

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE 2022 / TOU3 / N° 2064

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE
TENANT LIEU DE
THESE D'EXERCICE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Alexandra RAMOS

**ETAT DES LIEUX DE L'OFFRE ET DES BESOINS EN IMAGERIE
TEP EN NOUVELLE-AQUITAINE, VERS LE DEPLOIEMENT D'UN
NOUVEAU CYCLOTRON ?**

Le 2 Novembre 2022

Directeur de thèse : Valérie POTTIER, PH

JURY

Président : Brigitte SALLERIN, PU-PH
1^{er} assesseur : Laurence BORDENAVE, PU-PH
2^{ème} assesseur : Nathalie RIZZO-PADOIN, PH
3^{ème} assesseur : Joachim MAZERE, MCU-PH
4^{ème} assesseur : Simon VERGNAUD, MD-MPH

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
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
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE 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 GADEA A.	Pharmacognosie
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. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme LARGEAUD L	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leurs enseignements.
- 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 consentirai 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A Madame la Professeure Brigitte Sallerin,

Merci pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury. Merci également pour votre soutien, votre appui dans l'élaboration de mon projet professionnel et pour votre aide sur mes dossiers de demande d'interCHU. Soyez assurée de mon respect le plus profond.

A Madame le Docteur Valérie Pottier,

Merci pour ce sujet de thèse et pour m'avoir fait confiance. J'ai beaucoup appris au cours de ce travail. Malgré la complexité du sujet et toutes les notions nouvelles à aborder nous avons fini par réussir.

A Monsieur le Docteur Joachim Mazère,

C'est un honneur pour moi de vous compter parmi les membres de mon jury. J'ai énormément appris durant cette année passée à vos côtés, organisation et rigueur étaient de mise. Merci pour votre écoute et votre disponibilité.

A Madame la Professeure Laurence Bordenave,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir suivi de près ce travail. Vos conseils et votre aide m'ont été d'une grande utilité. Soyez assurée de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur Simon Vergnaud,

Merci d'avoir proposé ce beau projet et de m'avoir fait confiance. Merci également d'avoir accepté de faire partie de ce jury. C'est un honneur que vous me faites.

A Madame la Docteur Nathalie Rizzo-Padoin,

Un grand merci pour ton suivi et ton soutien sans faille depuis ma première demande d'interCHU à aujourd'hui. Ta disponibilité et tes conseils m'ont été précieux au cours de cette thèse. Je suis ravie de pouvoir te compter parmi les membres de ce jury. J'ai hâte de commencer cette première année d'assistanat à tes côtés.

A ma famille,

Papa, maman, Vincent mon frère, merci d'être vous, merci pour votre amour et votre soutien indéfectible depuis toujours et particulièrement pendant toutes ces années d'études. Vous êtes mes moteurs, mes piliers et ma raison d'y croire au quotidien. Je n'y serai jamais arrivée sans vous, même si des milliers de kilomètres nous séparent nous sommes présents les uns pour les autres. Grâce à vous je connais le vrai sens du mot « famille ». Même si les mots ne sont pas assez forts vous savez déjà tout... je vous aime, c'est incontestable et ma réussite est le fruit d'un travail d'équipe.

A mes grands-parents (Pinou et Mami),

Je pourrai écrire un livre sur vous, nos souvenirs communs, les goûters de Noël, les mercredis entiers passés chez vous, les vacances en Espagne... Vous avez contribué à ce que je suis devenue aujourd'hui, vous êtes des modèles de force et de courage pour moi. Alors merci... pour ce que vous êtes, pour tout l'amour que vous m'avez donné. Restez jeunes, en forme et dynamiques vous êtes une de mes plus grandes fiertés. Je vous aime énormément.

A mes oncles (Zibouille et Jimmy), à mes tantes (Nini et Tantou) et à mon cousin jumeau (Lulu),

Merci d'être présents dans ma vie et d'avoir toujours cru en moi. Vous avez été d'une grande aide et d'un grand soutien. Toujours disponibles lors d'appels de détresse ou de visites de dernières minutes... je vous aime.

A ma grand-mère Mamou (l'Abuela),

J'aurai aimé que tu sois là aussi aujourd'hui. Je suppose que tu m'aurais dit « allez ça va le faire, que les lions te rompent » comme avant chaque examen. Je t'aime.

A mi familia de Andalucía,

Vuestra amabilidad y altruismo me recuerdan por qué me encanta estar con vosotros y formar parte de vuestra familia. Es un gran orgullo para mí. Juan-Luis tenías razón, lo hice. Gracias por haberlo creído antes que yo y sé que desde arriba, estás orgulloso y feliz por mí.

A mes amis du Lycée, ma seconde famille, « Le groupe »,

Floflo, Fneu, Massime, Loïc, Emeline... on aura tout traversé ensemble, des moments heureux comme des moments plus douloureux (vous êtes déjà trois à être mariés, attendez un peu pour les enfants je ne suis pas prête). On se dispute parfois comme des frères et sœurs car on s'aime de cette façon-là aussi, c'est ce qui fait la force de notre relation. Vous êtes la famille que j'ai choisie. Je sais que, où que je sois,

vous serez toujours avec moi. Je n'en serai pas là non plus sans vous tous. Vous aussi, John, Adeline, Clément, Dany, Pauline et Mégane, à cette amitié qui me touche et à laquelle je tiens énormément. Ne changez rien, merci pour tout.

A mes deux acolytes depuis déjà presque 10 ans,

Maryam et Adri, LE trio de choc : les touristes à Paris, les touristes à Salou (con una tarrina pequeña, olé), à quand les touristes en Martinique ? Vous me manquez ainsi que nos fous rires et notre complicité ... mais je sais qu'on sera présents les uns pour les autres peu importe le temps et la distance. C'est pour la vie.

A mes amies rencontrées à la fac,

Alesk, Ma Wind, ma Dodo, Dame Alcouffe, la Cabriole, Mél, Mélanie, Alix... merci pour toutes ces années, toutes ces soirées et ces bons souvenirs. Nos séances révisions, nos pauses café, les midis à la cafétéria... Le temps passe si vite, certaines sont déjà jeunes mamans. J'espère qu'on vivra encore beaucoup d'autres moments ensemble.

A ma famille Martiniquaise de cœur,

Phiphi, Maëva, Guillermo, le Keks, Chaton (Alias Filin, alias Mathieu), Stan, Julie, Aurélien, Andréa... merci de m'avoir fait découvrir la culture Antillaise, merci de me « trimballer » partout, merci de m'avoir intégrée dans votre groupe d'amis et merci pour votre générosité et votre joie de vivre. Sans vous, tout ce temps passé en Martinique n'aurait pas eu la même saveur ni le même sens pour moi. Hâte de reprendre le marathon Salines /Black-Diamond du dimanche et le bon vieux KINKY du vendredi.

A ma Coloc Abricot et les merveilleuses rencontres qui en découlent,

Lulo et Gomar, je suis arrivée sur l'île dans une coloc inconnue. Mais la vie est remplie de belles surprises, elle m'a mise sur votre chemin. Authentiques, à l'écoute, belles, disponibles... vous avez fait de cette année passée ensemble un véritable rêve (malgré les galères de voitures, les barrages, le COVID...). Vous avez été là tout le long de la rédaction de ma thèse et vous avez toujours su trouver les mots pour me soutenir, me rassurer et me redonner confiance. Grâce à vous j'ai aussi pu rencontrer des personnes formidables : Le Bast, mon Sancho, La Math, La Sos, Maïs, Ju, Hannah, Lise, Camille, Charline, qui sont aussi devenus des amis proches et fidèles. La Martinique nous a rapprochés et merci à tous d'avoir fait de cette aventure une véritable expérience de vie. Vous comptez déjà beaucoup pour moi et ça ne fait que commencer.

A mes amis d'internat,

Les pioupious :

Roro (futur collègue Martiniquais et roi de la blague. Ne change rien !), mon Alesk (Pharmacien oui mais aussi future Médecin, bravo tu es si courageuse. Reste celle belle personne que tu es !), ma Juju (Future titulaire, cette fierté et ce courage... Et randonneuse hors pair : souvenir de la Pelée. Garde cette force et cette douceur !), la Soso (Reine du fourneau, 5 étoiles pour nos soirées burger/netflix et ce beau voyage en Martinique. Ta générosité est sans faille...Merci), Ma Tchébé (Ma coloc à vie, ma partenaire de canapé/Netflix, ma Fleuw, ma soeur de coeur), Juju (Roi des essais cliniques et des moutons, tu es un vrai rayon de soleil), Clem et Val (Le couple goal de notre promo, soyez fiers de votre parcours, et merci du cadeau que vous me faites pour 2024). Cyrielle (la pickpocket n°1 de vos soirées internat. J'espère que tu as tout gardé), Ma Cloclo (co-interne de choc, nos séances potins me manquent, c'était parfait !).

Les « Vieux » :

Mamité, Mika, Lulu, Chacha (le quatuor des « vieux », merci d'avoir été mes parents adoptifs durant ces années et d'avoir su cadrer vos pioupious), Sacha et Marine (Mes guides dans ce monde obscur et méconnu qu'est la radiopharmacie), Fafa (la douceur et la gentillesse incarnées. Le moteur des sorties plage en semaine).

Vous êtes si nombreux. Je pourrai écrire un livre sur chacun de vous....Merci pour les soirées internats (même celles en veille de gardes ou d'astreintes, ça pimente !! (haha), merci pour les WE surf (Même si les poussins ont perdu... on reste d'accord qu'il y a eu triche), merci pour les WE Marmotte (ces randos un peu galères qui étaient censées être ludiques... la légende raconte que certains cherchent encore le Dahu au moment où je vous parle)... je ne pouvais pas rêver mieux en commençant l'internat dans cette belle ville qu'est Bordeaux. Vous m'êtes précieux, même si on ne se voit plus aussi souvent je suis reconnaissante et heureuse de vous avoir dans ma vie.

La dream team du DESC :

Momo, Eva, Titi et Maria, mes co-internes de DESC, on se voit peu mais vous comptez. Hâte de vous retrouver pour de nouvelles aventures sur Paris ou bien Lille (même si c'est le Nord profond (haha !)).

A Nina,

Tu étais externe et moi interne en 3A. Une belle amitié est née de ces quelques mois passés ensemble. Aujourd'hui, je suis heureuse et fière pour toi, tu as brillamment réussi l'internat. Bravo ! Merci pour tout ton soutien et reviens vite me voir.

Aux collègues rencontrés au cours de mes stages,

L'équipe de Haut-Lévêque :

Babette (Ma Babitte), Coco, Laurence, Marinette, Marie-Lo, Charline, ma Wesh-Wesh (Alias Sandrine), Steph, Jess, Patrick... La distri c'était quelque chose, la sonnerie du téléphone me hante encore, mais on a quand même bien rigolé. Toujours partants pour me suivre dans mes délires quand la pression du travail était trop forte. Je ne garde que de bons souvenirs (et promis je ne divulguerai pas votre cachette à gâteaux).

L'équipe de Saint-Juju :

A ma Lydia et mon Loïc, avec qui j'ai pu travailler lors de mon stage à Saint-Junien (en pleine pandémie COVID). Vous êtes une véritable rencontre. Nos déjeuners, la bêtise de Mr Bawon et ta douceur Lydia, me manquent. J'espère qu'on pourra vite se revoir. Merci également à Roselyne et Valérie pour tout ce que vous m'avez appris en stérilisation, pour votre bienveillance et votre écoute. C'était un réel plaisir de vous retrouver chaque jour.

L'équipe de Pellegrin :

A mes MERMs préférés, Antho (La grande Saucisse), Méline (La Meule), Pierre (Booder), Elsa (Maman de compét'), Solène (la maman de tous ces enfants). Vous avez été géniaux. J'ai passé une année extraordinaire avec vous. Je garde toutes les photos et toutes les vidéos de nos bêtises (même si certaines sont accablantes !!). Booder, j'espère toujours qu'un jour nous gagnerons le jackpot au casino. A Titi, mon acolyte et mon protecteur face aux attaques intempestives de certains, ils se reconnaîtront. A Joëlle, Florence, Rico, Sandrine, Sandrine bis et Caro et tous les autres, merci pour tout. Cette année 2021 est passée si vite à vos côtés j'ai beaucoup appris.

A tous les Pharmaciens, Médecins et Physiciens Médicaux et bien d'autres qui m'ont encadrée durant mes stages,

Hôpital Haut-Lévêque (CHU de Bordeaux) :

Jerem, arrivé tout frais, tout neuf en tant qu'assistant lors de mon premier stage. Merci de m'avoir donné ce goût incontestable pour la rédaction de procédures (haha !). Mais surtout, merci pour ton investissement, ton écoute et ton aide active et soutenue durant cette première année.

CH de Saint-Junien :

A Hélène, JB et Elodie, pour ces 7 mois passés à vos côtés. Les pauses café avec toujours quelques douceurs pour garder le moral malgré la pandémie. Merci pour votre bonne humeur.

Hôpital Pellegrin (CHU de Bordeaux) et Hôpital Purpan (CHU de Toulouse) :

A Joachim, Clément, Valérie, Hélène, Stéphanie (Dame Lopez), Nico, Henry, Romain, Mr Monteil, Seb (même si tu me faisais manger à 11h30... je crois que j'ai enfin réussi à te pardonner) et Mathieu (mon référent cyclotron qui m'a donné goût à la radiopharmacie durant mon externat), merci car grâce à vous je suis sûre de mon choix de vouloir devenir Radiopharmacien. Toujours dans la bonne humeur et la bienveillance, vous avez été disponibles et présents pour répondre à mes questions et m'encourager.

Hôpital Pierre Zobda-Quitman (CHU de Martinique) :

Et pour finir, un grand merci à toute l'équipe du service de Pharmacotechnie du CHU de Martinique. Christophe, Marine et Sophie merci d'avoir soutenu mon dossier interCHU ainsi que mon futur poste. Merci aussi pour votre disponibilité, votre écoute et pour tout ce que j'ai appris à vos côtés (mais ça ne fait que commencer). Je suis heureuse de pouvoir poursuivre cette aventure avec vous.

Mais également merci à vous, Elodie, Manu, Astrid, Léa (promis j'arrête de t'embêter avec mes blagues... enfin pas sûre), karine, Marilou, Yoan et Hervé (mes deux sauveurs lors de mes pannes de voiture) pour vos sourires, votre écoute, votre générosité et le partage de votre expérience. Je n'aurai jamais pu rêver mieux comme dernière année d'internat. On remet ça pour 1 an de plus, an nou ay !!!

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	18
PARTIE 1 : L'imagerie TEP et la production des émetteurs β^+	20
A. La médecine nucléaire	20
1. Rappels physiques sur la radioactivité	20
2. Caractéristiques et rôle des rayonnements utilisés en médecine nucléaire	21
3. Une technique d'imagerie fonctionnelle	22
4. Des techniques d'imagerie couplée.....	23
B. Principe de l'imagerie TEP	23
1. La transformation β^+	23
2. La synthèse des MRP utilisés en imagerie TEP	24
3. La détection TEP	25
C. Caractéristiques et mode de production des émetteurs de positons.....	26
1. Caractéristiques des principaux radionucléides utilisés en imagerie TEP	26
2. Mode de fonctionnement des accélérateurs de particules : Les cyclotrons	28
2.1 . Composants du cyclotron.....	28
2.2 . Principe de fonctionnement du cyclotron.....	28
2.3 . Les différents types de cyclotrons.....	31
a. Selon la charge de la particule accélérée	31
b. Selon la position de la cible	32
c. Selon leur utilisation	33
3. L'énergie, un critère de choix du cyclotron	35
4. Caractéristiques des cyclotrons disponibles sur le marché	37
4.1. Gestion des coûts et radioprotection	37
4.2. Optimisation du rendement	37
PARTIE 2 : Analyse de la demande concernant les activités de diagnostic TEP en Nouvelle Aquitaine .	39
A. Les principaux MRP TEP utilisés en diagnostic et les indications en plein essor	39
1. En oncologie.....	39
2. En cardiologie	43
3. En neurologie.....	43
B. État des lieux de l'activité en médecine nucléaire	45
1. Au niveau national	45
2. Zoom sur l'activité TEP de la région Nouvelle-Aquitaine.....	46
C. Le Schéma régional de santé (SRS) 2018-2023 de Nouvelle-Aquitaine.....	49
1. Définitions et objectifs généraux.....	49
2. Zonage du SRS de la Nouvelle Aquitaine	50
3. Répartition des EML de Médecine Nucléaire	52
4. Demande d'autorisations des EML.....	54
D. La réforme des autorisations des activités de soins en médecine nucléaire.....	55
1. Gradation de l'activité en 2 niveaux et conditions spécifiques d'implantations	56
2. Conditions communes d'implantations de l'activité de soin	56
E. Discussion	58

PARTIE 3 : État des lieux de l'offre en MRP TEP : Production, approvisionnement et pipelines. 59

A. Au niveau national : Les principaux producteurs	59
1. La société Curium.....	60
2. La société Advanced Accelerator Applications (AAA)	60
3. La société GE Healthcare	60
4. La société Pet Net	61
B. Zoom sur la Région Nouvelle Aquitaine	61
1. Enquête régionale sur l'approvisionnement en MRP TEP en Nouvelle Aquitaine.....	61
1.1 Contexte et objectif de l'enquête	61
1.2 Matériel et méthode.....	62
a. Rédaction du questionnaire	62
b. Sélection des services concernés	63
c. Modes de diffusion du questionnaire	63
d. Traitement des réponses et analyse des données	64
1.3. Résultats : réponses au questionnaire.....	65
1.4. Discussion.....	75
2. Enquête régionale sur les perspectives en imagerie TEP et les pipelines à venir.....	76
2.1. Contexte et objectifs de l'enquête.....	76
2.2. Matériel et méthode.....	76
a. Rédaction du questionnaire	76
b. Sélection des services concernés	77
d. Traitement des réponses et analyse des données.....	78
2.3. Résultats : Réponse au questionnaire.....	78
a. Pipelines à court et moyen terme	78
b. Pipelines à long terme.....	85
2.4. Discussion.....	88

PARTIE 4 : Les cyclotrons et la production de MRP, synthèse des aspects réglementaires 91

A. Implantation et utilisation d'un cyclotron, synthèse des aspects réglementaires	91
1. Définitions et cadre réglementaire.....	91
2. Autorités compétentes dans la procédure d'autorisation d'implantation	91
2.1. L'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) : Le décisionnaire.....	91
2.2. L'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) : L'expert	92
3. La procédure d'autorisation d'implantation.....	93
4. L'infrastructure autour du cyclotron	94
4.1. Contexte : Radioprotection et limites d'expositions des travailleurs	94
4.2. Caractéristiques de l'infrastructure accueillant le cyclotron	95
5. L'étude d'impact environnementale et sanitaire des rejets atmosphériques.....	98
5.1. Objectifs de l'étude d'impact.....	98
5.2. Déroulement de l'étude.....	99
B. Autorités et réglementation encadrant la production de MRP.....	101
1. Définition et référentiels pharmaceutiques en vigueur	101
1.1. Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP)	101
1.2. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).....	102
1.3. Notion d'assurance qualité.....	103
2. Dans le cas où l'entité promotrice est un établissement pharmaceutique (EP).....	103
2.1. La demande d'autorisation d'ouverture d'un EP fabricant des MRP	103
2.2. Exigences des BPF lors de la production des MRP	104
a. Concernant la fabrication de médicaments stériles (LD1)	105
b. Concernant la production des MRP (LD 3)	107
3. Dans le cas où l'entité est un établissement de santé (ES).....	109
3.1. Mesure particulière.....	109

3.2.	Exigences des BPP lors de la préparation des MRP.....	110
a.	Concernant la préparation de médicaments stériles (Chapitre 6).....	111
b.	Concernant la préparation des MRP (Chapitre 9).....	112
4.	Concernant la production de MRP TEP expérimentaux (MRPE).....	114
C.	Distribution et transport des MRP : Aspects réglementaires.....	115
1.	Autorisation de distribution.....	115
2.	La réglementation transport.....	116
CONCLUSION		118
BIBLIOGRAPHIE		120
RESUME-ABSTRACT		129

Liste des abréviations

MN : Médecine Nucléaire

TEP : Tomographie par Emission de Positron

MRP : Médicament RadioPharmaceutique

NA : Nouvelle-Aquitaine

RI : Rayonnements Ionisants

TEMP : Tomonographie par Emission MonoPhotonique

CT : Computed Tomography

FDG : Fluorodésoxyglucose

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

DME : Dossier du Médicament Expérimental

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

eV: Electronvolt

V: Volt

MeV: Mégaélectronvolt

Bq : Becquerel

CNEDiMTS: Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé

FCH : Flurorocholine

PSA : Prostate Specific Antigen

TNE : Tumeur Neuro-Endocrine

FDOPA : Fluorodopa

FET : Fluoroéthyl-L-tyrosine

SFMN : Société Française de Médecine Nucléaire

SRS : Schéma Régional de Santé

PRS : Plan Régional de Santé

ARS : Agence Régionale de Santé

SROS : Schémas Régionaux d'Organisation des Soins

CSP : Code de la Santé Publique

EML : Equipement Matériel Lourd

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

ZTR : Zone Territoriale de Recours

ZTP : Zone Territoriale de Proximité
GT : Groupe de Travail
PEC : Prise en Charge
AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel
RIV : radiothérapie Interne Vectorisée
IRSN : Institut Régionale de Sureté Nucléaire
Sv : Sievert
CT : Code du Travail
BPP : Bonne Pratique de Préparation
BPF : Bonne Pratique de Fabrication
EP : Etablissement Pharmaceutique
ES : Etablissement de Santé
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
MRPE : Médicaments RadioPharmaceutique Expérimental
SS : Source Scellée
SN : Source Non Scellée

Liste des figures

Figure 1: Vallée de stabilité et éléments radioactifs.....	20
Figure 2 : Schéma récapitulatif de la pénétration des rayonnements dans la matière	22
Figure 3 : Réaction de désintégration β^+	23
Figure 4 : Réaction d'annihilation entre une particule β^+ et un électron du milieu.....	24
Figure 5 : Représentation du glucose et du ^{18}F -FDG	24
Figure 6 : Vue détaillée d'une cassette de production et de son emplacement dans l'automate.....	25
Figure 7: Image d'un protège flacon plombé et de sa caisse de transport.....	25
Figure 8 : Couronne de détecteurs située autour du patient.....	26
Figure 9 : Schémas récapitulatif des principaux composants d'un cyclotron.....	28
Figure 10 : Trajectoire des ions accélérés par le champ électrique	30
Figure 11 : Principe du stripage pour les accélérateurs de particules chargées négativement.....	30
Figure 12 : Le déflecteur électromagnétique	32
Figure 13 : Cyclotron compact CYCLONE [®] KIUBE de la société IBA	38
Figure 14 : Schéma du métabolisme du glucose et du ^{18}F -FDG dans les cellules en prolifération.....	39
Figure 15 : Evolution du nombre d'exams TEP entre 2008 et 2020.....	45
Figure 16 : Evolution du nombre d'exams TEP entre 2016 et 2020.....	47
Figure 17 : Nombre d'exams TEP réalisés en 2020 sur le territoire national.....	49
Figure 18 : Cartographie du zonage du SRS Nouvelle-Aquitaine.....	51
Figure 19 : Cartographie des sites de production sur le territoire Français.....	59
Figure 20 : Statut des centres répondeurs de MN possédant.....	64
Figure 21 : Nombre de centre de MN réalisant chaque type d'exams proposés.....	65
Figure 22 : Nombre de doses commandées sur 3 ans pour les 3 principaux exams TEP.....	66
Figure 23 : Répartition des sites de production Curium dit « Back-up ».....	69
Figure 24 : Représentation du circuit de demande d'autorisation.....	93
Figure 25 : Représentation des doses absorbée, équivalente et efficace.....	95
Figure 26 : Rose des vents retenue pour l'étude du cyclotron de Tours.....	99
Figure 27 : Estimation des activités moyennes annuelles de ^{18}F au sol.....	100

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des principaux radionucléides utilisés en TEP.....	27
Tableau 2 : Récapitulatif des énergies de production pour chaque isotope.....	35
Tableau 3 : Classification par niveau d'énergie des accélérateurs de particules.	36
Tableau 4 : Classement des cyclotrons en fonction de leurs utilisations, des usagers et de leur énergie....	36
Tableau 5 : Evolution du nombre d'examen TEP entre 2018 et 2020.....	45
Tableau 6 : Taux de croissance des différents examens TEP entre 2019 et 2020.	47
Tableau 7 : Proportion des examens TEP réalisés avec les principaux MRP.	48
Tableau 8 : Répartitions des autorisations et du nombre de caméras TEP par sites autorisés.	52
Tableau 9 : Récapitulatif des conditions d'implantation d'EML après la réforme.	57
Tableau 10: Nombre de doses de ^{18}F -FNa et de ^{18}F -FES.....	67
Tableau 11 : Répartition des principales causes de problèmes d'approvisionnements.	70
Tableau 12 : Nombres de jours impactés par les problèmes	71
Tableau 13 : Proportion d'examen TEP affectés avec possibilité ou non de « back-up ».	71
Tableau 14 : Impact d'un défaut d'approvisionnement sur la PEC des patients.	72
Tableau 15 : Impacts d'un défaut d'approvisionnement sur l'organisation au travail.	73
Tableau 16 : Synthèse des centres répondeurs utilisant le ^{68}Ga -PSMA-11.....	79
Tableau 17 : Limites réglementaires de doses efficaces suivant la catégorie des travailleurs.	95
Tableau 18 : Exemple des classes de propreté particulière selon la norme EN/ISO 14644-1.....	105
Tableau 19 : Cadre des BPF dans la fabrication des MRP TEP.....	108
Tableau 20 : Formulaire d'enregistrement de détention de source scellées et non scellées délivrés par l'IRSN.....	116

INTRODUCTION

Le domaine de l'imagerie médicale ne cesse d'évoluer, et de proposer des technologies de plus en plus précises, performantes et novatrices. On y retrouve la Médecine Nucléaire (MN), qui est une spécialité utilisant les propriétés de la radioactivité à des fins médicales.

L'imagerie de Tomographie par Emission de Positons (TEP) utilisant des médicaments radiopharmaceutique (MRP) couplés à des radionucléides émetteurs β^+ , permet une exploration à la fois moléculaire et fonctionnelle de l'organe ou du tissu cible. Elle est principalement indiquée en cancérologie pour le diagnostic initial, la stadification, le bilan d'extension et le suivi thérapeutique des cancers. On retrouve également des indications dans le domaine de la neurologie ou de la cardiologie.

Parmi elles, l'imagerie TEP au Fluoro-déoxy-glucose marqué au fluor-18 (^{18}F -FDG). Elle est utilisée pour visualiser et quantifier l'activité métabolique cellulaire dans les tissus consommateurs de glucose, en particulier les tissus tumoraux ou inflammatoires. Depuis les années 2000, d'autres MRP TEP marqués au ^{18}F ont obtenu l'AMM dans de nombreuses indications. L'imagerie TEP est une méthode d'imagerie très sensible mais cependant peu spécifique. En ce sens, de nouveaux MRP plus spécifiques de chaque pathologie, sont à l'étude et en cours de développement.

Ces radionucléides émetteurs β^+ sont pour la plupart produits par des accélérateurs de particules appelés cyclotrons. Par ailleurs, dans la région Nouvelle-Aquitaine (NA), on distingue un seul cyclotron industriel implanté à Bordeaux et 13 centres de MN dotés de caméras TEP. Ainsi, les lots produits par ce cyclotron, approvisionnent la plupart des établissements de santé de la région.

Cette production monocentrique pose des problèmes d'approvisionnement, lors de maintenances du cyclotron ou de pannes, et ce malgré la mise en place de systèmes de « back up », impliquant les cyclotrons des régions avoisinantes. Les temps d'acheminement sont donc plus longs, et entraînent des retards de prise en charge des patients, voire des annulations. Ces problèmes d'approvisionnement ont donc un réel impact sur la santé publique.

De plus, face à l'augmentation des demandes d'examen TEP observée ces dernières années, et avec la réforme à venir sur les autorisations d'activités de soins en MN, le sujet de cette ressource rare qu'est le cyclotron va devenir une problématique fondamentale pour les schémas régionaux de santé à venir.

Après avoir défini le principe de la médecine nucléaire et de l'imagerie TEP, nous exposerons les modalités de production des émetteurs de positons par les cyclotrons.

Dans un second temps, nous présenterons un état des lieux de la demande actuelle et à venir concernant l'activité d'imagerie TEP en Nouvelle-Aquitaine. Puis, nous ferons un état des lieux de l'offre et de l'approvisionnement en MRP TEP dans la région, notamment au travers de deux enquêtes menées auprès

des services de Médecine Nucléaire. Enfin, nous décrirons les contraintes réglementaires encadrant l'implantation et l'utilisation d'un cyclotron.

PARTIE 1 : L'imagerie TEP et la production des émetteurs β^+

A. La médecine nucléaire

La médecine nucléaire est née dans les années 1930, avec la découverte de la radioactivité artificielle, à la suite des travaux menés par Irène et Frédéric Joliot-Curie. Cette discipline utilise donc les radionucléides et l'émission de rayonnements ionisants (RI) lors des réactions de désintégration nucléaire, à but diagnostique et/ou thérapeutique.(1)

1. Rappels physiques sur la radioactivité

Quelle soit naturelle ou artificielle, la radioactivité est un phénomène physique dû à l'instabilité du noyau atomique. Cette instabilité trouve son origine dans un excès de protons (Z) et/ou de neutrons (N). Ce type d'atome est encore appelé radionucléide, et va se transformer par désintégration en un atome radioactif ou non (noyau fils) qui lui évolue vers un état plus stable. Ce retour à un état de stabilité supérieur s'accompagne de l'émission de rayonnements ionisants (RI) qu'ils soient particuliers (α , β , neutrons) et/ou électromagnétiques (γ).

Pour reconnaître ces radionucléides et prédire leur type de désintégration, ils s'organisent autour d'une vallée dite de stabilité et sont répartis autour de celle-ci en fonction du nombre de protons et de neutrons entrant dans la constitution de leur noyau (Figure 1).

Ainsi, un noyau possédant un excès de neutrons par rapport à ceux présents dans la vallée de stabilité subira une désintégration de type β^- . Un excès de protons se traduit notamment par une désintégration de type β^+ . Au-delà de $Z=82$ et $N=126$, tous les noyaux sont instables dû à un excès de protons et de neutrons. Pour la plupart, ils subiront donc une désintégration de type α .

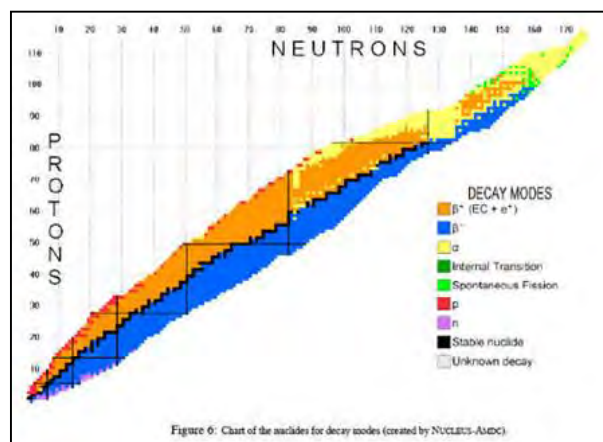


Figure 1: Vallée de stabilité et éléments radioactifs.

Ainsi, lors de la réaction de désintégration, une particule (β^+ , β^- ou α selon le type de radioactivité) est émise par le noyau qui pourra alors se retrouver dans un état dit excité. La désexcitation pour atteindre le niveau terminal de stabilité se fait notamment par l'émission d'un rayonnement dit électromagnétique gamma (γ). (2,3)

2. Caractéristiques et rôle des rayonnements utilisés en médecine nucléaire

En médecine nucléaire, l'imagerie et la thérapie sont basées sur l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques (MRP), composés de radionucléides couplés à une molécule vectrice (trousse) ayant une affinité pour un tissu ou une voie métabolique donnée.

Une fois injectés aux patients, le MRP va venir se fixer à son tissu cible. Ainsi au cours de la désintégration du radionucléide, il y a :

- Soit émission de rayonnements électromagnétiques : ils pourront alors être détectés par des caméras dans un but diagnostique afin d'obtenir une image d'un tissu, ou organe, sur lequel s'est fixé le MRP.
- Soit émission de rayonnements particulaires : ayant un court parcours dans la matière, ils pourront être utilisés pour induire une destruction cellulaire. Cette destruction permettra le traitement de tumeurs cancéreuses, cette fois-ci dans un but thérapeutique. C'est le cas par exemple de l'iode-131 radioactif, émetteur β^- , utilisé au départ pour l'étude du fonctionnement de la thyroïde, et qui servit dès 1940 dans le traitement des hyperthyroïdies.

En médecine nucléaire, les 3 principaux RI utilisés sont donc les rayonnements particulaires α , β ($^{+/-}$) et les rayonnements électromagnétiques γ , dont voici les caractéristiques (Figure 2) :

- Les rayonnements particulaires α ont un très faible parcours dans la matière et peuvent être arrêtés par une feuille de papier. Ils sont dits peu pénétrants. Ainsi une fois dans le corps du patient, ils ne pourront pas être détectés par une caméra située à l'extérieur de celui-ci. Ils sont donc utilisés en thérapie pour détruire les tissus environnants.

Les rayonnements particulaires β^+ et β^- sont plus pénétrants que les particules α (arrêtés par une feuille d'aluminium de 4 mm) et peuvent parcourir jusqu'à un ou deux centimètres dans les tissus. Les particules β^- sont donc utilisées dans le cadre de la thérapie. Les particules β^+ seront quant à elles, utilisées en diagnostic, car elles génèrent des photons γ après interaction dans la matière (cf. ci-dessous).

- Les rayonnements γ (ou photons) ont un très long parcours dans la matière et peuvent être atténués par des plaques de plomb de plusieurs centimètres. Ils sont dits très pénétrants. Ce type de rayonnement permet donc une détection externe par des caméras positionnées autour du patient. Ils sont utilisés dans un but diagnostique lors de la réalisation d'examen de scintigraphie. (4,5)

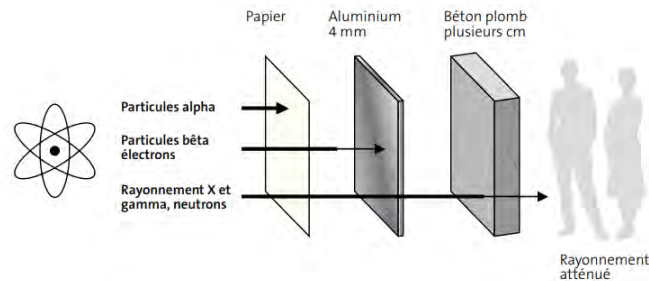


Figure 2 : Schéma récapitulatif de la pénétration des rayonnements dans la matière (6).

3. Une technique d'imagerie fonctionnelle

Concernant les techniques d'imagerie nucléaire, elles consistent à évaluer le fonctionnement d'un organe. Il s'agit d'une imagerie dite fonctionnelle ou métabolique.

La scintigraphie 2D ou scintigraphie 3D ou Tomographie par Emission Mono Photonique (TEMP), sont les premières techniques à avoir été utilisées lors du développement de la médecine nucléaire. Elles permettent d'apprécier la distribution volumique et temporelle du MRP au sein de l'organe ou tissu cible, afin d'en apprécier son fonctionnement et son activité métabolique. C'est donc l'organe ou le tissu qui devient émetteur de rayonnements γ , qui seront alors captés par la caméra. Grâce à ces techniques, il est possible d'établir un diagnostic précoce des lésions avant même les manifestations morphologiques.

L'imagerie TEP (Tomographie par Émission de Positons) a été développée à la fin des années 1970, avec l'apparition des premiers tomographes. Le principe repose sur la mesure tridimensionnelle de la distribution dans l'organisme d'un MRP, dont le radionucléide est dit émetteur de positons.

Elles diffèrent des techniques d'imageries dites anatomiques (type radiographie conventionnelle, scanner), qui donnent quant à elles des informations sur la structure interne et morphologique de l'organe traversé par des rayons X. On parle alors d'imagerie par transmission car la source du rayonnement est donc extérieure, l'organe n'est plus émetteur mais receveur de rayonnements.(6-9)

4. Des techniques d'imagerie couplée

On appelle imagerie couplée, l'utilisation simultanée sur un même appareil de techniques d'imagerie fonctionnelle et anatomique. C'est le cas de la SPECT/CT (TEMP couplée à un scanner), de la TEP/CT (TEP couplée à un scanner) et de la TEP/IRM. Les techniques d'imagerie nucléaire possèdent une résolution spatiale et un contraste (différenciation des tissus mous, des os, etc...) plus faibles que les techniques d'imagerie anatomique. Ainsi, ce type d'imagerie hybride permet d'augmenter la résolution et la sensibilité de l'examen lors d'un seul passage en caméra, et de situer l'anomalie métabolique (imagerie fonctionnelle) sur son lieu anatomique précis (imagerie anatomique).(10–12)

B. Principe de l'imagerie TEP

1. La transformation β^+

Les émetteurs utilisés en imagerie TEP se désintègrent via une réaction de désintégration β^+ . Comme vu précédemment, cette transformation radioactive est due à un excès de protons dans le noyau. C'est une réaction au cours de laquelle un proton du noyau père instable va se transformer en neutron pour donner naissance à un noyau fils plus stable (Figure 3).

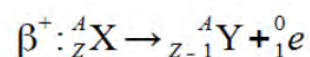
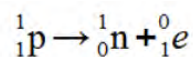


Figure 3 : Réaction de désintégration β^+

Au cours de cette désintégration, une particule β^+ ou positon est émise avec une énergie cinétique variable qui va déterminer son parcours dans la matière. Après quelques millimètres parcourus dans le milieu, ce positon va interagir avec un électron avoisinant, entraînant alors une réaction dite d'annihilation (Figure 4). Il va y avoir disparition de ces deux particules, et apparition *in situ* de deux photons γ projetés à 180° l'un de l'autre, et de même énergie (511 keV). Ces deux photons gamma possèdent un fort pouvoir pénétrant, ils ont donc un parcours long dans la matière.(13,14)

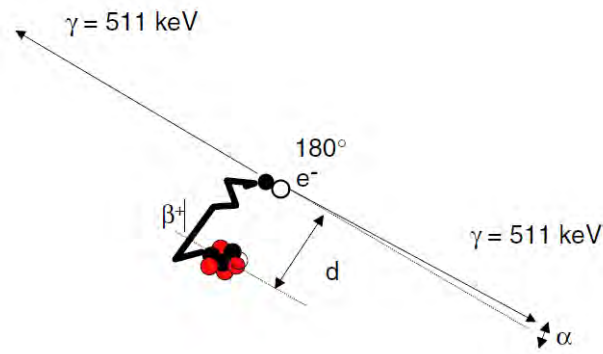


Figure 4 : Réaction d'annihilation entre une particule β^+ et un électron du milieu.

L'imagerie TEP consiste donc à détecter de façon simultanée ces deux photons.

2. La synthèse des MRP utilisés en imagerie TEP

Prenons l'exemple du ^{18}F , émetteur β^+ , et radionucléide artificiel le plus largement utilisé en imagerie TEP. Sa facilité de production via des accélérateurs de particules, et sa période radioactive de 110 min en font un marqueur idéal. Cette demi-vie est suffisamment longue pour permettre sa distribution homogène au sein de l'organisme, et également suffisamment courte pour limiter l'irradiation interne du patient. Une fois le ^{18}F produit, il doit être associé à une molécule vectrice. Le vecteur le plus utilisé pour cet isotope est un dérivé du glucose, le fluoro-2-désoxy-D-glucose (FDG), donnant ainsi le fluorodésoxyglucose (^{18}F) ou ^{18}F -FDG, MRP très utilisé dans le domaine de l'oncologie (Figure 5).

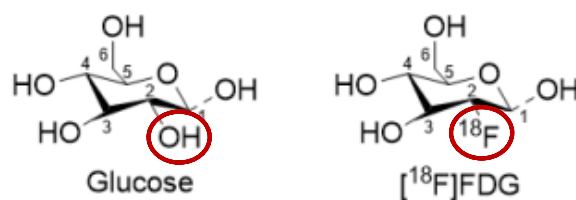


Figure 5 : Représentation du glucose et du ^{18}F -FDG

La synthèse de ce MRP est entièrement automatisée et se fait via des automates de synthèse, au sein d'enceintes blindées pour protéger l'opérateur des RI. Le ^{18}F arrive donc vers l'enceinte et l'automate depuis son lieu de production via un système de transfert (tubulure). Chaque automate de synthèse dispose de cassettes ou kits à usage unique, spécifiques d'un radiotracer donné. Cette cassette suit une séquence unique et contient l'ensemble des réactifs et cartouches de purification, permettant d'assurer toutes les étapes chimiques de complexation du radionucléide sur le vecteur (Figure 6). (15,16)

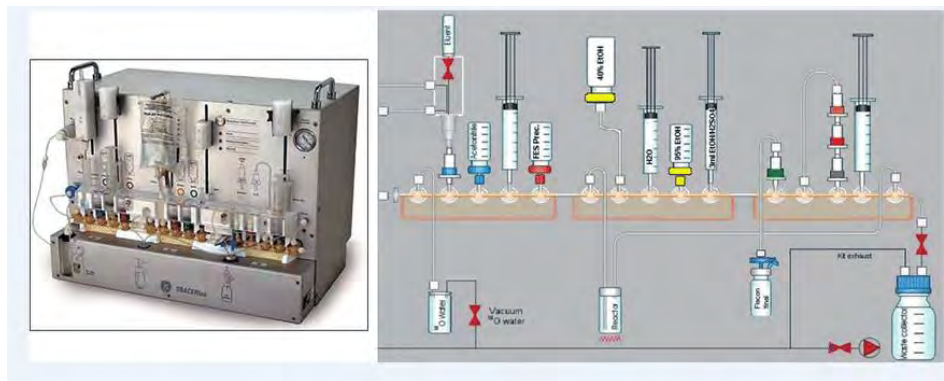


Figure 6 : Vue détaillée d'une cassette de production et de son emplacement dans l'automate.

Le lot de ^{18}F -FDG ainsi produit, sera contrôlé et libéré, après s'être assuré de sa qualité. Il sera ensuite réparti grâce à un module de conditionnement, dans des flacons en verre multidoses ou unitaires. Ces derniers seront conditionnés dans des protèges flacons plombés et acheminés dans les services de médecine nucléaire via des caisses de transport dédiées (Figure 7). (17)



Figure 7: Image d'un protège flacon plombé et de sa caisse de transport.

Une fois dans le service de médecine nucléaire, les flacons de ^{18}F -FDG seront placés dans des automates avec système de prélèvement et d'injection automatisée, dans un souci de radioprotection personnel. Une mise en seringue manuelle et des injections semi automatiques sont également possibles, mais ne peuvent être une solution pérenne quand le nombre de patient est important. L'activité injectée au patient sera ajustée en fonction de son poids.

3. La détection TEP

Une fois le MRP injecté au patient, il se distribuera dans les organes cibles. Plusieurs réactions d'annihilation se suivent, et l'ensemble des paires de photons produites sont détectées et enregistrées, par les détecteurs de la caméra situés en couronne autour du patient (Figure 8). Le système électronique de ce type de caméra n'enregistre les deux photons d'une même paire, que s'ils sont détectés dans un intervalle

de temps de 10 nanosecondes. On appelle cet intervalle, une fenêtre de coïncidence, dans laquelle les deux photons émis proviennent de la même réaction d'annihilation. Le lieu du point d'annihilation se trouve sur une ligne, « ligne de réponse », rejoignant les deux détecteurs opposés de la couronne. Le système électronique va donc traiter toutes ces trajectoires de directions différentes, afin de déterminer les points précis d'émission des positons, situés à quelques millimètres du MRP. Il s'en suit alors une étape dite de reconstruction d'images. Elle permet via des algorithmes mathématiques, de reconstituer de façon temporelle, quantitative et tridimensionnelle la distribution du MRP dans l'organisme du patient. (13,14,18)

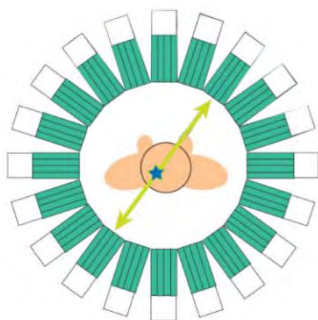


Figure 8 : Couronne de détecteurs située autour du patient.

C. Caractéristiques et mode de production des émetteurs de positons

Comme vu précédemment, les radionucléides utilisés en imagerie TEP sont des émetteurs β^+ . Pour la plupart d'entre eux (comme le ^{18}F), ils sont synthétisés à l'aide d'un accélérateur de particules : le cyclotron. D'autres, moins utilisés, sont produits à l'aide d'un générateur, c'est le cas par exemple du gallium-68, produit via le générateur germanium-68/gallium-68.

Au cours de ce travail, nous nous intéresserons plus particulièrement aux radionucléides produits via les cyclotrons.

1. Caractéristiques des principaux radionucléides utilisés en imagerie TEP

Les principaux émetteurs de positons utilisés en médecine nucléaire sont le ^{18}F , le ^{11}C , l' ^{13}N , le ^{68}Ga , le ^{82}Rb , l' ^{15}O , le ^{64}Cu et le ^{89}Zr .

Ils sont caractérisés par (Tableau 1) :

- Leur période de décroissance radioactive, qui est la durée nécessaire pour que la moitié des atomes radioactifs d'une source se désintègrent,
- Leur énergie cinétique, qui est l'énergie que possèdent les positons du fait de leur mouvement,
- Leur parcours libre moyen, qui est la distance parcourue par le positon entre son lieu d'émission et son lieu d'annihilation. Il dépend de l'énergie cinétique de la particule. (19)

Ils peuvent être classés en 3 groupes selon leur période radioactive et leur mode de production :

Le premier groupe correspond à l'oxygène 15 (^{15}O), l'azote 13 (^{13}N) et le Carbone 11 (^{11}C) dont la période varie de 1 à plusieurs minutes. Du fait de leur courte demi-vie, leur synthèse devra se faire le plus proche possible du lieu de réalisation de l'examen TEP. Ils sont donc principalement utilisés par des centres de recherches. En effet ces derniers peuvent : assurer la synthèse de ces radionucléides via des cyclotrons *in situ*, effectuer le marquage de molécules biologiques pour produire des MRP de recherche, et possèdent des caméras TEP pour réaliser sur place l'examen.

Le deuxième groupe correspond aux radionucléides dont la période varie de plusieurs heures à plusieurs jours, dans lequel on retrouve le ^{18}F , le ^{64}Cu et le ^{89}Zr . Du fait de cette longue demi-vie, ces radionucléides peuvent être produits à distance du lieu d'examen TEP et être distribués à plusieurs centres cliniques. Cette production délocalisée peut donc être réalisée par des laboratoires pharmaceutiques possédant des cyclotrons.

Le dernier groupe englobe les radionucléides de courtes demi-vies (1 à plusieurs minutes) mais dont la production peut être assurée par un générateur. C'est le cas du ^{68}Ga et du ^{82}Rb . Le générateur se trouve sous forme de « boîte », permettant la production continue d'un radionucléide fils de demi-vie courte (^{68}Ga et ^{82}Rb) via la désintégration d'un radionucléide père de demi-vie longue : respectivement Germanium-68 (T= 271 jours) et Strontium-82 (T=25.6 jours). (14,19,20)

Radioéléments	Période	Groupe	Parcours moyen des positons dans l'eau (mm)	Energie cinétique maximale des positons (keV)
^{15}O	2,1 min	1	2,7	1723
^{13}N	10 min	1	1,5	1190
^{11}C	20,4 min	1	1,1	981
^{18}F	110 min	2	0,6	635
^{64}Cu	12.7h	2	0,7	650
^{89}Zr	78.41h	2	1,1	900
^{68}Ga	68 min	3	3,1	1900
^{82}Rb	1.3 min	3	5.9	3350

Tableau 1 : Caractéristiques des principaux radionucléides utilisés en TEP.

2. Mode de fonctionnement des accélérateurs de particules : Les cyclotrons

En 1929, Ernest Orlando Lawrence a introduit le concept d'accélérateurs de particules chargées, autrement appelé cyclotron. Le premier a été construit en 1930. Il permet d'accélérer des particules chargées via un champ électromagnétique suivant une trajectoire circulaire.

2.1. Composants du cyclotron

On retrouve plusieurs composants essentiels au sein d'un cyclotron (Figure 9 (21)) :

- La chambre étanche (vacuum) dans laquelle règne un vide important. Ce vide permet d'éviter aux particules chargées d'interagir avec les molécules d'air et d'être déviées de leur trajectoire.
- Deux électrodes creuses semi-circulaires appelées *Dees*. Elles sont disposées face à face et laissent entre elles un espace vide.
- Des électro-aimants (Magnet) placés sur et sous les deux *Dees* à l'origine du champ magnétique.
- La source d'ion (S) : Placée au centre, elle permet la production des particules chargées.
- Un générateur de haute fréquence (ou système de radiofréquence) à l'origine d'une tension alternative et du courant électrique.
- Les systèmes d'extraction des particules chargées (Electrostatic deflector) : Stripper ou déflecteur.
- Cible (Target) : Suivant sa nature, permet la création de l'isotope souhaité par bombardement des particules chargées. (22,23)

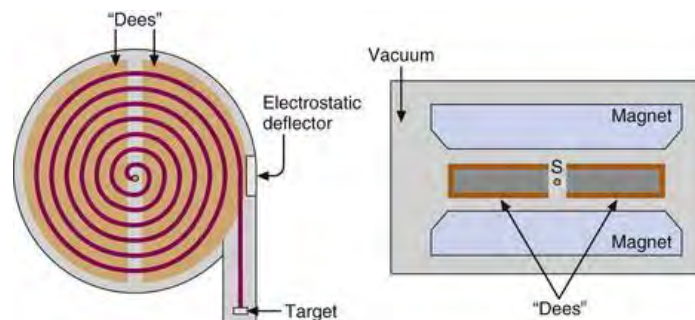


Figure 9 : Schémas récapitulatif des principaux composants d'un cyclotron.

2.2. Principe de fonctionnement du cyclotron

Le cyclotron permet la production d'un faisceau de particules accélérées, ou ions sources, grâce à l'utilisation d'un champ électromagnétique. Ces particules sont ensuite utilisées comme projectiles pour « bombarder » une cible constituée d'atomes, créant ainsi une réaction nucléaire produisant l'émetteur β^+ attendu.

Production des ions chargés négativement

Les ions chargés sont produits au niveau de la source située au centre du cyclotron, entre les deux Dees, par la décharge d'un gaz soumis à un champ électrique statique qui va permettre son ionisation. Ainsi, le dihydrogène (H_2) permet la production d'ions hydrogène H^- , nécessaires à la synthèse de $^{13}_7N$, le $^{11}_6C$ et le $^{18}_9F$, tandis que le deutérium D_2 produit l'ion deutérium D^- nécessaire à la synthèse de $^{15}_8O$. Le plasma ainsi obtenu est ensuite transféré vers la zone d'accélération formée par les Dees. (23)

Accélération et trajectoire sous l'impact du champ électromagnétique

Les particules chargées (H^- ou D^-) produites sont donc libérées au centre du cyclotron, dans l'espace entre les deux Dees. Elles sont ensuite accélérées par le champ électrique vers la Dee chargée positivement. Quand ces ions pénètrent cette électrode, ils ne sont plus soumis au champ électrique mais seulement à un champ magnétique uniforme (appliqué par les électro-aimants) perpendiculaire à leur trajectoire. Ce dernier confère à la particule chargée une trajectoire dite en demi-cercle formant une spirale.

Lorsque la particule chargée atteint l'espace entre les deux Dees, la polarité change : la Dee positive devient négative ce qui accélère les particules négatives vers l'autre Dees nouvellement chargée positivement. Ainsi, le réglage de la radiofréquence (ou générateur haute fréquence) est fait de telle sorte que lorsque la particule atteint l'espace entre les deux Dees, la polarité change : c'est le régime de tension alternative.

Pour chaque révolution, l'ion est donc accéléré deux fois : une première fois dans la zone entre chaque Dee lorsqu'il est repoussé par la Dee 2 négative et attiré vers la Dee 1 positive, et une seconde fois lorsqu'il arrive dans le deuxième espace (soit un demi-cercle plus tard), et qu'il est attiré par la Dee 2 positive et repoussé par la Dee 1 négative (Figure 10).

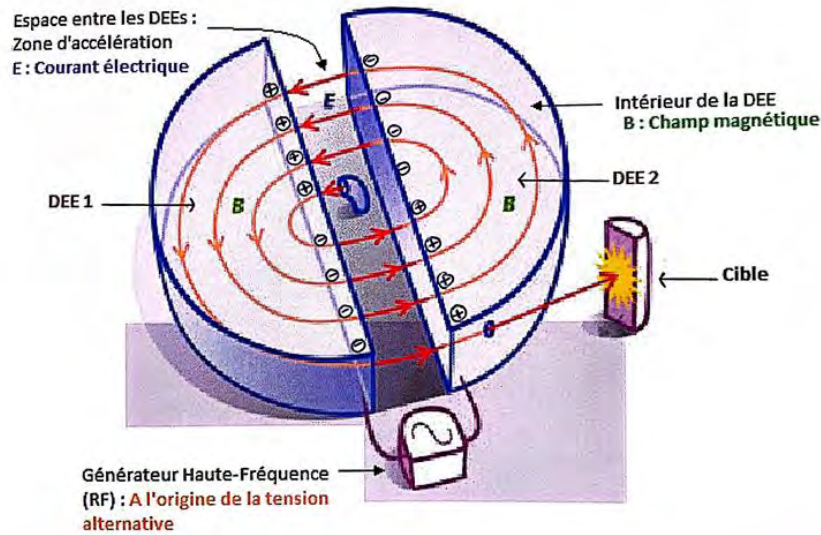


Figure 10 : Trajectoire des ions accélérés par le champ électrique au départ de la source d'ions

L'énergie reçue par les particules chargées est égale à la somme de toutes ses accélérations, et la vitesse augmente à chaque demi-cercle effectué. Le rayon de l'orbite des particules chargées est donc de plus en plus grand au fur et à mesure que la vitesse de la particule augmente. (24–26)

Production du faisceau de particules

Une fois que les ions chargés négativement ont atteint leur énergie finale et maximale au rayon R, ils passent à travers une feuille de stripage, généralement en carbone (stripper). Elle permet de retirer les 2 électrons périphériques des ions accélérés, de façon à ne conserver que le proton. La trajectoire du faisceau de protons aura donc un sens opposé à celle des ions sources. Le faisceau de protons va quitter le champ magnétique pour venir ensuite bombarder la cible (figure 11). (26,27)

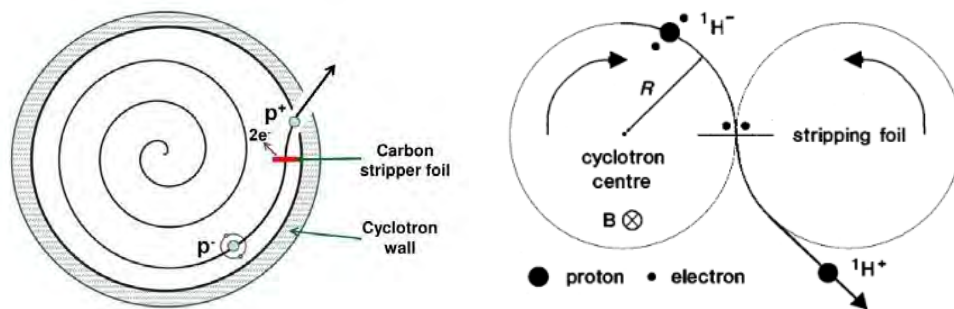


Figure 11 : Principe du stripage pour les accélérateurs de particules chargées négativement.

Le cyclotron permet donc d'amener un faisceau de protons accélérés sur une cible durant le temps nécessaire à l'irradiation. La cible devra être adaptée à l'émetteur β^+ que l'on souhaite produire.

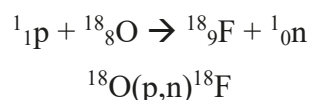
Production de l'émetteur β^+

Cette cible peut être de nature différente (un gaz, un liquide ou encore un solide) et d'épaisseur différente. Elle peut être soit interne, soit externe à la chambre à vide du cyclotron. Le choix de cette cible est donc primordial et doit permettre :

- La production de l'isotope souhaité avec un bon rendement, en limitant les réactions nucléaires indésirables et la production radionucléides non désirés.
- Une séparation chimique efficace et rapide de l'isotope synthétisé.

Le bombardement de la cible par des particules de haute énergie entraîne une importante libération de chaleur. Il faut donc que le matériau choisi pour sa confection soit thermiquement stable, et bon conducteur de chaleur. Le cyclotron doit donc disposer d'un bon système de refroidissement (généralement par diffusion d'Hélium) pour contrôler cette élévation de température, et optimiser les rendements de production.

Si on prend l'exemple de la production de ^{18}F , la cible utilisée est un petit réservoir parfaitement étanche contenant la substance liquide à bombarder. Dans ce cas, il s'agit d'une cible constituée d'eau enrichie à 95% en oxygène-18 (H_2^{18}O). La réaction est la suivante :



L'eau ainsi irradiée et marquée au ^{18}F , va être poussée par un gaz d'hélium vers l'enceinte blindée où les ions fluorure $^{18}\text{F}^-$ vont être piégés sur une colonne de résine échangeuse d'ion. Après plusieurs étapes de traitements, les ions $^{18}\text{F}^-$ sont rendus réactifs pour permettre le radiomarquage des molécules vectrices. (24,26,28)

2.3. Les différents types de cyclotrons

a. Selon la charge de la particule accélérée

Aujourd'hui, la majorité des cyclotrons utilisés sont donc des accélérateurs de particules chargées négativement. L'avantage de ce type de cyclotron, est que leur efficacité d'extraction du faisceau de particules accélérées, est proche de 100%. L'efficacité d'extraction d'un cyclotron est calculée en divisant l'intensité du courant du faisceau extrait par l'intensité du courant du faisceau circulant avant l'extraction.

De plus, ce type d'installation nécessite l'obtention d'un vide très poussé de l'ordre de 10^5 Pa, car l'ion H^- est très instable. Ce vide permet d'éviter les interactions de la particule chargée avec les molécules d'air générant ainsi, des déviations de trajectoires, et le risque d'activation des composants du cyclotron.

Par ailleurs, il existe des cyclotrons accélérateurs de charges positives qui sont bien moins utilisés du fait d'un faible rendement d'extraction. Leur fonctionnement réside sur le même principe que les accélérateurs d'ions négatifs. La différence vient principalement du système d'extraction. En effet, l'extraction se fait ici par voie électrostatique à l'aide d'un déflecteur, par comparaison à une extraction par stripper, pour les accélérateurs de particules négatives (Figure 12).

Ce déflecteur chargé négativement est inséré sur l'orbite nécessaire pour obtenir l'énergie requise, déviant ainsi le faisceau de particules positives de sa trajectoire, en le dirigeant vers une fenêtre de sortie où se situe la cible. L'inconvénient majeur est que 30 à 40% du faisceau initial est perdu du fait des collisions avec le déflecteur et les matériaux avoisinants. Il y a donc une diminution du rendement de production, du fait de la plus faible proportion de faisceau arrivant jusqu'à la cible. Ce type d'installation nécessite un vide moins important de l'ordre de 10^3 Pa. Par ailleurs, l'entretien du cyclotron est plus difficile étant donné l'importante activation de ses composants suite aux nombreuses collisions. (24,29,30)

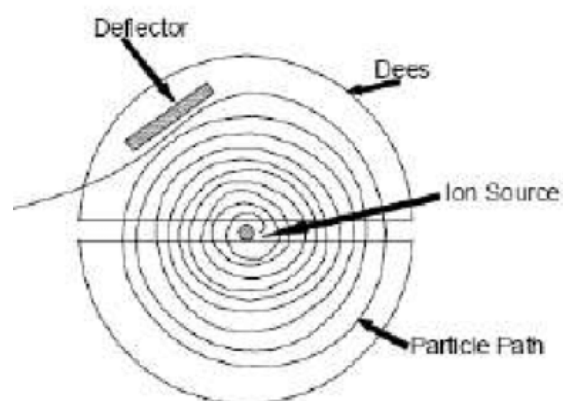


Figure 12 : Le déflecteur électromagnétique

b. Selon la position de la cible

Dans un cyclotron, l'irradiation de la cible peut se faire soit par voie interne soit par voie externe. Concernant l'irradiation par voie interne, la cible se situe donc à l'intérieur du cyclotron au niveau de la chambre à vide. Dans ces conditions, la cible et son porte cible sont donc soumis à un fort courant électrique et à un vide très poussé, impliquant des restrictions au niveau du choix des matériaux utilisés.

Ces cibles sont donc issues de technologies complexes, rendant ainsi les coûts de production conséquents. Ce sont les premières à avoir été utilisées. Elles ont l'avantage de s'adapter à la courbure du faisceau de particules produites par le cyclotron, optimisant ainsi la quantité de courant du faisceau arrivant sur la cible. Elles sont très utilisées pour les cyclotrons à ions positifs afin d'optimiser les rendements de production. Ces cibles internes sont pour la majorité des cibles solides sous forme de fines couches métalliques.

Pour l'irradiation par voie externe, la cible utilise un faisceau de particules dévié de sa trajectoire initiale. Le courant du faisceau arrivant sur la cible est plus faible que pour les cibles internes affectant ainsi le rendement de production. La nécessité de refroidissement de la cible est donc moins importante. Les contraintes physiques appliquées sur ce type de cible sont moindres, leur production et le choix des matériaux sont donc facilités et permettent l'utilisation de cibles sous forme de liquide ou de gaz. Par ailleurs, il faudra utiliser des matériaux enrichis pour augmenter les rendements de production (exemple de l'eau enrichie à 95 % en ^{18}O pour produire le ^{18}F). (29,31)

c. Selon leur utilisation

Dans le domaine du médical, les cyclotrons permettent donc la production de radionucléides et la synthèse *in fine* de MRP.

Les MRP les plus utilisés en routine clinique sont produits par des industriels et distribués aux centres de médecine nucléaire, après obtentions de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). De par leur monopole, seuls les industriels peuvent produire les MRP avec AMM. Ainsi, les MRP dit expérimentaux utilisés dans le cadre de la recherche clinique et préclinique n'ayant pas encore obtenu leur AMM, peuvent être produits à la fois par des industriels et par des structures de recherche disposant d'un cyclotron médical. Dans ce dernier cas, un dépôt et une validation d'un Dossier du Médicament Expérimental par l'ANSM, sont nécessaires.

On retrouve donc 4 types de cyclotrons différents : (23,32)

- **Les cyclotrons dits industriels** : Ils sont consacrés à la production industrielle de masse. Dans le domaine de l'imagerie TEP, ils permettent la production des MRP fluorés ayant l'AMM et leur distribution dans les centres utilisateurs. Les radionucléides pères tels que le ^{82}Sr et le ^{68}Ge entrant dans la composition des générateurs de $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ et de $^{82}\text{Rb}/^{82}\text{Sr}$, sont également produits par ce biais. La production de radionucléides émetteurs γ , tel que l' ^{123}I , est également possible pour les besoins de l'imagerie TEMP. Les industriels qui exploitent ces cyclotrons disposent d'une autorisation de production et sont classés comme établissements pharmaceutiques. De tels cyclotrons nécessitent des installations spécifiques et complexes.

- **Les cyclotrons « médicaux » utilisés dans le domaine de la recherche :** Ils regroupent les cyclotrons utilisés notamment pour la production d'émetteurs β^+ de très courte période radioactive, comme l' ^{15}O ou l' ^{13}N . Les patients injectés devront donc se trouver à proximité du site de production. Le ^{11}C est également un isotope de courte période, produit par des cyclotrons médicaux, et utilisé pour le radiomarquage de molécules se trouvant dans des phases précliniques et cliniques du développement d'un MRP. Le ^{18}F est quant à lui, le radionucléide le plus largement produit et utilisé pour le radiomarquage de nombreuses molécules expérimentales. Ces dernières entrent dans le cadre de protocoles de recherche clinique, dans de nombreuses indications et pour la prise en charge diagnostique des patients. Pour ce qui est de la recherche chez l'homme, toutes ces molécules expérimentales nécessitent le dépôt d'un Dossier de Médicament Expérimental accepté par l'ANSM, et ne peuvent être commercialisées. Il s'agit ici de MRP expérimentaux produits à petite échelle. D'autres émetteurs β^+ , comme le ^{89}Zr , peuvent également être produits à partir de ces cyclotrons. Ce dernier est notamment utilisé pour le radiomarquage de molécules, dont la pharmacocinétique est compatible avec la longue période radioactive de ce radionucléide.

- **Les cyclotrons « médicaux » utilisés en routine clinique :** Ils sont très rares et nécessitent l'obtention d'une autorisation auprès des autorités compétentes. Dans ce cas, l'Établissement de santé disposant d'un cyclotron médical, peut alors synthétiser des MRP déjà commercialisés par un industriel pour les besoins des caméras TEP de son propre service de médecine nucléaire. Ceci, uniquement lorsque les MRP qui disposent d'une AMM ne sont pas disponibles pour cet établissement, au vu notamment de sa situation géographique. C'est le cas du cyclotron de Martinique. En effet, la situation géographique de l'île et la décroissance radioactive des radionucléides ne permettent pas un approvisionnement efficient en MRP. Le CHU de Martinique a donc obtenu l'autorisation de production de radionucléides et de synthèse de MRP fluorés, pour les besoins du service de médecine nucléaire.

- **Les cyclotrons de protonthérapie (Ils sont dits à usage médical) :** Ils sont utilisés pour la production de faisceau de protons visant à détruire des cellules cancéreuses. C'est une technique de radiothérapie non conventionnelle qui se focalise sur les lésions non opérables et d'évolution loco régionale.

Au cours de ce travail, nous allons principalement nous intéresser aux cyclotrons industriels, producteurs de radionucléides pour les besoins en imagerie TEP. Certains cyclotrons peuvent avoir une utilisation mixte à savoir, la production de radionucléides destinés à la recherche et la production de MRP prêt à l'emploi ayant l'AMM pour les applications médicales de routine.

3. L'énergie, un critère de choix du cyclotron

L'unité de mesure de la particule accélérée est l'électronvolt (eV). Elle se définit comme l'énergie cinétique qu'un électron a acquise lors de son accélération via une différence de potentiel de 1 volt (V). L'énergie de la particule accélérée va déterminer la nature du radionucléide et les quantités qui pourront être produites. Plus l'énergie requise sera importante, plus les installations seront complexes et coûteuses afin d'éviter la production de radionucléides contaminants non désirés.

Le choix de l'énergie du cyclotron dépend donc en partie du radionucléide que nous souhaitons produire. Dans la grande majorité des cas, les radionucléides produits en vue d'une utilisation médicale, sont issus de l'irradiation d'une cible par un faisceau de protons. Les énergies nécessaires pour la production de ces radionucléides sont résumées dans le tableau ci-dessous (tableau 2).

Energie du proton en MeV	Radionucléides synthétisés
0-10	^{18}F , ^{15}O , ^{11}C
11-16	^{11}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{15}O , ^{22}Na , ^{68}Ga , ^{89}Zr
17-30	^{124}I , ^{123}I , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{15}O , ^{22}Na , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{68}Ge , ^{225}Ac
>30	^{124}I , ^{123}I , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{15}O , ^{22}Na , ^{82}Sr , ^{68}Ge

Tableau 2 : Récapitulatif des énergies de production pour chaque radionucléide.

Les cyclotrons d'une dizaine de mégaélectronvolt (10-11 MeV), suffisent pour la production des principaux radionucléides émetteurs β^+ actuellement utilisés imagerie TEP, à savoir, le ^{18}F , ^{15}O , ^{11}C et le ^{13}N . L' ^{15}O , surtout utilisé dans le domaine de la recherche peut également être produit avec des énergies plus basses, de l'ordre de 5-6 MeV, au cours d'une réaction mettant en jeu les ions deutérons ($^2\text{H}^+$) issu des ions D^- .

La capacité de production fait également partie des critères de choix d'un cyclotron. Elle est étroitement liée à l'énergie du faisceau de particules accélérées. Effectivement, le cyclotron choisi doit être capable de produire une quantité suffisante de radioactivité pour approvisionner les centres utilisateurs. L'activité d'un échantillon radioactif correspond au nombre de désintégrations par seconde et s'exprime en Becquerel (Bq). Le choix ne sera donc pas le même s'il s'agit d'approvisionner tous les centres de médecine nucléaire d'une région pour les besoins de la routine clinique, ou s'il s'agit de produire des MRP expérimentaux en petite quantité. Dans le premier cas, de grosses activités seront nécessaires pour assurer l'approvisionnement. Dans le second cas, de plus petites activités suffiront pour les besoins de la recherche.

Pour résumer, plus l'énergie du faisceau de particules accélérées augmente, plus il est possible de synthétiser des radionucléides différents et meilleur est le rendement (donc l'activité produite sera elle aussi plus importante).

On retrouve dans de nombreuses publications, une classification des accélérateurs de particules en 4 niveaux illustrée dans le Tableau 3 ci-dessous.

Classification par niveau d'énergie	Energie moyenne du faisceau de proton accéléré
Niveau 1	10 MeV
Niveau 2	20 MeV
Niveau 3	50 MeV
Niveau 4	70-500 MeV

Tableau 3 : Classification par niveau d'énergie des accélérateurs de particules.

Si on prend pour exemple les principaux radionucléides, utilisés pour l'imagerie TEP de diagnostic de routine clinique ou de recherche, à savoir le ^{18}F , l' ^{15}O , le ^{11}C et le ^{13}N , un cyclotron de niveau 1 serait donc suffisant. En revanche, pour les besoins en imagerie TEMP, il faudra s'orienter vers des cyclotrons plus énergétiques de niveau 2 ou de niveau 3. (24,26,31)

Le tableau ci-dessous (Tableau 4) permet de faire un récapitulatif de l'utilisation des différents cyclotrons, de leur énergie et de leurs principaux utilisateurs. (23)

Principale utilisation	Type d'utilisateur	Energie des protons accélérés (MeV)	Niveau d'énergie
Protonthérapie (Radiothérapie)	Hôpitaux	200-250	Très haute énergie : Niveau 4
Production de radionucléides TEMP	Laboratoires de recherche Industriels	≥ 30	Haute énergie : Niveau 3
Production de radionucléides TEP	Hôpitaux, Industriels Laboratoires de recherche	15-25	Moyenne énergie : Niveau 2
Production de radionucléides TEP	Hôpitaux Laboratoires de recherches	10-12	Basse énergie : Niveau 1

Tableau 4 : Classement des cyclotrons en fonction de leurs utilisations, des usagers et de leur énergie.

4. Caractéristiques des cyclotrons disponibles sur le marché

4.1. *Gestion des coûts et radioprotection*

La « casemate » ou « antre » est la pièce qui va accueillir le cyclotron. Sa construction est très réglementée et coûteuse, étant donné l'étanchéité nécessaire face aux RI et le besoin d'accès facilité au cyclotron. Ces accélérateurs de protons et de deutérons sont de plus en plus « compacts », donc moins volumineux et plus légers (Figure 13). Certains proposent des options d'auto-blindage, permettant notamment de réduire l'épaisseur des murs en béton de cette casemate, et de diminuer ainsi les coûts de l'infrastructure.(33,34)

La conception de ces cyclotrons est étudiée afin de faciliter leur utilisation et de minimiser le risque d'irradiation lors des opérations de maintenance. Grâce à des composants dits à « dégagement rapide », il n'y a pas de nécessité d'ouverture complète du cyclotron. Les cibles externes à la chambre à vide font partie de ces composants à dégagement rapide. Cet accès facilité permet donc, un changement rapide et sécurisé de la cible, diminuant ainsi le risque d'exposition aux rayonnements. Ces derniers étant liés notamment à l'activation des composants de la chambre, lors du fonctionnement du cyclotron. (29,35,36)

4.2. *Optimisation du rendement*

Certains cyclotrons disponibles sur le marché peuvent être équipés, d'une ou plusieurs cibles et d'une ou plusieurs feuilles de stripage pouvant être utilisées simultanément. De cette façon, lors d'une seule et même production, il est possible d'extraire plusieurs faisceaux de façon simultanée. Pour cela, une première feuille de stripage est placée à mi-chemin de la trajectoire : une partie du faisceau est alors dirigée vers une cible laissant ainsi l'autre partie du faisceau poursuivre sa trajectoire. Cette dernière sera donc extraite sur une autre cible à partir d'une seconde feuille de stripage placée sur une orbite supérieure.

Ainsi, les faisceaux extraits possèdent des énergies différentes et permettent la production de radionucléides différents. La fonction d'énergie variable d'un cyclotron est ainsi obtenue en déplaçant la feuille d'extraction sur différentes orbites. Ceci permet la synthèse simultanée d'un plus large panel de radionucléides avec des rendements de production plus importants.(24,27)

Pour un même cyclotron, il est possible d'augmenter ses capacités de production et ses rendements en augmentant l'intensité du courant électrique via le système de radiofréquence. Ceci permet d'augmenter l'intensité du faisceau de particules arrivant sur la cible et donc l'extraction et le rendement

final. Le fait de pouvoir « Up-grader » de cette façon certains cyclotrons, offre une plus grande flexibilité dans leur utilisation.(37)

Les 3 principaux domaines d'innovation pour de tels cyclotrons sont leur fiabilité, leur facilité d'utilisation et de maintenance, dans le but de limiter les risques liés aux RI.



Figure 13 : Cyclotron compact CYCLONE®KIUBE de la société IBA

L'installation d'un tel équipement dans une région nécessite donc qu'elle soit justifiée. Que ce soit pour un industriel, un établissement de Santé ou une structure de recherche, la demande d'implantation doit être appuyée sur des données relatives à l'évolution de l'offre de soin, sur des projets de recherches pertinents validés et rentables. Elle doit garantir la sécurité des patients, des usagers et de l'environnement. Les enjeux de santé publique mais également économiques doivent être étudiés.

Le sujet du cyclotron dans la Nouvelle-Aquitaine est fondamentalement une problématique d'approvisionnement du système de santé dû à une ressource rare. Dans le cadre de ce travail, une première analyse des besoins en imagerie TEP pour cette région a donc été effectuée, afin de pouvoir justifier d'un éventuel déploiement de cyclotron.

PARTIE 2 : Analyse de la demande concernant les activités de diagnostic TEP en Nouvelle Aquitaine

A. Les principaux MRP TEP utilisés en diagnostic et les indications en plein essor

1. En oncologie

En oncologie, l'imagerie TEP a de nombreuses indications. Elle est en constante évolution avec l'apparition de nouveaux MRP de plus en plus spécifiques d'un type de cancer donné. Des guides de recommandations de bonne pratique clinique ont été élaborés afin de guider les professionnels de santé dans la justification de l'imagerie TEP en cancérologie.

Le radiotracer le plus utilisé est le ^{18}F Fluoro-déoxy-glucose (^{18}F -FDG), il est le premier MRP TEP à avoir obtenu une AMM en France en 1998. Cet analogue du glucose est davantage consommé par les cellules cancéreuses qui prolifèrent plus que les cellules saines. En effet, les cellules tumorales qui se multiplient présentent un métabolisme glucidique augmenté. Elles incorporent donc préférentiellement le ^{18}F -FDG. Ce composé, transformé en ^{18}F -FDG-6-phosphate par une hexokinase, ne peut être métabolisé par les cellules. Ceci est dû à la substitution d'un groupement hydroxyle par l'atome de fluor sur un des carbones du glucose qui ne permet donc pas les étapes ultérieures de la glycolyse. La radioactivité reste donc piégée et s'accumule dans les cellules cibles : C'est ce qu'on appelle une impasse métabolique.

De cette façon, il est possible d'identifier et de localiser par l'observation de « points chauds », la tumeur et ses métastases. Cette technique permet de fournir une estimation du volume de la tumeur mais également de son niveau d'activité tumorale. (Figure 14)

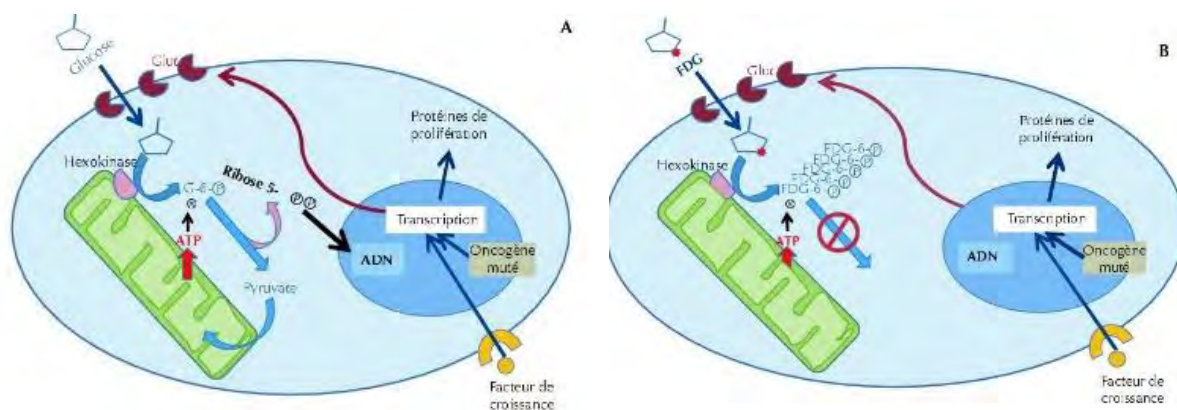


Figure 14 : Schéma du métabolisme du glucose et du ^{18}F -FDG dans les cellules en prolifération.

Le ^{18}F -FDG est donc utilisé pour le diagnostic, la stadification, le bilan d'extension et le suivi thérapeutique d'un certain nombre de cancers dits hyper métaboliques, tels que les cancers gynécologiques (sein, utérus, ovaire, testicule), les cancers du poumon et de la sphère ORL, les cancers du tube digestifs etc...

L'information métabolique apportée par cet examen donne une valeur pronostic de la pathologie : les cellules cancéreuses indifférenciées sont en faveur d'un mauvais pronostic. Ayant un potentiel prolifératif plus important que les cellules différenciées, elles fixeront d'autant plus ce MRP par surconsommation de glucose.

Il s'agit donc d'une technique d'imagerie très sensible mais peu spécifique. En effet, ce MRP va également venir se fixer dans les tissus très métaboliques tels que le cerveau ou les muscles. De plus les fixations de ce MRP dues aux infections ou inflammations sont parfois équivalentes à celles retrouvées en oncologie. (20,38)

Le cancer du sein :

Bien que le ^{18}F -FDG soit aussi utilisé dans le cancer du sein, un nouveau MRP est actuellement disponible en France pour les services de médecine nucléaire.

Il s'agit du fluoroestradiol (^{18}F) commercialisé sous le nom d'ESTROTEP[®], qui est un analogue de l'œstrogène marqué au ^{18}F . Il va ainsi venir se lier sur les récepteurs ostrogéniques (RE), exprimés par les cellules métastatiques de patientes dites RE positives (RE+).

La place stratégique de ce MRP a été définie dans l'avis donné par la Commission de la Transparence et la CNEDiMTS du 18 février 2020. Il est donc utilisé chez les patientes ayant un cancer du sein initialement RE+, métastatique, en rechute précoce après un traitement par hormonothérapie, lorsque la biopsie est jugée impossible et qu'il existe une ligne d'hormonothérapie envisageable. Il permet donc de caractériser les lésions métastatiques et d'obtenir une cartographie globale de l'expression des récepteurs au niveau des métastases et d'orienter ainsi la patiente vers une stratégie thérapeutique plus adaptée. (38)

Le cancer de la prostate :

La majorité des cancers différenciés de la prostate n'ont pas de captation significative du glucose et limite donc l'utilisation du ^{18}F -FDG au stade précoce de la maladie.

La ^{18}F -choline (^{18}F -FCH ou fluorocholine (^{18}F)), un traceur de la synthèse des phospholipides membranaires, a donc été développée et a obtenue en 2012 une AMM en France.

Elle est captée par la cellule cancéreuse via des transporteurs spécifiques. Elle est ensuite prise en charge par des choline-kinase, enzymes fortement surexprimées dans certaines cellules cancéreuses. On observe donc une accumulation de la ^{18}F -FCH dans les lésions de cancer de la prostate, dans lesquelles le métabolisme lipidique est fortement augmenté de par la prolifération cellulaire.

La ^{18}F -FCH permet donc la stadification initiale des cancers de la prostate chez les patients dits à haut risque, dont la concentration sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA) est supérieure à 20 ng/ml. Les résultats de l'imagerie permettront de décider de la stratégie thérapeutique.

Par ailleurs l'imagerie à la ^{18}F -FCH, est également utilisée dans le bilan d'extension en cas de ré-ascension du taux de PSA après traitement, afin d'apprécier la récurrence locorégionale ou métastatique de la maladie.

C'est une technique d'imagerie sensible mais peu spécifique qui met en évidence les cancers de la prostate bien différenciés. Elle reste cependant moins sensible et moins spécifique lors de récurrence biochimique à faible taux sérique de PSA (< 1 ng/mL). (39,40,41)

En cas de recherche de bilan d'extension, si la TEP à la ^{18}F -FCH est négative ou douteuse, la TEP au PSMA-11 marqué au ^{68}Ga est désormais disponible en France en autorisation d'accès compassionnel. Elle est à ce jour uniquement réalisée en complément d'une TEP à la ^{18}F -FCH. Ce vecteur est en fait un analogue de l'enzyme membranaire non spécifique du tissu prostatique mais qui sera dans 90% des cancers de la prostate largement surexprimée au sein des cellules cancéreuses primitives mal différenciées et métastatiques. Son expression est corrélée avec le grade tumoral et permettra d'établir un pronostic.(42,43)

Les tumeurs neuroendocrines (TNE):

On dispose actuellement en France de trois radiopharmaceutiques TEP titulaires d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines (TNE) :

- le SomaKit-TOC[®] ou édotréotide marqué au gallium-68, analogue de la somatostatine, détient l'AMM en France depuis 2017.
- la ^{18}F -FDOPA (fluorodopa (18F)) analogue de la dihydrophénylalanine marqué au ^{18}F , détient l'AMM en France depuis 2006.
- le ^{18}F -FDG.

Ces radiopharmaceutiques ciblent trois caractéristiques fonctionnelles communes aux TNE, mais présentes à des degrés variables selon le type et le grade :

- la surexpression de récepteurs membranaires de la somatostatine ;
- l'aptitude à capter et à stocker des précurseurs d'amines biogènes ;
- la possibilité, pour ces tumeurs le plus souvent indolentes, de manifester une agressivité se traduisant par un hypermétabolisme glucidique.

La TEP à la ^{18}F -FDOPA est l'examen scintigraphique de première intention pour l'exploration des TNE bien différenciées du grêle et de toutes les autres TNE de primitif inconnu.

Ce MRP cible le métabolisme des catécholamines et pénètre dans les cellules via des transporteurs d'acides aminés spécifiques, les LAT (Large Aminoacid Transporter). Une fois dans la cellule, la ^{18}F -DOPA est décarboxylée en ^{18}F -FDA par une aromatasase l'AADC (Aromatic L-Amino-Acid Decarboxylase) puis est stockée dans des vésicules sécrétoires intracellulaires.

Les TNE, en particulier celles qui synthétisent de grandes quantités de catécholamines (cancer médullaire thyroïdien, paragangliomes, neuroblastomes et certaines TNE digestives), surexpriment les LAT et l'AADC et vont donc capter intensément la ^{18}F -FDOPA. (44,45)

Dans les autres TNE gastro-entéro-pancréatique (TNE GEP) bien différenciées confirmées ou suspectées, la TEP aux analogues de la somatostatine marquée au gallium-68 (SomaKit TOC[®]) est incontournable pour la recherche de la tumeur primitive, le bilan d'extension et la prédiction de la réponse au traitement chez les patients adultes. Effectivement les TNE GEP surexpriment les récepteurs SSTR2 de la somatostatines, et pourront être mises en évidence par ces analogues (44,45). Comme pour le cancer de la prostate et dans une approche théranostique, certains patients pourront être éligibles au traitement par la LUTATHERA[®], analogue de la somatostatine radiomarqué au lutétium-177 (émetteur β^-). (46)

La TEP au ^{18}F -FDG est quant à elle l'examen de référence pour l'exploration des TNE peu différenciées. Pour une TNE bien différenciée, une TEP au ^{18}F -FDG positive et TEP aux analogues de la somatostatine négative sont des facteurs de mauvais pronostic (47).

Les tumeurs cérébrales : Gliomes

En France, la TEP à la ^{18}F -Fluorodopa est utilisée depuis 2006, dans la recherche de métastases cérébrales d'un cancer primitif, mais encore pour la détection initiale ou la récurrence, des tumeurs cérébrales primitives limitées aux gliomes de haut grade lorsque l'IRM n'est pas satisfaisante.

La ^{18}F -fluoroéthyl-L-tyrosine ou ^{18}F -FET, commercialisée sous le nom de IASOglio[®] est également un MRP d'imagerie TEP utilisé dans le domaine de l'oncologie cérébrale pour le diagnostic des gliomes. C'est un analogue d'acide aminé dont le transport au sein des cellules tumorales est médié par des transporteurs spécifiques et stéréo-sélectifs. L'isomère L, est ainsi principalement capté au niveau du cerveau. Il est peu incorporé dans les cellules inflammatoires non néoplasiques et dans les ganglions lymphatiques inflammatoires, ce qui le rend plus spécifique des cellules tumorales comparé au ^{18}F -FDG. Effectivement il va permettre un bon diagnostic différentiel, entre une récurrence de tumeur gliale et un phénomène de radionécrose parfois peu différenciables sur l'IRM. Par ailleurs, ce MRP en tant que dérivé d'acide aminé, n'est pas incorporé à la synthèse protéique et subit une dégradation lente, il va donc s'accumuler au sein de la cellule tumorale permettant une détection efficace (48). Ainsi le laboratoire pharmaceutique IASON (Autriche) a obtenu en décembre 2015 l'AMM pour ce MRP sous le nom de IASOglio[®] dans les indications suivantes (49):

- Caractérisation de lésions cérébrales évoquant un gliome,
- Guidage des biopsies en cas de lésions cérébrales évoquant un gliome,
- Classification par grade d'un gliome,
- Définition des limites du tissu tumoral viable avant radiothérapie,
- Détection des masses tumorales viables après traitement en cas de suspicion de persistance ou de récurrence d'un gliome.

Ce MRP n'est à l'heure actuelle pas encore disponible pour les services de médecine nucléaire de la région Nouvelle-Aquitaine. Sa disponibilité est prévue courant de l'année 2023.

2. En cardiologie

Depuis de nombreuses années, l'imagerie TEMP est au centre du diagnostic des coronaropathies. Elle permet d'analyser la répartition de la fixation cardiaque des radiotraceurs de perfusion myocardique. On réalise alors une épreuve d'effort ou de stress pharmacologique, puis une image au repos permettant ainsi de détecter des anomalies de perfusion correspondant à la présence d'une ou plusieurs sténoses. La tomoscintigraphie myocardique a une sensibilité estimée à environ 90 % et une spécificité de 80%. Elle entraîne un taux d'occupation assez conséquent des caméras TEMP. Jusqu'à présent l'imagerie TEP était donc peu présente dans le domaine de la cardiologie (50).

Depuis peu le CardioGen-82[®], générateur ⁸²Sr/⁸²Rb est disponible en France, via la société BRACCO. Il permet d'étudier la fonction cardiaque et la perfusion myocardique chez l'adulte ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée (51). Ce radionucléide étant un émetteur β^+ , il est donc destiné à l'imagerie TEP. Il s'agit d'un analogue du potassium (K^+), substrat de la pompe Na/K-ATPase présente au niveau de la membrane des myocytes. Son absorption et sa rétention par les cellules myocardiques, dépendent du débit sanguin, de l'intégrité de leur membrane et du métabolisme. On observera donc une hypofixation du ⁸²Rb dans les zones hypo perfusées ou ischémisées. Cet examen améliore les performances de prise en charge de la coronaropathie chez les patients obèses mais aussi chez le patient diabétique en permettant une meilleure quantification des anomalies micro vasculaires. Par ailleurs, il permet de quantifier la réserve coronaire, c'est-à-dire la capacité du cœur à augmenter son débit, en rendant possible l'imagerie dynamique (52,53).

3. En neurologie

En neurologie les principales applications de la TEP concernent l'évaluation du métabolisme cérébral, l'étude du débit sanguin, la mesure des paramètres de neurotransmission (identification des zones en hypoactivité neuronale) et depuis peu la mise en évidence des plaques amyloïdes et des

protéines Tau (dans la maladie d'Alzheimer). Les indications concernent principalement le diagnostic des maladies neurodégénératives (type Alzheimer, démences à corps de Lewy), des atrophies lobaires (démence fronto-temporale) et les tumeurs cérébrales. Dans ce domaine, la TEP est souvent couplée à une IRM ou un scanner qui permettent à la fois de corriger les images TEP, de localiser précisément les régions pathologiques, ou encore de visualiser d'éventuelles anomalies cérébrales (par exemple une séquelle d'accident vasculaire). L'analyse combinée de ces images permet une interprétation optimale du fonctionnement du cerveau (54).

Maladies neurodégénératives et démences fronto-temporale

- **TEP au ¹⁸F-DG**

Dans la maladie d'Alzheimer, on observe un hypométabolisme diffus du glucose (donc une hypofixation du radiotracteur) dans certaines aires caractéristiques du cortex cérébral (à prédominance postérieure) qui s'étend progressivement à l'ensemble du cortex au cours de l'évolution de la maladie.

Au contraire, dans la démence fronto-temporale on observe, une atteinte plutôt antérieure des lobes frontaux et temporaux, avec extension postérieure progressive (55).

- **TEP des plaques amyloïdes**

L'imagerie des plaques amyloïdes est une modalité d'imagerie récente en médecine nucléaire. La maladie d'Alzheimer est caractérisée entre autre par une agrégation en plaque de protéines β -amyloïdes extraneuronales. Cet examen permet donc d'étudier la densité de ces plaques β -amyloïdes dans le

cerveau.

En cas de déclin cognitif débutant, comme des troubles de la mémoire par exemple, la TEP des plaques amyloïdes permet d'écarter ou d'évoquer une maladie d'Alzheimer très précocement. Cet examen reste à ce jour peu développé, mais très prometteur en neurologie nucléaire. Les MRP concernés sont le ¹⁸F-flutémétamol (VIZAMYL®) et le ¹⁸F-florbétaben (NEURACEQ®) (56). Ils ont obtenu une AMM en France et les demandes d'agrément aux collectivités n'ont pas encore été validées. Le VIZAMYL® a cependant obtenu le 8 juin 2022, un avis favorable au remboursement pour des formes symptomatiquement atypiques ou chez les patients jeunes (moins de 65 ans) (57) :

- « quand le déficit cognitif a été objectivement confirmé et que la cause du trouble cognitif reste incertaine après une évaluation par un médecin spécialisé et les explorations recommandées par les guidelines ».
- « et lorsque la réalisation d'une ponction lombaire pour permettre la recherche et le dosage des biomarqueurs A β 42, Tau et phosphoTau dans le liquide céphalo rachidien (LCR) est contre-

indiquée, non réalisable ou a fourni des résultats non concluants (résultats équivoques non interprétables, résultats en discordance avec la présentation clinique) ».

B. État des lieux de l'activité en médecine nucléaire

1. Au niveau national

La Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN) réalise chaque année depuis 2009, une enquête nationale (rétrospective de l'année précédente) sur les « Activités et moyens de la médecine nucléaire française ». Ces enquêtes permettent de suivre l'évolution de l'activité en imagerie TEP depuis 2008 jusqu'à 2020. Les données 2021 n'étant pas encore disponibles au moment de l'écriture de ce travail. Nous détaillerons de façon plus précise les chiffres présentés pour les années 2018 à 2020.

Ainsi, au cours des douze dernières années, on observe une augmentation constante du nombre d'examens TEP réalisés sur le territoire français. Entre 2008 et 2020 le nombre de TEP a presque quadruplé. (Figure 15)

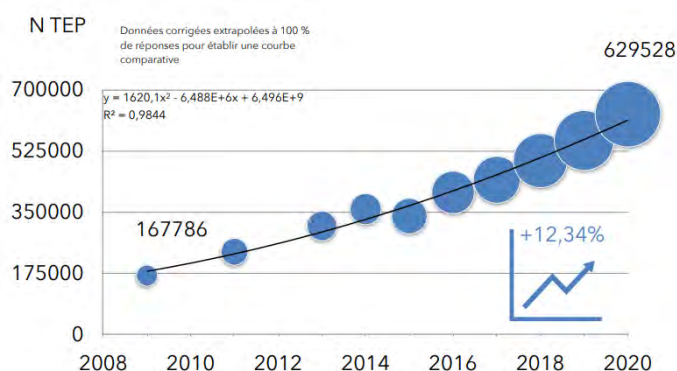


Figure 15 : Evolution du nombre d'examens TEP entre 2008 et 2020.

Entre 2018 et 2020, cette progression correspond à une croissance de +12,6 % (Tableau 5) en moyenne chaque année avec un nombre de caméra TEP qui lui reste constant avec environ 160 caméras TEP sur le territoire.

	2018	2019	2020
Nombre d'examens TEP	496630	554284	629528

↪ 11,6% ↪ 13,6%

Tableau 5 : Evolution du nombre d'examen TEP entre 2018 et 2020.

Si on parle en nombre d'habitants sur le territoire français (environ 67 millions d'habitants), le nombre d'examens TEP pour 10 000 habitants est passé de 74 en 2018 à 94 en 2020, soit une augmentation de 27% en deux ans. Sur cette période le nombre de caméras TEP par million d'habitants est constant et s'élève à 2,4.

L'enquête SFMN permet également d'obtenir les chiffres de l'activité TEP par MRP utilisés. L'évolution en termes de nombre d'examens TEP sur le territoire français suit la tendance suivante :

- Une augmentation des examens TEP au ^{18}F FDG, à la ^{18}F -choline et à la ^{18}F -FDOPA qui restent les examens TEP au ^{18}F les plus couramment réalisés.
- Une diminution des examens TEP au ^{18}F Na, un MRP marqueur de reconstruction osseuse dont le prix est onéreux et les productions par les industriels plutôt rares. De plus, la principale indication du ^{18}F -Na est la recherche de métastases osseuses dans des cancers comme la prostate où des MRP plus spécifiques ont montré leur efficacité.
- Une augmentation du nombre de TEP au ^{68}Ga avec 1513 examens réalisés en 2018 contre 7428 en 2020. Effectivement le SomaKit TOC[®], l'analogue à la somatostatine indiqué dans les TNE bien différenciées a obtenu l'AMM en 2019.

2. Zoom sur l'activité TEP de la région Nouvelle-Aquitaine

L'enquête SFMN permet également de renseigner les chiffres d'activités TEP pour chaque région du territoire français.

On observe donc, pour la région Nouvelle-Aquitaine, une augmentation de 74,2 % des examens TEP, tous MRP confondus, entre 2016 et 2020. Cette évolution suit la tendance nationale mais s'explique également par le fait que la région comptait 12 caméras TEP en 2016 pour 14 caméras TEP en 2020 (2 caméras en plus entre 2017 et 2018).

Par ailleurs, on observe une augmentation encore plus marquée au passage de l'année 2020 avec +31% d'examens TEP par rapport à 2019. (Figure 16).

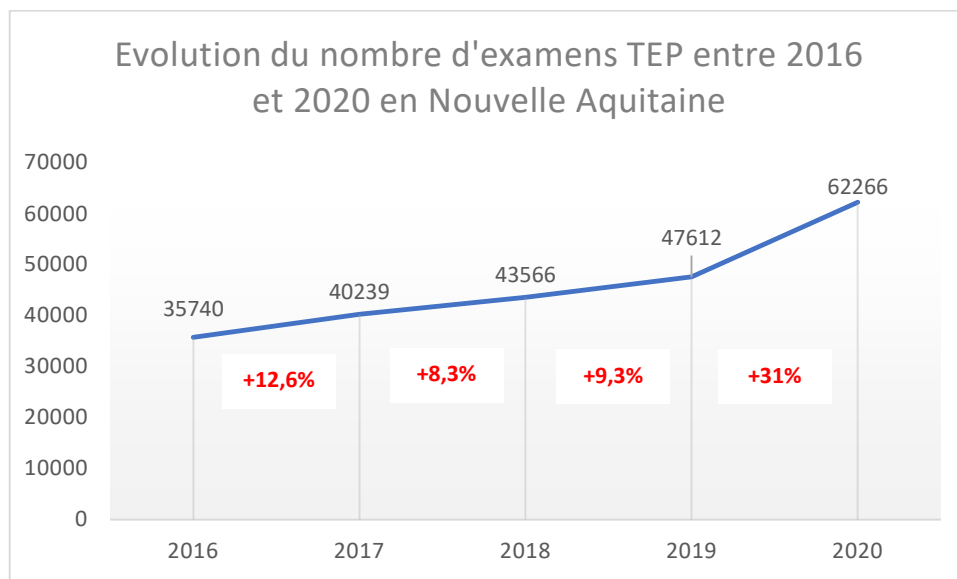


Figure 16 : Evolution du nombre d'examens TEP entre 2016 et 2020.

Cette progression du nombre d'examens TEP entre 2019 et 2020 est surtout due à l'augmentation des TEP au ^{18}F -FDG et au ^{68}Ga (Tableau 6) :

- La TEP au ^{18}F -FDG avec une croissance de 31%.
- La TEP au ^{68}Ga -PSMA et SomaKit TOC[®] avec +125% d'examens.

Durant cette période, le nombre de caméras TEP est lui resté inchangé : 14 caméras. Cette augmentation du nombre d'examens TEP au ^{68}Ga est marquée par l'arrivée de nouveaux MRP dans de nouvelles indications, le SomaKit TOC[®] (AMM en 2019) dans le diagnostic des TNE et le PSMA-11[®] (Autorisation d'Accès Précoce fin 2018) dans le cancer de la prostate, ces deux MRP étant marqués au ^{68}Ga . Ceci permet de montrer que depuis quelques années, l'imagerie TEP est en plein essor.

	2019	2020	Taux de croissance
TEP ^{18}F -FDG	45 170	59320	31%
TEP ^{18}F -FCH	1938	2107	8,7%
TEP ^{18}F -DOPA	239	271	13,4%
TEP ^{18}F -FNa	14	5	-64%
TEP au ^{68}Ga -PSMA et SomaKit TOC [®]	240	541	125%

Tableau 6 : Taux de croissance des différents examens TEP entre 2019 et 2020.

Sur les périodes 2019 et 2020, on s'aperçoit que la majorité des examens TEP réalisés sont des TEP au ^{18}F -FDG. Effectivement, 95% des examens TEP sont des TEP au ^{18}F -FDG, ce MRP ayant de

nombreuses indications notamment dans le domaine de l'oncologie. La ^{18}F -FCH concerne 3 à 4% des examens TEP réalisés, MRP utilisé notamment dans le cancer de la prostate et dans le cancer hépatocellulaire. La ^{18}F -fluorodopa concerne quant à elle environ 0,5% des examens TEP réalisés (Tableau 7).

Bien que la TEP utilisant le ^{68}Ga soit en plein essor, on peut s'apercevoir qu'elle représente une faible proportion des examens TEP : 0,5% en 2019 contre 0,87% en 2020. Ceci peut avant tout s'expliquer par le fait que tous les centres ne peuvent pas se procurer de ^{68}Ga . En effet, cela nécessite l'achat de générateurs coûteux, l'aménagement de locaux et l'achat d'enceintes plombées supplémentaires. Il existe par ailleurs une alternative au Somakit TOC[®] en imagerie TEMP qui est l'OCTREOSCAN[®], encore bien répandu sur le territoire.

	2019	2020
Nombre d'examens TEP total	47612	62266
^{18}F FDG	94,87%	95,27%
^{18}F -CHOLINE	4,07%	3,38%
^{18}F -DOPA	0,50%	0,44%
^{68}Ga -PSMA et SomaKit TOC [®]	0,50%	0,87%

Tableau 7 : Proportion des examens TEP réalisés avec les principaux MRP.

Enfin l'enquête SFMN s'intéresse également au nombre d'examens et au nombre de cameras TEP par échantillon de population.

Ainsi, en 2020 la région Nouvelle-Aquitaine se place en 6^{ème} position au niveau national en termes d'examens TEP réalisés avec un total de 104 examens rapportés à 10 000 habitants. Le nombre national moyen d'examens TEP pour 10 000 habitants étant de 94, la Nouvelle-Aquitaine se trouve donc au-dessus (Figure 17).

De plus, avec ses 14 cameras TEP et ses 6 millions d'habitants la région Nouvelle Aquitaine compte 2,3 cameras par million d'habitants. Ces chiffres permettent largement d'expliquer le taux d'occupation des caméras et les délais d'attente pour pouvoir réaliser un examen TEP. (58–60)

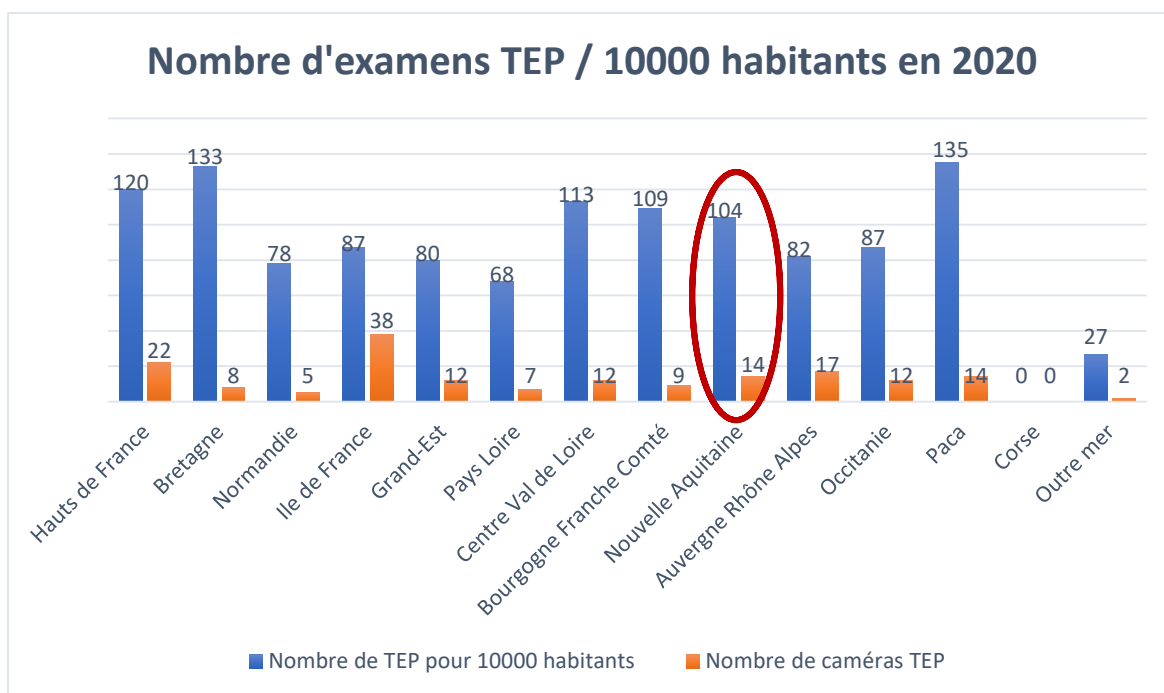


Figure 17 : Nombre d'examens TEP réalisés en 2020 sur le territoire national

C. Le Schéma régional de santé (SRS) 2018-2023 de Nouvelle-Aquitaine

1. Définitions et objectifs généraux

Après évaluation des besoins sanitaires, sociaux et médico-sociaux de la région, un Schéma Régional de Santé (SRS) est établi pour une durée de 5 ans. Il fait partie intégrante du Plan Régional de Santé (PRS) défini par l'ARS. Ce PRS détermine des prévisions d'évolution et des objectifs à atteindre pour l'ensemble de l'offre de soins et des services de santé. Il intègre également la prévention, la promotion de la santé et l'accompagnement médico-social.

Dans le cadre du SRS, les Agences Régionale de Santé (ARS) élaborent des Schémas d'implantation Régionaux voire interrégionaux d'Organisation des Soins pour certaines activités (SROS). Ce SROS comporte une évaluation de l'offre et des besoins dans le domaine de la santé et détermine une orientation stratégique pour chaque région. (61)

En ce sens, certaines activités de soins et équipements liés à la santé sont soumis à des autorisations. (Article L.6122-1 du Code de la Santé Publique (CSP)). (62)

Actuellement, d'après l'article R.6122-25 du CSP (63) relatifs aux activités de soins soumises à autorisation, la médecine nucléaire n'est pas considérée comme une activité de soin à proprement parlé.

Cependant, d'après l'article R.6122-26 du CSP (64) les équipements liés à la santé ou les équipements matériels lourds (EML) concernés sont les suivants :

- **Caméra à scintillation munie ou non de détecteur d'émission de positons en coïncidence, tomographe à émissions, caméra à positons ;**
- Appareil d'imagerie ou de spectrométrie par résonance magnétique nucléaire à utilisation clinique ;
- Scanographe à utilisation médicale ;
- Caisson hyperbare ;
- Cyclotron à utilisation médicale ;

L'activité de médecine nucléaire est donc dépendante de ces autorisations d'EML pour pouvoir fournir l'offre nécessaire à ses patients en terme de nombre de caméras autorisées.

Ces autorisations sont géographiquement limitées et font partie d'un processus de planification, qui permet de construire une offre de soins adaptée aux besoins de la population, aux caractéristiques de chaque territoire et à l'évolution des pratiques professionnelles.

L'ensemble de ces autorisations est soumis à un processus d'évaluation régulier, afin de caractériser la réponse aux besoins de santé. Elles s'intègrent donc pleinement dans le schéma régional de santé (SRS), décrivant l'organisation spatiale et quantitative des différentes autorisations, en s'appuyant notamment sur les objectifs quantifiés d'offres de soins définis dans le SROS.

De cette façon, un nombre d'autorisation sera attribué à un territoire par l'ARS, après évaluation d'un dossier de demande d'autorisation, au regard des différents éléments demandés et décrit dans le SRS.

2. Zonage du SRS de la Nouvelle Aquitaine

Un projet de zonage du SRS en Nouvelle-Aquitaine a été proposé concernant la répartition des autorisations des activités de soins et d'EML.

Chaque zone se voit définir des objectifs géographiques et financiers à atteindre afin de permettre la continuité, l'accès facilité, la qualité et l'efficacité des soins. Ce zonage prend en compte pour chaque activité de soins (et chaque EML) : les besoins de la population, l'offre existante, les évolutions scientifiques et techniques, l'effectif en professionnels de santé et leur répartition géographique.

Le découpage de la Nouvelle-Aquitaine comprend donc 13 zones de planifications territoriales correspondantes aux 13 départements. Chaque zone de planification est divisée en une zone de proximité et une zone de recours (agglomérations les plus peuplées et disposant d'une offre complète). La zone de recours se définit comme étant une « commune appartenant à un grand pôle » ou encore « commune

d'une unité urbaine offrant au moins 10 000 emplois » selon la définition de l'INSEE. Ce zonage permet d'éviter la concentration des autorisations sur la zone qui présente l'offre de soins la plus dense. Ceci vise donc à renforcer l'objectif primaire d'égalité d'accès aux soins quelle que soit la situation géographique (Figure 18). (65)

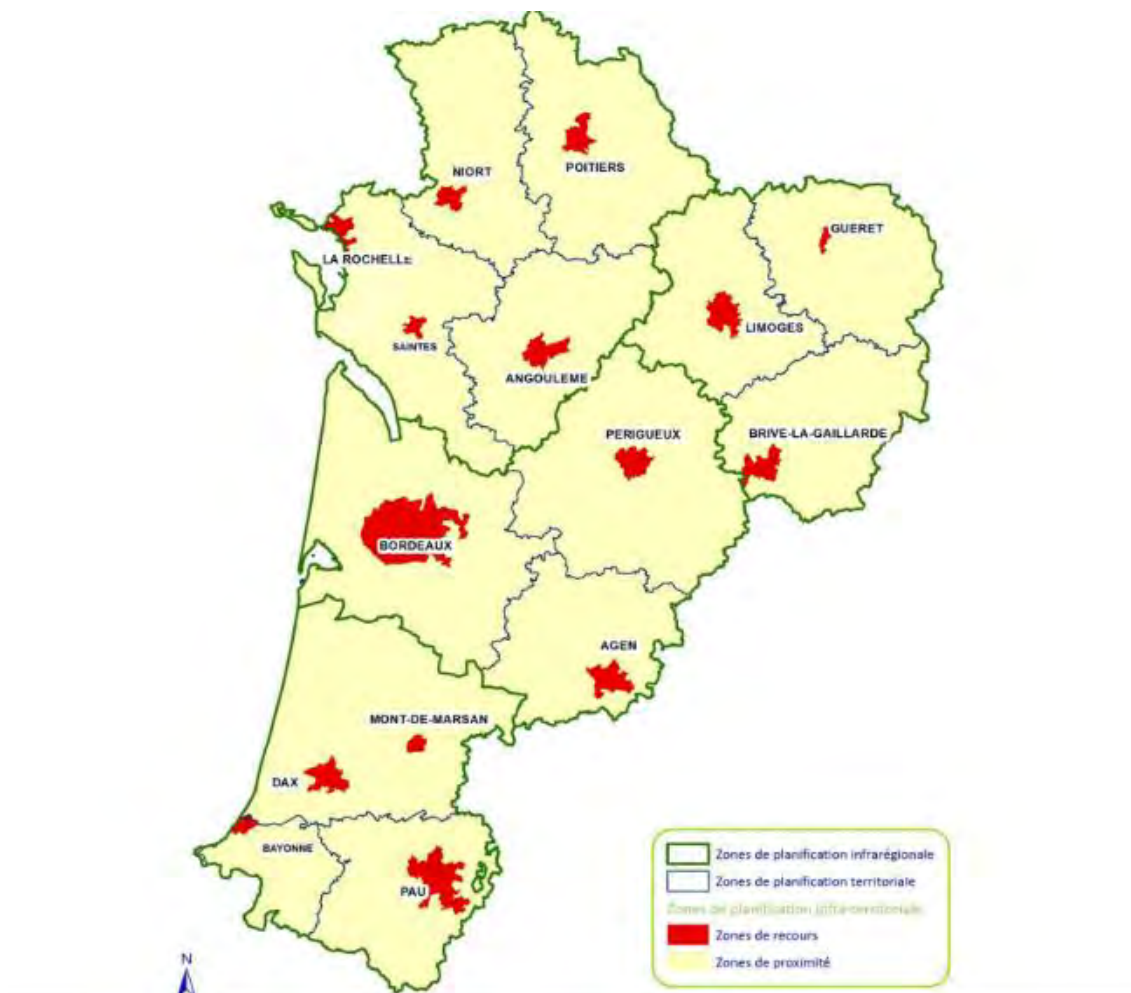


Figure 18 : Cartographie du zonage du SRS Nouvelle-Aquitaine

3. Répartition des EML de Médecine Nucléaire

Le tableau 8 ci-dessous récapitule le nombre d'EML autorisés dans la région Nouvelle aquitaine et ceux à venir d'ici la fin du SRS 2018-2023 :

Département	Sites autorisés au 31 décembre 2021	Nombre d'EML autorisés par site au 31 décembre 2021		Objectifs du SRS 2018-2023 (Révision du 02/05/2022)	
		ZTR	ZTP	ZTR	ZTP
Charente	CH Angoulême	1 TEP Scan	0	1 TEP Scan	0
Charente-Maritime	CIRI La Rochelle	1 TEP Scan	0	1 TEP Scan	0
	SELARL SINEM Saintes	1 TEP Scan		1 TEP Scan	
Corrèze	CIRTEP les Cèdres (Brive)	1 TEP Scan	0	1 TEP Scan	0
Creuse	Guéret	0	0	0	0
La Dordogne	SARL Imagerie Nucléaire Francheville (Périgueux)	1 TEP Scan	0	1 TEP Scan	0
La Gironde	CHU Haut-Lévêque	2 TEP Scan	0	2 TEP Scan	
	Institut Bergonié	1 TEP Scan		1 TEP Scan	
	Polyclinique Bordeaux Nord	1 TEP Scan		1 TEP Scan	
	Xavier ARNOZAN (XA)	1 TEP Scan*		1 TEP Scan*	
	Libourne (ZTP)		1 TEP Scan		1 TEP Scan
	Site non précisé				1 TEP IRM* ou 1 TEP SCAN de XA* + 1 TEP SCAN
Les Landes	CH Mont de Marsan	1 TEP scan	0	1 TEP Scan	0
Lot et Garonne	CH Agen-Nérac	1 TEP Scan	0	1 TEP Scan	0
Navarre-Côte-Basque	CH Côte-Basque (Bayonne)	1 TEP Scan	0	1 TEP Scan	0
Bearn et Soule	CH Pau	1 TEP Scan	0	1 TEP Scan	0
Deux-Sèvres	CH Niort (CIRI)	1 TEP Scan	0	1 TEP Scan	0
La Vienne	CHU Poitiers (GIE Positon Poitou-Charentes)	2 TEP Scan	0	2 TEP Scan 1 TEP IRM	0
Haute-Vienne	CHU Dupuytren (Limoges)	1 TEP Scan	0	2 TEP Scan 1 TEP IRM	0

Tableau 8 : Répartitions des autorisations et du nombre de caméras TEP par sites autorisés.

* TEP scanner dédié au PSMA marqué au Gallium 68, pour un nombre d'actes pré-établi et précisé dans le dossier de demande dans la prise en charge du cancer de la prostate après TEP à la ¹⁸F-FCH (négative ou douteuse). Le +1* de TEP scanner dédié au PSMA-⁶⁸Ga est exclusif du 1* de TEP IRM : les deux autorisations ne pourront être délivrées de manière concomitante.

On observe qu'au 31 décembre 2021, la région Nouvelle-Aquitaine compte 16 sites en zone territoriale de recours (ZTR) autorisés à disposer de caméras TEP, et 1 site en zone territoriale de proximité (ZTP). Un total de 19 caméras TEP est autorisé sur la région Nouvelle-Aquitaine.

On peut mettre en évidence que le département de la Creuse est totalement dépourvu de caméras TEP. Pour pallier à ce manque, des conventions inter-sites sont établies entre centres démunis et centres autorisés, afin que les patients puissent avoir accès à une prise charge identique aux zones de recours. Des journées de vacances dédiées à la Creuse sont alors mises en place sur un centre à proximité possédant une caméra TEP.

Dans le département de la Gironde, 4 TEP scanner en ZTR et 1 TEP scanner en ZTP étaient initialement autorisés. Dans le cadre d'une demande d'autorisation exceptionnelle, de prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate, la caméra TEP scanner du site de Xavier Arnosan a également été autorisée pour la réalisation d'examen TEP au ⁶⁸Ga-PSMA. Uniquement pour un nombre d'actes préétabli et précisé dans le dossier de demande

Par ailleurs, 3 sites de la région Nouvelle-Aquitaine ont obtenu des autorisations d'utilisation d'EML par l'ARS, mais ne sont toujours pas équipés en caméra TEP. Il s'agit des sites de Périgueux, Libourne et du centre d'imagerie moléculaire de Saintonges (SELARL SINEM Saintes).

Après révision du 02 mai 2022, le SRS 2018-2023 prévoit :

- Pour la Gironde :
 - o La mise en place d'une 5^{ième} caméra TEP Scan en ZTR dont le site est non identifié.
 - o Le maintien provisoire de la caméra TEP Scan du site de Xavier Arnoz dédiée au ⁶⁸Ga-PSMA, sous condition.
 - o Une autorisation de TEP IRM : en cas d'installation de cette TEP IRM, l'autorisation de la caméra TEP Scan de Xavier Arnoz ne sera pas maintenue.
- Pour le CHU de Poitiers : 1 TEP IRM.
- Pour le CHU de Limoges : 1 TEP IRM et 1 TEP Scan

Le schéma cible du PRS 2018-2023 compte donc un total de 23 caméras TEP autorisées sur l'ensemble de la région (Tableau 8). (65)

4. Demande d'autorisations des EML

Comme vu précédemment, la médecine nucléaire n'est pas considérée comme une activité de soin. Ainsi, la réglementation et les autorisations se portent essentiellement sur l'activité d'imagerie nucléaire à savoir :

- L'autorisation de détention et d'utilisation de produits ou dispositifs contenant des sources radioactives attribuée par l'Autorité de Sureté Nucléaire (ASN).
- **L'autorisation de détention et d'utilisation d'appareils électriques émettant des rayonnements ionisants**, dans lesquels on retrouve les EML attribués par l'ASN également, après validation de l'ARS selon le SROS.(66)

Les objectifs fixés par le SROS et retrouvés dans le SRS (et par conséquent dans le PRS), permettent de statuer sur ces dossiers de demande d'autorisation d'EML, déposés par les différents acteurs de l'offre de soins au cours de la durée de vie du PRS (5 ans). Ainsi, tous ces éléments permettent d'attribuer un nombre d'autorisations donné à une unité territoriale donnée.

Pour illustrer ce propos : si le SRS prévoit une seule autorisation de TEP Scan attribuée au département de la Dordogne, aucun autre centre ne pourra procéder à la mise en œuvre d'un TEP Scan durant les 5 ans. Effectivement il est impossible de facturer des actes d'imagerie TEP Scan à l'Assurance Maladie en dehors du TEP Scan autorisé.

En pratique :

Encadré par le CSP et l'ASN, le demandeur (personne physique ou morale responsable de l'activité nucléaire envisagée) doit déposer un dossier de demande d'autorisation d'EML auprès de l'autorité compétente, ici l'ARS, pour pouvoir exercer son activité. Celle-ci veillera à ce que la mise en place de l'EML permette de répondre aux objectifs du SRS.

Une fois obtenue, l'autorisation de détention d'EML est accordée pour minimum 7 ans par le directeur général de l'ARS. (67)

Si le demandeur souhaite faire perdurer son EML, une demande de renouvellement d'autorisation est nécessaire, et doit être faite au plus tard 14 mois avant la date de fin de la première autorisation. (68) Elle doit notamment contenir (Article R6122-32-1) (69) :

- L'engagement du demandeur sur le respect et le maintien des conditions d'implantations des EML, et des conditions techniques de fonctionnement fixées par arrêté ministériel.
- L'effectif médical et paramédical affecté par ce renouvellement.

- Les modifications envisagées par le titulaire, quant aux objectifs du SRS et de l'offre de soin auxquels il devra répondre dans tous les cas.

Il n'y a donc pas ici de notion de seuil de détention d'EML par site. Chaque demande d'autorisation ou de renouvellement est évaluée au cas par cas en fonction des objectifs d'offre de soins fixés dans le PRS.

Afin de combler le déficit en EML dans le domaine de la médecine nucléaire en France et d'assurer une meilleure qualité de soins tout en allégeant les procédures, une réforme des autorisations des activités de soins en médecine nucléaire a été promulguée.

D. La réforme des autorisations des activités de soins en médecine nucléaire

La réforme est définie par deux décrets et un arrêté :

- Décret n° 2021-1930 du 30 décembre 2021 relatif aux conditions d'implantation de l'activité de médecine nucléaire.(70)
- Décret n° 2022-114 du 1er février 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité de médecine nucléaire.(71)
- Arrêté du 1^{er} février 2022 fixant pour un site autorisé le nombre d'équipements de médecine nucléaire.(72)

Cette réforme sera applicable au 1^{er} juin 2023. Elle entrera ainsi en vigueur avec la révision des schémas régionaux de santé 2023-2028, qui acteront la délivrance des nouvelles autorisations d'activités de soins.

Description de la réforme et impact sur les activités de médecine nucléaire

Pour la première fois, la médecine nucléaire n'est pas seulement considérée comme une simple activité d'imagerie médicale, mais comme une activité de soin à part entière, au même titre que la chirurgie, la gynécologie ou encore la psychiatrie. Cette nouvelle activité de soin est définie dans le décret n° 2021-1930 du 30 décembre 2021 comme suit :

« L'activité de médecine nucléaire consiste en l'utilisation, dans un but diagnostique ou thérapeutique, d'un médicament radiopharmaceutique ou d'un dispositif médical implantable actif, en sources non scellées, émetteur de rayonnements ionisants, administré au patient, incluant l'utilisation d'une caméra à tomographie d'émission mono photonique ou à tomographie par émission de positons et intégrant, le cas échéant, d'autres systèmes d'imagerie ».

1. Gradation de l'activité en 2 niveaux et conditions spécifiques d'implantations

L'autorisation d'activité de médecine nucléaire sera donnée pour l'une ou l'autre des 2 mentions :

- Mention A : « lorsque l'activité comprend les actes diagnostiques ou thérapeutiques hors thérapie des pathologies cancéreuses, réalisés par l'administration d'un médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi, ou préparé conformément au résumé des caractéristiques du produit, selon un procédé aseptique en système clos ».

Pour cette mention, l'autorisation sera accordée sous condition que le titulaire possède une procédure d'urgence pour la prise en charge des patients nécessitant.

- Mention B : lorsque l'activité comprend, outre les actes relevant de la mention « A », les actes suivants :
 - Les actes diagnostiques ou thérapeutiques réalisés par l'administration d'un médicament radiopharmaceutique préparé selon un procédé aseptique en système ouvert.
 - Les actes diagnostiques réalisés dans le cadre d'explorations de marquage cellulaire des éléments figurés du sang par un ou des radionucléides.
 - Les actes thérapeutiques réalisés par l'administration de dispositif médical implantable actif.
 - Les actes thérapeutiques, pour les pathologies cancéreuses réalisés par l'administration d'un MRP.

Pour cette mention, l'autorisation sera accordée sous condition que le titulaire dispose d'un service d'hospitalisation, d'une unité de soins intensifs ou d'une unité de réanimation (sur place ou par convention) pour les patients nécessitant.

2. Conditions communes d'implantations de l'activité de soin

Quelle que soit la mention, l'autorisation d'activité de médecine nucléaire sera accordée par site géographique.

Ceci uniquement si le titulaire dispose d'au moins une caméra TEMP ou une caméra TEP. Si le titulaire ne détient que l'un de ces 2 équipements, il doit établir une convention avec un titulaire disposant de la caméra manquante, afin de faciliter l'accès aux soins des patients.

Le nombre maximal de caméras (TEMP et TEP) pour un site autorisé a été fixé à 3 par arrêté ministériel le 1^{er} février 2022.

Cette réforme retire donc les caméras TEMP et TEP du régime des autorisations des EML. Il ne s'agit donc plus d'une autorisation d'EML individuel mais d'une autorisation de plateaux techniques de

médecine nucléaire pour un site géographique donné. Le seuil fixé permet donc de faciliter toute installation d'un nouvel équipement ou le renouvellement d'un équipement.

En effet, s'il n'y a pas de dépassement du seuil, le titulaire n'a pas besoin de faire une demande d'autorisation pour une nouvelle implantation. Il informe uniquement l'ARS des caractéristiques de l'appareil avant sa mise en service.

Par ailleurs, tout dépassement du seuil devra être justifié auprès de l'ARS, par le volume des actes réalisés par le service, la situation territoriale ou encore en cas de spécialisation de l'activité. Le directeur général de l'ARS peut autoriser le titulaire à disposer d'un nombre supérieur d'équipement à celui prévu par arrêté, à condition que celui-ci possède déjà au moins une caméra TEMP et une caméra TEP (Tableau 9). (73)

Conditions d'implantation
<p>Le titulaire doit disposer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une autorisation pour un site géographique - d'une caméra TEMP ou d'une caméra TEP. <p>→ S'il ne dispose pas des 2 : convention pour recours à l'équipement manquant</p>
Nombre maximal d'EML autorisé par site
<p>Le nombre maximal d'équipements pour un site autorisé est de 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour toute installation d'un nouvel équipement, ou changement d'un équipement, qui n'aurait pas pour effet le dépassement du seuil de 3, le titulaire de l'autorisation informe l'ARS des caractéristiques de l'équipement avant toute mise en service de ce dernier. - Par dérogation, le DG ARS peut autoriser le titulaire à disposer d'un nombre d'équipements supérieur dans la limite fixée à 9. A partir de ce moment-là, le site autorisé devra avoir au moins une caméra TEMP et une caméra TEP.

Tableau 9 : Récapitulatif des conditions d'implantation d'EML après la réforme.

Ce nouveau décret facilite donc l'acquisition de nouvelles caméras à condition de respecter le seuil fixé et laisse une certaine liberté dans le changement et le renouvellement des équipements déjà en place. Ceci pourra donc être à l'origine d'une augmentation du nombre de caméras à venir dans la région Nouvelle-Aquitaine et partout sur le territoire français.

Suite à l'application du décret le 1^{er} juin 2023, le SRS devra prendre en compte les exigences et les dispositions spécifiées, au plus tard au 1^{er} novembre 2023.

E. Discussion

L'imagerie fonctionnelle occupe donc une place majeure dans la prise en charge de nombreuses pathologies. Les différents MRP fluorés sont utilisés dans de nombreuses nouvelles indications, chez une population de plus en plus vieillissante. Par ailleurs, l'approche théranostique des tumeurs neuroendocrines et du cancer de la prostate contribue à l'augmentation du nombre d'examen TEP au gallium-68.

Effectivement, on observe une augmentation croissante des demandes d'examens TEP avec une progression plus marquée depuis 3 ans. De la même façon, la consommation en MRP TEP augmente parallèlement.

Avec 104 examens TEP pour 10 000 habitants, la région Nouvelle-Aquitaine se trouve donc au-dessus de la moyenne nationale (94 examens TEP pour 10000 habitants). En ce sens, le SRS permet donc de redistribuer l'offre sur le territoire de la région Nouvelle-Aquitaine, afin de couvrir cette demande croissante et de garantir une meilleure accessibilité aux soins pour la population.

Avec la réforme des autorisations des activités de soins en médecine nucléaire à venir, la demande en examens TEP va continuer d'augmenter. La facilité d'implantation permettra d'augmenter le nombre de caméras TEP disponibles sur le territoire, et donc la prise en charge d'un plus grand nombre de patients. Les délais d'attente seront alors réduits, mais les besoins en MRP TEP seront de plus en plus conséquents. La production et l'approvisionnement devront donc être efficaces pour pouvoir satisfaire cette demande.

A l'échelle régionale, nous avons donc réalisé un état des lieux de l'offre actuelle en MRP TEP (sites de productions, fournisseurs, efficience de l'approvisionnement...) ainsi qu'un état des lieux de l'offre à venir à plus ou moins long terme.

PARTIE 3 : État des lieux de l'offre en MRP TEP : Production, approvisionnement et pipelines.

A. Au niveau national : Les principaux producteurs

Le territoire national français compte 31 cyclotrons utilisés, soit pour les applications médicales pour couvrir les besoins des caméras TEP, soit dans le domaine biomédical ou de la recherche scientifique. La figure 19, montre la cartographie des différents cyclotrons ainsi que leur utilisation.

Pour les applications médicales, on distingue des cyclotrons médicaux, des cyclotrons industriels ou encore des cyclotrons de thérapie. D'autres cyclotrons sont utilisés uniquement pour la recherche nucléaire et biomédicale. Enfin, certains cyclotrons ont une utilisation mixte, à savoir la production des MRP pour les applications médicales de routine mais encore de recherche clinique.

Sur le territoire français, les principaux industriels détenant des cyclotrons pour la production d'radionucléides à visée médicale sont Advanced Accelerator Applications (AAA) et Curium (Figure 19). Un troisième industriel PET NET Solution est présent dans la région parisienne. (32)

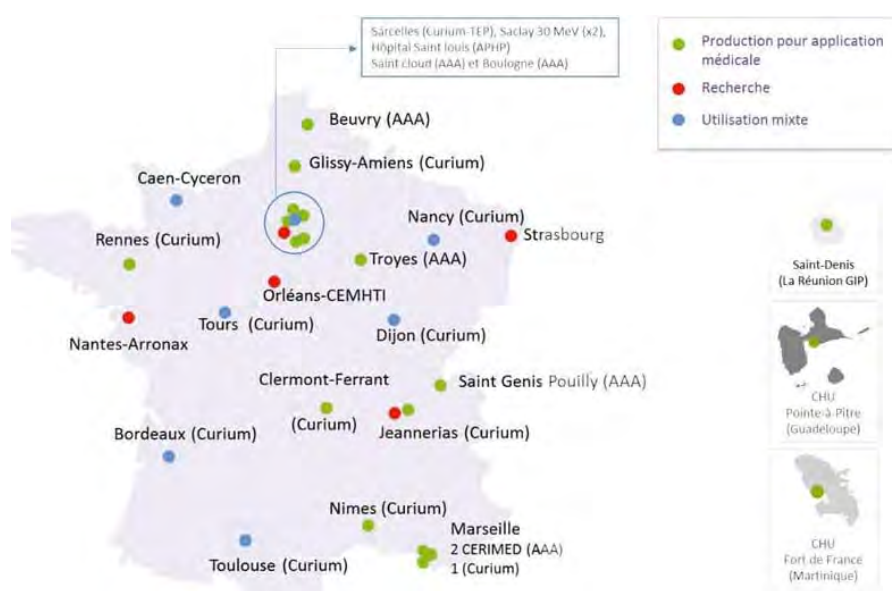


Figure 19 : Cartographie des sites de production sur le territoire Français.

1. La société Curium

Avec 32 sites de production Européens, dont 12 en France, Curium se place comme le leader dans le développement, la fabrication et la distribution des MRP. Un certain nombre de ces cyclotrons également prévus pour des activités de recherche, produisent du ^{18}F et éventuellement d'autres radionucléides de période courte (^{11}C , ^{15}O). Curium PET France, membre du groupe Curium, est spécialisé dans la production de MRP à visée diagnostique utilisés en imagerie TEP. Parmi eux on retrouve, le Flucis[®] (^{18}F -FDG), le Cisnaf[®] (^{18}F -FNa), la Dopacis[®] (^{18}F -FDOPA) et la Cischoline[®] (^{18}F -FCH) qui sont les MRP les plus utilisés, ou encore le Glucotep[®] (^{18}F -FDG), le Prostatep[®] (^{18}F -FCH) après le rachat de la société Cyclopharma.

Effectivement depuis quelques années, Curium se place dans une stratégie de rachat qui lui permet de produire des MRP comme le IASOglio[®] (^{18}F -FET), indiqué dans le diagnostic de gliomes, après l'acquisition de la société IASON. (74)

Ses nombreux sites de production lui permettent donc d'obtenir des radionucléides émetteurs β^+ (principalement le ^{18}F) utilisés dans la production des MRP en imagerie TEP. Cette prédominance sur le territoire français, et plus particulièrement dans l'Ouest, permet à Curium PET France de détenir le monopole. Cette société met également à disposition ses cyclotrons pour d'autres établissements pharmaceutiques, comme GE Healthcare, pour lequel il produit par exemple le ^{18}F -FES indiquée dans le cancer du sein.

2. La société Advanced Accelerator Applications (AAA)

AAA/Novartis participe également au programme de développement de cyclotrons pour couvrir les besoins des caméras TEP, installées ou en cours d'installation en France. Ces appareils sont définis spécialement pour produire du ^{18}F .

AAA possède 7 sites de production en France, principalement dans l'Est de la France. Elle a été rachetée par le laboratoire Novartis en 2018 et produit les principaux MRP utilisés en imagerie TEP sous les noms commerciaux suivants : GLUSCAN[®] pour le ^{18}F -FDG, FLUOROCHOL/AAACHOLINE[®] pour la ^{18}F -FCH et DOPAVIEW[®] pour la ^{18}F -FDOPA. Par ailleurs, AAA se spécialise dans la théranostique en oncologie : elle développe et produit des MRP pour la thérapie ciblée et l'imagerie de précision. (75)

3. La société GE Healthcare

GE Healthcare est le groupe industriel numérique mondial en termes de technologies notamment dans le domaine de l'imagerie médicale avec la production de caméras médicales, ou encore de

cyclotrons. Il est également très présent en recherche et développement de MRP utilisés en imagerie TEP. Cependant, GE ne possède pas encore de sites de production d'émetteurs β^+ en France. La société Curium PET France, implantée majoritairement sur le territoire, assure donc la production des MRP d'imagerie TEP développés par GE Healthcare (^{18}F -FES). (76)

4. La société Pet Net

Siemens Healthineers PETNET Solutions possède 47 sites de production au niveau mondial. Cette société est présente dans la région parisienne avec une implantation de 2 cyclotrons, permettant d'approvisionner les centres de médecine nucléaire dans un rayon de 300 km. Ces cyclotrons permettent également la production des MRP d'imagerie TEP suivants : le ^{18}F -FDG, le ^{18}F -FNa et le RADELUMIN® (ou ^{18}F -PSMA-1007). Ce dernier est accessible par autorisation d'accès précoce depuis mai 2022, pour un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate. (77)

B. Zoom sur la Région Nouvelle Aquitaine

1. Enquête régionale sur l'approvisionnement en MRP TEP en Nouvelle Aquitaine

1.1 Contexte et objectif de l'enquête

La société Curium PET France possède donc le monopole en termes de production de radionucléides émetteurs β^+ et de MRP TEP dans l'Ouest du territoire français. La région Nouvelle-Aquitaine (NA) est donc essentiellement approvisionnée par cet établissement pharmaceutique. Avec l'augmentation du nombre d'exams TEP, les nouveaux MRP à venir, le nouveau décret sur les EML et les différents problèmes d'approvisionnement que nous rencontrons au niveau local, se pose donc la question d'une offre suffisante pour approvisionner tous les centres de la région. Il nous a donc semblé opportun de réaliser une enquête pour pouvoir évaluer la situation au niveau du territoire de la Nouvelle Aquitaine.

Dans le cadre de cette thèse, une enquête a donc été menée auprès des centres de Médecine Nucléaire (MN) possédant au moins 1 caméra TEP sur la région Nouvelle-Aquitaine. L'objectif de ce travail a été de réaliser un état des lieux sur 3 ans, de 2019 à 2021, de l'activité TEP et de l'approvisionnement en MRP TEP sur la région.

1.2 Matériel et méthode

L'enquête a été diffusée sous forme d'un questionnaire. Nous avons ciblé les services concernés puis choisi le mode de diffusion du questionnaire ainsi que les modalités de réponses.

a. Rédaction du questionnaire

L'enquête se présente sous forme d'un formulaire « googleform » (questionnaire informatisé), validé par trois radiopharmaciens avant sa diffusion.

La majorité des items sont rédigés sous formes de questions à choix multiple (QCM) afin d'obtenir des réponses standardisées et comparables entre elles. Cette forme de questions permet d'optimiser le temps nécessaire pour répondre à l'enquête. Cependant une partie rédactionnelle a été nécessaire pour certaines questions permettant au centre de donner des réponses argumentées ou plus complètes.

Intitulée « Médicaments radiopharmaceutiques TEP en Nouvelle-Aquitaine : Utilisation, approvisionnement et déploiement ? », cette enquête comporte 38 questions articulées en 4 parties.

La première partie correspond aux généralités : Nom du centre répondeur et contact, statut du centre répondeur (Centre Hospitalier Universitaire, Centre Hospitalier, etc...) public ou privé.

La seconde partie de l'enquête s'est intéressée à l'activité TEP globale des centres de Médecines Nucléaires à savoir :

- Le nombre de caméra TEP par service et leur utilisation (recherche/clinique) : Question rédactionnelle.
- Les examens TEP réalisés : ^{18}F -FDG, ^{18}F -FCH, ^{18}F -FDOPA, ^{18}F -FNa, ^{18}F -FES, autres : QCM.
- Le nombre de doses commandées pour chaque type d'examen : Question rédactionnelle.
- Les perspectives d'évolution du nombre de caméra TEP à plus ou moins long terme : QCM

Ceci a notamment permis de mettre en évidence la consommation globale des principaux MRP TEP utilisés pour chaque centre.

La troisième partie de l'enquête s'est portée principalement sur les modalités d'approvisionnement en MRP TEP et sur les problèmes rencontrés. Les informations recueillies sont des précisions sur :

- Les principaux fournisseurs de MRP : QCM.
- La situation géographique des cyclotrons principaux et des back-up : QCM.
- Les causes et impacts des problèmes d'approvisionnement : QCM

- La quantification du nombre de journées et d'exams TEP impactés par les problèmes d'approvisionnement : Question rédactionnelle.

Enfin la quatrième partie est composée de deux questions :

- Une question rédactionnelle permettant aux centres de donner leur avis :
 - Sur la production monocentrique de ces MRP TEP en NA.
 - Sur la nécessité d'implantation d'un cyclotron supplémentaire.
- Une question à choix multiple permettant de savoir si les centres utilisent des MRP TEP non fluorés dont le radionucléide est issu cette fois d'un générateur et non plus d'un cyclotron. Le générateur étant, rappelons-le, disponible sur place dans le service de médecine nucléaire.

b. Sélection des services concernés

Les centres répondus concernés par cette enquête ont été sélectionnés selon un critère : posséder au moins une caméra TEP au sein de leur service. Le SRS de Nouvelle-Aquitaine a permis de les sélectionner, en identifiant ceux disposant d'une autorisation d'EML concernant ces caméras depuis décembre 2017. L'Agence Régionale de Santé de NA a également été sollicitée, afin de confirmer la bonne sélection des centres au moment de la réalisation de l'enquête. Nous avons donc sélectionné treize centres pour répondre à cette enquête.

c. Modes de diffusion du questionnaire

La première diffusion a été effectuée en mai 2022, par courrier électronique adressé aux radiopharmaciens, mais aussi aux médecins nucléaires lorsque leurs adresses étaient disponibles. Le cas échéant, le secrétariat des services de MN a été directement sollicité par mail ou par téléphone, pour obtenir les adresses électroniques manquantes. Un groupe de travail (GT) entre l'ARS et des médecins nucléaires de NA a été créé en amont de ce travail. Son objectif est d'identifier les problématiques rencontrées par la MN sur le territoire régional, et de proposer des axes de travail pour la révision du PRS 2023-2028. Après avoir participé à une des réunions de ce GT, les adresses électroniques des collaborateurs présents ont été demandées.

Une liste de diffusion a donc été créée et un mail groupé a été envoyé, en décrivant brièvement les objectifs de l'enquête et l'importance des réponses attendues.

De nombreuses sollicitations téléphoniques ont été nécessaires afin d'obtenir des réponses à ce questionnaire, et pouvoir faire avancer notre réflexion. Malgré cela, le nombre de réponses est resté

faible. Des relances nominatives par courrier électronique ont donc été adressées à chaque radiopharmacien, afin d'établir un contact personnalisé, espérant ainsi susciter un intérêt pour cette enquête. Au début du mois de septembre 2022, nous avons finalement obtenu un nombre total de 12 réponses sur les 13 sites sollicités.

d. Traitement des réponses et analyse des données

Les réponses des centres ont été analysées au fur et à mesure. En cas de questions ou de précisions supplémentaires, nous avons contacté rapidement le service concerné à condition qu'il ait accepté de l'être. Afin d'extraire les données de ce questionnaire, nous avons organisé et classé les réponses sous forme d'un tableur Excel.

Sur les 12 centres répondeurs, 7 centres proviennent du secteur public, 2 du secteur privé et 3 centres du secteur public/privé.

Les différents statuts retrouvés sont les suivants :

- Les CHU : Centres Hospitaliers Unniversitaires : Public
- Les CH : Centres Hospitaliers : Public
- Les CLCC : Centres de Lutte Contre le Cancer : Privé
- Les GIE : Groupes d'Intérêt Economique : Privé / Public
- Les CLMN : Centres Libéraux de Médecine Nucléaire : Privé

Ils se répartissent de la façon suivante :

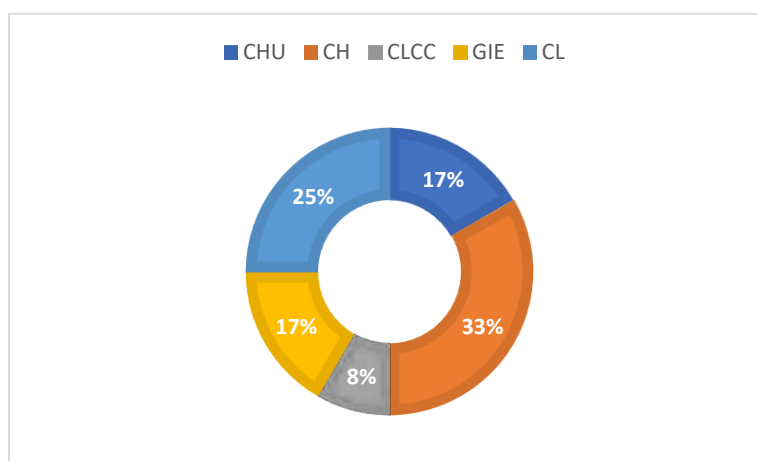


Figure 20 : Statut des centres répondeurs de MN possédant au moins une caméra TEP.

L'accès à certains MRP va dépendre de la stratégie médico-économique du centre. Ainsi, l'appartenance à une structure privée ou publique pourrait permettre d'expliquer la stratégie d'achat. Ceci n'a cependant pas été évalué au cours de ce travail.

1.3. Résultats : réponses au questionnaire

Parmi les 12 centres répondeurs, 1 centre n'a répondu qu'à deux questions, celle concernant le statut public ou privé de l'établissement et celle sur le cyclotron principal d'approvisionnement. La réponse du cyclotron principal a toute son importance pour estimer la capacité de production d'un site, nous avons donc intentionnellement décidé d'inclure ce centre pour cette question. Concernant les autres questions, le centre a été exclu des analyses. On considère donc 11 centres répondeurs pour la plupart des questions.

Répartition du nombre de centre de MN réalisant les principaux examens d'imagerie TEP :

Les réponses possibles étaient les MRP fluorés disposant d'une AMM et d'un agrément aux collectivités, à savoir : ^{18}F -FDG, ^{18}F -FCH, ^{18}F -FDOPA, ^{18}F -FNa, ^{18}F -FES, ou autres.

Les deux examens TEP les plus pratiqués, dans les centres de Médecine Nucléaire interrogés sont la TEP au ^{18}F -FDG et la TEP au ^{18}F -FCH puisque les 11 centres répondeurs réalisent ces deux examens. La ^{18}F -FDOPA est le 3^{ème} examen TEP le plus couramment pratiqué avec 6 centres utilisateurs sur les 11 centres répondeurs. Le ^{18}F -FNa reste encore utilisé avec 3 centres utilisateurs. La ^{18}F -FES, quant à elle, est actuellement utilisée par deux centres depuis l'obtention de son agrément aux collectivités en 2021, un autre centre envisage une utilisation d'ici la fin de l'année. (Figure 21).

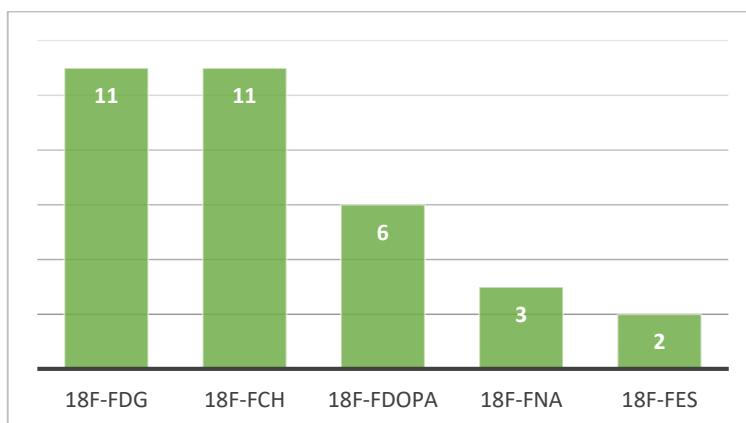


Figure 21 : Nombre de centre de MN réalisant chaque type d'examen proposés.

Ces résultats sont confortés par les données recueillies lors des enquêtes SFMN et présentés dans le chapitre 2 de cette thèse.

Parmi les centres répondants, tous disposent d'une seule caméra TEP à l'exception d'un CHU qui possède 2 TEP scanner pour la routine clinique, et une TEP scanner dédiée pour la recherche clinique.

Évolution du nombre de doses commandées par MRP entre 2019 et 2021

Onze réponses (sur 13 attendues) ont été obtenues pour cette question. Parmi elles, une réponse a été exclue de l'analyse par manque de données pour 2019 et 2020 pouvant rendre les résultats non représentatifs de l'évolution des consommations.

Les données analysées permettent de montrer pour cet échantillon de réponses, une augmentation du nombre de doses commandées entre 2019 et 2021 d'environ 41% pour la ^{18}F -FDOPA, et de 13% pour le ^{18}F -FDG. Par ailleurs, le nombre de doses de ^{18}F -FCH commandées a lui diminué de 9,3 % entre 2019 et 2020 pour finalement ré-augmenter de 5,7% en 2021 (Figure 22).

Il est à noter que 1 des centres répondants dispose d'une caméra TEP depuis juillet 2021 seulement, ce qui accroît les besoins en MRP de la région pour cette année et celles à venir.

L'évolution sur 3 ans du nombre de doses commandées par MRP est corrélée à l'évolution du nombre d'examens TEP. Cette étude a permis de montrer une nette augmentation de la consommation pour ces MRP parmi les centres répondants. Cette analyse n'est cependant pas une représentation exacte de la situation en Nouvelle-Aquitaine. En effet, nous notons un manque de données pour 1 centre ayant donc été exclu et une absence de réponse de 2 autres centres.

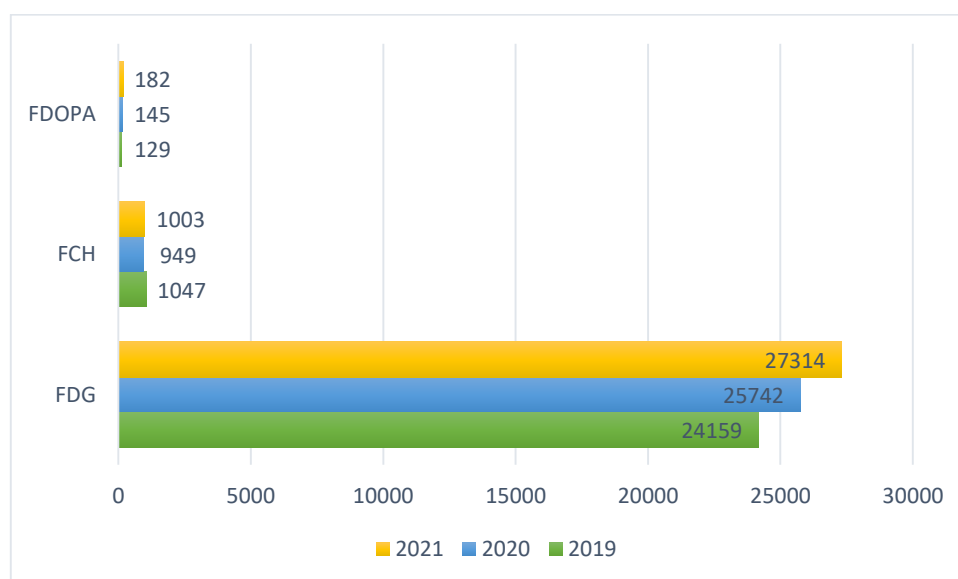


Figure 22 : Nombre de doses commandées sur 3 ans pour les 3 principaux examens TEP.

Le nombre de doses commandées pour la TEP ^{18}F -FNa tend à diminuer, ainsi que le nombre de centres utilisateurs. Effectivement, en 2019, 3 centres sur 11 commandaient ce MRP. Il ne reste désormais que 2 centres utilisateurs.

Depuis son agrément aux collectivités la TEP au ^{18}F -FES est réalisée dans 2 des centres répondeurs avec trois doses commandées en 2021 (Tableau 10). Un autre centre prévoit son utilisation d'ici la fin de l'année 2022.

	2019	2020	2021
Doses de ^{18}F -FNa	9	3	2
Doses de ^{18}F -FES	0	0	3

Tableau 10: Nombre de doses de ^{18}F -FNa et de ^{18}F -FES commandées entre 2019 et 2021.

Identification des principaux sites fournisseurs de MRP TEP:

Comme vu précédemment, Curium PET France est la société la plus implantée dans le Sud-Ouest du territoire Français. Nous avons cependant volontairement proposé dans nos choix de réponses les autres sociétés implantées en France afin de connaître exactement les marchés pour chacun des centres.

Les propositions faites étaient donc : Curium, GE Healthcare, AAA, « Autres » avec une réponse libre pour ce dernier item. Plusieurs choix étaient possibles.

D'après les réponses obtenues, les 11 centres répondeurs sont donc en marché unique avec la société Curium PET France.

Situation géographique des cyclotrons utilisés pour la production des MRP commandés :

Afin de savoir par quel site les services de Médecine Nucléaire étaient approvisionnés, nous nous sommes aidés de la cartographie des cyclotrons. Nous avons pu proposer les différents sites de production de Curium PET France sur la Nouvelle-Aquitaine. Par ailleurs nous avons également proposé les cyclotrons des régions avoisinantes à savoir :

- l'Occitanie avec les sites de Toulouse et Nîmes,
- la région Centre Val de Loire avec le cyclotron de Tours
- la région Auvergne-Rhône Alpes avec le site de Clermont-Ferrand
- la Bretagne avec le site de Rennes
- la Bourgogne Franche Comté avec le site de Dijon
- la région PACA avec les sites Marseillais de Curium mais également de AAA

Ce QCM comportait également un item « Autres » à réponse libre permettant aux centres de rajouter un site de production utilisé autre que ceux déjà cités.

Une première question portait sur la localisation du cyclotron principal d’approvisionnement. Une seconde question permettait de voir quels étaient les « back-up » possibles, en cas de d’impossibilité pour le cyclotron principal de fournir les MRP. Nous avons obtenu 12 réponses pour cette question.

Pour 7 centres sur 12, le cyclotron principal est le site de Bordeaux. Le temps de trajet entre le cyclotron et les centres utilisateurs est assez réduit pour 3 des centres répondeurs car ils se situent dans l’agglomération de Bordeaux. Les 4 autres centres se situent en moyenne à 1h45 (minimum 1,5h et maximum 2h) du site de production.

Pour 4 centres sur 12, le cyclotron principal se situe en Occitanie sur le site de Toulouse. Si on s’intéresse au temps de trajet, Toulouse se situe à 2h15 en moyenne des centres demandeurs (minimum 1,5h et maximum 3h). Parmi ces 4, un centre utilise également Tours comme site de production principal avec un temps de trajet évalué à 3h en conditions normales de circulation.

Pour 1 centre sur 12, correspondant au centre volontairement non exclu pour cette question, le site d’approvisionnement principal est Tours. Le temps de trajet en condition normale de circulation est ici estimé à 1h15.

➔ Les deux cyclotrons les plus utilisés en première intention sont donc celui de Toulouse et de Bordeaux.

En ce qui concerne les cyclotrons dit de « back-up » utilisés, 100% appartiennent au groupe Curium PET France, aucun n’appartient au groupe AAA. De plus, Le site de Bordeaux est le cyclotron le plus utilisé et ce même en seconde intention, suivi des sites de Toulouse et de Tours (Figure 23). Le site de production de Rennes apparaît en 4^{ième} position avec une utilisation secondaire de 15%, suivi de Nîmes (9%) et de Dijon (3%). Les sites de production de Marseille et de Clermont-Ferrand ne sont utilisés par aucuns des centres répondeurs.

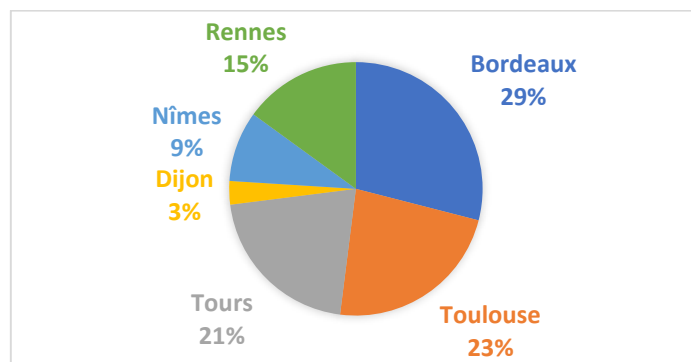


Figure 23 : Répartition des sites de production Curium dit « Back-up ».

Il est à noter que les temps de trajets entre le site de production « Back-up » et le centre demandeur, peut aller jusqu'à 5h en condition normale de circulation, après l'analyse des itinéraires.

Nombre de doses de ^{18}F -FDG commandées en 2021 par les différents centres sur le cyclotron de Bordeaux :

Le ^{18}F -FDG est le MRP utilisé de façon quotidienne par les services de Médecine Nucléaire mais également le MRP produit chaque jour par les industriels.

Nous nous sommes donc intéressés aux nombres de doses nécessaires au quotidien pour pouvoir approvisionner tous les centres utilisateurs. Il est à noter qu'un cyclotron industriel permet de produire environ une centaine de doses de ^{18}F -FDG par jour, et que les besoins tendent à augmenter. Il nous a donc semblé judicieux de calculer le nombre de doses nécessaires pour les besoins en caméras TEP pour les centres approvisionnés par le cyclotron de Bordeaux.

Comme vu précédemment, sur 12 centres répondeurs, 7 centres sont approvisionnés par Bordeaux en tant que cyclotron principal. Le nombre de doses de ^{18}F -FDG commandées sur 2021, a été rapporté au nombre de doses moyennes commandées par jour.

Le besoin journalier est donc estimé à 79 doses pour le cyclotron de Bordeaux. Par ailleurs une variable entre en jeu, car un centre n'a pas répondu au questionnaire : il n'est pas exclu que ce dernier soit approvisionné par le cyclotron de Bordeaux. Ce centre disposant d'une seule caméra TEP, il faudrait ajouter un nombre approximatif de 10 doses commandées, en cas de temps caméra optimisée.

Le nombre de doses de ^{18}F -FDG nécessaire aux besoins des caméras TEP des centres approvisionnés par Bordeaux, est donc proche de la centaine de doses pouvant être produites par un cyclotron industriel.

A ce nombre de doses, doivent s'ajouter les doses commandées pour les autres MRP fluorés, généralement produits 1 ou 2 fois par semaine. Les MRP produits en sous-traitance pour les autres sociétés doivent également entrer en compte ainsi que les nouveaux MRP à venir.

Causes et impacts des problèmes d’approvisionnements :

Le CHU de Bordeaux a été confronté à des problèmes d’approvisionnements récurrents ces deux dernières années, entraînant de nombreuses répercussions sur la prise en charge des patients. Il nous a donc semblé intéressant de savoir si les autres centres étaient impactés, d’identifier les causes quand ces dernières étaient communiquées, et d’évaluer l’impact organisationnel des problèmes d’approvisionnement.

Les causes :

Les propositions faites étaient : Panne, Lot non valide, maintenance du cyclotron, contamination atmosphérique (particulaire...), « Autres » pour élargir les réponses possibles.

Cette question a obtenu une réponse de 10 centres sur 11 et l’origine du problème a bien été communiquée par l’industriel.

Parmi eux, 4 dépendent du cyclotron principal de Toulouse et 6 de celui de Bordeaux. La principale cause mise en évidence est la panne du cyclotron pour les 10 centres répondeurs. La contamination atmosphérique concerne uniquement le cyclotron de Bordeaux. Pour 4 centres sur 10 dont 3 approvisionnés par Toulouse, des lots non valides sont à l’origine d’un problème d’approvisionnement. (Tableau 11).

Causes identifiées	Nombres de centres ayant désigné la cause
Panne	10
Contamination Atmosphérique	6
Lot non valide	4
Maintenance	3
Autres	0

Tableau 11 : Répartition des principales causes de problèmes d’approvisionnements.

Enfin pour 3 des centres répondeurs, la maintenance du cyclotron est également à l’origine de problèmes d’approvisionnement et concerne uniquement le cyclotron de Bordeaux.

Impact des problèmes d’approvisionnements :

- Nombres de journées impactées sur 2020, 2021 et 2022 :

Cette question a reçu 7 réponses parmi les 11 centres répondeurs. Deux centres appartenant au même GIE ont mutualisé leur réponse. Le centre ayant 2 sites de production principaux (Toulouse et Tours) a répondu sans distinction du site de production. (Tableau 12).

- En 2020, parmi les 7 centres répondeurs, 2 n'ont pas tracé les données. Le nombre de jours impactés sur l'année a varié de 0 à 27 jours en fonction des services de Médecine Nucléaire, avec des problèmes provenant plutôt du cyclotron de Toulouse.
- En 2021, 7 centres ont répondu. Le nombre de jours impactés varie de 3 à 24 jours sur l'année avec cette fois ci des problèmes sur les deux sites principaux de production.
- En 2022, 7 centres ont répondu avoir entre 2 et 25 jours impactés dans l'année. Les problèmes concernaient également les deux sites principaux de production.

Centre répondeur	Cyclotron principal	Nombre de jours impactés		
		2020	2021	2022 *
Centre 1	Toulouse / Tours	27	14	11
Centre 2	Toulouse	15	12	7
Centre 3	Bordeaux	-	24	25
Centre 4	Bordeaux	0	3	2
Centre 5	Bordeaux	-	15	17
Centre 6 et 7	Bordeaux	5	5	5

* : Le recueil de données comprend la période de janvier à la fin du mois d'août

Tableau 12 : Nombres de jours impactés par les problèmes d'approvisionnement entre 2020 et 2022.

Les problèmes d'approvisionnement concernent donc les deux sites de production principaux. Il est à noter que les centres approvisionnés par Bordeaux ne semblent pas être impactés de la même manière. En effet, certains centres semblent être plutôt préservés.

- Proportion d'examens TEP impactés sur 2020, 2021 et 2022 :

Sept centres sur 11 ont répondu à cette question (mêmes centres répondeurs que pour le nombre de jours impactés).

Il a été demandé aux centres d'exprimer le pourcentage d'examens patients TEP affectés par les défauts d'approvisionnement sur une année, sans possibilité de « back-up » par un cyclotron secondaire. Ainsi que, la proportion d'examens patients TEP affectés sur une année malgré la présence d'un « back-up » pour maintenir l'approvisionnement. (Tableau 13).

	Sans possibilités de « back-up »	Avec utilisation du Back-up
% moyen d'examens TEP impactés (tous centres confondus)	2,5%	1,5%

Tableau 13 : Proportion d'examen TEP affectés avec possibilité ou non de « back-up ».

L'impossibilité de « back-up » (planning de livraison complet pour le cyclotron secondaire, horaire de production dépassé...) amène donc à un défaut total de livraison en MRP pour le service demandeur, et à une annulation de tous les rendez-vous prévus de la journée. Le pourcentage moyen d'examen TEP impactés par un défaut d'approvisionnement est de 2,5 %, tous centres confondus.

La possibilité de « back-up » amène les centres à se faire approvisionner par un cyclotron secondaire, entraînant souvent des retards de livraison et un impact sur la PEC des patients. Avec la mise en place d'un « back-up » efficace, le pourcentage moyen d'examens TEP impactés sur une année est d'environ 1,5%, tous centres confondus.

- Impact sur la prise en charge (PEC) des patients :

Dix centres sur 11 ont répondu à cette question. Ils déplorent tous des annulations de rendez-vous et des retards importants de prise en charge des patients. Afin d'assurer malgré tout une continuité des soins, 6 centres répondants ont déclarés avoir diminué les doses injectées aux patients pour pouvoir maintenir le planning journalier (Tableau 14).

Impact	Nombre de centres répondants par propositions
Annulation RDV	10
Retard de PEC	10
Diminution doses injectées	6
Autres	0

Tableau 14 : Impact d'un défaut d'approvisionnement sur la PEC des patients.

- Impact sur l'organisation au travail :

Huit centres sur 11 ont répondu à cette question. Plusieurs réponses étaient possibles. Les MRP TEP utilisés sont généralement livrés dans des flacons multidoses protégés par des pots plombés. Le prélèvement des doses unitaires se fait le plus souvent via des automates afin de garantir une radioprotection du personnel. Chaque flacon contient une activité en radionucléide exprimés en MBq dans un volume connu. Lors de problème de fabrication et de mise en place d'un cyclotron « back-up » plus éloigné, les flacons ont souvent une activité volumique plus faible. Ceci amène les centres de Médecine Nucléaire à recevoir plusieurs pots dans la journée pour couvrir leur besoin en MRP TEP. Ces changements augmentent également l'utilisation de consommables : gants, tubulures, compresses, kit de prélèvement, kit d'injection patient, etc.

Les résultats sont représentés dans le tableau 15 ci-dessous :

Impact	Nombre de centres répondeurs par propositions
Changement de pot plus fréquent	5
Utilisation de consommable supplémentaire	4
Dilution plus fréquente	2
Augmentation du temps de travail	3
Réorganisation des équipes	5
Augmentation du stress au travail	4
Autres	0

Tableau 15 : Impacts d'un défaut d'approvisionnement sur l'organisation au travail.

Une fréquence augmentée dans les changements de pots est observée entraînant ainsi des surcoûts (non évalués dans ce travail) en termes de consommables utilisés. Par ailleurs une réorganisation des équipes est majoritairement observée entraînant ainsi une augmentation du stress au travail.

Vers le déploiement d'un nouveau cyclotron

Pour finaliser cette enquête, nous avons demandé l'avis des centres répondeurs sur le système d'approvisionnement en MRP TEP et le monopole pharmaceutique en Nouvelle-Aquitaine.

Sept centres sur 11 ont répondu.

Parmi eux, 3 sont principalement approvisionnés par le cyclotron de Toulouse :

- Un centre se dit être satisfait de ce système d'approvisionnement. Il décrit une organisation souple et des pannes trop rares pour avoir un réel impact sur les activités.
- Un centre, dont le cyclotron se trouve à 3h de route, déplore le temps de trajet et des cyclotrons « back-up » également trop éloignés.
- Le dernier centre souligne un système « back-up » efficace, mais l'absence de mise en concurrence du fournisseur ne permettrait pas d'optimiser les marchés en termes de prix et de conditions d'approvisionnement.

Les 4 autres centres répondeurs sont approvisionnés par le cyclotron de Bordeaux :

- Un centre appartenant à l'agglomération Bordelaise déplore des pannes de plus en plus fréquentes du cyclotron, et des « back-up » trop éloignés. Il souligne également la difficulté pour le service de se réorganiser, compte tenu des plannings déjà très chargés.
- Un autre centre met en évidence le problème d'absence de concurrence et du monopole pharmaceutique dans cette région. Par ailleurs, la communication des problèmes d'approvisionnement arrive parfois trop tardivement.

- Deux autres centres s'accordent à dire qu'ils rencontrent des difficultés importantes, quant à la dépendance du site de production principal et des « back-up » bien trop éloignés.

Au vu de l'offre actuelle et des problèmes existants mais également de l'augmentation de l'activité TEP, de la diversité des indications et de la multiplication des MRP disponibles, nous les avons questionnés sur la nécessité d'implantation d'un nouveau cyclotron pour améliorer la réponse à leurs besoins.

Huit centres sur 11 ont répondu à la question et sont tous favorables à l'implantation. Les arguments sont les suivants :

- L'augmentation importante de l'activité TEP.
- L'augmentation des besoins en ^{18}F -FDG impacte fortement la production des autres MRP TEP (^{18}F -FCH, ^{18}F -FDOPA, ...), entraînant ainsi des retards de prise en charge patient et une augmentation des délais pour ces examens.
- Les MRP à venir, viendront s'ajouter à la production actuelle.
- Un cyclotron à équidistance de chaque centre de Médecine Nucléaire diminuerait les temps de trajets et faciliterait l'approvisionnement au vu de l'augmentation d'activité TEP
- L'arrivée de nouvelles caméras TEP va augmenter les besoins en MRP et donc la production.
- Augmenter les sites de production et ouvrir à la concurrence entraînerait moins de dépendance et plus de fluidité dans l'approvisionnement.

Utilisation de MRP TEP non fluorés, émetteurs β^+ non produits par cyclotron

La dernière question s'intéresse aux MRP dont l'émetteur β^+ n'est pas produit par un cyclotron, et dont la production journalière n'est pas dépendante d'un industriel. Il s'agit là, de MRP dont la production est assurée par un générateur présent au sein même du service de Médecine Nucléaire. Les radionucléides concernés sont les suivants :

- Le ^{68}Ga , utilisé notamment dans le diagnostic des TNE (SomaKit-TOC[®] ou ^{68}Ga -édotréotide) et du cancer de la prostate (^{68}Ga -PSMA-11).
- Le ^{82}Rb , désormais accessible en France, pour la prise en charge diagnostique de patients atteints de pathologies coronariennes.

L'enquête s'intéresse ici à l'utilisation des MRP suivants : ^{68}Ga -PSMA-11, SomaKit-TOC[®], Chlorure de ^{82}Rb , Autres (pour élargir les réponses possibles).

Seulement 4 centres sur 11 ont répondu à cette question. Trois centres utilisent le ^{68}Ga -PSMA-11 et le SomaKit-TOC[®]. Le Chlorure de ^{82}Rb n'est lui, pas encore utilisé.

1.4. Discussion

La mise en évidence de l'augmentation du nombre d'exams TEP par la SFMN, et l'augmentation du nombre de doses commandées observées dans notre enquête, sont en adéquation quant à l'utilisation des différents MRP TEP. Il y a donc une augmentation des besoins.

On observe par ailleurs un monopole pharmaceutique, concernant la production des MRP en Nouvelle-Aquitaine, avec notamment deux cyclotrons principaux d'approvisionnement à savoir le site de Bordeaux et le site de Toulouse. Hormis les 3 centres présents sur l'agglomération Bordelaise et à proximité du cyclotron, la plupart se situent à un temps de trajet pouvant aller jusqu'à 3h de leur site de production principal. Le trafic routier est donc un facteur important, pouvant impacter l'efficacité des livraisons.

De plus, une défaillance du système d'approvisionnement a été mise en évidence sur les différents cyclotrons principaux associée à des pannes. On note également plusieurs maintenances du cyclotron de Bordeaux ayant entraîné des problèmes d'approvisionnements. Ces maintenances font suite à des défaillances multiples observées au cours de son utilisation et dont certaines ont mené à des pannes. Il est à noter que le cyclotron de Bordeaux a été particulièrement impacté par des problèmes de production ces derniers mois.

Par ailleurs, pour ce cyclotron, notre enquête montre que les besoins journaliers en ^{18}F -FDG avoisine les 80 doses. Ceci sans compter les doses des autres MRP produits. La question de la capacité de production actuelle, mais également à venir, se pose et inquiète.

Après avoir contacté les représentants de Curium PET France, il semblerait que le cyclotron de Bordeaux entre dans le cadre d'une démarche d'amélioration du site, en termes de performance, de capacité de production (130 doses journalières annoncées) et de qualité de production (changement des enceintes de production et formation du personnel).

Les impacts d'un problème d'approvisionnement ne sont pas sans conséquences pour les services de Médecine Nucléaire. Des systèmes de « back-up » relativement efficaces sont donc mis en place dès que possible, mais augmentent encore les temps de trajet. Les retards de livraisons engendrés, entraînent des retards de prise en charge patients et parfois l'obligation d'annuler et de reporter les rendez-vous sur des caméras TEP déjà saturées. Dans ce contexte, et afin de maintenir les prises en charge, les services sont amenés à diminuer les activités administrées et à augmenter le temps de passage caméra perturbant ainsi toute l'activité du service sur la journée.

L'augmentation de la demande entraînera-t-elle une surcharge des cyclotrons déjà existants ? La question de la capacité de ces cyclotrons à approvisionner dans de bonnes conditions, tous les centres de Médecine Nucléaire disposant de caméra TEP, se pose donc également. Ouvrir à la concurrence et

développer de nouveaux sites de productions serait pour la majorité des services un moyen de palier à cette augmentation des besoins et de faciliter l'approvisionnement.

A tout cela s'ajoute une augmentation à prévoir du nombre de caméras TEP sur la région Nouvelle-Aquitaine, après révision du SRS. La demande en examens TEP ne cessera donc d'augmenter au fil des années où l'offre sera également plus importante, avec l'arrivée sur le marché de nouveaux MRP TEP. Ces derniers permettant des diagnostics de plus en plus fins et dans de nouvelles indications.

Par ailleurs on voit se développer de nouvelles activités TEP moins dépendantes des industriels. En effet, de nouveaux MRP TEP n'étant plus produits par des cyclotrons, mais par des générateurs présents sur site, arrivent sur le marché.

Une seconde enquête a donc été menée auprès des 13 mêmes centres de Médecine Nucléaire, afin d'évaluer leur stratégie de prise en charge diagnostique avec l'arrivée à plus ou moins long terme de tous ces nouveaux MRP.

2. Enquête régionale sur les perspectives en imagerie TEP et les pipelines à venir.

2.1. Contexte et objectifs de l'enquête

La Médecine Nucléaire et notamment l'imagerie TEP sont des domaines en plein essor avec de nombreuses études cliniques en cours et le développement de nouveaux MRP. Une seconde enquête a donc été réalisée visant à évaluer les perspectives d'évolution en imagerie TEP des différents centres de Médecine Nucléaire. Cette enquête vient donc compléter les résultats de la précédente et permet d'avoir une vision à plus long terme sur l'offre et les besoins à venir. Elle a été réalisée auprès des mêmes centres que l'enquête précédente.

2.2. Matériel et méthode

a. Rédaction du questionnaire

L'élaboration de ce questionnaire a nécessité la prise de contact avec les industriels du milieu de l'imagerie TEP, afin d'avoir une vision des pipelines à court, moyen et long terme dans les différentes indications. L'enquête se présente également sous forme d'un formulaire « googleform » (questionnaire informatisé). Le document a été validé par trois radiopharmaciens avant sa diffusion.

La majorité des questions posées nécessitent des réponses argumentées et complètes. Les questions à choix multiple (QCM) se font rares. Le temps nécessaire pour répondre au questionnaire est assez conséquent, et nécessite d'avoir une vision médico-économique de la structure dans laquelle on travaille, ainsi qu'une certaine expertise dans les différentes prises en charge des pathologies.

Intitulée « Enquête pipelines et perspectives en imagerie TEP », cette enquête a été établie en s'appuyant sur les pipelines disponibles sur les sites internet des principaux industriels (Curium PET France, AAA, GE Healthcare), mais également grâce aux échanges avec leur représentant.

Elle se compose de 33 questions articulées en 2 parties principales, à savoir les pipelines concernant les MRP TEP disponibles à court et moyen terme, et les pipelines concernant les MRP TEP à des stades précoces des études cliniques. Les MRP cités dans ce formulaire concernent les principales indications de l'imagerie TEP, à savoir l'oncologie, la cardiologie et la neurologie.

Ainsi, la première partie concernant les MRP arrivant sur le marché d'ici peu se divise en 4 sections :

- Les pipelines dans le cancer de la prostate
- Les pipelines en neurologie
- Les pipelines dans le cancer du sein
- Les pipelines en cardiologie

La deuxième partie de cette enquête permet de faire une veille informationnelle auprès des centres de Médecine Nucléaire, et de comprendre leur stratégie envers les MRP à venir à plus long terme, des différents laboratoires pharmaceutiques. Elle relève plus d'une discussion permettant d'évaluer leur positionnement. Les questions posées étaient ouvertes permettant aux participants d'argumenter, et de comparer les MRP déjà disponibles sur le marché aux MRP arrivant à plus long terme dans les mêmes indications.

b. Sélection des services concernés

Les services de Médecine Nucléaire interrogés sont les mêmes que ceux de l'enquête précédente. La même liste de diffusion a été utilisée. L'enquête est destinée aux médecins nucléaires et aux radiopharmaciens.

c. Mode de diffusion

La première diffusion par courrier électronique du questionnaire a eu lieu en juin 2022. De la même façon que pour la première enquête de nombreuses relances (téléphoniques, courriers électroniques) ont été nécessaires.

Sur les 13 centres contactés, 8 ont participé. Le recueil des résultats s'est ici fait sur 4 mois, de juin 2022 à septembre 2022.

d. Traitement des réponses et analyse des données

Afin d'extraire les données de ce questionnaire, nous avons organisé et classé les réponses sous forme d'un tableur Excel. Cela nous a permis d'avoir une vision d'ensemble des réponses pour chaque indication.

Il est également à noter que parmi les centres répondeurs, plusieurs médecins nucléaires du même centre ont répondu au questionnaire permettant à chacun d'apporter son expertise dans une spécialité donnée.

Dans ce cas, les réponses par centres ont été globalisées.

2.3. Résultats : Réponse au questionnaire

a. Pipelines à court et moyen terme

Concernant les pipelines dans le cancer de la prostate :

À propos du ⁶⁸Ga-PSMA-11 (IASON/Curium) :

La trousse de PSMA-11 10 µg destinée à être marquée au ⁶⁸Ga est en autorisation d'accès compassionnelle depuis 2019 :

- chez les patients en récurrence biologique d'un cancer de la prostate traité initialement de façon radicale, avec ré-augmentation de la concentration sérique du PSA, pour lequel les résultats des examens cliniques, biologiques et d'imagerie comportant obligatoirement une TEP à la fluorocholine (18F) sont discordants, ou tous négatifs, et ne permettent pas de conclure sur la prise en charge du patient.

- chez les patients pour lequel la radiothérapie vectorisée du cancer de la prostate par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 est envisagée, pour confirmer la surexpression du PSMA par les diverses lésions considérées comme cancéreuses, dont l'extension a été évaluée grâce à d'autres examens dont obligatoirement une TEP à la fluorocholine (18F).

→ Le marquage de cette trousse nécessite l'acquisition par le service d'un générateur de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga : le Galliapharm® de chez Curium ou le Galli AD de chez IRE.

Sur les 8 centres répondeurs à l'enquête :

- 3 centres sont équipés d'un générateur de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga et réalisent des marquages de PSMA-11.

- Parmi ces 3 centres, 2 utilisent le générateur Gallipharm® et 1 autre le Galli AD.
- 5 centres n'ont pas encore débuté cette activité.

Le nombre total d'examens TEP au ^{68}Ga -PSMA-11 réalisés depuis 2021 est de 621 pour ces 3 centres confondus. Le centre 1 a débuté cette activité en 2021 et comptabilise déjà 600 examens et les centres 2 et 3 en 2022 avec respectivement 15 et 6 examens réalisés (Tableau 16).

	Nombre d'examens TEP au ^{68}Ga -PSMA-11 réalisés	Début de cette activité TEP	Générateur
Centre 1 (CLCC)	600	Janvier 2021	Gallipharm
Centre 2 (CHU)	15	2022	GalliAD
Centre 3 (CHU)	6	Avril 2022	Gallipharm
Centres 4, 5 et 8 (CH)	0	Ø	
Centre 6 et 7 (GIE)	0		

Tableau 16 : Synthèse des centres répondeurs utilisant le ^{68}Ga -PSMA-11.

Ces 3 centres répondeurs utilisent également ce générateur pour la synthèse des analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga dans les recherches de TNE (^{68}Ga -édotrétotide ou SomaKit-TOC®). Le nombre d'examens TEP réalisés avec ce MRP n'a pas été demandé.

Sur 3 centres utilisant ce générateur, 2 se disent satisfaits en terme de rentabilité d'achat, au regard du nombre d'examens TEP réalisés avec ces 2 MRP (^{68}Ga -PSMA-11 et ^{68}Ga -édotrétotide). Le dernier se dit quant à lui non satisfait, le coût d'un tel générateur avoisinant les 70 000 euros par an.

Par ailleurs, dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnelle, l'AMM prévoit la réalisation d'un examen TEP à la ^{18}F -FCH avant la réalisation de la TEP au ^{68}Ga -PSMA-11.

La question de la valeur ajoutée de la ^{18}F -FCH en amont de la TEP au ^{68}Ga -PSMA-11 a été posée. 7 centres sur 8 ont répondu à cette question. Parmi eux :

- 4 centres n'utilisant pas le ^{68}Ga -PSMA-11.
- Les 3 centres précédents l'utilisant.

Cinq centres déclarent ne pas voir l'intérêt de pratiquer cet examen avant celui au ^{68}Ga -PSMA-11, car il se veut moins sensible et moins spécifique. Parmi eux, un centre déplore également un retard de prise en charge des patients du fait des délais d'attentes rallongés pour la TEP au ^{18}F -FCH. Deux centres ne se prononcent pas car ils n'ont pas l'expérience du ^{68}Ga -PSMA-11.

A propos du ^{18}F -PSMA-1007 (RADELUMIN[®]/Pet Net):

Ce MRP TEP est actuellement accessible après autorisation d'accès compassionnelle (AAC) uniquement sur la région Parisienne car il est produit par PET NET solution. Le ^{18}F -PSMA-1007, devrait d'ici peu être accessible dans la région Nouvelle-Aquitaine via la société Curium PET France.

Il est également indiqué dans le diagnostic du cancer de la prostate chez les patients en récurrence biologique, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA). (78)

La question de ses avantages / inconvénients face au ^{68}Ga -PSMA-11 a été posée et de sa future utilisation par les centres contactés. Les 8 centres ont répondu à cette question.

Les avantages et inconvénients ont été mis en avant par 4 des centres répondants :

- Pour ce qui est de son avantage face au ^{68}Ga -PSMA-11 : Le ^{18}F -PSMA-1007 est un MRP prêt à l'emploi et ne nécessite donc pas de marquage au sein de la radiopharmacie. Selon ces centres, la production de ^{18}F est déjà maîtrisée et bien implantée sur le territoire français, et permettrait d'éviter l'achat d'un générateur de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, d'une enceinte haute-énergie dédiée et d'un automate de synthèse. De plus, son élimination urinaire et sa demi vie (110 minutes contre 68 minutes pour le ^{68}Ga) rendent plus aisée son utilisation. L'autre avantage mis en avant est sa résolution spatiale plus importante que celle du ^{68}Ga -PSMA-11.
- Pour ce qui est des inconvénients : Il existe un risque de stase urinaire rendant difficile l'analyse de la loge prostatique, et nécessitant l'injection de diurétiques. Par ailleurs un nombre de faux positifs plus élevé est observé au niveau de la trame osseuse par rapport à la TEP au ^{68}Ga -PSMA-11.

Sept des centres répondants sont favorables à une utilisation à terme du ^{18}F -PSMA-1007. Cependant, malgré les avantages mis en avant par 4 d'entre eux, ces 7 centres s'accordent à dire que la balance avec le ^{68}Ga -PSMA-11 se fera également en fonction du coût de la dose de ^{18}F -PSMA-1007 et de la capacité de production par les cyclotrons fournisseurs.

Un des centres disposant d'un générateur de ^{68}Ga ne souhaite pas utiliser ce MRP fluoré, sauf si ses capacités de production en ^{68}Ga -PSMA-11 sont dépassées en termes de temps et de personnel.

À propos de l'approche **théranostique** :

Le ^{68}Ga -PSMA-11 et le ^{18}F -PSMA-1007 entrent dans le domaine de la théranostique avec l'éligibilité des patients au traitement par le ^{177}Lu -PSMA-617.

En effet, le ^{68}Ga -PSMA-11 et le ^{18}F -PSMA-1007 permettent la localisation des tumeurs cancéreuses tandis que le ^{177}Lu -PSMA-617 se fixe spécifiquement sur la tumeur précédemment localisée pour assurer sa destruction *in situ* grâce au ^{177}Lu (émetteur β^-) : on parle de radiothérapie interne vectorisée (RIV).

Nous avons donc demandé aux différents centres quelle serait leur stratégie médicale quant à l'utilisation de ces 2 MRP dans ce contexte d'accès à la RIV. À cette question, 7 centres sur 8 ont répondu.

- Les 3 centres répondeurs possédant déjà un générateur de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ souhaitent continuer avec le ^{68}Ga -PSMA-11, car ils ont désormais l'expertise de l'interprétation et des images. Un de ces 3 centres met cependant en garde sur la nécessité d'une formation médicale appropriée pour connaître les pièges de fixation non spécifique des 2 ligands utilisés : PSMA-11 et PSMA-1007, avec des faux positifs plus important pour ce dernier.
- Deux autres centres répondeurs, centres hospitaliers périphériques, préfèrent se fournir en ^{18}F -PSMA-1007 prêt à l'emploi, plutôt que d'acheter un générateur.
- Enfin, 2 centres ne se prononcent pas car ils n'ont pas l'expérience du ^{68}Ga -PSMA-11.

Pour cette question, le choix entre ces 2 MRP semble être conditionné par le fait que les centres utilisent ou non un générateur de ^{68}Ga . Il s'agirait donc plus d'une stratégie économique.

A la question de la nécessité, en cas d'utilisation du ^{18}F -PSMA-1007, d'une TEP préalable à la ^{18}F -FCH, trois centres s'accordent à dire que cela n'apportera rien de plus au diagnostic. Les autres centres ne se sont pas prononcés.

Concernant les pipelines en neurologie :

A propos de la ^{18}F -FET (IASOglio®/ Iason, Curium) :

Après le rachat de la société IASON par Curium, la fluoroéthyl-L thyrosine (^{18}F -FET) va bientôt être disponible sur le territoire français. Dans un premier temps, ce MRP sera produit sur Paris après obtention de l'AMM vers le printemps 2023. Le site de Bordeaux le produira courant de l'été 2023. Ce MRP est indiqué dans le diagnostic de gliomes. Pour le moment, la ^{18}F -FDOPA est indiquée dans la stratégie diagnostic de cette pathologie. Nous avons donc interrogé les centres quant à l'utilisation et la place de la ^{18}F -FET dans la stratégie diagnostique de recherche de gliomes par rapport à la ^{18}F -FDOPA.

Les 8 centres ont répondu à cette question et seuls les 2 CHU souhaitent l'utiliser et prévoient une consommation inférieure à 5 doses par mois.

- un centre préfère utiliser la ^{18}F -FET à la ^{18}F -FDOPA du fait de sa moindre fixation striatale physiologique. De plus, la ^{18}F -FET permettrait d'établir un diagnostic différentiel entre les récurrences tumorales et la radionécrose lorsqu'il y a un doute sur l'IRM.
- un centre formulera son souhait d'utiliser l'un ou l'autre de ces MRP en fonction de leur prix et de leur planning de production.
- Les autres centres ne souhaitant pas utiliser ce MRP ne se sont pas prononcés quant à la place du ^{18}F -FET dans la stratégie diagnostic des gliomes.

A propos du ^{18}F -flutémétamol (VIZAMYL®/GE Healthcare) et du ^{18}F -florbétaben (NEURACEQ®/Curium) :

Il s'agit là de traceurs des plaques amyloïdes. Ils entrent dans la stratégie de prise en charge précoce des patients dont on suspecte une maladie d'Alzheimer et pour lesquels la ponction lombaire est non réalisable. La TEP au ^{18}F -FDG utilisée jusqu'à présent entre dans une stratégie diagnostique tardive et de pronostic de la maladie. Ces deux MRP ont déjà l'AMM et la demande d'agrément aux collectivités est en cours.

Nous avons donc questionné les centres, quant à leur souhait d'utiliser ou non ces traceurs de plaques, leur préférence entre les deux et le nombre de doses envisagées par mois. Six centres sur 8 ont répondu à la question.

- Cinq centres envisagent leur utilisation sans préférence entre les deux à hauteurs de 1 à 5 doses par mois. Leur choix sera conditionné par leur prix, leur disponibilité et l'intérêt porté par les neurologues sur l'un ou l'autre.
- Un centre ne souhaite pas les utiliser.

Intervenant à un stade différent du ^{18}F -FDG dans la maladie, les traceurs des plaques viennent donc s'ajouter au panel de MRP disponibles dans cette indication.

A propos du ^{18}F -LBT999 (GE Healthcare) :

Ce MRP fluoré sera indiqué pour le diagnostic de la maladie de Parkinson. Aujourd'hui le Ioflupane- ^{123}I (DATSCAN® ou STRIASCAN®), un MRP d'imagerie TEMP, est largement utilisé dans le diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson. Le ^{18}F -LBT999 est donc un analogue du DATSCAN® en imagerie TEP qui entre en phase 3 des études cliniques et sera commercialisé début 2025. (79)

Nous avons donc questionné les centres afin de savoir s'ils privilégieraient l'imagerie TEP à l'imagerie TEMP dans cette indication, et sur leur estimation du nombre de patient par mois. Cinq centres ont répondu à la question.

- Quatre centres envisagent l'utilisation de ce MRP à hauteur de 10 à 30 patients par mois. Ils se posent cependant la question du prix et la disponibilité de ce MRP.
- Un centre ne souhaite pas utiliser ce MRP et soulève le problème de surcharge des caméras TEP.

Sa place dans la stratégie diagnostic par rapport à la TEMP n'est donc ici pas clairement définie.

Concernant les pipelines dans le cancer du sein :

A propos de la ¹⁸F-FES (ESTROTEP®/Zionexa) :

Le ¹⁸F-fluoroestradiol est désormais disponible en France depuis la fin de l'année 2021. Elle est indiquée chez des « patients ayant un cancer du sein initialement RE+, métastatique, en rechute précoce après un traitement par hormonothérapie, lorsque la biopsie est jugée impossible et qu'il existe une seconde ligne d'hormonothérapie envisageable ». Sa place dans la stratégie diagnostique par rapport au ¹⁸F-FDG a été demandée. Quatre centres sur 8 ont répondu.

Les 4 centres s'accordent à dire que ces 2 MRP sont complémentaires. En effet, le ¹⁸F-FES apporte des précisions sur la présence ou non de récepteurs hormonaux sur les métastases mises en évidence par le ¹⁸F-FDG. De plus, le ¹⁸F-FDG permet d'évaluer la réponse aux traitements en mettant en évidence la diminution ou non de la masse tumorale, et le ¹⁸F-FES la pertinence de poursuivre sur une seconde ligne d'hormonothérapie. Un de ces centres ajoute le fait que le ¹⁸F-FDG fixe peu ou mal certains type de cancer du sein, notamment les cancers luminaux et lobulaires. Dans ce cas, le ¹⁸F-FES pourra être privilégié.

Le ¹⁸F-FES viendra donc apporter des informations complémentaires à celles du ¹⁸F-FDG afin de préciser le diagnostic et l'identification du type de cancer du sein (présentant ou non des récepteurs hormonaux). Ceci permettant d'orienter la patiente vers une prise en charge plus adaptée à son type de cancer. Comme indiqué dans le questionnaire précédent, 2 centres utilisent déjà ce MRP. Trois doses ont été commandées depuis son agrément aux collectivités.

Concernant les pipelines en cardiologie :

A propos de CardioGen-82® (Bracco) :

Il s'agit d'un générateur $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ disponible en France via la société BRACCO. Il est utilisé pour étudier la fonction cardiaque et le flux sanguin (perfusion myocardique) chez les adultes ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée, par imagerie TEP. Ce MRP est également performant chez les patients obèses ainsi que les femmes avec une forte poitrine.

Deux injections seront nécessaires :

- Une pour l'épreuve de repos : L'imagerie dynamique permettra d'apprécier la capacité du cœur à se dilater et sa perfusion au repos.
- Une pour l'épreuve d'effort pharmacologique (Stimulation pharmacologique du cœur) : Ici, l'imagerie dynamique permettra d'apprécier la capacité du cœur à augmenter son débit à l'effort et de quantifier sa réserve coronaire.

Sur 8 centres ayant répondu, un (CHU) envisage une utilisation à court terme de ce MRP et un (CH) une utilisation à plus long terme. Les 6 autres ne l'envisagent pas pour le moment.

A propos du ^{18}F -Flurpiridaz (GE Healthcare) :

Développé par le groupe GE Healthcare, pour l'exploration coronarienne notamment chez le patient diabétique et obèse. Ce MRP est actuellement en phase 3 et devrait être commercialisé courant milieu d'année 2023. Deux injections seront également nécessaires avec cette fois-ci la possibilité d'effectuer une vraie épreuve d'effort (stimulation du cœur via un exercice physique). Pour ce MRP, l'acquisition d'images en dynamique étant impossible, la quantification de la réserve coronaire ne sera pas réalisable. (52,80)

A la question de la place de la ^{18}F -Flurpiridaz dans la stratégie diagnostic, 3 centres seulement ont répondu. Un centre se laisse la possibilité d'étudier la place de ce MRP dans la stratégie diagnostic actuelle. Les 2 autres pensent qu'il y aura soit une compétition entre l'utilisation de l'imagerie TEP (^{18}F -Flurpiridaz ou ^{82}Rb sans distinction) et TEMP, soit un remplacement de la TEMP par la TEP.

En effet, depuis de nombreuses années, deux MRP sont utilisés en imagerie TEMP dans le domaine de la cardiologie, et ont montré leur efficacité diagnostique dans l'étude de la perfusion myocardique : il s'agit du MYOVIEW® et du STAMICIS®. La prise en charge patient se déroule en deux étapes : une épreuve de repos et une épreuve d'effort (réelle ou pharmacologique) sans quantification de la réserve coronaire.

La valeur ajoutée de l'imagerie TEP par rapport à l'imagerie TEMP dans cette indication a donc été demandé. Cinq centres sur 8 ont répondu.

- Trois centres décrivent une résolution plus fine, une meilleure quantification et moins d'artefacts avec la TEP par rapport à la TEMP. De plus, contrairement à la TEMP, la TEP offre la possibilité de quantifier la réserve coronaire (avec le ^{82}Rb). Ces 3 centres se posent cependant la question de la disponibilité des caméras TEP, déjà surchargées par les autres examens.
- Deux centres disent ne pas voir de valeur ajoutée à l'utilisation de ces MRP TEP, la scintigraphie conventionnelle permettant d'obtenir des images robustes et le parc des EML étant insuffisant pour absorber toute la demande.

Concernant la préférence d'utilisation entre CardioGen-82[®] et le ^{18}F -Flurpiridaz, 2 centres sur 8 ont répondu.

- Pour le premier centre, 2 participants ont répondu avec des avis divergents. Le premier propose une utilisation complémentaire des deux, la TEP au ^{82}Rb afin de pouvoir effectuer des acquisitions d'images en dynamique, et la TEP au ^{18}F -Flurpiridaz afin de pouvoir réaliser des épreuves d'efforts non pharmacologiques. Le second semble vouloir privilégier le CardioGen-82[®], ne dépendant donc pas d'un approvisionnement extérieur.
- Le dernier centre fera un choix entre ces deux MRP en fonction de leur prix et de leur disponibilité. Ils prendront également en compte les indications données par les cardiologues.

b. Pipelines à long terme

La partie 2 de ce questionnaire, permettait de faire une veille informationnelle auprès des médecins nucléaires et radiopharmaciens quant aux MRP TEP à venir à long terme. Par ailleurs leurs stratégies médicales dans les différentes indications nous intéressaient ici. Peu de réponses ont été obtenues mais nous décrivons brièvement les différents MRP à venir.

Concernant les pipelines GE Healthcare

GE Healthcare est très présent dans la Recherche et Développement (R&D) en imagerie TEP, avec de nombreuses molécules en développement et dans diverses indications.

- En onco-hématologie, la ^{18}F -Fludarabine est actuellement en phase 2, plus spécifique du tissu lymphomateux, elle permet la visualisation spécifique de tumeurs lymphomateuses telles que les lymphomes. (81)

Sur 6 centres répondeurs, 3 se disent favorables à son utilisation, 2 l'envisagent peut-être et 1 centre ne se prononce pas n'ayant pas encore le recul nécessaire sur cette molécule. Aucune précisions supplémentaires n'ont été apportées.

- De nombreuses recherches en immuno-oncologie sont également en cours (marquage des récepteurs CD8 sur les Lymphocytes T cytotoxiques, marquage des granzymes B sécrétées par les Lymphocytes T cytotoxiques), encore en phase 1 pour la plupart.

Sur 5 centres répondeurs, 2 l'envisagent, 2 souhaitent se documenter de façon plus approfondie avant de répondre, et 1 n'envisage pas encore son utilisation.

- GE a pour projet le marquage d'anticorps au Zirconium-89 notamment en immuno-oncologie. Il s'agit d'un émetteur β^+ dont la période radioactive est de 78h. Celle-ci lui permet d'être associé à des anticorps en imagerie TEP pour l'étude de leur devenir dans l'organisme. En effet, la pharmacocinétique d'un anticorps, notamment sa longue demi-vie est compatible avec la période radioactive du ^{89}Zr . Egalement doté d'une bonne sensibilité en imagerie, le ^{89}Zr est donc un radionucléide prometteur en immuno-oncologie. (82)

Nous avons demandé aux centres les avantages de ce radionucléide et s'ils envisageaient son utilisation. Six centres ont répondu.

- Quatre centres se disent favorables à son utilisation du fait de sa demi-vie adaptée aux marquages des anticorps.
- Un centre ne souhaite pas l'utiliser du fait de sa longue demi-vie et de son potentiel très irradiant.
- Un centre ne l'envisage pas pour le moment.

Concernant les pipelines Curium

Curium PET France se place surtout dans une stratégie de rachat et de production de molécules en développement (principalement des molécules en fin de phase 3).

- Dans la maladie d'Alzheimer, les marqueurs de la protéine Tau possèdent un intérêt pronostic non négligeable dans le déclin cognitif, et les phases préclinique de la maladie. Marqué au ^{18}F le marqueur des protéines Tau AV1451 (^{18}F -flortaucipir) est en cours de développement. (83)

La question de sa place dans la stratégie diagnostique au regard des MRP déjà utilisés a été posée. Sept centres ont répondu.

- Deux centres envisagent de l'utiliser et soulignent l'importance de développer ce MRP.

- Un centre le placerait en troisième position après la TEP au ^{18}F -FDG et aux marqueurs de plaques amyloïdes précédemment cités.
 - Un centre pense qu'il devra être utilisé en complément des autres examens TEP réalisés dans les taupathies.
 - Trois centres ne se prononcent pas par manque d'informations sur ce MRP.
- Dans le cancer de la prostate, le ^{64}Cu -PSMA-I&T, MRP émetteur β^+ , entre en phase 3. Le ^{64}Cu a déjà montré des avantages notamment du fait de sa demi-vie (12,7h). En effet, l'accessibilité aux images est encore possible plusieurs heures après son administration. (84,85)

Nous avons demandé aux centres de donner leur avis sur ce radionucléide par rapport au ^{18}F et au ^{68}Ga déjà utilisés dans cette indication pour marquer d'autres isoformes du PSMA (PSMA-11 et PSMA-1007). Cinq centres ont répondu.

- Deux centres se disent intéressés, mais ce traceur reste à étudier notamment en terme de prix et de disponibilités.
- Deux centres ne se prononcent pas car n'ont pas l'expérience de ce traceur.
- Un centre ne se voit pas l'utiliser.

Concernant les pipelines AAA (86)

- Un marqueur ciblant les GRPR (Gastrin Releasing Peptide Receptor), présents à la surface de nombreuses tumeurs solides (prostate, poumon etc....) est actuellement en phase 2, le ^{68}Ga -NeoB.

La question de la valeur ajoutée de ce MRP dans le diagnostic de ces cancers a été posée. Quatre centres ont répondu.

- Un centre met en avant le fait que ce MRP est intéressant dans les cancers peu étudiés (comme le poumon ou les mélanomes). Cependant il reste encore beaucoup de travail avant de pouvoir juger de sa place dans la stratégie diagnostique.
 - Un seul centre ayant eu l'expérience de ce MRP dans le cadre d'un protocole clinique se dit non satisfait.
 - Deux ne se prononcent pas car n'ont pas l'expérience de ce MRP.
- Toujours dans le domaine de l'oncologie, AAA développe un marqueur des intégrines alpha-v bêta 3 ($\alpha\text{v}\beta\text{3}$) et alpha-v bêta 5 ($\alpha\text{v}\beta\text{5}$) marquées au Gallium-68, susceptibles d'être surexprimées dans les glioblastomes et certains adénocarcinomes.

Une fois de plus, la question de la valeur ajoutée de ce MRP dans le diagnostic de ces cancers a été posée. Cinq centres ont répondu.

- Un centre souligne le fait que ces MRP pourront être utilisés dans le diagnostic précoce de ces cancers, car les intégrines ont un rôle important dans la néo-angiogenèse des tumeurs.
- Un centre s'interroge sur l'intérêt des intégrines $\alpha\beta3$ qui pour lui n'ont pas de grande utilité en clinique.
- Trois centres ne se prononcent pas par manque d'expérience.

Pour finir ce questionnaire, nous avons demandé aux centres s'ils avaient connaissance d'autres traceurs TEP à venir et intéressants dans l'exercice de leur activité.

Cette question a suscité peu de réponses. Sur 3 centres répondeurs, les FAPI (fibroblast-activation protein inhibitor) marqués au ^{68}Ga , et proposés par une société peu présente dans le milieu de l'imagerie TEP, ont été cités par deux d'entre eux.

En effet, dans de nombreux cancers interviennent des fibroblastes dits « associés aux cancers » ou CAFs. Il semblerait qu'ils jouent un rôle dans la croissance tumorale et la dissémination des cellules néoplasiques. Les CAFs présents dans le stroma de ces cellules néoplasiques ont au sein de leur membrane une surexpression de la protéine alpha, dite d'activation de ces fibroblastes, nommée FAP. Cette dernière se retrouve surexprimée dans 90% des néoplasies épithéliales. Ainsi un traceur couplé au ^{68}Ga et ciblant ces FAP afin de les inhiber, a été développé : le ^{68}Ga -FAPI. (87) Les premiers résultats s'avèrent être prometteurs notamment dans le bilan d'extension de certains cancers digestifs. (88)

2.4. Discussion

Cette enquête traite donc des différents MRP à venir, et de la stratégie médicale dans laquelle ils vont être intégrés par rapport à des MRP ayant déjà l'AMM dans leurs indications. Nous précisons que dans le cadre de cette thèse, il n'a pas été effectué d'études bibliographiques comparatives entre ces différents MRP. Les résultats sont basés sur l'expérience et les pratiques de chaque service répondeur.

La Médecine Nucléaire est bien une spécialité en plein essor. En effet, l'arrivée de nouveaux MRP, et notamment en imagerie TEP offre des possibilités de prise en charge plus spécifiques des pathologies, et parfois à des stades plus précoces, notamment dans le domaine de l'oncologie. Ils offrent également la possibilité de prise en charge thérapeutique innovante et vectorisée, dans les récurrences de certains cancers. On retrouve ainsi le ^{68}Ga -PSMA-11 utilisé spécifiquement dans le cancer de la prostate. Jusqu'à présent et dans cette indication, le ^{18}F -FCH et le ^{18}F -FDG étaient largement utilisés. Ce nouveau MRP disponible en AAC est prometteur et déjà utilisé par un certain nombre de centres. Même si cela

reste contesté par la majorité des centres répondeurs, l'examen au ^{68}Ga -PSMA-11 ne peut se faire sans TEP préalable à la ^{18}F -FCH. La consommation de ces MRP va donc varier dans le même sens, et à court terme, la production de ^{18}F -FCH va devoir augmenter.

Le coût engendré par l'utilisation du ^{68}Ga -PSMA-11 explique les productions localisées sur des grosses structures, et la saturation de ces centres utilisateurs. L'arrivée du ^{18}F -PSMA-1007, produit par cyclotron et prêt à l'emploi, pourrait donc être un tremplin pour les centres hospitaliers de périphérie ne disposant pas de générateurs de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Ceci est d'autant plus vrai que la théranostique se développe avec l'arrivée du ^{177}Lu -PSMA-617. Dans ce contexte, l'utilisation du ^{18}F -PSMA-1007 ou du ^{68}Ga -PSMA-11 sera essentiellement basée sur des arguments économiques et logistiques (production et approvisionnement en ^{18}F -PSMA-1007) qui sont pour le moment difficiles à évaluer.

De nombreux MRP TEP développés par les industriels viennent élargir le panel de MRP disponible dans certaines pathologies. En effet, le ^{18}F -FES utilisé dans le cancer du sein ou encore les marqueurs des plaques amyloïdes (^{18}F -flutémétamol et ^{18}F -florbétaben) n'ont pas pour vocation de remplacer les MRP déjà utilisés dans les mêmes indications. Ils seront utilisés soit à des stades plus ou moins avancés de la pathologie soit pour préciser un diagnostic et viendront donc en compléments. Au vu des réponses apportées par les centres, il reste difficile de prédire le nombre de patients ciblés par ces MRP.

Pour d'autres MRP, leur place dans la stratégie diagnostique reste discutée par les centres répondeurs. C'est le cas notamment des MRP à venir en cardiologie (CardioGen-82® vs ^{18}F -Flurpiridaz vs MYOVIEW® et STAMICIS®), dans la maladie de Parkinson (DATSCAN® vs ^{18}F -LBT999) et dans le diagnostic des gliomes (^{18}F -FET vs ^{18}F -FDOPA). Dans ces cas, les critères de choix de la majorité des centres répondeurs sont les suivants :

- Le prix des doses de ces nouveaux MRP TEP, par rapport aux autres MRP TEP ou TEMP déjà utilisés dans les mêmes indications
- Les capacités de production et l'efficacité d'approvisionnement pour ces MRP dont le radionucléide est issu d'un cyclotron.
- La disponibilité des caméras TEP pour la réalisation de ces nouveaux examens.

Dans ce contexte d'amélioration de la PEC et d'évolution diagnostique, et bien que les centres soient demandeurs, la stratégie économique de chacun et la logistique d'approvisionnement de ces MRP semblent pouvoir être un frein.

En ce sens, une étude médico-économique pourrait venir compléter ce travail afin d'anticiper au mieux cette offre grandissante. Ceci afin de permettre à chaque centre de bénéficier de moyens adaptés à leur

statut (public/privé, CH/CHU etc...) tout en restant efficaces en termes de qualité et d'accès aux soins, et de dépenses.

Il est à noter l'émergence de nouveaux radionucléides émetteurs β^+ prometteurs, tels que le ^{89}Zr et le ^{64}Cu qui, fixés à leur vecteur, entreront dans le panel des MRP utilisés en imagerie TEP.

Le développement de tous ces nouveaux traceurs pose question quant aux capacités de production des industriels. Les cyclotrons disponibles en Nouvelle-Aquitaine seront-ils en capacité d'augmenter leur production au vu de cette diversification ? Faut-il prévoir l'implantation d'un nouveau site de production dans la région ? En effet, la capacité de production ne doit pas être un frein à l'utilisation de ces MRP s'ils améliorent la PEC des patients.

Nous nous sommes donc interrogés sur les contraintes réglementaires associées à l'implantation d'un tel site de production. On retrouve alors la double réglementation, d'un part pharmaceutique, encadrant la production de médicaments destinés à l'usage humain, et d'autre part nucléaire, encadrant la production, l'utilisation des RI et les autorisations nécessaires pour détenir un cyclotron.

PARTIE 4 : Les cyclotrons et la production de MRP, synthèse des aspects réglementaires

A. Implantation et utilisation d'un cyclotron, synthèse des aspects réglementaires

1. Définitions et cadre réglementaire

La sûreté nucléaire est l'ensemble des moyens mis en œuvre pour prédire et limiter les conséquences sur l'environnement ou les personnes lors de la manipulation de RI. Elle s'applique dès la conception d'une installation nucléaire, ainsi que lors de son utilisation, de son arrêt ou de sa destruction.

La radioprotection est « la protection contre les rayonnements ionisants, c'est-à-dire l'ensemble des règles, des procédures et des moyens de prévention et de surveillance visant à empêcher ou à réduire les effets nocifs des RI produits sur les personnes, directement ou indirectement, y compris par les atteintes portées à l'environnement ». (89)

Depuis la publication du décret n° 2014-996 du 2 septembre 2014 modifiant la nomenclature des Installations Classées Protection de l'Environnement (ICPE), les accélérateurs de particules du domaine médical ne sont plus réglementés par le Code de l'Environnement mais par le Code la Santé Publique (CSP). Les cyclotrons sont donc soumis au régime d'autorisation encadré par l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN). (90)

2. Autorités compétentes dans la procédure d'autorisation d'implantation

2.1. *L'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) : Le décisionnaire*

Fondée en 2006, l'ASN est au niveau national, l'autorité compétente assurant la sûreté nucléaire et la radioprotection des personnes et de l'environnement. C'est une autorité administrative indépendante du gouvernement.

Elle possède cinq principales missions :

- **Réglementer** : elle est consultée par le Gouvernement pour donner son avis sur les décrets ou arrêtés relatifs à la sûreté nucléaire. Elle peut également prendre des décisions venant préciser leur modalité d'application. Des « Guides ASN » sont rédigés sur différentes thématiques, et permettent ainsi de guider les professionnels et les utilisateurs dans leur démarche, et de les informer de la réglementation en vigueur.

- **Contrôler et sanctionner** : Essentiellement sous forme d'inspection, elle vérifie le respect et l'application de la réglementation pour les installations, le transport et les utilisateurs de RI. En cas de non-respect de la réglementation, l'ASN peut imposer des sanctions administratives (mise en arrêt de l'activité ou de l'installation) et pénales.
- **Informer** : Son objectif est la transparence vis-à-vis du public, ainsi chaque résultat d'inspection est accessible au public. Les principaux outils d'informations utilisés sont les rapports annuels « sur l'état de sûreté nucléaire et de radioprotection » ou encore les revues de contrôles.
- **Autoriser** :

Dans le *domaine de la réglementation des transports de matières radioactives*, elle participe notamment à la formation des conducteurs, à l'agrément des autorités de contrôle des transports et des modèles de colis.

Dans le *domaine de la réglementation des activités en médecine nucléaire*, elle récolte et révisé les demandes d'autorisations et de déclarations d'utilisation de RI, en appliquant la réglementation prévue dans le Code de la Santé Publique et de l'environnement.

- **Gérer des situations d'urgence** : Elle s'assure que l'ensemble des moyens sont mis en œuvre par les exploitants pour limiter les conséquences sur l'environnement et les personnes, et veille à l'information.

Afin de mener à bien ses différentes missions et donner des autorisations éclairées, l'ASN s'appuie sur l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire qui détient un rôle important d'expertise et d'appui technique dans l'élaboration de la réglementation et des prises de décisions. (91)

2.2. L'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) : L'expert

Selon Art. R. 592-1.-I. du code de l'environnement, l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), établissement public de l'État à caractère industriel et commercial, exerce, à l'exclusion de toute responsabilité d'exploitant nucléaire, des missions d'expertise et de recherche dans les domaines suivants :

- La sûreté nucléaire ;
- La sûreté des transports de matières radioactives et fissiles
- La protection de l'homme et de l'environnement contre les rayonnements ionisants ;
- La protection et le contrôle des matières nucléaires ;
- La protection des installations nucléaires et des transports de matières radioactives et fissiles contre les actes de malveillance.

Placé sous la tutelle du ministre chargé de l'Environnement, du ministre de la Défense, et des ministres chargés de l'Énergie, de la Recherche et de la Santé, l'IRSN est un partenaire essentiel de l'ASN. Il compte parmi ses membres du conseil administratif, le président de l'ASN.

Il est sur le terrain l'expert en matière de risques liés aux rayonnements ionisants. Via son expertise et ses travaux d'analyses (mesures ou dosages), l'IRSN constitue un véritable appui technique. Ainsi, en cas d'incident, l'IRSN peut proposer à l'ASN des mesures techniques et sanitaires visant à protéger les personnes, l'environnement et les installations. Afin de maintenir un haut niveau d'expertise, l'IRSN participe à des travaux de recherche dans le domaine de la sûreté nucléaire afin d'actualiser les connaissances.

En plus de ce rôle d'expert, l'IRSN a également un rôle de formation et participe à la formation de radioprotection des personnes exposées aux RI, à la gestion et à l'exploitation de leurs données dosimétriques. (92)

L'IRSN ne délivre donc pas d'autorisation à proprement parler concernant l'implantation et la détention d'un cyclotron, mais les résultats de ses expertises et de ses contrôles (sur l'installation et l'infrastructure) permettent à l'ASN de valider ou non une autorisation ou un renouvellement, du point de vue de la réglementation en vigueur (Figure 24).

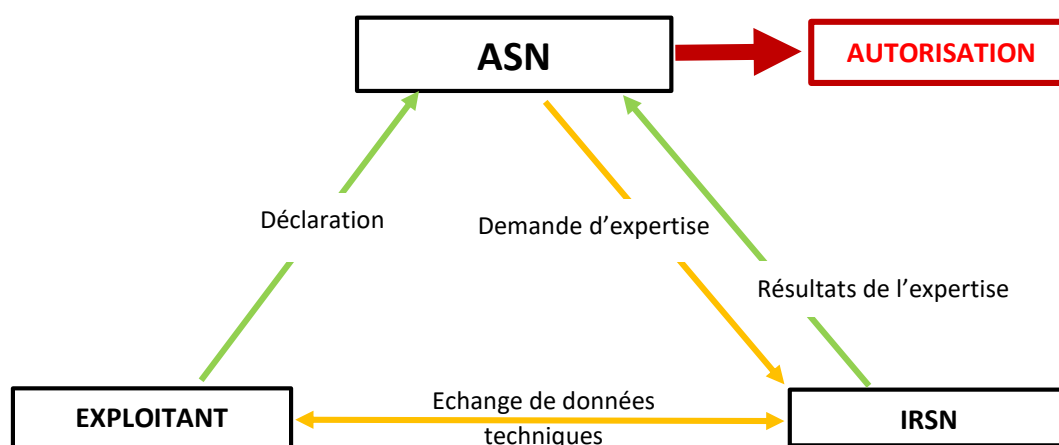


Figure 24 : Représentation du circuit de demande d'autorisation.

3. La procédure d'autorisation d'implantation

Selon les articles L1333-8 (93) et R1333-104 (94) du CSP, la détention et l'usage d'un cyclotron, la fabrication, la détention, l'utilisation, la distribution de radionucléides émetteurs de positons et de produits en contenant sont soumis, sous couvert des ministres chargés de la sûreté nucléaire à un régime d'autorisation auprès de l'ASN.

Ainsi pour chaque demande d'implantation de cyclotron, le demandeur doit remplir le formulaire AUTO/RN/FABCYC de « Demande d'autorisation de détenir et d'utiliser un accélérateur de particules de type cyclotron et demande d'autorisation de fabriquer, de détenir et d'utiliser des radionucléides émetteurs de positons et des produits en contenant » disponible sur le site de l'ASN. Ce dernier doit être rempli et accompagné des pièces à fournir lors du dépôt auprès de l'ASN.

Les délais d'obtention de la décision sont de minimum 6 mois renouvelables 2 fois et peuvent être rallongés en fonction de la complexité du dossier et des demandes d'informations complémentaires.(95) Ces autorisations sont délivrées pour une durée limitée à 10 ans maximum. Les demandes de renouvellement doivent être faites au maximum 6 mois avant la date d'expiration de l'autorisation. Tout changements des conditions fixées dans la demande d'autorisation initiale (locaux, sources radioactives...) doit faire l'objet d'un renouvellement de demande. (96)

En plus de cette demande d'autorisation, l'implantation d'un cyclotron fait l'objet d'une infrastructure complexe soumise à des normes précises afin de protéger les travailleurs et limiter l'impact sanitaire de potentiels rejets radioactifs émis dans l'environnement.

4. L'infrastructure autour du cyclotron

4.1. Contexte : Radioprotection et limites d'expositions des travailleurs

Le cyclotron, émet au cours de son utilisation des rayonnements ionisants susceptibles d'impacter les travailleurs au sein de la structure. Les effets sur la santé, provoqués par ces RI dépendent de plusieurs paramètres :

- De la dose absorbée : quantité d'énergie cédée à l'organe ou tissu par le RI ou dose « physiquement absorbée par la matière », exprimée en Gray (Gy)
- De la nature du rayonnement (X, gamma, ...)
- Des voies d'expositions qui peuvent être internes (par ingestion) ou externes (par irradiation)
- De l'organe ou du tissu touché.

Afin d'évaluer cet impact, il est nécessaire d'introduire les notions de dose efficace et de dose équivalente qui prennent en compte le tissu ou l'organe cible et le type de rayonnement (Figure 25). (97)

- La dose équivalente est exprimée en Sievert (Sv) (l'unité de mesure permettant d'évaluer l'impact des RI sur la matière vivante) et prend en compte le type de rayonnement.
- La dose efficace également exprimée en Sv, prend en compte le type de tissu ou d'organe touché. (98)



Figure 25 : Représentation des doses absorbée, équivalente et efficace.

Le CSP et le Code du Travail (CT) prévoient les dispositions réglementaires en termes de radioprotection et de limites d'expositions professionnelles aux RI des travailleurs.

Les travailleurs peuvent être classés en deux catégories par l'employeur (après avis du médecin du travail) suivant le poste qu'ils occupent (R. 4451-57 du CT) (99) :

- Catégorie A : « Tout travailleur susceptible de recevoir, au cours de douze mois consécutifs, une dose efficace supérieure comprise entre 6 et 20 mSv.
- Catégorie B : tout autre travailleur susceptible de recevoir une dose efficace comprise entre 1 et 6 mSv. (Tableau 17)

Limites d'exposition sur un an consécutif			
	Catégorie A	Catégorie B et jeunes travailleurs	Population générale
Corps entier (dose efficace)	20 mSv	6 mSv	1 mSv

Tableau 17 : Limites réglementaires de doses efficaces suivant la catégorie des travailleurs.

Ainsi, l'infrastructure abritant le cyclotron doit permettre de réduire au maximum l'exposition des travailleurs et d'éviter le dépassement de limites de doses.

4.2. Caractéristiques de l'infrastructure accueillant le cyclotron

La norme NF M 62-105 de Juin 2021 « Énergie nucléaire - Accélérateurs utilisés dans les domaines industriels et de la recherche : installations », permet de fixer les caractéristiques de l'infrastructure accueillant le cyclotron, afin d'assurer une sécurité maximale des travailleurs et de la

population face aux effets sanitaires des RI. Un projet de décision ASN est en cours, « fixant les règles de conception et d'exploitation auxquelles doivent répondre les installations dans lesquelles est implanté un cyclotron et les installations connexes où sont fabriqués des produits contenant les radionucléides provenant du cyclotron ».

La pièce dans laquelle se trouve le cyclotron s'appelle la casemate. Elle doit permettre une protection radiologique efficace en atténuant les RI (émis par le cyclotron ou par les éléments activés de la pièce) grâce à l'épaisseur de ses murs en béton, ainsi qu'à l'accès sécurisé de la machine. Cette casemate doit également permettre la protection radiologique des locaux situés autour de celle-ci.

Choix des matériaux : Comme vu précédemment, lors de son fonctionnement, les radiations émises par le cyclotron peuvent activer des matériaux présents dans la casemate. Ils deviennent donc une source d'exposition aux RI. Ainsi le matériel choisi pour construire la casemate (comme le béton) ne doit pas contenir, ou le moins possible, de substances potentiellement activables (comme l'acier). Ces matériaux doivent donc résister à la dégradation induite par les RI (oxydation, etc).

Délimitation des zones : Au sein de la casemate, plusieurs zones de travail peuvent être définies en fonction du niveau d'exposition aux RI.

Si la dose dépasse (article R4451-22 du CT) :

- Une dose efficace de 0,08 mSv par mois pour l'organisme entier
- Une dose équivalente de 4 mSv par mois pour les extrémités ou la peau
- Une dose efficace de 6 mSv par an pour la concentration d'activité en radon dans l'air

Ces zones seront donc des zones dites à accès réglementé et pourront être classées en 2 catégories (article R4451-18 du CT) :

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

Afin de délimiter ces zones, une évaluation des risques doit être faite. Elle doit prendre en compte l'émission de RI par l'accélérateur, l'activation de certaines pièces ou composants de la casemate et la possible activation de l'air avec la production d'radionucléides gazeux.

Dans tous les cas, le dimensionnement des protections radiologiques de la casemate doit permettre d'éviter une délimitation des locaux attenants à la casemate.

Dimension des protections radiologiques : Afin de pouvoir déterminer l'épaisseur des parois entourant la casemate, des modèles de calculs complexes sont utilisés. Ils permettent de simuler de façon plus ou

moins précise le mode de transport et de production des différents RI par le cyclotron et les matériaux alentours activés. Il s'agit là de calculs probabilistes, permettant d'estimer les résultats d'un évènement. Un des modèles de calcul le plus utilisé est le modèle de Monte-Carlo.

Quel que soit le modèle de calcul envisagé pour le dimensionnement de la casemate, il devra prendre en compte les paramètres suivants :

- L'énergie maximale des particules accélérées et l'intensité des faisceaux de particules
- La nature des particules accélérées et émises
- L'orientation du faisceau de particules
- Le débit de dose équivalent maximal dans l'axe et à 1m du faisceau
- La durée et les fréquences d'émission de faisceaux
- La nature des cibles et leurs positionnements
- Le plan de l'installation entière précisant les locaux attenants, les sorties d'air et de câbles électriques, les canalisations
- La composition des matériaux entrant dans la conception de la casemate et des locaux attenants et leurs caractéristiques physiques (densité, composition massique).
- L'activité sismique de la zone géographique envisagée
- Le poids de l'appareil
- L'interaction sol-structure
- Les contraintes thermiques

Les calculs seront réalisés pour des conditions d'utilisation les plus extrêmes, tant dans la durée d'émission que pour les caractéristiques des particules émises et accélérées (forte énergie et forte intensité).

À noter qu'il ne doit pas y avoir de discontinuité dans les protections radiologiques, que ce soit au niveau des murs, des bas et hauts de portes, afin d'éviter un risque de fuite de RI hors de la casemate.

Mise en place d'un système de contrôle d'accès à la casemate : La casemate est généralement interdite d'accès lors du fonctionnement du cyclotron (sauf quelques rares cas). Pour garantir cela, plusieurs systèmes de sécurité sont prévus pour la sécurité du personnel :

- Un alerte sonore qui signale aux travailleurs la mise en marche de l'appareil et donc la nécessité de quitter la pièce.
- Bloquer l'entrée à la casemate lors du fonctionnement, via un système de verrouillage de porte type serrure à clé prisonnière et signal lumineux.
- Interruption de la machine en cas de tentative d'accès à la casemate, via des capteurs de portes.
- Systèmes d'urgence d'ouverture de porte et d'arrêt à l'intérieur de la casemate.

- Arrêt de la machine en cas de dysfonctionnement d'un des systèmes de sécurité.

Après arrêt du cyclotron, l'accès à la casemate doit également être régulé du fait du risque d'émission de RI par les matériaux activés et de l'activation de l'air. Ainsi des calculs sont faits, toujours dans les conditions les plus critiques d'utilisation, permettant ainsi de définir le temps durant lequel la porte reste verrouillée, après arrêt de l'émission. (100)

5. L'étude d'impact environnementale et sanitaire des rejets atmosphériques

5.1. Objectifs de l'étude d'impact

Au cours de l'utilisation d'un cyclotron, des rejets atmosphériques radioactifs sont émis. L'étude d'impact permet, à l'aide d'une modélisation de dispersion atmosphérique des radionucléides, d'évaluer les conséquences en termes de dosimétrie sur la population environnante.

Selon l'article R. 1333-16 du CSP (101) : *Le responsable d'une activité nucléaire rejetant dans ses effluents des quantités significatives de radionucléides dans l'environnement propose à l'autorité compétente des valeurs limites de rejet en tenant compte de :*

- *L'utilisation des meilleures techniques disponibles dans des conditions techniquement et économiquement acceptables ;*
- *Des caractéristiques de l'installation ;*
- *Son implantation géographique*
- *Des conditions locales de l'environnement ;*
- *L'estimation des doses reçues par la population potentiellement exposée.*

Cette modélisation 3D de dispersion atmosphérique doit être capable de simuler les effets d'obstacles (bâtiments voisins), de reliefs (champs, montagnes) et les niveaux de turbulences atmosphériques (conditions climatiques) de la zone d'implantation pouvant influencer la dispersion de ces effluents. Elle permettra donc d'estimer les concentrations aériennes et de dépôts au sol des radionucléides radioactifs.

Les résultats de cette modélisation permettront d'évaluer l'impact sanitaire de ces dépôts, sur la population environnante, en estimant les doses reçues par celle-ci.

5.2. Déroulement de l'étude

L'estimation de la dose reçue par la population autour du site de production est le résultat de 4 études :

Analyse de l'inventaire des émissions : Cette analyse doit permettre, une fois l'infrastructure construite, de déterminer les caractéristiques de ses zones d'émissions dans l'environnement, comme par exemple les systèmes d'extractions d'air du bâtiment.

Les caractéristiques importantes à définir sont : la hauteur à laquelle se trouve la zone de rejet (m), le débit de rejet (m^3/h), l'activité volumique des radionucléides rejetés (Bq/m^3), la section du rejet (m^2), son orientation (verticale ou horizontale) et la température du rejet ($^{\circ}\text{C}$).

Modélisation numérique du terrain : Afin d'établir une zone de calcul de dispersion des rejets suffisamment large, l'environnement direct de l'infrastructure doit être pris en compte : les bâtiments, les reliefs. Tous ces paramètres peuvent influencer la dispersion atmosphérique au niveau de la zone d'émission.

Cette délimitation permet de définir les dimensions du « domaine de calcul », où se feront les analyses de dispersions et les estimations de doses reçues.

Conditions météorologiques de la zone : Afin de représenter au mieux les conditions météorologiques de la zone d'étude, une rose des vents peut être établie. Elle doit représenter une situation moyenne annuelle des différentes conditions météorologiques pouvant se produire sur la zone (Figure 26).

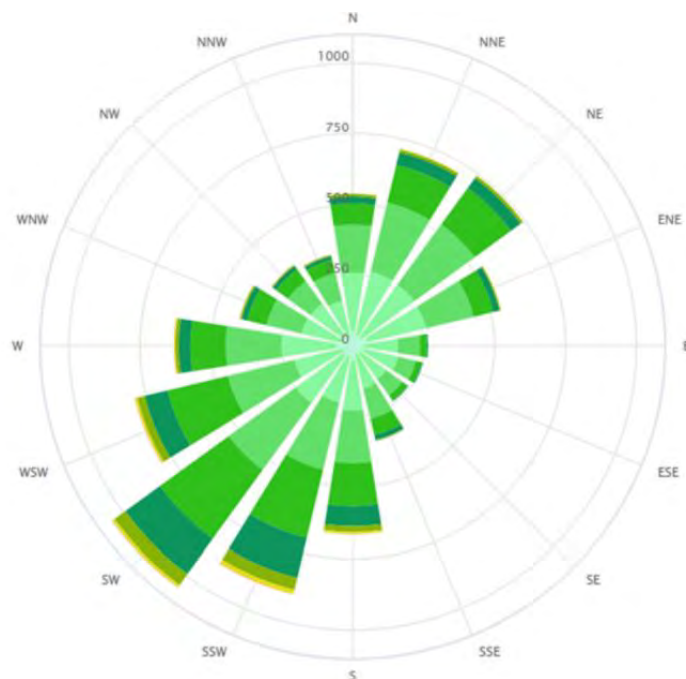


Figure 26 : Rose des vents retenue pour l'étude du cyclotron de Tours.

Des mesures de l'activité moyenne annuelle émise, au niveau du sol et à une hauteur de 2m de la zone d'émission sont également effectuées. (Figure 27).

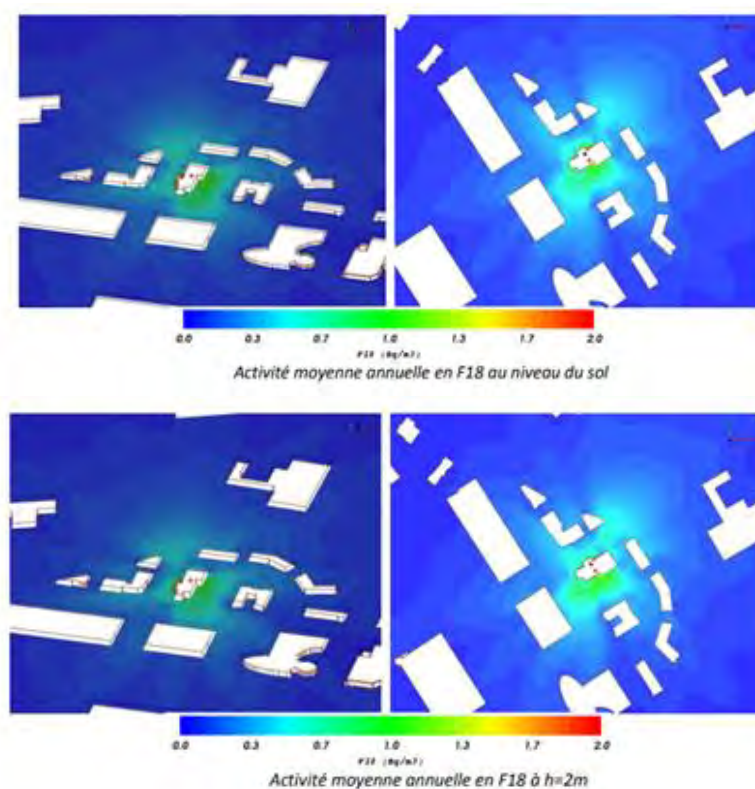


Figure 27 : Estimation des activités moyennes annuelles de ^{18}F au sol.

Les résultats de toutes ces modélisations, permettent au final d'estimer un dépôt total cumulé de ces émissions au niveau du sol, en termes d'activité (Bq/m^2) sur une année.

Évaluation de l'impact sanitaire : L'effet des RI sur la matière va dépendre de leur nature, de la dose absorbée et de l'organe exposé. L'identification des voies d'expositions de la population est donc importante à définir. On observe 3 types d'exposition :

- L'exposition externe : par irradiation lors du passage du panache des rejets ou des dépôts au sol.
- L'exposition interne par inhalation : lors du passage du panache des rejets atmosphériques.
- L'exposition interne par ingestion : par la contamination de végétaux environnants lors du passage du panache ou de la consommation de produits animaliers ayant absorbés des produits contaminés.

Afin d'évaluer cet impact sanitaire, l'identification d'une personne représentative exposée est nécessaire. Elle est définie comme « personne recevant une dose, qui est représentative des personnes les plus exposées au sein de la population, à l'exclusion des personnes ayant des habitudes extrêmes ou rares ». Les calculs d'expositions pour ces personnes représentatives sont menés sur plusieurs zones du domaine de calcul : la zone habitée la plus exposée et les zones en dehors de celle la plus exposée.

Au final, l'estimation de la dose exprimée en dose efficace annuelle, doit être inférieure à la limite réglementaire fixée à 1 mSv/an par le CSP et le CT.(102,103)

Les cyclotrons constituent donc des installations rares et complexes, destinées à produire des radionucléides artificiels, en vue de synthétiser des MRP. Outre la réglementation sur l'aspect nucléaire encadrant la détention et l'installation propre du cyclotron, il existe une seconde réglementation, encadrant l'aspect pharmaceutique de la production des MRP.

B. Autorités et réglementation encadrant la production de MRP

1. Définition et référentiels pharmaceutiques en vigueur

Selon l'article L5121-1 du CSP (104), un médicament radiopharmaceutique est défini comme « tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs radionucléides radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ».

Dans le but d'établir une démarche qualité dans les processus de préparation et de fabrication des médicaments, la Commission Européenne a établi des recommandations. Celles-ci ont été transposées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) sous forme de référentiels qualité appelés, guide de Bonne Pratique de Fabrication et guide de Bonne Pratique de Préparation. La production de ces médicaments doit donc respecter les dispositions prévues par ces guides de bonnes pratiques et être conforme aux exigences de la Pharmacopée Nationale et Européenne.

1.1. Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP)

Il s'agit d'un référentiel opposable, destiné aux pharmaciens d'officine et hospitaliers, souhaitant réaliser des préparations pharmaceutiques.

En décrivant les exigences à respecter, ces BPP garantissent donc la qualité de ces préparations. Dans le domaine hospitalier, elles s'appliquent notamment aux préparations dites hospitalières et à la préparation des MRP.

Selon l'article L. 5121-1 du CSP (103) les préparations hospitalières sont définies comme : « Tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée (...) et dispensé sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé ».

Ces préparations sont donc réalisées au sein d'établissements, dotés d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), autorisée à les fabriquer conformément à l'article R5126-9 du CSP (105). Ces bonnes pratiques de préparation s'appliquent aussi aux « préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris la préparation des médicaments expérimentaux ».

Aujourd'hui, la version en vigueur des BPP est celle de 2007. Cependant, depuis septembre 2022, les BPP 2022 sont disponibles au public. Ces dernières ont été élaborées par un comité scientifique composé de pharmaciens hospitaliers, officinaux, inspecteurs et universitaires, et elles répondent aux évolutions scientifiques et réglementaires. La préparation de MRP devra satisfaire les exigences des chapitres généraux, de la LD1 « Préparation de médicaments stériles », LD2 « Préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement », et de la LD4 « Préparations des médicaments radiopharmaceutiques » en cours de validation. La LD3 « Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux » devra également être prise en compte en cas de préparation de médicaments expérimentaux. Ces BPP 2022 entreront en vigueur le 20 septembre 2023 et remplaceront les BPP 2007 actuellement utilisées. En attendant cette date, les BPP 2007 continuent donc de s'appliquer

Pour les BPP 2007, la préparation des MRP doit donc satisfaire les exigences des chapitres généraux de la partie I « Généralités », du chapitre 6 « Préparation des médicaments stériles », du chapitre 7 « Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement » ainsi que celles du chapitre 9 « Préparations des médicaments radiopharmaceutiques » des BPP 2007.

Il est à noter qu'il existe également un chapitre 8 intitulé « Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux » dont les exigences s'appliquent en plus de celles des chapitres 6, 7 et 9, dans le cadre de la préparation de MRP expérimentaux.

1.2. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

D'après la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les BPF sont des « éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

A l'échelle de l'industrie pharmaceutique, les BPF participent donc à garantir que les médicaments produits satisfassent aux exigences de sécurité, de qualité et d'efficacité requises en vue de leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

S'appliquant aux processus de production et de contrôle qualité, elles font l'objet de nombreuses exigences afin d'obtenir un médicament dit de « qualité pharmaceutique ». L'ANSM réalise l'inspection des établissements pharmaceutiques afin de s'assurer de leur application.

Les MRP étant des médicaments destinés à être administrés chez l'homme par voie parentérale, leur fabrication doit satisfaire les lignes directrices (LD) 1 « Fabrication des médicaments stériles » et 3 « Fabrication des MRP » de ce guide. Les exigences de la LD13 « Fabrication des médicaments expérimentaux » s'appliqueront également si les MRP fabriqués sont expérimentaux, et notamment utilisés dans le cadre de protocole de recherche.

1.3. Notion d'assurance qualité

La mise en place d'un « système d'assurance qualité » regroupant l'ensemble des moyens mis en œuvre lors du circuit du médicament, est obligatoire pour garantir la qualité des médicaments préparés et fabriqués. Ce système d'assurance qualité intègre notamment les BPF ou les BPP. Ainsi, le procédé de fabrication (incluant également les locaux et le matériel utilisé) doit être clairement décrit (que ce soit lors des phases de production, de contrôle ou de libération des lots), documenté, réglementairement validé et conforme aux exigences des bonnes pratiques.

Selon la nature de l'entité promotrice du site de production, les autorisations ne seront pas délivrées par les mêmes autorités. Lorsque l'entité appartient à l'industrie pharmaceutique, la production est soumise aux règles du circuit du médicament sous la juridiction de l'ANSM et aux recommandations de l'ASN et de l'IRSN. Lorsque l'entité est un établissement de santé, de recherche, la production sera en plus régulée par les Agences Régionales de Santé (ARS).

2. Dans le cas où l'entité promotrice est un établissement pharmaceutique (EP)

Dans cette partie seront principalement abordées les exigences réglementaires concernant la fabrication des MRP ayant une AMM.

2.1. La demande d'autorisation d'ouverture d'un EP fabriquant des MRP

Dispositions relatives aux médicaments

L'industrie Pharmaceutique de l'Union Européenne requiert un niveau d'exigence important durant tout le circuit du médicament : développement, fabrication, contrôle, commercialisation.

En ce sens, la fabrication et la production des médicaments doivent être effectuées par des établissements pharmaceutiques titulaires d'une autorisation, possédant un système d'assurance qualité efficace et soumis à des contrôles réguliers par les autorités compétentes.

Ainsi, dès lors qu'un établissement pharmaceutique souhaite ouvrir, le pharmacien responsable de l'activité doit déposer une demande d'autorisation auprès du directeur général de l'ANSM (article L5124-3 du CSP) (106).

Cette demande se fait sous forme dématérialisée sur le site de l'ANSM via une plateforme dédiée. Il doit y figurer l'ensemble des informations nécessaires, garantissant l'adéquation du projet à la réglementation pharmaceutique en vigueur. Il doit également permettre de vérifier que tous les moyens humains mais aussi matériels sont disponibles pour exercer l'activité concernée.

Dans ce cadre-là, la commercialisation des MRP fabriqués sont soumise à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par le directeur général de l'ANSM. Ainsi, la préparation des MRP doit répondre aux exigences de qualité pharmaceutique, en se référant à la Pharmacopée Européenne et Nationale en vigueur ainsi qu'au guide de BPF (Article R 5124-46 et L.5121-5 du CSP). (107,108)

Dispositions relatives aux radionucléides

Cet EP est donc producteur de MRP TEP via l'utilisation d'un cyclotron. Comme vu précédemment, le responsable du site devra remplir le formulaire AUTO/RN/FABCYC de « Demande d'autorisation de détenir et d'utiliser un accélérateur de particules de type cyclotron et demande d'autorisation de fabriquer, de détenir et d'utiliser des radionucléides émetteurs de positons et des produits en contenant ». Ceci en vue de l'obtention de l'autorisation par l'ASN.

2.2. Exigences des BPF lors de la production des MRP

Les MRP utilisés en imagerie TEP sont des médicaments destinés à être administrés par voie parentérale. Ils nécessitent donc d'être fabriqués dans des conditions visant à réduire le plus possible les contaminations, notamment microbiennes, particulaires et pyrogènes. Les opérations de fabrication sont divisées en deux catégories :

- Fabrication dite aseptique : lorsqu'il n'est pas possible de stériliser le produit fini dans son conditionnement final, la fabrication doit être réalisée de façon à réduire au maximum le risque de contamination : travail sous flux laminaire, port de gants, masques, nettoyages et désinfections des mains, des surfaces, du matériel, etc.
- Fabrication avec stérilisation terminale : le produit fini est stérilisé dans son conditionnement final afin d'éliminer les contaminants. Ce type de fabrication est complémentaire de la fabrication

aseptique et n'en dispense pas. En effet, les mesures d'asepsie permettent de potentialiser l'efficacité des processus de stérilisation utilisés.

Ainsi, suivant ces 2 modes de fabrication, les exigences encadrant les processus de fabrication sont différentes.

a. Concernant la fabrication de médicaments stériles (LD1)

Les locaux :

L'aménagement des locaux de production est primordial et nécessite l'utilisation de zones dites à atmosphère contrôlée (ZAC). Ces ZAC sont maintenues à des niveaux de propreté appropriés, et l'air doit y être filtré par le biais de filtre dont l'efficacité correspond au niveau de propreté requis. Elles peuvent être classées en 4 classes, A, B, C ou D, en fonction des niveaux d'exigences fixés pour leur environnement. Ces niveaux sont définis afin de réduire au maximum le risque de contamination particulière ou microbienne des médicaments produits.

Pour chacune de ces classes, les seuils d'exigence sont fixés pour un état dit « au repos », lorsque le matériel est en place mais sans la présence de personnel, et en « activité » lorsqu'elles fonctionnent en conditions normales (équipements en marche et matériel en place) avec le personnel à l'intérieur. A noter que les niveaux de propreté de l'air requis au « repos » pour chaque classe, doivent être atteints afin de satisfaire les exigences fixées en « activité ». (Tableau 17)

	<i>Au repos</i>		<i>En activité</i>	
<i>Classe</i>	<i>Nombre maximal autorisé de particules par m³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</i>			
	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>
<i>A</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>
<i>B</i>	<i>3520</i>	<i>29</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>
<i>C</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>
<i>D</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>	<i>Non défini</i>	<i>Non défini</i>

Tableau 18 : Exemple des classes de propreté particulière selon la norme EN/ISO 14644-1.

En plus de ces exigences fixées en termes de contaminations particulières et microbiologiques de l'environnement, pour chaque classe, la température et la pression sont également maintenues à des

niveaux d'exigences requis. Les différentiels de pression entre zone adjacentes doivent être compris entre 10 et 15 Pascal.

- Les contaminations se déplacent de la zone de plus haute pression vers la zone de plus basse pression : ici, de la zone la plus propre (comme la zone de préparation) vers la plus « sale » (comme le SAS d'habillage) et non l'inverse.

Afin de limiter ces contaminations, les locaux et postes de travail sont en plus placés en surpression par rapport à la pression atmosphérique.

Par ailleurs et de façon à maintenir les niveaux d'exigences, l'accès au ZAC nécessite des conditions d'habillages plus ou moins strictes en fonction de la classe dans laquelle le manipulateur se trouve.

Production et contrôles environnementaux

Chaque opération de fabrication nécessite un niveau de propreté de l'environnement « en activité » qui doit être fixé. Ainsi, l'élaboration d'un même médicament peut nécessiter l'utilisation de plusieurs de ces 4 classes en fonction des étapes de fabrication.

Pour la fabrication des médicaments stériles, on distingue 4 classes de ZAC :

- Classe A : utilisée lors des opérations à haut risque de contamination, réalisées sous flux d'air laminaire : le point de remplissage, les ampoules et flacons ouverts les points de raccordements aseptiques
- Classe B : Utilisée pour des opérations de préparations et remplissages aseptiques. Cette ZAC constitue l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.
- Classe C et D : Destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

- La classe A est donc la classe la plus contraignante en termes de niveaux et de seuils de propreté environnementale et la D la moins contraignante.

Cette classification s'applique donc aussi bien pour les locaux que pour les postes de travail utilisés :

Pour une fabrication avec stérilisation terminale : Concernant le poste de travail, il doit satisfaire aux exigences de la classe A et se trouver dans un environnement au minimum de classe C. La préparation du matériel peut se faire dans une classe D.

Pour la fabrication aseptique : Concernant le poste de travail, il doit satisfaire aux exigences de la classe A et cette fois-ci se trouver dans un environnement au minimum de classe B. La préparation du matériel peut se faire dans une classe D.

En vue de maintenir les niveaux de propretés requis pour chaque classe, les BPF spécifient bien que les ZAC et les dispositifs à atmosphère contrôlé (comme les postes de travail) doivent être systématiquement surveillés « en activité » :

- Pour la surveillance microbiologique : Utilisation de boîtes de Pétri disposées à des endroits stratégiques, définis sur la base d'analyses de risques préalablement établies.
- Pour la surveillance particulière : Utilisation d'un compteur de particules par exemple.

La fréquence de ces contrôles, ainsi que le moment de leur réalisation dépendent de la classe dans laquelle on se trouve. Ainsi, pour la classe A qui nous intéresse ici, les BPF spécifient qu'elle doit faire l'objet de contrôles particuliers et microbiologiques systématiques, et pendant toute la durée des étapes dites critiques.

- ➔ La fréquence de ces contrôles et les volumes de prélèvements sont définis de façon à ce que toute défaillances ou évènements transitoires puissent être détectés, et déclencher les alarmes en cas de dépassement des seuils.
- ➔ Il est à noter que les résultats de ces contrôles doivent également être pris en compte lors de la libération du produit fini.

Les contrôles qualité du produit fini :

La fabrication de médicaments stériles nécessite de réaliser notamment un « essai de stérilité » sur le produit fini afin de garantir sa stérilité. Il consiste à prélever un nombre d'échantillons représentatifs du lot produit, provenant d'opérations à risques de contaminations pour les mettre en culture afin d'en observer une éventuelle pousse microbienne.

b. Concernant la production des MRP (LD 3)

Pour les MRP, le système d'assurance qualité en plus d'encadrer la production des médicaments stériles, doit également prendre en compte :

- Les contraintes propres à ce type de médicaments : type et énergie des rayonnements, et demi vie des radionucléides radioactifs.
- Le risque pour le personnel dû aux radiations.
- Le risque de contaminations radioactives croisées.
- L'encadrement de l'élimination des déchets radioactifs.

Les locaux :

Les locaux doivent satisfaire aux mêmes exigences que celles mentionnées dans la LD1. Il existe cependant quelques particularités inhérentes à la nature de ces médicaments.

Au vu du risque sanitaire lié aux RI et au risque de contamination radioactive, les zones où sont manipulés les radionucléides doivent être totalement indépendantes des autres zones.

Elles sont classées en zones d'accès réglementé, en fonction du risque d'exposition aux RI et réservée au personnel autorisé et équipé (tablier plombé, dosimètres...). Afin d'éviter la circulation d'air (possiblement contaminé par des particules radioactives) provenant des zones de manipulation, il est possible d'abaisser la pression de ces zones par rapport aux zones avoisinantes.

- Une analyse initiale des risques de contamination microbienne/particulaire et radioactive est nécessaire afin de déterminer au mieux les différentiels de pression entre chaque zone et poste de travail et le sens d'écoulement d'air (laminaire, unidirectionnel).

Production et contrôles environnementaux des ZAC

La production de MRP utilisés en imagerie TEP nécessite la synthèse du radionucléide par un cyclotron ou un générateur, ainsi que son transfert vers un module de synthèse (généralement un poste de travail clos : enceinte blindée) afin de le lier à son vecteur. Ce processus de fabrication nécessite un environnement de classe C et une enceinte blindée ventilée en dépression de classe A.

- L'enceinte blindée est en dépression par rapport à la zone dans laquelle elle se trouve afin de limiter le risque de contamination radioactive à l'extérieur de l'enceinte.

Les contrôles environnementaux de ces postes en classe A sont réalisés de la même façon que dans la LD1.

Il est à noter que, dans le cadre de la LD3, les cyclotrons utilisés pour la production, n'entrent pas dans le cadre des BPF en tant que matériels requis. Les cibles utilisées ainsi que le système de transfert, peuvent être considérés comme la première étape de fabrication du principe actif (Tableau 19).

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

Tableau 19 : Cadre des BPF dans la fabrication des MRP TEP.

Contrôles qualité du produit fini :

Afin de vérifier que la qualité du produit fini est conforme aux exigences portées dans son AMM, les essais prévus par la pharmacopée Européenne pour les MRP sont :

- Les contrôles physico-chimiques : pH, la couleur, la limpidité, la pureté radiochimique (le radionucléide est présent sous sa forme attendue en quantité suffisante par rapport aux autres formes retrouvées dans le produit fini)
- Les contrôles radio métrologiques : Pureté radionucléidique (le radionucléide attendu est présent en quantité suffisante par rapport aux autres radionucléides retrouvés dans le produit fini).
- Les contrôles biologiques : Essais de stérilité notamment.

Certains MRP, en raison d'une faible demi-vie, peuvent être libérés sans attendre le résultat des tests de contrôle qualité microbiologiques (essais de stérilité) ou chimique. Dans ce cas, le Pharmacien Responsable de l'activité engage sa responsabilité. Il doit certifier de manière conditionnelle, la conformité du lot avant utilisation et également après obtention de tous les résultats manquants. Ce contrôle est donc non libératoire (post-libératoire) mais obligatoire. Ceci nécessite donc une documentation qualité adéquate, permettant de justifier la conformité du procédé de fabrication, des matières premières, du matériel utilisé, des données de contrôles analytique (etc...), aux procédures écrites et spécifications approuvées initialement. (109)

3. Dans le cas où l'entité est un établissement de santé (ES)

3.1. Mesure particulière

Un établissement de santé en tant que tel, n'est pas autorisé à produire des MRP TEP ayant déjà une AMM en vue d'une utilisation pour ses besoins de routine clinique. En effet, si tel est son souhait, il devra obtenir le statut d'EP délivré par l'ANSM et donc satisfaire les exigences des BPF. Ce cas de figure n'existe pas sur le territoire français à l'heure actuelle.

Il existe par ailleurs une alternative à cette obligation, seulement pour les ES dont la situation géographique n'est pas favorable à la livraison de MRP TEP de courte demi-vie (tel que le ^{18}F) ayant l'AMM. Ces derniers, dans la mesure où l'ES possède un cyclotron, pourront être fabriqués sous le régime des préparations hospitalières. Dans ce cas, ces EP devront répondre aux différents aspects réglementaires décrits ci-dessous.

Dispositions relatives aux médicaments

Selon l'article R5126-9 du CSP (105), toute Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) souhaitant réaliser des préparations magistrales, des préparations hospitalières ou des préparations de médicaments radiopharmaceutiques, doit faire une demande d'autorisation auprès du directeur général de l'ARS compétente.

L'autorisation est donnée par l'ARS après avis du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (Article R5126-28) (110). La décision est prise en fonction des besoins de la structure et des moyens dont dispose la PUI pour assurer ces activités dans le respect des BPP et de la réglementation en vigueur. L'offre et les besoins en santé du territoire concerné sont également pris en compte. Cette autorisation est délivrée dans un délai de 4 mois et pour 7 ans. (111,112)

Ces préparations hospitalières devront satisfaire les spécifications des BPP, celles de la Pharmacopée et faire l'objet d'une déclaration auprès de l'ANSM.

Dispositions relatives aux radionucléides

Au titre de l'article R. 5126-33 du CSP (112), les préparations radiopharmaceutiques sont considérées comme des préparations à risques. Des formulaires spécifiques d'autorisation sont donc à remplir et disponibles sur le site de l'ASN.

Comme pour les EP, les ES ayant obtenu cette autorisation de production de MRP TEP et disposant d'un cyclotron devront, via le radiopharmacien responsable de l'activité, remplir le formulaire AUTO/RN/FABCYC de « Demande d'autorisation de détenir et d'utiliser un accélérateur de particules de type cyclotron et demande d'autorisation de fabriquer, de détenir et d'utiliser des radionucléides émetteurs de positons et des produits en contenant ».

➔ Cette autorisation couvre à la fois la détention et l'utilisation d'un cyclotron mais également la détention de radionucléides.

Une fois le dossier de demande déposé auprès de l'ASN, un délai de 6 mois peut être nécessaire avant d'obtenir une réponse (Article R1333-125 du CSP). Il est à noter que ces autorisations peuvent être délivrées pour des durées limitées. (95)

3.2. Exigences des BPP lors de la préparation des MRP

Comme mentionné précédemment, les MRP utilisés en imagerie TEP sont des médicaments destinés à être administrés par voie parentérale. Ils nécessitent donc d'être fabriqués dans des conditions visant à réduire le plus possible les contaminations notamment microbiennes particulières et pyrogènes.

Les procédés de préparations des médicaments administrés par voie parentérale sont divisés en trois catégories :

- Stérilisation terminale : La préparation ou ses composants, si leur caractéristiques physico-chimiques le permettent, pourront être stérilisés via des procédés validés et adaptés (non adaptée aux MRP).
- La filtration stérilisante : Certaines préparations ou composants ne peuvent subir de stérilisation terminale. Dans ces cas-là, un filtre conforme aux exigences de la pharmacopée peut être utilisé au moment de l'étape de remplissage du contenant final : filtre stérile avec pore de diamètre inférieur ou égal à 0,22 μm . Ceci afin de retenir au maximum les contaminations bactériennes.
- Préparation aseptique : Lorsque la filtration terminale est impossible.
 - En système clos : Dans ce cas-là, le prélèvement et le transfert d'un produit stérile dans des contenants stériles, sont réalisés de façon à ce que le produit ne soit jamais en contact avec l'environnement. Durant toute la manipulation, les tubulures de transfert, les aiguilles et les systèmes de fermetures des contenants ne sont jamais enlevés.
 - En système ouvert : Dès le moment où une des étapes de la préparation n'est plus en système clos. Les produits intermédiaires ou finis, pouvant donc être en contact avec l'environnement, le risque de contamination nécessite l'utilisation de filtres stérilisants de 0,22 μm .

a. Concernant la préparation de médicaments stériles (Chapitre 6)

Les locaux :

De la même façon que dans les BPF, les locaux de préparation sont des zones à atmosphère contrôlée. Elles sont donc également classées en 4 classes en fonction de leurs exigences en termes de limites de contamination particulières et microbiologiques. Les valeurs seuils fixées pour ces limites de contamination restent les même que pour les BPF.

Les locaux de préparation doivent être placés en surpression par rapport à l'environnement extérieur. De plus, les écarts de pression entre les locaux adjacents sont fixés entre 10 et 15 Pa. Ainsi, les pressions et les températures doivent être régulièrement contrôlées et les valeurs consignées.

L'habillement est également plus ou moins strict suivant la classe dans laquelle se trouve le préparateur.

Production et contrôles environnementaux des ZAC

Cette classification en ZAC concerne également les équipements. Il est possible d'utiliser soit des isolateurs soit des hottes ouvertes à flux d'air laminaire.

- Les hottes à flux d'air laminaire : Il s'agit de postes de travail ouverts sur l'environnement extérieur. L'air y est renouvelé et filtré via un système de filtration de haute efficacité pour les particules de l'air : HEPA. Ce système permet donc pour ces hottes de répondre aux seuils de contaminations particulaires prévues. Le système est dit ouvert.
- Les isolateurs : Il s'agit de poste de travail clos dans lequel aucun échange d'air se fait avec l'environnement extérieur. La stérilité à l'intérieur doit être assurée. Ils sont équipés d'un système de ventilation et de filtres HEPA. Le système ici est dit fermé.

Suivant le procédé de fabrication utilisé (Filtration terminale, fabrication aseptique avec filtration stérilisante) et les étapes de fabrication, les classes choisies pour ces ZAC vont différer. Ainsi, pour les préparations aseptiques, les zones de préparation utilisées seront systématiquement de classe A. En effet, ce type de préparation est plus à risque de contaminations par rapport à celle pouvant bénéficier d'une stérilisation terminale. L'environnement immédiat de ces zones de préparations peut lui varier de la classe B à D, en fonction du risque de contamination et des différentiels de pression.

Dans les BPP, il est admis que les contrôles particuliers en activité de ces zones ne sont pas toujours réalisables. Contrairement aux BPF, où ils sont obligatoires, systématiques et durant toute la durée de l'activité. Des contrôles fréquents seront donc effectués à l'aide de boîtes de Pétri, de prélèvements d'air et des surfaces. La contamination microbiologique est demandée « en activité » pour s'assurer que le seuil de contamination fixé ne soit pas dépassé.

Lors de ces contrôles, tout dépassement des limites fixées, doit être pris en compte au moment de la libération des lots fabriqués. Ces dépassements devront également faire l'objet de mesures correctives en s'aidant de procédures préalablement établies.

Contrôle qualité du produit fini

Comme dans les BPF, la préparation de médicaments stériles nécessite de réaliser un « essai de stérilité » sur le produit fini, afin de garantir sa stérilité. Il consiste à prélever un nombre d'échantillons représentatifs du lot produit, provenant d'opérations à risques de contaminations, pour les mettre en culture afin d'en observer une éventuelle pousse microbienne.

b. Concernant la préparation des MRP (Chapitre 9).

Au sein d'un ES, les MRP sont préparés dans une radiopharmacie rattachée à une PUI mais implantée dans le service de Médecine Nucléaire. Ces locaux font également l'objet d'une autorisation préalable par l'ASN.

Les locaux :

Les locaux doivent satisfaire aux mêmes exigences que celles mentionnées dans le chapitre 6.

Ils sont classés en zones d'accès réglementé en fonction du risque d'exposition aux RI, et réservées au personnel autorisé et équipé (tablier plombé, dosimètres...). Afin d'éviter la circulation d'air (possiblement contaminé par des particules radioactives) provenant des zones de manipulation, les locaux sont placés en surpression par rapport à l'environnement extérieur.

Production et contrôles environnementaux des ZAC

Suivant le procédé de préparation utilisé, les classes choisies pour les postes de travail seront différentes :

- *Pour les MRP préparés de façon aseptique en système clos :* Utilisation d'une enceinte blindée ventilée et placée en dépression de classe A. Cette enceinte doit se situer dans un environnement de classe D au minimum.
- *Pour les MRP préparés de façon aseptique en système ouvert :* Utilisation de hottes à flux d'air laminaire vertical de classe A. L'environnement immédiat doit être de classe C au minimum.

Les contrôles environnementaux de ces ZAC doivent être réguliers, et leur fréquence définie par la réglementation en vigueur.

Contrôle qualité du produit fini

Afin de vérifier que la qualité du produit fini est conforme aux exigences portées dans son AMM, les essais prévus par la pharmacopée Européenne pour les MRP sont :

- Les contrôles physico-chimiques : pH, la couleur, la limpidité, la pureté radiochimique (le radionucléide est présent sous sa forme attendue en quantité suffisante par rapport aux autres formes retrouvées dans le produit fini)
- Les contrôles radio métrologiques : Pureté radionucléidique (le radionucléide attendu est présent en quantité suffisante par rapport aux autres radionucléides retrouvés dans le produit fini).
- Les contrôles biologiques : Essais de stérilité notamment.

➔ Il est à noter que la périodicité de ces contrôles est définie par le radiopharmacien. Ils ne sont donc pas systématiques après chaque préparation.

➔ En cas de non contrôle, le radiopharmacien engage donc ici aussi sa responsabilité lors de la libération des lots.

Les BPP (113), bien que contraignantes, ont des exigences adaptées à des structures plus petites et disposants de moyens parfois plus limités. Elles sont également adaptées à une production à petite échelle.

4. Concernant la production de MRP TEP expérimentaux (MRPE)

Dans le cadre de la recherche clinique et biomédicale, l'ES ou l'EP disposant d'un cyclotron a le droit de fabriquer des MRP expérimentaux, n'ayant donc pas encore l'AMM.

Dispositions relatives aux médicaments

Toute préparation, conservation, distribution, ou cession de médicaments expérimentaux est soumise à une autorisation préalable par le directeur général de l'ANSM. Ceci est valable, aussi bien pour l'établissement de santé (ES), que pour l'établissement pharmaceutique (EP). (114) Le promoteur de l'essai clinique, doit fournir à l'ANSM un dossier d'Autorisation d'Essais Clinique (AEC). Le contenu est disponible sur le site de l'ANSM. Dans le cadre de cette AEC, un Dossier du Médicament Expérimental doit être constitué (DME). Ce dossier est établi dans le cadre de l'assurance qualité et fournit les informations nécessaires sur la qualité pharmaceutique, chimique et biologique du MRPE. Il précise également les données cliniques et non cliniques nécessaires. Ce DME doit être effectué pour la substance active mais également pour le produit fini.

L'ES doit avoir en plus, une autorisation PUI délivrée par l'ARS. Cette autorisation couvre l'autorisation de préparation de MRP (comme vu précédemment) et la « préparation des préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant une personne humaine, y compris la préparation de médicaments radiopharmaceutiques expérimentaux » selon les articles R5126-9 et R5126-7 du CSP. (105,115)

Par ailleurs, pour ces MRPE, les opérations de préparation, de conditionnement et de libération sont notamment soumises aux exigences :

- des BPP pour les établissements de santé.
 - des BPF pour les établissements pharmaceutiques.
- ➔ Ces exigences ne sont pas détaillées dans le cadre de ce travail.

Dispositions relatives aux radionucléides

Pour la production de ces MRPE nécessitant l'utilisation d'un cyclotron, le dossier d'autorisation AUTO/RN/FABCYC de « Demande d'autorisation de détenir et d'utiliser un accélérateur de particules de

type cyclotron et demande d'autorisation de fabriquer, de détenir et d'utiliser des radionucléides émetteurs de positons et des produits en contenant » est également à remplir par la personne responsable de l'activité et à remettre à l'ASN.

C. Distribution et transport des MRP : Aspects réglementaires

Que le fournisseur soit un établissement pharmaceutique ou un établissement de santé, il est soumis aux mêmes obligations, en termes de distribution et de transport des MRP.

1. Autorisation de distribution

Comme spécifié dans le CSP (Article R1333-17 du CSP), tout établissement fabricant des radionucléides et souhaitant distribuer sa production doit faire une demande d'autorisation de distribution. Intitulé « Demande d'autorisation de distribuer, d'importer ou d'exporter des radionucléides, des produits ou dispositifs en contenant dans le domaine industriel, médical ou de la recherche », ce formulaire est également disponible sur le site de l'ASN (Formulaire AUTO/RN/DISTR).

La personne responsable de l'activité nucléaire du site doit en faire la demande, et préciser son champ d'activité : distribution en France, importation en France ou exportation. Le statut des radionucléides distribués doit être également défini (MRP, dispositifs médicaux contenant des radionucléides, ...). Sans cette autorisation délivrée par l'ASN, l'établissement ne pourra pas distribuer sa production auprès des centres de Médecine Nucléaire.

Par ailleurs, les services de Médecine Nucléaire souhaitant réceptionner ces MRP devront quant à eux remplir le formulaire AUTO/ MED/MEDNU « Demande d'autorisation de détention et d'utilisation de radionucléides et d'appareils électriques émettant des rayonnements ionisants pour une activité de médecine nucléaire et/ou de diagnostic en biologie médicale incluant la recherche impliquant la personne humaine » également disponible sur le site de l'ASN.

Une fois cette autorisation accordée par l'ASN au demandeur, une copie sera transmise à l'IRSN. Celui-ci fera alors parvenir au titulaire de l'autorisation, des formulaires de détention de sources de rayonnement ionisant, adaptés aux radionucléides et aux activités maximales accordées. Le tableau 20 ci-dessous, illustre les informations principales retrouvées sur ces formulaires de détention. (116,117)

Formulaire de détention de sources de RI
Sources scellées (SS)
Définition : source constituée de substances radioactives incorporées dans des matières solides inactives ou scellées dans une enveloppe inactive.
Formulaire de « demande de fourniture en sources scellées (DFSS) » : 1 formulaire à numéro unique par source demandée. <u>Pré rempli par l'IRSN :</u> Le numéro de compte IRSN de l'acquéreur, le nom du titulaire de l'autorisation, l'adresse du site autorisé, la raison sociale de la société. <u>A préciser par le titulaire:</u> Le radionucléide et son activité en MBq, la date de livraison, le numéro de la source, la finalité de la source et son lieu d'utilisation.
Sources non scellées (SNS)
Définition : Source dont la présentation et les conditions normales d'emploi ne permettent pas de prévenir toute dispersion de substance radioactive.
Formulaire de « demande de fourniture en sources non scellées » <u>Pré rempli par l'IRSN :</u> Le numéro d'autorisation, le nom du titulaire, une date limite de validité, les radionucléides demandés, l'activité maximale autorisée. <u>A remplir par le titulaire :</u> Le radionucléide commandé et son code utilisation, date et signature du titulaire.

Tableau 20 : Formulaire d'enregistrement de détention de source scellées et non scellées délivrés par l'IRSN.

Ainsi chaque mouvement de sources de RI doit être autorisé par l'ASN, contrôlé et suivi par l'IRSN via les formulaires. Les fournisseurs de SS ou de SNS ont également une partie à remplir sur ces formulaires : Nom, raison sociale, numéro d'autorisation de distribution, (etc).

Une fois les autorisations accordées, les fournisseurs ainsi que les utilisateurs de sources de RI, doivent dresser un inventaire annuel des sources en leur possession à envoyer à l'IRSN. En effet, ce dernier assure la gestion de l'inventaire national des sources de RI. Cet inventaire permet la centralisation de l'ensemble des autorisations délivrées aux établissements, détenant ou transportant des sources radioactives sur le territoire français. (118)

2. La réglementation transport

Les matières radioactives font parties de la catégorie 7 des matières dites dangereuse. En ce sens, il existe une réglementation internationale concernant le transport de substances radioactives. Dans ce cadre-là, l'Agence Internationale de l'Energie Atomique (AIEA) a établi et publié des normes internationales de sûreté des transports de matières radioactives : Prescriptions de sûreté particulières n° SSR-6. Ces normes sont reprises dans les accords internationaux concernant la sûreté des transports de

matières radioactives. La France, faisant partie des pays signataires, a retranscrit les dispositions prévues dans ces accords dans le droit national. (119)

Depuis le 12 juin 1997, selon l'article R.595-1 du code de l'environnement (120), l'ASN est désignée comme l'autorité compétente en termes de transport. Elle prend les décisions, réglemente et délivre les certificats requis par les accords, les conventions et les règlements internationaux encadrant le transport des marchandises radioactives. Elle s'assure du suivi de la réglementation et de son application.

Trois acteurs interviennent dans le transport :

- Le fabricant ou expéditeur : Il doit donc détenir l'autorisation de distribution de l'ASN précédemment citée.
- La société effectuant le transport : En application de l'article R1333-146 du CSP (121) et de la décision ASN n° 2015-DC-0503 du 12 mars 2015, ces entreprises sont soumises, pour l'acheminement sur le territoire national, au régime de déclaration et d'autorisation de l'ASN . Ce régime englobe l'acheminement du colis, son chargement ou son déchargement, ainsi que sa manutention avant le déchargement. (122)
- Le destinataire : Ici le service de Médecine Nucléaire, doit détenir l'autorisation de détention et d'utilisation de sources radioactives précédemment citée.

La réglementation transport pour ce type de substance, est très complexe et ne sera pas détaillée dans ce travail. En revanche, le rôle de l'expéditeur, donc l'EP ou l'ES producteur est important.

L'expéditeur est le seul responsable de la conformité du colis aux exigences fixées par l'ASN en termes d'emballage et d'étiquetage. De plus, il est soumis à de nombreuses autres obligations :

- Formations des intervenants dans le chargement et le déchargement des colis
- Contrôle des emballages et des colis : état, non-contamination, frottis, débit de dose
- Utilisation d'emballages adéquats pour le transport
- Etc,

Il doit également s'assurer que son colis sera transporté, par un véhicule agréé (signalisation et validité du certificat d'agrément du véhicule, conformes), un chauffeur formé (vérification de l'attestation de formation du conducteur) et dans des conditions optimales (calage optimal du colis dans le véhicule).

Afin de répondre à toutes les dispositions réglementaires le concernant en matière de transport, l'expéditeur devra mettre en place un système d'assurance qualité ainsi qu'un plan d'urgence. Ce dernier permet d'informer les pouvoirs publics des moyens nécessaires à mettre en œuvre, pour prévenir et limiter les conséquences d'un évènement, pouvant survenir au cours d'une opération de transport. (123)

CONCLUSION

La question du déploiement d'un cyclotron dans la région Nouvelle-Aquitaine amène à de nombreuses réflexions. En effet, les cyclotrons constituent des installations rares et soulèvent des problématiques fondamentales concernant l'approvisionnement du système de santé.

Impliqués dans la synthèse d'radionucléides émetteur de positons, on observe une grande diversité de ces accélérateurs de particules en terme d'énergie, d'radionucléides produits, de leur capacité à extraire un ou plusieurs faisceaux, mais aussi de la possibilité de les « upgrader » ou de les auto-blinder. Des cyclotrons de plus en plus performants et plus sûrs en termes de radioprotection, sont donc développés par des grands leaders de l'industrie médicale.

Le choix du cyclotron doit donc être adapté à l'infrastructure dans laquelle il s'implante et répondre aux besoins des centres utilisateurs.

Ainsi l'implantation bien que complexe d'un tel site de production, devra être justifiée au vue de la demande et de l'offre actuelle en MRP TEP ayant l'AMM, mais également au vue de l'offre à venir avec de nouveaux MRP, actuellement en cours de développement.

Les enquêtes annuelles de la SFMN montrent une augmentation du nombre d'examens TEP, majorant ainsi la consommation en MRP fluorés. Par ailleurs, on observe actuellement 15 caméras TEP implantées en Nouvelle-Aquitaine, pour 23 autorisées après révision du SRS 2018-2023. Ce nombre d'équipement risque encore d'augmenter avec la réforme à venir concernant les autorisations d'activités de soins en Médecine Nucléaire. En effet, cette réforme va faciliter les démarches d'implantation de telles caméras.

De plus, les enquêtes réalisées auprès des 13 services de Médecine Nucléaire de la région NA disposant de caméras TEP, ont permis de mettre en évidence un monopole pharmaceutique de la société Curium PET France, avec un approvisionnement par 2 cyclotrons principaux : les sites de production de Bordeaux et de Toulouse. Des problèmes d'approvisionnement ont été mis en évidence, touchant ces deux cyclotrons et notamment celui de Bordeaux sur ces derniers mois. Ces problèmes amènent ainsi à des interactions inter-régionales, avec la mise en place de cyclotron dits « back-up ». Bien que ce système soit relativement efficace, les problèmes d'approvisionnements ont un réel impact sur la prise en charge des patients.

Enfin, la Médecine Nucléaire étant un domaine en pleine évolution, l'étude de l'offre à venir dans les différentes indications montre une diversité importante des futurs MRP TEP, avec des services demandeurs quant à leur utilisation. La production devra donc augmenter en termes de quantité de MRP produits, mais également se diversifier avec les nouvelles molécules à venir.

De manière générale, les services interrogés soulèvent une inquiétude quant aux capacités de production des cyclotrons en place, et à l'efficacité de l'approvisionnement. Pour la majorité,

l'implantation d'un nouveau cyclotron plus proche des centres de Médecine Nucléaire de la région, se veut donc nécessaire afin de répondre aux besoins grandissants. Une ouverture à la concurrence serait idéale.

Il est à noter que le laboratoire Curium Pet France, est entré dans une démarche d'amélioration du site de production de Bordeaux en ayant « upgradé » le cyclotron, permettant ainsi d'augmenter sa capacité de production à au moins 130 doses journalières. Par ailleurs des équipes formées et supplémentaires ont été mises place permettant la production des différents MRP. Il est à noter que le site de Bordeaux, dispose d'un nombre d'enceintes compatible avec la diversification de la production. Ces mesures mises en place semblent garantir l'efficacité de l'approvisionnement depuis environ un mois.

Par ailleurs, GE Healthacare étant très présent en recherche et développement des MRP, pourrait éventuellement s'implanter en termes de cyclotrons sur le territoire français, évitant ainsi la sous-traitance de sa production. L'adossement à un autre industriel minoritaire en France et disposant d'une AMM pour l'un de ses MRP, pourrait également conditionner la construction d'un site de production.

L'étude de la réglementation encadrant l'implantation d'un site de production TEP, nous permet d'envisager une autre option, non observée à ce jour sur le territoire français. En effet, accorder le statut d'établissement pharmaceutique à un établissement de santé lui permettrait d'assurer sa propre production, voire la distribution de MRP fluorés type ^{18}F -FDG ou encore ^{18}F -fluorocholine, après obtention de leur AMM par l'ANSM. Cependant, les questions des moyens humains nécessaires, et de la rentabilité de cette production se posent au regard de la taille de ces structures. Par ailleurs, au vu de la loi des marchés publics, le prix de production de ces doses ne serait peut-être pas concurrentiel face aux grands leaders déjà présents.

Concernant les limites de ce travail, l'analyse bibliographique comparative des MRP actuels et à venir dans les différentes indications n'a pas été effectuée. Les stratégies de prise en charge diagnostique n'ont donc pas été explorées de manière approfondie. Ce travail pourrait permettre d'anticiper de façon plus précise les besoins futurs de ces nouveaux MRP. De plus, l'installation d'un cyclotron soulève des enjeux économiques majeurs qui n'ont pas été étudiés et nécessiteraient donc des études médico-économiques supplémentaires.

Pour finir, l'expertise radiopharmaceutique paraît incontournable dans les réflexions menées par les groupes de travail régionaux, pilotés par l'ARS, et travaillant sur ce sujet.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barat JL, Ducassou D, Valli N. MÉDECINE NUCLÉAIRE. Encyclopædia Universalis [En ligne]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/medecine-nucleaire/>
2. CEA. Découvrir et comprendre, La radioactivité [En ligne]. 2018 [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.cea.fr/comprendre/Pages/radioactivite/radioactivite.aspx>
3. Dumora D, Michelet C. La Radioactivité - Présentation [En ligne]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: http://res-nlp.univ-lemans.fr/NLP_C_M13_G03/co/grain01.html
4. INRS. Rayonnements ionisants. Généralités - Risques [En ligne]. 2022 [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/rayonnements-ionisants/generalites.html>
5. AFCN - Agence fédérale de Contrôle nucléaire. Applications médicales des rayonnements ionisants [En ligne]. 2017 [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://afcn.fgov.be/fr/dossiers/applications-medicales/applications-medicales-des-rayonnements-ionisants>
6. CEA. L'imagerie médicale [En ligne]. 2022 [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.cea.fr/comprendre/Pages/sante-sciences-du-vivant/essentiel-sur-imagerie-medecale.aspx>
7. Fondation pour la Recherche Médicale. Imagerie cérébrale : percer les mystères du cerveau [En ligne]. 2016 [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.frm.org/nos-publications/innovation-et-sante/imagerie-cerebrale-percer-les-mysteres-du-cerveau>
8. Dillenseger JL. Imagerie Tridimensionnelle Morphologique et Fonctionnelle en Multimodalité [Thèse de doctorat]. Tours, France : Université François Rabelais ; 1992.
9. HUG. Les techniques d'imagerie nucléaire [En ligne]. 2019 [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/neurologie/les-techniques-dimagerie-nucleaire>
10. Ratib O, Lord M, Becker M, Viallon M, Vallée JP, Loubeyre P, et al. Applications cliniques de l'imagerie hybride TEP-IRM. Médecine Nucléaire. oct 2012;36(10):605-14.
11. Lallemand F, Lakosi F, Hustinx R, Withofs N, Meunier P, Tshibanda L, et al. UTILISATION DE L'IMAGERIE FONCTIONNELLE EN RADIOTHÉRAPIE. Rev Med Liège.2014;69(1):28-20.
12. A. Rivière aH. de Clermont bK. Farid aM. Guyot aR. Jeandot aF. Dauchy cM. Allard aM. Dupon cP. Fernandez. Intérêt de l'imagerie hybride TEMP-TDM dans l'exploration des infections Intérêt de l'imagerie hybride SPECT-CT pour le diagnostic d'infection. Médecine Nucléaire.2008;32(3):146-153.
13. Bitar ZE. Optimisation et validation d'un algorithme de reconstruction 3D en tomographie d'émission monophotonique à l'aide de la plateforme de simulation GATE [Thèse de doctorat]. Aubière, France : Université Blaise Pascal ; 2006.
14. De Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, Gaillard JF. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). Encyclo Med Chir - Radiologie. févr 2004;1(1):2-35.
15. Franci X, Luxen A. Marquage de cycles aromatiques au 18F à partir de sels d'iodonium pour la tomographie par émission de positons [Travail de Master].Liège, Belgique: Université de liège ; 2016.
16. Dollé F, Perrio C, Barré L. Les molécules marquées au fluor-18. L'actualité chimique. 2006;(301-302):96-98.
17. Elhormaoui M. Les radiopharmaceutiques :de la production à l'injection aux patients :exemple du 18 FDG [Thèse d'exercice]. Rabat, Maroc: Université Mohamed V ; 2014.

18. 10 ans d'Arronax. Imagerie Médicale – Fonctionnement d'une TEP [En ligne]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <http://10ans-arronax.fr/imagerie-medicale-fonctionnement-dune-tep>
19. Soret M, Basely M, Métivier D, Nioche C, Gontier E. Principe et technique de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie. EMC-Radiologie et imagerie médicale-Principe et technique-radioprotection [Article 35-310, A-10], 2017.
20. Blanc-Autran E, Rémy F, Jallerat P. Radiopharmaceutiques à visée diagnostique : tomographie à émission de positons. EMC-Radiologie et imagerie médicale-Principe et technique-radioprotection [Article 35-300, B-10], 2021.
21. Radiology Key. Radionuclide and Radiopharmaceutical Production [En ligne]. 2016 [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://radiologykey.com/radionuclide-and-radiopharmaceutical-production/>
22. Dupuy MG. Le cyclotron de l'Ecole Supérieure de Physique et de Chimie de Paris. J Phys Phys Appl. 1958;19(S4):27-34.
23. Braccini S. Compact Medical Cyclotrons and their use for Radioisotope Production and Multi-disciplinary Research. Proceedings of the 21st Int Conf on Cyclotrons and their Applications. 2017;Cyclotrons2016:229-234.
24. Internationale Atomenergie-Organisation. Cyclotron produced radionuclides: principles and practice. Vienna; 2008. Technical reports series ; 465. 215p
25. J.Fermé. Les cyclotrons [En ligne]. 1995 [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: https://hal.in2p3.fr/file/index/docid/355663/filename/RI_95_02_Cours_cyclotron.pdf
26. Strijckmans K. The isochronous cyclotron: principles and recent developmentsq. Computerized Medical Imaging and Graphics. 2001;25(2):69-78.
27. Calabretta L, Cuttone G, Re M, Rifuggiato D, Maggiore M. LNS Catania project for therapy and radioisotope production. Actes du colloque 17th International Conference on Cyclotrons and Their Applications; 18-22 octobre 2004; Tokyo;Saitama;2005.
28. Pandey MK, DeGrado TR. Cyclotron Production of PET Radiometals in Liquid Targets: Aspects and Prospects. CRP. 10 nov 2021;14(4):325-39.
29. C. Cimetièrre, J. Leger, R. Muxart, J. Vernois. Séminaire sur les accélérateurs de particules : utilisations-radioprotection [Internet]. 1979 [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/11/521/11521071.pdf
30. 10 ans d'Arronax Arronax. Aronax-Travailler sous vide [En ligne]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <http://10ans-arronax.fr/arronax-travailler-sous-vide>
31. Synowiecki MA, Perk LR, Nijssen JFW. Production of novel diagnostic radionuclides in small medical cyclotrons. EJNMMI radiopharm chem. déc 2018;3(1):3.
32. Arronax Nantes. Combien y a-t-il de cyclotrons à usage médical en France ? [En ligne]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.aronax-nantes.fr/gip-aronax/aronax-en-8-questions/combien-y-a-t-il-de-cyclotrons-a-usage-medical-en-france/>
33. De Bokay Architecte.PMB CASEMATE [En ligne]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.debokayarchitecte.fr/portfolio/pmb-c1/>
34. Marchand P, Ouadi A. Cyrcé, un cyclotron pour la recherche et l'enseignement en Alsace. *L'Actualité Chimique*, Société chimique de France. 2014;(386):9-14.

35. IBA - Radiopharma Solutions. Cyclotrons [En ligne]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.iba-radiopharmasolutions.com/cyclotrons>
36. GE Healthcare. Cyclotrons [En ligne]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.gehealthcare.fr/products/molecular-imaging/cyclotrons?showPopup=false>
37. Kleeven W, Abs M, Forton E, Neuveglise D, Zaremba S, Nactergal B, et al. UPGRADE OF IBA CYCLONE® 3 CYCLOTRON. 2011;3.
38. Haute Autorité de Santé. ESTROTEP (fluoroestradiol (18F)) [En ligne]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161190/fr/estrotep-fluoroestradiol-18f
39. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA. Choline PET/CT for imaging prostate cancer: an update. *Ann Nucl Med*. août 2013;27(7):581-91.
40. Hodolič M. Imaging of Prostate Cancer Using 18 F-Choline PET/Computed Tomography. *PET Clinics*. avr 2017;12(2):173-84.
41. Krause BJ, Souvatzoglou M, Treiber U. Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. mai 2013;31(4):427-35.
42. Brenot-Rossi I. L'imagerie par TEP-18F-choline et TEP-PSMA en onco-urologie : qu'en attendre et quand la demander en 2019 ? *Progrès en Urologie - FMC*. sept 2019;29(3):F65-73.
43. Treglia G, Mestre RP, Ferrari M, Bosetti DG, Pascale M, Dosso SD, et al. Radiolabelled choline versus PSMA PET/CT in prostate cancer restaging: a meta-analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Apr 15;9(2):127-139.
44. Moog S. La tomographie par émission de positons à la 18F-FDOPA prédit-elle la sécrétion hormonale des phéochromocytomes? [Thèse d'exercice]. Nancy, France : Université de Lorraine; 2018.
45. Esper IE. Scintigraphic imaging of digestive and pulmonary neuroendocrine tumors. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition*. sept 2016; 20(7): 183-179.
46. EMA. Lutathera, INN-lutetium (177Lu) oxodotreotide [En ligne]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_fr.pdf
47. El Esper I, Morvan J. Imagerie scintigraphique des tumeurs neuroendocrines digestives et bronchiques. *La lettre du cancérologue*. fev 2017;26(2):59-62.
48. Langen KJ, Hamacher K, Weckesser M, Floeth F, Stoffels G, Bauer D, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nuclear Medicine and Biology*. 1 avr 2006;33(3):287-94.
49. HAS. Fluoroéthyl-L thyrosine (18F): Commission de la transparence avis du 20 juillet 2016 [En ligne]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15130_IASOGLIO_PIC_INS_Avis1_CT15130.pdf
50. HAS. Évaluation de l'imagerie cardiaque non invasive dans le diagnostic des coronaropathies chroniques stables [En ligne]. 2016 [Cité le 24 sept 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/rapport_imagerie_cardiaque.pdf
51. BRACCO. Cardiogen-82 [En ligne]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: https://pharmacyce.unm.edu/nuclear_program/neolibrary/libraryfiles/package_inserts/cardiogen.pdf
52. Arumugam P, Tout D, Tonge C. Myocardial perfusion scintigraphy using rubidium-82 positron emission tomography. *British Medical Bulletin*. 1 sept 2013;107(1):87-100.

53. Dhar R, Ananthasubramaniam K. Rubidium-82 Cardiac Positron Emission Tomography Imaging: An Overview for the General Cardiologist. *Cardiology in Review*. sept 2011;19(5):255-63.
54. Gabelle A. Imagerie métabolique et moléculaire : l'exemple des maladies neurodégénératives. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. sept 2018;202(7):1511-21.
55. Verger A. Quantification du métabolisme glycolytique cérébral en imagerie TEP au 18F-FDG: caractérisation de l'impact du vieillissement et de sa composante accélérée d'origine vasculaire [Thèse de doctorat]. Nancy, France : Université de Lorraine; 2015.
56. Le Jeune F. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer et des autres démences. *Neurologie*. avr 2007;20(197):102-94
57. HAS. Flutémétamol (18F), Commission de la Transparence et CNEDiMTS [En ligne]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/vizamyl_08062022_synthese_ct19717.pdf
58. Janneau I, Couturier JF. Enquête Nationale Annuelle de la SFMN 2018 [En ligne]. Disponible sur: https://www.cnp-mn.fr/wp-content/uploads/2021/11/EnqueteNationale2019_publicWeb.pdf
59. Janneau I, Couturier JF. Enquête Nationale Annuelle de la SFMN 2019 [En ligne]. Disponible sur: https://www.cnp-mn.fr/wp-content/uploads/2021/11/EnqueteNationale2020_publicWeb.pdf
60. Janneau I, Couturier JF. Enquête Nationale Annuelle de la SFMN 2020 [En ligne]. Disponible sur: https://www.cnp-mn.fr/wp-content/uploads/2022/05/EnqueteNationale2021_publicWeb.pdf
61. ARS Santé. Le schéma régional de santé [En ligne]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ars.sante.fr/le-schema-regional-de-sante>
62. Article L6122-1 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021940513/
63. Article R6122-25 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041767601/
64. Article R6122-26 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006916685/
65. ARS Nouvelle-Aquitaine. Schémas Régional de Santé 2018-2023 de la Nouvelle Aquitaine [En ligne]. [Cité le 24 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/media/28896/download?inline>
66. ASN. La réglementation du nucléaire de proximité [En ligne]. [Cité le 24 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/l-asn-reglemente/la-reglementation/la-reglementation-du-nucleaire-de-proximite#:~:text=L'ASN%20d%C3%A9livre%20les%20autorisations,et%20des%20appareils%20de%20scannographie.>
67. Ordonnance n° 2018-4 du 3 janvier 2018 relative à la simplification et à la modernisation des régimes d'autorisation des activités de soins et d'équipements matériels lourds.
68. Article L6122-10 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043499471
69. Article R6122-32-1 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043855125

70. Décret no 2021-1930 du 30 décembre 2021 relatif aux conditions d'implantation de l'activité de médecine nucléaire.
71. Décret n° 2022-114 du 1er février 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité de médecine nucléaire.
72. Arrêté du 1^{er} février 2022 fixant pour un site autorisé le nombre d'équipements de médecine nucléaire en application du II de l'article R. 6123-136 du code de la santé publique.
73. CNEH. Tableau synthétique des conditions d'implantation et techniques de fonctionnement de l'activité de soins de médecine nucléaire [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cneh.fr/blog-jurisante/publications/organisation-sanitaire-et-medico-sociale/tableau-synthetique-des-conditions-dimplantation-et-techniques-de-fonctionnement-de-lactivite-de-soins-de-medecine-nucleaire/>
74. Curium Pharma. Curium PET France [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.curiumpharma.com/fr/a-propos/tep-france/>
75. Advanced Accelerator Applications. Targeted Radioligand Therapy [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.adacap.com/>
76. GE Healthcare. A propos de GE Healthcare [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.gehealthcare.fr/about/about-us>
77. Siemens healthineers. PETNET Solutions Inc. [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.siemens-healthineers.com/molecular-imaging/petnet>
78. HAS. RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) - Cancer de la prostate [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352203/fr/radelumin-18f-psma-1007-cancer-de-la-prostate
79. Ribeiro MJS, Vercouillie J, Gissot V, Maia S, Barantin L, Peltier Y, et al. Le 18F-LBT-999, le nouveau traceur TEP du DAT ? Médecine Nucléaire. 1 mai 2018;42(3):137-8.
80. Maddahi J, Packard RRS. Cardiac PET Perfusion Tracers: Current Status and Future Directions. Semin Nucl Med. sept 2014;44(5):333-43.
81. Chantepie S, Hovhannisyann N, Guillouet S, Pelage JP, Ibazizene M, Bodet-Milin C. 18F-Fludarabine PET for Lymphoma Imaging: First-in-Humans Study on DLBCL and CLL Patients. Journal of Nuclear Medicine. sept 2018;59(9):1380-1385.
82. Fellous S. Marquage d'un anticorps au Zirconium 89 pour la détection des lymphomes [Thèse d'exercice]. Rouen , France : UFR de Médecin et de Pharmacie; 2014.
83. Lagard J, Olivieri P, Tonietto M, Tissot C, Rivals I, Gervais P. Tau-PET imaging predicts cognitive decline and brain atrophy progression in early Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022;93(5): 459-467.
84. Vahidfar N, Farzanehfar S, Abbasi M, Mirzaei S, Delpassand ES, Abbaspour F, et al. Diagnostic Value of Radiolabelled Somatostatin Analogues for Neuroendocrine Tumour Diagnosis: The Benefits and Drawbacks of [64Cu]Cu-DOTA-TOC. Cancers. janv 2022;14(8):1914.
85. Johnbeck CB, Knigge U, Loft A, Berthelsen AK, Mortensen J, Oturai P, et al. Head-to-head comparison of 64Cu-DOTATATE and 68Ga-DOTATOC PET/CT: a prospective study of 59 patients with neuroendocrine tumors. Journal of Nuclear Medicine. mar 2017;58(3): 451-457.
86. AAA. Pipeline [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.adacap.com/fr/our-pipeline/>

87. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahim L, Altmann A, Mier W, et al. 68Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med.* juin 2019;60(6):801-5.
88. Pang Y, Zhao L, Luo Z, Hao B, Wu H, Lin Q, et al. Comparison of 68Ga-FAPI and 18F-FDG Uptake in Gastric, Duodenal, and Colorectal Cancers. *Radiology.* févr 2021;298(2):393-402.
89. Article L591-1 - Code de l'environnement - Légifrance [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025108609/
90. Décret n° 2014-996 du 2 septembre 2014 modifiant la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement.
91. ASN. Les missions de l'ASN [En ligne]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/tout-sur-l-asn/presentation-de-l-asn/les-missions-de-l-asn>
92. IRSN. Nos missions [En ligne]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/FR/IRSN/presentation/Pages/Nosmissions.aspx#.YzJpXHZBw2w>
93. Article L1333-8 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032044758
94. Article R1333-104 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037017396
95. Article R1333-125 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037001470
96. Article R1333-132 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037001524/
97. IRSN. Les concepts de dose [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Nucleaire_et_societe/education-radioprotection/bases_radioactivite/Pages/9-concepts-de-dose.aspx#.Y0MW8nZBw2w
98. IRSN. Les unités de mesure [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Nucleaire_et_societe/education-radioprotection/bases_radioactivite/Pages/11-unites-de-mesure.aspx#.Y0MXGHZBw2w
99. Article R4451-57 - Code du travail - Légifrance [En ligne]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037024611/
100. NF M 62-105 de Juin 2021 « Énergie nucléaire - Accélérateurs utilisés dans les domaines industriels et de la recherche : installations ».
101. Article R1333-16 - Code de la santé publique - Légifrance [en ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037016726
102. Le Guellec N. Modélisation 3D de la pression atmosphérique et évaluation des risques sanitaires liés aux rejets de Fluor 18 Site CURIUM à Tours. Saint-Denis : Fluidyn ; 2021. 28 p.
103. IRSN, Pôle Santé et Environnement. Éléments méthodologique pour l'élaboration de l'étude d'impact radiologique d'une installation cyclotron. Rapport n°2022-00193. 2022. 23 p.
104. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/

105. Article R5126-9 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038598073/
106. Article L5124-3 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104764/
107. Article R5124-46 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033856800/2017-01-12
108. Article L5121-5 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032906195/
109. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
110. Article R5126-28 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038597799
111. Article R5126-30 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038597780
112. Article R5126-33 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038597763
113. ANSM. Bonnes pratiques de préparation [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/\(offset\)/7](https://archiveansm.integra.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/7)
114. ANSM. Demander une autorisation d'activité portant sur les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI PP) [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisations-dactivite-portant-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante-prepares-ponctuellement-mti-pp>
115. Article R5126-7 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041963160
116. IRSN. Procédure dans le cas d'achats de sources scellées auprès d'un fournisseur Français [En ligne]. [Cité le 26 sept 2022]. https://www.irsn.fr/FR/prestations_et_formations/Missions_de_service_public/inventaire_sources_radioactives/Documents/guide_sources_scellees.pdf
117. IRSN. Procédure dans le cas d'achats de sources scellées auprès d'un fournisseur autorisé en France [En ligne]. [Cité le 26 sept 2022]. Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/prestations_et_formations/Missions_de_service_public/inventaire_sources_radioactives/Documents/guide_sources_non_scellees.pdf
118. IRSN. Inventaire national des sources de rayonnements ionisants [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/prestations_et_formations/Missions_de_service_public/inventaire_sources_radioactives/Pages/gestion_des_sources_radioactives.aspx#.Y0Mj0HZBw2w
119. ASN. La réglementation du transport de substances radioactives [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/l-asn-reglemente/la-reglementation/la-reglementation-du-transport-de-substances-radioactives>

120. Légifrance. Section 1 : Transport de substances radioactives (Articles R595-1 à R595-2) - [En ligne]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000038241379/>
121. Article R1333-146 - Code de la santé publique - Légifrance [En ligne]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037017483
122. ASN. Décision n°2015-DC-0503 de l'ASN du 12 mars 2015 [En ligne]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/l-asn-reglemente/bulletin-officiel-de-l-asn/transport-de-substances-radioactives/decisions-reglementaires/decision-n-2015-dc-0503-de-l-asn-du-12-mars-2015>
123. CNRS. Chapitre 9 : Transport des substances radioactives [En ligne]. Disponible sur: https://www.dgdr.cnrs.fr/sst/CNPS/guides/doc/radioprotection/Chapitre9_Transport.pdf

REVIEW OF TEP IMAGING SUPPLY AND NEEDS IN NEW AQUITAINE, TOWARDS THE DEPLOYMENT OF A NEW CYCLOTRON ?

RESUME en anglais – ABSTRACT

In view of the upcoming reform of authorizations for nuclear medicine (NM) care activities, and the emergence of numerous PET imaging radiopharmaceuticals (PRMs), NM is a fast-growing specialty. Produced by cyclotrons, these positron-emitting MRPs are mainly used in oncology, cardiology and neurology.

A review of PET imaging needs in the New-Aquitaine (NA) region, revealed an increase in the number of PET examinations, associated with a significant consumption of PET MRPs. The analysis of current supply, highlights recurrent supply problems, linked to breakdowns or maintenance, on the cyclotrons supplying the NM centers in the region. These failures lead to delays in care, lengthening already long delays. The cyclotron is therefore a fundamental issue in this context, as it's an indispensable and scarce resource, particularly in NA. The inventory of future supply, with the arrival of new PET MRPs, shows a desire on the part of the NA services questioned, to integrate them into their care. However, this desire comes up against their concern about growing needs, and the production and supply capacities of their cyclotron. They are in favor of the establishment of a new cyclotron in the region, as well as the opening of competition, in order to overcome the monopoly held by the existing industrialist.

However, such installation generates major political and economic stakes which will have to be the subject of additional studies, in order to answer the question of a cyclotron deployment with more precisely.

ETAT DES LIEUX DE L'OFFRE ET DES BESOINS EN IMAGERIE TEP EN NOUVELLE-AQUITAINE, VERS LE DEPLOIEMENT D'UN NOUVEAU CYCLOTRON ?

RESUME en français

Face à la réforme à venir sur les autorisations d'activités de soins en Médecine Nucléaire (MN), et à l'émergence de nombreux Médicaments Radiopharmaceutiques (MRP) d'imagerie TEP, la MN est une spécialité en plein essor. Produits par des cyclotrons, ces MRP émetteurs de positons sont principalement utilisés en oncologie, cardiologie et neurologie.

L'état des lieux des besoins en imagerie TEP dans la région Nouvelle-Aquitaine (NA), a permis de mettre en évidence une augmentation des examens TEP, associée à une consommation importante en MRP TEP. L'analyse de l'offre actuelle, quant à elle, met en évidence des problèmes d'approvisionnement récurrents, liés à des pannes ou des maintenances, sur les cyclotrons approvisionnant les centres de MN de la région. Ces défaillances amènent à des retards de prise en charge, rallongeant des délais déjà importants. Le sujet du cyclotron est donc une problématique fondamentale dans ce contexte, s'agissant d'une ressource indispensable et rare, notamment en NA. L'état des lieux de l'offre à venir, avec l'arrivée de nouveaux MRP TEP, montre un désir de la part des centres de NA interrogés, de les intégrer dans leur prise en charge. Cependant, cette volonté se heurte à leur inquiétude face à une demande grandissante, et aux capacités de production et d'approvisionnement de leur cyclotron. Ils sont donc favorables à l'implantation d'un nouveau cyclotron dans la région, ainsi qu'à l'ouverture de la concurrence, afin de pallier au monopole détenu par l'industriel en place.

Une telle installation génère cependant des enjeux politico-économiques majeurs, qui devront faire l'objet d'études supplémentaires, afin de répondre de façon plus précise à la question du déploiement d'un cyclotron.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Radiopharmacie

MOTS-CLES : Médecine Nucléaire, Nouvelle-Aquitaine, Imagerie TEP, Médicaments Radiopharmaceutiques, Emetteurs de positons Cyclotrons, Approvisionnement, Offre

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Services de Médecine Nucléaire du CHU de Bordeaux

- Hôpital Pellegrin : Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux
- Hôpital Haut-Lévêque (Groupe Hospitalier Sud) : Avenue du Haut Lévêque, 33600 Pessac

Présentée et soutenue publiquement par : Alexandra RAMOS

Directeur de thèse : Dr POTTIER Valérie