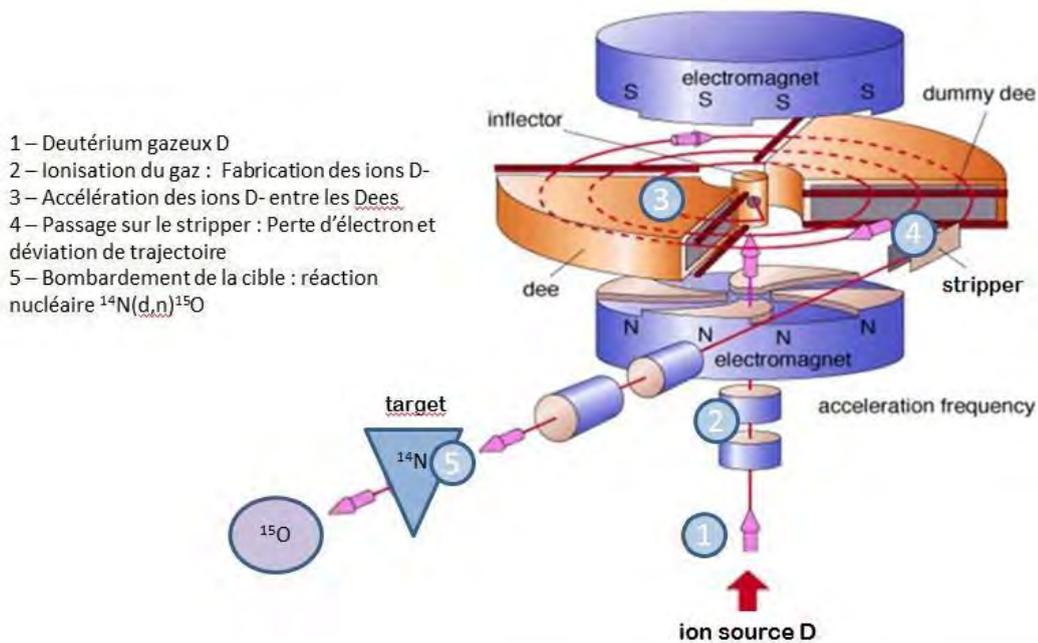


Figure 12 : Représentation schématique des différentes étapes de la production d' ^{15}O en cyclotron

✓ Production de l'ion source : Etapes 1 et 2

L'ion source est la particule chargée qui sera accélérée dans le cyclotron afin de bombarder la cible. Pour la production d' ^{15}O selon la réaction présentée par l'équation 1, il s'agit de deutérium (D ou ^2H), aussi appelé hydrogène lourd. C'est un isotope naturel de l'hydrogène présent à l'état de traces (moins de 0.015% de l'abondance naturelle de cet élément chimique (Audi et al. 2003b)) et qui se présente, à température ambiante, sous la forme d'un gaz incolore et inodore non corrosif mais particulièrement inflammable. Provenant d'une bouteille de gaz connectée au système, le deutérium est conduit jusque dans une chambre d'ionisation soumise à un champ électrique statique. Sous l'effet de ce champ, le gaz va s'ioniser et les ions produits (D^-) vont ensuite être acheminés jusque au cœur du cyclotron via le dispositif d'introduction.

✓ Accélération de l'ion source : Etape 3

Les particules chargées arrivent au centre du cyclotron avec une vitesse initiale correspondant à celle du transfert depuis la chambre d'ionisation. Elles se retrouvent dans l'espace séparant les deux « Dees » et vont alors être accélérées par le champ électrique appliqué entre ces deux demi-cylindres. Afin de confiner le trajet de ces particules, un champ magnétique est appliqué transversalement au plan où celles-ci sont en mouvement. Nous allons détailler les différentes forces mises en œuvre dans l'accélérateur de particules.

❖ Champ électrique

Entre les Dees, une tension alternative U est créée par un générateur, entraînant l'apparition d'un champ électrique \vec{E} . Les ions D^- sont alors successivement attirés par un champ électrique positif puis repoussés par un champ électrique négatif, avec accumulation d'un quantum d'énergie supplémentaire à chaque passage dans l'espace séparant les deux demi-cylindres, ce qui augmente leur vitesse selon l'Equation 2 suivante :

$$qE =$$

$$q\vec{E}$$

Équation 2 : Accélération d'une particule par un champ électrique

(q = Force électrique ; q = charge de la particule ; \vec{E} = Champ

électrique)

❖ Champ magnétique

Toujours dans l'espace « inter-Dees », les particules sont également soumises au champ magnétique produit par les deux électro-aimants placés de part et d'autre de la zone d'accélération des ions. Les ions subissent donc une force électromagnétique dite force de Lorentz introduite par l'Equation 3 suivante :

$$\vec{F}_{\text{lor}} = \vec{F}_{\text{el}} + \vec{F}_{\text{mag}}$$

$$\vec{F}_{el} = q\vec{E}$$

$$\vec{F}_{mag} =$$

$$q\vec{v} \wedge \vec{B}$$

$$\text{D'où } \vec{F}_{lor} = q\vec{E} + q\vec{v} \wedge \vec{B}$$

Équation 3 : Force de Lorentz \vec{F}_{lor} (\vec{F}_{el} = Force électrique; \vec{F}_{mag} = Force magnétique; q = charge de la particule; \vec{v} = vitesse de la particule; \vec{B} = champ magnétique)

Une fois à l'intérieur des Dees, les particules ne sont plus soumises au champ électrique mais au seul champ magnétique, qui leur impose une trajectoire circulaire de rayon R selon l'Equation 4 suivante :

$$R = \frac{mv}{qB}$$

Équation 4 : Rayon de trajectoire des particules dans un cyclotron (R= rayon; m= masse de la particule; v= vitesse de la particule, q= charge de la particule, \vec{B} = champ magnétique)

La Figure 13 ci-dessous schématise en vue planaire le mouvement des particules de deutériums dans le cyclotron lorsqu'elles sont soumises à ces différentes forces

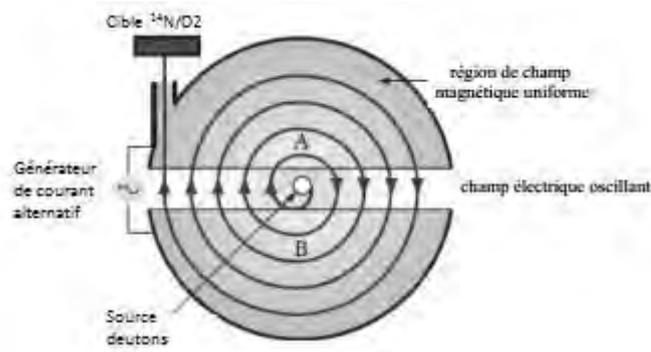


Figure 13 : Représentation planaire du cyclotron durant la production d'oxygène 15

❖ Vide

Il est important qu'aucune autre molécule ne vienne interagir avec les particules accélérées. Pour éviter que cela se produise, la zone d'accélération des ions est soumise à l'action combinée de deux pompes à vides, pour obtenir un vide poussé inférieur à 4×10^{-5} mbar.

✓ Extraction du faisceau de deutons : Etape 4

Une fois les particules de deutérium ionisées (D-) accélérées, les électrons périphériques de ces ions doivent être éliminés de manière à ne conserver que le deuton. Ce processus est rendu possible par le passage du faisceau au travers d'une très fine feuille de carbone appelée « stripper », capable de stopper les électrons tout en laissant passer les deutons (Cf. Figure 14). Le faisceau est défléchi sur une dernière trajectoire le focalisant jusqu'à la cible.

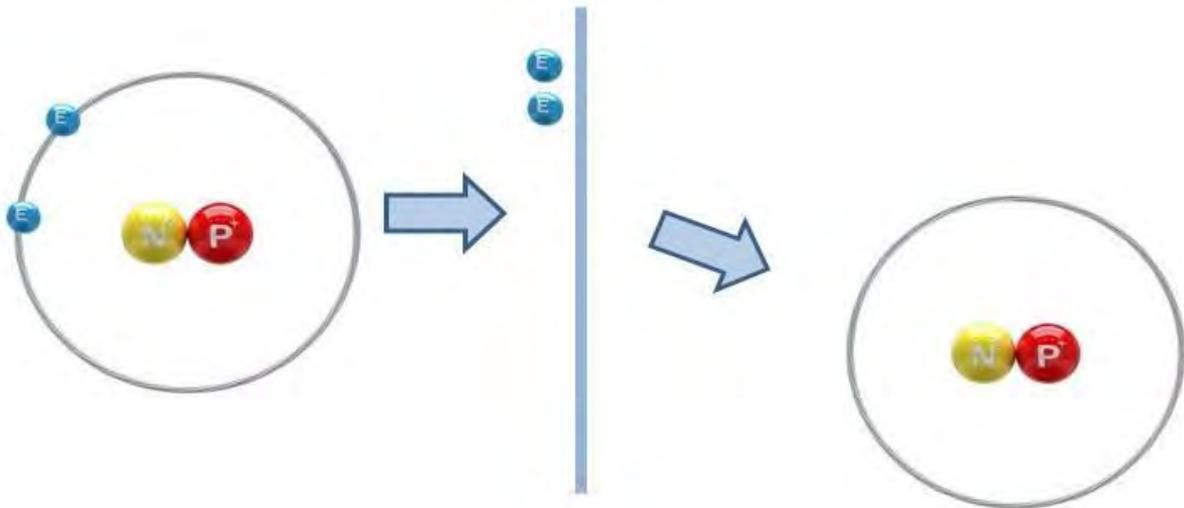


Figure 14 : Electrons séparés du noyau deuteron par le stripper avant bombardement de la cible

- ✓ Bombardement de la cible : Etape 5
- ✓ Au final les particules sont accélérées jusqu'à disposer d'une énergie d'approximativement 5 MeV pour un courant sur cible d'environ 5 à 10 μA . Une fois passées au travers du stripper, elles sont projetées sur une cible conique en aluminium parcourue par un mélange azote (99%)/oxygène (1%) à un débit de 500ml/min. La cible est irradiée en continue ce qui permet la production d'oxygène 15 gazeux à un débit constant.

Celui-ci peut être utilisé à l'état gazeux par inhalation ou bien, grâce à un appareillage spécifique, par voie injectable sous forme d'eau marquée à l'oxygène 15 couramment symbolisée par $[\text{}^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ou $\text{H}_2\text{}^{15}\text{O}$. Cette eau radiomarquée est ensuite administrée en extemporané au patient préalablement installé dans la caméra TEP.

I.2.3 – Production de l'eau injectable marquée à l' ^{15}O

Nous venons de détailler la première phase de la production d' $\text{H}_2\text{}^{15}\text{O}$ consistant à former de l' ^{15}O à l'état gazeux grâce au cyclotron. Nous allons maintenant aborder dans cette partie les étapes suivantes, se déroulant hors accélérateur de particules, et telles qu'elles ont lieu dans nos conditions au centre TEP du CHU de Toulouse, afin d'aboutir à l' $\text{H}_2\text{}^{15}\text{O}$ finale injectable à l'Homme. La figure 15 ci-dessous résume les différentes étapes qui sont détaillées par la suite.

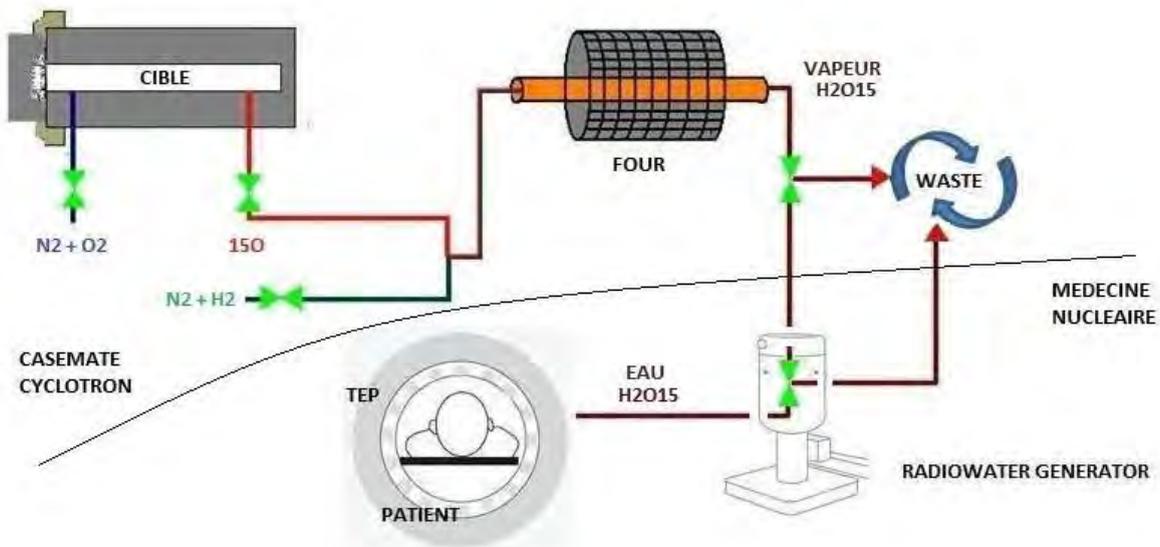


Figure 15 : Schéma des différentes étapes depuis l'obtention du ^{15}O en cyclotron jusque la production d'eau H_2^{15}O injectable

✓ Production de vapeur [^{15}O] H_2O :

La vapeur d'eau O^{15} est créée en mélangeant le gaz irradié de la cible avec un mélange d'azote (95%) et d'hydrogène (5%) (N_2 / H_2) dans un four à 700-800 ° C. Le débit de gaz O^{15} provenant de la cible et le débit de gaz N_2 / H_2 sont commandés par deux débitmètres séparés (Cf. Figure 16). Toutes les lignes de transfert entre la cible et le module de vapeur d'eau O^{15} sont en acier inoxydable.

Au niveau de la casemate du cyclotron, il existe une boucle de décroissance (« Waste » sur la Figure 15) dans laquelle peut être envoyé le gaz radioactif produit. Le principe de cette boucle est que le temps de parcours du gaz à l'intérieur soit suffisamment long pour que, lorsqu'il s'échappe de celle-ci, il ne soit plus radioactif. Une vanne permet d'envoyer le gaz produit soit vers cette boucle de décroissance soit vers le générateur d'eau radiomarquée.

Une fois la vapeur d'eau produite par le four, elle est transférée par un capillaire au niveau de la salle caméra dans le module de production d'eau injectable (« Radiowater generator » sur la figure 17).

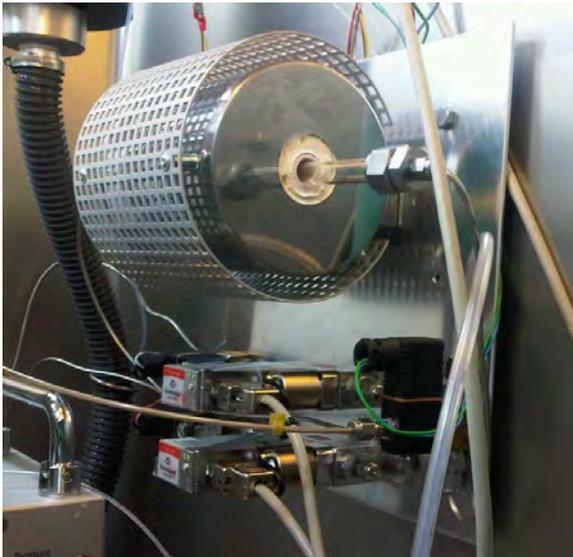


Figure 17 : Le four et les 2 débitmètres



Figure 16 : Le générateur d'eau radiomarquée Hidex positionné au pied de la caméra TEP, dans les conditions d'utilisation

Le transfert de la vapeur d' H_2^{15}O au générateur d'eau radiomarquée s'effectue par une ligne blindée de 20 mètres. Cette ligne de transfert est composée d'un tube en fluoropolymère de type éthylène propylène fluoré (FEP) d'un diamètre interne de 2mm. C'est un tube transparent flexible et très résistant présentant l'avantage d'être utilisable dans des conditions de pression et de température élevées. Deux lignes ont été installées sur le module de production d'eau ; l'une est dédiée à la vapeur radioactive d' H_2^{15}O provenant du four (« Vapour tube » Cf. Figure 18), l'autre est utilisée comme « ligne d'évacuation » ; le gaz radioactif non piégé par le générateur d'eau radiomarquée retourne au cyclotron (« Waste gas tube » Cf. Figure 18).

✓ Production d'eau $[\text{}^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$:

❖ Description de l'appareillage utilisé

Le système utilisé pour produire l' H_2^{15}O injectable est un générateur d'eau radiomarquée de la marque Hidex (Finlande) (*Hidex Radiowater Generator*). Il est constitué d'un compartiment cylindrique blindé (aussi appelé module d'injection) dans lequel est produite l'eau radiomarquée. Celui-ci est monté sur un socle permettant le déplacement de l'appareil grâce à un système d'air comprimé. A proximité immédiate du module d'injection est placé un pied de potence à perfusion sur lequel est suspendu du sérum physiologique (NaCl 0.9%) connecté, via une pompe à perfusion, au générateur Hidex et qui servira à la production de l' H_2^{15}O injectable. L'unité de commande du générateur se compose d'une unité centrale, d'un clavier, d'un écran et de deux détecteurs. Ce système utilise des détecteurs à scintillation qui sont couplés à des tubes photomultiplicateurs par l'intermédiaire de câbles à fibres optiques (Cf. Figure 18).

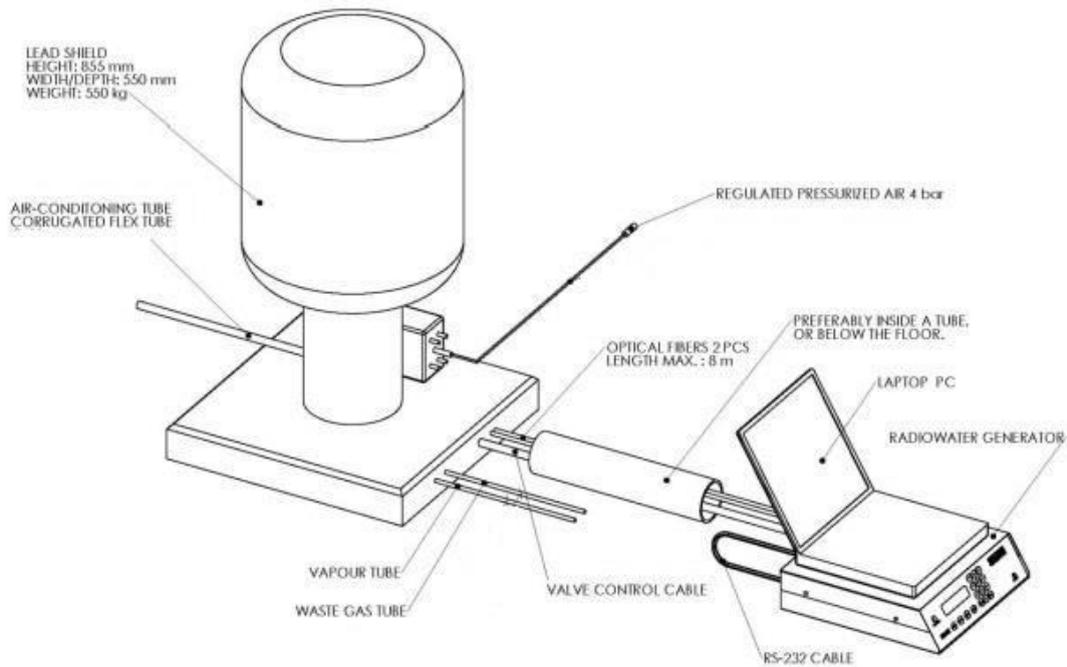


Figure 18 : Schéma du générateur d'eau marquée à l'O15 Hidex et ses principales connectiques (hors injection patient)

Ces détecteurs seront positionnés sur les tubulures patient et déchets (ou waste) et permettront de visualiser à chaque instant l'activité qui y transite. Le module d'injection est également équipé de vannes à air comprimé permettant le contrôle des flux de NaCl 0.9% et d' $H_2^{15}O$ injectable au sein de l'appareil. Le sommet du module d'injection s'ouvre afin d'accéder au compartiment de diffusion ou est produite l'eau radiomarquée. Cet espace accueille un kit de diffusion (ou chambre de diffusion) stérile jetable, raccordé aux différents canaux et inséré dans le module d'injection avant chaque patient (Cf. Figure 19 – Image de droite). Les perfusions d'eau marquée et les injections en bolus sont pilotées via le clavier de l'unité de commande, ainsi que les réglages et les limites de sécurité (Cf. Figure 19 – Image de gauche). Le générateur dans la salle de TEP est blindé pour protéger le personnel de l'exposition à la radioactivité.

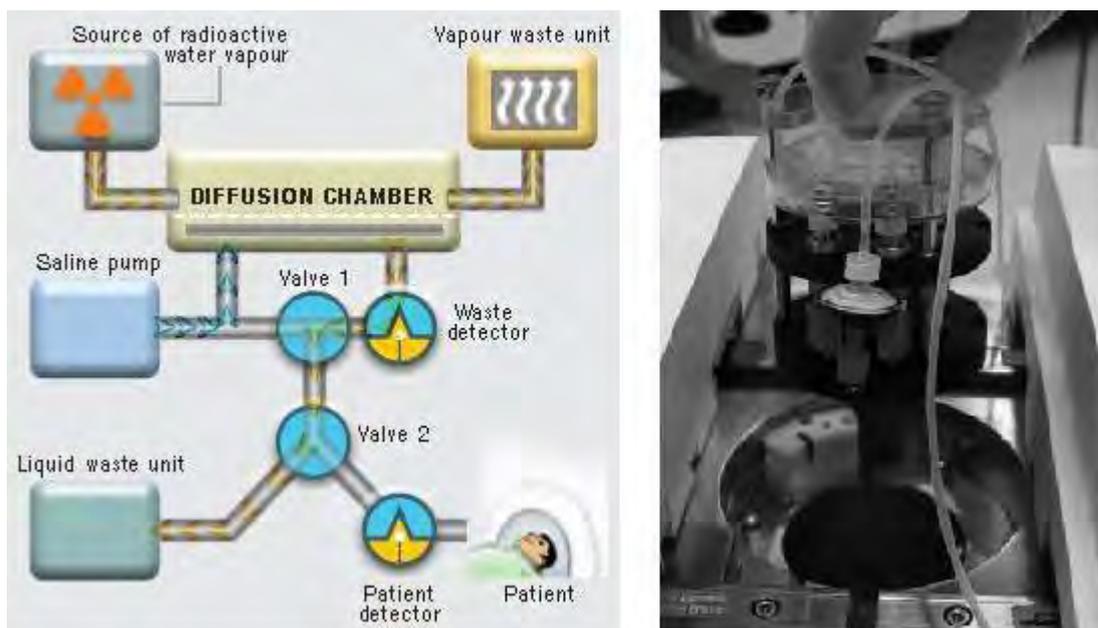


Figure 19 : A gauche : Le pilotage de la production d' H_2O^{15} depuis l'ordinateur dédié
A droite : La chambre de diffusion stérile extraite du module d'injection

❖ Le processus de diffusion

La figure 20 suivante est une adaptation d'un schéma extrait du dépôt de brevet en 2000 par Hidex Oy concernant un premier appareillage pour la préparation de solution aqueuse radioactive. La chambre de diffusion (14) comporte deux membranes (14a) et (14b), qui séparent la phase gazeuse (40) de la phase liquide (41). La membrane supérieure (14a) qui est en contact avec la phase gazeuse (40) est une membrane hydrophobe, et la membrane inférieure (14b) qui est en contact avec la phase liquide (41) est une membrane hydrophile. La solution de chlorure de sodium stérile est fournie par une pompe à perfusion que nous avons décrite précédemment et arrive côté solution (41) de la chambre de diffusion. La vapeur d'eau radioactive qui a pénétré dans la membrane (14a) va se condenser et se mélanger avec la solution saline stérile dans l'espace entre les membranes (14a) et (14b) de la chambre de diffusion. La membrane hydrophile (14b) empêche efficacement la pénétration des gaz, et ceux-ci sont évacués en tant que gaz résiduels (« Waste Gas »). La solution saline radioactive est libérée via la vanne (16), après quoi elle est dirigée par le clapet (18) vers le patient préalablement installé sous la caméra TEP, ou vers la boucle de décroissance (22), s'il n'y a pas de patient à examiner, et est récupérée dans un récipient sous le module d'injection (« Waste Solution ») (Sipila et al. 2005).

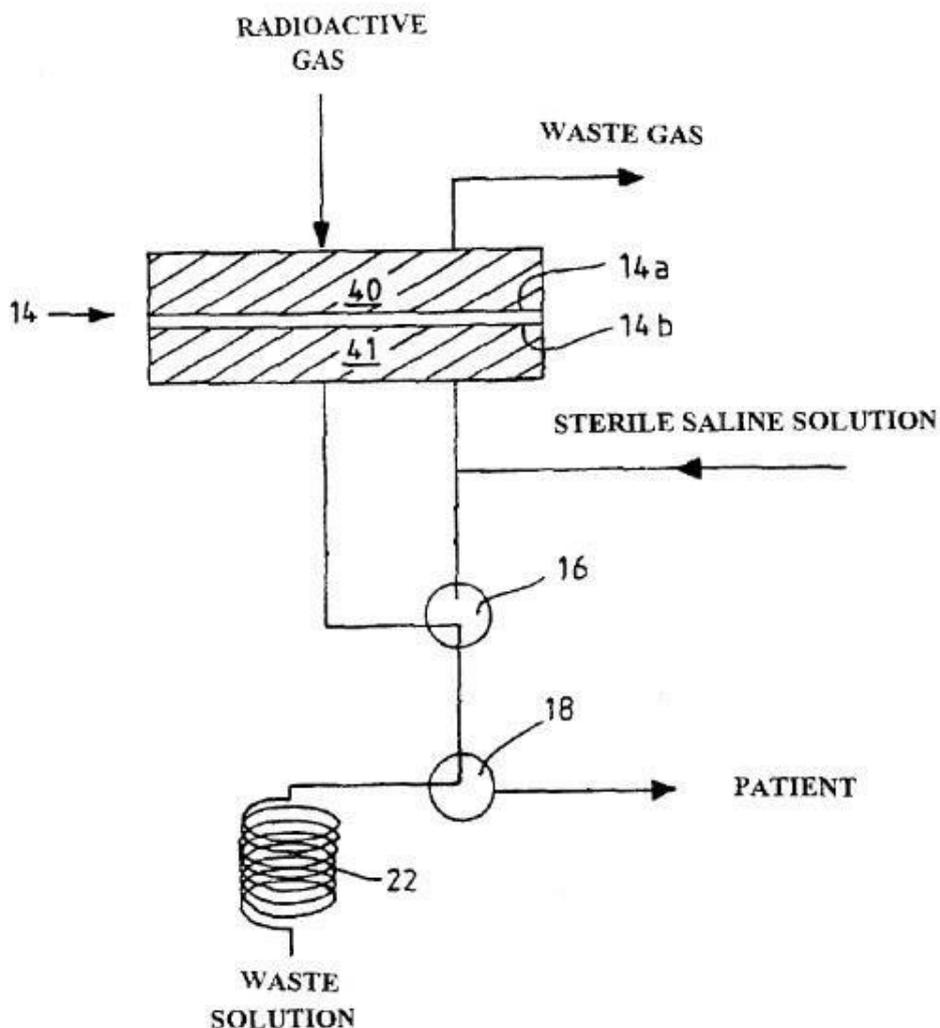


Figure 20 : Représentation schématique du module de diffusion au sein d'un générateur d'eau radiomarquée Sipila et al. 2005

I.2.4 – Utilisation de l'¹⁵O en TEP

L'oxygène 15 est synthétisé pour la première fois au cours des années 1930, dans les suites de la découverte de la radioactivité artificielle par Frédérique et Irène Joliot-Curie en 1934. A cette époque les méthodes de détections scintigraphiques sont quasi-inexistantes. Dans l'étude du débit sanguin cérébral ou DSC (en anglais : *Cerebral Blood Flow* ou CBF) dont l'¹⁵O deviendra par la suite un outil majeur, des chercheurs de l'université de Pennsylvanie, Seymour S Kety et Carl F Schmidt, mettent en place dès 1945 un modèle, amélioré plusieurs fois par la suite, de mesure du CBF par inhalation de protoxyde d'azote (N₂O) (Kety and Schmidt 1948). Basé sur le principe de Fick qui admet que la quantité de gaz échangée dans un organe est égale à la différence de quantité entre l'entrée et la sortie du gaz fixé sur le sang, cette méthode dite « Kety-Schmidt » est un pilier de la recherche sur le DSC et autres paramètres tels que le volume sanguin cérébral ou encore la consommation cérébrale d'oxygène, sur laquelle se sont basées par la suite les travaux en imagerie TEP dans ce domaine (Matthews, Matthews, and Eyre 1999; Yokoi et al. 1990; Vibert JF 2007).

A partir de 1975, le développement de la tomographie par émission de positons est en plein essor et permet d'obtenir des images et résultats d'une précision sans précédent (Hoffman, Phelps, and Huang 1983). L'oxygène 15 est alors utilisé en inhalation de dioxyde de carbone (C¹⁵O₂) qui est naturellement converti en H₂¹⁵O dans les poumons par l'anhydrase carbonique ou bien directement en injection intraveineuse d'eau marquée à l'oxygène 15 (H₂¹⁵O) afin de déterminer le DSC global mais aussi des débits sanguins cérébraux régionaux ou DSCR (*Regional Cerebral Blood Flow* ou rCBF) (Huang et al. 1983). Ainsi les principales bases de la connaissance actuelle sur les caractéristiques du DSC, des DSCR et de la consommation en oxygène du cerveau ont été introduites dans les années 1980 (Phelps, Mazziotta, and Huang 1982; Ter-Pogossian and Herscovitch 1985; Raichle et al. 1983); L'oxygène 15 a ainsi participé à déterminer que, chez un sujet adulte sain en position allongé, le cerveau reçoit 16% du sang éjecté par le ventricule gauche et que celui-ci utilise au repos environ 20% de l'oxygène consommé par l'organisme entier. Le DSC est en moyenne de 50 à 55ml/min/100g de substance cérébrale, soit un débit de 700 à 750 ml/mn pour l'ensemble du cerveau. La consommation d'oxygène moyenne au repos est de 45ml/min avec une consommation de la substance grise environ 4 fois plus importante que la substance blanche. De manière surprenante, il n'existe aucune variation significative de la consommation d'oxygène cérébrale globale chez un individu selon qu'il soit entrain de dormir ou d'effectuer un travail intellectuel intense. Cette consommation reste particulièrement constante à l'échelle de l'encéphale tout entier mais va pouvoir varier, et le DSC être redistribué, en fonction des besoins locaux ; par exemple, la stimulation de la rétine par une série de flashes lumineux augmente le DSCR dans les aires visuelles du cortex occipital (Vibert JF 2007).

L'oxygène 15 devient alors dans ce contexte un formidable outil dans l'étude de l'activation des aires cérébrales corrélée à toutes les situations physiologiques ou pathologiques de l'organisme humain. Travaux sur le fonctionnement de la mémoire (Andreasen et al. 1995; Kim et al. 2002; Schumacher et al. 1996; Raboyeau et al. 2004), sur les mécanismes physiopathologiques liés à des lésions cérébrales traumatiques (LCT) (Veenith et al. 2016; Kawai et al. 2008) ou encore études sur les troubles psychiatriques en relation avec diverses

maladies (Mantoulan et al. 2011) pour ne citer que quelques-uns des innombrables axes de recherches concernés. L'oxygène 15 a donc grandement participé à « cartographier » le

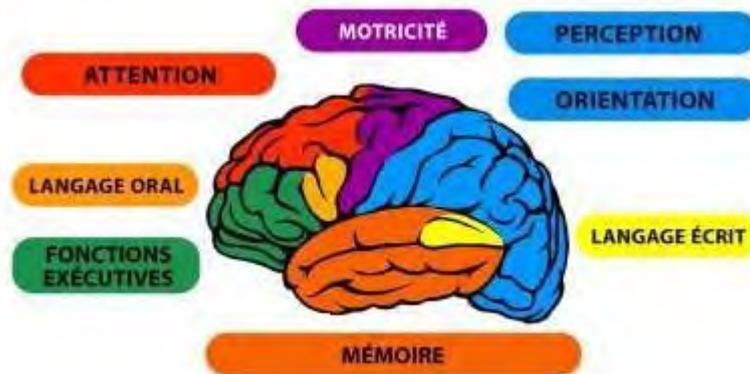


Figure 21 : Schéma simplifié des grandes fonctions cérébrales

cerveau (Cf. Figure 21). L'étude du débit sanguin à l'aide d'eau marquée à l' ^{15}O ne concerne pas seulement le cerveau mais a également été appliqué aux autres organes du corps humain, et en particulier le cœur avec la mesure de divers paramètres tels que le débit sanguin myocardique (DSM) (en anglais : *Myocardial Blood Flow* ou MBF), le volume sanguin artériel, la fraction de tissu perfusé (Iida et al. 1995; Lubberink et al. 2010).

D'autres modalités d'imageries ont par ailleurs vu le jour et peuvent être utilisées dans l'évaluation du débit sanguin cérébral, telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) (Vakil et al. 2013) et la tomographie de perfusion ou d'inhalation au Xenon (Bidabé et al. 1990). Les avantages et inconvénients de l'utilisation de ces différentes techniques ont par exemple été évalués dans la mesure du débit sanguin cérébral chez des patients présentant des lésions cérébrales traumatiques (Rostami, Engquist, and Enblad 2014). La tomographie d'inhalation au Xenon permet une appréciation rapide et fiable du DSC et peut être mis en place de manière ambulatoire ce qui en fait une technique de choix pour les situations d'urgences neurovasculaires, néanmoins elle est quantitativement moins performante que l'imagerie TEP.

Apparue dans les années 1990, l'IRMf permet d'obtenir des résultats similaires à l'imagerie TEP, avec des résolutions spatiale et temporelle légèrement meilleures tout en s'affranchissant de la nécessité d'utiliser un radionucléide β^+ avec toutes les contraintes associées (cyclotron, installation, demi-vie courte, irradiation). Néanmoins l'IRMf reste elle aussi quantitativement moins performante que l'imagerie TEP et de nombreuses études réalisées en techniques d'IRM BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) ou ASL (*Arterial Spin Labeling*) sont fréquemment comparées à des mesures obtenues en TEP ^{15}O pour juger de leur pertinence (Fierstra et al. 2018; Fan et al. 2016; van Golen et al. 2014).

Ainsi, bien que l' ^{15}O reste le standard de référence dans l'étude du débit sanguin cérébral ou cardiovasculaire en général, l'utilisation de l' H_2^{15}O en TEP s'est raréfiée. Son usage est désormais plutôt restreint aux centres déjà équipés d'un cyclotron médical, dans des protocoles de recherche clinique, parfois en complément de l'IRMf (Miller-Thomas and Benzinger 2017) ou chez des patients contre indiqués à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.

II – Aspects réglementaires

II.1 – Contexte réglementaire relatif aux médicaments radiopharmaceutiques

Selon l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP), un médicament radiopharmaceutique est défini comme « tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales » (*Code de la santé publique - Article L5121-1*).

Du fait de leur nature radioactive, les radiopharmaceutiques sont soumis à une double réglementation :

- celle qui régit les médicaments et leur préparation dont les autorités compétentes sont l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et les Agences Régionales de Santé (ARS),
- celle des radioéléments dont les autorités compétentes sont l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) et l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN),

avec pour conséquence un double référentiel législatif, réglementaire et normatif, ainsi que des contraintes spécifiques à toutes les étapes de leur circuit (Cf. Figure 22).

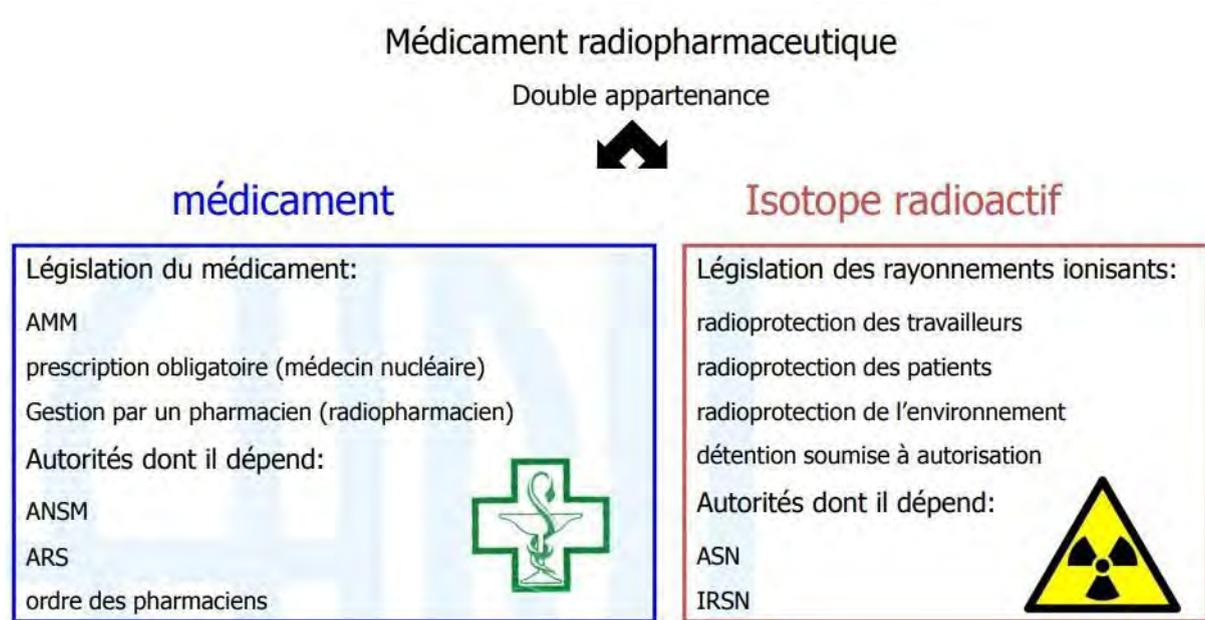


Figure 22 : La double législation des médicaments radiopharmaceutiques (Guilloux V et Blanc-Béguin F 2013)

Par analogie avec le médicament radiopharmaceutique, le service de radiopharmacie d'un établissement de santé proposant une spécialité de médecine nucléaire dispose d'une appartenance double ; il fait partie intégrante de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) dont il constitue un processus à part entière tandis que son activité est entièrement dédiée au service de médecine nucléaire, regroupant l'ensemble des applications médicales utilisant des sources radioactives non scellées.

L'intégralité des aspects réglementaires entourant les radiopharmaceutiques qui seront décrits par la suite sont basés sur les trois principes fondamentaux suivants, introduits par l'article L1333-2 du CSP :

1° **Le principe de justification**, selon lequel une activité nucléaire ne peut être entreprise ou exercée que si elle est justifiée par les avantages qu'elle procure sur le plan individuel ou collectif, notamment en matière sanitaire, sociale, économique ou scientifique, rapportés aux risques inhérents à l'exposition aux rayonnements ionisants auxquels elle est susceptible de soumettre les personnes ;

2° **Le principe d'optimisation**, selon lequel le niveau de l'exposition des personnes aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités, la probabilité de la survenue de cette exposition et le nombre de personnes exposées doivent être maintenus au niveau le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre, compte tenu de l'état des connaissances techniques, des facteurs économiques et sociétaux et, le cas échéant, de l'objectif médical recherché ;

3° **Le principe de limitation**, selon lequel l'exposition d'une personne aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ne peut porter la somme des doses reçues au-delà des limites fixées par voie réglementaire, sauf lorsque cette personne est l'objet d'une exposition à des fins médicales ou dans le cadre d'une recherche mentionnée au 1° de l'article [L. 1121-1](#).

II.1.1 – Détention et utilisation de sources radioactives

✓ ASN

La détention et l'utilisation de sources radioactives est soumise à une demande d'autorisation auprès de l'Autorité de Sureté Nucléaire, tel que défini par l'article R1333-17 du CSP. Celle-ci reçoit les déclarations, procède aux enregistrements et accorde les autorisations (Article L1333-8). Préalablement à la délivrance de l'autorisation, elle peut solliciter l'avis de l'IRSN et/ou de l'ANSM.

Le responsable de l'activité nucléaire, qui est un médecin qualifié en médecine nucléaire, doit faire parvenir à l'ASN un dossier justificatif composé d'un formulaire de « demande d'autorisation de détention et d'utilisation de sources scellées et non scellées dans le cadre d'une activité de médecine nucléaire et/ou de biologie médicale incluant la recherche biomédicale » ainsi que des informations générales sur l'établissement, l'organisation de la radioprotection et des informations détaillées sur les sources de rayonnements ionisants, l'installation les abritant et les équipements de radioprotection mis en œuvre. Il doit également mentionner la ou les personne(s) compétente(s) en radioprotection (PCR) du service qui participe(nt) par ailleurs à la constitution du dossier (Article R4451-112).

Lorsque l'autorisation est accordée, l'ASN en informe l'ANSM.

✓ IRSN

Une fois l'autorisation de détention délivrée par l'ASN, chacun des radionucléides présents dans le dossier de demande doit faire l'objet d'un enregistrement auprès de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN). Cet enregistrement s'effectue par un formulaire spécifique numéroté (Art. R.1333-47 du CSP) et, pour un radionucléide et un fournisseur donnés, un numéro IRSN unique est attribué. L'utilisation du radioélément ne pourra se faire que selon les conditions fixées par le dossier ayant été accordé par l'ASN. Celui-ci précise par ailleurs l'activité nucléaire maximale pouvant être présente à un moment donné dans le service de médecine nucléaire, activité qui a été déterminée en fonction des besoins du service. Conformément à l'article R 1333-50 du CSP, le détenteur de l'autorisation doit être en mesure de justifier de l'origine et de la destination des radionucléides présents dans son service. L'inventaire des sources scellées et non scellées doit être tenu à jour, l'IRSN établissant à l'aide de ces données un inventaire national.

✓ ANSM

Dans le cadre de la réglementation des préparations pharmaceutiques dont font partie les médicaments radiopharmaceutiques, l'ANSM a élaboré des référentiels de bonnes pratiques ; Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain (BPF) et Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) pour les préparations réalisées en pharmacies hospitalières et de ville lorsqu'il n'existe pas de médicament adapté ou que le médicament est indisponible. BPF et BPP constituent des ouvrages de référence opposables et présentent notamment des textes spécifiques aux MRP ainsi que les exigences attendues inhérentes à la gestion de ces médicaments. Conformément aux BPP, la gestion des MRP est sous la responsabilité d'un radiopharmacien par délégation du pharmacien gérant de la PUI de l'établissement (9.1.3 BPP).

✓ ARS

L'article R.5129-8/9 du CSP décrit la mission de préparation des médicaments radiopharmaceutiques comme une activité de la Pharmacie à usage intérieur (PUI) soumise à autorisation, laquelle est délivrée par le directeur général de l'ARS concernée après avis de l'Ordre national des pharmaciens et sous réserve que la PUI justifie de moyens en locaux, personnel et équipements spécifiques à la réalisation de cette activité

II.1.2 – Règlementation spécifique aux locaux

La radiopharmacie dispose de locaux techniques, le plus souvent au sein même du service de médecine nucléaire, permettant la livraison, la détention et la préparation des médicaments radiopharmaceutiques ainsi que leur contrôle avant libération. Elle doit également disposer de locaux pour la gestion des déchets radioactifs.

L'agencement du secteur de médecine nucléaire doit suivre la décision n°2014-DC-0463 de l'ASN fixant les règles techniques minimales de conception, d'exploitation et de maintenance auxquelles doivent satisfaire les installations de médecine nucléaire in vivo, y compris dans leurs aspects de recherche biomédicale.

L'agencement des locaux doit être optimisé aux activités prévues par le service tout en prenant en compte les risques d'exposition aux rayonnements ionisants des patients et des différents professionnels de santé évoluant dans le service. Ces locaux sont donc inaccessibles au public et aux travailleurs non concernés, leur accès est limité aux seules personnes associées à l'exercice de l'activité nucléaire et aux patients et aux accompagnants dont la présence est justifiée.

L'entrée dans des locaux susceptibles de renfermer des radioéléments est identifiée par une signalisation appropriée de radioprotection (trèfles de différentes couleurs) et d'hygiène aisément visible, permanente et conforme aux exigences de l'arrêté du 15 mai 2006 relatif aux conditions de délimitation et de signalisation des zones surveillées et contrôlées (Légifrance 2006).

La figure 23 ci-après représente un exemple d'agencement, proposé par l'institut national de recherche et de sécurité (INRS), répondant aux exigences réglementaires attendues pour un service de médecine nucléaire.

L'article R4451-18 du code du travail décrit les critères définissant le zonage encadrant les locaux disposant de sources de rayonnement ionisants, on parle de :

- Zone surveillée, dès lors que les travailleurs sont susceptibles de recevoir, dans les conditions normales de travail, une dose efficace dépassant 1mSv par an.
- Zone contrôlée, dès lors que les travailleurs sont susceptibles de recevoir, dans les conditions normales de travail, une dose efficace dépassant 6mSv par an.

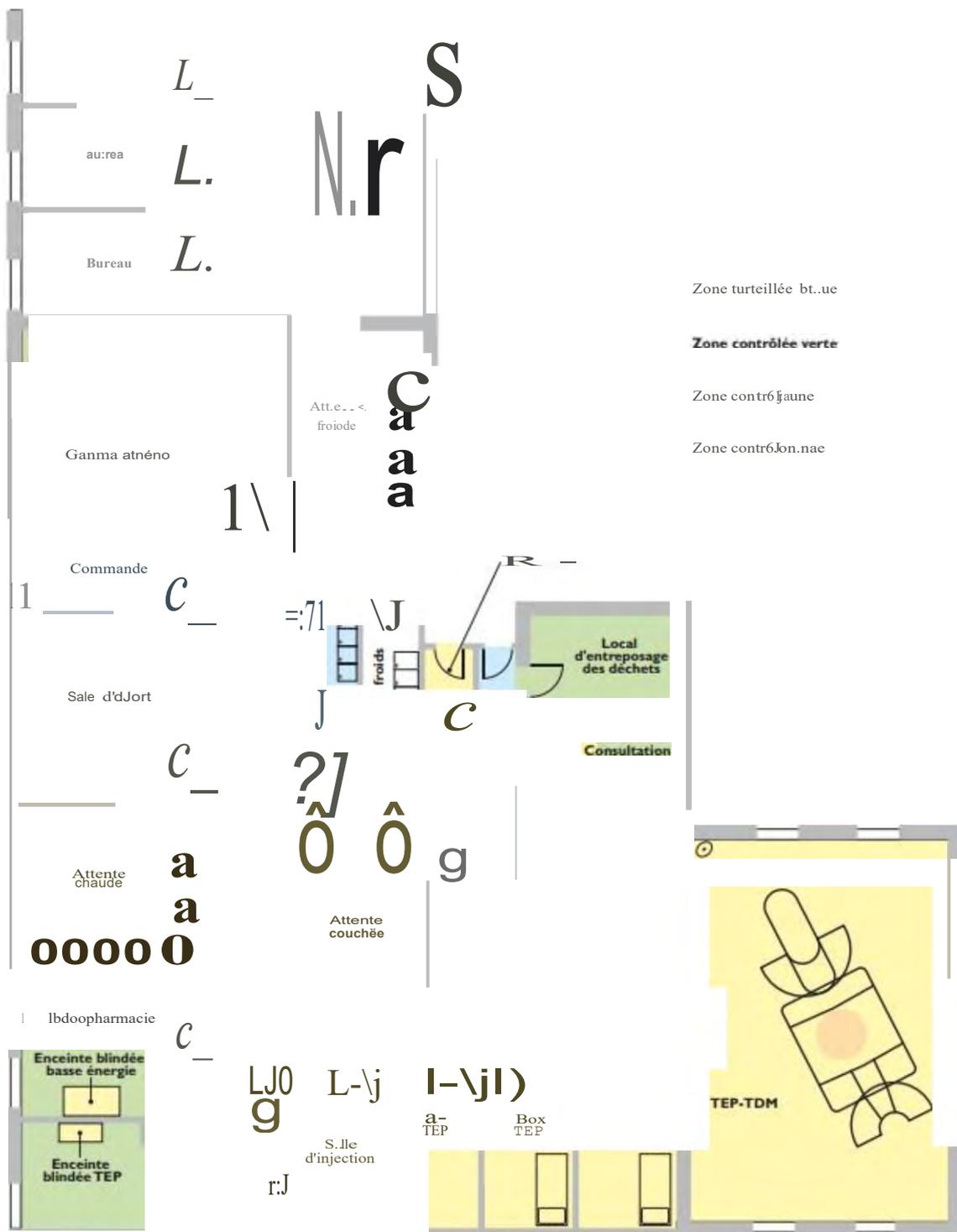


Figure 23: Proposition de zonage d'un service de médecine nucléaire diagnostique comportant une unité TEP-TOM (« Médecine nucléaire. TEP au fluor 18- Article de revue- INRS » 2012)

En zone contrôlée, il existe des délimitations complémentaires de zones spécialement réglementées en fonction de valeurs d'expositions fixées par l'arrêté du 15 mai 2006 (Cf. Figure 24).

Par ailleurs, l'ensemble des locaux du secteur de médecine nucléaire *in vivo* doit être ventilé par un système de ventilation indépendant du reste du bâtiment. Si la décision récente de l'ASN n'impose plus un taux de renouvellement horaire de l'air, le recyclage de l'air extrait des locaux du secteur de médecine nucléaire *in vivo* est, lui, interdit.

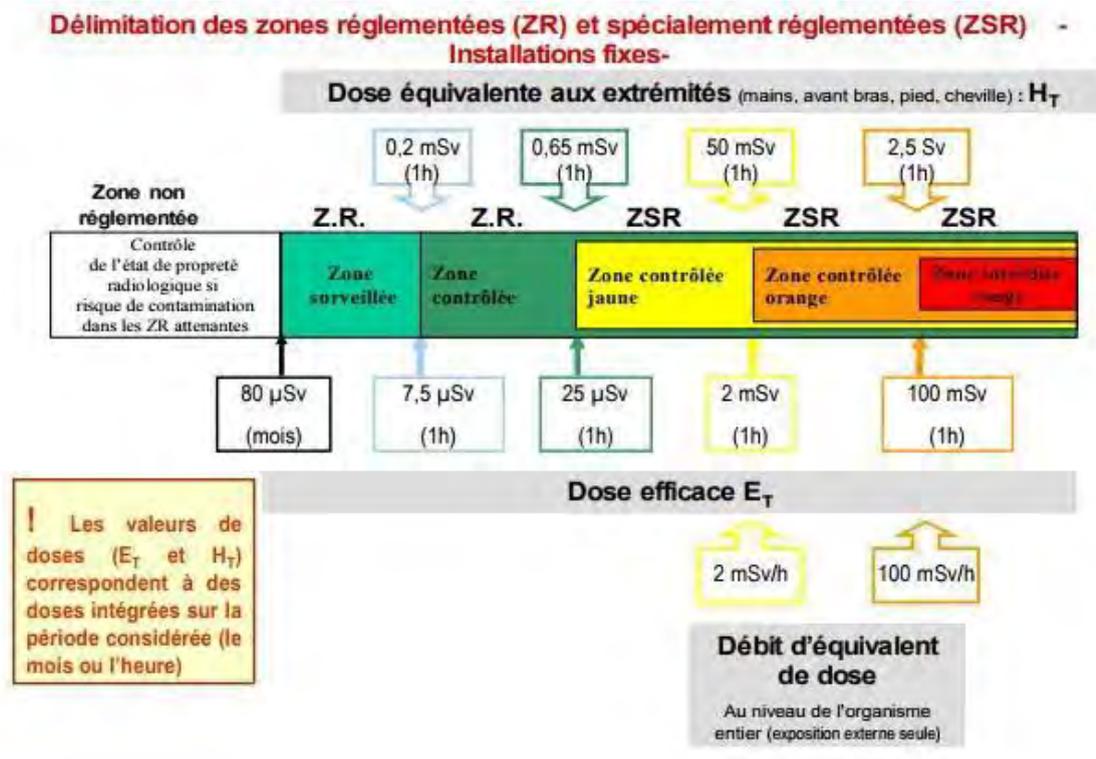


Figure 24 : Critères de délimitation des zones réglementées (Circulaire DGT/ASN n°1 2008)

II.1.3 – Radioprotection

La protection contre les effets néfastes avérés des rayonnements ionisants chez l'Homme et son environnement est un enjeu crucial en médecine nucléaire. L'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques nécessite en effet des précautions particulières dont l'objectif est la protection optimale du personnel, des patients, du public et de l'environnement en général.

Comme nous l'avons vu précédemment c'est l'ASN, via l'autorisation de détention et d'utilisation des sources de rayonnements ionisants qui surveille la bonne mise en œuvre des modalités de radioprotection au sein des services de médecine nucléaire, effectuant notamment des inspections de leurs installations.

L'article L1333-7 du CSP positionne le responsable de l'activité nucléaire du service comme un acteur principal dans la mise en œuvre de cette radioprotection. Il met en place un système d'enregistrement et d'analyse des événements pouvant conduire à une exposition accidentelle

ou non intentionnelle des personnes aux rayonnements ionisants. Ce système est proportionné à la nature et à l'importance des risques encourus. Par ailleurs, les événements susceptibles de conduire à une situation d'urgence radiologique sont déclarés sans délai par le responsable de l'activité nucléaire au représentant de l'Etat dans le département et à l'ASN (Article L1333-7 du CSP ; Article L1333-13 du CSP). Outre le responsable de l'activité nucléaire du service, il existe d'autres acteurs de la radioprotection (médecin du travail, personne compétente en radioprotection, personne spécialisée en radiophysique médicale...) qui travaillent en concertation et collaboration permanente, sous la responsabilité de l'employeur et/ou du chef d'établissement.

✓ La Personne Compétente en Radioprotection (PCR)

Dès lors que la présence, la manipulation, l'utilisation ou le stockage de source radioactive scellée ou non scellée entraîne un risque d'exposition dans un établissement, l'employeur se doit de désigner au moins une personne compétente en radioprotection (Code Du Travail - Article R4456-1, vol.R4456-1 2010). Celle-ci est désignée par l'employeur après avis du Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT).

Celle-ci est titulaire d'un certificat délivré à l'issue d'une formation à la radioprotection dispensé par des organismes accrédités.

Les missions de la PCR sont décrites par les articles R4451-110 à 113 du code du travail et comprennent sans toutefois s'en limiter :

- La participation à la constitution du dossier de demande d'autorisation des sources de rayonnements que nous avons déjà abordé précédemment.
- L'évaluation préalable de la nature et de l'ampleur du risque encouru par les travailleurs exposés.
- La définition des objectifs collectifs et individuels de dose pour les opérations prévues dans le service ainsi que les mesures de protection adaptées à mettre en œuvre.
- La participation au zonage des locaux surveillés et contrôlés et sur les règles particulières qui s'y appliquent.
- La participation à la formation de radioprotection des travailleurs exposés.
- La réalisation des contrôles techniques de radioprotection ainsi que le suivi des résultats des dosimétries actives.
- La participation à la gestion des situations d'urgences.

✓ La Personne Spécialisée en Radiophysique Médicale (PSRPM)

La PSRPM est généralement appelée physicien médical ou radiophysicien. Ses missions sont encadrées par l'arrêté du 6 décembre 2011 relatif à la formation et aux missions de la PSRPM.

C'est elle qui s'assure que les équipements, les données et procédés de calcul utilisés pour déterminer et délivrer les doses et activités administrées au patient dans les procédures d'exposition aux rayonnements ionisants sont appropriés et utilisés selon les dispositions

prévues dans le code de la santé publique (Arrêté Du 6 Décembre 2011 du CSP). Elle joue un rôle important dans la radioprotection du patient et de son entourage en :

- Procédant à l'estimation de la dose reçue par le patient au cours des procédures diagnostiques réalisées.
- Contribuant à l'élaboration de conseils donnés en vue de limiter l'exposition des patients et de leur entourage. A ce titre, elle apporte des informations utiles pour estimer la dose délivrée à son entourage et au public par un patient à qui a été administré un MRP.

✓ Radioprotection du personnel

Il convient de protéger les travailleurs des rayonnements ionisants en évaluant leurs risques d'exposition. Le classement du personnel en catégorie A ou B (Cf. Tableau 4) sera défini après étude de poste par l'employeur en tenant compte de l'avis du médecin du travail et de la PCR. Les professionnels travaillant en zones règlementées suivent une formation de radioprotection, au moins tous les 3 ans, adaptée aux risques auxquels ils peuvent être confrontés, généralement supervisée par la PCR sous la responsabilité de l'employeur.

Le personnel exerçant en zones règlementées fait l'objet d'un suivi dosimétrique, dont le recueil et la centralisation des informations individuelles d'exposition sont effectuées par l'IRSN (Arrêté Du 30 Décembre 2004).

Conformément aux textes en vigueur, le suivi dosimétrique du personnel est individuel et nominatif, il s'effectue à l'aide :

- D'une dosimétrie dite « passive » portée à la poitrine ou à la ceinture.
- D'une dosimétrie dite « active » ou « opérationnelle » obligatoire en zone contrôlée.
- Eventuellement d'un dosimètre complémentaire pour les parties du corps les plus exposées telle que la bague dosimétrique portée lors de la préparation des médicaments radiopharmaceutiques.

Un contrôle de non contamination radiologique doit être effectué au minimum à chaque sortie de zone contrôlée grâce à des détecteurs spécifiques opérationnels placés au niveau de l'accès aux locaux.

Les travailleurs classés en catégorie A et B font l'objet d'une surveillance médicale renforcée comprenant au moins un examen médical par an (Article R4454-3 du Code du Travail).

Tissu ou organes exposés	Catégorie A	Catégorie B	Public	16-18 ans	Femmes enceintes
Corps entier	20 mSv	6mSv	1 mSv	Ne peuvent être exposés à des travaux requérant un classement en catégorie A	L'exposition du fœtus ne dépasse pas 1 mSv entre la date de déclaration de la grossesse au médecin du travail et la date de l'accouchement
Cristallin	150 mSv	50mSv	15 mSv		
Peau	500 mSv/cm ²	50mSv/cm ²	50 mSv		

Tableau 4 : Limites d'exposition externe annuelles (Article R4451 du code du travail; Art. R.1333-8 du CSP)

✓ Radioprotection du patient

La réglementation française est très stricte concernant l'utilisation des rayonnements ionisants et impose aux professionnels de santé une transparence irréprochable dans leur pratique, notamment à l'égard des principes de justification et d'optimisation que nous avons déjà abordé ;

- Un examen de médecine nucléaire *in vivo* ne doit être réalisé que s'il n'existe pas d'autre examen possible présentant moins de risques. De plus, le bénéfice attendu doit être supérieur au risque encouru. C'est le principe de justification.
- Si un examen de médecine nucléaire *in vivo* est réalisé, alors il faut administrer la plus petite activité possible au patient permettant une bonne interprétation des images par le médecin. C'est le principe d'optimisation.

Dans cette volonté d'optimisation des activités administrées, des niveaux de référence diagnostiques (NRD) de dose sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé pour les examens exposant aux rayonnements ionisants les plus courants et pour les examens les plus irradiants (Art. R.1333-68 du CSP). Le médecin qui réalise un acte utilisant les rayonnements ionisants doit alors prendre toutes les mesures nécessaires pour ne pas les dépasser.

Comme présenté ci-avant, la personne spécialisée en radiophysique médicale est un acteur clé dans la radioprotection des patients du service de médecine nucléaire, néanmoins tous les professionnels ont un rôle, au sein du service de médecine nucléaire, dans la protection des patients et de leur entourage vis-à-vis des rayonnements ionisants, de par leur activité liée à la prescription, préparation ou administration de médicaments radiopharmaceutiques ou des conseils pharmaceutiques associés

Par ailleurs, tout professionnel de santé participant à la prise en charge thérapeutique ou au suivi de patients exposés à des fins médicales à des rayonnements ionisants et ayant connaissance d'un évènement susceptible de porter atteinte à la santé des personnes lié à cette exposition, doivent en faire la déclaration dans les meilleurs délais à l'ASN et au directeur général de l'ARS (Art. R.1333-13 du CSP).

✓ Radioprotection du public et de l'environnement

En dehors des travailleurs susceptibles d'être exposés aux rayonnements ionisants et des patients bénéficiant d'actes médicaux, la dose efficace annuelle du public liée à des rayonnements non naturels ne doit pas dépasser 1 mSv (Cf. Tableau 4). Tel que prévu par la loi, le chef d'établissement doit mettre à disposition tous les moyens nécessaires afin d'atteindre et de maintenir ce niveau optimal de protection (Art. R.1333-7 du CSP).

La protection de l'environnement vis-à-vis des rayonnements ionisants est directement liée à la gestion des effluents et déchets radioactifs de l'établissement que nous verrons par la suite.

II.1.4 – Règlementation spécifique à la gestion et à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques

✓ Personnel

Depuis 2006, les pharmaciens assurant au sein d'une PUI l'approvisionnement, la détention, la gestion, la préparation et le contrôle des MRP, générateurs, trousseaux et précurseurs ainsi que leur dispensation doivent être titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires (DESC) de radiopharmacie et de radiobiologie (Arrêté Du 1er Décembre 2003).

Tel que décrit par l'article L.5126-5 du CSP, le radiopharmacien peut être aidé dans ses missions par des préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH), des Manipulateurs en électroradiologie médicale (MER), des internes et autres étudiants en pharmacie ou encore de techniciens de laboratoire ainsi que d'autres catégories de personnels spécialisés en raison de leurs compétences dans le domaine concerné. Toutes ces personnes sont placées sous l'autorité du radiopharmacien.

Quel que soit l'habilitation de chacun, tous les agents amenés à travailler en zones surveillées et/ou contrôlées doivent recevoir une formation initiale et continue de radioprotection à la fois générale et spécifique à la nature des éléments manipulés dans le service ainsi que les notions d'hygiène adaptées à la présence et à la manipulation de ces radionucléides, conformément aux articles R.4451-47 à 51 du Code du Travail (CT) et au point 9.2 des BPP.

✓ Règles d'hygiène

La forme galénique finale des médicaments radiopharmaceutiques est essentiellement la forme injectable. Ainsi l'ensemble des étapes de préparation doivent être réalisées dans des conditions garantissant la stérilité, l'absence de particules et l'apyrogénicité du MRP dispensé. C'est pourquoi les locaux précédemment décrits dédiés à l'activité de préparation des MRP sont en zone d'atmosphère contrôlée (ZAC) et respectent des exigences de qualité microbiologique et particulaire de l'air, imposées par les BPP. Ces exigences sont atteintes grâce à un contrôle de l'air (locaux en surpression, sas d'accès, renouvellement de l'air) et l'utilisation de tenues adaptées par le personnel (gants, charlotte, masque, sur-chaussures, sur-blouse). Le port de bijoux et le maquillage sont interdits et le lavage et la désinfection des

mains respectent les instructions en vigueur. Celles-ci sont par ailleurs mises à la disposition du personnel, dans le sas d'accès au local de préparation des MRP.

En radiopharmacie, le niveau d'exigence minimal concernant le local de préparation aseptique de MRP en système clos (hotte blindée en dépression) est la classe D. La préparation aseptique en système ouvert se fait en hotte à flux laminaire de classe A dans un local dédié avec un environnement contrôlé au minimum de classe C.

Pour garantir ces niveaux de classe d'air, des prélèvements de contrôle particulière et microbiologique doivent être fréquemment réalisés et des mesures de correction doivent être mises en place en cas de non-conformité aux exigences attendues (Cf. Tableau 5 et 6).

Certains points des bonnes pratiques de préparation restent à préciser concernant la surveillance de l'environnement en radiopharmacie, c'est pourquoi la société française de radiopharmacie (SoFRa) a publié en 2010 un guide de surveillance de l'environnement des unités de préparation des MRP mettant en avant des recommandations dans le contrôle des particules, de la biocontamination et de l'aérobiocontamination en radiopharmacie (SoFRa 2010).

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Tableau 5 : Caractéristiques particulières des différentes ZAC (6.3 BPP)

CLASSE	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Tableau 6 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des ZAC en activité (6.3 BPP)

✓ Circuit du médicament radiopharmaceutique

Le circuit d'un MRP est globalement le même que celui d'un médicament classique mais complexifié par les dispositions particulières appliquées aux radionucléides.

Selon le CSP (articles L.5131-1 et L.5131-6) les MRP sont considérés comme des substances vénéneuses listées et doivent donc faire l'objet d'une prescription nominative rédigée sur ordonnance.

L'analyse pharmaceutique, la préparation dans des conditions d'hygiène et de radioprotection dictées par les BPP et la dispensation du médicament radio-pharmaceutique sont de la responsabilité du radiopharmacien (Arrêté Du 6 Avril 2011). Cela inclus également la mise à disposition d'informations et de conseils relatifs à ces MRP ainsi que sur la radioprotection associée.

Un MRP est préparé extemporanément pour un patient donné, et doit être étiqueté nominativement, en accord avec l'article R5121-143 du CSP, tel que soient lisibles le nom du médicament, le radionucléide employé, le numéro de lot et la date de péremption ainsi que la dose totale ou unitaire de radioactivité présente dans le médicament (Article R5121-143 du CSP).

Le transport et l'administration d'un médicament radiopharmaceutique font l'objet de mesures de radioprotection toutes particulières, nécessitant du matériel adéquat ; protège seringue plombé, valisette plombée, guichet transmural dès que l'agencement des locaux le permet. Toute valisette transportant un MRP doit également être étiquetée de telle sorte que le médicament contenu à l'intérieur de celle-ci soit identifiable sans qu'il n'y ait besoin de l'ouvrir. L'administration est réalisée par un personnel autorisé tels qu'un manipulateur en électroradiologie ou un médecin, en respectant la règle dite des « 5B » inhérente à l'administration de tout médicament ; « le bon patient, le bon produit, le bon protocole, la bonne activité, la bonne voie d'administration » (HAS - Démarche Qualité en Médecine nucléaire *in vivo* 2013).

L'ensemble de ces étapes doit par ailleurs faire l'objet d'une traçabilité, généralement informatique, dans une optique de sécurisation et d'amélioration continue de la qualité des soins.

II.1.5 – Gestion des déchets radioactifs

La préparation de médicaments radiopharmaceutiques est logiquement associée à une production de déchets radioactifs, qu'ils soient sous forme liquide, solide ou parfois gazeuse comme c'est le cas lors de la production d'oxygène 15.

Les principaux isotopes utilisés en médecine nucléaire ayant des périodes physiques variées (Cf. Tableau 7), il convient donc dans un premier temps de trier et d'isoler les déchets en fonction de la nature des radionucléides qu'ils contiennent mais également de la nature physico-chimique et biologique des substances manipulées. Ils seront ensuite conservés selon la réglementation en vigueur en attendant de pouvoir les éliminer définitivement (Point 9.10 des BPP)

Radionucléide	F 18	Cr 51	Ga 68	Tc 99m	In 111	I 123	Th 201
Période physique	110 mns	28 jours	68 mns	6h	2.8 jours	13.3h	73h

Tableau 7 : Périodes physiques des principaux radionucléides utilisés en médecine nucléaire

Cette élimination doit faire l'objet d'un plan de gestion particulier, conforme aux règles en vigueur qui ont été précisées par l'ASN après validation par les ministres chargés de la santé et de l'environnement (Article R1333-12 du CSP).

En l'occurrence, il s'agit ici de l'arrêté du 23 juillet 2008 portant homologation de la décision de l'ASN fixant les règles techniques auxquelles doit satisfaire l'élimination des effluents et des déchets contaminés par les radionucléides, ou susceptibles de l'être du fait d'une activité nucléaire.

✓ Filières d'élimination

Cet arrêté distingue deux filières d'élimination basées sur la période physique des radionucléides concernés ; ceux présentant une période radioactive inférieure à 100 jours (dite « très courte ») et ceux présentant une période radioactive supérieure à 100 jours.

- Dans le cas des déchets avec une demi-vie courte, ceux-ci sont alors gérés par décroissance radioactive directement dans l'établissement concerné, identifiés et stockés dans un local dédié, pendant une durée minimum correspondant à dix fois la période physique du radionucléide concerné. Si un effluent ou un déchet est contaminé par plusieurs isotopes, la décroissance se fait logiquement en fonction de la période radioactive la plus longue.
- Dans le cas des déchets radioactifs de demi-vie longue, ceux-ci ne peuvent être gérés localement par décroissance et doivent alors être pris en charge par des filières spécialisées, en faisant appel à un organisme externe autorisé pour la gestion de tels déchets, l'agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (ANDRA) qui est sous la tutelle des ministères chargés de la recherche, de l'industrie et de l'environnement.

La plupart des services de médecine nucléaire en France utilisent les radionucléides présentés dans le tableau 7 et gèrent donc leurs effluents et déchets radioactifs localement par décroissance. Dans le milieu médical, la gestion de déchets à demi-vie longue sont rares et résultent généralement de l'utilisation d'un cyclotron médical pour la synthèse de radionucléides artificiels.

Conformément à la loi en vigueur, le responsable de l'activité nucléaire d'un établissement doit être en mesure de justifier en permanence de l'origine, de l'identité, de l'activité et de la destination des radionucléides présents dans son établissement (Article R1333-50 du CSP). Une traçabilité complète, papier ou informatique, des mouvements des déchets radioactifs doit être tenue, depuis leur production jusqu'à leur élimination, et mise à la disposition d'éventuelles inspections de radioprotection.

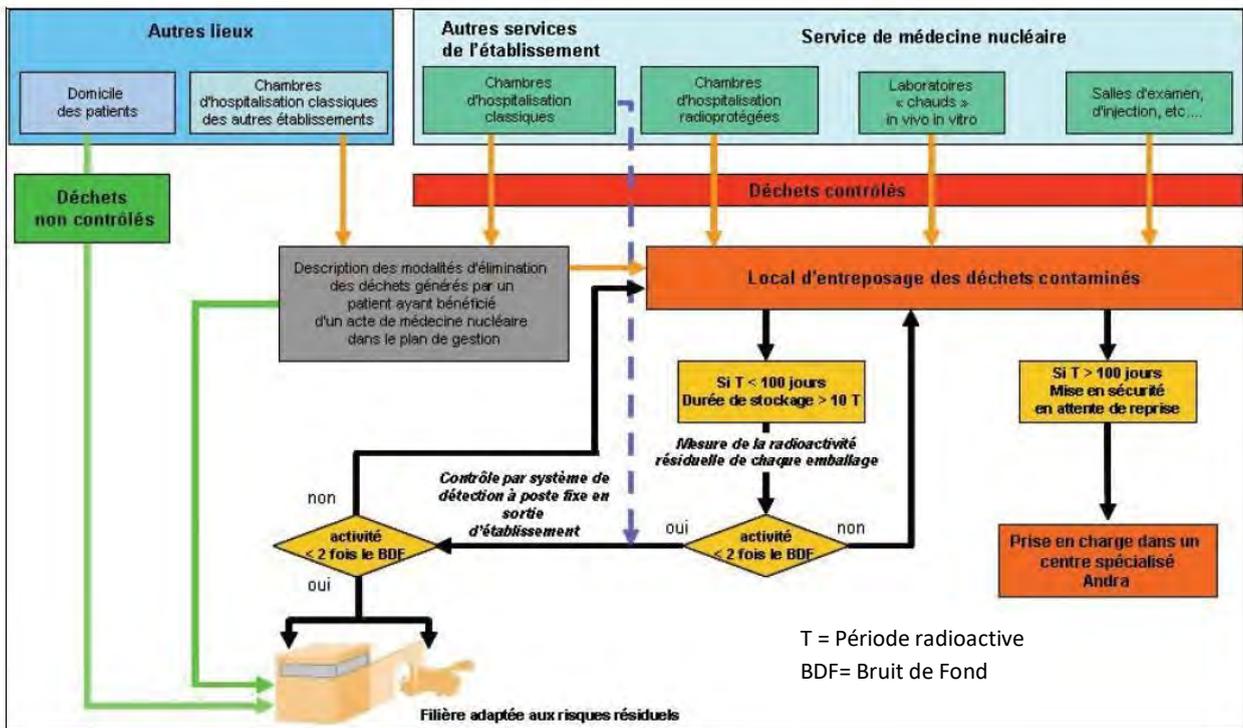


Figure 25 : Gestion des déchets contaminés par des radionucléides générés par les activités de médecine nucléaire (Guide de l'ASN n°18 2012)

La figure 25 ci-dessus, présente dans le guide de l'ASN sur la gestion des déchets contaminés par des radionucléides résume les modalités de gestion des déchets radioactifs résultants des activités de médecine nucléaire.

Nous allons nous intéresser plus en particulier à la gestion des déchets de période physique très courte.

✓ Déchets solides

Les déchets radioactifs solides sont entreposés dans un local spécifique dédié à cet effet, d'une superficie suffisante pour garantir des conditions de sécurité et de radioprotection adéquates. Ils sont stockés dans des sacs, cartons et containers adaptés, étanches et identifiés avec un étiquetage spécifique qui doit contenir les mentions suivantes :

- La nature des radionucléides présents ou susceptibles de l'être.
- La nature physico-chimique et biologique des déchets.
- L'activité estimée (par mesure ou calcul) à la date de fermeture.
- La masse ou le volume de déchet (sur la base du volume du contenant).
- La date de fermeture de l'emballage.

Comme nous l'avons déjà évoqué, l'évacuation du lieu d'entreposage ne peut se faire qu'après un délai supérieur ou égal à dix fois la période du radionucléide et après mesure de la radioactivité résiduelle de ces déchets qui doit être inférieure ou égale à deux fois le bruit de fond d'un local éloigné de toute source radioactive (Cf. Figure 25). Tout signe de radioactivité, tel que le sigle radioactif ou l'indication d'activité estimée à la date de fermeture

doit être retiré. Les déchets contaminés gérés par décroissance radioactive peuvent être éliminés comme des déchets non radioactifs et suivent alors généralement la filière des Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux (DASRI). L'ensemble des déchets, considérés après décroissance comme non radioactifs, sont contrôlés en sortie de bâtiment par un système de détection à poste fixe (Arrêté du 23 Juillet 2008).

✓ Déchets liquides

Les effluents liquides radioactifs ne doivent en aucun cas être déversés directement dans le réseau public général des eaux usagées sans avoir également été gérés par décroissance radioactive. Ceux-ci sont généralement dirigés vers un système clos de cuves ou de conteneurs d'entreposage en quantités et volumes suffisants pour permettre simultanément le remplissage en activité et l'entreposage en décroissance.

Dans les services de médecine nucléaire, il existe des salles équipées d'éviers « chauds » lorsque l'activité dans ces locaux est susceptible de rejeter des liquides radioactifs (salle de préparation des MRP, salle d'injection, laboratoires « chauds »,...).

Ces éviers, ainsi que les effluents des sanitaires spécifiquement réservés aux patients qui se sont vu administrer un MRP, sont connectés aux cuves d'entreposage. Issue également du guide de l'ASN n°18 sur la gestion des déchets radioactifs, la figure 26 suivante résume la prise en charge des effluents liquides radioactifs.

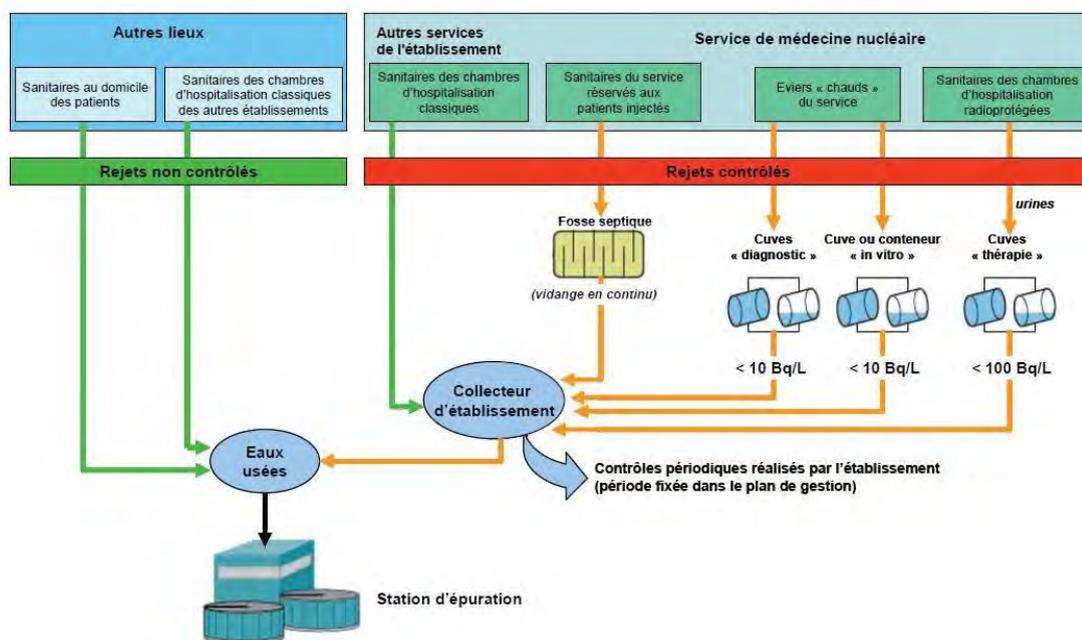


Figure 26 : Gestion des effluents liquides contaminés par des radionucléides de très courte période radioactive (Guide de l'ASN n°18 2012)

✓ Déchets gazeux

Dans un service de médecine nucléaire, les effluents gazeux susceptibles d'être contaminés sont issus des enceintes de préparation des MRP et des salles d'examen dédiées aux scintigraphies par ventilation pulmonaire. Selon les règles en vigueur, ces effluents sont captés par un système de ventilation indépendant avec, si nécessaire, l'installation de filtres adaptés afin de limiter à un niveau aussi faible que possible les rejets gazeux radioactifs.

Dans le cadre de la production d'eau marquée à l'oxygène 15, l' ^{15}O gazeux non diffusé dans le module d'injection constitue un déchet radioactif gazeux. Néanmoins, la très courte demi-vie de cet isotope permet sa décroissance rapide dans une boucle de longueur spécifiquement prévue. Ainsi, en sortie de boucle de décroissance, le gaz qui s'en échappe n'est plus radioactif.

II.2 – Utilisation de l'eau ^{15}O injectable dans le cadre d'un essai clinique

L'activité de production d'eau marquée à l'oxygène 15 dans notre centre TEP a vocation à devenir un outil récurrent pour la recherche biomédicale dans le cadre d'études du flux sanguin et en particulier du débit sanguin cérébral tel que précédemment décrit dans le chapitre traitant des applications de l' ^{15}O en imagerie TEP. C'est pourquoi nous allons aborder dans cette partie les aspects réglementaires de la production du radio-isotope dans ce contexte de recherche biomédicale.

II.2.1 – Recherches impliquant la personne humaine

Depuis le 18 novembre 2016, date d'entrée en application de la loi dite Jardé, le paysage réglementaire concernant la réalisation des recherches impliquant la personne humaine (RIPH) a changé, avec la volonté de créer un cadre unique et plus harmonisé (Décret n° 2016-1537 Du 16 Novembre 2016 relatif aux Recherches Impliquant la Personne Humaine). Sans entrer spécifiquement dans les détails, nous allons aborder les grandes lignes qui encadrent la mise en place des essais cliniques en France, et les acteurs et instances concernés.

Un essai clinique se présente comme toute recherche organisée ou pratiquée sur l'être humain en vue de développer les connaissances biologiques ou médicales. Le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de cet essai clinique.

Il existe désormais 3 grandes catégories de recherche :

- Catégorie 1 : Les recherches interventionnelles (RI) qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle.
- Catégorie 2 : Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales selon une liste fixée par arrêté du ministre de la santé et après avis du directeur de l'ANSM.

- Catégorie 3 : Les recherches non interventionnelles (RNI) dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

En France, pour être mis en œuvre, et en fonction de la catégorie de recherche concernée, il faut obtenir au préalable une autorisation de l'ANSM et un avis favorable d'un Comité de protection des personnes (Cf. Figure 27).

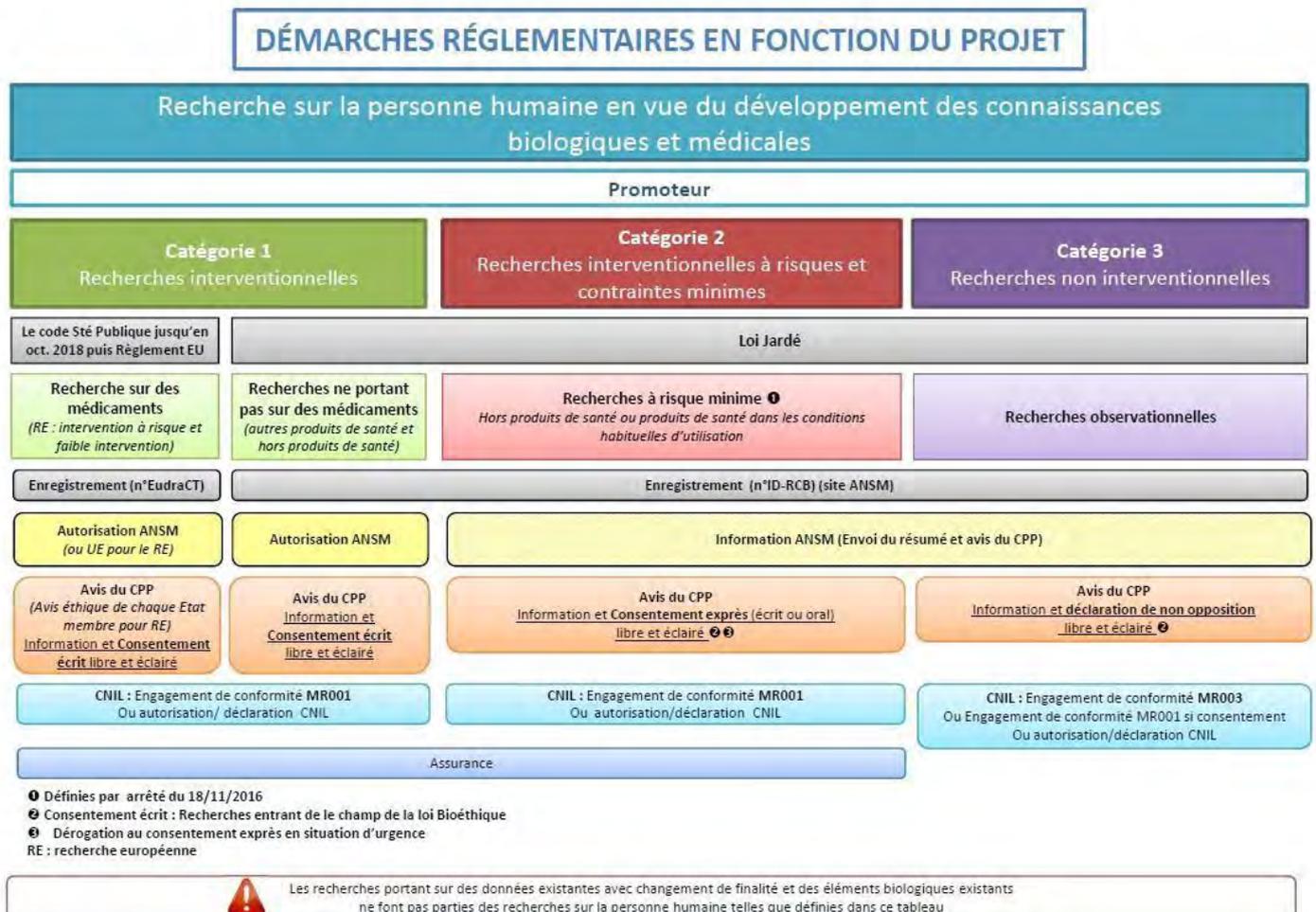


Figure 27 : Démarches réglementaires d'une RIPH en fonction du projet (Inserm 2016)

✓ L'ANSM

L'agence dispose d'un pouvoir de « police sanitaire » et est l'autorité compétente en charge pour autoriser et surveiller les essais cliniques, notamment au regard de la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.

Toutes les RIPH de catégorie 1 nécessitent une autorisation préalable de l'ANSM (Cf. Figure 27). Avant de déposer un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) auprès de l'agence, le promoteur de la RIPH doit faire enregistrer son projet de recherche et obtenir un numéro d'enregistrement unique. C'est à ce niveau que l'on distingue les recherches de

catégorie 1 portant sur les médicaments, qui font l'objet d'un enregistrement dans une base de données spécifique européenne appelée « EudraCT ». Le numéro EudraCT permet alors d'identifier chaque recherche et les lieux concernés sur tout le territoire de la communauté européenne. Pour toutes les autres recherches, un enregistrement est effectué sur une base de données nationale qui leur attribue alors un numéro « ID-RCB » unique. L'enregistrement et l'attribution des numéros « EudraCT » ou « ID-RCB » sont un prérequis indispensables avant toute démarche de demande d'autorisation d'un essai clinique (Cf. Figure 27).

Les pièces à apporter au dossier de demande d'AEC vont ensuite différer en fonction de l'objet de l'étude (médicaments, hors produits de santé,...)

L'ANSM, sur son site internet, met à disposition des « avis aux promoteurs d'essais cliniques » en fonction de la RIPH concernée, afin de faciliter le montage du dossier et d'informer les promoteurs sur les délais d'instruction, et les obligations légales qui encadrent l'essai. Outre certains cas particuliers concernant par exemple les médicaments de thérapies innovantes ou bien l'emploi d'organisme génétiquement modifiés, le délai d'instruction usuel d'un dossier de demande d'AEC est généralement de 60 jours à compter de la date de réception d'un dossier complet. Pour les demandes d'AEC hors produits de santé, l'instruction suit un régime d'autorisation implicite c'est-à-dire que l'absence de réponse écrite de l'ANSM au terme du délai légal vaut autorisation de l'essai clinique. Toutefois, l'autorisation délivrée ne permet la mise œuvre de l'essai clinique que sous réserve d'un avis favorable délivré parallèlement par un comité de protection des personnes.

✓ Le comité de protection des personnes (CPP)

Introduit à partir de 1988 par la loi « Huriet-Sérusclat », puis consolidé par la loi du 9 Aout 2004 relative à la politique de santé publique, les CPP ont une compétence régionale. Ils sont agréés par le Ministre chargé de la santé et les différents membres qui le composent bénévolement sont nommés par le directeur de l'ARS. Le CPP est constitué de 2 collèges pour un total de 14 membres titulaires. Il s'agit de personnes ayant des qualifications et une expérience approfondies en matière de recherche biomédicale et d'éthique, des médecins, des pharmaciens hospitaliers, des infirmiers, des psychologues ainsi que des représentants d'associations agréées de malades.

Quel que soit la catégorie de RIPH concernée, le promoteur se doit de soumettre le projet à l'avis d'un CPP, qui est désormais désigné de manière aléatoire à l'échelon national.

Il n'est possible qu'un seul avis par projet de recherche.

Conformément à la législation en vigueur, le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche dans un délai de 45 jours ; il va s'assurer que la protection des participants à la recherche est assurée, que la recherche est pertinente et que l'évaluation du rapport bénéfice/risque est satisfaisant (Article L1123-7 du CSP). En cas d'avis non favorable, la mise en place de la recherche est interdite.

- ✓ La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

La CNIL encadre la mise en œuvre des traitements de données à caractère personnel lorsque celles-ci permettent d'identifier directement ou non des personnes. Dans le cadre de la mise en place d'essais cliniques, elle propose des méthodologies de référence (MR-001 modifié et MR-003) pour les traitements de données personnelles et le responsable de traitement de ces données, c'est-à-dire le promoteur de la recherche, s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche. En fonction de l'essai clinique, le promoteur doit remplir un engagement de conformité auprès de la CNIL (Cf. Figure 27)

II.2.2 – Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales

Comme nous l'avons déjà abordé précédemment, la production d'eau marquée à l'oxygène 15 va être réalisée dans le cadre d'un essai clinique ; une étude par TEP de l'activation des aires cérébrales chez le patient sourd profond asymétrique implanté cochléaire dont le CHU de Toulouse est le promoteur. L'objectif principal étant d'analyser les différences d'activation cérébrale entre les sujets concernés et des sujets contrôles normo-entendant. Il s'agit d'une recherche interventionnelle de catégorie 1 ne portant pas sur des médicaments et pour laquelle l'utilisation protocolisée de l'eau radiomarquée à l'oxygène 15 à usage diagnostique a été autorisée. L'eau marquée à l'oxygène 15 ne constitue pas un médicament expérimental mais est simplement considérée comme une préparation rendue nécessaire pour la recherche biomédicale. Le chapitre 8 des BPP s'intéresse tout particulièrement à ces préparations, rappelant que celles-ci sont soumises aux mêmes principes généraux que n'importe quelle préparation habituelle, complexifiées par les attentes propres à la recherche biomédicale.

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) mentionnent le fait que des produits répondant à la définition du médicament et qui ne sont pas un médicament expérimental investigué par la recherche biomédicale peuvent être fournis aux personnes qui se prêtent à un essai clinique. Ce sont des médicaments associés pour des raisons préventives, thérapeutiques ou bien comme dans notre cas pour des raisons diagnostiques.

Par ailleurs, la production d' H_2^{15}O résulte d'une fabrication au sein de notre établissement et est donc soumise aux BPF comme résumé par la figure 28 suivante issue de la ligne directrice n°3 des BPF concernant la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques:

Type de fabrication	Non inclus dans le périmètre des BPF*	BPF - Parties II et I y compris les annexes correspondantes			
Médicaments radiopharmaceutiques Médicaments radiopharmaceutiques TEP Précurseurs radioactifs	Réacteur/Cyclotron <i>Production</i>	Synthèse chimique	Étapes de purification	Traitement, formulation et distribution	Répartition aseptique ou stérilisation finale
Générateurs de Radionucléides	Réacteur/Cyclotron <i>Production</i>	<i>Traitement</i>			

* La cible et le système de transfert du cyclotron à l'enceinte de synthèse peuvent être considérés comme la première étape de la fabrication des substances actives.

Figure 28 : Périmètre d'application des BPF pour la fabrication des MRP

Il convient au promoteur de veiller à ce que ces médicaments présentent une qualité appropriée aux objectifs de la recherche.

Dans notre cas l'eau marquée à l'oxygène 15 dispose de monographie à la pharmacopée Européenne, ce qui facilite la connaissance des critères d'exigences à respecter.

III – Problématiques

Les généralités que nous avons abordées permettent d'appréhender les différentes contraintes liées à la mise en place d'une activité de production d'eau marquée à l'oxygène 15.

Tout d'abord, la proximité immédiate d'un cyclotron médical et d'une caméra TEP est une condition indispensable mais ne suffit pas à elle seule à assurer la mise en œuvre d'une telle activité.

L'agencement des locaux doit permettre la manipulation des matières premières, du radiopharmaceutique d'intérêt et des déchets associés dans des conditions d'hygiène, de zonage et de radioprotection respectant la réglementation en vigueur.

Comme nous l'avons vu dans la partie réglementaire, la production et l'utilisation de l'oxygène 15 sont sujettes à déclaration et autorisation de l'ASN.

Utilisée dans le cadre d'un essai clinique, cette installation sera par ailleurs complexifiée par l'utilisation de matériel complémentaire nécessaire à la réalisation du protocole de recherche.

La radiosynthèse de l'oxygène 15, la production d'eau radiomarquée avec cet émetteur β^+ et son injection à l'Homme doivent également répondre à la réglementation en vigueur, et notamment aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP).

Avant utilisation de l'eau radiomarquée produite, il est nécessaire de réaliser des contrôles qualités sur des lots de validation, et avant chaque patient.

L'activité d'imagerie cérébrale utilisant l'administration d'eau marquée à l'oxygène 15 doit se faire dans des conditions de sécurité et de radioprotection optimales vis à vis des patients, du personnel et de l'environnement.

IV – Matériels et Méthodes

IV.1 – Détention et utilisation de sources radioactives

L'activité de production et d'utilisation d'eau marquée à l'oxygène 15 étant soumise à déclaration et demande d'autorisation auprès de l'ASN, une demande de renouvellement avec modifications a été effectuée en 2016 pour la plateforme TEP afin de pouvoir utiliser cet isotope à des fins de recherche biomédicale et a été approuvé par l'Autorité de sûreté nucléaire le 15 novembre 2016 sous la référence CODEP-DTS-2016-042484 dont le document complet est disponible au public sur le site internet de l'ASN. L'autorisation est valable jusqu'au 30 Octobre 2021.

IV.2 – Agencement des locaux et radioprotection

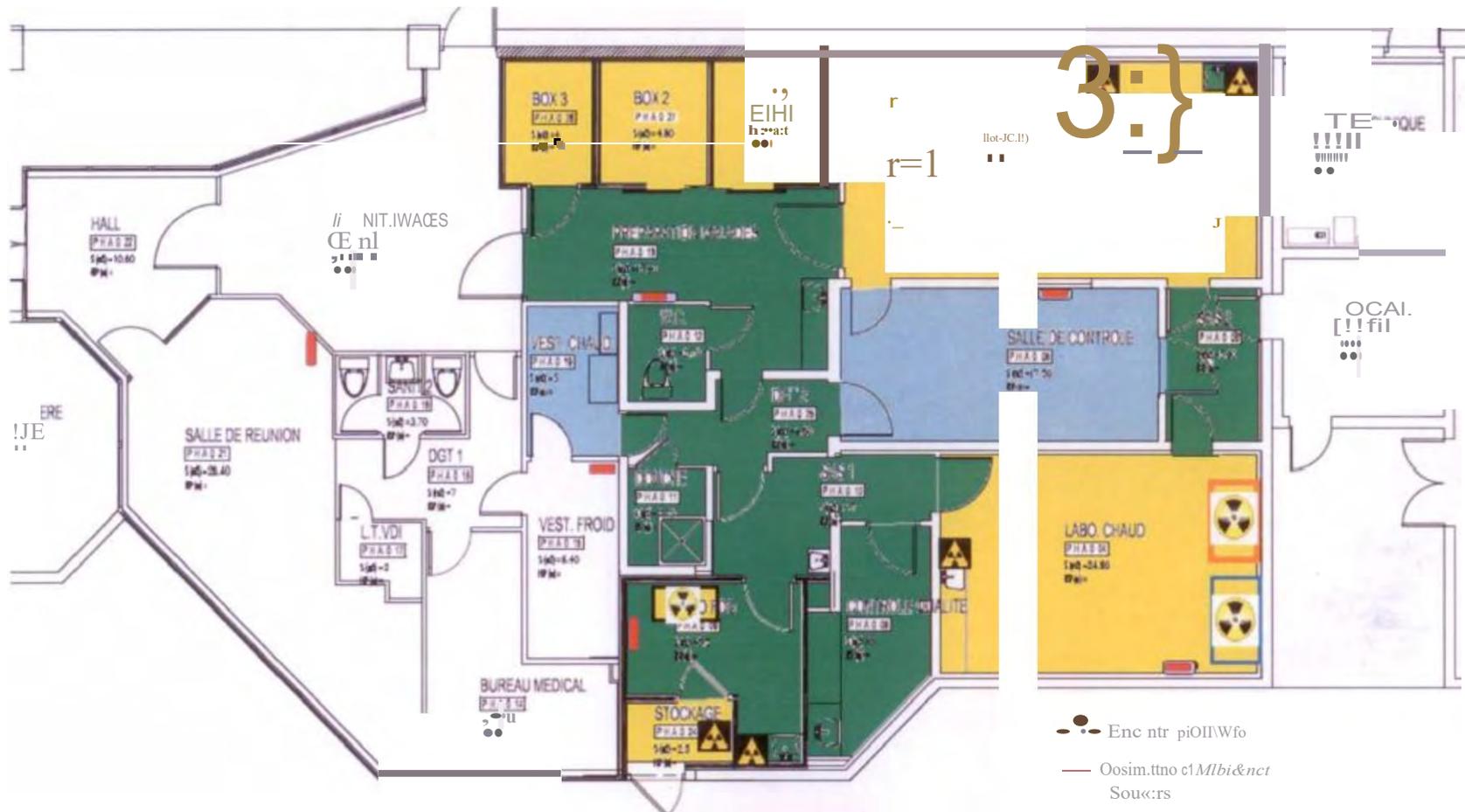
✓ Le centre TEP

Le centre TEP du CHU de Toulouse présente la particularité d'être détaché géographiquement du service de Médecine nucléaire localisé au rez-de-chaussée du bâtiment Pierre Paul Riquet. Il constitue donc un bâtiment à part entière dont l'agencement et le zonage des locaux répondent à la réglementation en vigueur (Cf. Figure 29). Des dosimètres d'ambiance sont répartis dans les différentes pièces de manière à couvrir l'intégralité des locaux et l'entrée en zones surveillées et contrôlées est signalée par un affichage spécifique.

Le centre TEP dispose d'une caméra TEP/CT Siemens (modèle Biograph TruePoint) et de 3 box permettant l'isolement des patients injectés.

L'agencement de la salle caméra a été adapté afin de permettre l'activité de production d'eau radiomarquée (Cf. Figure 30) ;

- Des lignes de transferts de gaz provenant de la casemate cyclotron ont été acheminées jusqu'à la salle d'imagerie et rendues accessibles via une trappe située au sol, au pied de la caméra.
- Un système de ventilation indépendant du circuit général a été spécifiquement mis en place pour cette activité. En condition de production, celui-ci est relié à l'automate Hidex afin de palier à tout rejet éventuel de gaz dans la pièce.
- Le déplacement du module de production Hidex se fait grâce à une propulsion par air comprimé dont la salle a été spécifiquement équipée.
- L'automate Hidex, lorsqu'il n'est pas utilisé, est déplacé à un emplacement précis dans la salle qui lui est réservé.



Zone Surveillée	Zone Contrôlée Verte	Zone Contrôlée Jaune	Zone Contrôlée Orange
Dose susceptible d'être reçue (sans EPI)	De 80.1Sv en 1 mois à 7,;1 Sv en1h	De 25 Sv en 1h à 2000Sv/h	De 2000 -tSv/h à 100 000 II.Sv/h

Figure 29: Plan et zonage du centre TEP de Toulouse



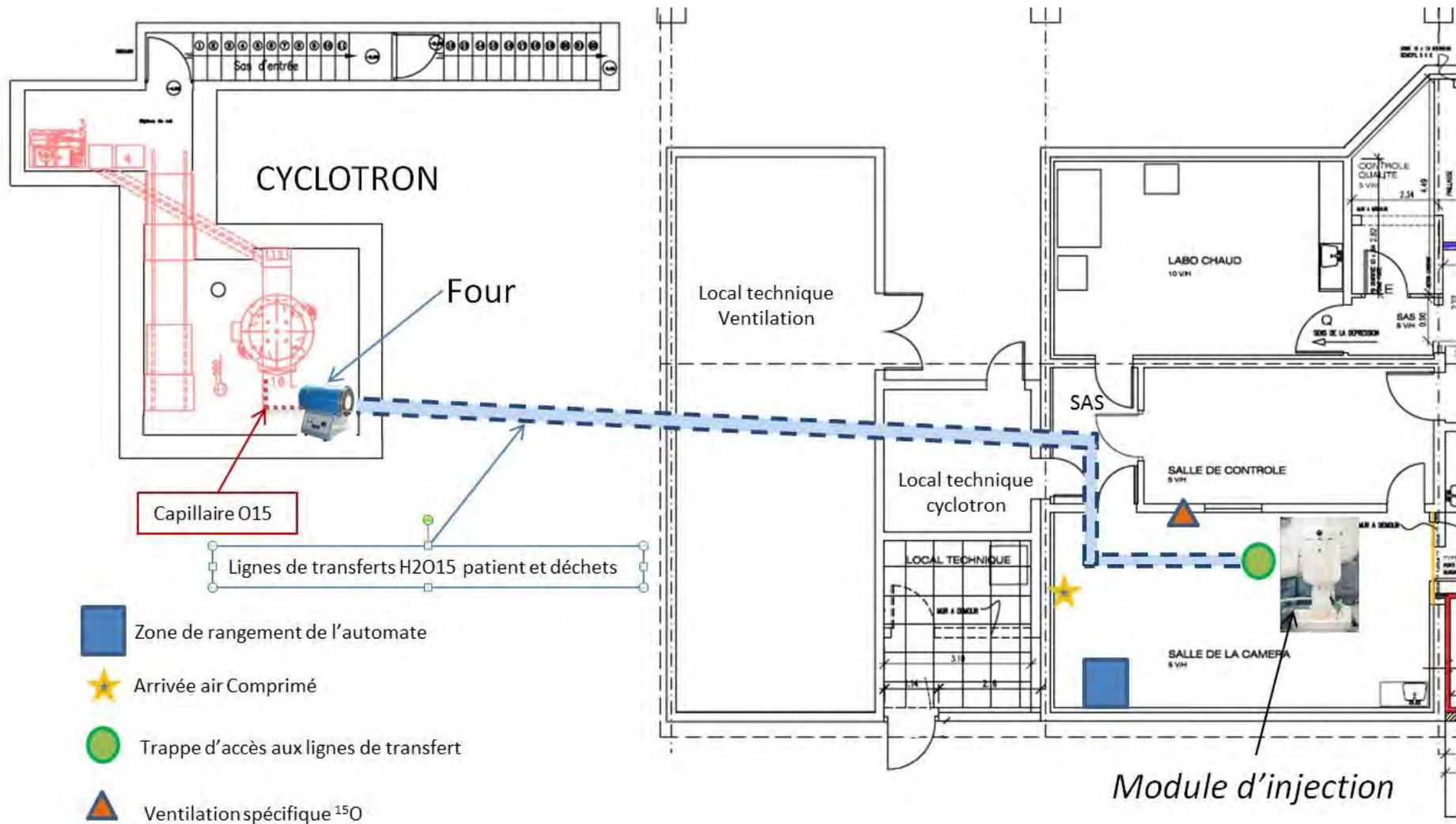


Figure 30 : Aménagement de la salle caméra pour l'activité O15

✓ Le Cyclotron

Comme présenté sur le plan ci-dessus, la casemate du cyclotron se trouve à proximité immédiate du bâtiment TEP, dans un local confiné à 4 mètres sous terre avec des murs en béton d'un mètre de large et à approximativement 30 mètres de la caméra TEP.

Le cyclotron dont nous disposons est un IBA Cyclone 10/5 pouvant accélérer des protons jusqu'à 10MeV et des deutons jusqu'à 5 MeV. Il appartient au CHU de Toulouse et n'est utilisé qu'à des fins de recherche via la production de deux isotopes TEP à demi-vie courte : le Fluor 18 et l'Oxygène 15. Seule une personne possédant un certificat d'aptitude à manipuler les appareils de radiologie industrielle (CAMARI), délivré par l'IRSN, est autorisée à piloter le cyclotron. Au CHU de Toulouse, le « Camariste » est également une Personne Compétente en Radioprotection (PCR) et un radiopharmacien et ce qui permet de contrôler toutes les étapes de la production du médicament radiopharmaceutique.

L'accès au cyclotron se fait par un escalier extérieur, fermé par une porte renforcée.

Dans la casemate, le passage vers l'accélérateur de particules est sécurisé par une porte dite « bouchon » constituée d'une cage métallique plombée de 3 mètres d'épaisseur montée sur rails et qui ne s'ouvre qu'avec un système de clé « prisonnière » (Cf. figure 32).



Témoins lumineux

Clé prisonnière

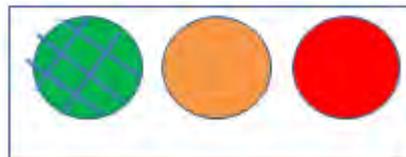
Signification des témoins lumineux



- Ion source OFF
- Haute tension OFF
- Champ magnétique OFF
- Entrée Autorisée



- Ion source OFF
- Haute tension OFF
- Champ magnétique ON
- Pas de faisceau



- Champ magnétique ON
- Haute tension ON
- Faisceau accéléré/ rayonnement neutronique



Figure 31 : Signification des témoins lumineux

Figure 32 : Porte « bouchon » du cyclotron et système de clé prisonnière

Cette clé est un élément de sécurité et de radioprotection essentiel pour le personnel car, lorsqu'elle est positionnée dans le boîtier d'ouverture de la porte « bouchon » au niveau de la casemate, aucune mise en service du cyclotron n'est possible.

L'accès au système de pilotage de l'accélérateur de particules n'est déverrouillé que lorsque la porte « bouchon » est close et que cette même clé est positionnée dans un autre boîtier, au niveau du local technique du cyclotron. Ce système permet d'assurer qu'aucun individu n'est présent dans la casemate au moment de l'utilisation de l'appareil. De plus, des témoins lumineux, situés devant la porte « bouchon », indiquent à chaque instant l'état d'activité du cyclotron (Cf. Figure 31)

Les figures 33 et 34 suivantes présentent un plan détaillé de la casemate cyclotron et des zonages associés en fonction de l'utilisation de l'accélérateur.

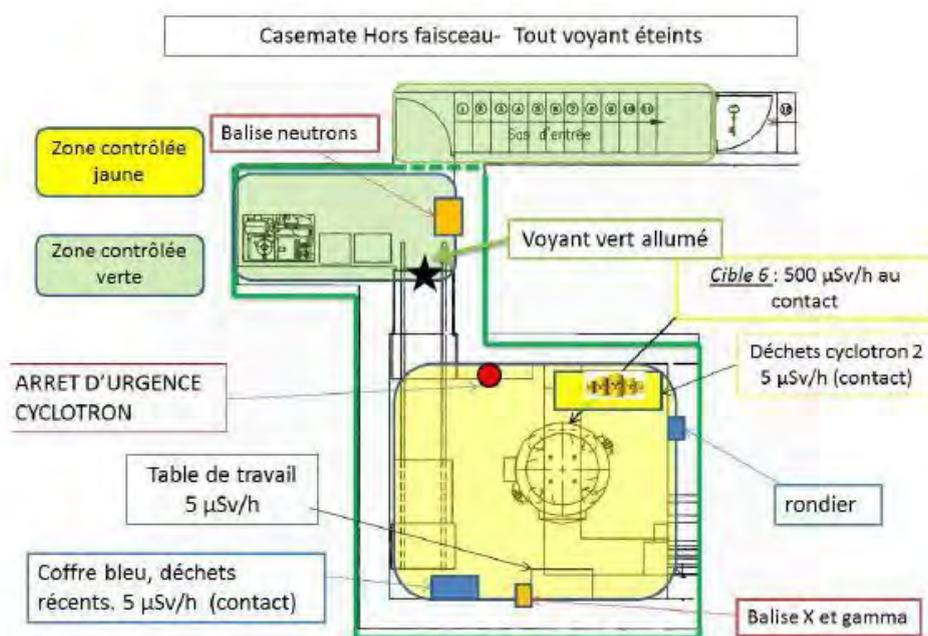


Figure 33 : Zonage de la casemate hors tir

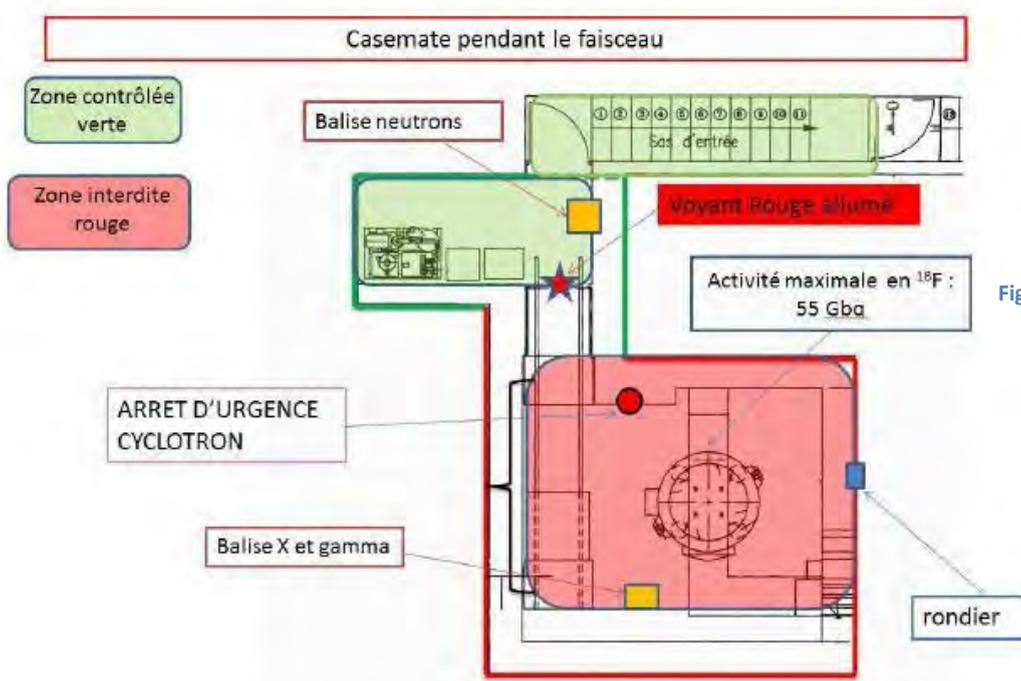


Figure 34 : Zonage de la casemate durant un tir

Des caméras présentes dans la casemate cyclotron et dans le local technique permettent le contrôle à distance du bon fonctionnement des installations. Un système Wago d'assemblage électrique permet une visualisation optimisée, via un logiciel informatique, de l'ensemble des témoins lumineux, des dosimètres d'ambiance, des alarmes et autres systèmes d'arrêts d'urgence du cyclotron (Cf. Figure 35)

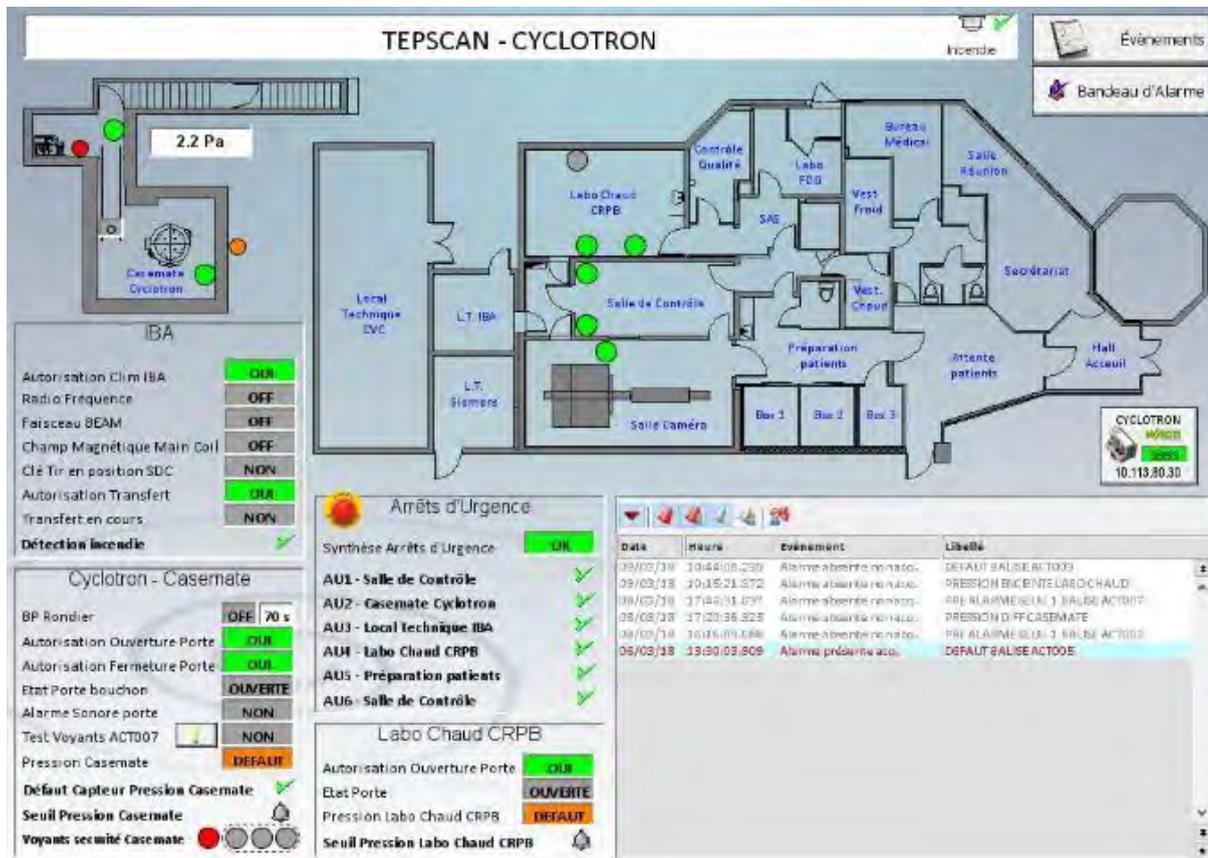


Figure 35 : Système Wago de centralisation des informations du Cyclotron et du centre TEP

IV.3 – Mise en place et calibration du matériel pour la production d'eau radiomarquée

Pour être en mesure d'administrer un bolus d'eau radiomarquée à l'oxygène 15 à un patient installé dans la caméra TEP, il faut préalablement avoir réalisé toutes les étapes suivantes :

- Initialisation du cyclotron pour une production d'oxygène 15.
- Installation du module de production Hidex et de toutes les connectiques associées.
- Calibration des appareillages en effectuant des productions non injectées.
- Utilisation des productions de calibration pour réaliser des contrôles qualités libérateurs.

IV.3.1 – Initialisation du cyclotron

Nous ne décrivons pas dans ce chapitre les interventions liées à l'entretien du cyclotron mais qui sont toutefois indispensables à son bon fonctionnement et, dans notre cas, un prérequis à son utilisation pour la radiosynthèse d' ^{15}O .

Il est important de noter que toute intervention sur le cyclotron nécessitant son ouverture (par exemple en cas de changement de strippers) engendre une rupture du vide présent à l'intérieur de celui-ci et entraîne un délai d'au minimum plusieurs heures avant de pouvoir de nouveau utiliser l'accélérateur de particules.

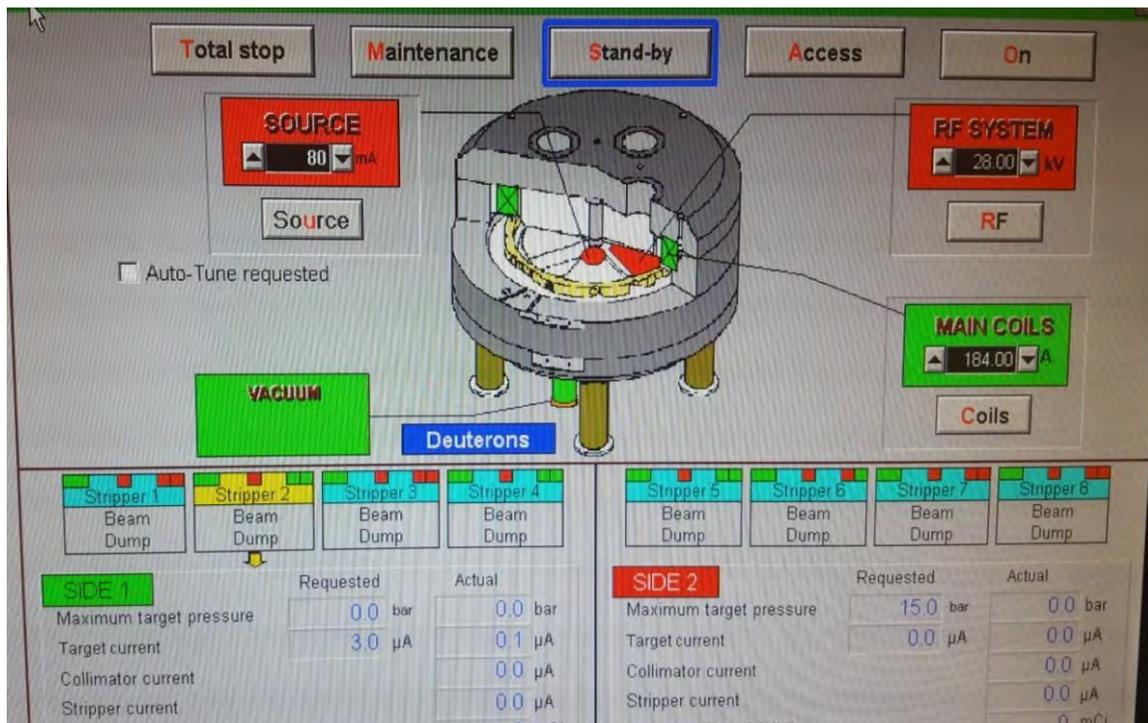


Figure 36 : Interface informatique de pilotage du cyclotron

En état opérationnel de fonctionnement, lorsque la porte « bouchon » de la casemate est fermée et la clé « prisonnière » enclenchée dans le boîtier adéquat, le cyclotron peut être initialisé via une interface informatique (Cf. Figure 36) présente sur un ordinateur dédié dans la salle de contrôle.

La mise en route commence par le choix de la cible ; dans le cas de l'oxygène 15 il s'agit de la cible 2 (« Stripper 2 »). Puis l'initialisation s'effectue en activant successivement le champ magnétique (onglet Coils), le courant alternatif haute fréquence (onglet Rf) et enfin l'intensité appliquée sur la source (onglet Source).

Puis les paramètres sont affinés en fonction de la transmission et de l'intensité réellement obtenue sur cible par rapport à l'intensité demandée, modifiable dans l'onglet de la cible (Stripper 2).

Si besoin, l'orientation des strippers peut être modifiée. Le cyclotron peut être mis à l'arrêt à tout moment en sélectionnant simplement l'onglet Stand-by.

Pour plus de détails, le mode opératoire complet du démarrage d'un tir cyclotron pour la production d'oxygène 15 est disponible en annexe (Cf. Annexe 1).

A chaque utilisation du cyclotron pour un tir « Oxygène 15 », une fiche d'enregistrement des paramètres à vérifier doit être remplie et visée. Celle-ci est disponible en annexe et présente une liste exhaustive des contrôles effectués avant et pendant le démarrage d'un tir cyclotron pour l'oxygène 15 en rappelant les valeurs normales attendues (Cf. Annexe 2).

Pour résumer, les paramètres cyclotron d'intérêt pour la radiosynthèse sont les suivants :

- Le vide de base du cyclotron avant le début du tir.
- Le vide au cours de la radiosynthèse.
- La tension alternative appliquée aux Dees (Rf).
- L'intensité sur les Coils (Champ magnétique).
- L'intensité appliquée sur la source.
- L'intensité demandée sur la cible.

IV.3.2 – Installation de l'automate de production Hidex

✓ Déplacement du générateur

Lorsqu'il n'est pas utilisé, le générateur d'eau radiomarquée est placé sur la droite de la salle de la caméra TEP (Cf. Figure 30 de l'aménagement de la salle) afin d'éviter qu'il ne soit endommagé.

Lors de la mise en place de l'activité, il doit être de nouveau déplacé au plus près de la caméra (Cf. Figure 37). Pesant plus d'une demi-tonne, le module se déplace sur « coussin d'air » après avoir raccordé le pied du module à l'arrivée d'air comprimé de la salle.

Idéalement, il est déposé au pied de la caméra juste à côté de la trappe circulaire d'arrivée des lignes de transferts provenant du cyclotron.

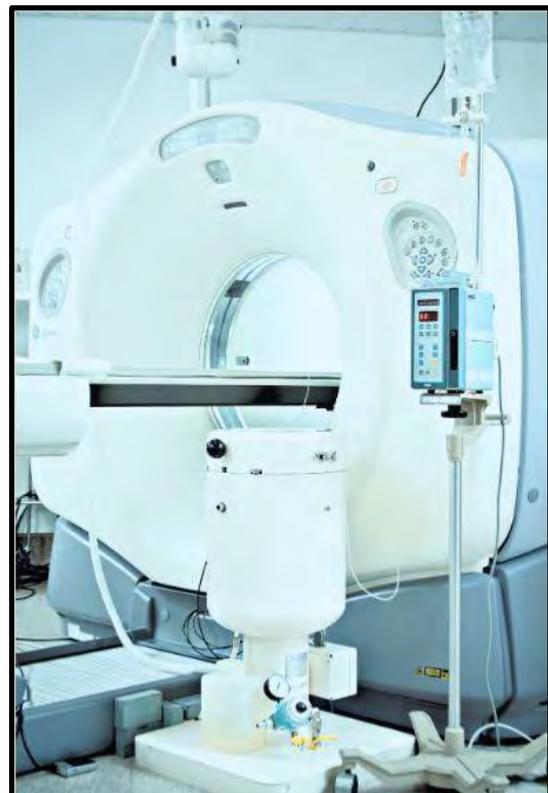


Figure 37 : L'automate Hidex et la pompe à perfusion placés au pied de la caméra en conditions d'utilisation

✓ Connexions

La trappe permet d'accéder aux tuyaux :

- d'arrivée de la vapeur d'eau radiomarquée à l' ^{15}O (1),
- de retour à la casemate cyclotron du gaz non diffusé dans le module de production (2),
- d'air comprimé se connectant au module pour gérer l'ouverture et la fermeture des clapets au sein de l'automate (3).

Tous trois se connectent au module de production au niveau du pied tel que présenté sur la Figure 38 suivante :

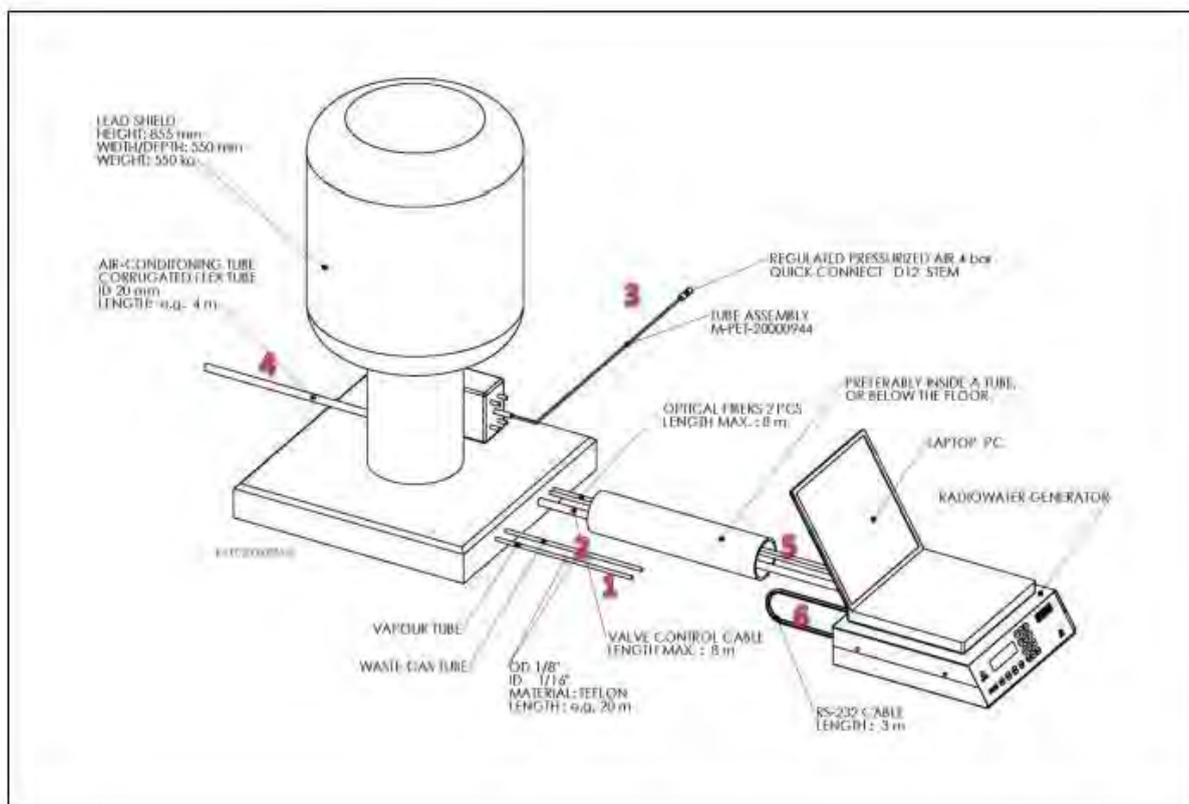


Figure 38 : Schéma résumant les connectiques de l'automate Hidex (Hors injection patient)

Le système de ventilation spécifiquement installé dans la salle caméra se raccorde au module par un tube flexible ondulé (4).

Enfin, les deux détecteurs à fibre optique « patient » et « waste » ainsi que le câble de contrôle informatique des vannes se raccordent, via un passage transmural, au module de commande Hidex disposé dans la salle de contrôle caméra (5).

Un ordinateur portable est connecté au module de contrôle Hidex via un câble type RS-232 et dispose d'un logiciel d'acquisition des productions réalisées (6).

Tout comme l'initialisation du cyclotron, la mise en place du générateur d'eau radiomarquée et de ses connectiques associées fait l'objet d'un mode opératoire précis disponible en annexe (Cf. Annexe 3).

✓ Pompe à perfusion

Pour produire le bolus d'eau radiomarquée et l'injecter au patient, le module de production doit être relié à une pompe à perfusion apportant du chlorure de sodium 0.9% à un débit spécifique de 600ml/heure (pour avoir un bolus de 12.5 ml).

Cette pompe est installée sur un pied à potence et placée aux côtés du module de production tel que visible sur la Figure 37 précédente.

✓ Changement de la chambre de diffusion

La chambre de diffusion du module de production est stérile et à usage unique, elle doit être remplacée à chaque nouveau patient (Cf. Figure 40), il s'agit d'un dispositif médical avec marquage CE ; ce dispositif est captif de l'appareillage Hidex. L'opération est réalisée sur champ stérile en conditions aseptiques. Le (ou les) opérateur(s) effectuant le remplacement doit(vent) porter des gants, une surblouse, une charlotte et un masque.



Figure 40 : Chambre de diffusion stérile

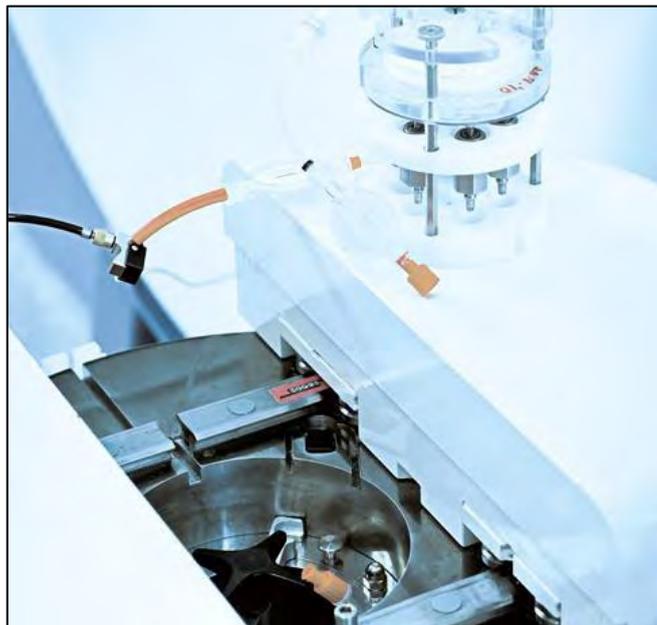


Figure 39 : Ouverture du module de production pour changement de chambre de diffusion

Le module de production s'ouvre en son sommet afin de pouvoir extraire le kit de diffusion usagé et d'effectuer le remplacement (Cf. Figure 39). La chambre se fixe sur un support rigide adapté qui permet une connexion optimale aux lignes de gaz.

Trois canaux sortent de la chambre de diffusion et sont identifiés par des couleurs différentes :

- La tubulure étiquetée **rouge** (« patient »), la plus longue, disposant d'un filtre 0.22µm Millipore sert à la perfusion du patient.
- La tubulure étiquetée **verte** (« NaCl ») se raccorde à l'arrivée de sérum physiologique provenant de la pompe à perfusion.

- La tubulure étiquetée **noire** (« waste ») se connecte à la poubelle. Il y a également une boucle supplémentaire, servant à mesurer l'activité éjectée vers le waste, passant au travers de la partie supérieure du support via un trou spécifiquement aménagé.

Les tubulures du nouveau kit de diffusion sont purgées au NaCl avant que celui-ci ne soit fixé sur le support et inséré dans l'automate.

La tubulure waste se connecte à un emplacement dédié dans le module tandis que les tubulures patient et NaCl sortent de l'automate via une conduite spécifiquement aménagée afin de pouvoir refermer le module sans les endommager (Cf. Figure 41).

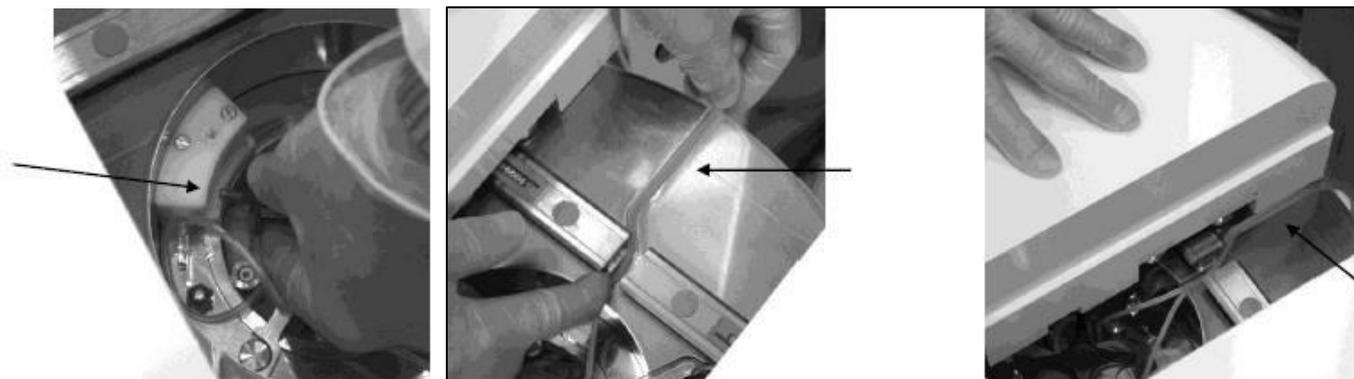


Figure 41 : A gauche : Raccordement de la tubulure « waste » dans le module
 Au centre : Tubulures patient et NaCl dans la conduite de sortie
 A droite : Fermeture du module

Une fois le nouveau kit de diffusion mis en place, les détecteurs à fibre optique sont fixés aux tubulures correspondantes :

- Le détecteur « waste » sur la tubulure « waste » à l'intérieur de l'automate.
- Le détecteur « patient » sur la tubulure « patient » en sortie de module.

Pour plus de détails, le mode opératoire précis de changement du kit de diffusion est disponible en annexe (Cf. Annexe 3).

Toutes les étapes que nous venons de décrire nécessitent un délai d'installation d'environ 40 minutes durant lesquelles la salle caméra est monopolisée et ne peut pas recevoir de patient. Ce délai sera prolongé par la suite du temps nécessaire à la réalisation des calibrations et des contrôles qualités.

IV.4 – Calibrations des appareillages

Pour calibrer l'automate Hidex, il est nécessaire de réaliser des productions (ou runs) d' H_2^{15}O dites « de calibration ». Celles-ci sont réalisées exactement dans les mêmes

conditions que lorsqu'elles sont injectées au patient sauf que le bolus produit est recueilli dans un flacon stérile.

Par ailleurs, sur ces premières productions non injectées, des contrôles qualités seront systématiquement réalisés et ceux-ci nécessitent également certaines préparations en amont de la production d'eau (Cf. IV.5 Réalisation des contrôles qualités).

La production d' H_2^{15}O pour injection au patient ne pourra donc être réalisée qu'une fois les calibrations achevées et les contrôles qualités libératoires effectués.

✓ Production d'un bolus d'eau radiomarquée

Afin de démarrer les productions de calibration, le cyclotron et le four doivent être en fonctionnement, stables et les flux de gaz (Deutérium, N_2H_2 et N_2O_2) ouverts et réglés aux débits adéquats.

Il est important de rappeler que durant toute l'activité, le cyclotron et le four fonctionnent constamment, et donc l'oxygène 15 et la vapeur d'eau marquée à l'oxygène 15 sont produits en continue, indépendamment du lancement de la production du bolus d' H_2^{15}O par le générateur d'eau radiomarquée.

Tant que la production d' H_2^{15}O injectable n'est pas initiée, le gaz radioactif est envoyé en boucle de décroissance dans la Casemate cyclotron.

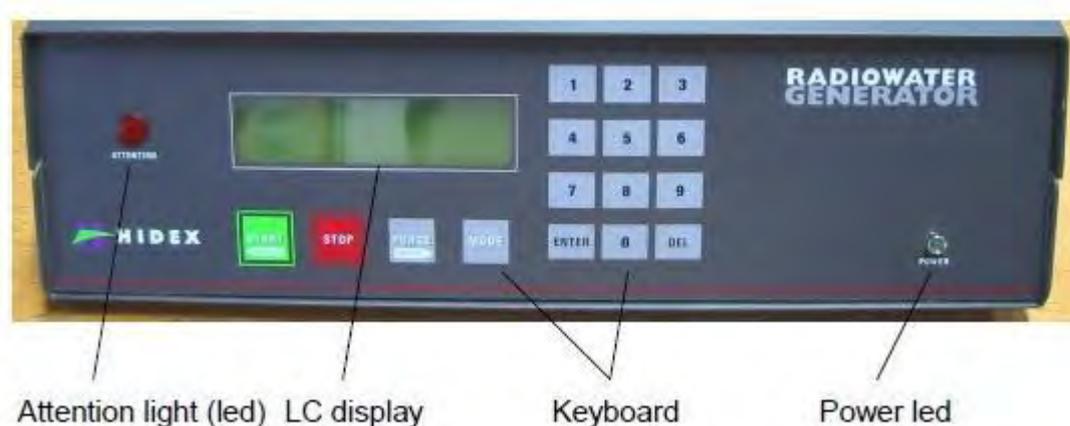


Figure 42 : Radiowater console (RWC)

Les calibrations sont pilotées depuis la salle de contrôle via le clavier de la console Hidex (Cf. Figure 42).

La production d'un bolus d'eau radiomarquée s'effectue simplement en sélectionnant le mode « Regular Bolus » puis en choisissant l'activité requise à injecter avant de valider le lancement de la production.

Pour le recueil du bolus, une aiguille est adaptée au bout de la tubulure patient (raccord luer lock) et est introduite dans un flacon de recueil stérile (type élumatic 15ml) sur lequel est également positionnée une prise d'air. Le flacon est placé dans un protège pot plombé.

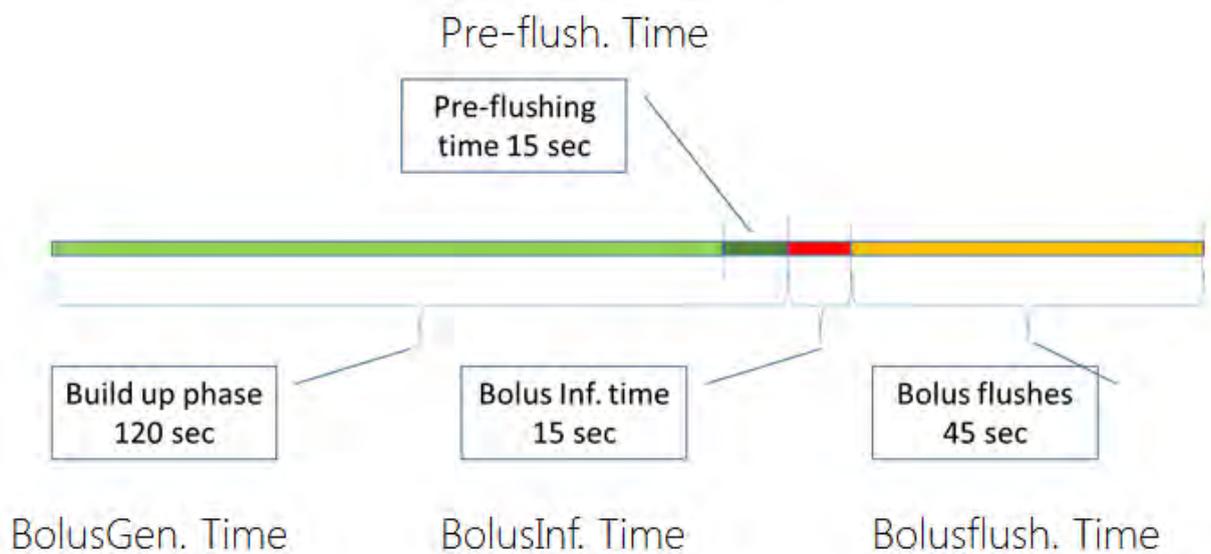


Figure 43 : Schéma de la production d'un bolus d'eau radiomarquée

La production du bolus est découpée en plusieurs étapes (Cf. Figure 43).

Elle commence par 2 minutes d'accumulation de vapeur d'eau radiomarquée à l'oxygène 15 dans la chambre de diffusion, c'est la « build up phase ».

Durant les 15 dernières secondes de cette phase de chargement il y a une étape de « pre-flushing » qui commence à injecter un peu de sérum physiologique dans le flacon stérile de recueil, non radioactif car ne passant pas par la chambre de diffusion.

Ensuite, le bolus commence; le sérum physiologique passe dans la chambre de diffusion et récupère l'eau radiomarquée condensée pour l'injecter dans le flacon de recueil.

Le détecteur positionné sur la tubulure « patient » enregistre le débit d'activité en direct, visible sur l'interface PC de la console (Cf. Figure 44).

Enfin, un rinçage au NaCl de la tubulure patient est réalisé pendant 45 secondes dans les mêmes conditions que le « pre-flushing » c'est-à-dire sans passer par la chambre de diffusion. Le bolus dure au maximum 15 secondes. Si l'activité demandée est atteinte avant ces 15 secondes, la console coupe la fin du bolus et rallonge en conséquence la phase de rinçage.

Au final, avec le débit de pompe à perfusion réglé à 600ml/h (soit 10ml/min), le bolus produit est de 12.5ml en 75 secondes (15 secondes de pre-flushing + 60 secondes de bolus et rinçage).

A la fin de l'injection du bolus, la console affiche l'activité qu'elle a, selon elle, injecté.

Le but des calibrations va être de rapprocher au maximum cette valeur de celle de l'activité réellement injectée.

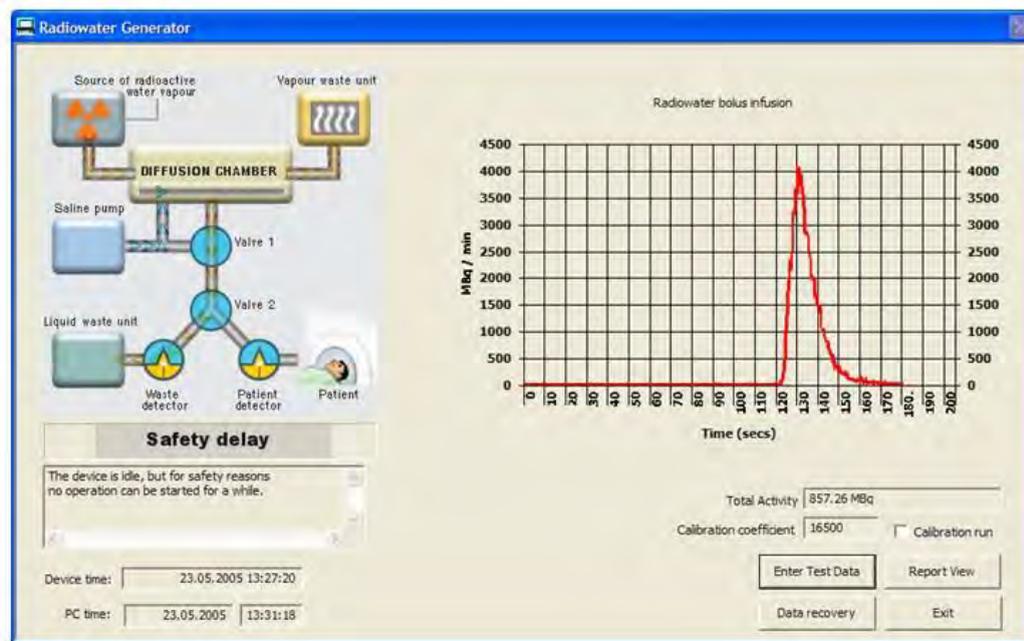


Figure 44 : Visuel depuis le logiciel d'acquisition (*Radiowater Generator Service*)

✓ Calibrations

Les deux éléments essentiels à calibrer sont les détecteurs à fibre optique « patient » et « waste ».

Pour influencer sur leur sensibilité, il est possible de faire varier pour chacun d'eux :

- Un coefficient de calibration
 - ⊕ *Bolus Calibration Coefficient (Bolus Calib Coeff)* pour le détecteur patient
 - ⊕ *Rate Calibration Coefficient (Rate Calib Coeff)* pour le détecteur waste
- Leur tension d'alimentation
 - ⊕ Patient HV pour le détecteur patient
 - ⊕ Waste HV pour le détecteur waste

L'objectif étant d'obtenir une estimation de l'activité administrée par la console Hidex qui est la plus proche possible de ce qui a été réellement injecté.

Pour cela, lors des « runs de calibration », un chronomètre est mis en route à l'instant t_0 de mise en production du bolus (= t_0 de la build up phase).

A la fin de l'injection du bolus dans le flacon de recueil, lorsque la phase de flushing est terminée, celui-ci est transporté dans son protège pot plombé en salle de labo chaud et placé dans un activimètre calibré. On relève alors l'activité au temps t_1 .

Le PC connecté à la console Hidex dispose d'un programme informatique spécifique à ouvrir à la fin du run de calibration (*Radiowater Generator Service*).

En y entrant le temps t_1 (en secondes) et l'activité mesurée, il va recalculer une activité corrigée qui correspond à celle administrée et va proposer également de nouveaux coefficients de calibration patient et waste (Cf. Figure 45).

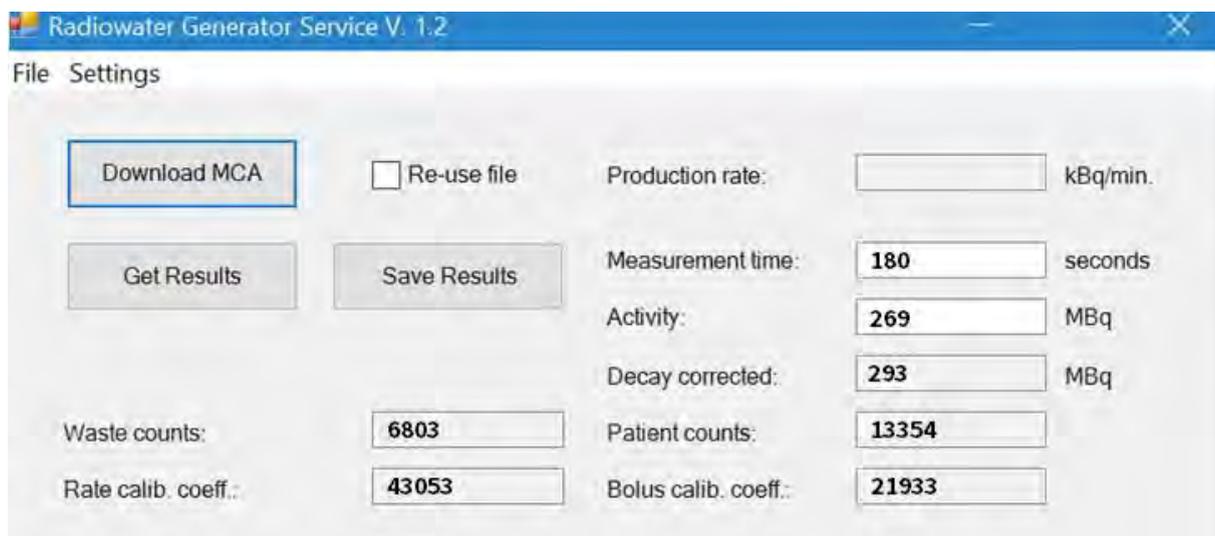


Figure 45 : Calcul de l'activité corrigée et des coefficients de calibration avec le logiciel *Radiowater Generator Service*

- En cas d'activité corrigée située jusqu'à 15% de l'activité calculée par la console, les paramètres de calibration sont considérés bons et peuvent être utilisés pour l'injection au patient.
- Entre 15 à 25% de l'activité demandée, il faut paramétrer de nouveau les coefficients de calibration des 2 détecteurs patient (*Bolus Calib Coeff*) et waste (*Rate Calib Coeff*). Pour ce faire, 3 runs de calibration sont effectués successivement et les coefficients de calibration systématiquement relevés. On effectue une moyenne des coefficients sur les 3 productions et les nouveaux Bolus Calib Coeff et Rate Calib Coeff obtenus sont modifiés dans le paramétrage de la console Hidex. Puis un nouveau run de calibration est effectué pour vérifier que l'activité corrigée est bien dans les 15% maximum d'écart par rapport à l'activité calculée par la console.
- En cas d'activité corrigée située à + de 25% de l'activité calculée par la console, il faut vérifier le bon fonctionnement de tous les appareillages (cyclotron, four, pompe à perfusion, flux de gaz et intégrité des fibres optiques) puis re-calibrer les tensions d'alimentations (Patient et Waste HV) ainsi que les coefficients de calibrations. Pour plus de détails, le mode opératoire complet de calibration de l'automate Hidex est disponible en annexe (Cf. Annexe 4).

Les runs de calibration étant systématiquement réalisés à chaque changement de chambre de diffusion, c'est-à-dire avant chaque nouveau patient, ils font l'objet d'une traçabilité par le radiopharmacien sur une fiche d'enregistrement, unique pour chaque patient, des calibrations d' $H_2^{15}O$ et sur laquelle on retrouve notamment :

- Les paramètres de Tir Cyclotron.
- Les paramètres de production du générateur Hidex.
- Les numéros de lot et date de péremption de tous les consommables utilisés.
- Le détail des runs de calibration et le paramétrage final obtenu.

La fiche d'enregistrement est disponible en annexe (Cf. Annexe 5).

Nous avons mis en place l'ensemble des modes opératoires et des fiches d'enregistrements relatifs à la production et au contrôle qualité de l' $H_2^{15}O$ avant la première injection au patient dans le cadre de l'essai clinique.

IV.5 – Réalisation des contrôles qualités

L' $H_2^{15}O$ injectable dispose d'une monographie à la pharmacopée européenne disponible en annexe (Cf. Annexe 6 : Eau (^{15}O) injectable : Monographie 1582 de la Pharmacopée Européenne).

L'ensemble des caractéristiques et des essais à mettre en œuvre pour contrôler la qualité du radiopharmaceutique y sont exhaustivement listés.

Le tableau 8 ci-dessous résume les contrôles qualités (CQ) à réaliser et les spécifications attendues :

TEST	VOLUME NECESSAIRE	METHODE	SPECIFICATION
Apparence de la solution	NC	Examen visuel	Limpide et incolore
pH	20 μ l	Papier pH	5.5 – 8.5
Impuretés : Nitrates	1ml	Cf. Ph Européenne	<10ppm
Impuretés : Ammonium	11ml	Cf. Ph Européenne	<10ppm
Pureté radiochimique	500 μ l	HPLC analytique adaptée	>99%
Identification et pureté radionucléidique	NC	Mesure de la demi-vie Spectrométrie	1.9 – 2.2 mins E=511 keV
Stérilité	10 ml	Ensemencement sur différents milieux	Stérile
Endotoxines bactériennes		LAL test	<14UI /ml

Tableau 8 : Résumé des contrôles qualités réalisés sur la préparation d'eau marquée à l' ^{15}O et spécifications attendues

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les CQ sont réalisés en conditions réelles d'utilisation de l'automate Hidex, l'eau radiomarquée produite étant simplement récupérée dans un flacon élumatic stérile au lieu d'être injectée au patient.

Ce sont les productions obtenues lors des runs de calibration de l'automate Hidex qui sont utilisées pour réaliser ces CQ.

Une fiche d'enregistrement des contrôles qualités est remplie pour chaque lot d'eau (^{15}O) produit avec une nouvelle chambre de diffusion, celle-ci est disponible en annexe (Cf. Annexe 7).

Cette fiche permet de tracer tous les résultats des essais réalisés sur un lot de production ainsi que la validation pharmaceutique signée de libération du lot valant autorisation pour injection d'eau radiomarquée au patient.

Le centre TEP dispose d'un local dédié à la réalisation des contrôles qualités (Cf. Plan du centre TEP Figure 29), disposant notamment d'une HPLC/UV avec interface d'acquisition ACQUIS et d'un spectromètre gamma de type MiniGita.

La réalisation des CQ nécessite de disposer de matériel spécifique, mis en place en amont de la production et prêt à être utilisé extemporanément lors de la radiosynthèse.

C'est en particulier le cas pour les essais d'identification et de pureté radionucléidique où la demi-vie très courte de l'isotope nécessite des manipulations relativement rapides.

C'est également le cas pour la recherche d'impuretés non radionucléidiques (Ammonium et Nitrates) qui nécessite la préparation anticipée de solutions et de gammes témoins colorimétriques.

Le mode opératoire détaillé de réalisation des contrôles qualités est disponible en annexe (Cf. Annexe 8)

IV.6 – Production et injection d'eau (^{15}O) injectable à un patient

Lorsque toutes les étapes précédentes ont été réalisées, c'est-à-dire :

- Une fois la mise en place et la calibration des différents appareillages effectués.
- Une fois les contrôles qualités réalisés, les fiches d'enregistrement remplies et la décision de libération du lot pour injection validée.

Alors l'injection au patient dans les conditions de l'étude peut être mise en œuvre.

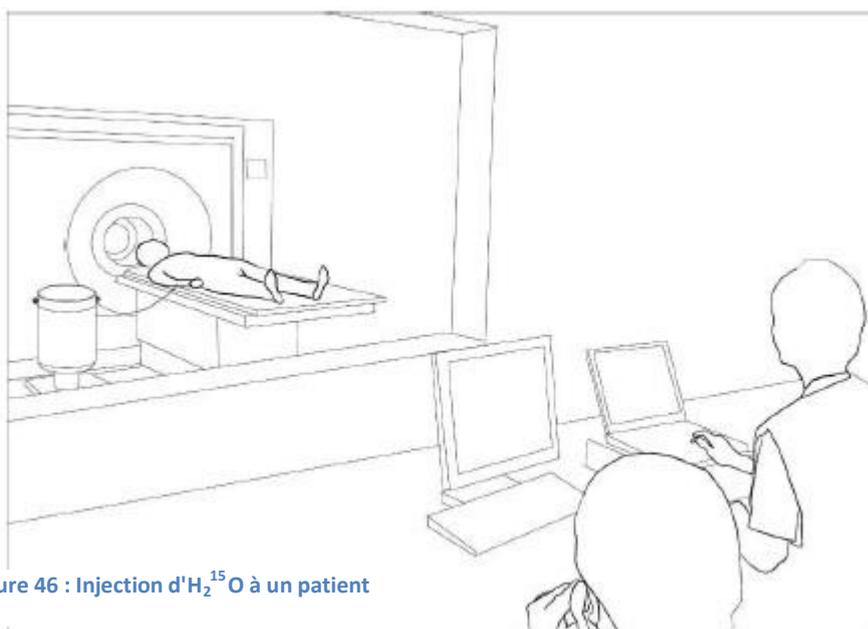


Figure 46 : Injection d' H_2^{15}O à un patient

Dans le cadre de l'essai clinique, une ordonnance de prescription spécifique pour l' $H_2^{15}O$ a été élaborée avec les médecins nucléaires du service (Cf. Annexe 9) sur laquelle on retrouve notamment :

- L'identification du patient et son numéro d'inclusion dans l'essai clinique concerné.
- L'activité et le nombre d'injections prescrites.
- L'identification et la signature du médecin prescripteur.
- La validation des calibrations et des contrôles qualités avec identification et signature du pharmacien libérant le lot pour administration.
- Le suivi des différentes injections réalisées, des activités administrées et des acquisitions TEP.
- Le calcul de la dose équivalente estimée à l'issue des injections (1,16 $\mu Sv/MBq$).

Toutes les étapes de l'administration au patient sont pilotées depuis la salle de contrôle de la caméra TEP où il est donc possible de gérer à la fois la radiosynthèse d' ^{15}O par le cyclotron, la production et l'injection d'eau radiomarquée ainsi que l'acquisition dynamique par la caméra TEP (Cf. Figure 46).

Un cathéter court est posé en voie veineuse périphérique au patient, généralement dans une veine du pli du coude. Le patient est installé sur le lit de la caméra et est équipé d'un appareillage spécifique aux besoins de l'essai clinique concerné (Cf. IV.7 – Protocole d'essai clinique).

Un robinet 3 voies est installé en fin de tubulure d'injection afin d'assurer une sécurité physique supplémentaire et ainsi de pouvoir ouvrir/fermer à tout moment la voie d'administration au patient. Le robinet doit rester fermé à tout moment et ne sera ouvert que dans un laps de temps précis au moment de la production et de l'injection du bolus.

La pompe à perfusion doit être visible depuis la salle de commande, son débit réglé à 600ml/h. Le volume de NaCl 0,9% perfusé doit être suffisant pour pouvoir enchaîner les administrations répétées prévues par le protocole. Généralement une poche de 1000ml est utilisée.

Tel que réalisé à chaque changement de chambre de diffusion, une nouvelle purge du système d'administration d'environ 20 secondes est réalisée avant connexion au cathéter du patient.

Le radiopharmacien vérifie une dernière fois que le cyclotron fonctionne correctement aux critères paramétrés et que le débit de production (*Production Rate*) affiché par la console Hidex est stable. Il s'assure que les MER sont disponibles pour l'injection au patient et l'acquisition des images et que l'équipe de recherche est prête pour le lancement de leur protocole d'essai clinique. Il peut alors initier une production d' $H_2^{15}O$ en suivant le schéma ci-dessous (Cf. Figure 47) :

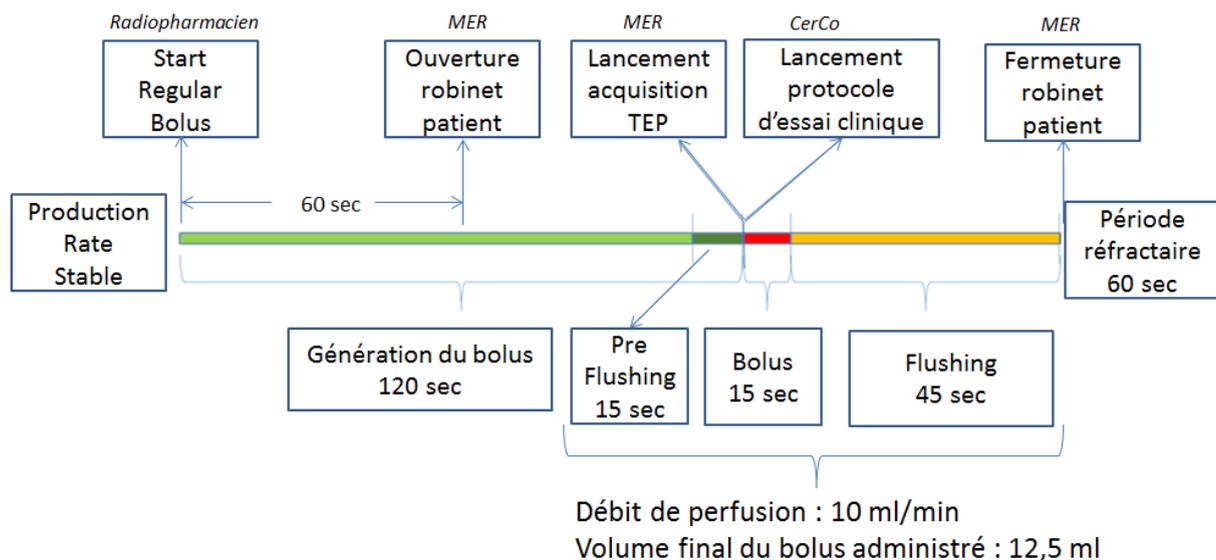


Figure 47 : Schéma d'injection d'un bolus d'eau radiomarquée

L'administration du bolus se fait sous la responsabilité conjointe du médecin nucléaire et du radiopharmacien.

A la fin de l'injection, la console Hidex déclenche une période réfractaire de 60 secondes durant laquelle il n'est pas possible de relancer la production d'un nouveau bolus.

En fonction du protocole de recherche, plusieurs injections espacées vont être administrées au patient. Chaque nouvelle injection doit se dérouler de la même façon que précédemment décrit.

IV.7 - Protocole d'essai clinique

L'imagerie de perfusion cérébrale avec l' $H_2^{15}O$ a été longtemps la référence dans les études d'activation des aires corticales. Après un essor important dans les années 1990-2000, cette technique coûteuse et difficile à mettre en place a été abandonnée au profit de l'IRM fonctionnelle qui donne des résultats très satisfaisants. Cependant, l'IRMf bien que technique non irradiante présente certains inconvénients liés au champ magnétique produit lors de son fonctionnement. Certains patients présentant des corps étrangers métalliques se retrouvent ainsi contre-indiqués à cet outil d'imagerie malgré les innovations technologiques des dernières années permettant à certains implants d'être désormais IRM compatibles.

C'est cette problématique qui a motivé la remise en fonctionnement de l'imagerie de perfusion cérébrale à l'eau ^{15}O et en particulier un protocole d'étude de l'activation des aires cérébrales chez le patient sourd profond asymétrique implanté cochléaire appelé « UniTEP » qui a permis de relancer l'intérêt de disposer d'un tel appareillage.

Bien que les implants cochléaires des patients concernés par cette étude soient IRM compatible, il serait impossible de les activer du fait du champ magnétique qui perturberait la transmission entre les parties externes et intracrâniennes de l'implant.

De plus l'appareillage de production d'H₂¹⁵O ayant évolué vers plus de sécurité et de qualité, le CHU de Toulouse a s'est positionné à la pointe de l'innovation en achetant cet automate Hidex, premier dispositif à utiliser une membrane de dialyse à usage unique.

Le protocole de recherche dont le CHU de Toulouse est promoteur est porté par les Professeurs Mathieu Marx (investigateur principal) et Olivier Deguine, PUPH dans le service d'ORL de Purpan ainsi que par le Dr Pascal Barone directeur de recherche au CNRS.

Tous trois font partie du Centre de Recherche Cerveau & Cognition (CerCo – CNRS UMR 5549)

Le CerCo est une unité mixte CNRS/Université Paul Sabatier (Toulouse III) faisant partie des unités de recherche de l'Institut des Sciences du Cerveau de Toulouse et dont les objectifs scientifiques sont centrés sur les fonctions cognitives, la vision ou encore l'intégration multimodalitaire.

Organisé en équipes de travail, les axes de recherche du CerCo sont nombreux. L'un d'eux concerne l'étude de la compensation intermodale et de la plasticité corticale (*Crossmodal Compensation and Cortical Plasticity* (C3P)) dont le Dr Pascal Barone est le responsable. Le protocole UniTEP s'inscrit dans ce domaine de recherche.

En effet, les patients recevant un mono-appareillage par implant cochléaire ont une audition résiduelle controlatérale à l'implant. C'est-à-dire que ces sujets présentant une surdité profonde asymétrique vont donc entendre les sons par deux modalités auditives différentes : une audition « acoustique » par la meilleure oreille et une audition « électrique » par l'oreille implantée. Les modalités d'intégration centrale binaurale de ces deux signaux de nature différentes restent mal connues et c'est pourquoi l'étude des activations du système auditif central en TEP peut permettre d'évaluer son adaptation à la stimulation bimodale acoustique et électrique. Pour cela, une étude comparative des données d'activation cérébrale par TEP entre un groupe contrôle normo-entendant et un groupe de sujets implantés cochléaires sera réalisée par analyse statistique et devrait pouvoir à terme contribuer à améliorer les stratégies d'implantation cochléaire.

Les objectifs d'UniTEP, tels que définis dans le protocole de l'essai clinique, sont les suivants :

- ✓ Objectif principal : étudier les différences d'activation cérébrale entre les sujets sourds profonds asymétriques implantés cochléaires et les sujets contrôles normo-entendant.

- ✓ Objectifs secondaires :
 - Etudier les différences d'activation cérébrale entre les sujets sourds profonds asymétriques lorsque la meilleure oreille est stimulée et les sujets contrôles normo-entendant en condition monaurale.
 - Comparer le motif d'activation cérébrale selon la stimulation acoustique ou électrique dans le groupe des sujets sourds profonds asymétriques implantés cochléaires.
 - Evaluer l'asymétrie fonctionnelle du cortex auditif entre la stimulation par l'implant et par la meilleure oreille dans le groupe des sujets sourds profonds asymétriques implantés cochléaires.
 - Etudier la relation entre le degré de réorganisation fonctionnelle cérébrale et les capacités d'intégration binaurale dans le groupe des sujets sourds profonds asymétriques implantés cochléaires.

Pour réaliser cette étude pilote cas-témoin, une dizaine de sujets sourds profonds asymétriques implantés cochléaires seront inclus, et pour chacun d'entre eux sera inclus un sujet sain normo-entendant correspondant en sexe et en âge (+/- 5 ans) à un patient sourd. La normalité de l'audition des patients normo-entendant sera contrôlée par un audiogramme tonal et vocal lors de la visite de pré-inclusion.

Avant l'examen TEP les sujets inclus ayant donné leur consentement écrit passeront deux tests d'intégration (test de localisation de la source sonore et test de discrimination de la parole en présence d'un bruit concurrent) binaurale, c'est-à-dire avec la meilleure oreille et avec l'oreille implantée pour le groupe des sujets implantés cochléaires et avec les deux oreilles pour le groupe des sujets normo-entendants. Ils effectueront également deux tests évaluant la perception auditive non-langagière.

Une évaluation de la perception auditive non langagière en imagerie TEP par injection d'eau radiomarquée à l'oxygène 15 sera alors réalisée lors d'un autre rendez-vous, en utilisant la même procédure que celle effectuée lors de la visite précédente. Les sujets seront soumis à des stimuli sonores et devront discerner s'il s'agit de sons humains (parole, toux, cris...etc) ou non humains (Alarmes, cris d'animaux, sons divers...). Ces stimuli, pour les patients implantés, seront délivrés via l'implant cochléaire dans une condition, via l'oreille saine en champ libre dans une autre condition et de manière binaurale dans une troisième condition. Pour les volontaires sains, la procédure sera la même sauf qu'un bouchon en cire sera placé dans l'une des deux oreilles pour les conditions monaurales.

Le nombre d'acquisitions TEP et donc le nombre de bolus d' $H_2^{15}O$ injectés seront de huit pour chaque volontaire :

- Deux en stimulation via l'implant.
- Deux en stimulation via l'oreille saine.
- Deux en stimulation binaurale.
- Deux au repos.

Le critère de jugement principal sera la différence de débit sanguin cérébral régional (considéré comme le reflet de l'activité neuronale) dans les aires temporelles entre les 2 groupes, dans une condition de stimulation binaurale.

Il s'agit d'une recherche interventionnelle de type 1 ne portant pas sur un médicament. Cet essai clinique a obtenu en 2015 le financement de Agir pour l'Audition (APA) de la fondation pour l'audition. Il a été enregistré en 2016 au niveau national et son numéro ID-RCB est le 2016-A01442-49. La demande d'autorisation d'essai clinique a été adressée à l'ANSM le 30 septembre 2016 et est expressément autorisée le 23 novembre 2016. Parallèlement, et conformément à la réglementation, le protocole de recherche de l'étude est a été présenté en CPP le 26 octobre 2016 et celui-ci, après demande d'informations complémentaires, a fait l'objet d'un avis favorable au 25 Janvier 2017.

V – Résultats

V.1 – Production d'eau marquée à l'oxygène 15

Les premiers essais de production d'eau radiomarquée à l'oxygène 15 avec l'automate Hidex ont été réalisés en novembre 2017, dans un premier temps sans calibration pointue du module de production et donc sans objectif précis vis-à-vis de l'activité produite. Le but était de déterminer en priorité la qualité du médicament radiopharmaceutique synthétisé afin de vérifier la fiabilité de l'installation et des équipements mis en place (lignes de transferts, connectiques, four, automate Hidex, chambre de diffusion...etc.).

Ainsi, 3 lots de validation ont été produits à la suite sur 3 chambres de diffusion différentes : MKA-171129, MKA-171201 et MKA-171204. Pour rappel, les numéros de lot sont numérotés selon le format MKA-*aammjj* suivi d'un numéro de tir *A, B, C...* pour différencier les différentes productions réalisées avec la même chambre de diffusion.

Ces 3 lots ont été soumis à l'intégralité des essais de contrôles qualités décrits par la Pharmacopée Européenne et les résultats sont disponibles dans le paragraphe suivant (Cf. V.2 – Contrôles qualités).

Les paramètres Hidex et cyclotron utilisés pour la production de ces 3 lots ainsi que les productions de bolus obtenus sont résumés dans les différents tableaux et figures ci-dessous (Cf. Tableaux 9 à 12 et Figures 48 à 50).

Hidex Radiowater generator	
Paramètres	Valeurs
Mode	Regular bolus
Débit de pompe	600ml/h
Activité cible	500 MBq
Volume du bolus produit	12.5 ml
Coefficient de calibration du bolus	20000
Temps de génération du bolus	120s
Temps de bolus	15s
Temps de rinçage	45s

Tableau 9 : Paramétrage Hidex pour les 3 lots de validation

Comme mentionné plus haut l'optimisation des paramètres de calibration de l'automate Hidex n'était pas réalisée pour ces premiers lots et seul le coefficient de calibration du bolus a été arbitrairement positionné à 20000 pour les 3 productions.

LOT 1 : MKA 171129				
Cyclotron		Consommables		
Paramètres	Valeurs	Matériel	Lot	Date d'expiration
Vide de base	$2,0 \cdot 10^{-7}$ Pa	Module Hidex Radiowater Generator	SFWM008 / 1301	NC
Vide Tir	$1,5 \cdot 10^{-5}$ Pa	Kit chambre de diffusion	130P77063	févr-18
Rf	30,7 kV	NaCl 0,9% Bbraun 250ml	17357402	août-20
Coils	163,6 A	Tubulure pour pompe à perfusion Fresenius ref Z072810F	84107167	mars-20
Intensité Source	200 mA	Aiguille verte BD Microlance ref 304432	1609 10	août-21
Intensité sur cible	$8 \mu\text{A}$			

Tableau 10 : Lot MKA171129 : Paramètres cyclotron et références consommables

Radiowater bolus infusion

Patient Name: Lot MKA 171129

Patient ID: LOT 1 DE VALIDATION

Test ID: LOT 1

Test time: 29.11.2017 15:36:12

Total activity: 348 MBq

Calibration coefficient: 20000

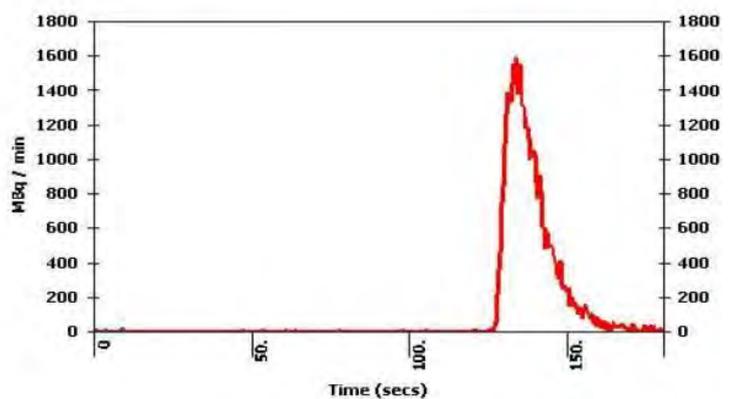


Figure 48: Lot MKA-171129 : Visualisation de l'injection du bolus sur la console Hidex

LOT 2 : MKA 171201				
Cyclotron		Consommables		
Paramètres	Valeurs	Matériel	Lot	Date d'expiration
Vide de base	2,0*10 ⁻⁷ Pa	Module Hidex Radiowater Generator	SFWM008 / 1301	NC
Vide Tir	1,5*10 ⁻⁵ Pa	Kit chambre de diffusion	130P77063	févr-18
Rf	31,7 kV	NaCl 0,9% Bbraun 250ml	17262417	mai-20
Coils	163,65 A	Tubulure pour pompe à perfusion Fresenius ref Z072810F	84107167	mars-20
Intensité Source	250 mA	Aiguille verte BD Microlance ref 304432	1609 10	août-21
intensité sur cible	8μA			

Tableau 11: Lot MKA-171201 : Paramètres cyclotron et références consommables

Radiowater bolus infusion

Patient Name: LOT MKA 171201

Patient ID: LOT DE VALIDATION 2A

Test ID: CQ IMPURETES

Test time: 01.12.2017 15:10:20

Total activity: 391 MBq

Calibration coefficient: 20000

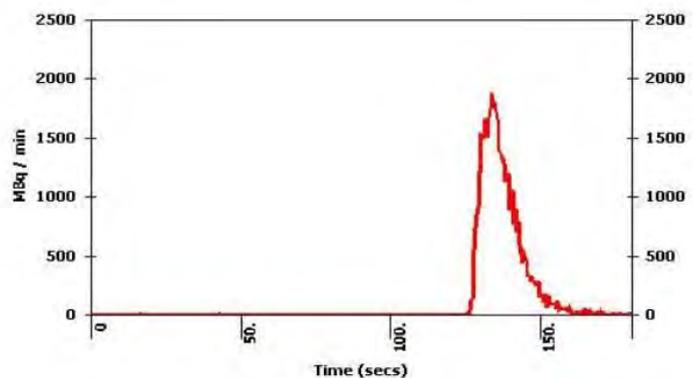


Figure 49 : Lot MKA-171201 : Visualisation de l'injection du bolus sur la console Hidex

LOT 3 : MKA 171204				
Cyclotron		Consommables		
Paramètres	Valeurs	Matériel	Lot	Date d'expiration
Vide de base	$2,0 \cdot 10^{-7}$ Pa	Module Hidex Radiowater Generator	SFWM008 / 1301	NC
Vide Tir	$1,4 \cdot 10^{-5}$ Pa	Kit chambre de diffusion	130P77063	févr-18
Rf	30,7 kV	NaCl 0,9% Bbraun 250ml	17357402	août-20
Coils	163,63 A	Tubulure pour pompe à perfusion Fresenius ref Z072810F	84107167	mars-20
Intensité Source	222 mA	Aiguille verte BD Microlance ref 304432	1609 10	août-21
intensité sur cible	$8 \mu\text{A}$			

Tableau 12 : Lot MKA-171204 : Paramètres cyclotron et références consommables

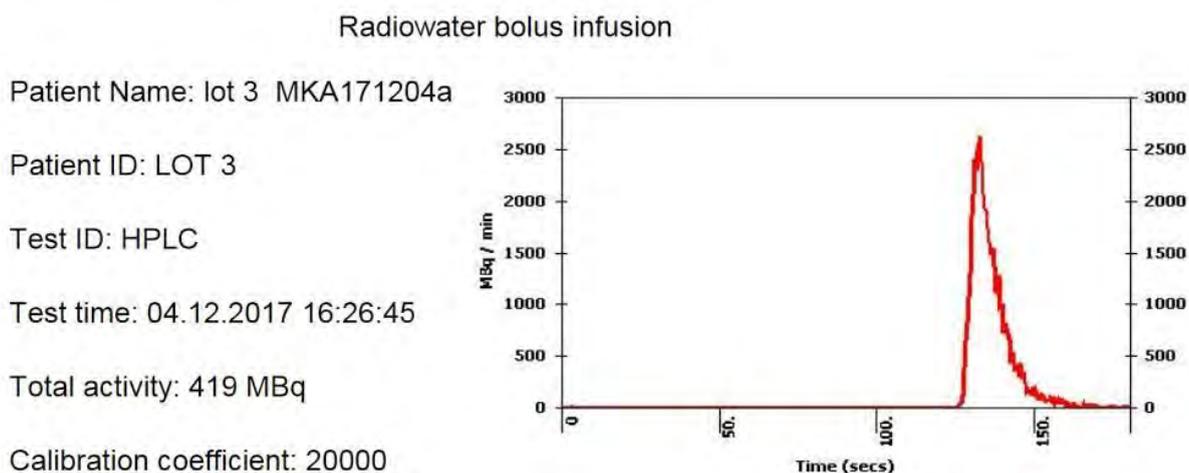


Figure 50 : Lot MKA-171204 : Visualisation de l'injection du bolus sur la console Hidex

- Paramétrage de la production

Comme le montre ces résultats, l'ensemble des 3 lots de validation ont donc été réalisés avec une intensité sur cible de $8 \mu\text{A}$ et, bien que l'activité cible de la production ait été arbitrairement placée à 500MBq, aucune production n'a atteint cette activité.

Par ailleurs, bien que les paramètres cyclotron soient sensiblement les mêmes, les 3 bolus obtenus présentent des activités fortement divergentes (plus de 20% d'écart entre le lot 1 et le lot 3).

Une fois le cyclotron en état opérationnel de fonctionnement, le seul paramètre d'intérêt modifiable ayant un impact sur l'activité produite est l'intensité appliquée sur la cible. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés par la suite à déterminer les activités maximales productibles dans les différentes gammes d'intensité d'utilisation du cyclotron. Pour cela, il est nécessaire de calibrer efficacement l'automate Hidex.

Un travail sur la calibration de l'automate a été réalisé en Février 2018 grâce à la collaboration de deux membres de l'équipe Hidex venus de Finlande. Le mode opératoire de calibration de l'automate que nous avons abordé dans la partie Matériels et Méthodes (Cf. IV-3 Calibrations des appareillages) a ainsi pu être rédigé. Il est disponible en intégralité en annexe (Cf. Annexe 4).

Le tableau 13 ci-dessous regroupe les paramètres de calibration optimaux que nous avons obtenus dans nos conditions d'installation lors des productions réalisées en Février.

Paramètres	Valeurs
Waste detector photomultiplier tube bias voltage	940 Volts
Patient detector photomultiplier tube bias voltage	925 Volts
Calibration coefficient for bolus and short bolus infusions (Bolus calibration coefficient)	27888
Production rate calibration coefficient (Rate calibration coefficient)	49856

Tableau 13 : Paramètres optimaux Hidex obtenus après calibration dans nos conditions d'installation

Ces paramètres de calibration nous ont permis d'obtenir généralement moins de 3% d'erreur entre l'activité corrigée et celle estimée par la console pour l'ensemble des bolus produits (Cf. Tableau 16).

Il est important de rappeler que ces paramètres, et en particulier les 2 coefficients de calibration, sont variables. Dès lors que l'installation est modifiée (déplacement, désinstallation et réinstallation des appareillages), ils sont susceptibles de changer. C'est pourquoi lors de l'utilisation suivante, en cas d'erreur supérieure à 15%, ils sont de nouveau calibrés tel que décrit dans le mode opératoire correspondant.

Le tableau ci-après résume les taux de production (*Production Rate*) et les activités maximales obtenues en calibration optimale de l'automate Hidex en faisant uniquement varier l'intensité appliquée sur la cible du cyclotron (Cf. Tableau 14).

Pour cela, l'activité paramétrée en début de production a été plafonnée à 1000MBq pour être sûr que le bolus ne soit pas coupé pendant sa production.

Intensité	5 μ A	6 μ A	7 μ A	8 μ A
Taux de production (+/-10%)	180MBq/min	220 MBq/min	270 MBq/min	330MBq/min
Activité maximale produite (+/-5%)	280 MBq	320 MBq	390 MBq	475 MBq

Tableau 14 : Activités maximales produites en fonction de l'intensité appliquée sur la cible du cyclotron

Puisque qu'aucun protocole de recherche ne nécessite une activité aussi importante que celle obtenue en appliquant 8 μ A sur la cible, nous n'avons pas poursuivi les essais avec des intensités supérieures.

Ces résultats nous ont permis de sélectionner 7 μ A sur cible comme le paramétrage idéal nous permettant d'obtenir des bolus d'activité modulable jusque 390 MBq.

Un autre paramètre important est la mise en fonctionnement des différents appareillages (Cyclotron, four, console...) le plus tôt possible avant de réaliser les productions.

En effet, nous avons remarqué qu'une activité stable de ces appareillages est un prérequis indispensable pour obtenir de bon taux de production (en fonction de l'intensité d'utilisation du cyclotron) tels que présentés dans le tableau 14.

Les délais minimaux et optimaux de mise en marche avant la réalisation d'une production sont résumés dans le tableau ci-dessous (Cf. Tableau 15).

	Optimal <i>Taux de production généralement semblables à ceux obtenus dans le tableau 14</i>	Minimal <i>Taux de production généralement plus faibles que ceux obtenus dans le tableau 14</i>
Cyclotron	\geq 1h	20 minutes
Console Hidex <i>fibres optiques connectées</i>	\geq 2h	30 minutes
Four	\geq 3h	1h

Tableau 15: Temps de stabilisation des appareillages après mise en fonctionnement et avant d'effectuer une production

Pour apprécier la répétabilité des bolus produits, nous avons effectué, une fois les appareillages calibrés, des productions successives d' $H_2^{15}O$ en conservant la même activité demandée et la même intensité d'utilisation du cyclotron. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant (Cf. Tableau 16).

Runs	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intensité cyclotron	7 μ A									
Activité demandée	300 MBq									
Activité corrigée obtenue (MBq)	307	311	303	298	313	296	304	309	299	293
% d'écart corrigée/demandée	2,3	3,7	1,0	0,7	4,3	1,3	1,3	3,0	0,3	2,3
% d'écart moyen observé entre l'activité produite corrigée et l'activité demandée								2%		
Activité cyclotron										
Moyenne des activités produites (MBq)	303		Ecart-type (MBq)		6.71		Coefficient de variation (%)		2.2	

Tableau 16 : Reproductibilité des productions d'eau radiomarquée après calibrations

En conditions de stabilité de fonctionnement du cyclotron et une fois la calibration de l'automate réalisée, nous observons donc une très bonne reproductibilité des productions réalisées.

V.2 – Contrôles qualités

La réalisation des contrôles qualités sur les lots de validation s'est déroulée conformément au mode opératoire mis en place. L'ensemble des essais décrits à la Monographie 1582 de la Pharmacopée Européenne concernant l'eau (^{15}O) injectable ont été mis en œuvre afin d'objectiver une qualité irréprochable des productions réalisées et de valider par la suite des administrations chez l'Homme à usage diagnostique.

Nous allons détailler les résultats obtenus concernant ces 3 lots.

V.2.1 – Lot MKA-171129

- ✓ Caractères organoleptiques

Apparence de la solution : Limpide et incolore tel que présenté sur la figure suivante (Cf. Figure 51).



Figure 51 : Eau (^{15}O) injectable récupérée dans un flacon élumatic pour contrôle qualité

Cela répond aux spécifications attendues pour un médicament injectable.

✓ pH

Le pH du lot MKA-171129 a été objectivé à 6 sur papier pH.

Cela répond également aux spécifications attendues pour un médicament injectable.

✓ Identification :

- Pureté radionucléidique par calcul de la période (Cf. Tableau 17 et Figure 52 suivants).

MKA-171129			
t (mins)	Activité (MBq)	¹⁵ O	
0	263,81	Période ¹⁵ O (t _{1/2})(mins)	2,03
2	132,6	Constante radioactive ¹⁵ O (λ) (min ⁻¹)	0,341
4	66,7	Constante radioactive calculée (min ⁻¹)	0,339
6	34,5	Période calculée (mins)	2,04
9	12,4		
10	8,9		

Tableau 17 : Lot MKA-171129 : Calcul de la période radioactive

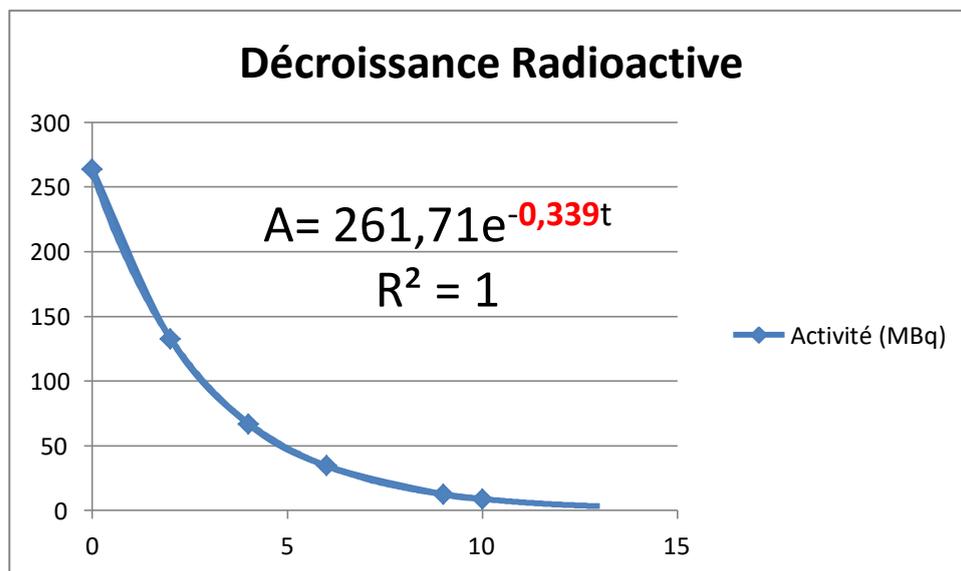


Figure 52 : Lot MKA-171129 : Décroissance radioactive

- Pureté radionucléidique par spectrométrie gamma (Cf. Figure 53).

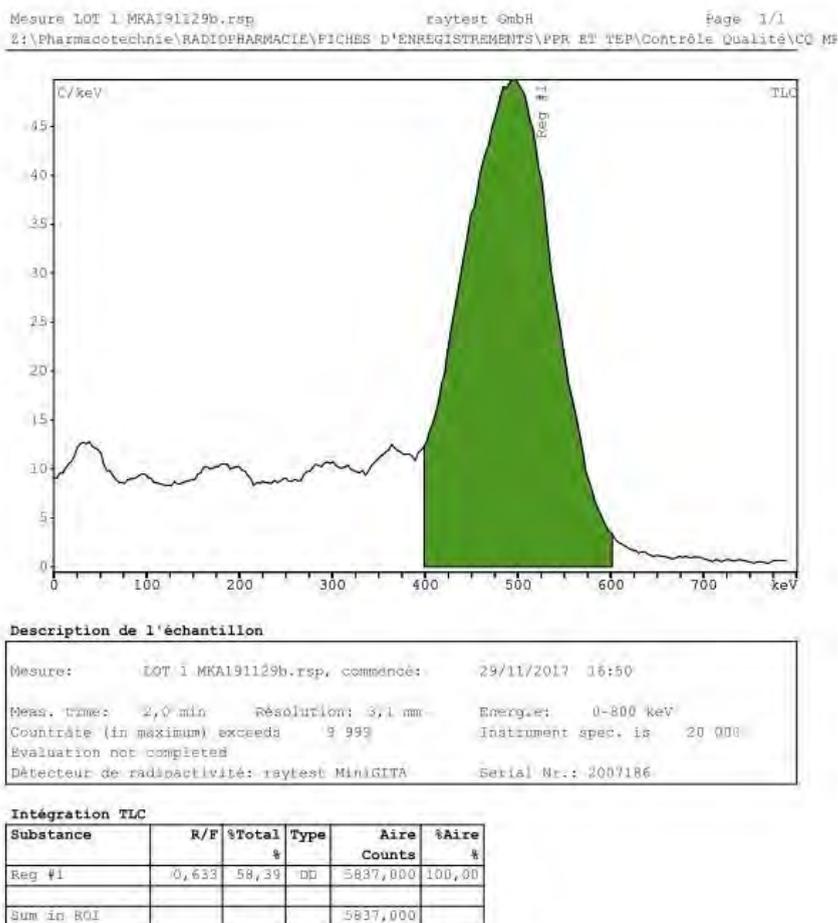


Figure 53 : Lot MKA-171129 : Spectrométrie gamma

Ces deux tests d'identifications confirment que nous sommes en présence de l'isotope ^{15}O émetteur β^+ (511 keV) et qu'il n'y pas d'autres espèces isotopiques radioactive émettrices décelées.

En effet, le risque ici est que le cyclotron produise d'autres espèces radioactives (notamment des métaux activés provenant de la cible) et il est nécessaire de contrôler que ce relargage n'existe pas.

- ✓ Pureté radiochimique par HPLC

Le rendu de l'acquisition HPLC est obtenu avec le logiciel Acquis (Cf. Figure 54 suivante).

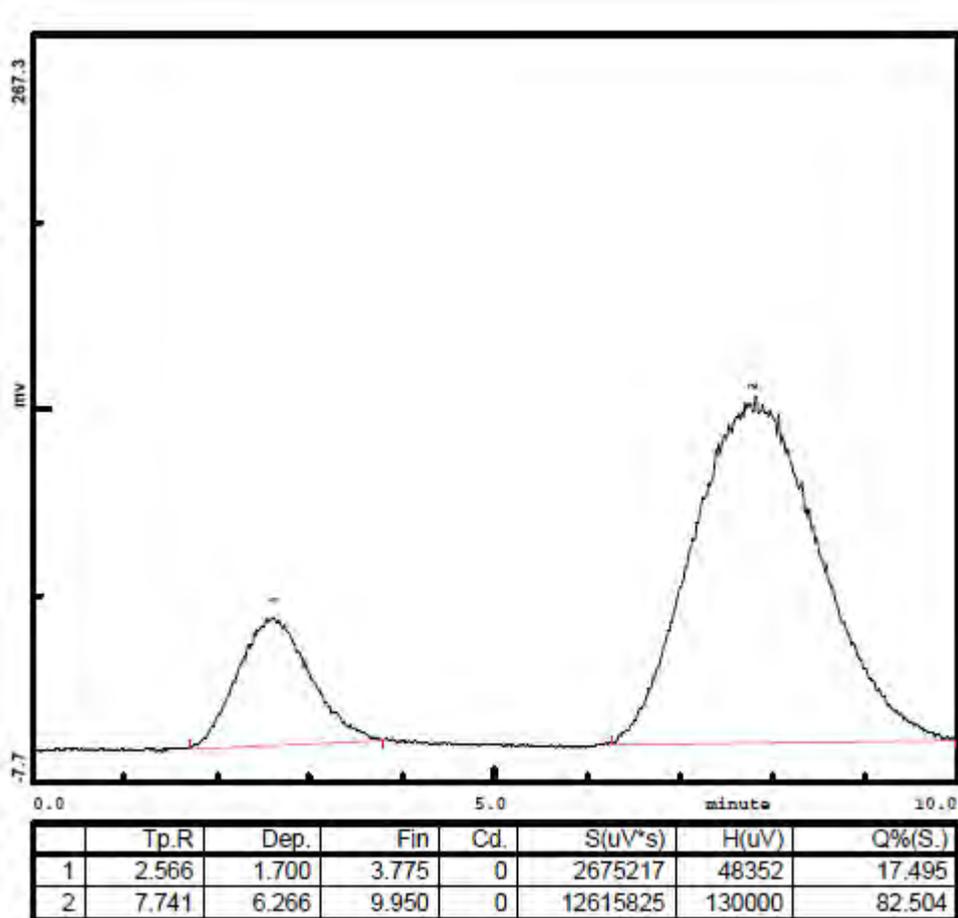


Figure 54 : Lot MKA-171129 : Pureté radiochimique par HPLC

Pour rappel la boucle de dérivation dispose d'un volume 50 fois supérieur à la première boucle ce qui explique une aire de pic plus importante malgré la décroissance de l'isotope.

En prenant compte de celle-ci, le taux de recouvrement du second pic sur le premier est de 100.3%. A part l'eau, il n'y a donc pas d'autre substance qui a été marquée avec l'¹⁵O.

✓ Recherche d'impuretés : Nitrates et Ammonium

L'échantillon analysé est resté aussi incolore que le témoin négatif dans la recherche des 2 impuretés, tel que représenté sur les illustrations suivantes (Cf. Figures 55 et 56). Cela est conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne pour notre médicament injectable.



Figure 56 : Recherche d'impuretés de type nitrates : rendu colorimétrique (à gauche : Témoin négatif, au centre : l'échantillon analysé, à droite : Témoin positif)

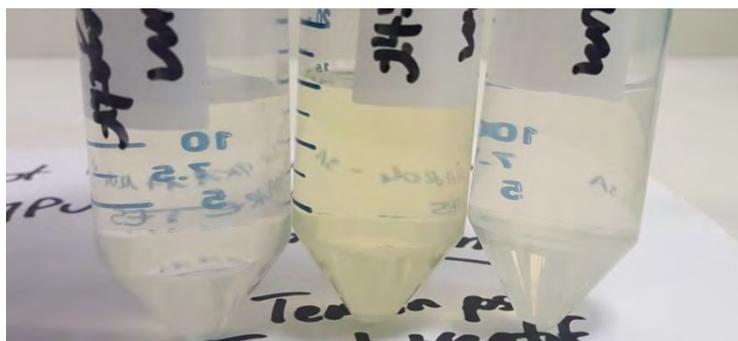


Figure 55 : Recherche d'impuretés de type ammonium : rendu colorimétrique (à gauche : Témoin négatif, au centre : Témoin positif, à droite : l'échantillon analysé)

- ✓ Stérilité et recherche d'endotoxines

Le contrôle de la stérilité et la recherche d'endotoxines du lot MKA-171129 sont revenus conformes et le détail des résultats du laboratoire sont disponibles en annexe (Cf. Annexe 13). Cela répond aux spécifications attendues pour un médicament injectable.

Maintenant que nous avons détaillé ce premier lot, les résultats pour les 2 lots suivants (MKA-171201 et MKA-171204) seront présentés plus succinctement.

V.2.2 – Lot MKA-171201

- ✓ Caractères organoleptiques : Limpide et incolore.
- ✓ pH : 6.
- ✓ Identification : Pureté radionucléidique par calcul de la période (Cf. Tableau 17 et Figure 57).

MKA-171201 Pureté radionucléidique par calcul de Période			
t (mins)	Activité (MBq)	¹⁵ O	
0	276	Période ¹⁵ O (t _{1/2})(mins)	2,03
2	140	Constante radioactive ¹⁵ O (λ) (min ⁻¹)	0,341
4	70,4	Constante radioactive calculée (min ⁻¹)	0,339
7	25,8	Période calculée (mins)	2,04
8	18,3		
10	9,3		

Tableau 18: Lot MKA-171201 : Calcul de la période radioactive

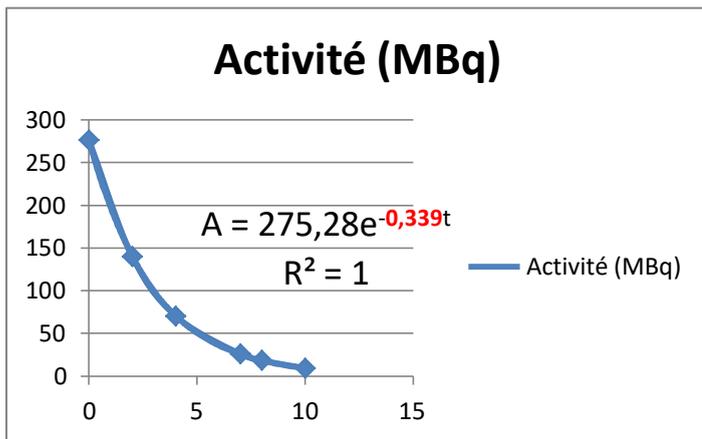
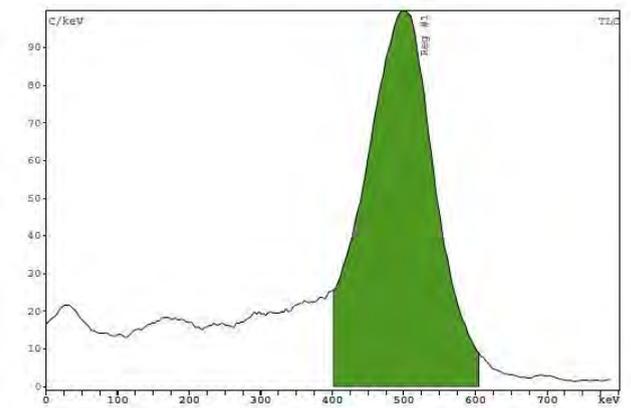


Figure 57 : Lot MKA-171201 : Décroissance radioactive



Description de l'échantillon
 Mesure: LOT 2 MKA191201Cc.rsp, commencé: 01/12/2017 16:25
 Meas. time: 2,0 min Résolution: 3,1 mm Energie: 0-800 keV
 Comptage (in maximum) exceeds 19 126 Instrument spec. ia 20 000
 Evaluation not completed
 Détecteur de radioactivité: raytest MINIGITA Serial Nr.: 2007186

Substance	R/F	%Total	Type	Aire	%Aire
Reg #1	0,648	59,38	DD	11356,00	100,00
Sum in ROI				11356,00	

Figure 58 : Lot MKA-171201 : Spectrométrie gamma

- ✓ Identification : Pureté radionucléidique par spectrométrie gamma (Cf. Figure 58).
- ✓ Pureté radiochimique par HPLC : Taux de recouvrement de 99.8% (Cf. Figure 59).

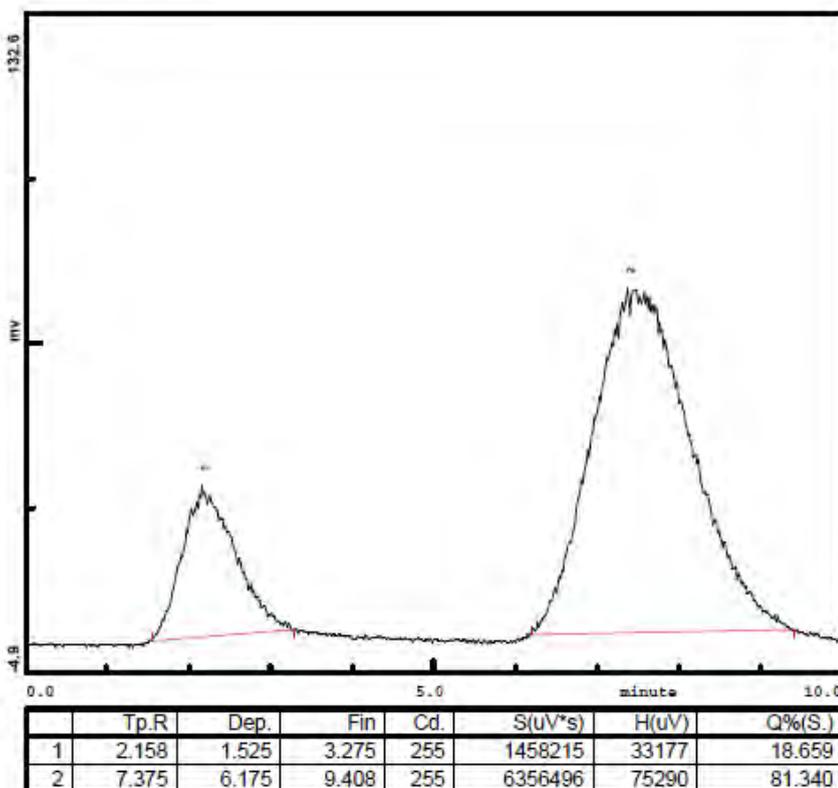


Figure 59 : Lot MKA-171201 : Pureté radiochimique par HPLC

- ✓ Recherche d'impuretés : les échantillons du lot MKA-171201 testés pour la recherche de nitrates et d'ammonium n'ont présentés aucune coloration, témoignant de l'absence de ces impuretés dans la préparation.

- ✓ Stérilité et recherche d'endotoxines : le contrôle de la stérilité et la recherche d'endotoxines du lot MKA-171201 sont revenus conformes.

V.2.3 – Lot MKA-171204

- ✓ Caractères organoleptiques : Limpide et incolore.
- ✓ pH : 6.
- ✓ Identification : Pureté radionucléidique par calcul de la période (Cf. Tableau 18 et Figure 60).

MKA-171129 Pureté radionucléidique par calcul de Période			
t (mins)	Activité (MBq)	¹⁵ O	
0	388	Période ¹⁵ O (t _{1/2}) (min)	2,03
3	139,2	Constante radioactive ¹⁵ O (λ) (min ⁻¹)	0,341
5	69,7	Constante radioactive calculée (min ⁻¹)	0,34
6	50,6	Période calculée (min)	2,04
8	25,4		
10	12,9		

Tableau 19 : Lot MKA-171204 : Calcul de la période radioactive

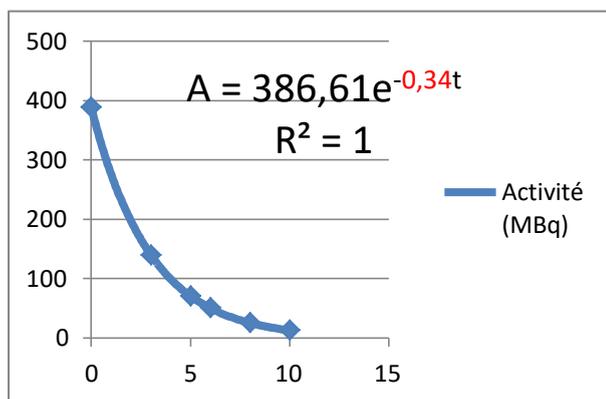


Figure 60 : Lot MKA-171204 : Décroissance radioactive

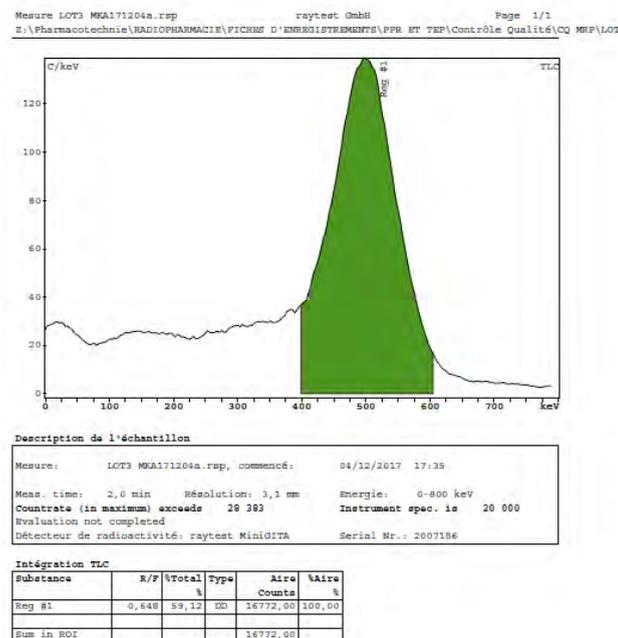


Figure 61 : Lot MKA-171204 : Spectrométrie gamma

- ✓ Identification : Pureté radionucléidique par spectrométrie gamma (Cf. Figure 61).
- ✓ Pureté radiochimique par HPLC : Taux de recouvrement de 100.3% (Cf. Figure 62).
- ✓ Recherche d'impuretés :

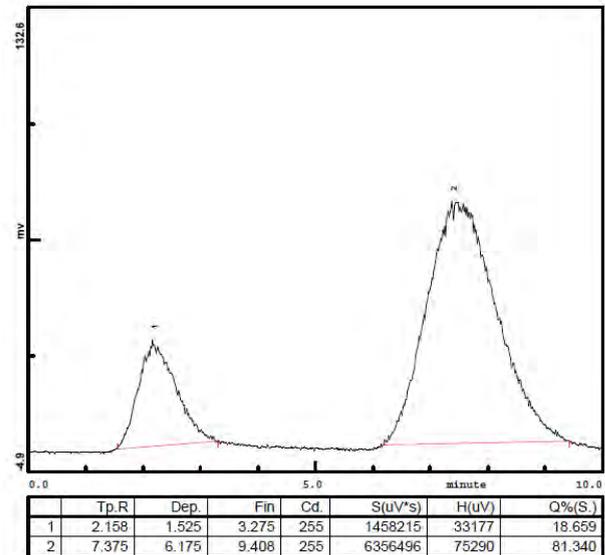


Figure 62 : Lot MKA-171204 : Pureté radiochimique par HPLC

Les échantillons du lot MKA-171204 testés pour la recherche de nitrates et d'ammonium n'ont présentés aucune coloration, témoignant de l'absence de ces impuretés dans la préparation.

- ✓ Stérilité et recherche d'endotoxines : le contrôle de la stérilité et la recherche d'endotoxines du lot MKA-171204 sont revenus conformes et le détail des résultats du laboratoire sont disponibles en annexe (Cf. Annexe 8).

V.3 – Essai clinique

Le 12 mars 2018, nous avons réalisé le premier examen TEP injecté à l' $H_2^{15}O$ chez un volontaire sain inclus dans le protocole UNITEP. Conformément au protocole de l'essai clinique celui-ci a reçu 8 bolus d'eau radiomarquée (260MBq/bolus) afin d'effectuer les 8 acquisitions prévues :

- Deux en condition monaurale à droite.
- Deux en condition monaurale à gauche.
- Deux en stimulation binaurale.
- Deux au repos.

Les acquisitions TEP ont débuté au moment de l'injection de l'eau radiomarquée et ont duré 2 minutes. Nous avons attendu 8 minutes entre chaque condition afin que l'activité résiduelle due au run précédent soit éliminée par décroissance physique.

L'examen s'est déroulé sans complications particulières et le temps total pour réaliser l'ensemble des acquisitions a été d'environ 90 minutes. Les images brutes représentant le flux sanguin cérébral obtenues sont présentées ci-dessous en planaire (Cf. Figures 63 et 64) et en 3D (Cf. Figure 65). Il s'agit uniquement d'images TEP dont l'activité a été corrigée de

l'atténuation grâce à un scanner (non représenté). L'échelle de couleur qui a été choisie pour interpréter ces images est le « rainbow ». Plus la couleur est « chaude », plus la zone contient de l'activité. Sur ces images, les zones rouges et blanches sont donc celles contenant le plus de $d^{15}O$ radioactif et donc les zones les plus perfusées au moment de la stimulation.

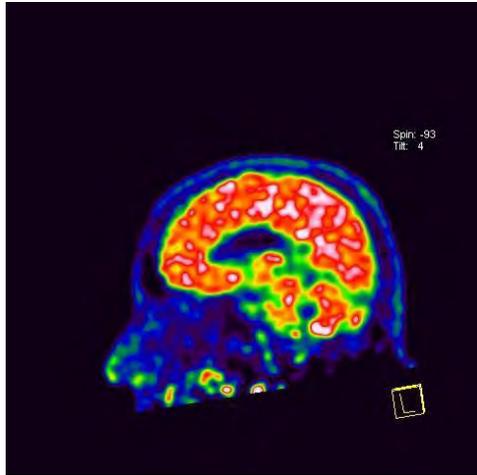


Figure 63 : Observation du flux sanguin cérébrale en coupe sagittale

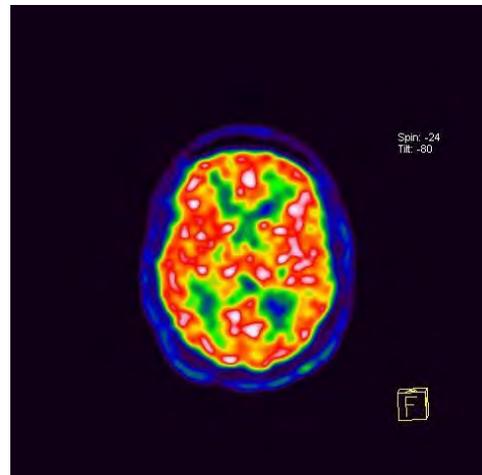


Figure 64 : Observation du flux sanguin cérébrale en coupe transverse

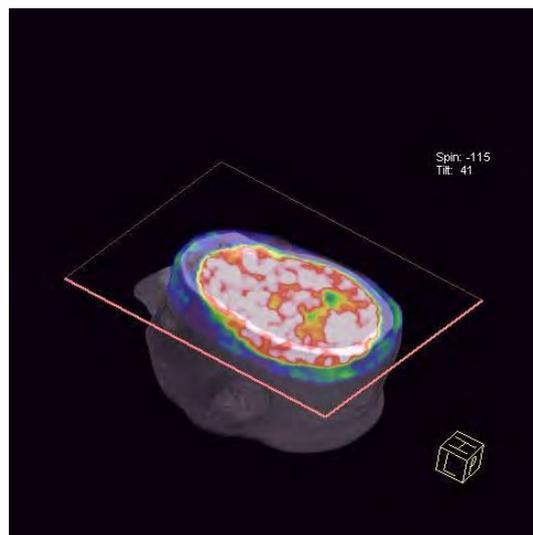


Figure 65 : Observation du flux sanguin cérébrale en coupe transverse 3D

Ces images ont ensuite fait l'objet d'un traitement informatique par un logiciel de cartographie statistique paramétrique (SPM pour *Statistical Parametric Mapping*). Ci-dessous se trouve l'illustration des zones cérébrales correspondant au cortex auditif et dans lesquelles sont recherchées une activation et donc une augmentation du débit sanguin cérébral (Cf. Figure 66).

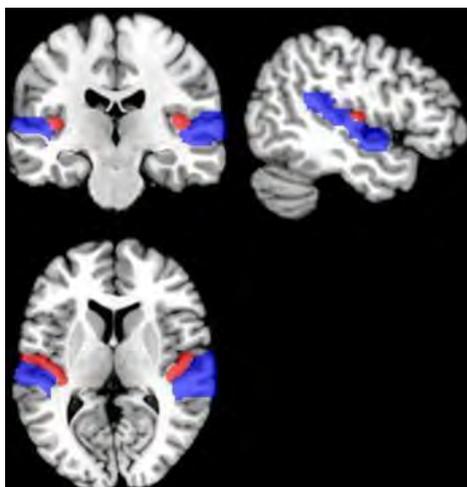


Figure 66 : Illustration schématique du cortex auditif primaire sur un modèle de cerveau (Kompus et al. 2013)

Le logiciel SPM va permettre de traiter les images voxel à voxel en appliquant l'acquisition en condition de repos, c'est-à-dire sans aucune stimulation auditive, comme standard de référence en terme d'activation des aires cérébrales puis en le soustrayant aux images obtenues dans les autres conditions (Stimuli binauraux, monauraux droit et gauche). Ainsi sur ces « images calculées » (soustraction : condition – repos) ne ressort que les aires cérébrales dont l'activité est significativement augmentée en condition de stimulation par rapport à l'état de repos.

Quelques exemples d'images obtenues par ce procédé pour le premier patient contrôle sont présentés ci-dessous (Cf. Figures 67 et 68) :

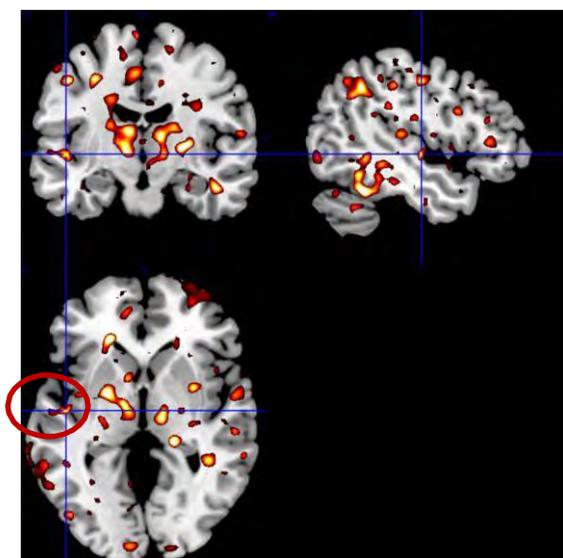


Figure 67 : Activation cérébrale en condition de stimuli monauraux droits

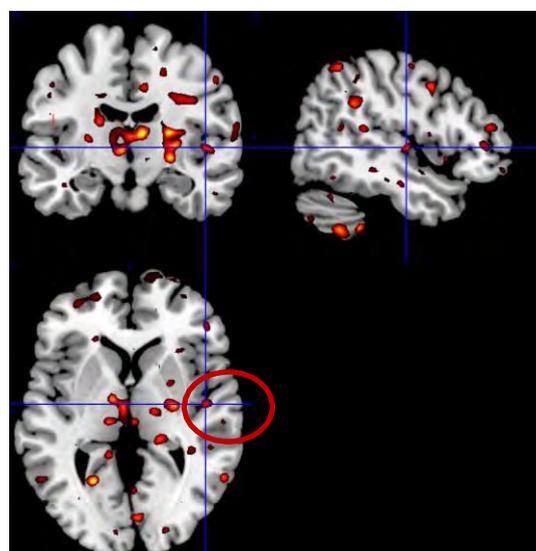


Figure 68 : Activation cérébrale en condition de stimuli monauraux gauche

Sur ces figures, les zones de différence entre la stimulation et le repos apparaissent en rouge et les régions d'intérêt sont ciblées par la jonction des « traits bleus ». La zone à étudier est celle correspondant au cortex primaire auditif. Ces premières images sont encourageantes et permettent de distinguer la zone du cortex auditif qui a été stimulée (rond rouge). Une

amélioration du traitement d'image est encore en cours. La cartographie précise des zones à étudier (cortex auditif et autres aires) sera réalisée à l'aide d'un atlas cérébral.

La réalisation des acquisitions TEP chez un premier patient implanté cochléaire est prévu le 12 avril prochain.

VI – Discussion

Dans le cadre de cette thèse, nous avons abordé la mise en place de cette activité de production d'eau radiomarquée à l'oxygène 15 en conditions pharmaceutiques.

Afin d'être en conformité aussi bien avec la réglementation qu'avec notre niveau d'exigence, le travail accompli sur l' H_2^{15}O a été équivalent à celui réalisé lors de la mise au point d'un dossier de médicament expérimental (DME1), avec réalisation de 3 lots de validation qualifiant qualitativement notre production médicamenteuse. La préparation et l'injection extemporanées de cette solution d' H_2^{15}O à l'Homme s'est faite conformément au protocole de l'essai clinique, dans des conditions d'hygiène et de radioprotection adaptées et dans le respect des textes et réglementations en vigueur.

De plus, nous avons rédigé plusieurs documents (mode opératoires et fiches d'enregistrements) permettant de sécuriser l'activité de production et de standardiser la traçabilité des lots sur le plan de leur qualité, de leur dispensation et de leur administration. Cette conduite s'inscrit dans un processus de sécurisation du circuit du médicament qui est une démarche indispensable à l'hôpital et d'autant plus dans le cadre d'un essai clinique.

Cette activité réalisée dans le cadre d'un essai clinique repose sur une équipe pluridisciplinaire de médecins, radiopharmaciens, manipulateurs en électroradiologie et chercheurs du CerCo. La présence du Camariste est indispensable pour la mise en fonctionnement du cyclotron. Le CHU de Toulouse ne dispose que d'une seule personne, un radiopharmacien, possédant ce certificat et la formation d'un second agent serait un atout indéniable pour cette activité d' ^{15}O mais également pour faciliter la réalisation d'autres activités de production au ^{18}F .

En fonctionnement continu pendant de longues heures, le cyclotron dont nous disposons s'est révélé d'une bonne stabilité dans sa production, nous permettant d'obtenir, après calibrations des appareillages, une reproductibilité excellente des activités d' H_2^{15}O injectables obtenues. Avec le four, la caméra TEP et le générateur d'eau contrôlé par la console, ce sont autant d'appareils fonctionnant indépendamment les uns des autres mais devant être opérationnels simultanément lors de l'injection d' H_2^{15}O à un patient. Aussi, chacun des membres de l'équipe travaillant spécifiquement sur un ou plusieurs de ces équipements doit avoir une connaissance du schéma général des différentes étapes de l'activité afin de faciliter sa mise en place et son bon déroulement. Durant les différentes sessions de productions, nous avons beaucoup travaillé sur l'optimisation de la mise en place du générateur dans la salle caméra. Maintenant que le processus est protocolisé (mode opératoire), il serait intéressant de former du personnel supplémentaire (MER, PPH) pour faciliter la mise en place de l'activité.

Pendant la production, le générateur d'eau radiomarquée constitue l'élément central de l'activité. Le premier prototype mis au point à Londres par J.Clark et H.Tochon-Danguy à la fin des années 1980 disposait déjà d'un système de membrane semi-perméable inamovible permettant la diffusion du gaz radioactif dans une solution saline (Brady Frank, Clark John C., and Luthra Sajinder K. 2007). Afin d'assurer des conditions aseptiques de production, le système devait être nettoyé par un procédé long et particulièrement contraignant, à l'aide d'une solution de désinfection à froid, rendant par ailleurs impossible la réalisation d'injections à plus d'un patient par jour.

Entre autres améliorations, le module de nouvelle génération Hidex dont nous disposons est le seul à ce jour à disposer d'une membrane de dialyse stérile remplaçable, à usage unique, disposant de filtres stérilisants 0.22 µm. Celle-ci dispose d'un marquage CE. Entre chaque patient, elle est remplacée aisément en quelques minutes en conditions aseptiques. Cette chambre de diffusion représente un avantage indéniable en termes de qualité et de sécurité d'emploi de la solution injectable produite, même si l'on ne peut bien entendu pas s'affranchir de contrôler la qualité du produit fini.

Très récemment, la société Hidex a mis au point une deuxième génération de chambre de diffusion qui peut s'affranchir du support de fixation lors de sa mise en place dans le générateur, elle se connectera ainsi directement aux flux de gaz provenant du cyclotron. Sans conséquence sur la production, cela nous permettra tout de même de gagner du temps sur la mise en place de l'activité et lors du changement de kit entre deux patients.

Le temps de mise en place effective de l'activité est un critère important à prendre en compte. Il se répartit entre la mise en place du générateur et ses connectiques associées (environ 1 heure en comptant le temps de changement de chambre de diffusion), les calibrations des détecteurs (environ 30 minutes) et les contrôles qualités libératoires (environ 30 minutes de préparations en amont et 30 minutes supplémentaires pour leur réalisation). Les contrôles qualités s'effectuant en parallèle des calibrations sur les bolus récupérés en flacon stérile, nous avons constaté qu'une équipe de 3 personnes formées à l'utilisation du matériel, met environ 90 minutes à 2h avant d'être prête à pouvoir produire un bolus d'eau (^{15}O) injectable au patient.

Les multiples connectiques reliant le générateur au cyclotron, à la console Hidex ainsi qu'à la pompe à perfusion et au patient nécessitent une attention toute particulière. Ces connectiques sont fragiles et peuvent être facilement endommagées à l'image des détecteurs de radioactivité composés de fibres optiques qu'un simple pincement est suffisant à détériorer et à rendre inutilisable. Le détecteur patient en particulier est sensible aux changements de positions, c'est pourquoi il est nécessaire de rester au maximum dans la même configuration de production entre les runs de calibrations et les injections aux patients.

En envisageant l'utilisation de gaines protectrices de taille adaptée pouvant loger plusieurs câbles et/ou tubulures, nous pourrions protéger plus efficacement l'installation et également gagner du temps sur sa mise en place.

Concernant les essais de contrôles qualités décrits par la Pharmacopée Européenne, leur vitesse de réalisation peut et doit être optimisée, notamment concernant la recherche d'impuretés de type nitrates et ammonium. Les essais nécessitent non seulement la

préparation en amont de solutions extemporanées et d'une gamme colorimétrique témoin mais sont également longs et fastidieux à réaliser et impliquent de disposer de nombreux solvants dont certains, comme l'acide sulfurique R, sont particulièrement dangereux à manipuler. Il existe des tests colorimétriques sous forme de bandelettes réactives brevetées (MQuantTM, société Merck) dont le domaine de mesure correspond à celui que nous recherchons dans nos essais. L'utilisation de ces bandelettes est décrite comme aisée (un simple trempage d'une seconde dans la solution à analyser) et l'obtention du résultat quasi-immédiat (entre 10 secondes et 1 minute). Nous estimons que l'emploi de ces bandelettes pourraient nous faire gagner environ 20 minutes au total sur la préparation et la réalisation des essais de recherche d'impuretés.

Bien qu'il existe plusieurs modalités d'imagerie disponible pour visualiser le débit sanguin cérébral (tomographie d'émission mono-photonique (TEMP), tomographie de perfusion (CTP), tomographie d'inhalation au Xenon (Xe-CT), imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)), dès lors que l'on dispose d'un cyclotron médical, l'utilisation de l'¹⁵O en imagerie TEP reste le standard de référence, l'outil permettant d'obtenir les meilleurs résultats quantitatifs (Rostami, Engquist, and Enblad 2014; Fan et al. 2016; Kameyama, Murakami, and Jinzaki 2016) avec des résolutions spatiales et temporelles de très bonnes qualités et pour une irradiation tout à fait modérée du patient. En considérant par ailleurs notre première acquisition TEP à l'H₂¹⁵O, l'administration des 8 bolus de 260 MBq chacun aura entraîné une dose équivalente totale estimée pour le patient d'environ 2.4 mSv. Cela reste 3 à 4 fois moins important que celle délivrée par un scanner.

Néanmoins il est vrai qu'un cyclotron représente un coût d'investissement et des contraintes d'utilisation importantes. Les centres hospitaliers s'équipent bien plus largement avec des IRMf, technique non irradiante et disposant de meilleures prestations générales en termes de qualité de résolution. L'activité du champ magnétique entraîne toutefois de multiples inconvénients, contre-indiquant fréquemment l'examen à des patients porteurs d'implants ferromagnétiques non compatibles.

La durée totale des acquisitions pour le premier patient contrôle a été de 90 minutes. C'est une durée incompressible au vu du protocole à respecter, et c'est pourquoi nous nous devons d'être réactif vis-à-vis des attentes des patients afin d'améliorer au mieux son confort dans la caméra.

Actuellement en France, le CHU de Toulouse est le seul à disposer de cet automate de nouvelle génération Hidex permettant de produire extemporanément des injections calibrées d'eau radiomarquée à l'oxygène 15. La réussite de la mise en place de cette activité ouvre des perspectives intéressantes sur d'autres applications possibles, dans le cadre d'essais cliniques, notamment au niveau cardiaque où l'¹⁵O reste le standard de référence pour l'étude du débit sanguin cardiovasculaire.

VII – Conclusion

Durant ce travail de thèse, nous avons pu appréhender les différentes problématiques liées à l'organisation de la mise en place d'une telle activité, tant par la multiplicité des appareillages simultanément utilisés et leur complexité d'utilisation que par le temps important d'installation des équipements, de calibration et de réalisation des contrôles qualités.

Ceci dans le but de produire une solution injectable à l'Homme conforme aux attentes de la réglementation en vigueur en termes de qualité et de sécurité d'emploi.

Nous avons élaboré l'ensemble des modes opératoires et fiches de traçabilités nécessaires au bon fonctionnement de cette activité dans le cadre de l'essai clinique UniTEP.

Un travail minutieux de standardisation des paramètres de production a été réalisé dans le but d'obtenir les meilleures performances possibles des différents appareillages utilisés.

Une réflexion sur l'optimisation des différentes étapes de la production a été menée afin de sécuriser les installations tout en réduisant le temps de mise en place de l'activité.

Un premier patient contrôle inclus dans le protocole d'essai clinique a pu réaliser les acquisitions TEP à l' H_2^{15}O et les images obtenues sont prometteuses pour la suite de la recherche. Plusieurs patients implantés cochléaires ont été inclus dans l'essai clinique et vont pouvoir réaliser les acquisitions TEP dans les semaines à venir.

L'imagerie TEP à l' ^{15}O est par ailleurs un examen diagnostique peu irradiant pour le patient avec une dose équivalente totale estimée inférieure à 3 mSv après les huit acquisitions du protocole d'essai clinique.

Par la remise en place de cette activité, le CHU de Toulouse est aujourd'hui le seul centre hospitalier en France à produire de l'eau (^{15}O) injectable. Les perspectives d'utilisation futures dans le cadre d'autres protocoles de recherche clinique sont intéressantes, notamment au niveau cardiaque où l' ^{15}O reste le standard de référence pour l'étude du débit sanguin cardiovasculaire.

Références bibliographiques

Abbott, N. Joan

2004 Prediction of Blood-Brain Barrier Permeation in Drug Discovery from in Vivo, in Vitro and in Silico Models. *Drug Discovery Today*. Technologies 1(4): 407–416.

Ametamey, Simon M., Michael Honer, and Pius August Schubiger

2008 Molecular Imaging with PET. *Chemical Reviews* 108(5): 1501–1516.

Andreasen, N. C., D. S. O’Leary, S. Arndt, et al.

1995 I. PET Studies of Memory: Novel and Practiced Free Recall of Complex Narratives. *NeuroImage* 2(4): 284–295.

Arrêté Du 1er Décembre 2003 Relatif Aux Qualifications et à La Formation Des Pharmaciens Utilisant Des Médicaments Radiopharmaceutiques Dans Les Établissements de Santé et Les Syndicats Interhospitaliers | Legifrance

2003. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000021234391>, accessed December 28, 2017.

Arrêté Du 6 Avril 2011 Relatif Au Management de La Qualité de La Prise En Charge Médicamenteuse et Aux Médicaments Dans Les Établissements de Santé | Legifrance

2011. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/4/6/ETSH1109848A/jo>, accessed December 28, 2017.

Arrêté Du 15 Mai 2006 Relatif Aux Conditions de Délimitation et de Signalisation Des Zones Surveillées et Contrôlées et Des Zones Spécialement Réglementées Ou Interdites Compte Tenu de l’exposition Aux Rayonnements Ionisants, Ainsi Qu’aux Règles d’hygiène, de Sécurité et d’entretien Qui y Sont Imposées. | Légifrance

Arrêté Du 6 Décembre 2011 Relatif à La Formation et Aux Missions de La Personne

Spécialisée En Radiophysique Médicale et à La Reconnaissance Des Qualifications Professionnelles Des Ressortissants Étrangers Pour l’exercice de Ces Missions En France
Légifrance

Arrêté Du 23 Juillet 2008 portant homologation de la décision n° 2008-DC-0095 de l’Autorité de sûreté nucléaire du 29 janvier 2008 fixant les règles techniques auxquelles doit satisfaire l’élimination des effluents et des déchets contaminés par les radionucléides, ou susceptibles de l’être du fait d’une activité nucléaire, prise en application des dispositions de l’article R. 1333-12 du code de la santé publique

Arrêté Du 30 Décembre 2004 Relatif à La Carte Individuelle de Suivi Médical et Aux Informations Individuelles de Dosimétrie Des Travailleurs Exposés Aux Rayonnements Ionisants. | Legifrance

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005995205&dateTexte=20140630>, accessed January 6, 2018.

Audi, G., O. Bersillon, J. Blachot, and A. H. Wapstra

Audi et Al. The Nubase Evaluation of Nuclear and Decay Properties. *Nuclear Physics A* 729(1). 2003 NUBASE and Atomic Mass Evaluations: 3–128.

Beaurain Marie

Utilisation de la [18F]-FHBG comme outil de quantification de cellules greffées intracérébrales exprimant l’HSV1-tk. 102 pages

Th.D - Pharmacie hospitalière - Limoges - 2017 - ©

Bekaert, Lien, Samuel Valable, Emmanuèle Lechapt-Zalcman, et al.
2017 [18F]-FMISO PET Study of Hypoxia in Gliomas before Surgery: Correlation with Molecular Markers of Hypoxia and Angiogenesis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 44(8): 1383–1392.

Bidabé, A. M., D. Gense de Beaufort, A. M. Gin, and J. M. Caillé
1990 Measurement of Cerebral Blood Flow by the Stable Xenon Computerized Tomography Method. *Journal of Neuroradiology. Journal De Neuroradiologie* 17(2): 103–124.

Bourre, Jean-Cyril, and Jean-Philippe Vuillez
2009 [Imaging in oncology and international rules for evaluation: the nuclear medicine]. *Bulletin Du Cancer* 96(11): 1127–1137.

BPP - Bonnes pratiques de Préparations - Site de l'ANSM
2007 Décision d'application publiée au Journal Officiel du 21/11/2007
[http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/5)

Brady Frank, Clark John C., and Luthra Sajinder K.
2007 Building on a 50-year Legacy of the MRC Cyclotron Unit: The Hammersmith Radiochemistry Pioneering Journey. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 50(9-10): 903–926.

Carrasquillo, Jorge A., Neeta Pandit-Taskar, Joseph A. O'Donoghue, et al.
2011 (124)I-HuA33 Antibody PET of Colorectal Cancer. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 52(8): 1173–1180.

CEA .2016. Les Noyaux Des Atomes.
Articles & Dossiers: L'essentiel sur CEA/Découvrir & Comprendre.
<http://www.cea.fr/comprendre/Pages%2fphysique-chimie%2fessentiel-sur-noyaux-des-atomes.aspx>, accessed July 2, 2017.

Charron, M., T. Beyer, N. N. Bohnen, et al.
2000 Image Analysis in Patients with Cancer Studied with a Combined PET and CT Scanner. *Clinical Nuclear Medicine* 25(11): 905–910.

Code de La Santé Publique | Légifrance
- Article L1123-7, vol.L1123-7. Code de La Santé Publique.
- Article R1333-7, vol.R1333-7. Code de La Santé Publique.
- Article R1333-8, vol.R1333-8. Code de La Santé Publique.
- Article R1333-12, vol.R1333-12. Code de La Santé Publique.
- Article L1333-13, vol.L1333-13. Code de La Santé Publique.
- Article R1333-50, vol.R1333-50. Code de La Santé Publique.
- Article R1333-68, vol.R1333-68. Code de La Santé Publique.
- Article L5121-1, vol.L5121-1. Code de La Santé Publique.
- Article R5121-143, vol.R5121-143. Code de La Santé Publique.

Code du Travail | Légifrance
- Article R4451, Prévention Des Risques d'exposition Aux Rayonnements Ionisants - Valeurs Limites d'exposition.2008
- Article R4454-3, vol.R4454-3. Code Du Travail.
- Article R4456-1, vol.R4456-1. Code Du Travail

Daftary, Aditya

2010 PET-MRI: Challenges and New Directions. *Indian Journal of Nuclear Medicine : IJNM : The Official Journal of the Society of Nuclear Medicine, India* 25(1): 3–5.

Décret N° 2016-1537 Du 16 Novembre 2016 Relatif Aux Recherches Impliquant La Personne Humaine | Legifrance

<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/11/16/AFSP1621392D/jo/texte>, accessed January 21, 2018.

Deri, Melissa A., Brian M. Zeglis, Lynn C. Francesconi, and Jason S. Lewis

2013 PET Imaging with ⁸⁹Zr: From Radiochemistry to the Clinic. *Nuclear Medicine and Biology* 40(1): 3–14.

Disselhorst, Jonathan A., Maarten Brom, Peter Laverman, et al.

2010 Image-Quality Assessment for Several Positron Emitters Using the NEMA NU 4-2008 Standards in the Siemens Inveon Small-Animal PET Scanner. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 51(4): 610–617.

Eckelman, William C., Michael R. Kilbourn, and Chester A. Mathis

2006 Discussion of Targeting Proteins in Vivo: In Vitro Guidelines. *Nuclear Medicine and Biology* 33(4): 449–451.

Fan, Audrey P., Hesamoddin Jahanian, Samantha J. Holdsworth, and Greg Zaharchuk

2016 Comparison of Cerebral Blood Flow Measurement with [15O]-Water Positron Emission Tomography and Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 36(5): 842–861.

Fierstra, Jorn, Christiaan van Niftrik, Geoffrey Warnock, et al.

2018 Staging Hemodynamic Failure With Blood Oxygen-Level-Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging Cerebrovascular Reactivity: A Comparison Versus Gold Standard (15O-)H₂O-Positron Emission Tomography. *Stroke* 49(3): 621–629.

Golen, Larissa W., Joost P. A. Kuijter, Marc C. Huisman, et al.

2014 Quantification of Cerebral Blood Flow in Healthy Volunteers and Type 1 Diabetic Patients: Comparison of MRI Arterial Spin Labeling and [(15)O]H₂O Positron Emission Tomography (PET). *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 40(6): 1300–1309.

Golla, Sandeep S. V., Ronald Boellaard, Vesa Oikonen, et al.

2016 Parametric Binding Images of the TSPO Ligand 18F-DPA-714. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 57(10): 1543–1547.

Hammad, Basma, Nicholas R. Evans, James H. F. Rudd, and Ahmed Tawakol

2017 Molecular Imaging of Atherosclerosis with Integrated PET Imaging. *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 24(3): 938–943.

HAS - Démarche Qualité En Médecine Nucléaire in Vivo

2013. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1355465/fr/demarche-qualite-en-medecine-nucleaire-in-vivo, accessed January 6, 2018.

Herholz, Karl

2010 Cerebral Glucose Metabolism in Preclinical and Prodromal Alzheimer's Disease. *Expert Review of Neurotherapeutics* 10(11): 1667–1673.

Hoffman, E. J., M. E. Phelps, and S. C. Huang

1983 Performance Evaluation of a Positron Tomograph Designed for Brain Imaging.



Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine 24(3): 245–257.

Huang, S. C., R. E. Carson, E. J. Hoffman, et al.

1983 Quantitative Measurement of Local Cerebral Blood Flow in Humans by Positron Computed Tomography and ¹⁵O-Water. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 3(2): 141–153.

Iida, H., A. Takahashi, Y. Tamura, Y. Ono, and A. A. Lammertsma

1995 Myocardial Blood Flow: Comparison of Oxygen-15-Water Bolus Injection, Slow Infusion and Oxygen-15-Carbon Dioxide Slow Inhalation. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 36(1): 78–85.

J.K Barbalace Periodic Table of Elements: O - Oxygen (EnvironmentalChemistry.Com)

<https://environmentalchemistry.com/yogi/periodic/O-pg2.html>, accessed November 5, 2017.

JP, Bouma GJ and Muizelaar

N.d. Evaluation of Regional Cerebral Blood Flow in Acute Head Injury by Stable Xenon-Enhanced Computerized Tomography. - PubMed - NCBI. <https://sci-hub.tw/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8310860>, accessed March 22, 2018.

Kameyama, Masashi, Koji Murakami, and Masahiro Jinzaki

2016 Comparison of [(15)O] H₂O Positron Emission Tomography and Functional Magnetic Resonance Imaging in Activation Studies. *World Journal of Nuclear Medicine* 15(1): 3–6.

Kawai, Nobuyuki, Takehiro Nakamura, Takashi Tamiya, and Seigo Nagao

2008 Metabolic Disturbance without Brain Ischemia in Traumatic Brain Injury: A Positron Emission Tomography Study. *Acta Neurochirurgica. Supplement* 102: 241–245.

Kety, S. S., and C. F. Schmidt

1948 THE NITROUS OXIDE METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN MAN: THEORY, PROCEDURE AND NORMAL VALUES. *The Journal of Clinical Investigation* 27(4): 476–483.

Kim, Jae-Jin, Myung Sun Kim, Jae Sung Lee, et al.

2002 Dissociation of Working Memory Processing Associated with Native and Second Languages: PET Investigation. *NeuroImage* 15(4): 879–891.

Kjaer, Andreas, and Ulrich Knigge

2015 Use of Radioactive Substances in Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 50(6): 740–747.

Knorr, K., M. Eiber, T. Maurer, H.-J. Wester, and K. Scheidhauer

2017 [PET-CT and PET-MRI of the prostate : From (18)F-FDG to (68)Ga-PSMA]. *Der Radiologe*.

Kompus, Kristiina, Liv E. Falkenberg, Josef J. Bless, et al.

2013 The Role of the Primary Auditory Cortex in the Neural Mechanism of Auditory Verbal Hallucinations. *Frontiers in Human Neuroscience* 7: 144.

Laforest, R., and X. Liu

2008 Image Quality with Non-Standard Nuclides in PET. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society Of...* 52(2): 151–158.

Lubberink, Mark, Hendrik J. Harms, Rick Halbmeijer, et al.
2010 Low-Dose Quantitative Myocardial Blood Flow Imaging Using 15O-Water and PET without Attenuation Correction. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 51(4): 575–580.

Mantoulan, Carine, Pierre Payoux, Gwenaëlle Diene, et al.
2011 PET Scan Perfusion Imaging in the Prader-Willi Syndrome: New Insights into the Psychiatric and Social Disturbances. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 31(1): 275–282.

Mason, N. Scott, Chester A. Mathis, and William E. Klunk
2013 Positron Emission Tomography Radioligands for in Vivo Imaging of A β Plaques. *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals* 56(3–4): 89–95.

Matthews, J. N., D. S. Matthews, and J. A. Eyre
1999 Statistical Method for the Estimation of Cerebral Blood Flow Using the Kety-Schmidt Technique. *Clinical Science (London, England: 1979)* 97(4): 485–492.

Miller-Thomas, Michelle M., and Tammie L. S. Benzinger
2017 Neurologic Applications of PET/MR Imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 25(2): 297–313.

Mosconi, Lisa, Wai H. Tsui, Karl Herholz, et al.
2008 Multicenter Standardized 18F-FDG PET Diagnosis of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Other Dementias. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 49(3): 390–398.

Muhlhofer, Wolfgang, Yee-Leng Tan, Susanne G. Mueller, and Robert Knowlton
2017 MRI-Negative Temporal Lobe Epilepsy-What Do We Know? *Epilepsia* 58(5): 727–742.

Nguyen, Patricia K., Johannes Riegler, and Joseph C. Wu
2014 Stem Cell Imaging: From Bench to Bedside. *Cell Stem Cell* 14(4): 431–444.

Phelps, M. E., J. C. Mazziotta, and S. C. Huang
1982 Study of Cerebral Function with Positron Computed Tomography. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2(2): 113–162.

Puñal-Riobóo, J., A. Serena-Puig, L. Varela-Lema, A. M. Alvarez-Páez, and A. Ruano-Ravina
2009 [Clinical utility of (18)F-DOPA-PET in movement disorders. A systematic review]. *Revista Espanola De Medicina Nuclear* 28(3): 106–113.

Raboyeau, Gaëlle, Nathalie Marie, Sébastien Balduyck, et al.
2004 Lexical Learning of the English Language: A PET Study in Healthy French Subjects. *NeuroImage* 22(4): 1808–1818.

Radioactivité - Nature Des Particules Émises
N.d. http://res-nlp.univ-lemans.fr/NLP_C_M13_G03/co/grain05b.html, accessed July 2, 2017.

Radioactivite : Cours sur la capture électronique 2011.
Pôle ressources Numériques de l'Université du Maine et Service Multimédia de l'Université Lille 1 <http://www.laradioactivite.com/site/pages/lacaptureelectronique.htm>, accessed July 22, 2017.



- Rahmim, Arman, and Habib Zaidi
2008 PET versus SPECT: Strengths, Limitations and Challenges. *Nuclear Medicine Communications* 29(3): 193–207.
- Raichle, M. E., W. R. Martin, P. Herscovitch, M. A. Mintun, and J. Markham
1983 Brain Blood Flow Measured with Intravenous H₂(¹⁵O). II. Implementation and Validation. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 24(9): 790–798.
- Rajendran, Joseph G., David A. Mankoff, Finbarr O’Sullivan, et al.
2004 Hypoxia and Glucose Metabolism in Malignant Tumors: Evaluation by [¹⁸F]Fluoromisonidazole and [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 10(7): 2245–2252.
- Reilhac-Laborde Anthonin
Validation et exploitation d'un simulateur TEP de Monte Carlo. 182 pages
Th : Lyon : 2007 : n°2007-ISAL-0071
- Rostami, Elham, Henrik Engquist, and Per Enblad
2014 Imaging of Cerebral Blood Flow in Patients with Severe Traumatic Brain Injury in the Neurointensive Care. *Frontiers in Neurology* 5: 114.
- Sánchez-Crespo, Alejandro, Pedro Andreo, and Stig A. Larsson
2004 Positron Flight in Human Tissues and Its Influence on PET Image Spatial Resolution. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 31(1): 44–51.
- Schumacher, E. H., E. Lauber, E. Awh, et al.
1996 PET Evidence for an Amodal Verbal Working Memory System. *NeuroImage* 3(2): 79–88.
- Sipila, Hannu, John Clark, Tom Wickstrom, and Henri Tochon-Danguy
2005 Apparatus for the Preparation of a Radioactive Aqueous Solution.
<http://www.google.ch/patents/US6858187>.
- SoFRa
2010 Bonnes Pratiques et Recommandations | SoFRa. <http://www.sofra-radiopharmacie.fr/bonnes-pratiques-guides-et-recommandations/>, accessed December 28, 2017.
- Terasaki, Tetsuya, Sumio Ohtsuki, Satoko Hori, et al.
2003 New Approaches to in Vitro Models of Blood-Brain Barrier Drug Transport. *Drug Discovery Today* 8(20): 944–954.
- Ter-Pogossian, M. M., and P. Herscovitch
1985 Radioactive Oxygen-15 in the Study of Cerebral Blood Flow, Blood Volume, and Oxygen Metabolism. *Seminars in Nuclear Medicine* 15(4): 377–394.
- Toor, I. S., M. R. Dweck, and D. E. Newby
2014 Molecular Imaging of the Atherosclerotic Plaque Using Positron Emission Tomography. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 44(2): 139–145.
- Vakil, Parmede, John J. Lee, Jessy J. Mouannes-Srour, Colin P. Derdeyn, and Timothy J. Carroll
2013 Cerebrovascular Occlusive Disease: Quantitative Cerebral Blood Flow Using Dynamic Susceptibility Contrast Mr Imaging Correlates with Quantitative H₂[¹⁵O] PET. *Radiology* 266(3): 879–886.



Vandenberghe, Rik, Katarzyna Adamczuk, Patrick Dupont, Koen Van Laere, and Gaël Chételat

2013 Amyloid PET in Clinical Practice: Its Place in the Multidimensional Space of Alzheimer's Disease. *NeuroImage. Clinical* 2: 497–511.

Varrone, Andrea, Vesa Oikonen, Anton Forsberg, et al.

2015 Positron Emission Tomography Imaging of the 18-KDa Translocator Protein (TSPO) with [18F]FEMPA in Alzheimer's Disease Patients and Control Subjects. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 42(3): 438–446.

Veenith, Tonny V., Eleanor L. Carter, Thomas Geeraerts, et al.

2016 Pathophysiologic Mechanisms of Cerebral Ischemia and Diffusion Hypoxia in Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurology* 73(5): 542–550.

Vibert JF

2007 Le Débit Sanguin Cérébral. *Neurophysiologie - UPMC*.

http://umvf.cerimes.fr/media/ressWikinu/Neurophysiologie/Neurophysiologie_UPMC/2007-neurophysio-DSC-jfv.pdf, accessed November 25, 2017.

van de Watering, Floor C. J., Mark Rijpkema, Lars Perk, et al.

2014 Zirconium-89 Labeled Antibodies: A New Tool for Molecular Imaging in Cancer Patients. *BioMed Research International* 2014: 203601.

Wolfs, Esther, Catherine M. Verfaillie, Koen Van Laere, and Christophe M. Deroose

2015 Radiolabeling Strategies for Radionuclide Imaging of Stem Cells. *Stem Cell Reviews* 11(2): 254–274.

Wooten, Dustin W., Nicolas J. Guehl, Eline E. Verwer, et al.

2017 Pharmacokinetic Evaluation of the Tau PET Radiotracer (18)F-T807 ((18)F-AV-1451) in Human Subjects. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 58(3): 484–491.

Yokoi, T., I. Kanno, H. Iida, S. Miura, and K. Uemura

1990 [A fast technique to estimate local cerebral blood flow and partition coefficient using dynamic PET of H(2)15O: a new approach to weighted integration method based on time integration of Kety-Schmidt equation]. *Kaku Igaku. The Japanese Journal of Nuclear Medicine* 27(3): 273–277.

Annexes

Annexe 1 : Mode Opérateur : Démarrage d'un tir cyclotron pour la production d' ¹⁵ O.....	112
Annexe 2 : Fiche d'Enregistrement : Paramètres cyclotron à vérifier lors d'un tir ¹⁵ O.....	118
Annexe 3 : Mode Opérateur : Mise en place du générateur Hidex pour production d'H ₂ ¹⁵ O	122
Annexe 4 : Mode Opérateur : Calibration du générateur Hidex	132
Annexe 5 : Fiche d'Enregistrement : Calibrations d' H ₂ ¹⁵ O	139
Annexe 6 : Eau (15O) Injectable : Monographie 1582 de la Pharmacopée Européenne 9.0.....	141
Annexe 7 : Fiche d'Enregistrement : Contrôles qualités de l'Eau (¹⁵ O) Injectable	143
Annexe 8 : Mode Opérateur : Réalisation des Contrôles qualités de l'Eau (¹⁵ O) Injectable	146
Annexe 9 : Ordonnance de prescription patient H ₂ ¹⁵ O injectable	153
Annexe 10 : Exemple de résultats de contrôles de stérilité et de recherche d'endotoxines : lot MKA-171129.....	155

Annexe 1 : Mode Opérateur : Démarrage d'un tir cyclotron pour la production d'¹⁵O



Mode opératoire	Page n°112 sur 158
Démarrage d'un tir cyclotron pour la production d'¹⁵O	MOCYCLO03 Version 4 Date d'application : 10/2016 Date de modification : 13/02/2018

	NOM	FONCTION	DATE
CRÉATION	ALONSO	PHARMACIEN	11/10/2016
REDACTION	ALONSO	PHARMACIEN	11/10/2016
MODIFICATION	ALONSO	PHARMACIEN	13/02/2018
VERIFICATION	SALABERT	PHARMACIEN	13/02/2018
APPROBATION	SALABERT	PHARMACIEN	13/02/2018

ANNEE DE REVISION

2021

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS

V4	13/02/2018	Modifications générales
----	------------	-------------------------

I - OBJET DU DOCUMENT

Ce Mode Opérateur détaille les différentes étapes à réaliser pour effectuer un tir de ¹⁵O sur le cyclotron 10/5 IBA de la plateforme TEP du CHU de Toulouse.

II - DOMAINE D'APPLICATION ET DESTINATAIRES

Cyclotron – Centre TEP – Site de Toulouse Purpan
Cette intervention ne peut être effectuée que par les opérateurs titulaires du CAMARI.

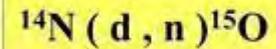
III-DOCUMENT(S) ASSOCIES

FECYCLO-04 : FE de tir cyclotron O15



V-DESCRIPTIF

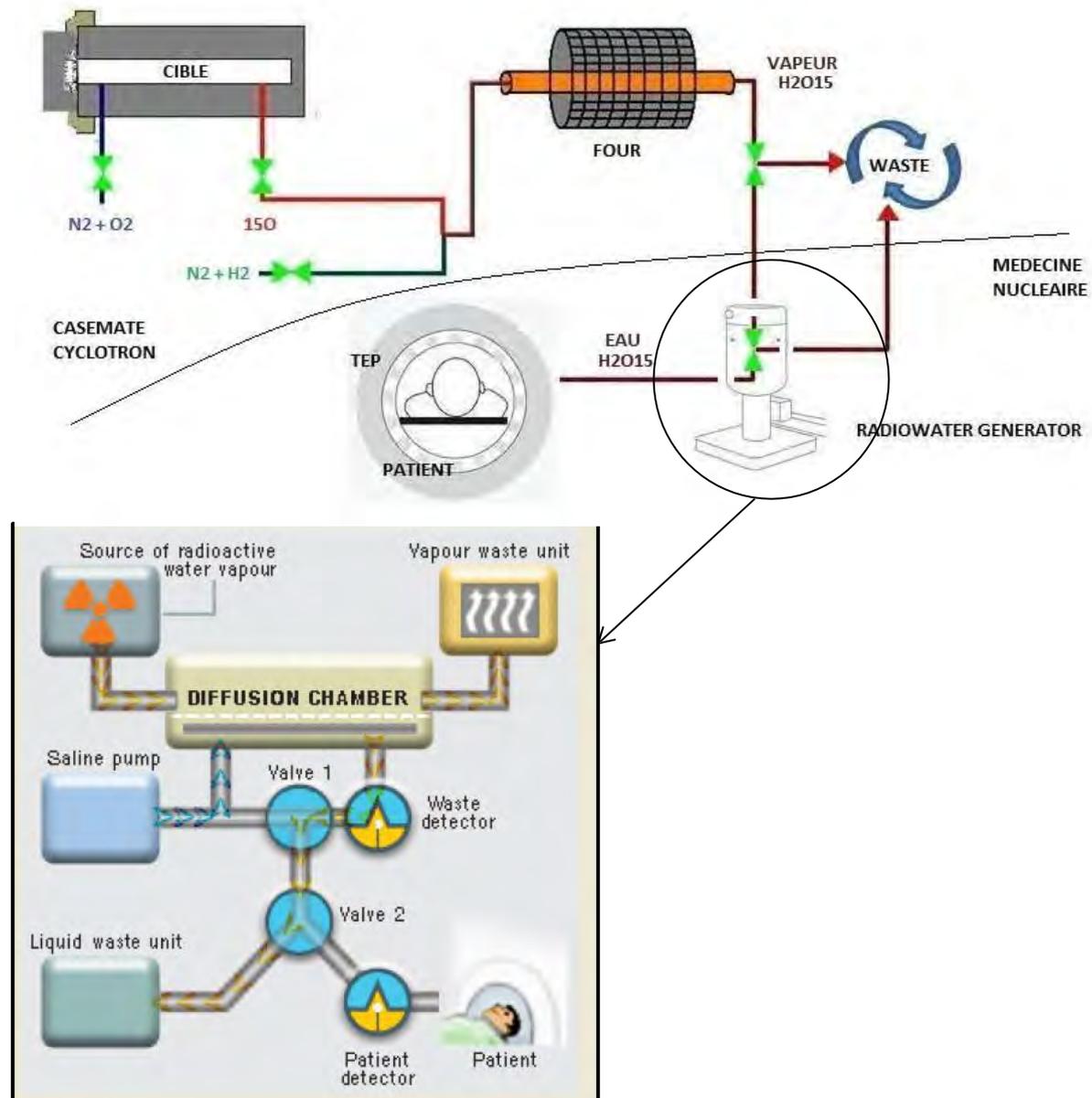
L'oxygène-15 est produit par irradiation d'azote (^{14}N) à 1% d'oxygène (^{16}O) par des deutons de 5 Mev dans une cible en aluminium. Le gaz cible ($^{14}\text{N}_2$ 98% + $^{16}\text{O}_2$ 1%) est irradié en continu (débit de l'ordre de $500 \text{ ml} \cdot \text{mn}^{-1}$).



La production d'oxygène 15 a pour but la préparation d'une solution d' H_2^{15}O à l'aide de l'automate HIDEX.

La solution qui sera injectée est une solution stérile, exempte d'endotoxines bactériennes et isotonique d'eau marquée à l'oxygène-15 diluée dans une solution injectable pour perfusion intraveineuse stérile et apyrogène de chlorure du sodium 0,9%.

La production d'eau marquée se fait selon le schéma suivant :



✓ Réglage en mode Deutons

Régler le Load et le Tune au niveau des armoires électriques dans le local technique cyclotron avant chaque tir oxygène 15 : LOAD 903 et tune 0.45 (Cf. Figure suivante)



Les molettes de réglage se trouvent derrière la plaque métallique ci-contre. Pour accéder aux réglages il faut démonter cette plaque en dévissant les deux boutons qui se trouvent de part et d'autre de la plaque. Une fois le panneau métallique enlevé, on accède aux molettes de réglage.

Après le tir, il faudra remettre, si besoin, en place les réglages pour un tir proton soit : Load à 903 et Tune à 100

✓ Vérifications en amont du tir d' ^{15}O et précautions à prendre :

○ Circuit de refroidissement :

Vérifier tout d'abord la pression du circuit de refroidissement (casemate cyclotron – valeur normale entre 5 et 7.5 bars) et la température de l'eau (local technique cyclotron – valeur normale d'environ 18 à 20°C).

○ Gaz :

S'assurer que les bouteilles de gaz nécessaires à la réalisation du tir soient ouvertes et qu'elles présentent une pression suffisante.

Vérifier les bouteilles de gaz suivantes (Pression minimale de 10 bars si cette pression est inférieure à 10 bars, prévoir le changement de la bouteille) :

- Deutérium (B5)
- Hélium de refroidissement (B50)
- Mélange $^{14}\text{N}_2$ 98% + $^{16}\text{O}_2$ 2%, (B50)
- Mélange $^{14}\text{N}_2$ 95% + ^2H 5%, (B50)

Pour chaque ligne, vérifier la présence d'une pression dans la ligne de gaz

o Communication

Avant le lancement du tir, informer l'équipe en place qu'une production d' ^{15}O va être effectuée.

o Equipements :

S'assurer que l'automate de production d'eau marquée à l'oxygène 15 est fonctionnel et prêt à recevoir le flux d'oxygène 15.

En effet contrairement à la production de fluor 18 qui est une production « cumulative » la production d'oxygène 15 se fait en continue, à partir du moment où le tir commence un débit constant de gaz contenant l'oxygène 15 arrivera dans le générateur d'eau radiomarquée.

o Paramétrage informatique

- Hélium de refroidissement :

Vérifier que le système de refroidissement à l'Hélium est en mode automatique (onglet « He exchanger »)

- Sélection de la cible :

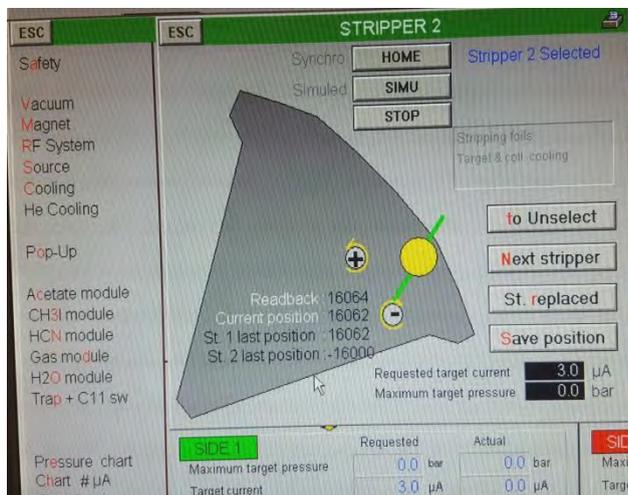
Vérifier que la Pop-up n'est pas dans le faisceau.

Vérifier que la cible 2 soit sélectionnée (Stripper 2 sur fond jaune), le cyclotron passe en mode deutérons (Cf. Figure ci-dessous).

The screenshot shows a control interface for a cyclotron. At the top, there are buttons for 'Total stop', 'Maintenance', 'Stand-by' (highlighted with a blue box), 'Access', and 'On'. Below these are control panels for 'SOURCE' (set to 80 mA), 'RF SYSTEM' (set to 28.00 kV), and 'MAIN COILS' (set to 184.00 A). A central 3D model of the target area is shown, with a callout box pointing to 'Stripper 2' and the text 'Sélectionner la cible 2'. Below the model are buttons for 'VACUUM' and 'Deuterons'. At the bottom, there are tables for 'SIDE 1' and 'SIDE 2' parameters, including 'Requested' and 'Actual' values for pressure, current, and target pressure.

- S'assurer que le circuit de gaz cible est ouvert.
- Réglage du paramètre de tir sur la cible :

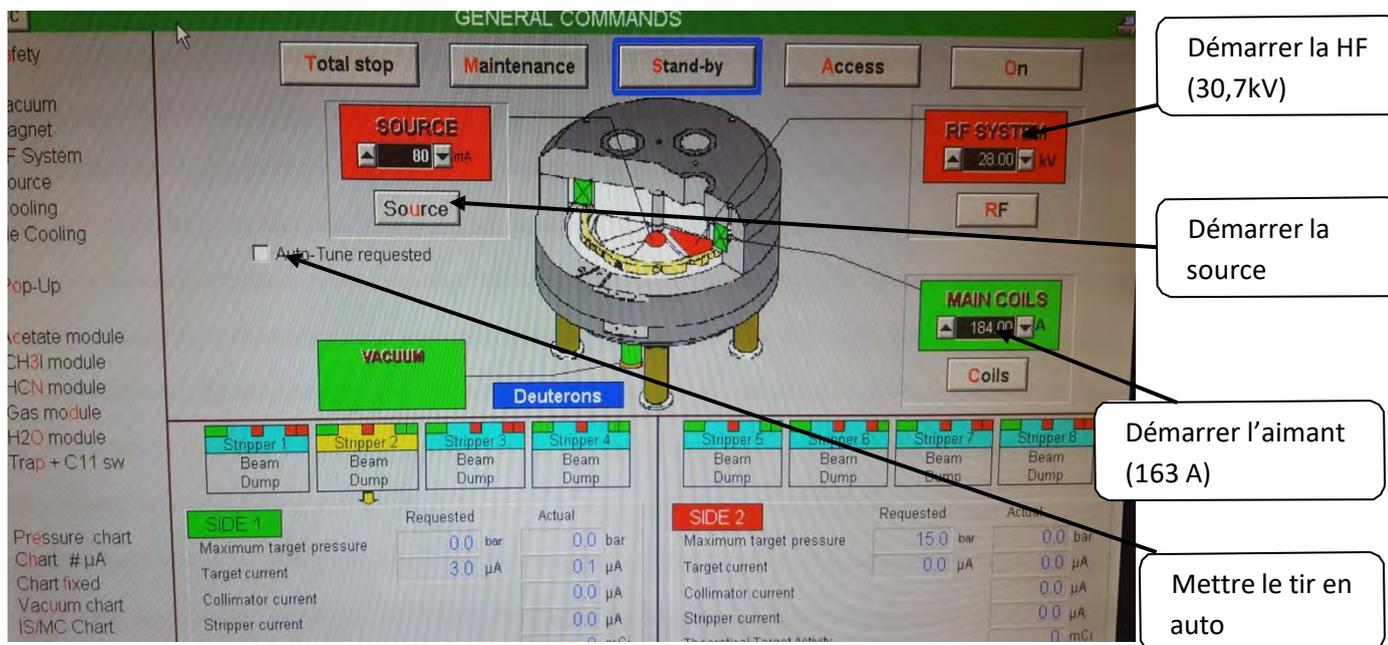
Pour régler le courant voulu sur cible (déterminé par le radiopharmacien en fonction de l'activité désirée pour la synthèse), cliquer sur l'onglet « Output 2 » qui est sur fond jaune et régler le courant désiré en cliquant sur le carré noir « Requested target current » (Cf. Figure ci-dessous).



Paramètre Courant sur cible. Max : 3 à 10 µA

✓ Lancement du tir d'¹⁵O:

L'ensemble des étapes est piloté depuis l'une des interfaces informatiques, soit dans la salle du labo chaud, soit dans la salle de contrôle caméra (Cf. Figure ci-dessous).



Lancer le démarrage de l'aimant en cliquant sur l'onglet « Coils », puis dès que la fenêtre MAIN COILS passe en jaune, cliquer sur l'onglet « RF » pour mettre en marche le courant alternatif haute fréquence.

Dès que la fenêtre RF SYSTEM passe en jaune, cliquer sur l'onglet « Source » et lorsque la fenêtre SOURCE passe en jaune, patienter 5 minutes pour purger la source **en réglant le courant à 0mA**.

Ensuite, régler le courant de la source à 150 mA soit en tapant directement la valeur dans la case ou en utilisant les deux curseurs de réglage (un appui sur un curseur fait un saut de 20 mA).

Sauf avis contraire, un tir est toujours lancé en mode automatique.

Si une intervention sur les strippers a eu lieu il faudra procéder aux réglages de ceux-ci en mode manuel avant de passer en mode automatique.

○ **Mode manuel**

Le mode de tir en manuel ne doit être utilisé qu'exceptionnellement pour des phases de tests sur la machine. En mode manuel la plupart des sécurités permettant de protéger le cyclotron sont désactivées.

Reprendre l'instruction au démarrage du tir comme précédemment.

Faire l'accord cavité en augmentant progressivement le courant de la bobine jusqu'à atteindre un maximum sur cible.

Si au cours du balayage aucun courant n'est observé sur la cible, il faudra procéder à un réglage des strippers à l'aide des boutons + et – au niveau de la fenêtre stripper.

Augmenter l'intensité appliquée à la source pour atteindre le courant cible souhaité.

Réajuster tout au long du tir en jouant entre le courant de la bobine et le courant source.

Contrôler que:

- **le ratio target/target+stripper** est supérieur à 60%.
- le vide Gaz-ON est stable et aux alentours de 1.5×10^{-5} Bars.

○ **Mode Automatique**

Un balayage de la bobine démarre jusqu'à l'accord cavité (stabilisation du courant de la bobine), puis le courant source augmente pour atteindre le courant sur cible souhaité.

Remarque : Si lors du balayage de la bobine, aucun courant sur cible n'apparaît (pour un courant source de 100mA, on doit voir un courant de 4 à 7 μ A sur cible à l'accord cavité), cela peut venir de la pop-up qui bloque le faisceau, d'un problème sur les strippers ou sur la source.

Contrôler également que:

- le courant sur source n'augmente pas énormément (il ne doit pas excéder 600 mA).
- **le ratio target/target+stripper** est supérieur à 60%.
- le vide Gaz-ON est stable et aux alentours de 1.5×10^{-5} Bars.

Ensuite, la stabilisation d'un tir doit être constatée par une baisse lente du courant source, effectuer un relevé des paramètres sur la fiche de fabrication du fluor toutes les 30 minutes.

✓ **Arrêt/Fin du tir d'¹⁵O**

Pour arrêter ou terminer un tir à n'importe quel moment, il suffit de cliquer sur l'onglet « Stand-By » et la machine s'arrête.

Annexe 2 : Fiche d'Enregistrement : Paramètres cyclotron à vérifier lors d'un tir ¹⁵O



Fiche d'enregistrement	Page n°1 sur 158
Paramètres cyclotron à vérifier lors d'un tir Oxygène 15	FECYCLO-04 Version 1 Date d'application : 29/11/2017

	NOM	FONCTION	DATE
CRÉATION	ALONSO	PHARMACIEN	29/11/2017
REDACTION	ALONSO	PHARMACIEN	29/11/2017
VERIFICATION	SALABERT	PHARMACIEN	29/11/2017
APPROBATION	SALABERT	PHARMACIEN	29/11/2017

ANNEE DE REVISION

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS		

I - OBJET DU DOCUMENT

Fiche de suivi des tirs d'oxygène 15.

II - DOMAINE D'APPLICATION ET DESTINATAIRES

Cyclotron – Tir O15 – Site de Toulouse Purpan –

III-DOCUMENT(S) DE REFERENCE

Procédure de tir cyclotron

IV-DOCUMENTS ASSOCIES

Mode opératoire : Démarrage d'un tir cyclotron pour la production d'¹⁵O

V-DESCRIPTIF

DESCRIPTION DU LOT		
OPERATION	RELEVES	VISAS
Date de fabrication		
Lot de O ¹⁵		
PREPARATION ET VERIFICATION DES INSTALLATIONS		
Local des gaz (vérification quotidienne minimale)		
Alimentation en deutérium Bouteille ouverte	Bouteilles ouvertes, Pression bouteille > 10 bars	Valeur : _____
	Pression circuit env. 2 bars	Valeur : Bars
Alimentation en N ₂ H ₂	Bouteilles ouvertes, Pression bouteille > 10 bars	Valeur : Bars
	Pression circuit env. 7 bars	Valeur : Bars
Alimentation en hélium refroidissement 4.6 minimum	Bouteilles ouvertes, Pression bouteille > 10 bars	Valeur : Bars
	Pression circuit env. 5 bars	Valeur : Bars
Alimentation en Gaz Cible mélange ¹⁴ N ₂ 98% + ¹⁶ O ₂ 2%	Bouteilles ouvertes, Pression bouteille > 10 bars	Valeur : Bars
	Pression circuit env. 3 bars	Valeur : Bars
Pièce attenante à la casemate du Cyclotron (vérification minimale hebdomadaire)		
Réglage de la RF en mode Deuton	LOAD 903 TUNE 0.45	
Pression circuit de refroidissement eau	N env. 7,5 bars (prévenir le technicien de maintenance si <5.0bars) <u>7</u> bars	
Local des armoires du cyclotron		
Température eau de refroidissement	N env. 18°C-20°C _____°C	
Vide refoulement pompe à diffusion A2	(Normale environ 4 10 ⁻² mbars) _____ mBars__	
Vide de base cyclotron B1	(N env. 10 ⁻⁷ mbars, limite 2 10 ⁻⁶ mbars) _____ mBars	

Lot d'oxygène 15 : _____

LANCEMENT ET TIR DU CYCLOTRON									
1. MISE EN PLACE INFORMATIQUE									
Mettre en place l'ordinateur portable et lancer la page de supervision des balises (webVue10) <input type="checkbox"/>									
2. VERIFICATIONS AVANT LANCEMENT									
Sélectionner le stripper 015 (output 2)				<input type="checkbox"/>					
Cible 2 015 ready				Electrovanne ouverte			<input type="checkbox"/>		
Purge deutérium de la source Et mettre la source à 0				Heure de lancement :					
Lancer l'alimentation de l'aimant				Heure :					
Lancer la RF Accord HF				Heure : Nombre d'essais : Tension des dees :					
Vide après purge et stabilisation (vide GAZ ON)				mBars (habituel $1,3 \cdot 10^{-5}$ max $2 \cdot 10^{-5}$)					
<u>Commentaires</u>									
1. PARAMETRAGE DU TIR									
Courant cible (déterminé par la pression cible qui ne doit pas dépasser 30 bars)				(Nominal $5 \mu A$, max $10 \mu A$)			μA		
Les paramètres du tir correspondent aux valeurs attendues				<input type="checkbox"/>					
2. IRRADIATION N2O2									
Courant source initial :			Habituel : mA			Valeur mA <input type="checkbox"/>			
Lancer l'irradiation en priorité mode automatique (cliquer sur ON)			Heure de lancement						
Accord des bobines en régulation			Mode manuel* : <input type="checkbox"/> Mode automatique : <input type="checkbox"/> <i>*Si mode manuel argumenter dans la case commentaires</i>						
			Maximum sur la cible O15 : μA			Pour intensité des bobines à : A			
Ajuster si nécessaire le stripper			QS ratio cible / stripper maximum %			Position du stripper _____			
<u>Commentaires</u>									
Mode de tir			Mode Automatique : <input type="checkbox"/> Mode manuel : <input type="checkbox"/> Motif :						
Stabilisation du « courant source » entré en régulation pour atteinte du courant cible défini plus haut			Niveau max : mA pour μA <i>*Si courant cible $\neq 40 \mu A$ argumenter dans la case commentaires</i>						
			Pression dans la cible (max 30 bars) à stabilisation : 4 bars						
<u>Relevés en cours d'irradiation (au minimum toutes les heures)</u>									
Heure	Prod (μA)	RF (kV)	Bobine (A)	Source (mA)	Cible (μA)	Stripper (μA)	Ratio (%)	Vide cyclo (mbar)	P. cible (bars)

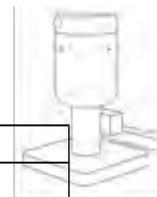
Lot d'oxygène 15: _____

<u>Commentaires et surveillance pendant le tir, remplacement de strip per. et c...</u>			
3. FIN D'IRRADIATION			
Heure de fin :	μ A réels intégrés : _____		
	μ Ah		

<u>Commentaires</u>			
Technicien :	date _____	Visa _____	
Vérifié par :	date _____	Visa _____	



Annexe 3 : Mode Opérateur : Mise en place du générateur Hidex pour production d'H₂¹⁵O



MODE OPERATOIRE	Page n°1 sur 11
Mise en place du générateur Hidex pour production d'H ₂ ¹⁵ O injectable	Indexation : MOH2015-01 Version 1 Date d'application : 12/12/2017

	NOM	FONCTION	DATE
CRÉATION	ROUCHETTE	Interne	05/12/2017
REDACTION	ROUCHETTE	Interne	08/12/2017
MISE A JOUR			
VERIFICATION	ALONSO	Radiopharmacien/PCR	12/12/2017
APPROBATION	SALABERT	RPH	12/12/2017

PERIODICITE DE REVISION
5 ans

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS
N° version : 1

I - OBJET DU DOCUMENT

Ce MO décrit les différentes étapes de mise en place du générateur d'eau radiomarquée Hidex® pour production et injection extemporanées d'eau injectable marquée à l'oxygène 15 à un patient placé sous la caméra TEP.

II - DOMAINE D'APPLICATION

Service : Radiopharmacie

Personnels concernés :

- Radiopharmaciens
- PPH
- Interne en Pharmacie
- MER

III-DOCUMENT(S) ASSOCIE(S)

FEH2015-01 : FE des calibrations d'H₂¹⁵O

MOH2015-2 : MO de calibration du générateur Hidex pour production d'H₂¹⁵O

MOCYCLO03 : MO de démarrage d'un tir cyclotron pour production d'¹⁵O

FECYCLO-04 : FE des paramètres cyclotron à vérifier lors d'un tir Oxygène 15

MOCQO15 : MO de contrôles qualités de l'H₂¹⁵O injectable

FECQH2015 : FE des contrôles qualités d' H₂¹⁵O

IV – DEFINITIONS ET ABREVIATIONS

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière **TEP**
: Tomographie par émission de positons **MER** :
Manipulateur d'électroradiologie médicale **NB** :
Nota Bene

V– DESCRIPTIF

1. Déplacer le Générateur

Lorsqu'il n'est pas utilisé, le générateur d'eau radiomarquée est placé sur la droite de la salle de la caméra TEP.

Si un examen nécessitant de l' H_2^{15}O est prévu, il est nécessaire de déplacer le générateur au plus près de la caméra (Cf. Figure 1).

Pour cela, il faut raccorder le tuyau d'air comprimé de la salle à la valve présente sur le socle du module (Cf. Figure 2). Ouvrir la vanne d'arrivée d'air comprimé, ce qui va lever le module sur un « coussin d'air », et le déplacer au pied du lit tel que sur la Figure 1.

Au sol, près du lit, une trappe circulaire s'ouvre sur les arrivées et retours de gaz du cyclotron, une fois le module mis en place, ouvrir la trappe ; Elle permet d'accéder aux tuyaux

- d'air comprimé
- d'envoi de N_2H_2 allant au four pour production de la vapeur d'eau radiomarquée
- d'arrivée de la vapeur d'eau radiomarquée à l' ^{15}O
- de retour à la casemate cyclotron du gaz non diffusé dans le module de production

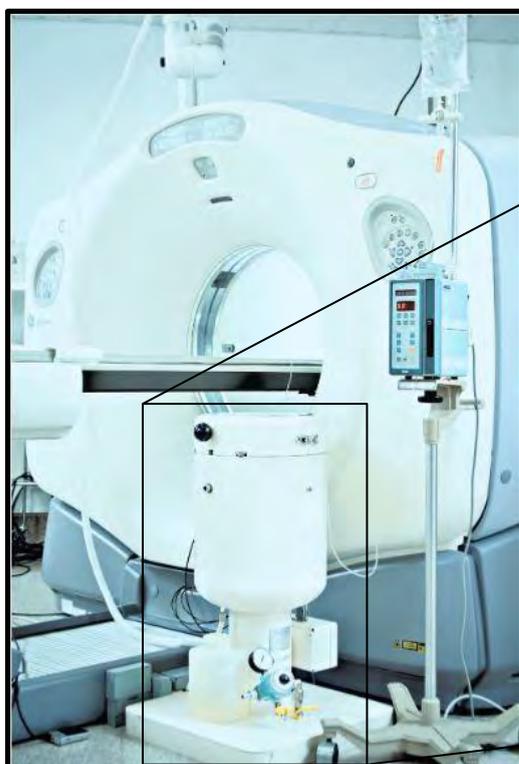


Figure 1

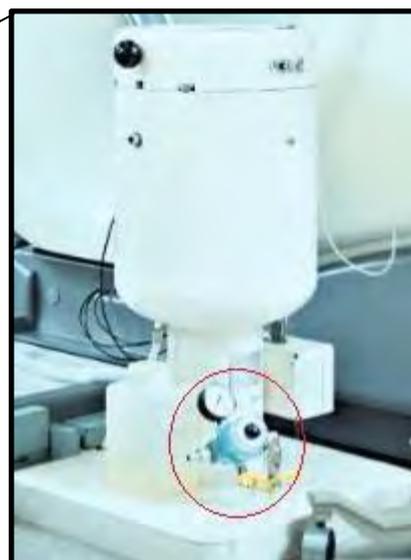


Figure 2

2. Connexions

La Figure 3 suivante résume les différentes connexions (en dehors des connectiques de perfusion au patient qui seront vues par la suite) faites sur le module de production d'eau.

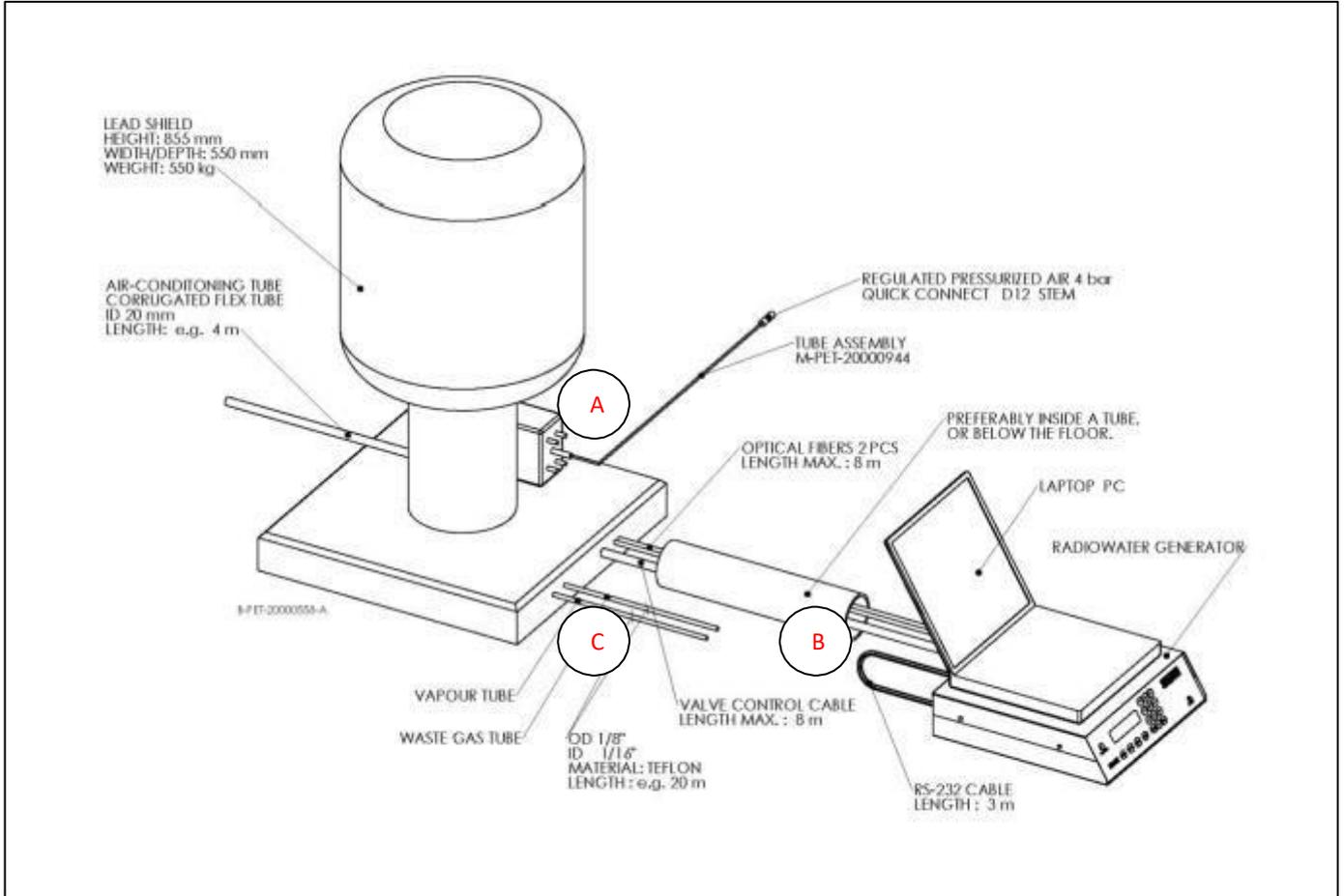


Figure 3

A Contrôle des valves et ventilation

Connecter le tuyau d'arrivée d'air comprimé au module de production grâce au raccord présent sur le boîtier fixé sur le pied du module (Cf. rond rouge de la figure A)

Cela permettra de commander les valves du module d'injection.

$P_{min} = 4 \text{ bars}$ / $P_{max} = 5 \text{ bars}$.

Si besoin, la paroi extérieure du boîtier où s'effectue le raccord s'ouvre sur un manomètre pour contrôle de la pression.

Pour prévenir une éventuelle fuite de gaz radioactif depuis la chambre de diffusion, un tube flexible ondulé raccordé à un système de ventilation se connecte également au pied du module (Cf. rond vert de la figure A)

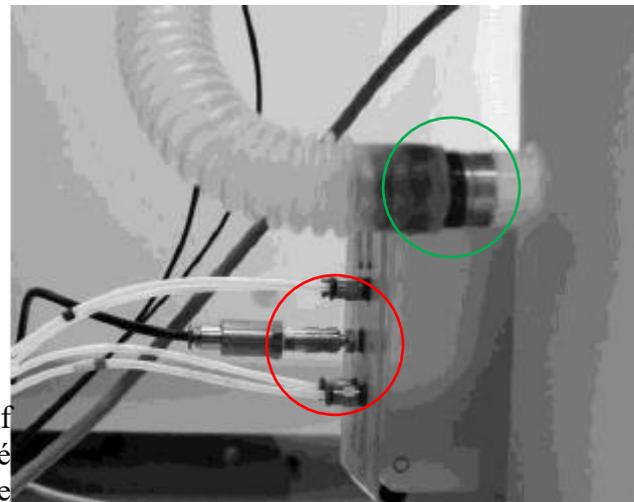


Figure A

B**Connexions informatiques**

Un ordinateur portable (disposant du programme informatique de production d'eau radiomarquée Hidex®) et le module de commande du générateur sont placés dans la salle de contrôle.

Un conduit percé entre la salle de la caméra et la salle de contrôle permet de faire passer les connectiques à travers le mur.

La figure 4 suivante présente le module de commande du générateur et les connectiques qui lui sont associées.

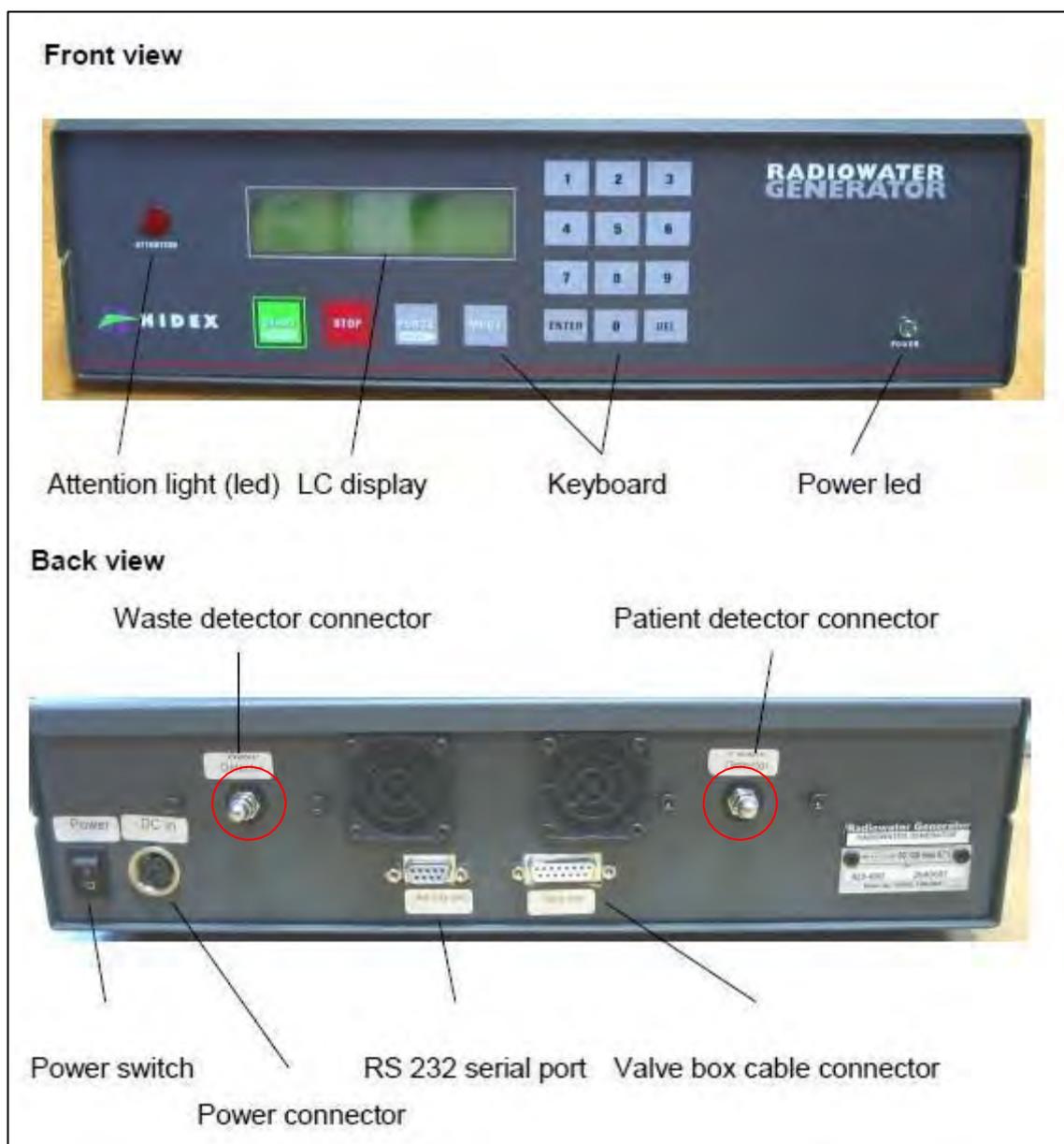


Figure 4

3. Mise en place de la pompe à perfusion de chlorure de sodium

Pour produire le bolus d'eau radiomarquée et l'injecter au patient, le module de production doit être relié à une pompe à perfusion apportant le chlorure de sodium à un débit spécifique du volume que l'on souhaite injecter (usuellement 600ml/heure pour un bolus de 10ml).

Tel que représenté sur la Figure 1, un pied de potence sur roulettes est placé aux côtés de la caméra et du module de production ;

- Percuter une poche de NaCl 0.9% de 1000 ml de manière aseptique avec une tubulure pour pompe à perfusion.
- Clamper la tubulure et remplir la chambre de perfusion.
- Déclamper, purger la tubulure, puis la clamper de nouveau
- Raccorder la tubulure à la pompe de type IVAC® fixée sur le pied
- Mettre en route la pompe et régler le débit.
- Laisser la pompe en pause tant qu'elle n'est pas raccordée au module de production (Cf. 4. Mise en place d'un nouveau kit de chambre de diffusion)

4. Mise en place d'un nouveau kit de chambre de diffusion

La chambre de diffusion du module de production est stérile et à usage unique, elle doit être remplacée à chaque nouveau patient (Cf. Figure 5).



Figure 5

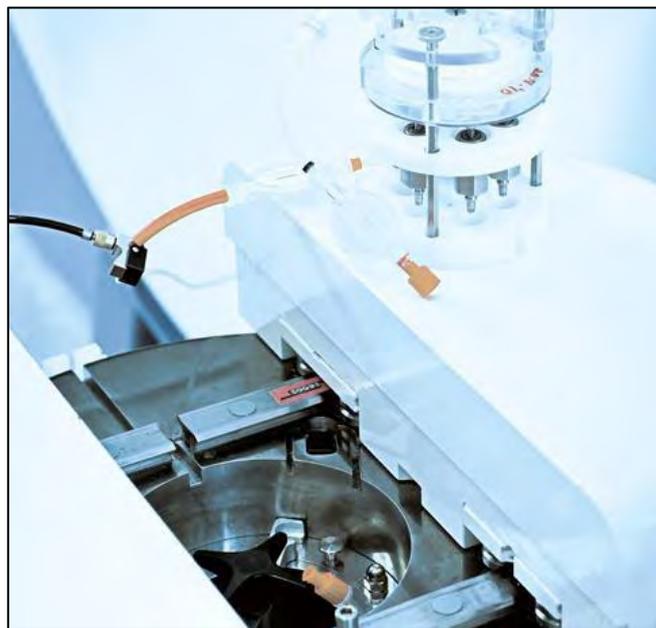


Figure 6

Le module de production s'ouvre en son sommet afin de pouvoir effectuer le changement de kit (Cf. Figure 6).

Celui-ci est maintenu en place à l'aide d'une tige métallique dévissable (Cf. Figure7).

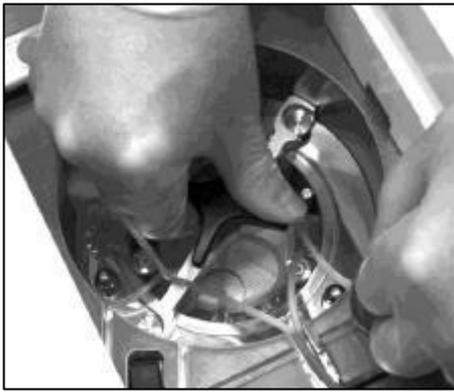


Figure 7

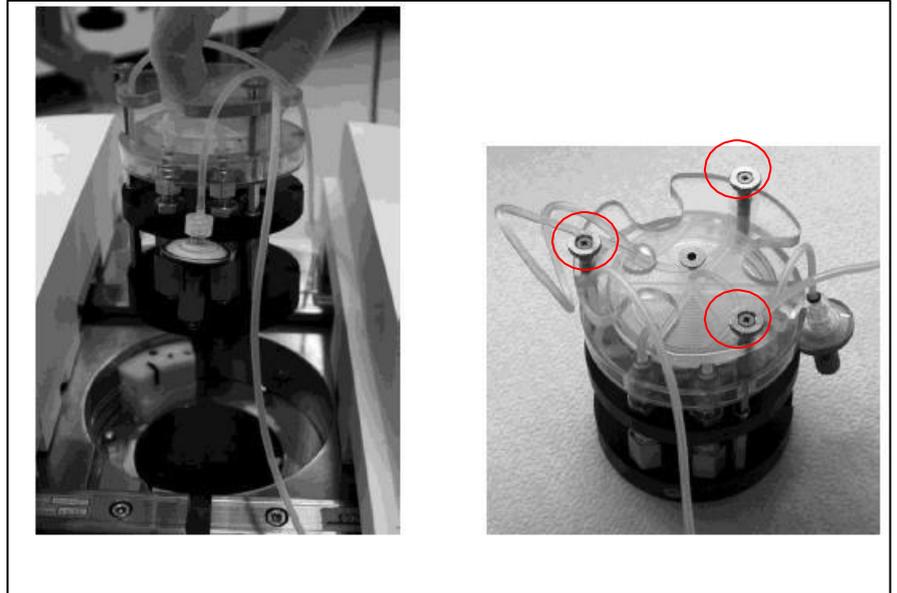


Figure 8

L'ensemble Support / Chambre de diffusion est ensuite extrait du module et posé sur une surface plane (Cf. Figure 8).

Pour accéder à la chambre de diffusion il faut desserrer les 3 vis de serrage à main visibles sur la photo de droite de la Figure 8 (cercles rouges).

La chambre de diffusion usagée est ensuite séparée du support et jetée (Cf. Figure 9)



Figure 9

La nouvelle chambre de diffusion est mise en place sur le support en la positionnant de telle sorte que les raccords entrées/sorties (Cf. Flèche noire sur Figure 10) des 2 pièces se superposent. Il n'y a qu'une seule configuration possible.

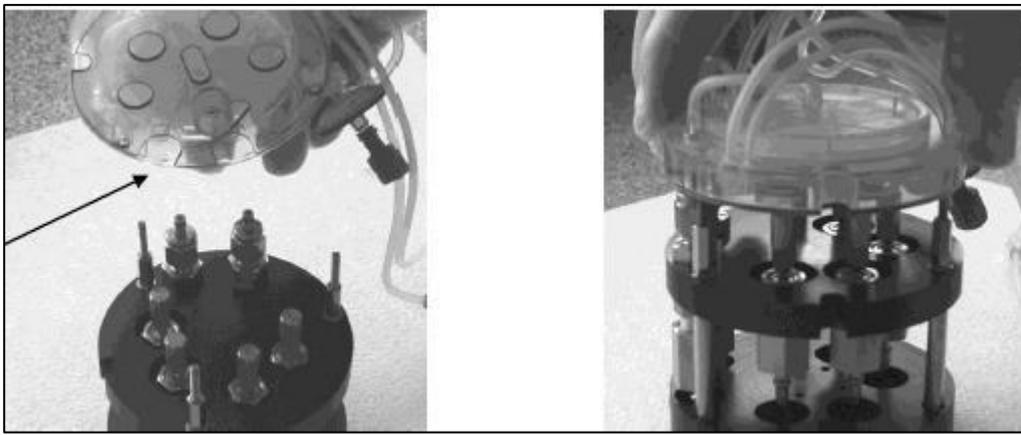


Figure 10

Trois canaux sortent de la chambre de diffusion et sont identifiés par des couleurs différentes :

- La tubulure étiquetée **rouge** (« patient »), la plus longue, disposant d'un filtre 0.22 μ m Millipore sert à la perfusion du patient.
- La tubulure étiquetée **verte** (« NaCl ») se raccorde à l'arrivée de sérum physiologique utilisé pour crée le bolus d'eau radiomarquée.
- La tubulure étiquetée **noire** (« waste ») se connecte à la poubelle. Il y a également une boucle supplémentaire, servant à mesurer l'activité éjectée vers le waste, passant au travers de la partie supérieure du support via un trou spécifiquement aménagé (Cf. Figure 11)

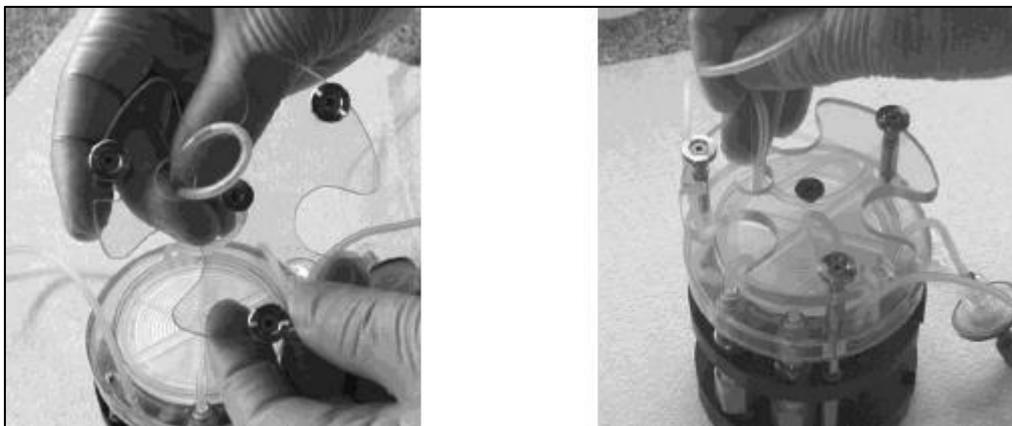


Figure 11

Une fois le nouveau kit placé sur le support et avant de le remettre dans le module de production, il faut purger ses tubulures. Pour cela :

- Raccorder la tubulure de la pompe à perfusion de NaCl à la tubulure **verte** (« NaCl »)
- Déclamper la tubulure de la pompe à perfusion
- Ouvrir la tubulure **rouge** (« patient »)
- Mettre en route la pompe jusqu'à ce que le NaCl sorte par la tubulure « patient »
- Arrêter la pompe, refermer la tubulure « patient » et ouvrir la tubulure **noire** (« waste »)
- Remettre la pompe en route jusqu'à ce que le NaCl sorte par la tubulure « waste »

- Arrêter la pompe et refermer la tubulure « waste », la chambre de diffusion est correctement purgée.

L'ensemble Support / Chambre de diffusion peut désormais être introduit dans le module de production, en veillant à ne pas écraser les différentes tubulures, et verrouillé de nouveau avec la tige métallique (Cf. Figure 12)

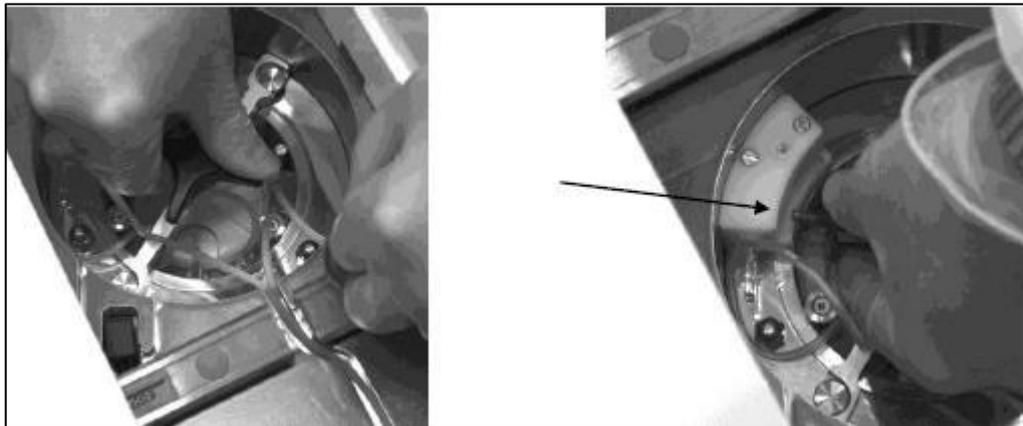


Figure 12

La tubulure « waste » se connecte à un raccord Luer (Cf. Flèche noire de la Figure 12).

Faire passer la boucle décrite Figure 11 dans la tête du détecteur « waste » en plaçant correctement la tubulure dans les rainures prévues à cet effet (Cf. Figure 13)

Faire passer les tubulures **rouge** (« patient ») et **verte** (« NaCl ») dans le conduit de sortie du module (Cf. Flèche noire de la Figure 14).

Fermer le module de production en veillant à n'écraser aucune tubulure (Cf. Figure 14)



Figure 13

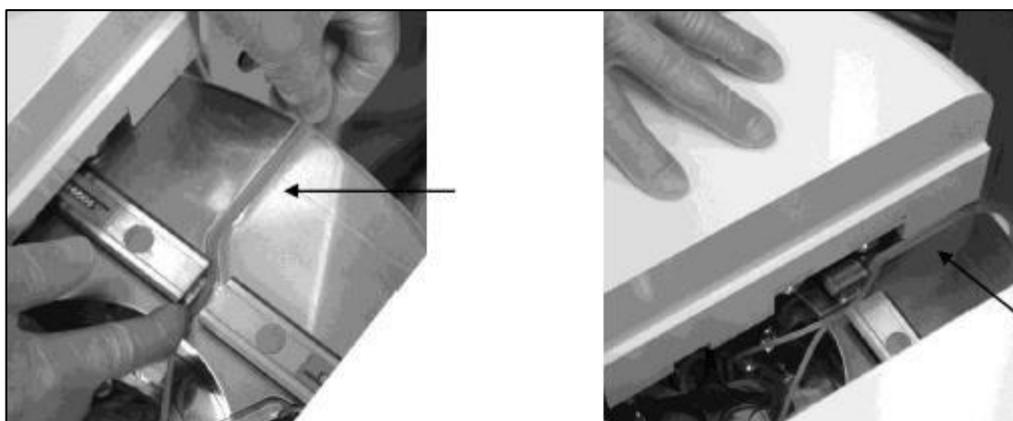


Figure 14

Observer la Figure 15 suivante ;

En sortie de module, faire passer la tubulure **rouge** (« patient ») dans la tête du détecteur patient (1) à 5cm de la connexion avec le filtre 0.22 µm Millipore (2), c'est-à-dire directement après la réglette épaisissante rouge (3)

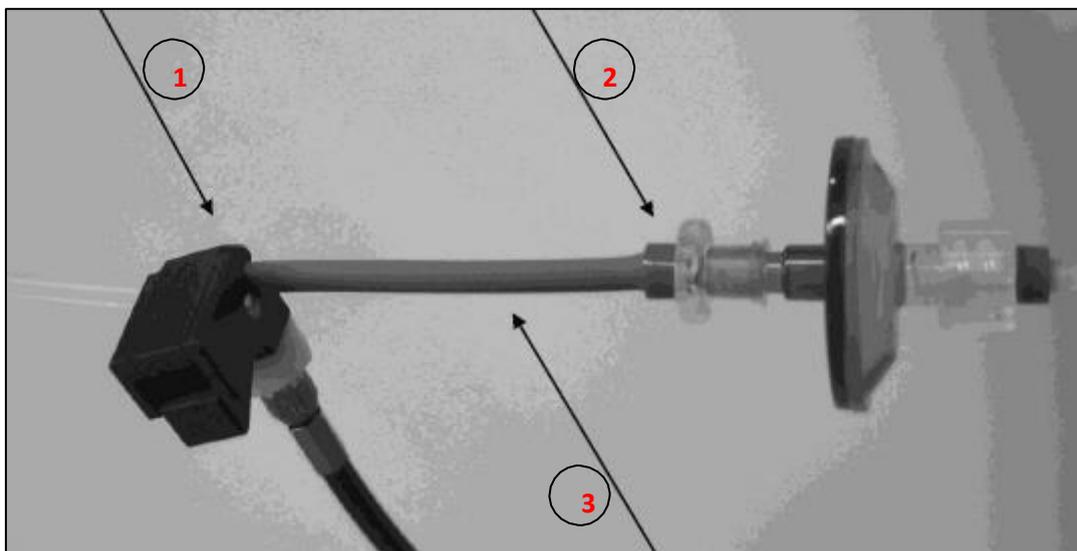
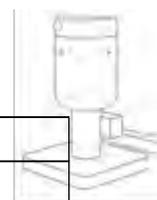


Figure 15

Une fois toutes ces étapes réalisées, le générateur Hidex® est désormais prêt pour l'étape de calibration (Cf. MO de calibration du générateur Hidex MOH2015-02)

Annexe 4 : Mode Opérateur : Calibration du générateur Hidex



MODE OPERATOIRE	Page n°132 sur 158
Calibration du générateur Hidex pour production d'H ₂ ¹⁵ O injectable	Indexation : MOH2015-02 Version 1 Date d'application :

	NOM	FONCTION	DATE
CRÉATION	ROUCHETTE	Interne	12/02/2018
REDACTION	ROUCHETTE	Interne	12/02/2018
MISE A JOUR			
VERIFICATION	ALONSO	Radiopharmacien/PCR	13/02/2018
APPROBATION	SALABERT	RPH	13/02/2018

PERIODICITE DE REVISION
5 ans

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS		
N° version : 1		

I - OBJET DU DOCUMENT

Ce MO décrit les différentes étapes de calibration du générateur d'eau radiomarquée Hidex® pour production et injection extemporanées d'eau injectable marquée à l'oxygène 15 à un patient placé sous la caméra TEP. Le système HIDEX a la capacité de fournir des bolus d'activité précis au patient dans des conditions stériles sans avoir besoin de mesurer indépendamment la dose. Afin de pouvoir utiliser cette fonction, le système doit être calibré avec précision.

II - DOMAINE D'APPLICATION

Service : Centre TEP du CHU de Toulouse - Radiopharmacie

Personnels concernés :

- Radiopharmaciens
- Interne en Pharmacie
- MER

III-DOCUMENT(S) ASSOCIE(S)

FEH2015-01 : FE des calibrations H₂¹⁵O

MOH2015-1 : MO de mise en place du générateur Hidex pour production d'H₂¹⁵O

MOCYCLO03 : MO de démarrage d'un tir cyclotron pour production d'¹⁵O

FECYCLO-04 : FE des paramètres cyclotron à vérifier lors d'un tir Oxygène 15

MOCQO15 : MO de contrôles qualités de l'H₂¹⁵O injectable

FECQH2015 : FE des contrôles qualités d' H₂¹⁵O



IV – DEFINITIONS ET ABREVIATIONS

TEP : Tomographie par émission de positons

MER : Manipulateur d'électroradiologie médicale

RWG : Radiowater Generator System ou Générateur d'eau radiomarquée

RWC : Radiowater Console ou Console Hidex

RWS : Radiowater software ou Logiciel Hidex

RWSS : Radiowater software service ou Logiciel annexe Hidex

V– DESCRIPTIF

A – Prérequis et informations de sécurité

La calibration du générateur Hidex implique la production d'eau radioactive.

L'exposition du personnel impliqué doit être limitée autant que raisonnablement possible durant toute l'activité. Ne jamais ouvrir le couvercle du module Hidex tant que l'activité n'a pas décréue. Utiliser un débitmètre et vérifier le taux de production dans la console.

Le débit de la pompe à perfusion doit toujours être de 600ml/h, n'utiliser aucun autre débit.

Legénérateurd'eau radiomarquée doit toujours être utilisé en mode « Regular Bolus », n'utiliseraucunautre mode

Le four doit être allumé au moins 1 heure avant de commencer les calibrations

La figure 1 suivante présente la procédure générale à suivre à chaque utilisation du générateur d'eau radiomarquée.

Le ou le(s) radiopharmacien(s) / interne(s) en radiopharmacie chargés de cette procédure doivent être parfaitement formé à l'utilisation du générateur et de sa console Hidex.

La partie « Préparation » de cette procédure est abordée dans le mode opératoire MOH2015-1 de mise en place du générateur et est un prérequis pour pouvoir commencer les calibrations.

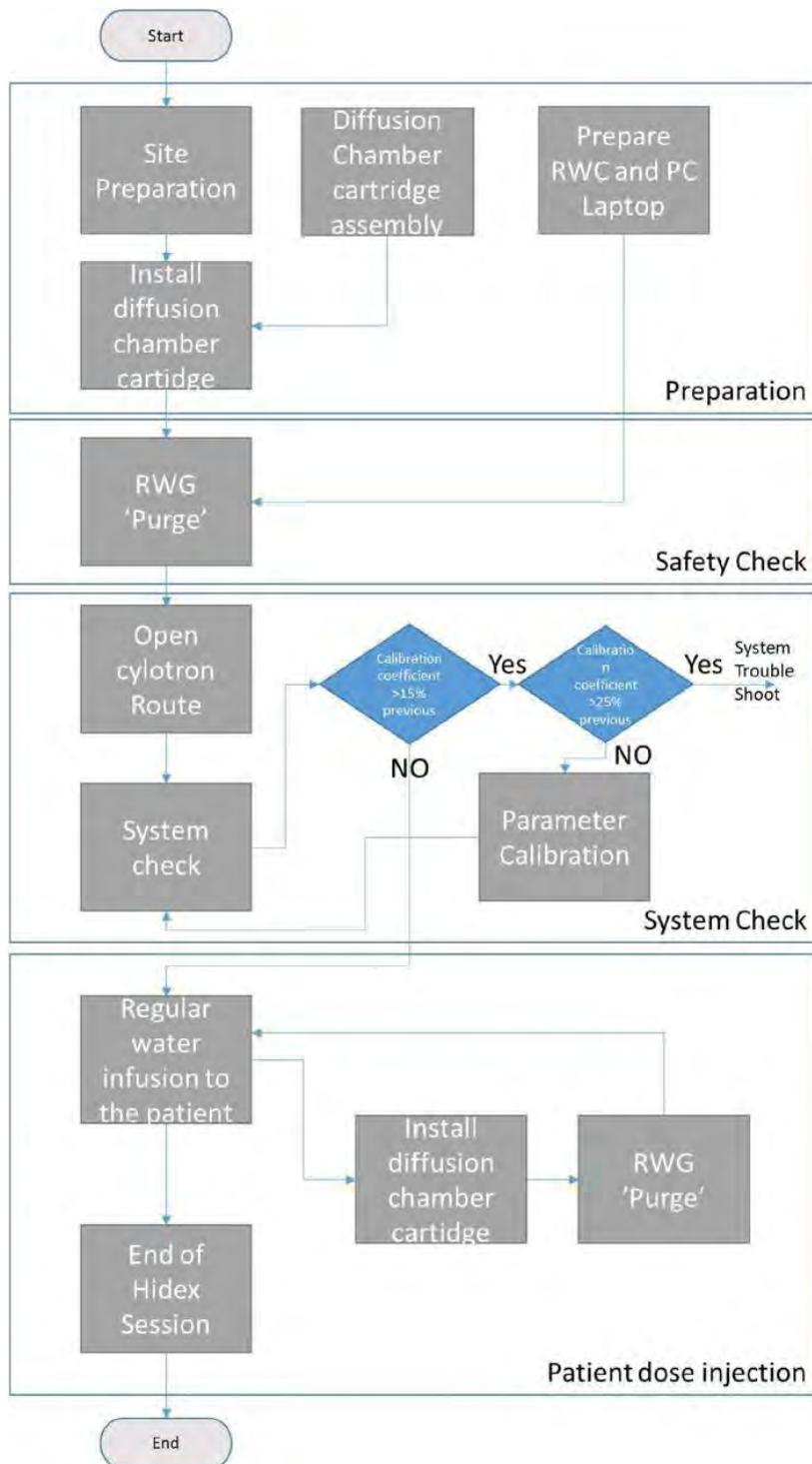


Figure 69 : Procédure général d'utilisation du générateur Hidex

B – Purge de sécurité

Avant de commencer les calibrations et tel que présenté sur la Figure 1, un contrôle de sécurité est effectué sous la forme d'une purge de la tubulure patient :

- Dans la salle caméra, placer à l'extrémité de la tubulure patient un récipient de déchets radioactifs approprié (flacon dans un pot de plomb, si le cyclotron est allumé, sinon pas nécessaire). S'assurer que les conditions sont aseptiques.
- Dans la salle de contrôle, appuyer sur la touche «Purge» de la console Hidex pour orienter le flux de NaCl vers la tubulure patient et maintenir la touche enfoncée pendant environ une minute.
- Vérifier visuellement que la tubulure patient ne présente pas de bulles d'air.

C – Calibrations

Il est recommandé de démarrer le cyclotron le plus tôt possible (minimum 20min) avant de commencer les calibrations pour obtenir une production stable et évaluer si l'intensité du cyclotron est correcte pour éviter de devoir la changer à proximité du temps d'injection. Généralement, l'intensité sur cible est paramétrée à 7 μ A.

A l'aide de la console du système de distribution, ouvrir la ligne de transfert entre le cyclotron et le module de production Hidex afin que celui-ci puisse recevoir la vapeur d'eau radioactive. L'arrivée d'activité peut être observé sur la console Hidex grâce au détecteur « waste », c'est le « *Production Rate* » ou taux de production (en MBq/min), il augmente progressivement puis se stabilise.

Le taux de production dépend du cyclotron (proportionnel à l'intensité sur cible du cyclotron). Il peut donc être nécessaire de modifier l'intensité du cyclotron pour augmenter ou diminuer le taux de production.

Il y a d'autres facteurs qui affectent ce *Production Rate* comme la condensation de la vapeur, en fonction de la variation de la température, qui se traduira par des activités produites plus faibles.

✓ Préparation des flacons de recueil stériles (Elumatic 15ml)

Utiliser la même configuration que celle qui sera utilisée pour le patient
Vérifier que la pompe à perfusion est allumée et que le débit est réglé sur 600 ml/h

- Retirer l'embout de la tubulure patient (rouge) et adapter une aiguille verte gainée (21G).
- Prendre un nouveau flacon Elumatic stérile et enlever l'opercule. Essuyer avec de l'alcool le haut du flacon.
- Insérer l'aiguille dans le flacon et placer également une prise d'air.
- Placer l'Elumatic dans un protège pot plombé

✓ Productions de calibration

L'étape suivante consiste à vérifier si les coefficients d'étalonnage des deux détecteurs n'ont pas dérivé des valeurs définies. Un chronomètre est nécessaire.

Imprimer la Fiche d'Enregistrement des injections $H_2^{15}O$ pour le patient à venir, les résultats des runs de calibration y seront tracés.

Le contrôle qualité journalier de l'activimètre de la hotte du labo chaud doit avoir été effectué.

- Le Bolus Calibration Coefficient (coefficient du détecteur patient) : doit être correct afin que l'activité administrée affichée par la console Hidex soit exacte.
- Le Rate Calibration Coefficient (coefficient du détecteur de déchets) : est important pour obtenir des informations précises sur le taux de production.
 - Prendre note des valeurs de ces coefficients existantes dans la console
Par défaut il s'agira des coefficients utilisés lors de la dernière utilisation du générateur
 - Ouvrir le logiciel Hidex (RWS) sur l'ordinateur portable
 - Lorsque le taux de production est constant (c'est-à-dire que la valeur du taux de production ne change pas beaucoup), le processus peut être démarré.
 - Lancer la production d'un bolus en choisissant une activité cible correspondant à celle qui sera utilisée pour le patient (généralement 260 MBq)
 - Lancer le chronomètre au moment précis du « start bolus »
Pour rappel, la séquence de production du bolus est présentée sur la figure 2 ci-dessous

Sequence used for bolus regular injection

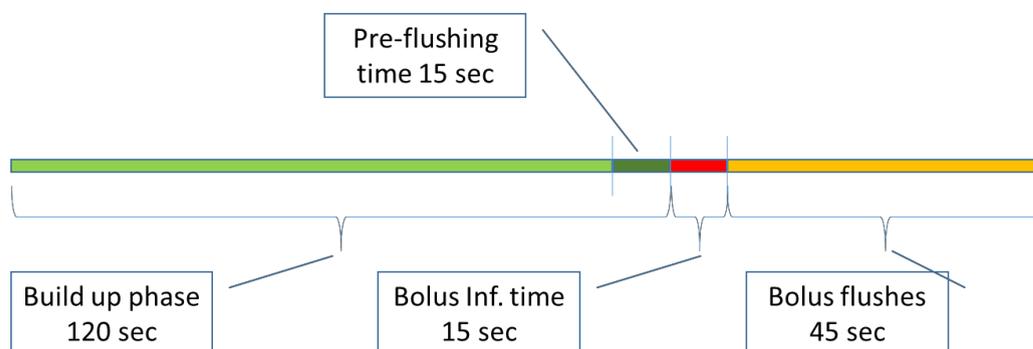
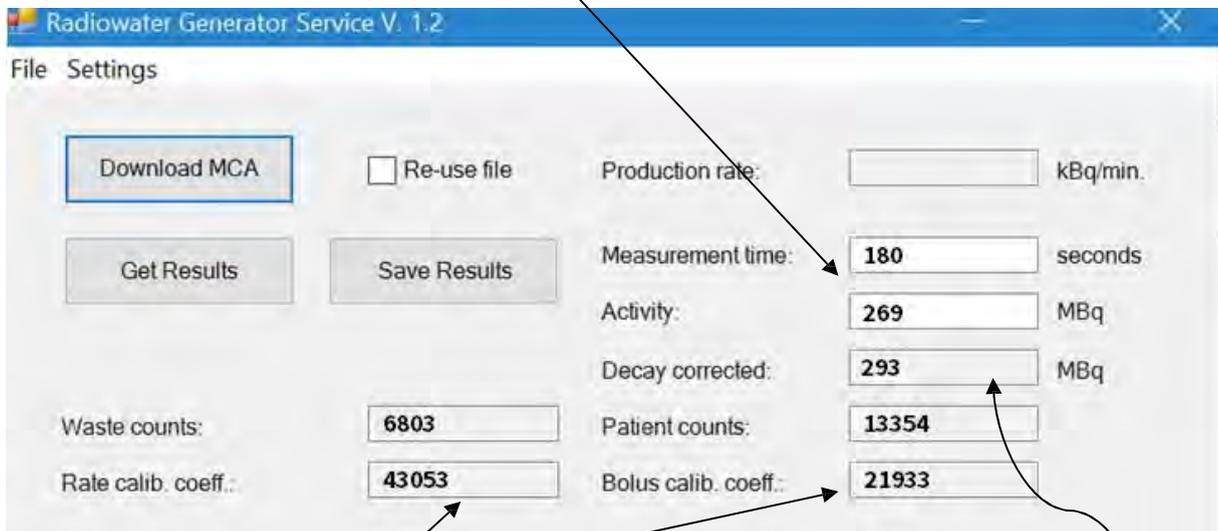


Figure 70 : Séquence de production du bolus

- Pendant l'injection du bolus, en fonction du taux de production, si l'activité demandée est atteinte avant la fin des 15 secondes, la console coupe la fin du bolus et rallonge en conséquence la phase de rinçage.
Si tel est le cas, tracer le « Bolus Cut Time » dans la fiche d'enregistrement
- Lorsque le bolus est terminé, la console Hidex indique une dose injectée estimée, prendre note de cette valeur sur la fiche d'enregistrement.
- Sortir l'aiguille de l'Elumatic et l'introduire immédiatement dans un autre en conditions aseptiques
- Porter le flacon ayant recueilli le bolus dans son protège pot plombé jusque dans la hotte du labo chaud et l'introduire dans l'activimètre

- Relever l'activité en stoppant le chronomètre et reporter les valeurs dans la fiche d'enregistrement.
- Fermer le RWS et ouvrir le logiciel annexe Hidex. Ne pas ouvrir les deux programmes en même temps.
- Entrer le temps de mesure en secondes, et la radioactivité mesurée en MBq dans les champs correspondants du RWSS puis cliquer sur « Get Results »

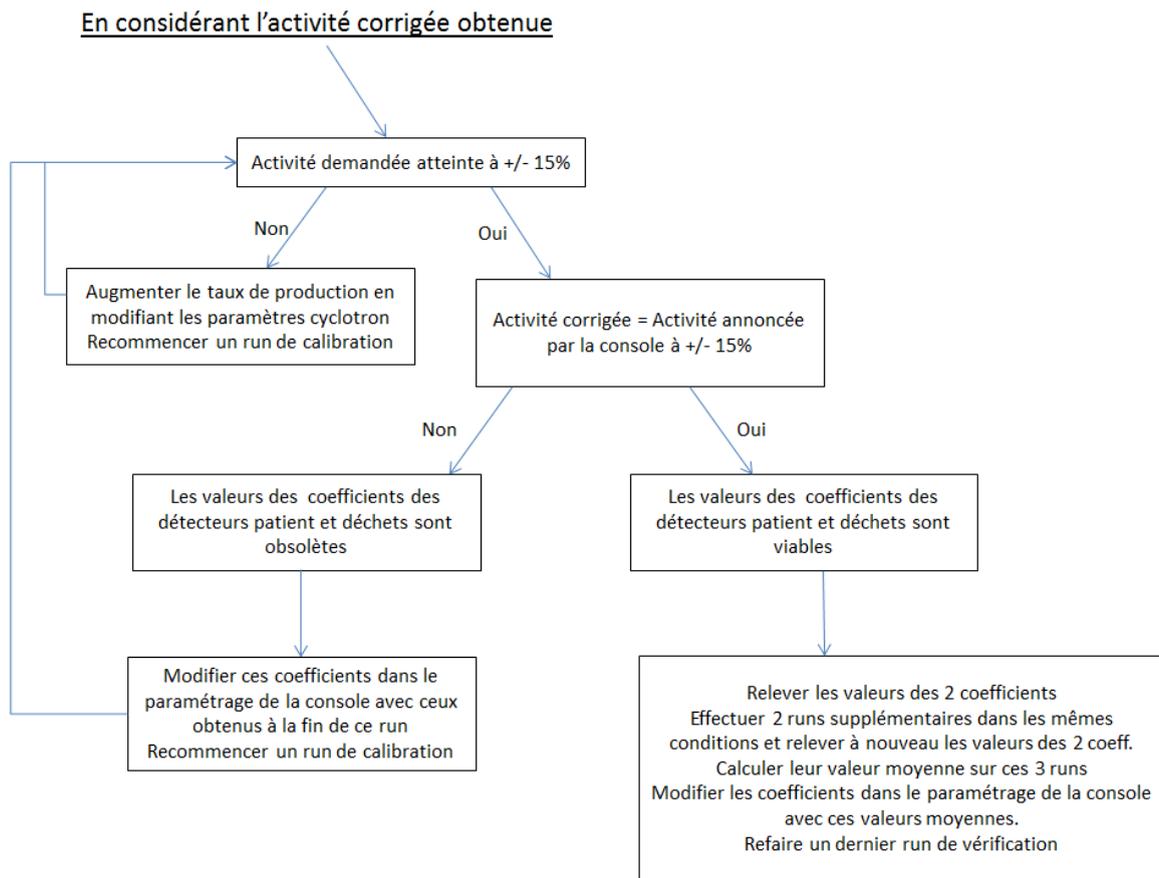


- Les deux coefficients calculés doivent apparaître dans les cases correspondantes
- Reporter ces paramètres dans la fiche d'enregistrement ainsi que l'activité corrigée produite
- Cliquer sur «Save Results» et enregistrer les résultats dans le répertoire principal du dossier HIDEX approprié. Fichier sous la forme Calibration_yyyymmdd_run. A chaque run, enregistrer sur le même fichier permet de cumuler les données.

Il y a ensuite 2 paramètres à considérer en fonction de l'activité corrigée obtenue :

- La concordance avec l'activité demandée lors du lancement de la production
- La concordance avec l'activité estimée injectée par la console à la fin de la production

L'arbre décisionnel ci-dessous résume les actions à mener en fonction des différents résultats



L'étalonnage des paramètres est effectué en prenant la moyenne des paramètres d'étalonnage des 3 essais. Ceci afin de prendre en compte les variations d'état qui peuvent se produire par exemple dans la production du cyclotron.

A noter que si la déviation entre l'activité corrigée et l'activité annoncée par la console est supérieure à 25%, le système nécessite une vérification complète du bon fonctionnement des tous les appareillages (cyclotron, four, pompe à perfusion, flux de gaz, connectiques et intégrité des fibres optiques).

Si une fibre optique est remplacée, il faut re-étalonner la haute tension du photomultiplicateur (*Patient HV* et *Waste HV* dans le paramétrage de la console) avant de redéfinir des nouvelles valeurs de coefficient de calibration (Se référer au *Handbook Manual User*)

Lorsque le dernier run de vérification est conforme, l'appareillage est considéré calibré et prêt à réaliser des productions pour injection au patient.

NB : Les productions recueillies lors des runs de calibrations doivent servir à la réalisation des contrôles qualités, prérequis indispensable avant pour pouvoir réaliser une injection patient (se reporter au mode opératoire MOCQO15 concerné)

Annexe 5 : Fiche d'Enregistrement : Calibrations d' H₂¹⁵O

 <p>Hôpitaux de Toulouse</p>	<p>FICHE D'ENREGISTREMENT DES CALIBRATIONS D'H₂¹⁵O</p>	<p>Code doc : FEH2015-01 Version 1 Date d'application : 12/02/2018 Page 139 sur 158</p>
---	---	---

Date d'examen :

CALIBRATIONS REALISEES POUR LE PATIENT		
Nom :	Prénom :	Date de naissance :

PARAMETRES DE TIR CYCLOTRON					
Vide de base :	Vide de tir :	Rf :	Coils :	Source :	Intensité sur cible :
N2O2		N2H2		Deutérium	
Fournisseur :	Référence/lot :	Fournisseur :	Référence/lot :	Fournisseur :	Référence/lot :
PARAMETRES DE PRODUCTION DU GENERATEUR D'EAU RADIOMARQUEE					
Mode :	Regular bolus	Temps de génération du bolus		120 sec	
Débit de pompe :	600ml/h	Temps de bolus		15 sec	
Volume du bolus :	12.5 ml	Temps de rinçage		45 sec	
Coefficient de calibration du bolus :		Activité demandée :		MBq	
CONSOMMABLES					
Kit de Chambre de diffusion		NaCl 0,9% isotonique		Tubulure pompe à perfusion	
N° de lot		Référence		Référence	
Date de péremption		N° de lot		N° de lot	
		Date de péremption		Date de péremption	
CALIBRATION					
	Run 1	Run 2	Run 3	Vérification	
Courant sur cible					
Production rate					
Bolus Cut Time					
Request dosage					

Console calculated dosage				
Activity at _____ min				
Corrected dosage				
% d'erreur entre l'activité mesurée et l'activité calculée				
Rate calib Coeff (Waste)				
Bolus calib Coeff (Patient)				

Rate Calib Coeff (Waste) moyen calculé :.....

Bolus Calib Coeff (Patient) moyen calculé :.....

Cyanocobalamine (⁵⁸Co) (solution de)

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE: INE 9.0

IMPURETÉS

A. cobalt 57.

B. cobalt 60.

01/2008:0170
corrigé 1.0CYANOCOBALAMINE (⁵⁸Co)
(SOLUTION DE)

Cyanocobalamini (>>Co) solutio

DÉFINITION

Solution de cyanure de cobalt (5,6-diméthylbenzimidazole) cobamide[Co]. La solution peut contenir un stabilisant et un conservateur antimicrobien.

Cobalt 58: 90 pour cent de la radioactivité due au cobalt 58, à la date figurant sur l'étiquette

CARACTÉRISTIQUES

Aspect : solution limpide, incolore ou légèrement rose

Phiodi t l nature du rayonnement du cobalt 58 - voir le chapitre général 5.7. Tabkau Ms caractéristique des radionucléides.

IDENTIFICATION

A. Spectrométrie gamma.

Résultats : les énergies des photons gamma principaux du cobalt 58 sont de 0,511 MeV (ta) Onnement d'annihilation) et de 0,811 MeV.

B. Paramètres chromatographiques obtenus dans l'essai de pureté radiochimique (voir Essai).

Usultat : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

pH (2.2.3) : 4,0 à 6,0.

PURETÉ RADIOCHIMIQUE

Cobalt 58 : au minimum 98 pour cent de la radioactivité totale.

Spectrométrie gamma.

Déterminer les quantités relatives de cobalt 58, de cobalt 57 et de cobalt 60 présentes.

Résultat :

Cobalt 60 : au minimum 1 pour cent de la radioactivité totale

PURETÉ RADIOCHIMIQUE

[Co] Cyanocobalamine. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à tester : La préparation à examiner.

Solution témoin : Dissolvez 10 mg de cyanocobalamine SCR dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile. Prenez 2 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec la phase mobile. Utilisez cette solution dans l'essai qui suit sa préparation.

Colonne :

- diamètre interne : 1 - 0,25 mm - 4,0 mm,
- phase mobile : 26,5 volumes de méthanol Ret 73,5 volumes d'une solution de phosphate dodécylhydrique R à 10 g/L ajustée à pH 3,5 à l'aide d'acide phosphorique R (utilisez ce mélange dans les 2 jours).

Phase mobile : 26,5 volumes de méthanol Ret 73,5 volumes d'une solution de phosphate dodécylhydrique R à 10 g/L ajustée à pH 3,5 à l'aide d'acide phosphorique R (utilisez ce mélange dans les 2 jours).

bit : 1,0 mU/min

détecteur de radioactivité réglé pour le cobalt 58 et spectrophotomètre à 361 nm.

Injection : 100 µL

Étalonnage : 3 fois le temps de rétention de la cyanocobalamine pour la solution à examiner; 30 min pour la solution témoin.

Unritt :

- ⁵⁸Co/c : au minimum 90 pour cent de la radioactivité due au cobalt 58.

RADIOACTIVITÉ

Déterminez la radioactivité à l'aide d'un appareil étalonné.

CONSERVATION

À l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

IMPURETÉS

A. cobalt 57,

B. cobalt 60.

01/2008:1582
corrigé 10EAU (¹⁵O) INJECTABLE

Aqua (D) solutio iniectionis

DÉFINITION

Solution stérile d'eau, à usage diagnostique.

Oxygène 15 : 90 pour cent à 110 pour cent de la radioactivité due à l'oxygène 15, à la date et à l'heure figurant sur l'étiquette.

CARACTÉRISTIQUES

Aspect : liquide limpide, incolore.

Phiodi t l nature du rayonnement de l'oxygène 15 - voir le chapitre général 5.7. Tabkau des caractéristiques des radionucléides.

IDENTIFICATION

A. Spectrométrie gamma.

Résultats : l'énergie des seuls photons gamma de l'eau est de 0,511 MeV; selon la géométrie de mesure, elle peut apparaître un pic somme de 1,022 MeV.

B. Pureté radionucléique (voir Essai)

C. Examinateurs chromatographiques obtenus dans l'essai de pureté radiochimique (voir Essai). Le temps de rétention du pic du chromatogramme est égal à la radioactivité éluant avec le volume mort.

ESSAI

pH (2.2.3) : 5,5 à 8,5.

Ammonium (2.4.1) : au maximum 10 ppm, déterminé sur 1 mL de préparation à examiner. La préparation peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai

Sulfates : au minimum 10 ppm. La préparation peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai

Solution à tester : A 1 mL de préparation à examiner, ajoutez 49 mL d'eau distillée R. Déposez 5 mL de cette solution dans un tube à essai immergé dans de l'eau glacée, ajoutez 0,1 mL d'une solution de chlorure de potassium R à 100 g/L, 0,1 mL de solution de diphenylamine R et, goutte à goutte en maintenant sous agitation, 5 mL d'acide sulfurique R. Transférez le tube dans un bain-marie à 50 °C.

Solution tritiée Préparez simultanément et dans les mêmes conditions que la solution à examiner avec un mélange de 0,5 ml d'eau exempt de tritium et de 0,5 ml de solution de 2 ppm de tritium (NOJ R).

0112008:01 12
corrigé 7.0

Après 15 min, si la solution est au bleu, la coloration de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.

Stérilité. La préparation à examiner satisfait l'essai de stérilité présent dans la monographie *Préparations radiopharmaceutiques (0125)*. La préparation peut être hâtivement pour emploi avant la fin de l'essai.

Endotoxines bactériennes (2.6.14) - moins de 175 U_i/ml, - étant la dose maximale recommandée en médecine La préparation est destinée pour emploi avant la fin de l'essai.

PURETÉ RADIOLOGIQUE

La préparation peut être utilisée pour emploi avant la fin de l'essai.

Oxigène 15 - au maximum 99 pour cent de la radioactivité totale

Spectrométrie gamma.

Résultats:

Le spectre de la préparation en minéral ne diffère pas significativement du spectre obtenu avec une préparation étalon de fluor 18,

la période est de 1,9 mm, 2,2 mn.

PURIFICATION RADIOLOGIQUE

La préparation est destinée pour emploi avant la fin de l'essai.

(uO) Eau. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution de l'Xamium. La préparation à examiner.

Conditions:

de 0,25 m, 0 - 4,0 mm,

phase Ratlonnaire : gel de silice (silice) pour chromatographie R (10 μm).

température : constante 20-30 °C.

Phase mobile : solution de phosphate monopotassique R JO g/l, ajustée à pH 3 avec de l'acide phosphorique R.

Débit - 1 ml/min

Détecteur : détecteur approprié permettant de déterminer la radioactivité et le système de détection interne du taux de recouvrement, qui se compose d'une dérivation en boucle du tube chromatographique placée entre l'éjecteur et la colonne, et passant par le détecteur de radioactivité. Ce système a été étalonné pour calculer le taux de recouvrement

Flux - 10 ml.

Identification des pics : dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, le premier pic correspond à la radioactivité inéluctable de la solution et le deuxième pic à la quantité de radioactivité présente sous forme d'eau.

Unité :

(liO)tau - au minimum 99 pour cent de la radioactivité totale due à l'oxygène-15.

RADIOACTIVITÉ

Déterminez la radioactivité à l'aide d'un appareil étalonné.

**EAU TRITIÉE (H)
(SOLUTION INJECTABLE D')**

Aquae tritiatæ (311) solutio injectabilis

Définition: -

Eau pour préparations injectables dans laquelle une partie des molécules d'eau renferme des atomes de tritium à la place des atomes de protium. La solution peut être rendue isotopique par addition de chlorure de sodium.

Tritium - 90 pour cent, 110 pour cent de la radioactivité due au tritium, à la date figurant sur l'étiquette

CARACTÈRES

Aspect - solution limpide, incolore.

Mode d'administration du rayonnement du tritium - Voir le chapitre général 5.7 *Tableau des caractéristiques des isotopes radioactifs.*

IDENTIFICATION

Spectrométrie bêta selon l'essai A de pureté radiologique (voir Essai).

Résultat : l'énergie maximale du rayonnement bêta est de 0,019 MeV.

ESSAI

pH (2.2.3) - < 8 à 1.0.

Stérilité. La préparation à examiner satisfait à l'essai de stérilité présent dans la monographie *Préparations radiopharmaceutiques (0125)*

PURIFICATION RADIOLOGIQUE

A. Solution à examiner. Mélangez 100 l' d'une solution appropriée de préparation à examiner avec 10 ml de l'ajout de solution R.

Solution témoin. Préparation étalon d'eau tritiée (H) ajoutée à l'ajout de solution R. Préparation étalon de la solution à examiner.

Méthode. La radioactivité de la solution à examiner à l'aide d'un compteur à scintillation liquide équipé d'un discriminateur. Le taux de comptage est de 5000 impulsions en l' par seconde au niveau le plus bas du discriminateur. Notez le taux de comptage à différents niveaux du discriminateur. Pour chaque mesure, comptez au minimum 10 000 impulsions par période d'au minimum 1 min. Déterminez immédiatement après, et dans les mêmes conditions, le taux de comptage pour la solution témoin. Reportez sur papier semi logarithmique les taux de comptage à chaque niveau du discriminateur. La détermination du bruit de fond. Comptez les neutrons au détecteur en unités arbitraires et portez les sur

Préparations radiopharmaceutiques

U1 *Préparations Gbétals (1) s'appliquent à toutes les monographies l'autre(s) textes*



Annexe 7 : Fiche d'Enregistrement : Contrôles qualités de l'Eau (¹⁵O) Injectable

 <p>Hôpitaux de Toulouse</p>	<p>FICHE D'ENREGISTREMENT DES CONTROLES QUALITES D'H₂¹⁵O</p>	<p>Code doc : FECQH2015 Version 1 Date d'application : 12/02/2018 Page 143 sur 158</p>
---	---	--

Date de production :/...../..... Heure des contrôles :
Opérateur(s) :

N° de lot de l' H₂¹⁵O préparée :

MKA

Format MKA-AA-MM-JJ-A/B/C...

<p>Kit de Diffusion</p>	<p>N° de lot :</p>
	<p>Date de péremption :</p>
<p>NaCl 0,9%</p>	<p>Fabricant :</p>
	<p>N° de lot :</p>
	<p>Date de péremption :</p>

I – Contrôles systématiques libératoires

Effectués selon les recommandations de la Pharmacopée Européenne 9.0 Monographie 1582

- Remplacement systématique de la chambre de diffusion :
- Préparation limpide et incolore :
- pH = (N=5,5-8,5)
- Pureté radio-nucléidique : Détermination de la période

Prélèvement d'étalonnage	T0 :	T1= + 2 min	T2= +4 min
Activité mesurée en mCi	A ₀ =	A _{T1m} =	A _{T2m} =
Calcul de la demi-vie :		<p>T_½ = [ln2 x (t1 – t0)]/ln (A1/A0)</p> <p>T_½ =</p>	<p>T_½ = [ln2 x (t2 – t0)]/ln (A2/A0)</p> <p>T_½ =</p>

La valeur de la demi-vie doit être dans l'intervalle [1.9-2.2min].

Pureté radiochimique par HPLC (N>99%)

Taux de recouvrement : Conforme / Non conforme

Pureté radio-nucléidique par spectrométrie (N>99%)

Photons de 511 keV : Conforme / Non conforme

Recherche d'impuretés (N < 10ppm)

Nitrates : Conforme / Non conforme
Non conforme

Ammonium : Conforme /

Test de point de bulle <3.5 bars

Décision d'injection

Vérifié par :

PRODUCTION ACCEPTEE

PRODUCTION REJETEE

Une production rejetée doit entrainer un remplacement de la chambre de diffusion et la réalisation de nouveaux contrôles qualités libérateurs

II – Contrôles différés

*Effectués selon les recommandations de la Pharmacopée Européenne 9.0 Monographie 1582
La préparation peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai*

Stérilité

Date d'envoi :/...../.....

Date du résultat :/...../.....

Stérile / Non stérile

Recherche d'endotoxines bactériennes (N :< 14 UI/ml)

Date d'envoi :/...../.....

Date du résultat :/...../.....

Résultat : Conforme / Non conforme

Annexe 8 : Mode Opérateur : Réalisation des Contrôles qualités de l'Eau (¹⁵O) Injectable



MODE OPERATOIRE	Page n°146 sur 158
Contrôles Qualités de l'H ₂ ¹⁵ O injectable	Indexation : MOCQ015 Version 1 Date d'application : 12/12/2017

	NOM	FONCTION	DATE
CRÉATION	ROUCHETTE	Interne	05/12/2017
REDACTION	ROUCHETTE	Interne	05/12/2017
MISE A JOUR			
VERIFICATION	ALONSO	Radiopharmacien	12/12/2017
APPROBATION	SALABERT	Radiopharmacien	12/12/2017

PERIODICITE DE REVISION
5 ans

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS	
N° version : 1	

I - OBJET DU DOCUMENT

Ce MO décrit les contrôles qualités effectués sur l'eau marquée à l'oxygène 15 au centre TEP. Il ne peut s'appliquer qu'en condition opérationnelle de production d'H₂¹⁵O, c'est-à-dire lors d'une production extemporanée d'oxygène 15 par le cyclotron associée à une production d'eau radiomarquée grâce au générateur Hidex® (Cf. Modes opératoires correspondants).

II - DOMAINE D'APPLICATION

Service : Radiopharmacie
Personnels concernés :

- Radiopharmaciens
- PPH
- Interne

III-DOCUMENT(S) ASSOCIE(S)

FEH2O15-01 : FE des calibrations d'H₂¹⁵O

MOH2O15-1 : MO de mise en place du générateur Hidex

MOH2O15-2 : MO de calibration du générateur Hidex pour production d'H₂¹⁵O

MOCYCLO03 : MO de démarrage d'un tir cyclotron pour production d'¹⁵O

FECYCLO-04 : FE des paramètres cyclotron à vérifier lors d'un tir Oxygène 15

FECQH2O15 : FE des contrôles qualités d' H₂¹⁵O

IV – DEFINITIONS ET ABREVIATIONS

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

HPLC : Chromatographie liquide haute performance

TEP : Tomographie par émission de positons

QSP : Quantité suffisante pour

V– DESCRIPTIF

E Matériel nécessaire aux contrôles qualités :

- Gants en nitrile
- Flacons stériles : Flacons elumatics et Falcons de 50ml
- Pince métallique
- Protège pot plombé
- Poubelle plombée
- Micropipettes avec volumes de 40 à 1000 µl et cônes adéquats
- Papier pH
- Timer ou Chronomètre
- Activimètre calibré
- Spectromètre Gamma
- HPLC avec seringue d'injection/ordinateur
- Kit de détection Ammonium*
- Kit de détection Nitrates*

*Décrit l'ensemble des ustensiles et réactifs nécessaires à la détection de l'impureté concernée :

Pour les 2 impuretés :

- Parafilm
- Bêchers de 25, 50 et 100 ml
- Pro-pipette électronique (Pipet Boy) + pipettes graduées 10 ml
- Eau HPLC

Pour les nitrates :

- Bain Marie à 50°C
- Agitateur à barreau magnétique
- Bac en polystyrène creusé
- Eau glacée
- Solution de Chlorure de potassium à 100g/l

- Solution de diphénylamine R (= A 1g/L dans Acide sulfurique R)
- Solution d'acide sulfurique R (= Acide sulfurique 95-97%)
- Solution à 10 ppm de Nitrate

Pour l'ammonium :

- Solution de tetraiodomercurate de potassium R
- Solution d'Hydroxyde de sodium R (=10g/50ml d'eau HPLC)
- Solution à 250 ppm d'ammonium

☒ **Généralités**

- Les solutions de diphénylamine R, et d'hydroxyde de sodium R sont préparées extemporanément selon les recommandations de la Pharmacopée Européenne (Reagents).
- Les solutions de nitrates, d'ammonium, de tetraiodomercurate de potassium R, de chlorure de potassium, d'eau HPLC et d'acide sulfurique R ont été achetées en l'état et disposent de certificats de conformité aux exigences de la Pharmacopée.
- Le montage HPLC est constitué d'une colonne en gel de silice aminopropylsilylé de 25cm et de diamètre 4 mm et utilise une phase mobile de phosphate monopotassique ajustée à un pH acide proche de 3, conformément aux recommandations de la Pharmacopée.
Pour calculer le taux interne de recouvrement, le système de détection se compose d'une première boucle passant sous un détecteur gamma isolé du bruit de fond puis d'une 2eme boucle passant dans la colonne de chromatographie avant une lecture de l'absorbance UV et un second passage sous le détecteur gamma.
Le logiciel d'acquisition HPLC/UV utilisé est ACQUIS.
- La spectrométrie Gamma est réalisée à l'aide d'un compteur gamma de type miniGita.
- Les critères d'acceptabilité du pH de la préparation injectable produite sont considérés comme assez larges pour être déterminés correctement à l'aide de papier pH plutôt que par potentiométrie.
Toutefois un potentiomètre est disponible dans la salle des CQ en cas d'incertitude sur la lecture papier.

☒ **Prérequis avant de lancer la production :**

- Dans le labo chaud :
 - L'activimètre de la hotte de préparation blindée doit être allumé, disponible et avoir fait l'objet du contrôle qualité journalier à l'aide des sources scellées.
- Dans la salle des CQ :
 - Préparer une paillasse avec un portoir placé sur champ, derrière un paravent plombé

- Disposer d'une poubelle avec protection plombée à portée de manipulation
- Avoir le papier pH et les micropipettes avec cônes à portée de manipulation
- L'HPLC doit être opérationnelle, le débit de phase liquide réglé à 1ml/min
- Sur l'ordinateur connecté à l'HPLC, le logiciel d'acquisition doit être prêt à l'emploi
- Les kits de détection Ammonium et Nitrates doivent être prêts à l'emploi (Cf. contrôle des impuretés)
- Les gammes témoins des contrôles d'impuretés Nitrates et Ammonium peuvent être préparées à l'avance
- Le bain marie est mis en route à la température cible de 50°C
- Le bac en polystyrène creusé est rempli au 2/3 d'eau et placé au congélateur, il sera sorti à température ambiante dès l'apparition de glace
- Disposer de flacons elumatics et falcons stériles supplémentaires disponibles

➤ Dans la salle de la caméra TEP

- Disposer un chariot surmonté d'un champ à côté de l'automate Hidex et placer un protège pot plombé sur celui-ci
- Adapter une aiguille hypodermique microlance BD verte 21G sur la tubulure d'administration patient provenant du module Hidex et la placer dans un flacon elumatic stérile
- Placer également une prise d'air sur l'elumatic et positionner celui-ci dans le protège pot plombé.

☒ Réalisation des CQ :

L'opérateur en charge de la réalisation des contrôles qualités doit être en tenue hospitalière, disposer d'une dosimétrie opérationnelle et passive ainsi qu'une dosibague. Toutes les manipulations s'effectuent avec des gants en nitrile.

① Récupérer un bolus de **12.5 ml** d'eau radiomarquée dans un Elumatic placé dans un protège pot plombé. Immédiatement après la fin du bolus, porter le flacon dans sa protection jusque dans la salle de CQ

- ✓ **Pureté radiochimique** : Prélever immédiatement 500 µl et lancer l'acquisition HPLC.
Le taux de recouvrement doit être supérieur ou égal à 99%
- ✓ **Pureté radionucléidique** : Placer le flacon elumatic sur le spectromètre gamma et lancer l'acquisition. Le spectre doit être caractéristique de l'émission β^+ avec des photons de 511 keV.

Laisser décroître à minima 10 minutes (5 demi-vies) avant d'effectuer les contrôles suivants :

- ✓ **Contrôle visuel** : La solution doit être limpide et incolore
- ✓ **pH** : A l'aide d'une micropipette, déposer quelques gouttes de la préparation sur papier pH. Celui-ci doit se trouver entre 5.5 et 8.5.

✓ **Contrôle des impuretés :**

❖ **Nitrates**

Préparer une solution de Diphénylamine R en pesant 100 mg de Diphénylamine dans 100 ml d'acide sulfurique R (Bécher 100 ml)

Gamme témoin:

❖ **Témoin positif** (2ppm mais cinq fois moins dilué que solution à examiner)

Dans un Elumatic, mélanger 4.5ml d'eau HPLC avec 0.5ml de solution à 2 ppm de Nitrates immergé dans l'eau glacée

Ajouter 0.4ml de Chlorure de Potassium à 100g/l (10%)

Ajouter 0.1ml de solution de Diphénylamine R

Mettre à agiter et ajouter goutte à goutte 5 ml d'acide sulfurique R

Transférer dans un bain-marie à 50°C

La solution prend une coloration bleue intense en quelques minutes

❖ **Témoin négatif**

Dans un Elumatic ajouter 5 ml d'eau HPLC immergé dans de l'eau glacé

Ajouter 0.4ml de Chlorure de Potassium à 100g/l (10%)

Ajouter 0.1ml de solution de Diphénylamine R

Mettre à agiter et ajouter goutte à goutte 5 ml d'acide sulfurique

Transférer dans un bain-marie à 50°C

La solution doit rester incolore

Solution à examiner :

Prélever 1ml de la solution d'eau (¹⁵O) et mélanger QSP50ml avec de l'eau HPLC dans un bécher 50ml

Déposer 5ml de cette dilution dans un **Elumatic** immergé dans de l'eau glacée

Ajouter 0.4ml de Chlorure de Potassium à 100g/l (10%)

Ajouter 0.1ml de solution de Diphénylamine

Mettre à agiter et ajouter goutte à goutte 5 ml d'acide sulfurique

Transférer dans un bain-marie à 50°C

Après 15 minutes : la coloration bleue ne doit pas être plus intense que le témoin positif

❖ Ammonium

Préparer une solution d'hydroxyde de sodium R en pesant 10g de NaOH dans 50 ml d'eau HPLC (Bécher 50 ml)

Gamme témoin:

❖ Témoin positif (10 ppm)

Dans un falcon de 50ml déposer 440 µl de solution à 250 ppm d'ammonium puis ajouter QSP 14ml d'eau HPLC

Ajouter 1 ml de solution d'hydroxyde de sodium R

Ajouter 0.3ml de solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R

Fermer le falcon. La solution prend une coloration jaune pâle au bout de quelques minutes

❖ Témoin négatif

Dans un falcon de 50ml ajouter 14ml d'eau HPLC

Ajouter 1 ml de solution d'hydroxyde de sodium R

Ajouter 0.3ml de solution de tétraiodomercurate de potassium R

Fermer le falcon. La solution reste incolore

Solution à examiner :

Transférer le reste d'eau (^{15}O) (environ 11 ml) contenu dans l'Elumatic dans un falcon de 50 ml

Faire un QSP 14ml avec de l'eau HPLC

Ajouter 1 ml de solution d'hydroxyde de sodium R

Ajouter 0.3ml de solution de tétraiodomercurate de potassium R

Fermer le falcon

Après 5 minutes, en cas de coloration jaune, celle-ci ne doit pas être plus intense que celle du témoin positif

② Récupérer un nouveau bolus de **12.5** ml dans les mêmes conditions que la première fois. Immédiatement après la fin du bolus, porter le flacon dans son protège pot plombé jusque dans le labo chaud.

✓ **Demi-vie :** Placer l'élumatic dans l'activimètre de la hotte blindée et relever l'activité A_0 à t_0 en lançant un chronomètre.

Relever les temps de décroissance correspondants à $t_1=A_0/2$, $t_2=A_0/4$ et $t_3=A_0/8$.

Déterminer la période T en faisant la moyenne des 3 périodes calculées avec les temps relevés, tel que présenté par l'équation ci-dessous ;

$$T = \frac{(t_1 - t_0) + (t_2 - t_1) + (t_3 - t_2)}{3}$$

Identifier le flacon avec un étiquetage comprenant la nature de l'échantillon, son numéro de lot de production, le lieu et la date de production, le lot du kit de diffusion utilisé et le conserver au congélateur à -20°C comme contre-expertise.

③ Récupérer un dernier bolus de **12.5 ml** toujours dans les mêmes conditions

✓ **Stérilité et recherche d'endotoxines :**

Au bout de t=10mins, identifier le flacon avec un étiquetage comprenant la nature de l'échantillon, son numéro de lot de production, le lieu et la date de production puis l'envoyer au laboratoire pour analyses.

Résumé des Contrôles qualités

TEST	VOLUME NECESSAIRE	METHODE	SPECIFICATION
Apparence de la solution	NC	Examen visuel	Limpide et incolore
pH	20 µl	Papier pH	5.5 – 8.5
Impuretés : Nitrates	1ml	Cf. Ph Européenne	<10ppm
Impuretés : Ammonium	11 ml	Cf. Ph Européenne	<10ppm
Pureté radiochimique	500 µl	HPLC analytique adaptée	>99%
Identification et pureté radionucléidique	NC	Mesure de la demi-vie Spectrométrie	1.9 – 2.2 mins E=511 keV
Stérilité	10 ml	Ensemencement sur différents milieux	Stérile
Endotoxines bactériennes		LAL test	<14 UI/ml

Annexe 9 : Ordonnance de prescription patient H₂¹⁵O injectable

 Hospitaux de Toulouse Pôle Pharmacie Essais cliniques	Prescription type de médicaments radiopharmaceutiques à l'O¹⁵ à visé diagnostique en essai clinique	Indexation : FO-PHEC-015 Version 1 Date d'application : 12/02/2018
	Nom de l'étude : N° ID-RCB :	Page n°153 sur 158 <i>Usage: interne, externe</i>

Date du jour : Essai :	Promoteur :
---------------------------	-------------

<u>PATIENT :</u>	
Nom :	Prénom :
N° d'inclusion :	Date de naissance :

<u>PRESCRIPTION :</u>			
VISITE :	Nom produit : H ₂ ¹⁵ O	Date :	
Activité : MBq	Nombre de Run :	Nom et signature du médecin:	

Validation des calibrations : <input type="checkbox"/> libération lot : CQ : Lot n° MKA Validation : <input type="checkbox"/> Heure de libération du lot :	Pharmacien responsable
--	-------------------------------

N° injection	Heure	Activité injectée	Durée d'acquisition	Commentaires
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				

Activité totale administrée :MBq eninjections

Dose scanner :

Dose équivalente estimée $H_2^{15}O$: 1.16 μ Sv/MBq (selon Brihaye et al. 1995)

soit :.....mSv

ADMINISTRATION :

Nom du MER :

Commentaires :.....

.....

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirais à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Radio(¹⁵O)water production at Toulouse University Hospital : Regulatory validation and operational implementation for molecular imaging application

Introduction: In molecular imaging, immediate proximity of a medical cyclotron and a PET camera makes it possible to consider the synthesis of oxygen-15-labeled water ($T_{1/2} = 2$ min). This isotope will be prepared extemporaneously as part of a clinical trial (UniTEP) studying activation of brain areas in asymmetric deaf patients with cochlear apparatus.

Materials and Methods: ¹⁵O is produced according to the nuclear reaction $^{14}\text{N} (d, n) ^{15}\text{O}$ using a cyclotron (IBA cyclone 10/5). The heating of the ¹⁵O and its carrier gas (N_2H_2) in an oven at 700 ° C results to the production of H_2^{15}O water vapor which joins the radiolabeled water production module (Hidex) placed at PET camera bedside. The water vapor passing through a disposable sterile dialysis membrane condenses and diffuses in physiological saline which will then be injected into the patient. After calibrations, the system must allow the reproducible injection of water bolus with predetermined activity. Systematic quality controls are carried out on validation batches in order to objectify the absence of radiochemical and chemical impurities (nitrates, ammonium) and thus guarantee the safety of use for the injections to the patients.

Results: A 90-minute delay is necessary for the commissioning of the cyclotron and the automaton (stabilization, detectors, dialysis membrane, calibrations, quality controls). Controlling the radiowater generator system from the control room of the TEP camera makes it easy to visualize all the steps and to trigger the dynamic acquisition precisely at the injection time to the patient. After calibrations, we performed in a first "control" patient the acquisition of H_2^{15}O PET images by injecting, according to the clinical trial protocol, 8 boluses of 12.5 mL spaced at 10 minutes and calibrated at 260MBq each. All the quality checks carried out on the validation lots were compliant. The control of sterility being performed deferred, the use of a disposable sterile diffusion kit with 0.22µm filters represents an undeniable advantage in terms of safety.

Conclusion: Although many constraints to implementing this activity are encountered, this is facilitated by the Hidex automated production module and its sterile diffusion chamber. H_2^{15}O PET acquisitions will continue in the coming months for UniTEP clinical trial. Other applications in the cardiovascular field are already envisaged.

Keywords: Oxygen 15, Positron Emission Tomography (PET), Molecular Imaging

Production d'eau radiomarquée à l'oxygène 15 au CHU de Toulouse : Validation réglementaire et mise en place opérationnelle pour application en imagerie moléculaire

Introduction : En imagerie moléculaire, la proximité immédiate d'un cyclotron médical et d'une caméra TEP permet d'envisager la synthèse d'eau marquée à l'oxygène 15 ($T_{1/2} = 2$ min). Cet isotope sera préparé extemporanément dans le cadre d'un essai clinique (UniTEP) étudiant l'activation des aires cérébrales chez le patient sourd profond asymétrique appareillé cochléaire.

Matériels et Méthodes : Le ^{15}O est produit selon la réaction nucléaire $^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$ à l'aide d'un cyclotron (IBA cyclone 10/5). Le chauffage de l' ^{15}O et de son gaz vecteur (N_2H_2) dans un four à 700 °C aboutit à la production de vapeur d'eau H_2^{15}O qui rejoint le module de production d'eau radiomarquée (Hidex) placé au pied de la caméra TEP. La vapeur d'eau passant au niveau d'une membrane de dialyse stérile à usage unique, se condense et diffuse dans du sérum physiologique qui sera ensuite injectée au patient. Après calibrations, le système doit ainsi permettre l'injection reproductible de bolus d'eau d'activité prédéterminée. Des contrôles qualités systématiques sont réalisés sur des lots de validation afin d'objectiver l'absence d'impuretés radiochimiques et chimiques (nitrates, ammonium) et ainsi garantir la sécurité d'emploi pour les injections au patient.

Résultats : Un délai de 90 minutes est nécessaire à la mise en service du cyclotron et de l'automate (stabilisation, détecteur, membrane de dialyse, calibration, contrôles qualités). Le pilotage de l'automate depuis la salle de contrôle de la caméra TEP permet de visualiser facilement toutes les étapes et de déclencher l'acquisition dynamique précisément au moment de l'injection au patient. Après calibrations, nous avons réalisé chez un premier patient « contrôle » l'acquisition d'images TEP à l' H_2^{15}O en injectant, conformément au protocole de l'essai clinique, 8 bolus de 12.5 mL espacés de 10 minutes et calibrés à 260MBq chacun. Tous les contrôles qualités réalisés sur les lots de validation étaient conformes. Le contrôle de la stérilité étant réalisé de manière différée, l'utilisation d'un kit de diffusion stérile à usage unique disposant de filtres 0.22 μm représente un avantage indéniable en terme de sécurité.

Conclusion : Bien qu'il existe de nombreuses contraintes à la mise en œuvre d'une telle activité, celle-ci est facilitée par le module automatisé de production Hidex et sa chambre de diffusion stérile. Les acquisitions TEP à l' H_2^{15}O vont se poursuivre dans les prochains mois pour l'essai clinique UniTEP. D'autres applications dans le domaine cardiovasculaire sont déjà envisagées.

Mots-clés : Oxygène 15, Tomographie à émission de positons (TEP), Imagerie moléculaire

Discipline : Pharmacie Hospitalière

Directeur de thèse : Mme SALABERT Anne-Sophie, Assistant Hospitalo-Universitaire

Université de Toulouse III

UFR des sciences Pharmaceutiques

35 chemin des Maraîchers

31400 TOULOUSE