



Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

Université ABOU BEKR BELKAID – TLEMCCEN

Faculté des Sciences

Département De Physique

Mémoire De fin d'études pour l'obtention

Du Diplôme Master en physique

Option Physique Médicale

Sous le Thème :

Radioprotection en Radiothérapie Métabolique



Unité d' « IRA thérapie»

Patients & Public



Présenté par : Melle : CHIBANE I.

Melle : GHEMBAZA A.

Soutenu le 10/07/2016 Devant les membres de jury :

Président : Pr BABA AHMED A. Faculté de médecine de Tlemcen

Examineur : Pr BENOUAZ T. Faculté des sciences de Tlemcen

Examineur : Dr DERRAGUI C. A. Faculté de médecine de Tlemcen

Promoteur : Dr MEDJAHDI A. Faculté de médecine de Tlemcen

Invité: M. BENSANANE Y. Service de Médecine Nucléaire CHUT

Année Universitaire 2015- 2016

Remerciements

En premier lieu nous tenons à remercier Dieu le tout puissant qui nous a guidés en nous montrant le chemin pour la réalisation de ce modeste travail.

Nous adressons nos gratitudees à

Monsieur Pr B.BENGUELLA, doyen de la faculté des sciences, ainsi qu'à

Monsieur Pr N.BERBER doyen de la faculté de médecine, et à

Monsieur Pr F. LAHFA doyen de la faculté de biologie

De nous avoir offert cette précieuse connaissance.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements

à tous les responsables qui ont veillé

Au bon déroulement de cette formation

&

Qui ont cru en nous

Merci.

Sans oublier le soutien de Monsieur M.BENMOUNA

Aux efforts déployés pour la réussite de notre spécialité.

Nos profondes reconnaissances à notre Responsable de l'étude,

Dr .A.MEDJAHEDI,

pour sa rigueur scientifique, sa disponibilité exceptionnelle

et la liberté d'action qu'il nous a laissées tout au long de ce travail.

Nous le remercions également, d'avoir accepté de nous encadrer ainsi que pour son intérêt porté à notre travail, son aide morale, ses remarques pertinentes et son encouragement et la mise à disposition inconditionnelle de tous ses moyens.

On lui doit notre initiation à la recherche.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à nos Professeurs,

Nous adressons nos remerciements au Pr .BABA AHMED, de nous faire l'honneur de présider le jury de la soutenance.

Nous exprimons nos profonds remerciements à Monsieur BENOUAZ T., Professeur à la faculté des Sciences, et au Dr DERRAGUI C. Maitre Assistante à la faculté de Médecine, qui ont bien voulu assurer la tâche d'examineurs.

Nous souhaitons remercier également Monsieur BENSENANE Y. pour son rôle précieux et médian sur le terrain du stage et d'avoir accepté de faire partie du jury.

Nous remercions également Dr DERBALI, du service d'épidémiologie, pour son temps et son aide et son support.

Nous tenons à remercier également tout le personnel du Service de Médecine Nucléaire du CHU de Tlemcen pour leur bon encouragement, aide, gentillesse, disponibilité et sympathie.

On remercie enfin, Tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Au nom de Dieu clément et miséricordieux c'est avec un grand

Sentiment d'euphorie, que nous dédions

Ce modeste Travail :

*A nos chers parents (**Samira, Omar & Fatiha, Mohamed Abdelghani**)*

Qui nous ont toujours épaulés et motivés dans nos études et notre vie.

*Ce mémoire est l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'ils nous ont
prodigués tout au long de notre parcours.*

Qu'ils en soient remerciés par cette modeste dédicace.

*A mes très chères sœurs (**Imane, Rahma, YAMINA,**)*

*A mes très chers frères (**Mohammed Feth Allah, Mohammed Chems-Eddine,
Mohammed Abde-Elmounaim Cherif, Mohammed Fares, Mohammed Abdel-
Illah Nabil, & Fatima Zohra**)*

& nièces, neveux.

*A toute la famille **CHIBANE & GHEMBAZA***

A toutes nous âmes sœurs.

A tout le personnel du service médecine nucléaire.

A tous les Physiciens Médicaux & à toute notre promo 2016.

A tous les collègues & tous les camarades.

Tous ceux qui nous aiment & tous ceux que nous aimons.

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation et finalisation

Qui n'ont pas cessé de nous encourager et de nous soutenir

A ceux qu'on connaît & A tous ceux qu'on ne connaît pas.

Merci a vous tous un par un sans oublier aucun

Que ce modeste travail soit une lueur de lumière

Dans l'obscurité de l'univers du savoir.

Faites bon usage.

Awatif & Inas

SOMMAIRE

Préambule

Introduction

 Problématique

 Objectif du travail

Approche Recherche Bibliographique

Médecine Nucléaire :	1
La radiothérapie interne vectorisée.....	1
Ampleur de la maladie.....	2
Profil épidémiologique	3
Chapitre 1 : Radiothérapie Interne Vectorisé & Biophysique des Rayonnements	
Section 1 : Rappel biophysique	6
1. Rappel de la radioactivité.....	6
1.1. Définition de la radioactivité.....	6
1.2. Types de la radioactivité.....	6
1.3. Lois de désintégration.....	7
2. Types de désintégration.....	7
3. Interaction rayonnement avec la matière.....	8
Section 2 : Rappel Dosimétrique	9
1. Grandeurs et unités	9
2. Radiobiologie.....	10
Chapitre 2 : Iode	
I. Historique	23
II. Définition	23
III. Caractéristique	24
1. Chimique	24
2. Physique	28
3. Biologique	33
4. Pharmacologique	35

Chapitre 3 : Aspect Physiologique de l'Iode via la Thyroïde

I.	Historique	44
II.	Généralité.....	45
	1. Mécanisme de transport transmembranaire de l'iode.....	46
III.	Rappel physiologique sur thyroïde	50
	A . Définition de la thyroïde.....	51
	B . Rôle de la thyroïde.....	51
	C. Localisation de la thyroïde.....	51
	D . Anatomie descriptive de la thyroïde.....	52
	E. La vascularisation et l'innervation de la glande thyroïde	52
IV.	Rappel histologique de la thyroïde.....	53
V.	Structure des hormones de la thyroïde.....	55
	1. Physiologie :	56
	2. Le métabolisme de l'iode.....	58
	3. La thyroglobuline.....	60
	4. L'hormonosynthèse.....	60
VI.	Mode d'action des hormones thyroïdiennes.....	61
VII.	Régulation de la fonction thyroïdienne.....	61

Chapitre 4 : Cancer de la Thyroïde

I.	Historique.....	63
	1. Définition du cancer.....	64
	2. Définition d'une tumeur.....	65
	3. Différence entre cancer et tumeur	65
II.	Les Tumeurs Thyroïdiennes	65
III.	Aspects anatomo-histologiques.....	66
IV.	La stratégie médicale de la prise en charge.....	70

Chapitre 5 : IRA thérapie

I.	Historique	74
II.	Définition	75
III.	Objectifs et but du traitement par l'Iode 131	76
IV.	Protocole	77
V.	Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	80

Chapitre 6 : Radioprotection

I.	Introduction.....	92
II.	Historique.....	94
III.	Définition de la radioprotection.....	94
IV.	Différents types d'exposition.....	95
V.	Fondement de la radioprotection.....	95
	1. Principes fondamentaux de la radioprotection	95
	2. Facteurs de protection	95
	3. Application de la radioprotection.....	95
	A .Radioprotection du personnel	96
	B .Radioprotection du patient.....	98
	C .Radioprotection du publique.....	110

Approche Pratique

Chapitre 7 : partie pratique

1.	Introduction.....	117
2.	Patients Matériels & Méthodes.....	118
3.	Résultats.....	121
4.	Discussion.....	130
5.	Conclusion.....	130
	Conclusion générale	132
	Résumé	133
	Recommandations	134
	Recommandations générales	135

Annexes

Glossaire

Index

Tableaux et Planches

Références Bibliographique

TABLEAUX & PLANCHES

- Figure 01 :** Stéthoscope du XIXème siècle
- Figure 02 :** Les formes de cancer les plus fréquentes en Algérie Année 2010
- Figure 03 :** Type Des Rayonnements
- Figure 04 :** Désintégration par fission
- Figure 05 :** Courbes de survie exponentielles.
- Figure 06 :** Courbe de survie sigmoïde en représentation semi-logarithmique.
- Figure 07 :** T.L.E et relation "dose-effet".
- Figure 08 :** Diode solide
- Figure 09 :** Diode gazeux
- Figure 10 :** Substitution électrophile en position « Ortho ».
- Figure 11 :** Désintégration
- Figure 12 :** Emissions particule β -
- Figure 13:** désintégration de l'uranium et production de l'iode
- Figure 14:** Modèle biocinétique de l'iode chez l'adulte
- Figure 15:** flacon de l'Iode
- Figure 16 :** Dessin anatomique de Léonard de Vinci en 1452-1519 Musée des Offices Florence
- Figure 17 :** les 4 types de transports membranaires
- Figure 18 :** les types de protéines transporteuses
- Figure 19:** Illustration du transport épithélial
- Figure 20 :** échange au niveau des cellules épithélium intestinal
- Figure 21:** fonctionnement de la pompe sodium/potassium
- Figure 22:** l'incidence des cancers de la thyroïde
- Figure 23 :** fonctionnement de la thyroïde
- Figure 24 :** La glande thyroïde vue antérieure
- Figure 25:** Vascularisation de la thyroïde
- Figure 26:** Structure schématique d'une vésicule thyroïdienne.
- Figure 27:** Follicule thyroïdien
- Figure 28 :** Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs
- Figure 29 :** Métabolisme d'iode

- Figure 30 :** Trafic de l'iode via la thyroïde
- Figure 31:** Synthèse et la transformation de la thyroglobuline en T3 et T4
- Figure 32 :** Biosynthèse des hormones thyroïdiennes
- Figure 33 :** Régulation et action de la thyroïde
- Figure 34 :** Carcinome papillaire
- Figure 35 :** Follicules thyroïdiens
- Figure 36 :** Carcinome Vésiculaire
- Figure 37 :** Histologie de Cancer Thyroïdien
- Figure 38 :** Différents types de traitement
- Figure 39 :** Gélule de l'Iode
- Figure 40 :** Administration à un Jeune enfant
- Figure 41 :** Administration à un adulte
- Figure 42 :** Protocole d'Administration
- Figure 43 :** les Glandes Salivaires
- Figure 44 :** Laxatif et leur Réaction Intestinale
- Figure 45 :** Mécanisme d'Action du Lactulose
- Figure 46 :** Mécanisme d'Action du PFG
- Figure 47 :** Les patients rejoignent la chambre de l'hospitalisation
- Figure 48 :** Radiomètres
- Figure 49 :** les Mesures de Fixation (Thyroïde & Abdomen)
- Figure 50:** Evaluation

INDEX

ACT:	Anticorps Anti Thyroglobuline
ATC :	classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATS :	Antithyroïdiens de Synthèse
Bq :	Becquerel
CIPR :	Commission Internationale de protection radiologique.
CT:	Cancer Thyroïdien.
eV:	Electron Volt
Gy:	Gray.
HT:	Hormones Thyroïdiennes
I131 :	Iode 131.
Ig :	Immunoglobuline
IMC :	indice de masse corporelle (BMI)
INSP :	Institut National de Santé Publique
IRA thérapie :	traitement par l'iode radioactif
KeV :	Kilo Electron Volt
LT4:	Lévothyroxine 4.
MBq :	Méga Becquerel
mCi :	Milli Curie.
MeV :	Mega Electron volt
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé.
RI :	Rayonnements Ionisants.
SNC :	Système Nerveux Central.
Sv :	Sievert.
T.L.E :	Transfert Linéique d'Energie
T3 :	Triiodothyronine
T4 :	Tyrosine ou la tétraïodothyronine
Tg:	Thyroglobuline
TPO:	Thyroperoxydase
TR:	Récepteurs nucléaire
TRH:	Thyrotropin-Releasing Hormone/ Hormone thyroïdienne
TSHus:	Thyroid-stimulating hormone

Approche Théorique

Preamble:

Depuis belle lurette, la discipline de la physique est omniprésente dans la pratique médicale telle que l'amélioration des instruments de mesure : Stéthoscope



FIG.1 : Stéthoscope du XIXème siècle

« La physique médicale est une branche de la physique qui regroupe les applications de la physique en médecine ». Le terme de « physique médicale » fut utilisé pour la première fois en 1779 dans les publications de la Société Royale de Médecine par le Secrétaire général permanent de la Société,

Félix Vicq d'Azir (1748-1794).



Le début de la Physique Médicale 1779-1794 :

Une institution, composée à la fois de médecins et de scientifiques non médecins, avait fait paraître entre 1779 et 1798 une revue intitulée « les Mémoires de Médecine et de Physique Médicale ». Toutefois ce n'est qu'après la découverte des rayons X en 1895, de la radioactivité en 1896 et du développement extrêmement rapide de leurs applications en médecine, que cette terminologie s'est progressivement imposée.

Apparition, dans les années 1920, des premiers physiciens spécialisés dans les applications médicales des rayonnements ionisants ;

Les prémices des recommandations en Radioprotection : furent les premières recommandations, données par Fuchs W. (1865-1907), ensuite, Protection des malades et du personnel évoquée en 1913(Allemagne) et en 1915 (Angleterre), quelque années après, Création de l'ICRU lors du Congrès International de Radiologie en 1925 (Londres) et Création de l'ICRP en 1928 (Congrès International de Radiologie-Stockholm) ;

C'est qu'entre 1990 à 2010 une nouvelle ère s'est décrétée : celle des innovations technologiques et de la précision dans la réalisation des traitements en radiothérapie. **[1, 2, 3, 4, 5]**.



Introduction

INTRODUCTION :

Les applications de la radioactivité, dans le domaine médical, diagnostique et/ou thérapeutique sont devenues indiscutables et ont beaucoup progressé.

La médecine nucléaire est fondée sur l'utilisation de rayonnements ionisants, émis par des radioéléments artificiels en sources non scellées, qui sont administrés à un sujet à des fins diagnostiques (scintigraphie) et thérapeutiques (radiothérapie interne métabolique ou vectorisée).

La pratique de ces activités implique le respect des dispositions en matière de radioprotection. Celle-ci, elle est issue du désir d'éviter une pathologie induite par les rayonnements, *tout en permettant leur utilisation*, sur une population malade ou en bonne santé, mais aussi sur la descendance de ces populations.

La pathologie induite par les applications médicales a imposé aux autorités la mise en place de normes de radioprotection dès 1928 (CIPR).

- toute activité humaine susceptible d'entraîner une exposition aux rayonnements ionisants entre dans le cadre général de la radioprotection ;
- Suivant les recommandations, les travaux de la Commission européenne dans le domaine de la radioprotection sont régis par le traité Euratom et par les directives d'application du Conseil ;

Dans chaque protocole thérapeutique des conditions de radioprotections s'imposent ; des travaux d'améliorations sont réalisés à divers états en pratique.

Problématique :

Après une IRA thérapie qui est un traitement par l'iode 131 émetteur β - et γ le risque d'irradiation du public et d'effet secondaire sur les organes non cibles du patient constitue un problème de gestion d'utilisation des rayonnements dans le domaine médical.

Comment peut-on avoir une meilleure optimisation du traitement par l'iode 131?

Objectif du travail :

Une meilleure optimisation en pratique, d'IRA thérapie, pour

- les patients et le public, et
- définir les moyens de radioprotection, après une IRA thérapie,

Le présent travail a pour objectif d'examiner de la façon la plus complète possible, les différents types de pratiques et d'avancer une approche commune pour l'application et de l'en améliorer.

Afin de mieux évaluer la radioprotection du patient, de sa famille et du personnel soignant, il nous a paru utile d'étudier le débit de dose à la sortie des patients des chambres radio-protégées, non prévus dans le protocole de sortie;

Par la suite, il s'est avéré que le déroulement de la mesure du débit de dose à la sortie de l'hospitalisation a pris une autre tournure.

Plusieurs facteurs sont déterminants, dans la prise en charge, qui vont être bien détaillé dans le chapitre radioprotection.

Au cours de la première partie de notre manuscrit, consacré à la recherche dans la littérature, on était assez large dans l'identification du produit utilisé, ses caractéristiques, du point de vue générale (chimique, physique, biologique, pharmacologique) et ses critères du point de vue spécifique (radioactivité) ; ainsi que son comportement à l'échelle du vivant dans l'organisme humain (absorption, fixation, élimination) à des fins d'application médicale en IRA thérapie ; portant sur l'identification et évaluation des dangers, et les mesures préventives à prendre dans le cadre de la radioprotection;

En deuxième lieu, le travail consiste à faire jaillir les différentes étapes repaires dans la radioprotection ;

Et toute anomalie observée ouvre la porte à des éventuels travaux afin d'énumérer tous les facteurs influassant, rejoignant ainsi la société savante de part et d'autre le monde dans la recherche dans la radioprotection.

**Partie
Recherche
Bibliographique**

Dans le domaine de santé le rayonnement ionisant est utilisé à des fins diagnostiques in vivo et in vitro ou de thérapeutiques.

La médecine nucléaire est une spécialité qui regroupe l'ensemble des applications médicales utilisant des sources radioactives non scellées, elle permet d'étudier le fonctionnement dirigé vers un tissu biologique ou un organe qu'il reconnaît spécifiquement. Cette technique est mise à profit dans un but diagnostique ou thérapeutique.

Les examens diagnostiques en médecine nucléaire représentent en général plus de 95% de l'activité, les examens thérapeutiques représentent en moyenne moins de 5%, on parle de radiothérapie interne vectorisée (ou radiothérapie métabolique). [8]

La radiothérapie interne vectorisée (radiothérapie métabolique) :

Selon le lexique en ligne de l'Autorité de Sécurité Nucléaire (ASN) France, la radiothérapie interne vectorisée vise à « administrer un radiopharmaceutique dont les rayonnements ionisants délivrent une dose importante à un organe cible dans un but curatif ou palliatif ». [10]

Selon les aïeux de la radiothérapie: C. Regaud et A. Lacassagne, en 1926, « l'agent idéal du traitement du cancer serait constitué d'éléments lourds, capable d'émettre des rayonnements d'ordre moléculaire, qui seraient administrés dans l'organisme et se fixeraient sur les cellules que l'on cherche à détruire ».

La radiothérapie interne vectorisée est basée sur le même principe que la scintigraphie : une molécule servant de vecteur est marquée avec un radionucléide et se concentre ou se dirige vers un organe ou des cellules cibles. À la différence de la scintigraphie classique, l'isotope radioactif utilisé ne permet pas, en général, d'obtenir des images mais il détruit les cellules environnantes. Il s'agit essentiellement d'émetteurs β - ou α dont le potentiel d'ionisation est important et le parcours dans la matière faible. Ils permettent donc de bien cibler les tissus pathologiques et d'éviter de détériorer les tissus sains.

La thérapie en médecine nucléaire est le domaine de l'oncologie, mais pas seulement, exemple la rhumatologie tel que les synoviorthèses.

Radioprotection du patient en IRA thérapie Service de Médecin Nucléaire C.H.U. Tlemcen
Le médicament radiopharmaceutique peut également être administré par voie injectable ou par l'ingestion d'une gélule.

Le cancer constitue la maladie incontestablement la plus redoutée et elle est assimilée à un véritable fléau moderne. Sa réputation de gravité et d'évolution rapide voire fatale déclenche à son annonce, un sentiment de panique chez le malade et un bouleversement de la vie familiale.

Lors de la conférence de l'OMS de 1978 à Alma Ata Ville du Kazakhstan, seul le délégué de l'Inde qui faisait partie des pays en développement avait soulevé le problème des Maladies Non Transmissibles (MNT) dont le cancer et exprimé sa crainte de voir leur progression rapide dans ces pays à l'instar de ce qui se passait déjà dans les pays industrialisés.

Cette prémonition s'est effectivement réalisée ; en effet si en 1970 on enregistrait dans les pays en développement seulement 15% des cancers enregistrés dans le monde, les estimations pour l'année 2012 anticipaient une augmentation substantielle de 19,3 millions de nouveaux cas de cancer par an d'ici à 2025, en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population mondiale. [11]

Ampleur de la maladie :

Dans le monde :

- 2008 : nombre de nouveaux cas = 13 millions avec 7,6 millions de décès ;
- 2020 : nombre de nouveaux cas = 15 millions ;
- 2030 : nombre de décès prévus = 13,1 millions ;

En Algérie (14 registres régionaux du cancer) : dans le cadre de la planification sanitaire du pays en 1975, le cancer avait été identifié comme le 17ème problème de santé. C'est seulement au cours des années 2000 que les spécialistes ont pris conscience de l'ampleur du problème. [11]

- 1990 : incidence = 80/100 000 habitants ;
- 2010 : incidence = 130/100 000 habitants ;
- 2013 : nombre de nouveaux cas = 45000 ;

Profil épidémiologique :

Algérie pays d'incidence moyenne : 45000 nouveau cas/an ;

Age moyen au diagnostic : 45 ans ; [12]

Localisations les plus fréquentes selon INSP : [11]

Les formes de cancer les plus fréquentes en Algérie Année 2010 sont :

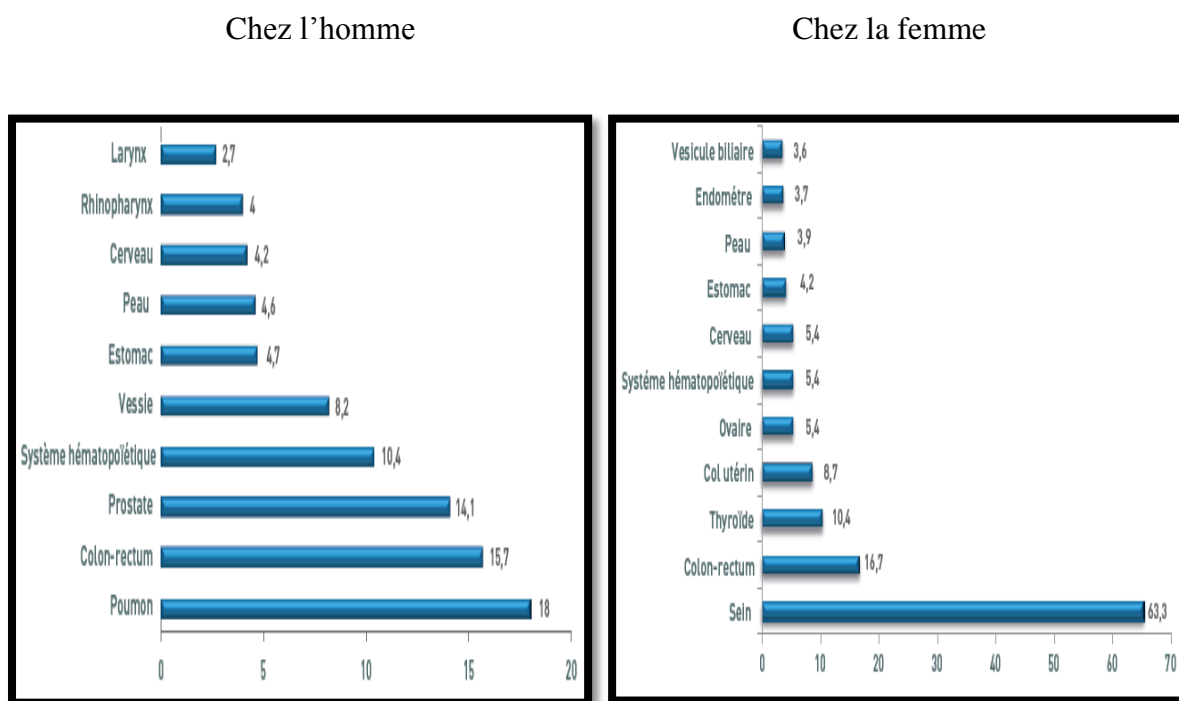


Figure.1 : Les formes de cancer les plus fréquentes en Algérie Année 2010

Par ailleurs, **le cancer de la thyroïde**, peu fréquent chez l'homme, est, depuis quelques années, **le troisième cancer féminin**. Il touche autant l'adolescente et la jeune femme que la femme âgée. Il devrait aussi bénéficier d'un enregistrement à part en raison de la progression particulièrement rapide de son incidence durant la dernière décennie. [12]

Le terme cancer différencié de la thyroïde est réservé aux cancers qui se développent à partir des thyrocytes.

Ce sont des carcinomes de pronostic généralement favorable incitant à une prise en charge précoce et adéquate émanant d'une approche multidisciplinaire.

regroupe le diagnostique, la thérapeutique et de la surveillance grâce aux méthodes d'exploration scintigraphique, radioimmunologique et à la radiothérapie métabolique. [13]

Le traitement initial des cancers différenciés de la thyroïde (CTD) consiste en une thyroïdectomie totale suivie d'une IRA thérapie,

La radioprotection en IRA thérapie consiste en des mesures médicales, techniques et administratives visant à protéger contre les dangers des rayonnements ionisant tout en permettant leurs utilisations.

Elle a pour objectifs de limiter les doses émises aux tiers par un patient traité, la plupart des recommandations appliquent des contraintes de dose et d'activité résiduelle dérivée. Ces niveaux d'activité servent à déterminer si un patient peut sortir de l'hospitalisé sans danger.

Des mesures de débit dose sont nécessaires, elles sont réalisées par le biais d'une chambre d'ionisation. Ces dernières correspondent généralement aux distances de contact de l'entourage proche du malade.

Cependant, certaines règles de radioprotection concernant le personnel soignant, le patient et son entourage doivent être respectées.

CHAPITRE 1 :

RADIOTHÉRAPIE INTERNE VECTORISÉ

&

BIOPHYSIQUE DES RAYONNEMENTS

Section 1 : RAPPEL BIOPHYSIQUE :**I- Rappel sur la Radioactivité :****1- Définition :**

La radioactivité est la propriété qu'on certains éléments désintégré leur noyau en émettant des particules et/ou des ondes magnétiques.

2-Types de rayonnements : [12]

- * α : émission d'une particule composée de deux protons et de deux neutrons, (noyau d'hélium) particule chargée. C'est un rayonnement très peu pénétrant et fortement ionisant en cas de contamination interne ;
- * β : émission d'un électron (particule chargée), dont le pouvoir de pénétration dépend de l'énergie ;
- * γ : émission de photons (neutres) parfois très pénétrants en fonction de leur énergie (jusqu'à plusieurs dizaines de centimètres dans les tissus), c'est un rayonnement électromagnétique ;
- * Neutrons: particules non chargées qui peuvent pénétrer profondément dans la matière.

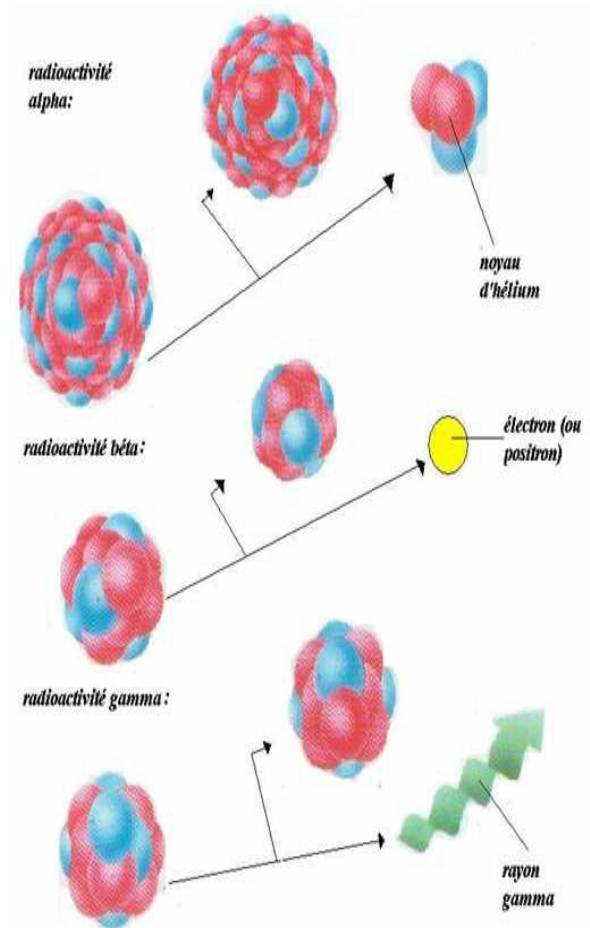


Figure.2 : Type Des Rayonnement

3- Lois de désintégration : [14]

$A(t)$: activité d'un radionucléide à un instant t .

A_0 : activité d'un radionucléide à l'instant initial t_0 .

Λ : coefficient de désintégration.

$$A(t) = A_0 e^{-\Lambda t}$$

✓ Période biologique et effective :

Un radionucléide ayant pénétré dans l'organisme peut soit :

- se répartir de façon homogène dans l'organisme (Na^{24} , Cl^{36}) ;
- soit se concentrer dans un ou plusieurs organes cibles (I^{131} dans la thyroïde).

Dans le second cas, l'élimination de l'activité incorporée s'effectue par combinaison de la décroissance radioactive du radionucléide et de l'élimination biologique propre à l'organe cible.

En première approximation, on peut considérer que l'élimination biologique obéit à une loi exponentielle de la période biologique T_b , qui est le temps nécessaire pour que la moitié de la quantité d'une substance introduite dans un organe en soit éliminée.

D'où on définit la **PERIODE EFFECTIVE** :

$$1/T_e = 1/T + 1/T_b$$

II- Les différents types de désintégrations radioactives : [15]**1- Transformation par partition :**❖ **Emission :**

Certains noyaux lourds peuvent expulser deux protons et deux neutrons sous forme d'une particule identique au noyau d'hélium (particule α).

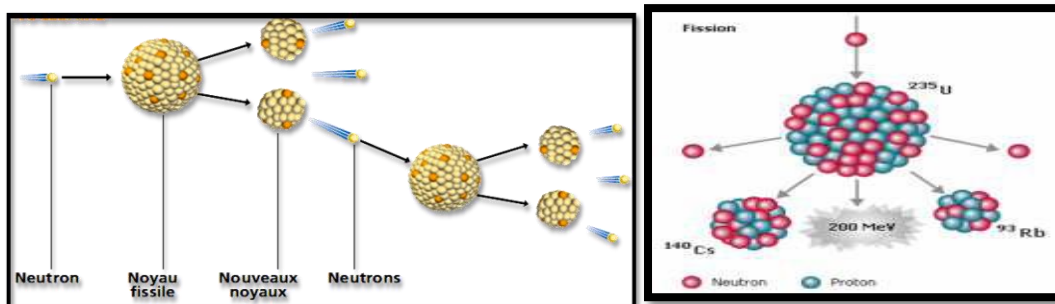
❖ **Fission :**

Figure.3 : désintégration par fission nucléaire d'atome

Il s'agit d'une réaction exothermique au cours de laquelle un noyau lourd se scinde en deux nouveaux noyaux dont les énergies de liaison sont plus élevées que celle du noyau père.

2- Transformations isobariques :

* Emission β^- :

Elle est due à un excès de neutrons. Pour retrouver sa stabilité, le noyau transforme ses neutrons en protons, et progresse ainsi d'une case dans le tableau périodique des éléments.

* Emission β^+ :

Celle-ci est due à un excès de protons. Pour retrouver sa stabilité, le noyau transforme ses protons en neutrons.

* Capture électronique :

C'est une réaction compétitive de la désintégration β^+ dans les noyaux excédentaires en protons. L'énergie libérée par la réaction est ainsi transférée en totalité sur le neutrino.

3- Transformations isométriques :

Une désintégration α ou β peut laisser le noyau final dans un état d'excitation. Le noyau revient alors à son état fondamental, plusieurs types d'émissions sont alors possibles :

- Emission λ
- Conversion interne

III- Interaction des rayonnements ionisants avec la matière : [16]

1- Interaction des particules chargées avec la matière :

1-1 Interaction des particules chargées lourdes avec la matière :

- On désigne sous le nom de particules lourdes, les protons, neutrons et particules α émis par les réactions nucléaires.
- Les interactions des particules chargées lourdes avec la matière sont à caractère obligatoire et se font principalement avec les électrons.
 - Interaction des particules chargées lourdes avec les électrons :
- Au cours de ce processus, la particule incidente cède une partie de son énergie cinétique aux électrons des atomes du milieu conduisant à une ionisation ou une excitation.
- La trajectoire de la particule incidente est peu modifiée.

1-2 Interaction des particules chargées légères avec la matière :

On désigne sous ce nom les électrons et les positrons. L'interaction de ces particules se fait avec les électrons atomiques, les atomes ou bien les noyaux.

• Interaction avec les électrons atomiques :

Il s'agit essentiellement de collisions qui se produisent lorsque l'électron projectile rencontre les électrons de la cible. Il se produit alors soit une ionisation soit une excitation de l'atome rencontré.

Comme il n'y a pas de disparité de masse entre les particules, la particule incidente subit une déviation importante par répulsion coulombienne appelée diffusion, avec perte d'énergie importante. La trajectoire n'est alors plus rectiligne mais en ligne brisée. [17]

• **Interaction avec les noyaux atomiques :**

Quand une particule chargée passe à proximité du noyau d'un atome de la cible, elle est soit repoussée soit attirée par ce même noyau selon sa charge négative ou positive.

La trajectoire de la particule se trouve alors déviée, ce qui entraîne une perte d'énergie qui sera émise sous forme d'un rayonnement électromagnétique dit de freinage. C'est un rayonnement ionisant appelé « X ». [18]

2- Interaction des particules non chargées avec la matière :

Les rayonnements non chargés comprennent les rayons électromagnétiques X ou λ , et les rayons neutroniques. Suivant l'énergie individuelle des photons et la nature de la matière sur laquelle elle arrive, plusieurs mécanismes d'interaction peuvent se produire:

- Effet photo électrique.
- Effet Compton.
- Matérialisation ou création de paires.
- Effet Thompson-Raleigh.
- Réaction intranucléaire.

Section 2 : RAPPEL DOSIMETRIQUE

I- Grandeurs et unités :

1. La dose absorbée :

La quantité physique qui permet de quantifier l'interaction d'un rayonnement avec la matière est la dose absorbée.

Si l'on considère un rayonnement d'énergie incidente WE qui pénètre dans un élément de volume de masse dm et qui en ressort avec une énergie WS, la dose absorbée est le rapport :

$$D(\text{gray}) = (WE-WS)/dm$$

Les doses absorbées sont très variables selon les applications considérées.

2. Le débit de dose absorbée :

C'est la variation de la dose absorbée (dD) par unité de temps (dt) :

$$D_o = dD/dt$$

L'unité internationale du débit de dose absorbée est le Gray par seconde ou Gy.s-1. Les débits de dose se mesurent avec un débitmètre.

Compte tenu des activités couramment manipulées en médecine nucléaire, on emploie souvent des sous multiples comme le mGy.s-1. (mSV)

3. La dose équivalente : [21]

La dose absorbée ne traduit pas à elle seule la nocivité des rayonnements sur la matière vivante.

A dose absorbée égale, la nuisance est fonction de :

- La nature des rayonnements.
- L'énergie des rayonnements.
- Du débit de dose absorbée.

En radioprotection, la Commission Internationale de Protection Radiologique (C.I.P.R) a recommandé d'appliquer à la dose absorbée un facteur de pondération lié à la qualité des rayonnements.

La dose absorbée $D_{T,R}$, ainsi pondérée, est appelée « dose « équivalente $H_{T,R}$ » (H en référence à l'être humain).

$$H_{T,R} (Sv) = WR \cdot D_{T,R}$$

L'unité internationale de l'équivalent de dose absorbée est le Sievert ou Sv. L'équivalent de dose absorbée est une grandeur qui ne se mesure pas, ni ne se calcule : 1 Sv correspond à l'équivalent de dose absorbée par une masse de 1 kg à laquelle les rayonnements communiquent une énergie de 1 J, soit : $1 \text{ Sv} = 1 \text{ J.kg}^{-1}$

WR correspond au facteur de qualité Q de la réglementation française, qui est fonction du transfert d'énergie linéique du rayonnement dans l'eau.

4. La dose efficace : [21]

La CIPR a défini le concept de dose efficace pour estimer la probabilité d'apparition d'un effet stochastique. Cette grandeur, exprimée en Sievert (Sv), n'est applicable que dans le domaine de la radioprotection.

C'est la somme des doses équivalentes reçues par les différents organes et tissus d'un individu, pondérées par un facteur propre à chacun d'entre eux (facteur de pondération tissulaire) en fonction de sa radiosensibilité. Elle permet d'additionner des doses provenant de sources différentes, d'irradiation interne ou externe.

$$E = \sum_T H_T \cdot W_T$$

T représente chacun des tissus considérés.

Les facteurs W_T ont été établis à partir d'expérimentations animales et des données d'Hiroshima en Japon et Nagasaki en Japon. Ils tiennent compte des cancers apparus et des effets héréditaires.

Pour les situations d'exception interne (ingestion, inhalation), la dose efficace E est calculée sur la base du nombre de becquerels incorporés pour un radionucléide donné.

5. Efficacité biologique relative :

L'E.B.R est le rapport des doses nécessaires à deux rayonnements différents pour obtenir les mêmes effets biologiques. Ce rapport doit être déterminé dans les mêmes conditions d'irradiation (débit de dose, oxygénation, fractionnement de la dose...).

$$E.B.R (Sv) = D_0/D$$

Avec : - D_0 dose équivalente du rayonnement de référence en sievert.

-D en gray.

-E.B.R. sans dimension.

II- Radiobiologie

La radiobiologie est une science qui étudie les effets des rayonnements ionisants sur la matière vivante. Les effets biologiques des radiations sont le résultat final d'une chaîne d'évènements physiques initiaux et de transformations chimiques déclenchés par les ionisations et qui aboutit à endommager les grosses molécules indispensables à la vie cellulaire. Ces effets ont lieu en 3 phases : [22]

- ✓ phase des réactions élémentaires très précoces (<10-15s) avec les phénomènes physiques et radiochimiques ;
- ✓ phase des réactions chimiques (<10-5s) ;
- ✓ phase des modifications des structures et des fonctions biologiques (environ quelques minutes à quelques années) ;

1. Phénomènes physiques initiaux

Les rayonnements transfèrent leur énergie à la matière en la traversant par ionisations et excitations des atomes (les transferts thermiques sont négligeables: un rayonnement de 10 Gy comporte une élévation thermique tissulaire de 0,002° C).

2. Phénomènes radiochimiques

Les réactions radiochimiques sont qualitativement identiques pour les divers types de rayonnements.

➤ 2.1. Radiochimie de l'eau :

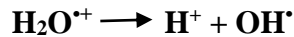
Les milieux biologiques sont constitués de 60 à 80% d'eau (une cellule peut être assimilée à une solution aqueuse de macromolécules). Ainsi, les réactions radiochimiques de l'eau aboutissant à sa radiolyse seront prépondérantes. La radiolyse de l'eau va comporter la formation de radicaux libres qui interagissent avec les molécules biologiques. Les radicaux libres sont très réactifs car ils possèdent sur leur couche électronique périphérique au moins un électron non couplé à un électron de spin opposé (électron célibataire).

a- Mécanismes de formation des radicaux libres :

La décomposition radicalaire de l'eau est due à la perte d'un électron qui participait à la cohésion de la molécule:



• L'ion $\text{H}_2\text{O}^{\bullet+}$ reste sur place et se transforme en HO^\bullet (hydroxyde, oxydant puissant):



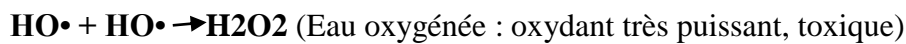
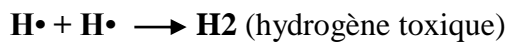
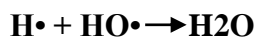
• L'électron hydraté est projeté à distance, puis, une fois ralenti (électron thermique), il est solvaté avec formation de H^\bullet (puissant réducteur): $\text{e}^- + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{H}_2\text{O}^-$ puis $\text{H}_2\text{O}^- \longrightarrow \text{H}^\bullet + \text{OH}^-$.

b- Devenir des radicaux libres (décomposition moléculaire de l'eau):

Les radicaux formés se distribuent de façon hétérogène autour de la trajectoire du rayonnement incident (H^\bullet migre davantage que HO^\bullet). Dans l'eau pure, on assiste à la recombinaison de ces radicaux.

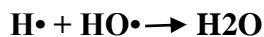
- Si le Transfert d'Énergie linéique (T.E.L) est très élevé :

Les radicaux sont proches les uns des autres et on a trois types de réactions:

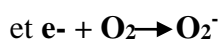


- Si le T.E.L est faible :

La probabilité de rencontre des deux radicaux HO^\bullet ou de deux radicaux H^\bullet est très faible ; seule a lieu la réaction de recombinaison de l'eau :



Néanmoins, en présence d'oxygène dissous, l'irradiation par les rayons X et γ entraîne l'apparition d'eau oxygénée et de $\text{H}_2\text{O}^\bullet$ (oxydants très puissants) :



➤ 2.2. Radiochimie des composés organiques : [94]

Les molécules organiques en solution aqueuse dans les milieux biologiques sont excitées ou ionisées soit directement par le rayonnement, soit (de façon prépondérante) par les radicaux d'origine aqueuse.

a- Effets directs

La molécule agressée a un excès d'énergie ce qui comporte :

→ De façon prépondérante, la rupture d'une liaison covalente avec dissociation de la molécule M et formation de radicaux libres réactifs : $\text{M}(\text{R}:\text{R}') \longrightarrow \text{R}^\bullet + \text{R}'^\bullet$

→ Un transfert de l'énergie d'excitation d'une liaison chimique à une autre, à l'intérieur de cette molécule, voir même à une autre molécule : $\text{M1}^* + \text{M2} \longrightarrow \text{M1} + \text{M2}^*$

→ La dégradation de l'énergie d'excitation en photon de fluorescence ou chaleur et retour à l'état initial.

Ces réactions de transfert d'énergie ne sont pas toujours instantanées : des états activés persistent parfois plusieurs heures (ou plusieurs jours !) après la fin de l'irradiation.

b- Effet indirect

Interaction entre les molécules de soluté et les produits de radiolyse de l'eau, avec :

→ Déshydrogénation et hydroxylation : $R:H + HO\bullet \rightarrow R\bullet + H_2O$ puis $R\bullet + HO\bullet \rightarrow R:OH$

→ Déshydrogénation et addition : $R:H + H\bullet \rightarrow R\bullet + H_2$ puis $R\bullet + R'\bullet \rightarrow R:R'$

→ Ouvertures de doubles liaisons par les électrons aqueux.

→ Formation de peroxydes:



Peroxydes et hydroperoxydes sont très toxiques et disparaissent lentement après la fin de l'irradiation : ils sont donc responsables des effets retardés de l'irradiation.

→ Action sur les groupes sulfurés : $2 RSH + 2 HO\bullet \rightarrow RS:SR + 2 H_2O$ (disulfures)

A l'inverse, les liaisons disulfures sont rompues et donnent des groupes-SH.

➤ 2.3. Lésions moléculaires au niveau cellulaire : [23,24]

• Lésions cytoplasmiques :

→ **Action sur les protéines** : l'action comporte une inactivation des enzymes due à la polymérisation de la thyrosine, la formation de peroxydes et de liaisons disulfures, la rupture de chaînes polypeptidiques et le remaniement des liaisons hydrogènes.

Ceci entraîne un bouleversement des structures des protéines cytoplasmiques avec déstabilisation de l'architecture cellulaire.

→ **Action sur les membranes** : La peroxydation des acides gras provoque des altérations des structures membranaires avec lésions lipides-protéines. Ceci va comporter la dégradation des récepteurs membranaires, des systèmes de transport et de flux ioniques et l'apparition de phénomènes de type inflammatoire

➤ 2.4. Lésions moléculaires au niveau nucléaire :

L'ADN est la cible critique des rayonnements du fait de sa sensibilité et de son importance dans la vie cellulaire. Leur fréquence est variable, mais dépendante de la dose. Elles se traduisent par différents types de lésions, selon le composant qui a été touché.

a- Ruptures : Lésions provoquées par l'action directe des rayonnements ionisants, ou par l'interaction avec les produits de radiolyse de l'eau. (Ruptures simples, Ruptures double brin)

b-Réparation de l'ADN : Les mécanismes de réparation permettent de reconstituer la structure de l'ADN. (Reconstitution intégrale d'ADN, Reconstitution d'un ADN viable mais modifié (réparations «fautives»), aboutissant à des mutations.

d- Lésions et T.L.E. : Les rayonnements à fort T.L.E. entraînent des aberrations liées à des cassures double brin, alors que les rayonnements à faible T.L.E provoquent principalement des dommages des bases.

3. Conséquence d'une irradiation au niveau cellulaire: [25]

3.1. Effets des irradiations « in vivo » :

a- Effet des radiations ionisantes sur les cellules susceptibles de se diviser :

→ **Retard de mitose** :

Cette modification du cycle cellulaire (allongement) serait due à un blocage temporaire en phase G2 et à un allongement de la phase S, par diminution du taux de synthèse d'ADN. Le retard apparaît pour des doses de quelques centièmes de gray et croît avec la dose administrée, sans dépasser une dizaine d'heures environ. L'effet important qui en résulte est la synchronisation partielle des mitoses des cellules irradiées.

→ **Mort différée mitotique**

En augmentant la dose d'irradiation, les cellules, après le retard de mitose, perdent irréversiblement leur capacité de prolifération indéfinie (vraisemblablement en raison de l'incapacité à synthétiser des enzymes, qui est provoquée par les lésions chromosomiques). Cette mort différée (à la première mitose ou après quelques mitoses efficaces) a un délai d'expression variable selon la cinétique de reproduction cellulaire (elle peut être précoce si les mitoses sont rapprochées) et provoque l'extinction de la lignée de la cellule irradiée.

→ **Mort cellulaire radioinduite**

Elle intervient suite à des lésions chromosomiques d'emblée létales, non réparables (mort immédiate, en intercinèse, pour des hautes doses) ou à des lésions sublétales, réparables en conditions normales (leur létalité est liée à leur accumulation rapide dans le temps, prenant de court les mécanismes de réparation).

b- Effet des radiations ionisantes sur les cellules différenciées qui ne se divisent pas :

La mort des cellules différenciées est déterminée par la perte de leur fonction cellulaire. Ce phénomène complexe est dû à l'accumulation de métabolites toxiques et à la rupture des cloisonnements de la cellule.

Comme cette **mort fonctionnelle** apparaît pour des doses de plusieurs centaines de grays, beaucoup plus élevées que la mort différée, on a l'impression d'une radiorésistance beaucoup plus

élevée pour les cellules différenciées que pour les cellules à grande activité mitotique (Loi de Bergonie et Tribondeau) : en réalité, il s'agit de phénomènes différents.

3.2. Courbes de survie cellulaire

Les courbes de survie décrivent la variation de la fraction des cellules survivantes d'une population, en fonction de la dose absorbée et des mécanismes de réparation.

a- Courbes de survie exponentielles

Lorsqu'il existe une cible cellulaire qui, si atteinte, provoque systématiquement la mort de la cellule (cible à un coup : phénomène du tout ou rien), une dose infinitésimale d'irradiation, dD va tuer un nombre de cellules donné par :

$$dN = N(D) \cdot \alpha \cdot dD$$

avec : $N(D)$ nombre de cellules survivantes à la dose D (N_0 nombre initial des cellules).

α : probabilité pour une cellule que sa cible soit touchée par la dose dD .

En intégrant, on obtient : $N(D) = N_0 \cdot e^{-\alpha \cdot D}$

En posant $\alpha = 1/D_0$, nous avons : $N(D) / N_0 = S = e^{-D/D_0}$

avec : S , fraction des cellules survivantes d'une population

D_0 dose létale moyenne (ou D_{37}), dose qui laisse survivre N_0/e (environ 37%) des cellules irradiées (alors que D_{50} en laisse survivre 50%)

D_0 et D_{50} seront d'autant plus élevées que les cellules seront radiorésistantes.

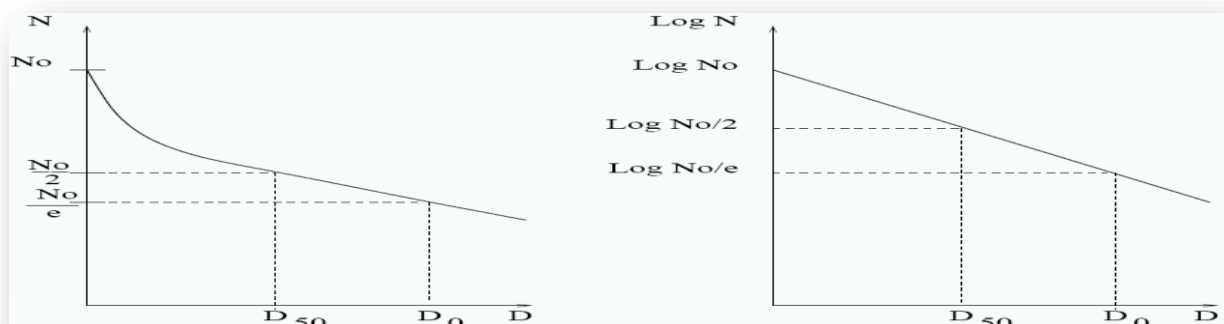


Figure 4 : Courbes de survie exponentielles.

Ces courbes exponentielles, où la probabilité d'atteinte de la cible est proportionnelle à la dose s'observent dans les organismes simples (virus, bactéries, levures ...) et dans quelques types de cellules de mammifère (hématopoïétiques).

b- Courbes de survie sigmoïdes :

Les cellules peuvent être tuées de deux façons : comme précédemment par atteinte d'une cible létale d'emblée, ou bien par l'accumulation d'atteintes de plusieurs (n) cibles sublétales (non suffisantes individuellement pour entraîner la mort cellulaire). Il existe donc une probabilité pour

qu'une cible létale soit touchée (α) et une probabilité pour qu'une cible sublétale soit touchée (β).

Ce modèle mixte est complexe : sur les cellules où moins de n cibles sublétales sont touchées, il faudra considérer le pourcentage de cellules dont la cible létale n'a pas été touchée :

$$N(D) / N_0 = S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

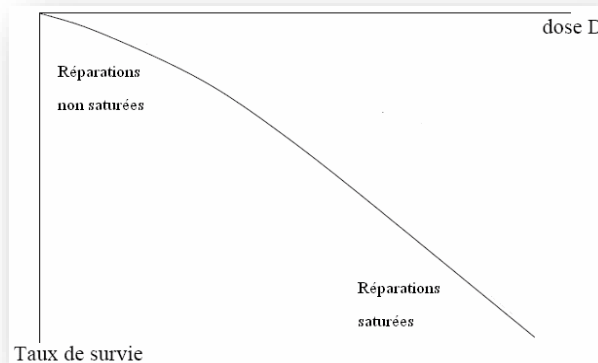


Figure 5 : Courbe de survie sigmoïde en représentation semi-logarithmique.

c- Réparation cellulaire

La capacité de réparation cellulaire des lésions diminue quand la dose d'irradiation augmente par saturation des mécanismes. La pente initiale de la courbe s'explique par l'existence de lésions non réparables ; l'épaulement s'explique par la baisse progressive de la capacité de réparation ; la partie distale, linéarisée, correspond à la mort cellulaire pour chaque événement (la saturation des mécanismes de réparation est alors complète).

3.3. Facteurs physiques jouant sur la sensibilité cellulaire :

a- Le Transfert linéique d'énergie : T.L.E (ou T.E.L)

Pour les rayonnements à faible T.L.E., la relation «dose-effet» est linéaire quadratique : le dépôt d'énergie le long des trajectoires est très peu dense et les effets sur les cibles sont indépendants. Les courbes de survie cellulaires sont sigmoïdes.

Pour les rayonnements à T.L.E élevé la relation «dose-effet» est linéaire: le dépôt d'énergie est très dense le long des trajectoires (lorsqu'une particule traverse une cellule, toutes les cibles, létales ou non, sont touchées à la fois). On obtient donc une réponse en tout ou rien, avec une loi exponentielle (comme s'il n'y avait qu'une cible létale).

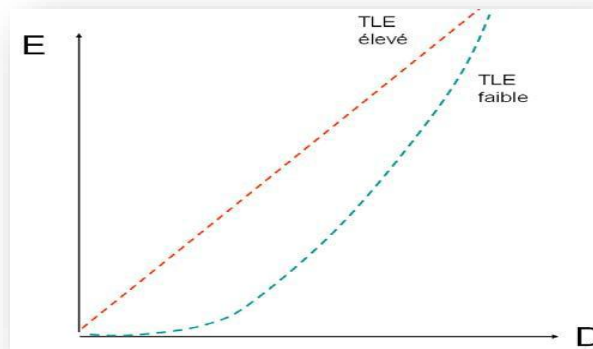


Figure 6 :T.L.E et relation "dose-effet".

b- Fractionnement et débit de dose :

Pour une même dose globale, si on augmente le nombre de fractions, on constate une plus forte radiorésistance des cellules: il est probable que les cellules survivantes utilisent le répit entre deux expositions pour réparer leurs lésions sublétales.

Un faible débit de dose peut alors s'assimiler à un fractionnement à l'infini de la dose, durant lequel la cellule peut se réparer, même au cours de son agression: lorsque la dose est administrée à un débit très faible, les réparations sont plus rapides que les lésions au niveau des cibles sublétales. La courbe de survie devient donc exponentielle puisque ne jouent que les lésions sur la cible létale.

Ainsi, les doses sont d'autant moins efficaces qu'elles sont fractionnées et que le débit est faible.

3.4. Facteurs biochimiques jouant sur la sensibilité cellulaire :

a- L'eff et oxygène :

L'oxygène **potentialise** les effets des rayonnements ionisants par action avec les produits radicalaires de l'eau, les électrons aqueux et les radicaux organiques des solutés (à condition d'être présent au moment de l'irradiation).

L'effet oxygène est gênant en radiothérapie, car la plupart des tumeurs cancéreuses contiennent une part non négligeable de cellules en anoxie, donc moins sensibles.

On appelle O.E.R. (Oxygen Enhancement Ratio ou rapport d'amplification de l'oxygène), le rapport entre la dose à délivrer à une préparation en anoxie et la dose suffisante pour obtenir le même effet sur une préparation bien oxygénée.

Pour des rayonnements de faible T.L.E., l'O.E.R. varie entre 2,5 et 3 (les doses nécessaires pour obtenir un même effet donné sont jusqu'à 3 fois plus élevées quand les cellules soumises à l'irradiation sont hypoxiques). Pour des T.L.E. élevés, l'O.E.R. diminue : il vaut environ 1 pour des T.L.E. supérieurs à 100 keV/μm.

b- Protection chimique :

Certaines substances, introduites avant ou pendant l'irradiation sont capables de **diminuer** la radiosensibilité.

Le mécanisme d'action est basé sur :

- la réduction de la tension d'oxygène (comme pour les réducteurs à groupes – SH : cystéine ou cystéamine).
- la compétition avec les molécules physiologiques vis-à-vis de l'action des radicaux libres.
- la combinaison avec les molécules à protéger, qui seraient alors moins sensibles à l'action des radicaux libres (effet indirect) ou bien pourraient dissiper l'énergie reçue d'une manière moins nuisible (effet direct).

3.5. Facteurs biologiques jouant sur la sensibilité cellulaire :

Les courbes de survie de cellules de mammifères varient selon le type cellulaire (peu selon l'espèce) : plus une cellule est jeune, peu différenciée, à forte activité mitotique, plus elle est radiosensible.

a- L'environnement cellulaire :

Les cellules cultivées en sphéroïdes sont plus radiorésistantes que les cellules isolées (notion de coopération cellulaire, permettant un échange intercellulaire).

b- Le cycle cellulaire :

Selon la phase où se produit l'irradiation, le taux de survie peut varier dans un rapport de 1 à 10 (la radiosensibilité est maximale en phase G2 et minimale en phase G1). Cet aspect est très important en radiothérapie.

c- La réparation cellulaire :

Il est probable que les mitochondries (organites producteurs d'énergie) jouent un rôle dans la réparation cellulaire (les cellules les plus riches en mitochondries sont les moins radiosensibles).

4. Effets au niveau tissulaire :

L'effet des rayonnements sur les tissus dépend de la radiosensibilité des cellules qui le composent ainsi que de la cinétique des différents compartiments cellulaires.

4.1. Tissus compartimentaux :

Ce sont des tissus cellulaires à renouvellement rapide composés d'au moins trois compartiments de maturation cellulaire successifs (moelle hématopoïétique, tissu séminifère...) :

- **Le compartiment de prolifération** (très radiosensible): composé de cellules souches, très peu différenciées, jeunes, à activité mitotique importante.
- **Le compartiment de maturation** (peu radiosensible) : formé de cellules issues du compartiment souche, qui se différencient et perdent leur capacité de reproduction.

→ **Le compartiment fonctionnel** (radiatorésistant): composé de cellules adultes, opérationnelles, sans mitoses.

• Expression de l'atteinte des tissus compartimentaux

• **Pour une dose modérée** (inférieure à quelques dizaines de Gy): les cellules lésées (en proportion dépendant de la dose) sont les cellules souches. Les survivantes peuvent proliférer avec retard de mitose : ceci entraîne une rupture de l'équilibre de remplacement des cellules différenciées (qui continuent leur évolution normalement). Le devenir du tissu dépend de trois facteurs : le nombre de cellules souches survivantes, la durée moyenne de vie des cellules différenciées et les phénomènes de réparation tissulaire (réduction de la longueur du cycle mitotique des cellules souches, augmentation du compartiment des cellules souches et augmentation du nombre de cellules souches qui se divisent).

Globalement, il y aura donc aplasie ou hypoplasie après une période de latence.

• **Pour une dose plus importante**: les cellules du compartiment de maturation seront également atteintes. La latence sera donc plus courte (et l'expression plus intense).

4.2. Tissus non compartimentaux :

Tissus à renouvellement lent qui se fait par mitose des cellules fonctionnelles: il n'y a pas de compartiment cellulaire spécialisé (tissu hépatique, rénal...).

• Expression de l'atteinte des tissus non compartimentaux

La faible radiosensibilité de ces tissus et l'expression tardive des lésions sont dues au faible nombre de mitoses, à la différenciation des cellules et à leur durée de vie longue (temps suffisant pour les réparations).

Néanmoins, les mitoses induites par une irradiation suffisamment intense peuvent être abortives et vont comporter une prolifération réactionnelle, avec un phénomène d'avalanche de mitoses abortives. L'expression est ainsi tardive mais peut être intense, avec apparition de fibroses, d'insuffisance tissulaire, de nécroses....

5. Effets au niveau des organes

5.1. Les effets liés à la mort cellulaire

Alors que la mort cellulaire est radioinduite au n seuil de présentation, les morts différée et fonctionnelle sont des phénomènes statistiques (donc sans seuil). Dans tous les cas, les effets sur un organe seront des effets à seuil (appelés également obligatoires ou «déterministes»), car il faut suffisamment de morts cellulaires pour que la lésion s'exprime.

→ **Effets précoces** (apparaissant avant 6 mois): intéressent les tissus compartimentaux. Les réparations sont relativement rapides et complètes à partir des cellules souches restantes.

→ *Effets tardifs* (après 6 mois): intéressent tous les tissus, compartimentaux par l'épuisement des compartiments souches et non compartimentaux par les avalanches de mitoses abortives, et sont généralement irréversibles.

5.2. Les effets liés à la réparation fautive viable :

Ces effets, à point de départ unicellulaire, (appelés aléatoires ou « stochastiques ») sont sans seuil, puisqu'ils apparaissent uniquement sur certaines cellules exposées, et cela quelle que soit la dose (toute agression, si petite soit-elle, peut théoriquement être efficace: c'est la fréquence d'apparition, et non la gravité, qui est liée à la dose). Ils sont tardifs et irréversibles et peuvent intéresser tous les tissus.

Nous aurons une cancérogenèse lorsque la cellule survivante transformée (par réparation fautive viable) est d'origine somatique ou une mutation génétique si la cellule lésée est d'origine germinale.

6. Effets au niveau de l'organisme (radiopathologie) : [26]

6.1. L'insuffisance organique :

L'irradiation aiguë ou chronique, globale ou localisée, dérive des effets déterministes sur les organes : sa gravité est fonction de la dose d'irradiation. Sur les organismes, ces effets sont des phénomènes multi-paramétriques qui dépendent du type de cellule, de l'organisation tissulaire, de l'interdépendance des tissus et des fonctions assurées par les tissus atteints. A forte dose d'irradiation, la lésion organique peut engager un phénomène létal. Lorsqu'un fœtus est irradié, on parle des effets tératogènes des rayonnements ionisants.

6.2. Applications thérapeutiques des Rayonnements ionisants :

- Le Médicament doit avoir l'affinité métabolique relativement spécifique de la tumeur

Synonyme: radiothérapie interne vectorisée

- 2 Exemples

– Traitement Thyroïdien par l'Iode¹³¹

– Traitement de Lymphomes par Anticorps marqués à l'Yttrium⁹⁰

Concept du traitement :

– Vecteur biologique → qu'est au contact à Cellule cible → Radio-isotope (Bêta) lié au vecteur ;

– Radio-isotope (Bêta) → Action bêta → destruction de la cellule cible.

***Radio Immunothérapie:**

- La radio immunothérapie consiste en l'injection systémique ou locale d'un anticorps monoclonal dirigé contre les antigènes présents à la surface des cellules tumorales, couplé à un isotope radioactif. La spécificité de l'anticorps utilisé pour son antigène (Ag) permet d'irradier de manière ciblée la tumeur et de préserver au maximum les tissus sains avoisinants. Cette technique

Radioprotection du patient en IRA thérapie Service de Médecin Nucléaire C.H.U. Tlemcen
thérapeutique est le résultat d'une approche multidisciplinaire regroupant les compétences de l'immunologie, de la chimie, de la radiothérapie, de la médecine nucléaire et de l'oncologie médicale. [10]

IRA thérapie :

L'iode radioactif :

L'iode-131 est un élément radioactif dont la période est courte (8,02 jours). Il est donc extrêmement radioactif. Utilisé à petite doses, notamment pour des applications médicales, c'est un des produits de fission les plus redoutés lorsqu'il est relâché par accident dans l'environnement, car il se concentre dans la thyroïde.

L'iode-131 émet des électrons Beta dont les plus fréquents, 90% des désintégrations, ont une énergie moyenne de 192 keV. Ces désintégrations sont accompagnées de l'émission de rayons gamma, dont la principale est celle de gamma de 364,89 keV dans 81% des cas.

En médecine, l'iode-131 sert d'abord à l'étude du fonctionnement de la thyroïde, puis au traitement des cancers de la thyroïde.

Selon Guigues et Gustave (1868) : l'iode a été employé dès une haute antiquité, mais on ne savait pas à quel corps on avait affaire. C'est à Coindet, de Genève, qu'appartient l'honneur d'avoir introduit ce médicament dans la thérapie, il l'employa d'abord contre le goître et les scrofules ;

Il a été produit en France dès 1949 au fort de Châtillon, grâce à la première pile atomique Zoé, puis dans les réacteurs du centre d'études nucléaires de Saclay. Il avait été employé dès 1942 pour les traitements des cancers de la thyroïde.

En effet, L'utilisation de l'iode 131 a eu un impact déterminant sur la stratégie thérapeutique des cancers différenciés de la thyroïde.

L'application la plus répandue consiste en l'ingestion d'une gélule d'Iode 131 pour le traitement de pathologies thyroïdiennes et la destruction de reliquats thyroïdiens post-exérèse d'un cancer de la thyroïde.

L'iode-131, d'abord favorisée par son tropisme naturel pour la thyroïde, a continué d'être employée pour sa période acceptable, en raison de la facilité de production et de couplage ainsi que de son coût abordable.

CHAPITRE 2 :

IODE

I. Historique :

La première production de l'iode est faite par Enrico Fermi en 1934. C'était Iodine-128, qui a incité des expériences supplémentaires en France et aux Etats-Unis. Karl Compton et le groupe thyroïde de Massachusetts Institute of Technology et Massachusetts General Hospital, respectivement, étaient responsable des efforts de recherches qui ont éventuellement mené à la production Iodine-128 de courte durée dans les petites quantités.

Depuis 1941, Iodine-130 et Iodine-131 étaient les premiers isotopes de radio-iode utilisés pour le traitement de la thyrotoxicose, dès 1942, la mise en évidence de concentrations significatives d'iode radioactif dans les métastases thyroïdiennes, tissu pourtant réputé pauvre en iode, a ouvert le champ à l'imagerie diagnostique et à la radiothérapie interne et en 1943 leur usage a été étendu au cancer thyroïdien différencié. [27]

Quand le radio-iode fission-dérivé est devenu librement disponible en 1946 par suite du projet de Manhattan dans une ville nommée Oak Ridge, et des centaines de patients ont suivi la demande de règlement dans quelques années. [28, 29]

II. Définition :

L'iode est un élément chimique, relativement rare, de la série des halogènes de symbole I et de numéro atomique 53. Comme les autres halogènes, on le trouve essentiellement sous forme diatomique I₂, correspondant au diiode, solide gris métallique aux vapeurs violettes appelé communément « iode ». Son nom vient du grec *ιώδης*, signifiant âcre et/ou couleur de la violette.

Il a été nommé ainsi par Gay Lucassac en 1814 à la suite de sa découverte par Bernard Courtois pharmacien sous le Premier Empire, fils d'un salpêtrier, isola l'iode en 1811, à la suite d'une modification du protocole de fabrication du nitrate de potassium, constituant majeur de la poudre à canon, en remplaçant la cendre de bois par de la cendre de varech, moins coûteuse. La substance alors inconnue issue d'algues destinées à la production de salpêtre lors des guerres napoléoniennes. Et en raison de ses vapeurs piquantes et très irritantes. [30, 31, 13, 32]

Le Radio-iode est défini comme un isotope radioactif de l'iode d'élément chimique. Bien qu'il y ait au moins 37 radios-isotopes différents d'iode, seulement quatre d'entre eux sont utilisés comme traceurs ou agents thérapeutiques en médicament ; ce sont I-123, I-124, I-125, et I-131, avec ce dernier étant des plus communs dans la pratique clinique. [28]

III. Caractéristique de l'iode :

L'iode 131 est un radionucléide artificiel issu de la fission de noyaux lourds (Uranium, Plutonium, etc.). Il est produit industriellement en réacteur nucléaire [34], l'iode 131 est également fabriqué industriellement par activation neutronique du tellure stable Tellure \rightarrow Iode \rightarrow Xénon. [33]

Tableau 1: généralité sur l'iode. [5]

Nom, Symbole, Numéro	Iode, I, 53
Neutrons	78
Protons	53
Série Chimique	Halogènes
Groupe, Période, Bloc	17 (VII), 5, p
Masse volumique	11,27 g.l ⁻¹ (gaz) 4,93 g.cm ⁻³ (solide, 20°C)
Couleur	Gris foncé violacé
N° CAS	14362-44-8 (element) 7553-56-2 (diode)
N° EINECS	231-442-4 (diode)

Ces atomes d'iode correspondent donc au même élément avec des propriétés chimiques équivalentes, mais la constitution de leur noyau étant différente, ils possèdent des propriétés physiques différentes. Ils sont appelés des isotopes.

III. 1. Caractéristique chimique :

III. 1.1. Généralité :

L'iode est un solide cristallin de couleur noir et d'aspect légèrement métallique :

- de densité égale à 4,93 ;
- volume Molaire $25,72 \times 10^{-3} \text{ m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$;
- son point de fusion est égal à 113,5 - 114°C ;
- et son point d'ébullition de 184,4 - 185°C ; [35]
- et qui se sublime aisément à température ambiante. Les vapeurs émises sont toxiques et très irritantes pour les yeux et les muqueuses. Il est peu soluble dans l'eau mais soluble dans les solutions aqueuses à Ph basique, l'iode se dissout facilement dans les alcools, le chloroforme et les solvants organiques, l'iode se combine directement à un grand nombre de métalloïde et de métaux. [36]



Figure 7 :Diode solide



Figure 8 : Diode gazeux

L'iode fait partie de la famille chimique des halogènes. L'iode pur est une molécule diatomique de formule I_2 . [37] Très mobile dans l'environnement, il est présent à peu près partout mais de façon hétérogène. [38]

Dans l'atmosphère, l'iode peut être présent sous différentes formes physico-chimiques.

L'iode adopte une grande variété d'états d'oxydation : -1, +1, +3, +5 et +7 essentiellement. En pratique, c'est l'état d'oxydation -1 qui est le plus significatif : c'est celui de l'ion iodure I^- , présent dans les sels d'iode et dans les composés organo-iodés. L'ion iodure I^- réagit réversiblement avec le diiode I_2 pour former l'ion triiodure I_3^- .

D'une manière générale, il existe des ions polyiodure de formule générique I_n^{m-} , tels que les ions I_5^- ou I_8^{2-} . Les principales sont :

- I^- ou iodure (forme commerciale);
 - I_0 ou Iodure élémentaire ;
 - I^+ ou Chlorure d'Iode ($I+Cl^-$), HypoIodite (IO^+) ;
 - I_5^+ ou Iodate (IO_3^-) ;
 - I_7^+ ou Periodate (IO_4^-) ;
 - I_2 ou iode élémentaire ;
 - HI ou acide iode-hydrique ;
 - HIO_3 ou acide iodique ;
 - HOI ou acide hypo-iodeux ;
 - CH_3I ou iodure de méthyle, [37]
 - les autres iodes organiques étant minoritaires.
- * Les formes physico-chimiques de l'iode sont dissociées en trois grandes catégories :
- les iodes inorganiques (I_2 , HIO_3 , HOI) ;
 - les iodes organiques (CH_3I , les autres alkyls : éthyl, propyl ou liés à des composés plus complexes comme des allènes) ;

- les aérosols : * en tant que particules de CsI,

* adsorbés ou absorbés sur des particules liquides ou solides préexistantes ;

Des simplifications de langage réduisent parfois ces catégories à leur composant majoritaire, tant en termes de représentation, qu'en termes de demi-vie. Ainsi, le qualificatif d'iode inorganique s'appliquera en général à l'iode élémentaire I₂, celui d'iode organique à l'iodure de méthyle CH₃I et celui d'aérosols à l'iode absorbé ou adsorbé sur des particules préexistantes. [37]

L'ion iodure sous forme commerciale (I⁻) a un degré d'oxydation de (-1) ne permet pas les marquages.

Les marquages sont possibles que pour les degrés d'oxydation (0 et +1), c'est-à-dire l'iode élémentaire I₀ et I⁺. L'iodure I⁻ doit être oxydé en iode actif.

III. 1. A. Méthodes d'oxydation de l'iode :

Les iodures s'oxydent lentement sous l'effet de l'oxygène de l'atmosphère en libérant du diiode. [39]

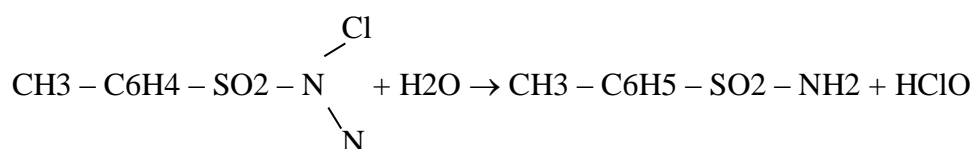
L'iode s'oxyde et se réduit facilement. La réaction d'oxydo-réduction la plus courante est l'interconversion des espèces I⁻ et I₂, par exemple avec le chlore Cl₂ et le dioxyde de manganèse MnO₂. [40]

➤ A.1- Méthode à la chloramine-T :

La chloramine-T est un sulfamide chloré qui possède le pouvoir oxydant de l'acide hypochloreux qu'elle libère en solution.

C'est la méthode de choix pour de nombreux composés contenant des résidus tyrosyles dont les peptides, les protéines et les anticorps.

L'ion oxydant est le Cl⁺ qui se réduit en Cl⁻ par capture de 2 électrons, selon :



Dans un premier cas, 1 ion ClO⁻ (Cl⁺) oxyde 2 ions I⁻ selon la réaction : 2 I⁻ + Cl⁺ → 2 I₀ + Cl⁻

Dans le second cas, 1 ion ClO⁻ (Cl⁺) oxyde 1 ion I⁻ selon la réaction : I⁻ + Cl⁺ → I⁺ + Cl⁻

Dans les deux cas, il y a production d'iode actif permettant le marquage.

➤ A.2- Méthode à l'iodogen :

L'iodogen est une substance qui peut libérer l'iode actif à partir d'ions I⁻.

L'application la plus importante est le marquage des protéines, facilité par le fait que de nombreuses protéines sont solubles dans l'eau.

Les inconvénients sont les risques d'oxydation et la présence d'une impureté radioiodée provenant de l'iodogen lui-même.

➤ **A.3- Méthode enzymatique :**

L'oxydation des iodures en iode actif est réalisée par une solution de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en présence d'un enzyme la lactopéroxydase.

L'enzyme catalyse l'oxydation des iodures sous forme I^- en iode I_2 en présence de traces d'eau oxygénée H_2O_2 .

Cette méthode a été développée pour le marquage des protéines, car elle est moins agressive donc provoque moins de dégradation par oxydation des chaînes peptidiques que les autres méthodes.

Le rendement de marquage approche celui de la chloramine-T et de l'iodogen et elle permet une iodation sans entraîneur.

➤ **A.4- Méthode électrochimique (oxydation anodique) :**

Quand on électrolyse une solution I^- , chaque I^- parvenant sur l'anode lui cède un électron et se transforme en I_0 , selon la réaction : $I^- \rightarrow I_0 + e^-$

Donc la réaction de marquage de la protéine se déroule au niveau de l'anode.

Cette méthode présente plusieurs avantages, la réaction n'utilise pas d'agents oxydants susceptibles de dégrader la molécule.

B. Procédés de marquage utilisés avec l'iode :

Différentes méthodes existent qui seront choisies en fonction de la nature des substrats, des solvants et des conditions de la réaction de marquage.

On distingue les réactions par :

- voie « **directe** », où l'iode radioactif est fixé directement sur la molécule biologiquement active par liaison covalente, et
- la méthode dite « **indirecte** », le radiomarquage est réalisé par l'intermédiaire d'un groupement prosthétique.

L'échange isotopique et la substitution électrophile sont les deux principaux procédés de marquage utilisés avec l'iode.

➤ **B.1- Échange isotopique :**

Il s'applique aux hormones thyroïdiennes, aux Ag, à la MIBG et autres. Le rendement de l'échange est influencé par les impuretés présentes dans la solution d'iode radioactif.

L'échange isotopique est une substitution nucléophile, c'est-à-dire que l'iode n'a pas besoin d'être oxydé. La présence d'iode entraîneur dans la solution radioactive diminue le rendement de l'échange.

➤ B.2- Substitution électrophile :

Elle correspond à l'attaque d'un atome d'iode sous forme I^+ sur un groupement donneur d'électrons.

L'iode se substitue à l'hydrogène et le marquage se fait au niveau du noyau tyrosyle dans la protéine.

La tyrosine est un acide aminé qui possède un groupe aromatique substitué par un groupe hydroxyle donneur. Elle est par conséquent très réactive vis-à-vis des halogénures.

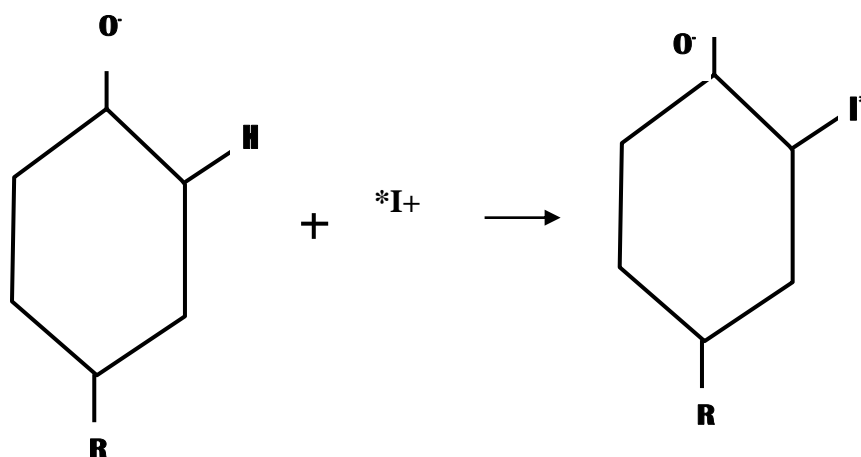


Figure 9 : Substitution électrophile en position « Ortho ».

Sont substituables dans molécules, les atomes d'hydrogène situés en position « Ortho ».

III. 2. Caractéristique physique :

L'**iode 131**, noté ^{131}I , est l'isotope de l'iode dont le nombre de masse est égal à 131 : son noyau atomique compte 53 proton et 78 neutrons avec un spin $7/2+$ pour une masse atomique de $130,9061242 \pm 0,0000012$ g/mol.

Il est caractérisé par un défaut de masse de $87\,444\,761 \pm 1\,145$ eV/ c^2 et une énergie de liaison nucléaire de $1\,103\,323\,318 \pm 1\,159$ eV. Son activité spécifique est de $4,6 \times 10^{15}$ Bq/g.

Tableau 2 : Caractéristique physique de l'iode

Produit de désintégration	^{131}Xe
Isotope parent	- ^{131}Te ; noyau lourd : U, P, ...
Masse Atomique	130,9061246 (12) U
Spin	7/2 +
Excès d'Énergie	971
Énergie de liaison	1103,323 318 ± 1,159 Kev
Énergie de fusion	7,824 kJ·mol⁻¹
Énergie de vaporisation	20,752 kJ·mol⁻¹

III. 3. Caractéristique radioactif :

^{131}I est un isotope radioactif créé lors des réactions de fission (cassure des noyaux d'uranium ou de plutonium) dans un réacteur nucléaire. [41, 42]

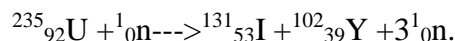


Tableau 3 : Caractéristique radioactif de l'iode

Période radioactive	8,04 jours
Activité massique	$4,59 \cdot 10^{15} \text{ Bq} \cdot \text{g}^{-1}$
Emission(s) principale(s) (rendement d'émission pour 100 désintégrations)	Désintégration β^- $E_{\text{max}} = 606 \text{ keV (89 \%)}$ $E_{\text{max}} = 333 \text{ keV (7 \%)}$ Emission γ $E = 364 \text{ keV (81 \%)}$ $E = 637 \text{ keV (7 \%)}$ $E = 284 \text{ keV (6 \%)}$
<i>[ICRP, 1983 - Browne et Firestone, 1986]</i>	

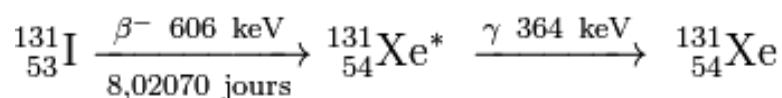
Les données du tableau concernent les principales émissions dont le pourcentage est supérieur à 1%. [41]

Tableau 4 : Principales Emissions de l'Iode-131. [42]

Principales émissions	Energie (Kev)	Pourcentage d'émission
Electron	45,6	3,5
	329,9	1,5
Bêta (E max)	247,9	2,1
	333,8	7,2
	606,3	89,9
X	29,4	1,5
	29,7	2,8
Gamma	80,18	2,6
	284,30	6,2
	364,48	81,6
	636,97	7,1
	722,89	1,8

III. 3. A. Réaction de désintégration :

La désintégration s'effectue par capture électronique en Xénon ^{131}Xe selon la réaction suivante :



III. 3. B. Schéma de désintégration :

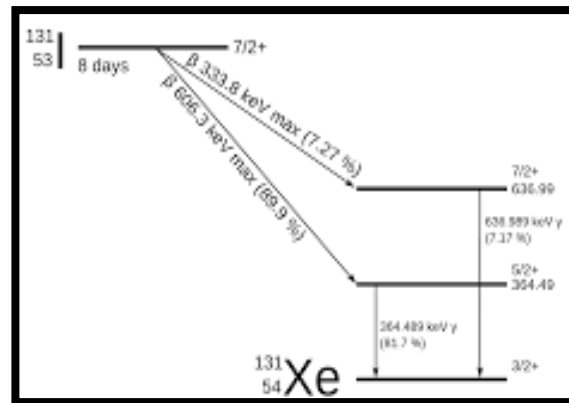


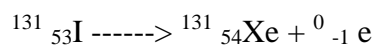
Figure 10 : Désintégration

- **Emissions β^- et γ :**

L'iode 131 émet deux types de rayonnements :

- **β^- :**

L'émission β^- qui est une émission d'électron est absorbée sur place :



Les particules β^- ont une forte action biologique sur les tissus et sont utilisées en radiothérapie métabolique, pour détruire les cellules avec une particule β d'énergie maximale de 0,61 MeV et un parcours moyen dans le tissu de 0,5 mm

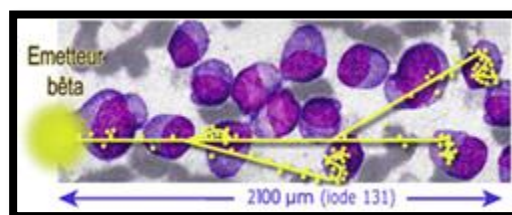
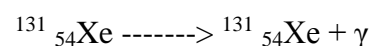


Figure 11 : Emissions particule β^-

- **γ :**

L'émission γ qui est une émission de photons, a un parcours de quelques mètres, et peut être détectée à distance.



Les particules γ servent de traceurs, visualisés par divers types de caméras, pour générer des images utiles au diagnostic des lésions de la thyroïde (scintigraphie). L'émission γ pose aussi un problème de radioprotection concernant l'exposition de l'entourage proche du malade à cause de son rayon pénétrant. [13]

IV. **Production :**

Deux artères principales pour sa production sont fission de l'isotope Uranium-235 et (n, γ) réaction de bombardement neutronique de tellure stable. [31]

Tableau 5 : Iodes utilisés en médecine. [35]

Radio-élément	Origine	Demi-vie	Émission	Énergie (MeV)	Probabilité (%)
Iode 131	Réacteur	8,02 j	e^-	0,046	3,5
				0,248	2,1
				0,334	7,3
			γ	0,606	89,5
				0,080	2,6
				0,284	6
				0,364	81,3
0,637	7,2				
Iode 123	Cyclotron	13,2 h	e^-	0,127	14
				0,159	89
			γ	0,027	71
				0,529	1
Iode 125	Réacteur	59,9 j	e^-	0,022-0,031	20,8
				0,030	10,4
				0,034	2,4
			γ	0,035	6,7
				X_K	0,027-0,032

Iode-131 est disponible dans le commerce dans la solution diluée d'hydroxyde de sodium avec la pureté radiochimique élevée. Dans certaines solutions un agent réducteur particulier doit être ajouté pour préserver l'isotope sous forme d'iodure ; cependant, son utilisation peut s'y mêler en utilisant Iode-131 pour étiqueter les composés organiques.[44]

La forme pharmaceutique de l'iode-131 est un soluté d'iodure de sodium $Na^{131}I$ radioactif. [45]

III. 3. C. Isotopes de l'iode radioactif :

Tableau 6 : caractéristique radiologique des isotopes de l'iode. [37]

Isotope père (période ^e)	Mode de décroissance ^f (pourcentage d'embranchement)	Isotope	Période	Mode de décroissance (pourcentage d'embranchement)	Energie totale émise par désintégration (MeV)		Isotope fils (période)
					Emission électronique	Emission photonique	
Isotope à vie très longue							
¹²⁹ Te (69,6 m)	β ⁻ (100%)	¹²⁹ I	1,57.10 ⁷ a	β ⁻ (100%)	0,064	0,025	¹²⁹ Xe stable
^{129m} Te (33,6 j)	β ⁻ (35%)						
Isotope à vie courte							
¹²⁵ Xe (17 h)	EC, β ⁺ (100%)	¹²⁵ I	60,14 j	EC (100%)	0,019	0,042	¹²⁵ Te stable
¹³¹ Te (25 m)	β ⁻ (100%)	¹³¹ I	8,04 j	β ⁻ (1,11%)	0,192	0,382	^{131m} Xe (11,9 j)
^{131m} Te (30 h)	β ⁻ (77,8%)			β ⁻ (98,89%)			¹³¹ Xe stable
¹³³ Te (12,45 m)	β ⁻ (100%)	¹³³ I	20,8 h	β ⁻ (2,9%)	0,411	0,607	^{133m} Xe (2,188 j)
^{133m} Te (55,4 m)	β ⁻ (87%)			β ⁻ (97,1%)			¹³³ Xe (5,245 j)
^{133m} I (9,2 s)	IT (100%)						
Isotope à vie très courte							
¹²³ Xe (2,08 h)	EC, β ⁺ (100%)	¹²³ I	13,2 h	EC (99,99%) EC (0,005%)	0,028	0,172	¹²³ Te (1.10 ¹³ a) ^{123m} Te (119,7 j)
^{130m} I (9,16 m)	IT (83%)	¹³⁰ I	12,36 h	β ⁻ (100%)	0,297	2,139	¹³⁰ Xe stable
¹³⁵ Te (19,2 s)	β ⁻ (100%)	¹³⁵ I	6,61 h	β ⁻ (15,4%) β ⁻ (84,6%)	0,367	1,576	^{135m} Xe (15,29 m) ¹³⁵ Xe (9,09 h)
^{132m} I (1,39 h)	IT (86%)	¹³² I	2,3 h	β ⁻ (100%)	0,495	2,28	¹³² Xe stable
¹³² Te (78,2 h)	β ⁻ (100%)						
-	-	^{132m} I	1,39 h	IT (86%) β ⁻ (14%)	0,159	0,322	¹³² I (2,3 h) ¹³² Xe stable
^{134m} I (3,8 m)	IT (98%)	¹³⁴ I	52,6 m	β ⁻ (100%)	0,622	2,625	¹³⁴ Xe stable
¹³⁴ Te (41,8 m)	β ⁻ (100%)						
-	-	^{134m} I	3,5 m	IT (98%) β ⁻ (2%)	0,872 ^g	0,242 ^g	¹³⁴ I (52,6 m) ^{134m} Xe (0,29 s)

III. 4. Caractéristique biologique :

L'iode libre se concentre majoritairement dans la thyroïde. La concentration y est maximale 24 Heures environs après l'incorporation.

❖ VOIES DE PÉNÉTRATION DE L'IODE CHEZ L'HOMME :**- Inhalation :**

L'absorption d'iode sous forme de vapeur est complète sauf pour des composés organiques comme ICH₃. Ce dernier correspond à la classe F du nouveau modèle pulmonaire de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR).

- Ingestion :

L'absorption digestive est complète et le facteur de transfert gastro-intestinal (f₁), correspondant au passage tube digestif-sang, est de 1. Cette voie de contamination est prépondérante pour le public en cas d'accident nucléaire.

Chez la femme enceinte, l'iode est également transféré au fœtus où il s'accumule dans la glande thyroïde.

Chez la femme allaitant, il s'accumule dans le lait majoritairement sous forme d'iodure via la glande mammaire.

- Absorption cutanée :

En raison de leur lipophilie, les iodes sont bien absorbés. Leur transférabilité est juste inférieure à celle du tritium, composé le plus transférable. [35]

➤ MODÈLE DIGESTIF

De plus, cet élément présente un avantage physiologique par rapport aux autres émetteurs, lorsqu'il est libéré in-vivo par métabolisation de la molécule marquée, il n'est pas retenu au niveau hépatique et rénal, et va se fixer à 30 à 40% dans la thyroïde, ce qui limite le bruit de fond et facilite le contraste en imagerie.

Le modèle digestif actuel est encore basé sur les recommandations de la publication 30 de la CIPR [70]. Principale voie d'incorporation pour les personnes du public, ce modèle dosimétrique comporte quatre compartiments :

- l'estomac, avec un temps moyen de résidence de 1 heure ;
- l'intestin grêle, avec un temps moyen de résidence de 4 heures ;
- le côlon supérieur, avec un temps moyen de résidence de 13 heures ;
- le côlon inférieur, avec un temps moyen de résidence de 24 heures.

La séquence compartimentale et les durées moyennes de résidence sont valables pour tous les éléments, sous toutes les formes chimiques.

L'absorption de l'iode vers le sang et les fluides extracellulaires, supposée avoir lieu uniquement dans l'intestin grêle, est caractérisée par la valeur de la fraction f_1 définie par :

$$f_1 = \frac{k_s}{k_s + k_{ig}}$$

k_s : constante de transfert vers le sang ;

k_{ig} : constante de transfert vers le côlon.

➤ **MODÈLES BIOGINÉTIQUES DE L'IODE :**

➤ **Les modèles biocinétiques prennent en considération :**

- la fraction que retient l'individu lorsqu'il inhale ou ingère un radionucléide ;
- le cheminement du composé depuis le site de dépôt vers le sang puis du sang vers les organes ;
- les vitesses de migration ;
- le taux d'élimination par les voies urinaires ou fécales.

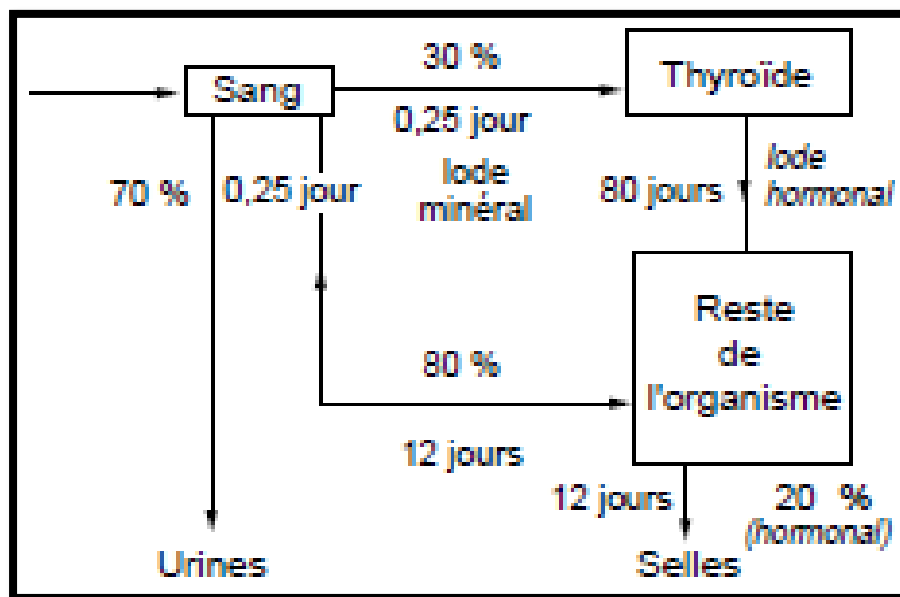


Figure 12: Modèle biocinétique de l'iode chez l'adulte

Les modèles biologiques utilisés en exposition interne ont pour but de fournir une description mathématique du cheminement de l'activité après incorporation d'un radionucléide.

Pour traduire l'évolution dans le temps du comportement d'un élément chimique, il existe différentes méthodes. L'une d'entre elles consiste à considérer l'organisme comme composé de plusieurs compartiments en série ou en parallèle, où chaque compartiment est une entité biocinétique affectée d'un taux de transfert constant (cinétique de premier ordre). Pour tenir compte des changements de transferts au cours du temps, un même organe ou tissu peut être représenté par plusieurs compartiments.

L'iode est l'exemple type d'un élément se concentrant presque exclusivement dans un seul organe : la thyroïde. Après incorporation, l'iode est entièrement absorbé, que ce soit par ingestion (f_1

= 1) ou par dépôt dans les voies aériennes après une inhalation. Une solution iodée déposée sur la peau est également bien absorbée, mais cette absorption n'a pas été quantifiée.

L'iode qui pénètre dans le sang se fixe au niveau de la thyroïde, où il est incorporé dans les hormones thyroïdiennes en cours de synthèse. Le reste est éliminé par voie urinaire.

Chez l'adulte, l'iode intégré dans les hormones thyroïdiennes est éliminé de la thyroïde avec une période biologique de 80 jours (période apparente de 120 jours en raison du recyclage).

Il se distribue dans tout l'organisme, dans lequel il est retenu avec une période de 12 jours chez l'adulte.

Environ 20 % sont éliminés sous forme d'iode hormonal dans les selles, tandis que les 80% restants retournent dans la circulation sous forme d'iode minéral après catabolisme des hormones thyroïdiennes. Cet iode est recyclé et subit le même métabolisme que l'iode initialement absorbé.

Quel que soit l'âge, l'iode extrathyroïdien représente environ 1/10 de l'iode intrathyroïdien.

➤ **La CIPR**, utilise un modèle métabolique simplifié à trois compartiments (fig en haut) :

- un compartiment sanguin ou de transfert (TC) ;
- un compartiment thyroïdien (TH) ;
- un compartiment correspondant au reste de l'organisme, où l'iode organique (ORG) est métabolisé avec une période de 12 jours.

Le modèle prend en compte le recyclage de l'iode entre le compartiment de l'iode organique et le compartiment de transfert (iode minéral). La fixation thyroïdienne, variable suivant les individus, est prise en moyenne égale à 30 % de la charge sanguine. Elle ne dépend ni du sexe ni de l'âge (après 3 mois), mais de l'apport alimentaire en iode stable. Si cet apport est inférieur, la fixation est plus importante. [35]

➤ **L'élimination de l'iode s'effectue selon deux modes :**

- La fraction fixée dans la thyroïde (30%) est éliminée avec une période effective environ 7 jours ;
- La fraction répartie dans l'organisme en dehors de la thyroïde (70%) est éliminée majoritairement par voie rénale avec une période effective de 6 Heures environs.
- Une faible proportion est éliminée dans les selles (quelques pourcents de l'activité incorporée), par la salive, la sueur et l'air exhalé (moins de 0,1% de l'activité incorporée). [34]

Formule chimique	Présent dans	Elimination	Formes	Association
I	La thyroïde	Fécès Urines Sueur Salive	Monoiodotyrosine Diiiodotyrosine Thyroxine Triiodothyronine	Zinc Sélénium

Figure 13 : Elimination de l'Iode

III. 5. Caractéristiques pharmacologiques :

Les radioéléments artificiels utilisés sont considérés comme des médicaments appelés médicaments radiopharmaceutiques (MRP) et sont donc préparés à la pharmacie à usage intérieur, dans une unité de radiopharmacie.

❖ **Présentation des Produits Radiopharmaceutiques de l'iode radioactif :**

➤ **Classification en fonction de la forme :**

Elle dépend de la voie d'introduction (orale, parentérale) dans l'organisme du radioélément.

* **Solutions pour voie orale :**

Ce sont des solutions dans des flacons type « Penicilline », desquelles on peut retirer le volume nécessaire en une ou plusieurs fois. Ceci entraîne une contamination radioactive de verres, de pipettes, des lèvres et de la cavité buccale.

Le retrait multiple entraîne non seulement une cause d'erreur dans la mesure du volume, mais également des souillures bactériennes.

* **Capsules de gélatine colorées :**

- **Avantages :** Pas d'erreur de posologie. Les capsules se délitent dans l'estomac et ne cèdent la radioactivité que dans le tube digestif profond.
- **Inconvénients :** Le non délitement dans le tube digestif ou le non dissolution complète.

➤ **Classification en Fonction des Mécanismes de Localisation :**

Plusieurs mécanismes sont envisagés pour expliquer l'accumulation d'un RP dans un organe pour chaque type d'exploration.

* **Spécifique d'un substrat**

- **Inhibiteur enzymatique :** ^{131}I -Norcholestérol

* **Autres mécanismes de localisation**

- **Transport actif :** Évaluation de la captation de l'iode (^{123}I , ^{131}I) et imagerie de la glande thyroïde.

➤ **Classification en Fonction des Différentes Catégories :**

* **Catégorie II :**

Ce sont les radios pharmaceutiques spécifiques d'un substrat. Les avancées dans l'utilisation des traceurs en Médecine Nucléaire ne seront accomplies que par le développement des radios pharmaceutique spécifiques de substrat, c'est-à-dire d'agents impliqués dans des processus biochimiques définis.

Si une molécule biologique est synthétisée, utilisée ou stockée dans un site particulier de l'organisme, elle se localisera dans les mêmes zones de production, d'utilisation ou de stockage.

Si un composé exerce une action pharmacologique sur un tissu ou un organe, on peut supposer que ce composé administré à l'organisme se localisera dans ce tissu ou cet organe.

La similarité d'approche de ces deux cas, repose dans les raisons de la localisation sélective ou de la distribution.

- ✚ La forme la plus simple de spécificité de substrat est l'iode utilisé dans la thyroïde pour la synthèse des hormones.

L'iode rentrant dans la composition des hormones thyroïdiennes, l'iode radioactif, qui se comporte dans l'organisme exactement comme l'iode non radioactif, est un marqueur idéal de l'hormonogénèse thyroïdienne. Il est non seulement capté, mais aussi organifié par la cellule thyroïdienne. La fixation de l'iode sera proportionnelle au métabolisme du tissu thyroïdien. [46]

Tableau 7: Caractéristiques des radioéléments utilisés en médecine nucléaire pour les pathologies thyroïdiennes. [28]

	Technétium 99m ^{99m} Tc	Iode 123 ¹²³ I	Iode 131 ¹³¹ I
Captation	+	+	+
Organification	-	+	+
Période	6 h	13 h	8 j
Énergie γ (keV)	140	159	364
Énergie moyenne β (keV)	-	-	190
Irradiation thyroïdienne (cGy/GBq)	$0.5 \cdot 10^{-4}$	$0.5 \cdot 10^{-2}$	0.5
Indications	Imagerie fonctionnelle générale	Exploration d'anomalie d'organification	Exploration et traitement de la pathologie thyroïdienne
Production	Générateur (réacteur nucléaire)	Cyclotron	Cyclotron
Présentations	Solution injectable	Solution injectable	Gélule Solution buvable Solution injectable

L'iode radioactif sera ainsi capté par la thyroïde, et on pourra déceler les anomalies du tissu thyroïdien et son fonctionnement.

L'accumulation d'un composé dans un tissu est la conséquence de sa solubilité, sa taille, sa charge et autres propriétés physiques.

Cependant, la molécule se lie à un récepteur spécifique dans le tissu cible. Un récepteur est un site avec une structure moléculaire tridimensionnel avec lequel un composé interagit pour initier une réponse physiobiologique. [35]

➤ Classification en Fonction de la Lipophilie :

La lipophilie est l'affinité d'un composé pour la phase lipidique. Elle reflète sa capacité à traverser les membranes cellulaires « in-vivo ».

C'est un facteur déterminant de la biodistribution des RP, qui sont destinés à pénétrer à l'intérieur de la cellule, et doivent être capables de traverser les membranes lipidiques.

Bien qu'il existe un transport facilité par processus actif, la plupart des RP et drogues pénètrent par diffusion passive.

Le flux du traceur à travers la membrane aura lieu selon le gradient de concentration.

Pour traverser une membrane lipidique, il est clair qu'un composé doit posséder une lipophile suffisante.

III. 5. A. Propriétés pharmacodynamiques**❖ Classe pharmacothérapeutique:****Produit radiopharmaceutique à usage thérapeutique contenant de l'iode-131 :**

- Classification ATC ;
- Renseignement Administratifs :
 - AMM;
 - Réservé à l'usage hospitalier ;
 - Liste 1 : Médicament réservé à l'usage hospitalier;
 - Produit prêt à l'emploi ; [47]

La substance pharmacologiquement active est l'iode-131 sous la forme d'iodure de sodium, qui est fixé par la glande thyroïde. La décroissance radioactive ayant lieu essentiellement au niveau de la glande thyroïde, où l'iode-131 présente un temps de résidence élevé, une irradiation sélective de cet organe est induite.

Lors de l'utilisation d'activité thérapeutique, étant donnée la quantité d'iode administrée aucun effet pharmacologique n'est attendu.

Les effets de l'irradiation sont dus à plus de 90% aux rayonnements bêta moins (β^-) dont le parcours moyen dans les tissus est de 0,5 mm. Les rayonnements bêta moins (β^-) diminuent de manière dose-dépendante la fonction cellulaire et la division cellulaire, conduisant à la destruction des cellules. Le faible parcours moyen et la quasi-absence de fixation de l'iodure I-131 de sodium hors de la glande thyroïde conduisent à une irradiation négligeable des tissus non thyroïdiens. [48,27]

❖ Contrôle de qualité :

Identification : spectrométrie γ ;

Mesure de l'activité $\pm 10\%$ de l'activité théorique ; [47]

III. 5. B. Propriétés pharmacocinétiques**III. 5. B. a. Absorption :**

Après administration orale, l'iodure ^{131}I de sodium est rapidement absorbé au niveau de la partie proximale du tube digestif (90% en 60 minutes). L'absorption est influencée par la vidange gastrique. Elle est augmentée par l'hyperthyroïdie et diminuée par l'hypothyroïdie.

Les études sur la dissolution des gélules d'iodure I-131 de sodium ont montré que celle-ci se produit dans les 5 à 12 minutes et que la radioactivité se répartit de manière homogène sur la muqueuse gastrique.

Les études portant sur les différents niveaux de radioactivité dans le sérum ont montré qu'après un premier temps d'augmentation rapide, persistant entre 10 et 20 minutes, l'équilibre est atteint au bout de 40 minutes environ. Après administration orale d'une solution d'iodure ^{131}I de sodium, l'équilibre est obtenu après un délai identique. [49, 48, 47]

III. 5. B. b. Distribution et fixation dans les organes :

La pharmacocinétique est identique à celle de l'iodure non radioactif. L'iodure circulant se distribue dans le compartiment extra-thyroïdien, à partir duquel il est essentiellement fixé par la thyroïde ou éliminé par voie rénale.

La fixation de l'iodure par la thyroïde atteint un maximum après 24 à 48 heures et 50 % du pic maximal sont atteints en 5 heures. La fixation est influencée par plusieurs facteurs : l'âge du patient, le volume de la glande thyroïde, la clairance rénale, le taux d'iodure circulant et les autres médicaments. La clairance de l'iodure par la glande thyroïde est généralement comprise entre 5 à 50 mL/min. En cas de carence en iode, elle est toutefois augmentée jusqu'à 100 mL/min, et en cas d'hyperthyroïdie, jusqu'à 1 000 mL/min. En cas de surcharge iodée, elle peut diminuer à 2 à 5 mL/min. L'iodure s'accumule également dans les reins.

De petites quantités d'iodure ^{131}I sont fixées par les glandes salivaires, la muqueuse gastrique et peuvent également être retrouvées dans le lait maternel, le placenta et les plexus choroïdes.

L'iodure fixé par la glande thyroïde suit le métabolisme connu des hormones thyroïdiennes et est incorporé dans les substances organiques à partir desquelles les hormones thyroïdiennes sont synthétisées. [48, 49, 47]

III. 5. B. c. Demi-vie :

La période effective de l'iode radioactif est l'ordre de 12 heures dans le plasma et d'environ 6 jours dans la glande thyroïde. Après administration d'iodure ^{131}I de sodium, la période effective est 0,4 jour pour 40% environ de l'activité administrée, et de 8 jours pour les 60% restants. [48, 50, 47]

• Physique : 8,04 jours

• Biologique : 0,25 jours

• Effective : 7,6 jours

III. 5. B. d. Élimination :

L'élimination est urinaire à 37-75%, l'excrétion fécale est de 10% environ, et l'excrétion par voie sudorale est pratiquement négligeable. L'excrétion urinaire est caractérisée par la clairance rénale, qui constitue environ 3 % du flux rénal et est relativement constante d'une personne à une autre. Elle est plus faible en cas d'hypothyroïdie et d'altération de la fonction rénale, et plus élevée en cas d'hyperthyroïdie. En présence d'une euthyroïdie chez des patients ayant une fonction rénale normale, 50 à 75 % de l'activité administrée sont excrétés dans l'urine dans les 48 heures. [48,49, 50, 48]

III. 5. C. Données de sécurité préclinique

En raison des faibles quantités d'iode administrées par rapport aux apports iodés d'une alimentation normale (40-500 µg/jour), une toxicité aiguë est peu probable et n'a jamais été observée.

Il n'existe pas de données concernant la toxicité par administration répétée d'iodure de sodium. Aucune étude des effets sur la reproduction chez l'animal, de mutagénicité à long terme ou du pouvoir carcinogène n'a été effectuée. [48,49]

III. 6. Données pharmaceutiques :**III. 6.1. Liste des excipients :**

Thiosulfate de sodium, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium, chlorure de sodium, bicarbonate de sodium, saccharose, eau pour préparations injectables.

Coiffe de la gélule : gélatine. [48, 49, 47]

III. 6.2. Durée de conservation

- 21 jours à compter de la date de fabrication ;
- La date de péremption et l'heure de calibration sont indiquées sur l'étiquette du conditionnement extérieur. [48, 49, 50]

III. 6.4. Précautions particulières de conservation

La date limite d'utilisation et les conditions de stockage figurent sur le conditionnement extérieur du produit. Le produit est à conserver entre 15°C et 25°C, la conserver à une température qui ne dépassant pas +25°C dans son conditionnement d'origine.

Le stockage doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs. [48, 143, 20, 27]

III. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène avec fermeture à vis contenant une gélule.



Figure 14: flacon de l'Iode

III. 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le personnel doit être alerté de la détection éventuelle d'une contamination radioactive lors de l'ouverture du conditionnement. Cette radioactivité est due à la présence de Xénon-131m émis lors de la décroissance radioactive de l'iode-131 (1.17%). Bien que mis en évidence par les appareils de mesure, cette contamination radioactive ne présente pas de risque significatif pour le personnel.

La dose efficace résultant de l'inhalation du Xénon-131m représente 0.1% du débit de dose mesuré à 1 m du conditionnement plombé contenant la gélule.

L'élimination des déchets radioactifs doit se faire en accord avec les réglementations nationales et internationales concernant les produits radioactifs. [48, 49]

V. Divers application médical:

L'Iode 131 est principalement utilisé sous forme de sources non scellées (NaI, CH₃I, molécules organiques marquées, etc,...) pouvant être à l'origine d'une émission gazeuse sous forme I₂. [12]

Ses applications sont nombreuses:

Il existe une assez grande diversité d'indications et de modalités de prescription de l'iode 131, tant en diagnostic, qu'en pathologie bénigne qu'en pathologie maligne. [43, 51]

Ce produit de réacteur est utilisé en thérapie et de moins en moins en diagnostic, en raison de son fort pouvoir irradiant et de la non adaptation de l'énergie de son rayonnement au système de détection.

Soit Seul : Il peut être utilisé sous forme de solution aqueuse injectable, ou buvable d'iodure de sodium ou sous forme de gélules destinées à détruire la glande thyroïde lors des hyperthyroïdies et des cancers thyroïdiens. Des activités importantes sont nécessaires, de l'ordre de 3,7 à 5,5 GBq.

Cette seule utilisation implique la fabrication de sources dont les valeurs rapportées font état d'une production de plusieurs milliers de becquerels.

Soit Combiner : L'¹³¹I peut aussi être couplé à des molécules vectrices pour former :

- la méta-iodobenzylguanidine ou iobenguane (MIBG-¹³¹Tt), utilisée dans le traitement par irradiation des tissus tumoraux fixant cette molécule (phéochromocytome, neuroblastome, tumeur carcinoïde et cancer médullaire de la thyroïde) ;
- le 6-iodométhylnorcholestérol (Norchol-¹³¹t), utilisé pour le repérage scintigraphique d'affections corticosurréaliennes résultant de l'hypersécrétion d'hormones glucocorticoïdes, d'aldostérone ou d'hormones androgènes (syndrome de Cushing, hyperaldostéronisme primaire, hyperandrogénie) ;
- le lipiodol ¹³¹ (Lipiocist), utilisé dans le traitement des hépatocarcinomes avec thrombose de la veine porte, non résecables et non transplantables ;
- le sérum albumine humaine marquée à l'¹³¹I, pour la détermination du volume plasmatique et sanguin, mais également pour l'étude du turnover de l'albumine ;
- l'iodohippurate de sodium ¹³¹ (HIPPI-¹³¹t), qui après injection, permet d'explorer la fonction rénale. [52]

CHAPITRE 3 :

ASPECT PHYSIOLOGIQUE DE L'IODE VIA LA THYROÏDE

SON TRAFIC VIA L'ORGANISME HUMAIN

(Absorption, Fixation, Elimination)

Historique :

- Léonard de Vinci : premiers dessins de la thyroïde vers 1500, par autorisation de Jules II pour la dissection de 30 cadavres ;

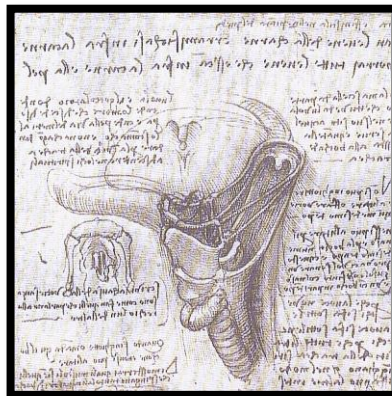


Figure15 : Dessin anatomique de Léonard de Vinci en 1452-1519 Musée des Offices Florence

- Michel Ange en peignant la chapelle Sixtine (1508) : Déjà j'ai attrapé un goitre en peignant ainsi Comme l'eau en donne aux chats de Lombardie Ou dans tel autre pays que l'on voudra, Je finis par avoir le ventre collé sous le menton ;
- André Vésale décrit les deux lobes de la thyroïde en 1543 dans *De humani corpori fabrica* ;
- Bartholomeo Eustachi (Eustache) décrit l'isthme thyroïdien dans *Opuscula anatomica* (Venise 1563) ;
- Thomas Wharton décrit en 1656 les masses glanduleuses qui occupent la partie supérieure de la trachée. Il leur donne le nom de thyroïde (de *thyreos* : bouclier).
- Pierre Lalouette décrit en 1743 la pyramide de Lalouette dans *De humani corpori fabrica* ;
- Wharton 1656 : la thyroïde sert à régulariser et embellir le cou ; ceci est très net chez la femme et c'est la raison pour laquelle la nature a doté les femmes d'une thyroïde plus volumineuse que celle des hommes.
- Vercelloni 1711 : La thyroïde est un réceptacle pour les vers qui gagnent ensuite l'oesophage par des canaux spécifiques ;
- Lalouette 1743 : La thyroïde interviendrait pour moduler l'expression de la voix au moyen du liquide qu'elle élabore ;
- Bichat 1800 : La thyroïde est un de ces organes dont les usages nous sont absolument inconnus....
- Reverdin et Kocher montrent en 1883 la similitude entre le myxoedème et les conséquences de l'ablation de la thyroïde ;
- Murray montre en 1891 que les signes cliniques du myxoedème disparaissent après injection d'extrait de thyroïde de mouton ;
- Kendall E. C. 1910-1914: isole la T4, cristallise 33 g de T4 à partir de 3 tonnes de thyroïde de porc !

- Harrington et Barger 1927 : établissent la formule de la T4 et réalisent sa synthèse ;
- Jean Roche et R. 1952 : Michel découvrent la T3 ;
- Pierce 1963 : structure de la TSH ;
- Schally et Guillemin 1969 : structure de la TRH.

I.1 Trafic De L'iode Dans L'organisme :

La source alimentaire est très variable. Elle passe par l'absorption intestinale exclusivement vis- a- vis des ions iodures qui se retrouvent dans 3 compartiments :

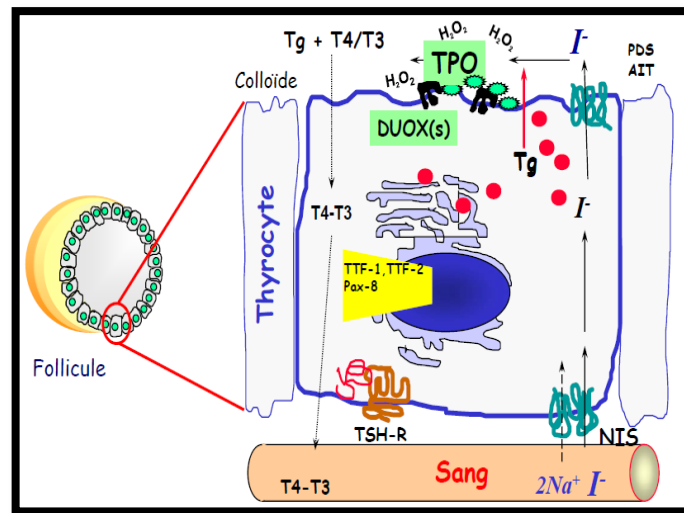


Figure 16 : trafic de l'iode

- le plasma

- **la glande thyroïde** : c'est une pompe à iode. Elle capte l'iode circulant et est capable de le concentrer selon un rapport de concentration thyroïde/plasma égal 20 à 40 fois.

- **la salive, les sucs digestifs** : ils constituent un lieu de transit des ions iodures.

Une fois les hormones synthétisées, l'iode se retrouve sous forme circulante ou dans les tissus cibles sous la forme d'hormones qui possèdent des atomes d'iode. Une deiodination entraîne un recyclage.

L'élimination, se fait au niveau **rénal**, La clairance rénale de l'iodure est d'approximativement 35 ml/min. Comme l'iodure est absorbé passivement, sa clairance est proportionnelle à la filtration glomérulaire.

On peut en retrouver dans les sécrétions salivaires et dans les glandes mammaires. Le passage de l'iode dans le lait maternel est conséquent et nécessaire. Mais que ce soit les glandes salivaires ou mammaires, cet ensemble de cellules ne sont pas capables d'organifier l'iode c'est à dire de le greffer sur des molécules organiques. Seule la thyroïde peut le faire. [53]

La fonction la plus importante de la thyroïde est la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Étant donné que le transport d'iode en est une étape clé, plusieurs groupes ont centré leurs efforts sur la compréhension du mécanisme qui permet à l'iode de jouer son rôle.

Pourtant, le mécanisme nécessaire pour le transport d'iode à la membrane apicale semble assez complexe et paraît dépendre de plus d'une protéine. En effet, l'hypothèse de l'existence des mécanismes couplés, ou d'un complexe multi protéique a déjà été proposée.

Cependant, il est important de souligné que l'accumulation de l'iode dans les tissus ainsi que les différences de l'accumulation en évoqué divers hypothèses.

Aujourd'hui, on sait que l'iode est transporté à la membrane basolatérale par le transporteur de sodium/iode NIS. Par contre, l'identité de la ou des protéines responsables du transport apical reste controversée. [54]

II.1 Mécanisme Transmembranaire de l'Iode: [54]

La composition du milieu extracellulaire est très différente de la composition interne des cellules et celles-ci dépensent une quantité d'énergie appréciable pour produire ou accumuler des composés importants (comme les sucres).

En agissant comme une barrière sélective, la membrane lipidique maintient un état stationnaire entre le milieu intérieur et extérieur en régulant le transport des ions (tels que le Na^+ , le K^+ , le Cl^- et le Ca^{++}), des molécules et de l'eau.

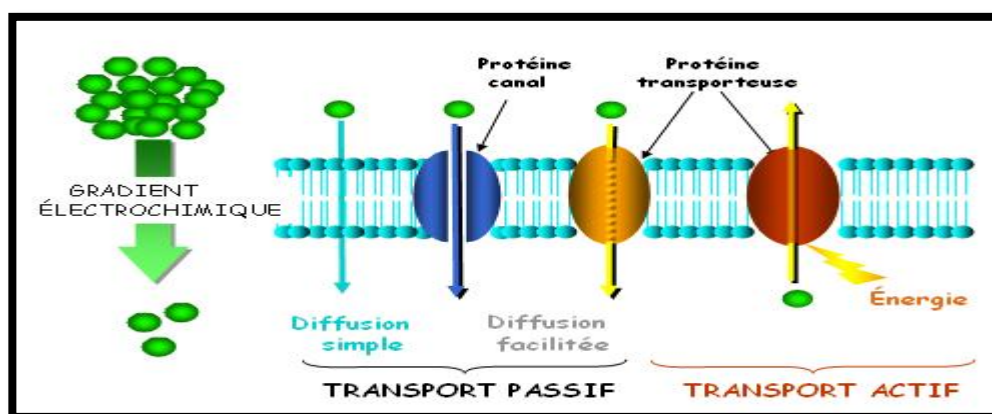


Figure17 : les 4 types de transports membranaires

En fonctionnant comme portes d'entrée ou de sortie des différentes molécules, des protéines immergées dans la bicouche lipidique rendent possible le transport de ces molécules.

Parmi eux, on trouve des canaux ioniques, des transporteurs couplés à l'ATP, des transporteurs passifs, des co-transporteurs et des anti-transporteurs.

Les transporteurs se divisent en co-transporteurs et anti-transporteurs. Les co-transporteurs transportent leurs substrats dans la même direction, tandis que les anti-transporteurs le font des directions opposées.

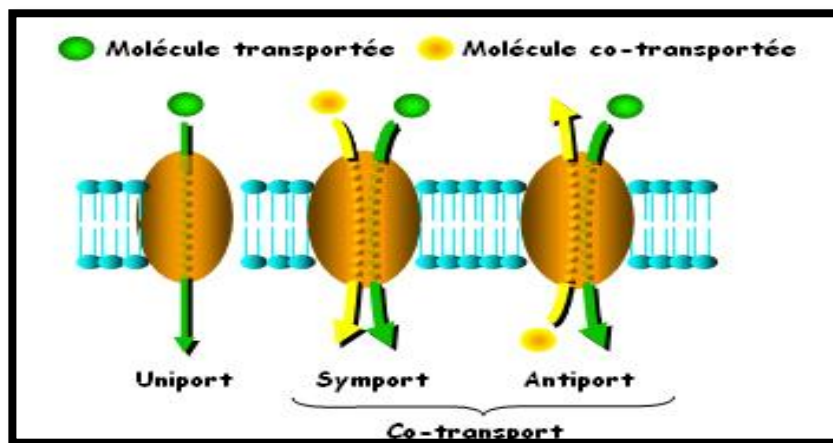


Figure 18 : les types de protéines transporteuses

À la différence des autres tissus, un épithélium est composé par un ensemble de cellules étroitement juxtaposées qui sont souvent polarisées. Cela veut dire que les deux extrémités opposées sont différentes morphologiquement et biochimiquement. Quand un épithélium forme une structure repliée sur elle-même en forme de tubes ou en forme de sacs, la partie de la membrane qui fait face à la lumière est nommée apicale, tandis que la membrane qui fait face aux vaisseaux sanguins est nommée basolatérale. Ainsi, l'épithélium agit comme une barrière perméable sélective puisque chaque région, soit apicale ou basolatérale, affiche divers mécanismes de transport qui permettent le mouvement de l'eau et de différents solutés d'un compartiment à l'autre (**figure suivante**)

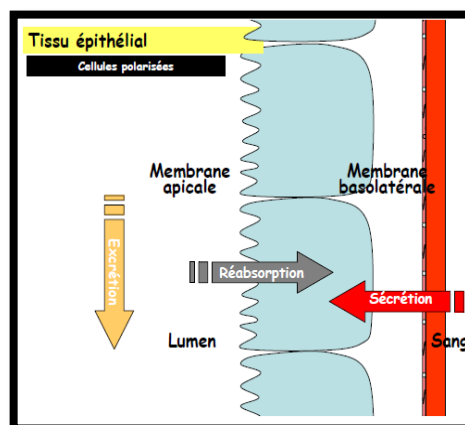


Figure 19. Illustration du transport épithélial.

Les cellules polarisées (en bleu) sont morphologiquement différentes. Souvent la membrane apicale, celle qui fait face au lumen, peut présenter des bordures en brosse. La membrane basolatérale fait face au sang (en rouge). Les flèches représentent les différents mouvements transépithéliaux, la réabsorption, la sécrétion et l'excrétion. Des organes comme les intestins et le rein ont un tissu

épithélial spécialisé qui leur permet d'effectuer des mouvements transépithéliaux, soit d'absorption ou de sécrétion.

Si la fonction principale des intestins est l'absorption et la sécrétion des métabolites, celle du rein réside dans le maintien du volume et de la composition du liquide extracellulaire au niveau de l'équilibre électrolytique et acido-basique.

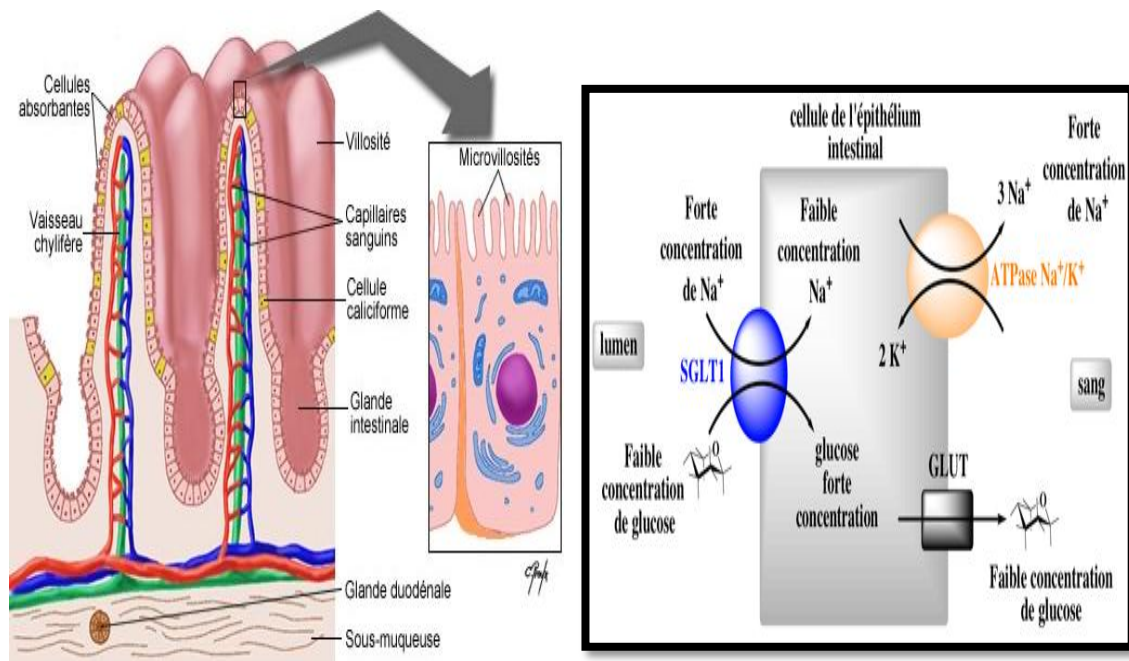


Figure 20 : échange au niveau des cellules épithéliales intestinales

Pour arriver à accomplir cette tâche, le rein doit d'abord obtenir un ultrafiltrat du plasma avant de procéder à la réabsorption de l'ensemble des composants essentiels du plasma.

➤ **Transport basolatéral symporteur sodium iodure (NIS) : [54]**

Il est exprimé dans plusieurs tissus épithéliaux à la membrane basolatérale, il a été observé dans la thyroïde (organe cible), expression notamment dans les tissus extrathyroïdiens tels que les glandes salivaires, l'estomac, le thymus et la glande mammaire, gros intestin.

De nos jours, on comprend bien le mécanisme pour le transport basolatéral. En effet, l'identification moléculaire du transporteur basolatéral de Na^+/I^- (NIS) a eu lieu seulement en 1996.

En raison de son importance physiologique, plusieurs études ont suivi l'identification de ce transporteur qui appartient à la famille SLC5.

Cette glycoprotéine, saturable, permet le transport actif de l'iode, s'effectuant contre un gradient de concentration et contre un gradient électrochimique, dans ce mécanisme actif l'énergie est apportée par un flux entrant de Na^+ dont le gradient électrochimique est maintenu par la pompe Na^+/K^+ ATPase.

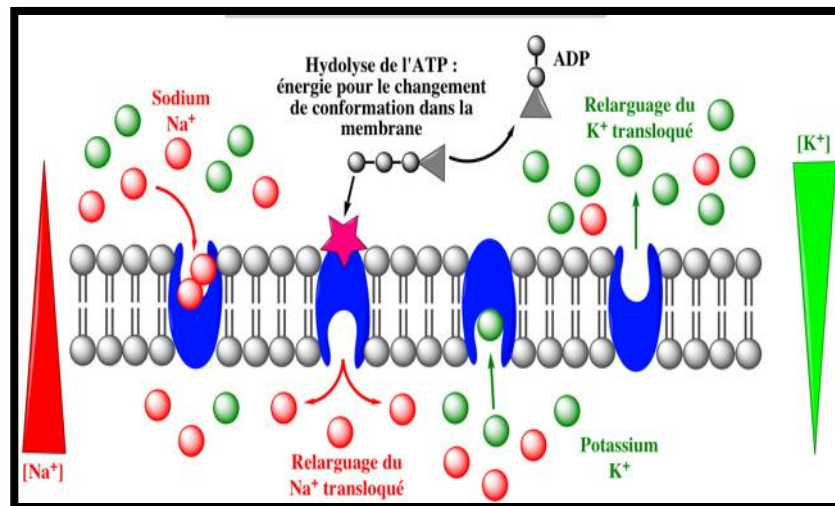


Figure 21: fonctionnement de la pompe sodium/potassium.

Des enregistrements ont permis d'établir que NIS est un transporteur d'iode électrogénique dépendant du Na^+ . Sa stœchiométrie, obtenue à partir de mesures simultanées de flux et de courant, correspond au transport de 2 cations Na^+ pour un anion I^- .

En plus de l'iode, NIS peut transporter d'autres substrats anioniques tels que le ClO_3^- , le SCN^- , le SeCN^- , le NO_3^- , et le Br^- . Son inhibiteur spécifique est le perchlorate.

D'autre part, deux facteurs peuvent agir sur l'expression de NIS et donc affecter le transport d'iode à la thyroïde. Le premier est la TSH qui augmente l'expression de NIS et donc favorise le transport d'iode à travers les cellules folliculaires. Le deuxième facteur est la concentration d' I^- . En effet, une augmentation de la concentration plasmatique d' I^- provoque l'effet contraire en diminuant l'expression de NIS et donc le transport. Évidemment, l'importance de NIS est soulignée dans les maladies thyroïdiennes. Des mutations spontanées de NIS causent des défauts dans le transport d'iode, ou ITD « iodide transport defect » associée à l'hypothyroïdisme.

Une diminution de l'expression du NIS à la membrane est mise en évidence dans les cancers thyroïdiens pouvant expliquer au moins en partie leur réduction du captage de l'iodure et leur sensibilité variable à l'iode radioactif.

➤ **Transporteur Apical Pendrine : [54]**

Tout d'abord la pendrine, dont le gène PDS (Pendred Syndrom Gene) a été cloné en 1997. Cette protéine hydrophobe transmembranaire ayant une activité de transport de I^- et Cl^- ; de 780 acides aminés possède 11 à 12 domaines transmembranaires, se situe au pôle apical des cellules du tissu épithéliales, constitue un transporteur d'anions qui semble impliqué dans l'efflux passif de l'iodure.

Contrairement à l'activité du NIS, ce transport apparaît indépendant de la TSH, de la concentration en Na^+ ou de l'apport iodé.

Dans l'oreille interne, la pendrine agit comme un échangeur $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$. Ainsi, en gardant la composition ionique de l'endolymphe, la pendrine permet le bon fonctionnement des cellules sensorielles.

Dans le Syndrome de Pendred, où la pendrine est dysfonctionnelle, la dérégulation de la composition ionique favorise une augmentation progressive du volume de l'endolymphe. Ceci résulte en un élargissement du labyrinthe membraneux et des structures osseuses voisines qui conduisent à une dégénérescence des cellules sensorielles de l'oreille interne. Tout cela se traduit par une sévère perte auditive neurosensorielle.

Dans le rein, la pendrine s'exprime dans les cellules intercalaires du tubule collecteur. Puisqu'elle agit aussi comme un échangeur de chlore/bicarbonate, il a été proposé qu'elle soit aussi un régulateur important dans l'équilibre acido-basique. En effet, la pendrine pourrait contribuer à la régulation de la pression et du pH sanguin grâce à sa participation dans l'excrétion rénale de Cl^- .

Pourtant, aucune étude n'a montré une association des troubles de la fonction rénale avec la dysfonctionnalité de cette protéine.

➤ **Transporteur Apical de l'Iode (AIT) :**

L'Apical Iodide Transporter (AIT) une protéine qui présente 70 % de similitude avec le NIS a été caractérisé plus récemment [9]. Localisé au pôle apical, ne catalyse pas une accumulation d'iode, il contribuerait aussi au transport passif de l'iodure. Plusieurs protéines sont mises en jeu.

Comme on a déjà mentionné, la fonction initialement proposée pour NIS était de servir de transporteur apical d'iode chez les thyrocytes, sa localisation dans la membrane basolatérale des thyrocytes lui permet de prélever l'iode du compartiment sanguin. De par son importance dans la physiologie de la thyroïde et des pathologies associées, de nombreuses études ont suivi l'identification du NIS. En cancérologie de la thyroïde, des variations de la capacité d'accumulation de l'iode sont mises à profit pour le diagnostic par imagerie et les captations d'iode sont utilisées pour le traitement par radiothérapie métabolique à l'iode 131. Ces techniques permettent de réduire fortement l'incidence des cancers thyroïdiens. Pour mieux comprendre l'importance de ce rôle éventuel, nous allons d'abord brièvement présenter quelques notions de base sur la physiologie de la glande thyroïde.

I. Rappel physiologique de la thyroïde:

La glande thyroïde présente des caractéristiques uniques par plusieurs aspects : son architecture, d'abord, faite d'un épithélium referme sur lui-même en follicule clos enfermant, dans la lumière folliculaire, une matière amorphe, le colloïde. Par ailleurs, la thyroïde est une glande endocrine, par la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes ($3, 5, 3'$ -triiodothyronine ou T_3 et $3,5,3',5'$ -

tetraiodothyronine ou T4), mais aussi exocrine par la sécrétion dans la lumière folliculaire de plusieurs protéines dont la prohormone thyroïdienne la thyroglobuline ou Tg. La cellule thyroïdienne est parcourue d'un intense trafic de protéines impliquant le pôle apical de la cellule faisant face à la colloïde et le pôle basal en contact avec le tissu de soutien et les vaisseaux sanguins. La thyroïde constitue un tissu capable d'effectuer le transport intracellulaire, l'exocytose, l'endocytose et la transcytose de protéines et d'ions. Il permet aussi l'observation dans un milieu bien défini, la colloïde, de phénomènes biochimiques extracellulaires.

A. Définition de la thyroïde :

Le nom thyroïde vient du grec « Thyros » qui signifie « bouclier » la forme des boucliers des guerriers grecs, La glande thyroïde est une glande endocrine. Le terme la glande désigne un organe capable de se traiter une substance. La glande thyroïde fait partie d'un système glandulaire nommé le système endocrine comportant la glande thyroïde, les glandes para thyroïdiennes, le pancréas, la surrénale, l'hypophyse, les ovaires et les testicules. [55]

B. Rôle de la thyroïde :

Le terme endocrine désigne des glandes qui envoient leur substance directement vers le sang sans passer par un canal ou par un organe. La thyroïde est ainsi souvent schématisée sous la forme d'un papillon. [55]

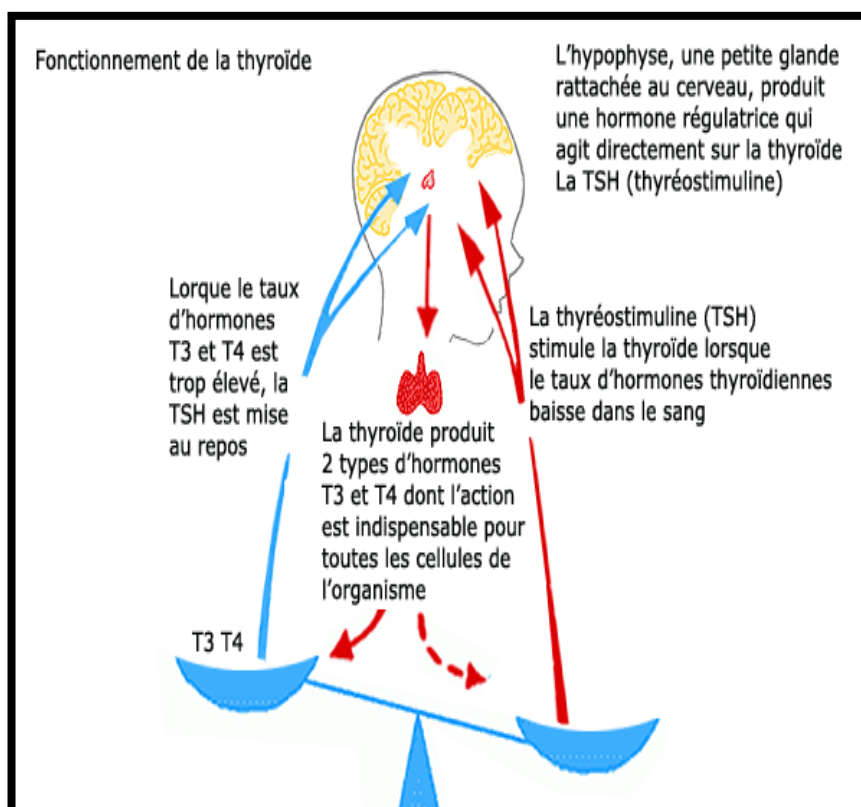


Figure 22 : fonctionnement de la thyroïde

C. Localisation de la thyroïde :

La thyroïde est une glande impaire, médiane, elle est située dans la partie basse du cou, en dessous du larynx [56]. Elle est positionnée devant la trachée et à proximité des nerfs récurrents qui commandent les cordes vocales et le larynx. C'est une glande de forme allongée, composée de deux lobes, droit et gauche, réunis en leur centre par un isthme; La thyroïde pèse normalement environ 20 g chez l'adulte. Elle est formée de deux lobes d'environ 5 cm de haut sur 2 cm de large réunis par un isthme. Elle est plaquée sur la trachée et ascensionne à la déglutition. [57]

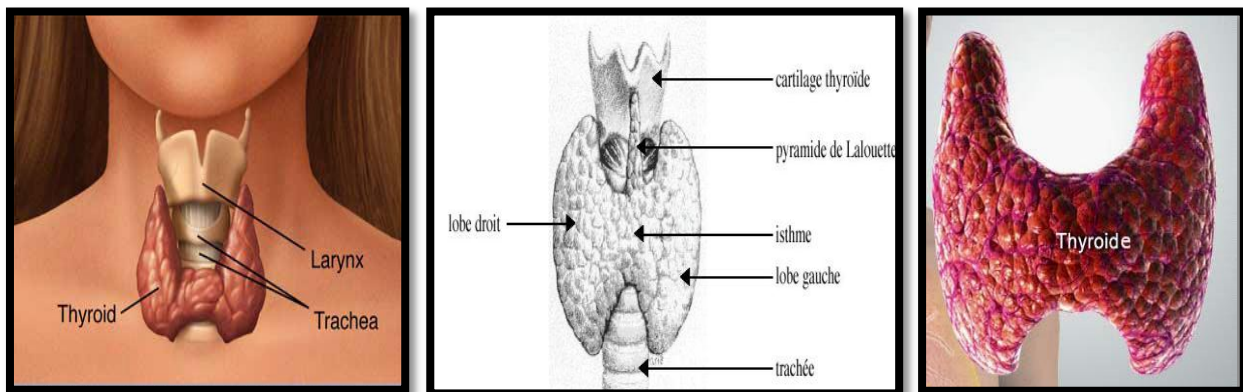


Figure 23 : La glande thyroïde vue antérieure

D. Anatomie descriptive :

La glande thyroïde est grossièrement en forme de H, de coloration rougeâtre, avec une consistance ferme, de surface légèrement mamelonnée;

Elle est composée d'un isthme réunissant deux lobes latéraux palpables qui adoptent une forme pyramidale, qui ne sont pas symétriques. Le poids normal de la thyroïde adulte est de 15 à 25 g. Cependant, le poids varie selon le sexe, l'âge, le poids corporel, le statut hormonal.

E. La vascularisation et l'innervation de la glande thyroïde : [58]

La glande thyroïde est richement vascularisée. Sur le plan anatomo-chirurgical, elle possède des rapports étroits avec les glandes parathyroïdes et la terminaison des nerfs laryngés inférieurs ou récurrents. Son exploration comprend essentiellement la palpation cervicale car la glande est assez superficielle, la laryngoscopie observant la mobilité des cordes vocales, l'échographie, la scintigraphie, l'imagerie par résonance magnétique ou par tomodensitométrie, les dosages hormonaux.

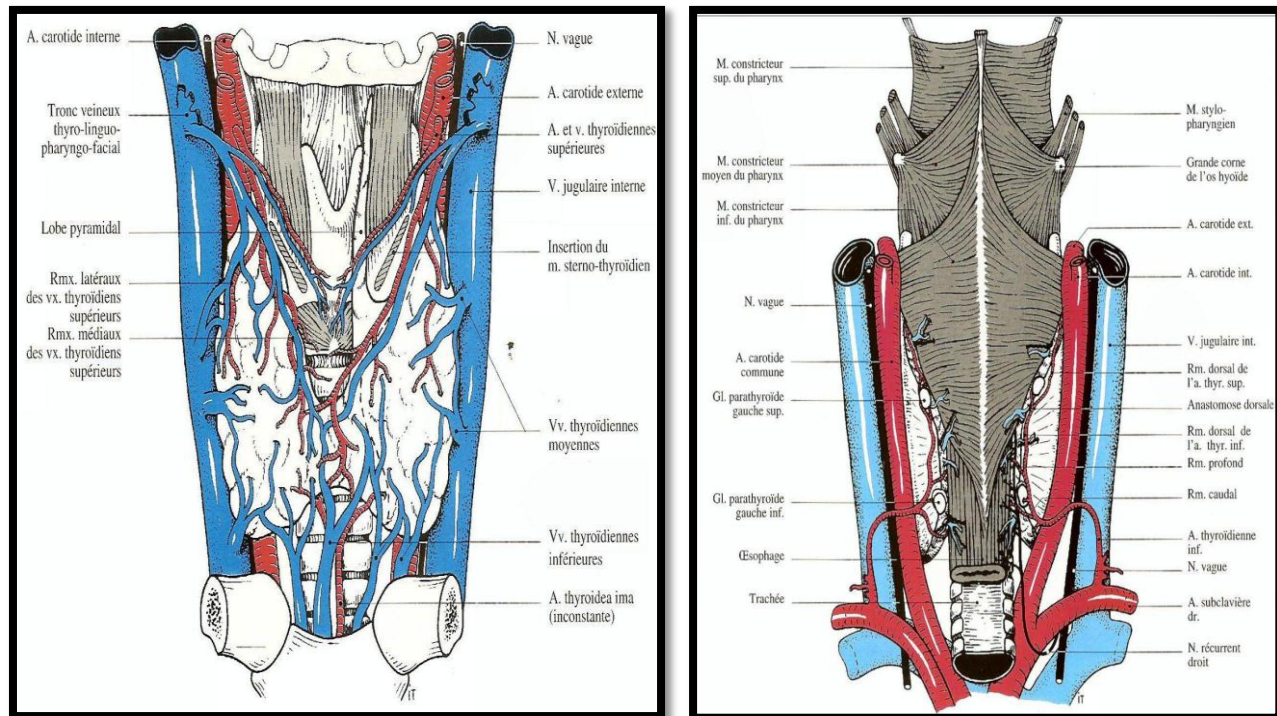
❖ Vascularisation Artérielle :

La glande thyroïde est ainsi richement vascularisée, assurée par deux artères, artères thyroïdiennes inférieures, et artères thyroïdiennes supérieures. par plusieurs pédicules artériels qui

sont anastomosés entre eux, à la fois à l'intérieur de la glande et à sa surface, au-dessus et au-dessous de l'isthme.

❖ Vascularisation Veineuse :

On retrouve trois veines thyroïdiennes : inférieure, moyenne et supérieure. La thyroïde est richement vascularisée, chaque heure, l'équivalent de la masse sanguine totale du corps traverse la thyroïde.



Vue antérieure

vue postérieure

Figure 24: Vascularisation de la thyroïde

❖ Innervation :

- Nerfs parasympathique ;
- Nerfs orthosympathique ;

❖ Lymphatique :

Un réseau lymphatique complexe accompagne la glande thyroïde en cerclant les follicules et reliant les deux lobes latéraux par l'isthme. Il se vide dans des canaux sous la capsule.

De nombreux ganglions lymphatiques entourent la glande thyroïde : ganglions lymphatiques jugulaires internes, ganglions lymphatiques pré-- et para trachéaux et pré laryngés.

II. Rappel histologique : [58]

La thyroïde est constituée de lobules, eux-mêmes divisés en 20 à 40 follicules. Ce follicule thyroïdien, ou vésicule, est l'unité anatomique et fonctionnelle. On en trouve environ trois millions dans une glande adulte ;

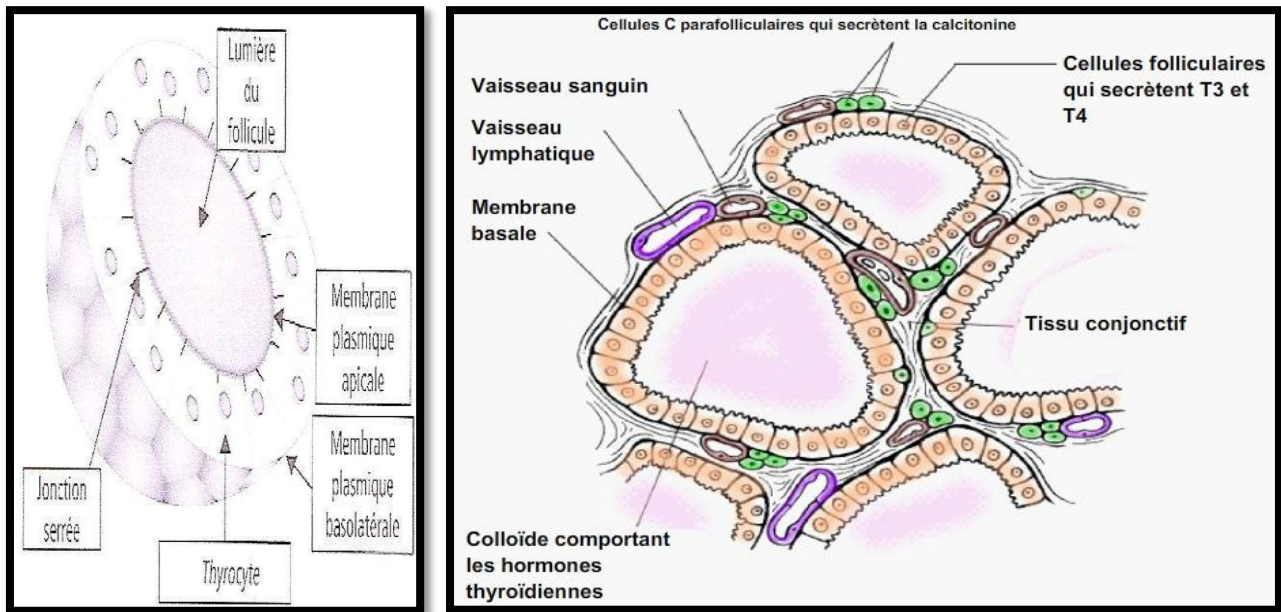


Figure25: Structure schématique d'une vésicule thyroïdienne.

Ces follicules sont constitués d'une paroi épithéliale délimitant un espace rempli par une substance amorphe appelée colloïde. Deux types de cellule composent l'épithélium :

- les cellules folliculaires proprement dites, ou thymocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes ;
- les cellules C ou para folliculaires sécrétant la thyrocalcitonine.

1. Les cellules folliculaires : [59]

Ces cellules forment un épithélium simple, pose sur une lame de tissu conjonctif. Leur pole apical présente des microvillosités pénétrant dans le colloïde. Le pole basal est, lui, en contact avec le réseau sanguin.

Les cellules folliculaires sont maintenues entre elles par des jonctions serrées, délimitant un compartiment étanche appelé lumière folliculaire. Ces jonctions ne sont retrouvées que du coté apical.

Ce sont ces cellules qui synthétisent les hormones thyroïdiennes. Leur taille et leur morphologie varient selon l'activité de la glande :

- une cellule plate est relativement inactive, rencontrée lorsqu'il y a beaucoup de colloïde dans la lumière folliculaire ;

- une cellule cubique est au contraire en état d'activité (la cellule cylindrique est rencontrée plus rarement, signe d'une hyperactivité).

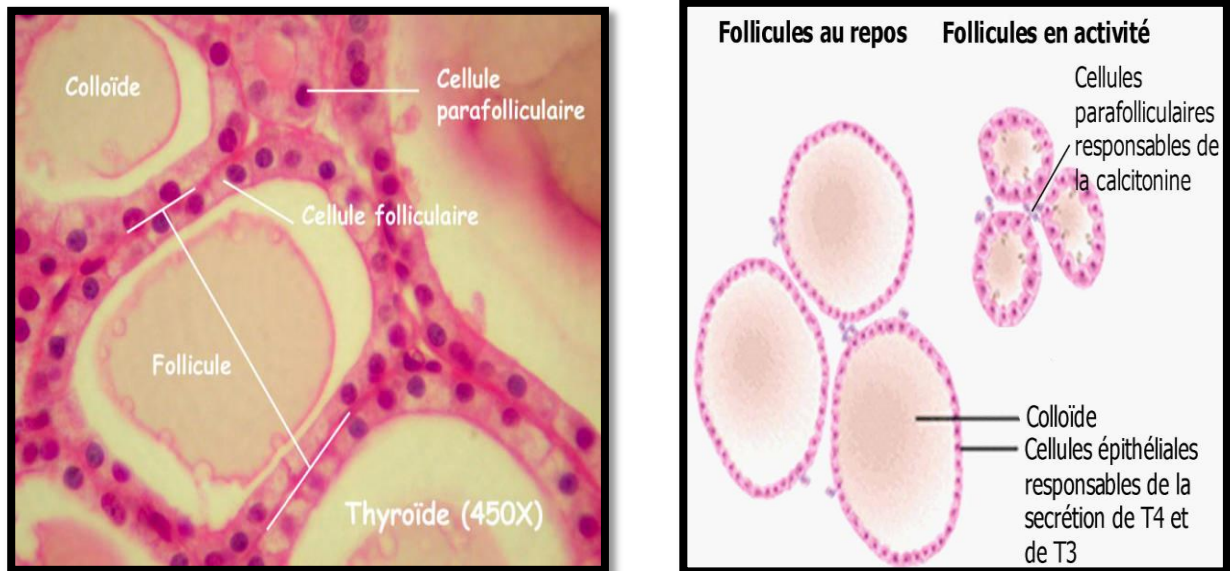


Figure26 : follicule thyroïdien.

2. Les cellules C ou para folliculaires : [59]

Ces cellules sont beaucoup moins nombreuses que les thyrocytes (moins de 0,1% de parenchyme thyroïdien). Non concernées par l'activité thyroïdienne, elles ne sont pas en contact avec le colloïde, mais touchent les capillaires.

Elles sécrètent une hormone appelée calcitonine, qui a une action hypocalcémisante. Ce taux de calcitonine est utilisé comme un marqueur spécifique du cancer médullaire de la thyroïde.

3. Le noyau cellulaire :

Il est en position centrale dans une cellule au repos et parabasale lorsqu'il est en activité. Il possède un nucléole excentré et une chromatine finement granuleuse [60].

Le cytoplasme est faiblement éosinophile (acidophile). La membrane basale repose sur la membrane collagène, en contact avec le réseau sanguin.

4. Le colloïde :

Est une substance protéique essentiellement constituée de thyroglobuline. [60]

III. STRUCTURE DES HORMONES THYROÏDIENNES : [61]

- La glande thyroïde produit 2 hormones thyroïdiennes :

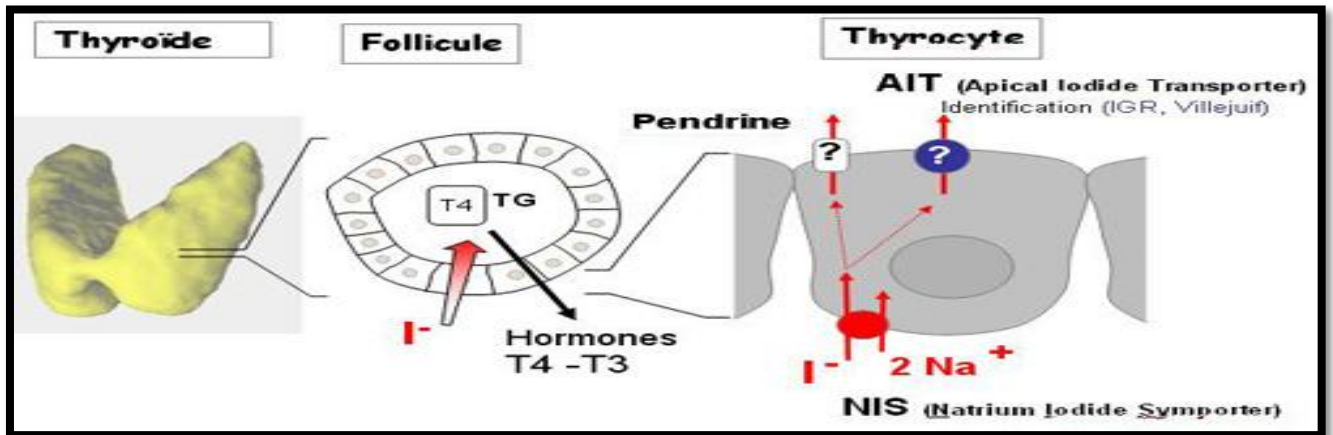


Figure 27 : trafic de l'iode via la thyroïde

Il s'agit des substances complexes de type glycoprotéine, capables d'influencer des organes situés à distance. La T4 ou thyroxine ou tétraïodothyronine & La T3 ou triiodothyronine ;

Elles ont en commun une même structure organique la thyronine. Elles ne diffèrent que par leur nombre d'atomes d'iode ;

La thyronine dérive d'un acide aminé la tyrosine, comprend 2 cycles phénols réunis par un pont diphényl-éther, et une chaîne latérale alanine.

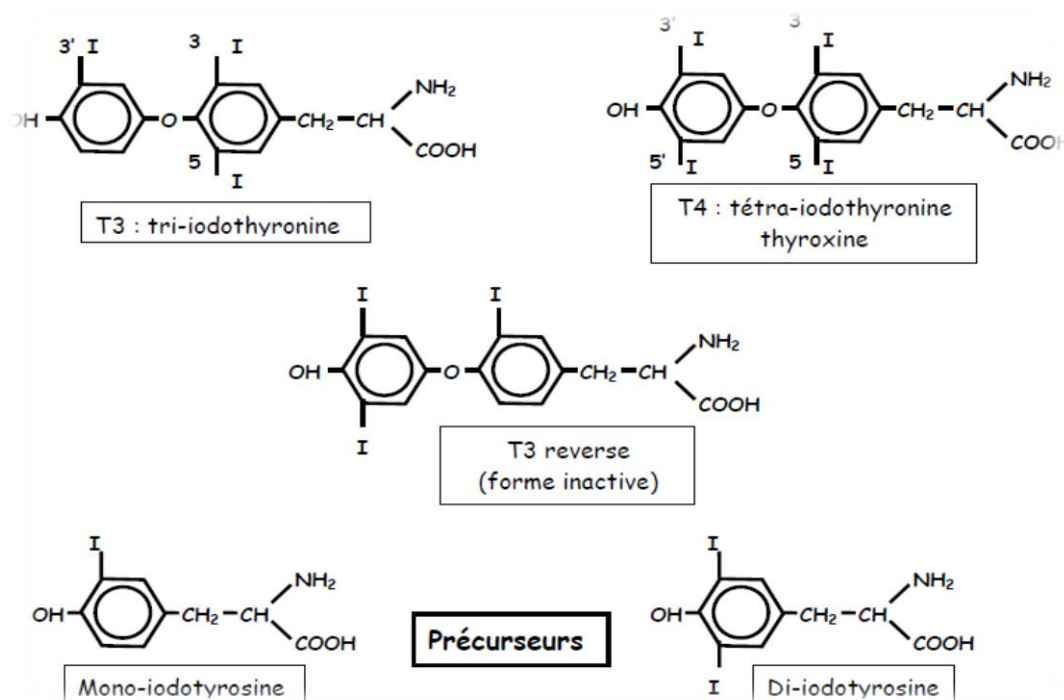


Figure 28 : structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs

IV. Physiologie :

A. Synthèse des hormones thyroïdiennes: [62]

L'iodure plasmatique est capté par les thyrocytes grâce à un cotransporteur spécifique Na^+/I^- , après il subit une oxydation qui le rend apte à se fixer sur les résidus tyrosine de la Tg.

L'oxydation se fait sous l'action de la thyroperoxydase (TPO). Cette enzyme permet en outre d'ioder les groupes tyrosyles de la Tg pour donner des monoiodotyrosines (MIT) et des diiodotyrosines (DIT). La formation des hormones thyroïdiennes, s'effectue de la manière suivante :

- ✓ Deux résidus de diiodotyrosines couplés vont former la molécule de tétraiodothyronine (T4).
- ✓ Un résidu de diiodotyrosine couplé à un résidu de monoiodotyrosine vont former la molécule de triiodothyronine (T3).

La libération des hormones thyroïdiennes dans la circulation s'effectue par protéolyse de Tg.

Les iodotyrosines en excès (MIT et DIT) libérées sont désiodées in situ et l' I^- libéré réintègre le cycle de l'iode intrathyroïdien.

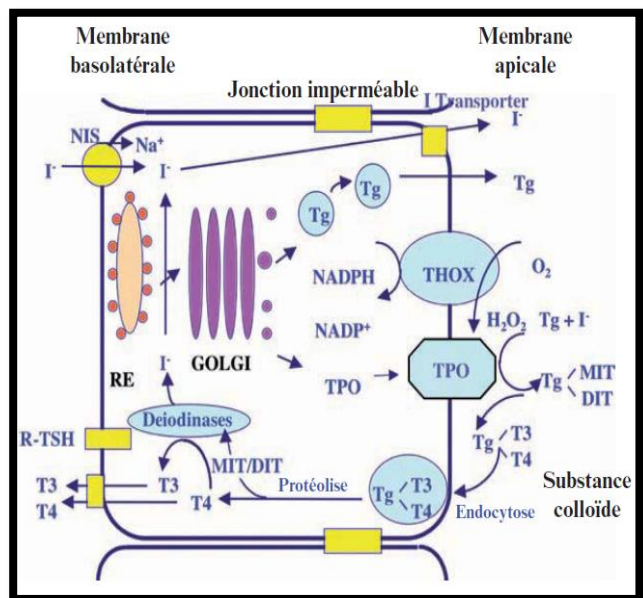
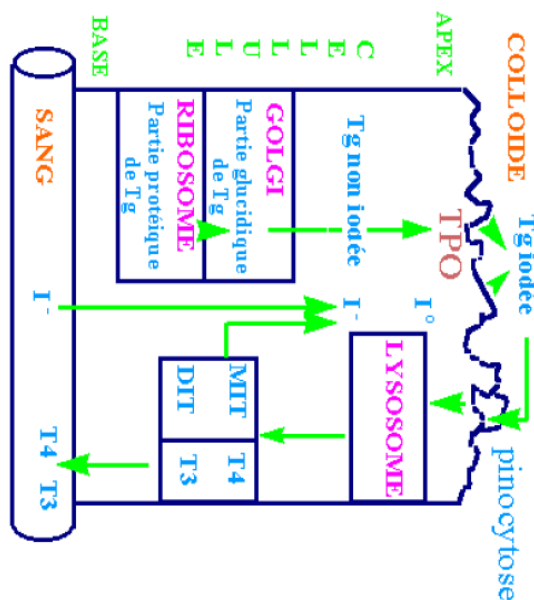


Figure 29 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (cycle intrathyroïdien de l'iode) [67]

DIT : diiodotyrosine; MIT : monoiodotyrosine; NIS : cotransporteur Na^+/I^- ; RE : réticulum endoplasmique; Tg : thyroglobuline; TPO : thyroperoxydase; THOX : NADPH oxydase thyroïdienne

L'iodure I^- puisé dans la circulation à la base de la cellule folliculaire est concentré par un mécanisme actif.

À l'apex de la cellule, la peroxydase thyroïdienne (T.P.O) joue un rôle important pour :

- * oxyder I^- en une forme active I°
- * ioder les groupements tyrosyles de la thyroglobuline (Tg) en

MIT : monoiodotyrosine

DIT : diiodotyrosine

* coupler entre eux ces groupements pour former les molécules hormonales :

T3 : triiodothyronine

T4 : tetraiodothyronine

Le rapport de T4/T3 est de 4, mais une partie de T4 est désiodée dans les thyrocytes en T3 sous l'action des désiodases spécifiques.

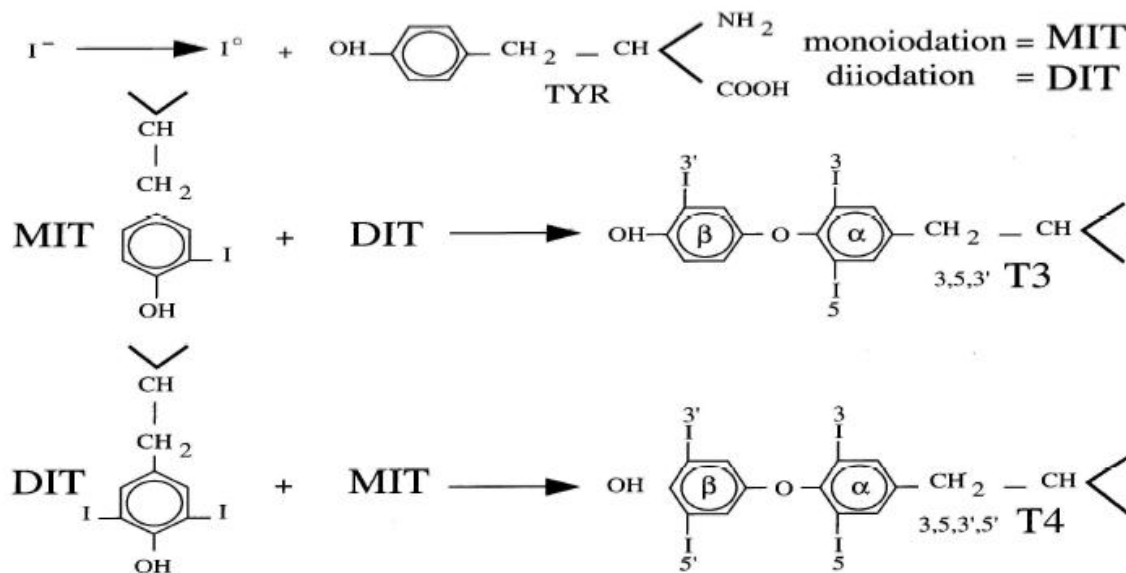


Figure 30: Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

B. Le métabolisme de l'iode. [63]

Une fonction thyroïdienne normale requiert un minimum de 15 $\mu\text{g}/24\text{h}$ d'iode alimentaire chez l'adulte et nettement plus chez une femme enceinte. Des faibles quantités d'iode absorbé sont perdues au travers de la peau ou dans l'air expiré, la majeure partie étant éliminée par voie rénale ou capturée par la thyroïde.

L'iode est également capté par les glandes salivaires et gastro-intestinales mais beaucoup plus spécifiquement concentré au niveau de la thyroïde.

A la membrane basolatérale des cellules folliculaires thyroïdiennes, un **symporteur** Na^+/I^- (NIS) dépendant d'une pompe spécifique, selon un mécanisme actif, ATP-dépendant (avec co-transport sodique), saturable (étape limitante), transporte activement l'iode dans les cellules.

L'expression de NIS et son activation sont induites par la TSH hypophysaire et réprimées par l'abondance en thyroglobuline (Tg) dans le colloïde folliculaire. Le système imparfaitement sélective et également transporter d'autres ions monovalents tels que le brome, le thiocyanate (SCN^-), le pertechnétate (TcO_4^-) et le perchlorate (ClO_4^-) qui marqué au technetium 99 est utilisé pour faire des scintigraphies thyroïdiennes.....

A la membrane apicale, un transporteur I^-/Cl^- , la **pendrine**, régule la concentration intracellulaire en iode en l'exportant dans le colloïde. C'est le produit donc l'expression est activée par l'abondance de Tg dans le colloïde.

La première étape est donc celle de la capture d'iodures circulants à l'aide d'une pompe, cette étape se déroule à leur pôle basolatéral et met en jeu un transport actif assuré par le symporteur Na^+/I^- (NIS). La force motrice de ce transport est fourni par le gradient électrochimique du sodium qui est maintenu par la pompe Na^+/K^+ ATPase. Dans le compartiment intracellulaire, les iodures rejoignent le pôle apical et atteignent la lumière folliculaire par un mécanisme appelé efflux d'iodure [64]. Cet efflux trans-apical pourrait être assuré par diffusion passive puisque la concentration intracellulaire en iode est supérieure à celle du colloïde. .

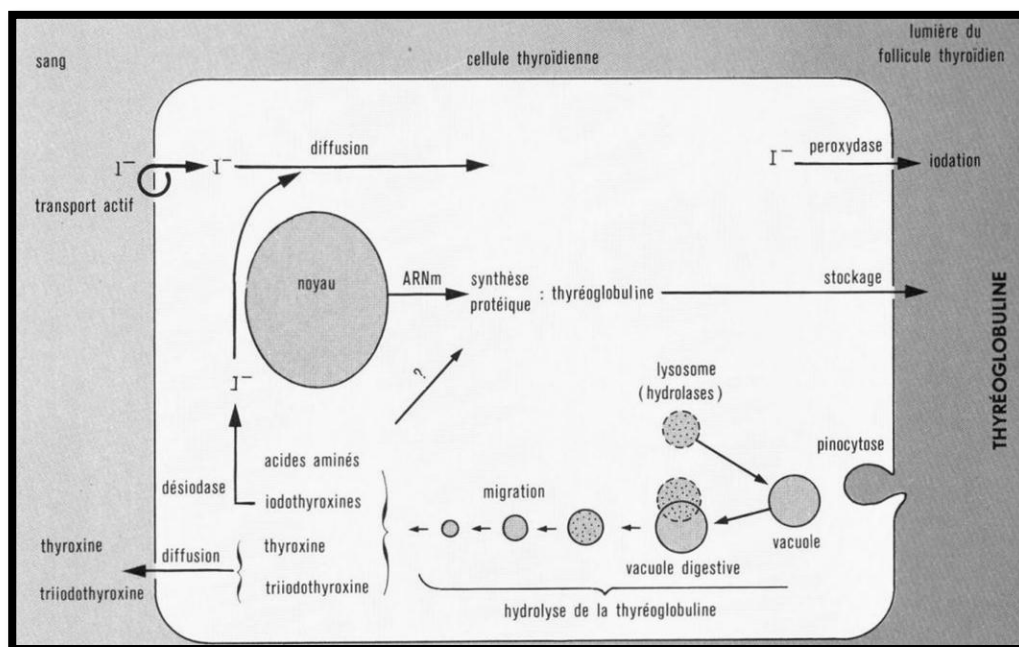


Figure 31 : fonctionnement de la cellule thyroïdienne

Ces transporteurs assurent le transport couplé d'un soluté avec le sodium dans le même sens, le gradient électrochimique du sodium servant de force motrice. Dans le cas du NIS, le transport est séquentiel et ordonné : la fixation de deux Na^+ rend la protéine apte à fixer un I^- . Après un changement de conformation, les ions I^- et Na^+ sont libérés dans l'espace intracellulaire. [54]

Le NIS est aussi exprimé dans d'autres tissus tels que les glandes salivaires, la muqueuse gastrique, le corps cilié de l'oeil, les glandes mammaires (en période de gestation et de lactation). Cependant, la teneur en iode de ces tissus est beaucoup plus faible que celle du tissu thyroïdien en raison de l'absence d'un système de fixation de l'iode équivalent à l'iodation de la Tg par la TPO. Au sein de ces tissus, le NIS assure aussi le transport des iodures dans le compartiment intra-cellulaire mais, les mécanismes régulant son expression et son activité, sont tissu-dépendants.

Cependant, d'après certains auteurs, ce processus pourrait être pris en charge par deux transporteurs anioniques : la pendrine [65, 61], et l'AIT (Apical Iodide Transporter) [44]. Toutefois leur mécanisme de transport reste encore mal connu. Récemment l'existence d'un autre canal a été montrée, appelé CLC5. Celui-ci est fortement exprimé dans les thyrocytes de souris et module l'efflux d'iode au niveau apical.

Les hormones thyroïdiennes libres sont métabolisées au niveau du foie.

T4 est désiodée à l'intérieur de la cellule en T3 active. La T3 active se fixe sur une protéine de transport et migre dans le cytosol vers le noyau cellulaire. Elle agit de cette façon sur les synthèses protéiques. Généralement les hormones thyroïdiennes agissent sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines.

C. La thyroglobuline.

La thyroglobuline (Tg) est une protéine spécifique synthétisée par les cellules thyroïdiennes (thyrocytes) et précurseur des hormones thyroïdiennes T3 et T4. C'est une glycoprotéine constituée de deux unités ayant chacune un PM = 330 kD et qui contient 2748 aminoacides.

La synthèse et la transformation de la thyroglobuline en T3 et T4 sous la dépendance de la TSH. La synthèse commence dans la lumière du réticulum endoplasmique puis les deux sous unités de thyroglobuline s'attachent et passent les vésicules du système de Golgi où elles sont glycosylées.

La Tg passe dans des vésicules de sécrétion où les radicaux tyrosyls sont oxydés et iodés puis stockée dans la substance colloïde. [66]

D. L'hormonosynthèse : [67]

L'iode apporté par l'alimentation est capté au niveau basal du thyrocyte par le NIS ATP-dépendant (transport de sodium et d'iode).

L'iode est ensuite organifié grâce à la thyropéroxydase et l'eau oxygénée. Cela forme des ions iodure I_2^- qui est transportés au pôle apical où ils se couplent à la thyroglobuline. Au niveau du colloïde, il y a condensation et synthèse des hormones thyroïdiennes T3 et T4, puis stockage.

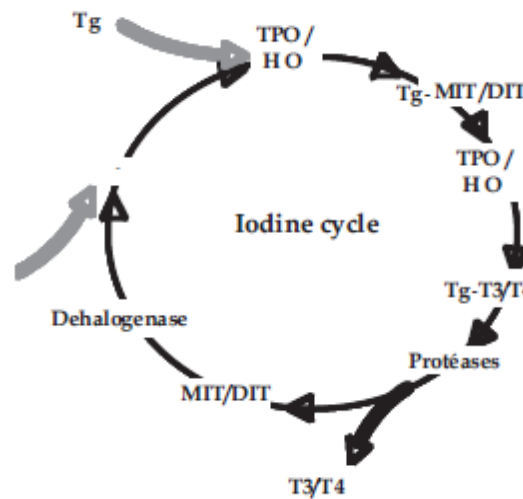


Figure 32: Mécanismes biochimiques de l'hormonosynthèse

En cas de besoin, ces hormones sont re-captées par le thyrocyte au pôle apical. Elles sont ensuite protéolysées pour être libérées dans le sang.

Mode d'action des hormones thyroïdiennes : [68]

Après passage transmembranaire, (et éventuellement conversion de T4 en T3), les hormones thyroïdiennes vont agir à différents niveaux :

→ **sites d'actions nucléaires**

La T3 se lie à un récepteur cytosolique nucléotrope ; le complexe entre dans le noyau et participe à la régulation de l'expression génique ;

→ **sites d'actions extra nucléaires**

La T3 exerce des actions membranaires avec un effet facilitateur du métabolisme cellulaire (potentialisation des récepteurs adrénergiques et des pompes ioniques, facilitation du passage de substrat énergétiques tels que le glucose et les acides aminés).

Régulation de la fonction thyroïdienne :

La synthèse des hormones thyroïdiennes est régulée :

- De façon extra-thyroïdienne par l'intermédiaire de l'axe thyroïdote (TSH) ;
- De façon intra-thyroïdienne par la concentration en iode.

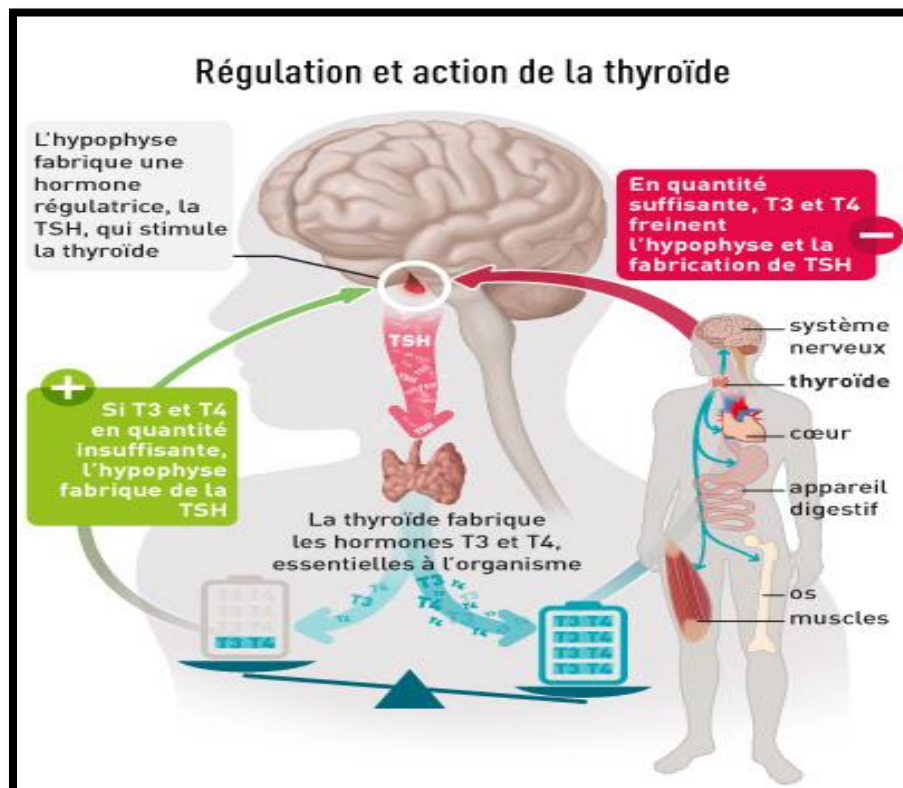


Figure 33 : régulation et action de la thyroïde

CHAPITRE 4 :

CANCER DE LA THYROÏDE

CTD

Cancers Différenciés de la Thyroïde

Historique :

Des cancers étaient déjà décrits dans des écrits égyptiens vers -3500. C'est Hippocrate qui donna la première définition de la maladie, appelée alors « carcinome » ou « squirre » : une tumeur (gonflement) dure, non-inflammatoire, ayant tendance à récidiver et se généraliser jusqu'à la mort.

I. Généralité :

Les cancers différenciés de la thyroïde (CTD) sont les cancers endocriniens les plus fréquents. Ils représentent en tout 3 à 4% des nodules thyroïdiens palpables, qui se retrouvent chez 10 % d'une population adulte

Le cancer de la thyroïde fait l'objet d'une attention croissante justifiée par les points suivants:

- l'incidence multipliée par cinq chez l'homme et par dix chez la femme
- augmente essentiellement due au cancer papillaire dont l'incidence croît de 6,2 % et 8,1 par an
- bon pronostic avec une médiane de survie à 10 ans atteignant 85 %.

Leur incidence est en augmentation liée au moins en grande partie au dépistage des cancers de petite taille, à faible risque de rechute, L'hypothèse d'un « sur-diagnostic » est de plus en plus admise par les experts comme principal facteur d'accroissement de l'incidence des cancers de la thyroïde.

En Europe la France est le second pays le plus marqué par cette forte progression après l'Italie.

L'augmentation du taux d'incidence standardisé a été de 5 % par an entre 1980 et 2012, passant de 1,1 cas et 2,8 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 à 5,5 cas et 13,8 cas en 2012 chez l'homme et la femme respectivement. Ce cancer est au quatrième rang des tumeurs solides, alors qu'il n'occupait que le 15e rang en 1980.

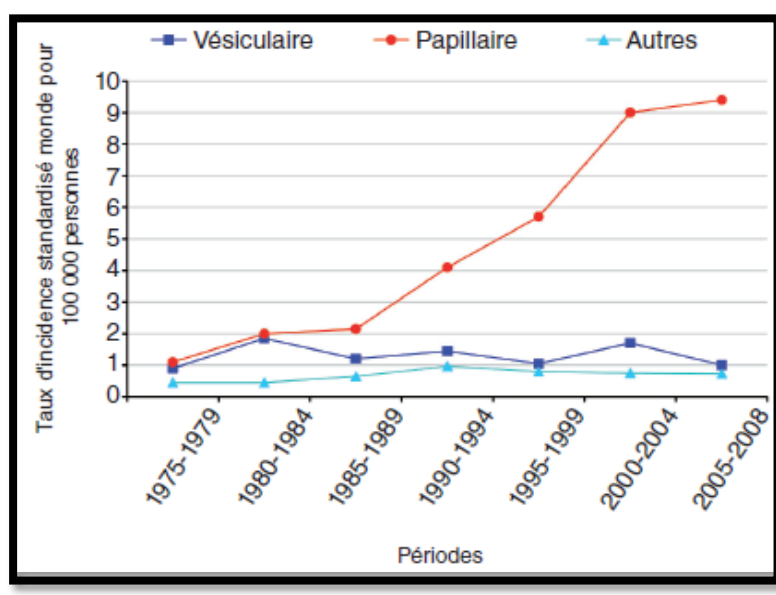


Figure 34: l'incidence des cancers de la thyroïde

Il est de bon pronostic, l'évolution est lente avec une extension le plus souvent locorégionale, mais un problème récidive même tardive

La prise en charge est multidisciplinaire effet marqua et l'émergence de nouveauté diagnostique et thérapeutique grâce aux progrès récents de la biologie moléculaire.

1. Définition du cancer :

Le cancer est une prolifération incontrôlée des cellules se développant anormalement au sein de l'organisme.

Le cancer apparaît suite à la modification génétique d'une cellule de l'organisme. Ce dérèglement rend la cellule incontrôlable : elle met en place des processus d'échappement aux systèmes de réparation de l'ADN et à l'apoptose (mort programmée permettant d'éliminer les cellules vieillissantes ou altérées).

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse est la résultante d'altérations génétiques qui vont progressivement dérégler les systèmes de contrôle de la cellule. Les cellules saines, qui sont l'élément de base des tissus, naissent, se divisent et se renouvellent d'une façon ordonnée en suivant un programme précis défini par leur patrimoine génétique. Ce processus permet à l'organisme de conserver son équilibre. Il arrive cependant que certaines cellules perdent leur capacité de croissance contrôlée : elles se divisent trop rapidement et croissent de façon désordonnée, formant une grosseur appelée tumeur.

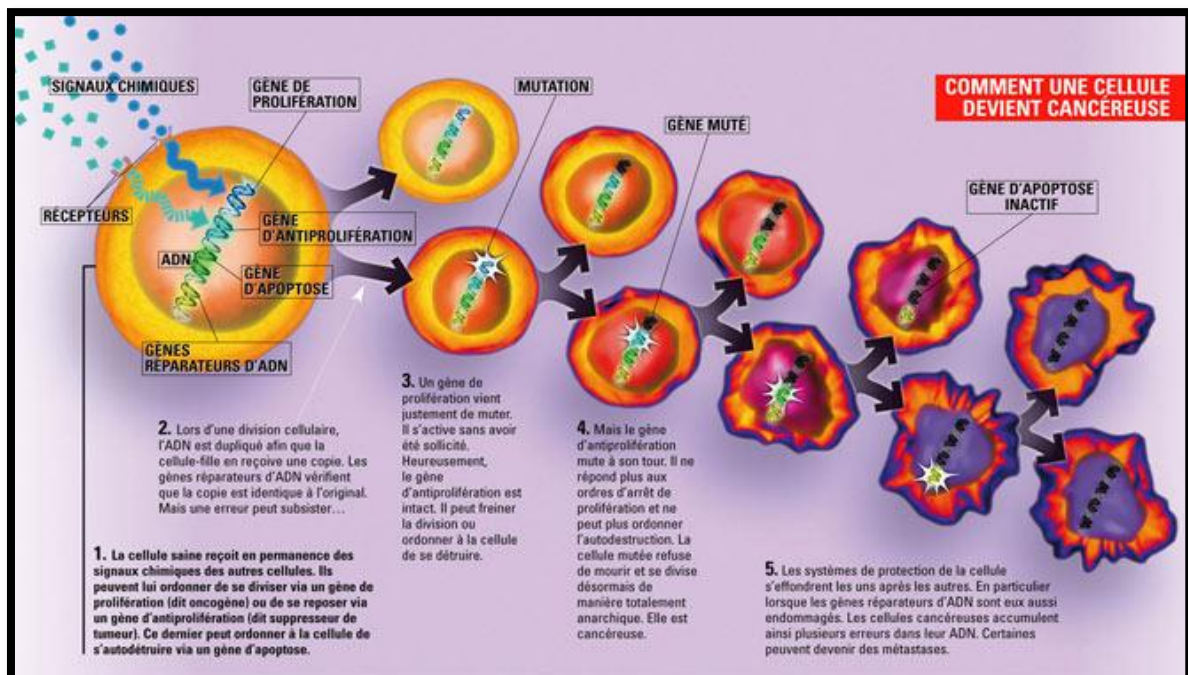


Figure 35: comment une cellule devient cancéreuse

2. Définition d'une tumeur :

Le terme « tumeur » désignait autrefois toute augmentation de volume localisé déformant un organe ou une partie du corps.

La définition actuelle est plus restrictive et repose sur la notion d'homéostasie des tissus.

Le terme de tumeur (synonyme : « néoplasme » ou « néoplasie ») désigne actuellement une prolifération cellulaire excessive aboutissant à une masse tissulaire ressemblant plus ou moins au tissu normal homologue (adulte ou embryonnaire), ayant tendance à persister et à croître, témoignant de son autonomie biologique.

3. Différence entre cancers et tumeurs :

Pour autant, toutes les tumeurs ne sont pas cancéreuses. Si la prolifération s'arrête, ce n'est pas un cancer mais un phénomène normal. Mais dans un certain nombre de cas, la tumeur peut évoluer vers un carcinome in situ, c'est-à-dire un cancer localisé.

Quand les cellules continuent à se diviser de façon anarchique, la tumeur locale grossit au détriment des tissus et des organes sains avoisinants.

Pour se développer davantage la tumeur produit des substances amenant les vaisseaux sanguins à l'alimenter en énergie. C'est ce qu'on appelle la néo-vascularisation des tumeurs.

En passant dans le sang ou dans le système lymphatique, les cellules tumorales peuvent diffuser dans d'autres parties de l'organisme pour y former de nouvelles tumeurs. C'est ce qu'on appelle les métastases. Le cancer devient invasif.

Ainsi, même si une tumeur cancéreuse initiale est enlevée, la maladie peut de ce fait récidiver. Cette capacité de diffusion dans tout l'organisme fait qu'il est essentiel de détecter le plus tôt possible une tumeur et de savoir si elle est bénigne ou maligne.

Dans tous les cas, des traitements efficaces, en vue de maîtriser la maladie, sont possibles dès que le diagnostic de cancer est posé.

II. LES TUMEURS THYROÏDIENNES : [69]

Les tumeurs thyroïdiennes sont les tumeurs endocrines les plus fréquentes, elles représentent à peu près 1% de l'ensemble des tumeurs. Les nodules thyroïdiens sont 2 à 3 fois plus fréquents chez la femme que chez l'homme, chez le sujet âgé, et chez les sujets vivants en zone de carence iodée ou ayant subi une irradiation de la région cervicale durant l'enfance. Ils sont mis en évidence par palpation, mais l'échographie permet de déceler des nodules dont le diamètre est inférieur à 5 mm. Parmi ces nodules, environ 95% sont bénins et 5 % sont des cancers.

La grande majorité des tumeurs de la thyroïde se développe à partir des cellules folliculaires. Cependant 5% des cancers de la thyroïde sont des cancers médullaires et se développent à partir des cellules C qui sécrètent la Calcitonine.

Les tumeurs d'origine folliculaires, sont classées en tumeurs bénignes (adénomes) et tumeurs malignes (carcinomes). Il existe deux types de carcinomes, ceux dont le diamètre est supérieur à 1 cm, et les microcarcinomes dont le diamètre est inférieur à 1 cm. Ces derniers sont les plus fréquents avec un potentiel évolutif très faible. Des altérations géniques caractérisent les différents types de cancers thyroïdiens. Il s'agit de mutations ou de réarrangements chromosomiques qui confèrent un potentiel prolifératif à la cellule devenue cancéreuse. Les patients présentant des tumeurs malignes (sauf lorsqu'il s'agit d'un cancer médullaire ou anaplasique c'est-à-dire indifférencié) sont souvent soignés par ablation totale de la thyroïde associée à un traitement à l'iode radioactif (I131). Parmi les cancers de la thyroïde, 90 % sont de type papillaire ou folliculaire et peuvent être traités de façon très efficace. Les métastases à distance de cancer de la thyroïde surviennent souvent au niveau des poumons et des os.

a) Facteurs de risque :

Le seul cas où une origine du cancer de la thyroïde a été clairement établie est celui d'une exposition à des radiations ionisantes au niveau du cou pendant l'enfance, de manière accidentelle ou lors d'un traitement radiothérapeutique. En effet, une augmentation très importante du nombre de cancers de la thyroïde a été enregistrée chez les enfants contaminés en Biélorussie, en Ukraine et en Russie suite à l'accident de Tchernobyl. [53]

Le contexte familial peut également être considéré comme facteur de risque dans certains cas. 3 à 5 % des patients atteints d'un cancer de la thyroïde ont un parent atteint de ce même type de cancer. Ceci peut être lié à des facteurs environnementaux ou à des prédispositions génétiques.

b) Les différents types de tumeurs de la thyroïde:

Dans les tumeurs issues des thyrocytes on distingue deux groupes :

Les tumeurs malignes qui regroupent les cancers différenciés ; Les cancers peu différenciés et les cancers indifférenciés.

c) Aspects anatomohistologiques :

A. Anatomie pathologique :

A.1 Classification: [70]

Classification anatomopathologique des tumeurs malignes de la thyroïde. Les tumeurs malignes de la thyroïde sont de 3 types : a) Les tumeurs malignes primitives épithéliales qui se subdivisent en : - carcinome papillaire - carcinome vésiculaire - carcinome peu différencié - carcinome indifférencié - carcinome médullaire (à cellules C) b) Les tumeurs malignes primitives non épithéliales qui se subdivisent en : - lymphomes malins - tumeurs diverses c) Les métastases

A. 2. Type histologique année 2010 (10)**Tableau 8:** Classification des cancers différenciés épithéliaux de la thyroïde selon l’OMS.

Classification classique	Classification de l’OMS	Fréquence
Vésiculaire	Vésiculaire bien différencié	7%
Trabéculaire	Vésiculaire moyennement différencié	23%
Papillaire	Papillaire	27%
Papillo-vésiculaire	Papillaire	43%

1. Les cancers papillaires: [53]

- Cancer papillaire :

Ce sont les tumeurs les plus fréquentes, elles représentent 60% des cancers thyroïdiens, et 1% des cancers humains. Les cancers papillaires (PTC) ont un bon pronostic avec un taux de survie de 80% à 90% sur 5 à 10 ans. Microscopiquement, ce type de cancer est caractérisé par des structures en papille à distribution focale ou diffuse. Les tumeurs papillaires métastasent souvent dans les ganglions et peu dans les poumons et les os. Il existe différents sous-types de cancers papillaires : la variante classique (la plus courante), la variante folliculaire, la variante à grandes cellules retrouvée le plus souvent chez les patients plus âgés, est de mauvais pronostic, et la variante solide la plus agressive [53].

Le cancer papillaire est typiquement constitué de papilles, structures composées d’un axe conjonctif vasculaire et bordées de cellules épithéliales et de follicules. Les noyaux des cellules épithéliales sont caractéristiques (noyau en verre dépoli). Le stroma fibreux est souvent abondant, les petites calcifications feuilletées stromales (psammomes ou calcosphérites) sont inconstantes.

La forme classique est la plus fréquente. Il s’agit d’une tumeur non encapsulée, souvent multifocale et qui est bilatérale dans 20 à 80 % des cas. L’effraction de la capsule thyroïdienne est notée dans 8–32 % des cas. Les métastases ganglionnaires sont présentes dans 50 % des cas et leur fréquence augmente avec la taille de la tumeur thyroïdienne. Les métastases à distance sont peu fréquentes et siègent principalement au niveau des poumons.

Les variant représentent environ 20 % des cancers papillaires : folliculaire (formé exclusivement de follicules) et à cellules oncocytaires dont le pronostic est voisin de la forme classique ; sclérosant diffus, insulaire ou avec un contingent trabéculaire qui sont souvent étendus avec rechutes fréquentes, et à cellules hautes ou à cellules cylindriques qui ont un pronostic plus grave.

Des corrélations ont été mises en évidence entre chaque anomalie génétique et le phénotype tumoral : les mutations du gène BRAF sont plus souvent présentes dans les cancers papillaires de l’adulte, en particulier dans les formes étendues et à cellules hautes ; elles sont rares dans les cancers

de l'enfant et dans les cancers radio-induits ; les mutations RAS sont plus fréquentes dans les formes folliculaires ; les réarrangements RET-PTC sont plus fréquents dans les cancers de l'enfant et dans les cancers radio-induits, RET-PTC1 dans les formes classiques et RET-PTC3 dans les formes agressives.

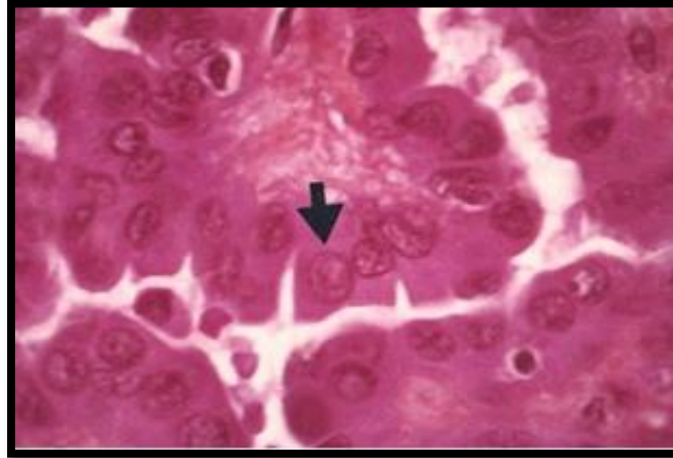


Figure 36 : carcinome papillaire

2. Les cancers folliculaires :

Les cancers différenciés d'origine vésiculaire :

Deux formes de cancers différenciés de la thyroïde ont été décrites : les cancers papillaires et les cancers folliculaires. Ils sont bien différenciés ou peu différenciés.

Ils représentent 30% des cancers thyroïdiens, et sont fréquents à partir de quarante ans. Ces tumeurs sont encapsulées, elles donnent peu de métastases ganglionnaires locales mais diffusent par voie sanguine ce qui engendre, contrairement aux PTCs, des métastases à distance dans les poumons et les os. Les cancers folliculaires (également appelés cancers vésiculaires) sont moins fréquents. Il peut être difficile, même à l'examen au microscope de les différencier des adénomes folliculaires. Les métastases ganglionnaires sont rares. Les métastases à distance sont peu fréquentes et siègent au niveau du squelette et des poumons. Le traitement des cancers papillaires et folliculaires repose sur la chirurgie et l'iode radioactif. Ces cancers, généralement peu agressifs, ont une évolution lente.

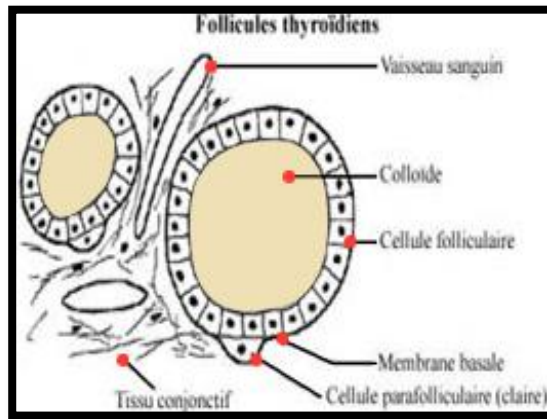


Figure 37 : les follicules thyroïdiens

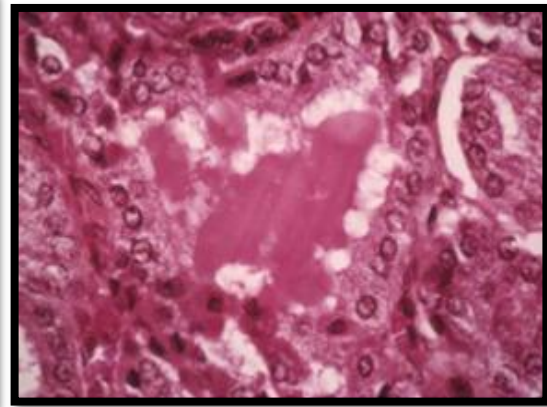


Figure38 : carcinome vésiculaire

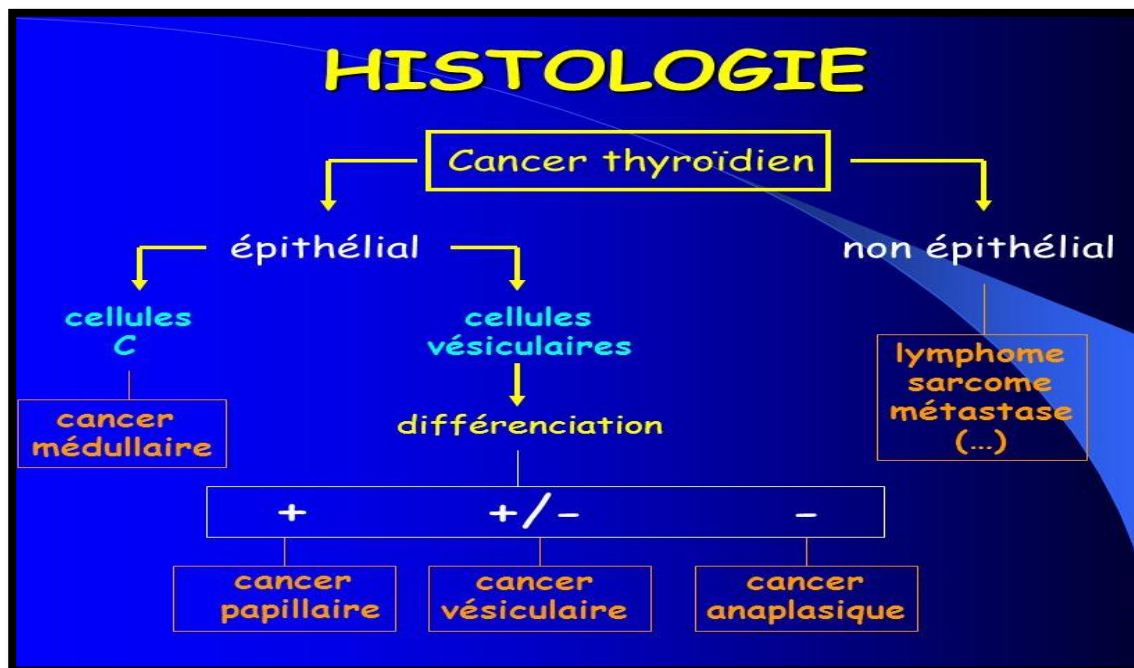


Figure 39 : histologie de cancer thyroïdien

3. Les cancers peu différenciés :

Les cancers pauvrement différenciés (PDC) regroupent les carcinomes intermédiaires entre les tumeurs différenciées et les tumeurs anaplasiques.

4. Les cancers indifférenciés ou anaplasiques :

Le cancer anaplasique (ATC) représente 5 à 15% des cancers de la thyroïde. Il s'agit de l'un des cancers humains les plus agressifs avec 40% de mortalité. Les ATC sont réfractaires à de nombreux traitements. Les cancers anaplasiques présentent une évolution rapide avec des métastases dans le foie, les os et le cerveau. Ils sont subdivisés en cancers à cellules fusiformes, à cellules géantes ou à petites cellules. Ces tumeurs sont souvent considérées comme une évolution naturelle des cancers différenciés.

III. La stratégie médicale de la prise en charge :

La prise en charge- source de débats, opposant ”minimalistes”- “maximalistes”

- L’ampleur de la thyroïdectomie
- La necessite du curage ganglionnaire
- IRAthérapie
- TSH suppression
- Radiothérapie externe
- Chimiothérapie
- Thérapie ciblé
- Suivi

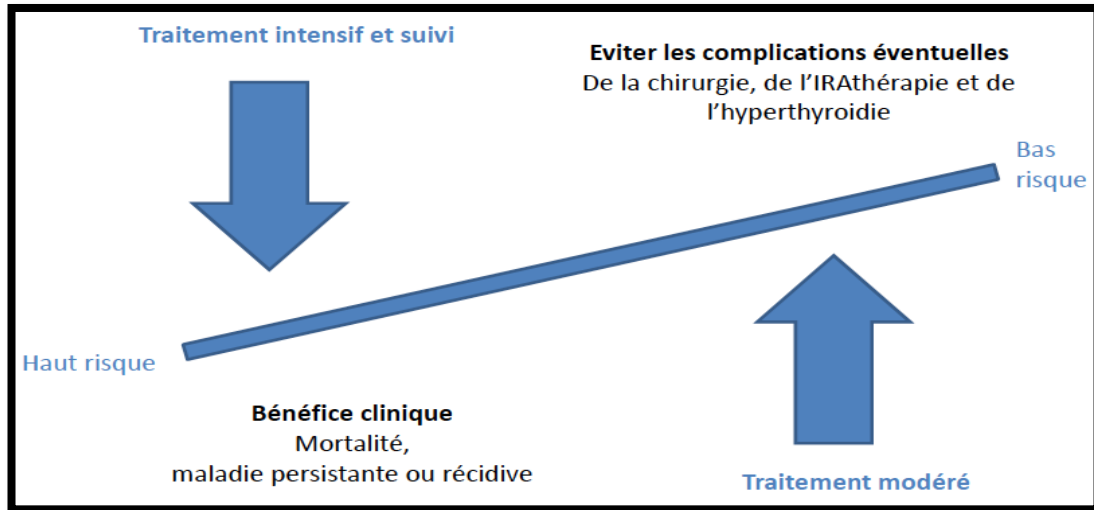
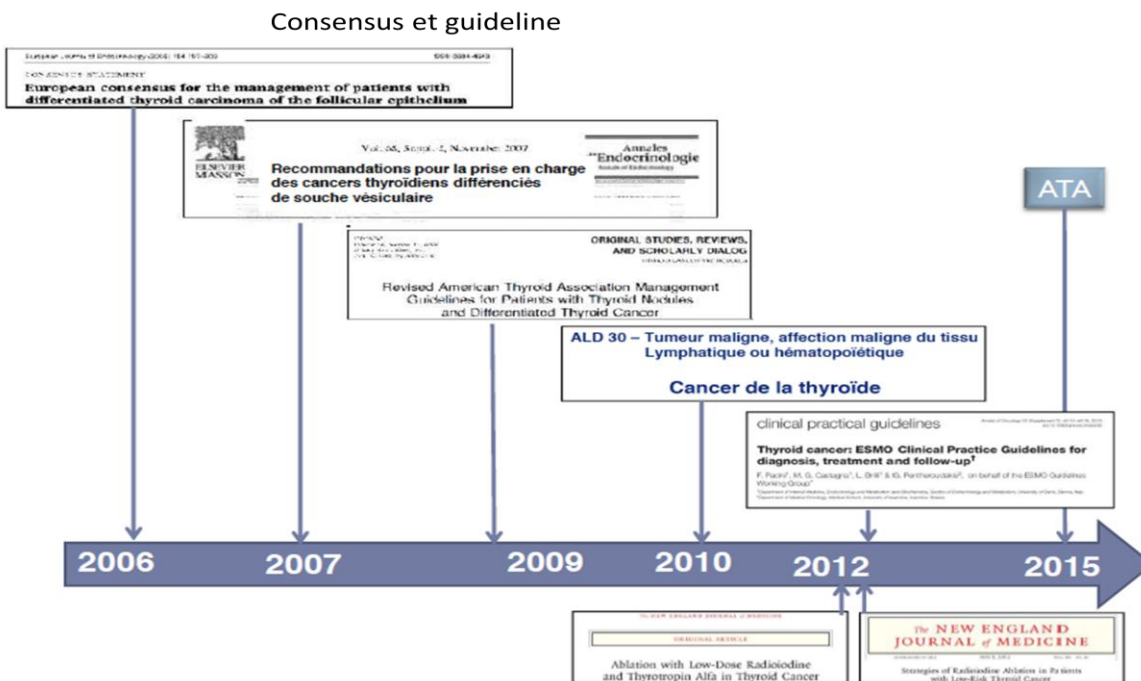


Figure 40: les différents types de traitement

Ce débat était et il est toujours d’actualité dont le fruit est le nombre de guideline de prise en charge de carcinome de la thyroïde, le dernier est celui de 2015

Evolution des consensus et des guideline de prise en charge de carcinome différencié de la thyroïde



Chirurgie* **thyroïdectomie**

- Si dg de malignité est connu en pré- ou en per opératoire → thyroïdectomie totale
- Si dg de malignité est connu après une thyroïdectomie partielle →
 - pas de ré-intervention si pT1a uni focal
 - ré-intervention discuté si < 45 ans pT1b unifocal sans histologie agressive
 - Totalisation dans les autres cas

* **Curages**

- Central bilatéral systématique **si cancer avéré (extemporanée ou cytologie Bethesda 6)**
- Latéral : non systématique sauf **si ganglion métastatique**

En un seul temps opératoire car reprise centrale difficile (morbidité)

Classification TNM**Tableau 9** : classification selon TNM

TUMEUR « T »	GANGLIONS « N »
Tx non évaluée T1 ≤ 2 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne - T1a : < 1 cm - T1b : 1 cm à 2 cm - T1m : tumeur multifocale T2 : 2 à 4 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne T3 : > 4 cm ou avec extension extra-thyroïdienne minime (muscle sterno-cleido-mastoidien, tissus peri-thyroidiens) T4 : dépassant largement la capsule thyroïdienne - T4a : vers tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent - T4b : vers aponévrose pré-vertébrale ou des vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide	NX : non évalué N0 : absence de métastase dans les ganglions voisins N1a : adénopathies métastatiques régionales dans le compartiment central du cou N1b : adénopathies métastatiques régionales, cervicales uni-, bi- ou controlatérales ou médiastinales supérieures
	MÉTASTASES « M »
	MX : La présence ou l'absence des métastases distantes ne peut pas être établie M0 : Pas de métastases distantes M1 : Métastases distantes

Classification TNM AJCC/UICC 2010**Tableau 10** :classification selon TNM

	PAPILLAIRE & VÉSICULAIRE	
	MOINS DE 45 ANS	PLUS DE 45 ANS
I	Tout T, tout N, M0	T1, N0, M0
II	Tout T, tout N, M1	T2, N0, M0
III		T1-3 N1a M0
IV Stade IVA		T1-3 N1b M0 T4a N0-1 M0
Stade IVB		T4b N0-1 M0
Stade IVC		T1-4 N0-1 M1

La thyroïdectomie : totale est suivie, dans de nombreux cas, par l'administration d'iode 131.

Ce traitement postopératoire a trois buts :

- (i) détruire les reliquats thyroïdiens normaux pour faciliter la surveillance ultérieure en augmentant la spécificité du dosage de thyroglobuline ;
- (ii) effectuer une scintigraphie corps entier 2 à 7 jours après la prise de l'iode 131 pour permettre un bilan d'extension complet et s'assurer de l'absence de maladie résiduelle ;
- (iii) traiter d'éventuels résidus tumoraux, ce qui permet de diminuer les rechutes cliniques et d'améliorer la survie.

La radiothérapie métabolique :

Utilise des sources radioactives, non scellées qui vont se fixer sur les cellules cibles et induire une toxicité plus ciblée. Les tumeurs thyroïdiennes sont traitées par l'iode radioactif qui se fixe avec une grande affinité dans la mesure où les mécanismes de captation de l'iode sont toujours fonctionnels, ce qui peut induire la mort des cellules malignes.

L'utilisation de la radiothérapie dans le traitement des cancers vise à tirer profit de la radiosensibilité des cellules tumorales. Les paramètres de la radiothérapie à savoir le champ d'irradiation, la dose totale et le fractionnement tiennent compte aussi bien de la taille, de la radiosensibilité, du grade, du stade et de la localisation tumorale, que de la présence de tissus sains à risque à proximité des tissus malins. La mise en place d'un protocole de radiothérapie est un compromis entre les bénéfices liés au traitement de la tumeur et les risques associés à l'irradiation des tissus sains.

CHAPITRE 5 :

IRA-Thérapie

Radio - Actif Iode Thérapie

I. Historique :

L'histoire de la thyroïde commence en Chine, il y a presque 5000 ans.

Vers 1600 avant J-C, sont signalés les traitements des goîtres par des médecins chinois, au moyen d'algues et d'éponges marines calcifiées. Ce traitement qui sera ensuite complètement oublié.

Au quatrième siècle après J-C, toujours en Chine, on signale même la possibilité de traiter les goîtres par de la poudre de thyroïde d'animaux.

Au treizième siècle, Marco Polo rapporte dans ses souvenirs de voyage, « Le livre des merveilles », que les goîtres qu'il a vus en Chine tiennent à la nature de l'eau de boisson. [72].

L'alchimiste Basile Valentin, en XII siècle, administre des éponges marines cuites pour soigner des personnes atteintes d'un goitre dans les Alpes suisses. [72]

Quant à la prévention et au traitement du goitre, rapportée par l'historien Gauthier : en 1730, un pauvre marchand de chevaux d'Yverdon nommé Jourdan est expulsé de Genève pour avoir joint à son négoce la vente de pilules contre le goitre. Il s'agissait au mieux d'une préparation à base d'éponge calcinée, médication en usage à l'époque [73].

A propos de l'endémie thyroïdienne, l'histoire de la médecine relève qu'en 1754, le philosophe des Lumières, Jean Le Rond d'Alembert, fait publier à Paris dans l'Encyclopédie deux articles intitulés « Cretins » [74] et « Vallais ». L'amalgame est jugé discriminatoire ; il fait l'objet de protestations. Dérivée du mémoire de Maugiron, la première de ces deux publications occulte indûment d'autres foyers bien connus de crétinisme alpin, notamment en France. Dans le Dauphiné de l'époque, par exemple, les goitreux ne manquent pas. Il leur arrive même d'être spoliés de leurs biens et confinés dans de lointains asiles, à l'abri des curieux.

En fait, l'éradication élective du goitre et surtout du crétinisme endémique est d'abord liée à la découverte de l'iode par le chimiste Bernard Courtois, en 1811 à Paris. Ses premières applications thérapeutiques sont réalisées vers 1820 à Genève, par le docteur Jean-François Coindet [75]. Dans certaines régions de la Cordillère des Andes, l'usage d'un sel iodé remonte à 1833. Cette supplémentation est remplacée ultérieurement, dans ces zones d'endémie sévère, par de l'huile comestible iodurée [76]. Sur la base des travaux de Coindet, des enquêtes sont diligentées dès 1840 dans les cantons par la Société helvétique des sciences naturelles. Par le docteur Grillet, du Conseil de Santé valaisan [76].

Aux Etats-Unis, du iodure de sodium est distribué dans les écoles dès 1916. Avec l'appui du Bureau Fédéral de la Santé, le docteur Otto Bayard, Médecin de District à Viège, introduit l'usage d'un sel de cuisine iodé en 1918, dans les villages de Grächen et Törbel . Aussi efficace qu'aisément réalisable, cette mesure de prévention est chaudement recommandée par le Conseil de Santé du Valais, dans sa séance du dix novembre 1922 ; elle se généralise dès 1924 dans toute la Suisse et fait

disparaître le crétinisme alpin en quelques décennies, au cours d'une période où, de surcroît, l'hygiène publique est partout en progrès.

En 1938 est réalisée la première étude du métabolisme thyroïdien, au moyen d'iode radioactif.

En 1999, en préface à une réédition du « Médecin de Campagne » de Balzac, E. Le Roy Ladurie, professeur au Collège de France, observe que dans le passé, les habitants des Alpes se veulent affectueux aux porteurs de goitre endémique ; ils les laissent le plus souvent en liberté. Dans les centres urbains, en revanche, une option estimée progressiste pousse à les enfermer pour interdire leur reproduction, ceci au nom d'un assainissement eugénique des populations. Pour Le Roy Ladurie cette ségrégation annonce les déviances racistes du vingtième siècle.

Le médicament Nucléaire est associé avec une longue histoire, à laquelle les scientifiques de différentes zones variées telles que la physique, la chimie de médicament et le bureau d'études ont contribué pendant les décennies.

Des moyens multidisciplinaires de Cette participation il a été difficile que les historiens déterminent les origines du médicament nucléaire. Cependant, les chercheurs croient que la naissance de cette spécialité médicale s'est produite probablement quelque part entre 1934 où la radioactivité artificielle a été découverte la première fois et 1946 où des radionucléides ont été produits la première fois pour l'usage médical par le Laboratoire National d'Oak Ridge.

Le médecine Nucléaire est devenu la première fois décelé comme spécialité médicale potentielle en 1946 quand il a été décrit par Sam Seidlin dans le Tourillon d'American Medical Association. Seidlin a rendu compte de la réussite de l'iode radioactif (I-131) en soignant un patient du cancer de la thyroïde avancé. Plus Tard, l'utilisation d'I-131 a été augmentée aux applications telles que la représentation de glande thyroïde, la demande de règlement de hyperthyroïdie et la quantification de la fonction thyroïdienne.

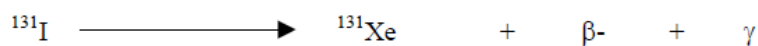
Benoît Cassen a développé le premier balayeur et appareil-photo de scintillation rectilignes La Société du Médicament Nucléaire a été formée en 1954 à Spokane, Washington, ETATS-UNIS et en 1960 la société a lancé sa première publication du Tourillon du médecine nucléaire.

En 1971, American Médical Association a reconnu la médecine nucléaire comme spécialité médicale officielle et en 1972, le Conseil Américain de médecine Nucléaire a été formé [77].

II. Définition :

La radiothérapie à l'iode 131 est un procédé thérapeutique utilisant l'iode radioactif destiné à traiter des pathologies thyroïdiennes bénigne tel que la maladie de Basedow, le nodule toxique et le goitre multi nodulaire toxique ou dans le traitement du carcinome de la thyroïde ;

L'iode 131 est un isotope radioactif de l'iode, qui est à la fois un moyen d'observation et un moyen de traitement de ces tissus. [116] Ce dernier est un émetteur mixte β - et γ ,



il aura donc des indications en imagerie, mais surtout en thérapie. [114]

L'administration d' ^{131}I , après chirurgie, dénommée « IRA-Thérapie », acronyme d'Iode Radio-Actif, [78], encore appelé radiothérapie métabolique interne vectorisée par l'iode 131, ablation isotopique, totalisation isotopique ou IRA thérapie de totalisation ;

Lorsqu'il y a eu thyroïdectomie totale, le geste est complété par une destruction (totalisation) isotopique à l'iode 131 (la dose est en général 100 mCi). Cette irradiation se fait généralement un mois après la chirurgie, sans avoir donné de traitement substitutif. En effet le patient est alors en hypothyroïdie avec TSH élevée, ce qui stimule la captation de l'iode des résidus cervicaux et des éventuelles métastases (on rappelle que les cellules carcinomateuses sont généralement sensibles à la TSH). L'administration d'Iode 131 après chirurgie permet de révéler d'éventuelles métastases locorégionales ou à distance passées inaperçues avant la chirurgie. Lorsque ces métastases sont de petites tailles l'iode 131 permet également de les traiter. Si elles sont de grande taille il faut discuter une nouvelle chirurgie, éventuellement radioguidée (sonde de détection préopératoire).

L'intérêt de la totalisation chirurgicale et isotopique est que, après ces traitements, toute sécrétion de thyroglobuline est synonyme de métastase: la thyroglobuline devient ainsi un marqueur privilégié du suivi. Le marqueur le plus sensible étant le dosage de la sous stimulation par la TSH. Pour cela on peut soit arrêter de façon transitoire le traitement freinateur par levothyroxine soit administrer de la TSH recombinante. [58]

III. Objectifs et but du traitement par l'iode 131 :

L'utilisation de l'iode 131 après l'intervention chirurgicale est fréquente, pour la raison suivante : l'iode 131 permet de voir s'il persiste quelques résidus thyroïdiens normaux et surtout si des tissus thyroïdiens cancéreux, appelés métastases, n'ont pas migré en dehors de la thyroïde vers d'autres parties du corps.

Pour but de :

- détruire le tissu thyroïdien restant (ou reliquat thyroïdien) pour faciliter la surveillance ultérieure par le dosage de la thyroglobuline sérique, l'échographie cervicale et si nécessaire la scintigraphie du corps entier à l'iode 131 ;
- traiter d'éventuels foyers tumoraux macro ou microscopiques, et diminuer ainsi le risque de rechute;
- compléter le bilan d'extension par la scintigraphie post thérapeutique réalisée 3 à 7 jours plus tard, examen de haute sensibilité lorsque les reliquats thyroïdiens sont de petites dimensions. Elle permet également de vérifier l'absence de fixation en dehors de l'aire thyroïdienne.

IV. Protocole :

• Indications :

L'IRA thérapie de totalisation n'est pas systématique.

Elle est indiquée après thyroïdectomie totale ou quasi totale, chaque fois que l'âge du patient, l'extension de la tumeur (classification pTNM), le type histologique et/ou la multifocalité font craindre une maladie résiduelle postopératoire, une extension à distance ou un risque d'évolution ultérieure.

Les indications de totalisation sont fonction du niveau de risque du patient.

Trois groupes pronostiques sont définis :

- chez les patients à très faible risque évolutif (tumeur < ou = à 1 cm, unique, intrathyroïdienne, sans métastase ganglionnaire), l'IRA thérapie n'a pas de bénéfice démontré, et n'est donc pas indiqué ;
- chez les patients à haut risque évolutif (patient ayant une maladie persistante, exérèse chirurgicale incomplète ou des métastases à distance, ou des facteurs pronostiques défavorables), le traitement par iode 131 diminue le risque de récurrence, facilite la détection précoce des foyers tumoraux résiduels, et pourrait diminuer la mortalité liée au cancer. Elle est réalisée à fortes doses, après sevrage en hormones thyroïdiennes ;
- les autres patients ayant un risque faible, la décision de traiter par iode 131 dépend des facteurs pronostiques et de la qualité de l'exérèse chirurgicale ; en cas de chirurgie complète, le pronostic après chirurgie seule est favorable et peut difficilement être amélioré par les traitements complémentaires. De même l'iode n'est pas indiqué en cas de tumeur de petites dimensions sans métastases ganglionnaires. En cas de protocole chirurgical incomplet, un complément thérapeutique chirurgical ou par IRA thérapie peut être discuté en réunion de concertation multidisciplinaire, en fonction du volume du reliquat et du risque de maladie résiduelle. [79]

V. a. indication d'administration :

L'Iode 131 est administré par voie orale principalement sous forme de gélules NaCl, pour le traitement des hyperthyroïdites (400 à 700 MBq environ). Il peut être associé à une molécule pour des traitements spécifiques (cancers du foie par exemple). [80]

Tableau 11: Formes galéniques d' ^{131}I disponibles [79]

	Gélules	Solution buvable	Solution injectable
Préparation	Désoperculer dans une hotte pour éviter d'inhalier de l'iode 131	Mettre en seringue dans une hotte haute énergie	
Conservation	Température ambiante		Température ambiante 2-8° après 1 ^{re} utilisation, 8 h
Avantages	Radioprotection	Possibilité de fractionner au dernier moment	
Inconvénients	Patients ne pas pouvant avaler Ne peuvent pas être fractionnés au dernier moment	Radioprotection	
Pharmacocinétique	Iode 131 absorbé par la partie proximale du tube digestif		
	Élimination urinaire importante : 90 à 95 %		

V. b. Forme Pharmaceutique :

L'iodure de sodium est administré généralement sous forme d'une gélule dont l'enveloppe est formée de gélatine.

Enveloppe de gélatine transparente contenant une poudre de couleur blanche à brun clair Dans certains cas, il peut être administré sous forme de solution buvable voire injectable. [50]



Figure 41 : gélule de l'iode

V. 1. A. activité et mode d'administration

V. 1. A. a. Thyroïdectomie et traitement des métastases

Le cancer de la thyroïde est un cancer hormono-dépendant radio-sensible dans ses formes différenciées.

Après une thyroïdectomie totale ou partielle, l'activité administrée en vue d'éliminer le reliquat de tissu thyroïdien est comprise entre 1 850 et 3 700 MBq. Cette activité est fonction de l'importance du reliquat et de la fixation de l'iode-131. Pour le traitement ultérieur des métastases, l'activité administrée varie entre 3 700 et 11 000 MBq. [48]

V. 1. A. b. Population pédiatrique :

L'activité à administrer chez les enfants et les adolescents doit être déterminée d'après dosimétrie individuelle.

V. 1. B. Mode d'administration :

La gélule est administrée à jeun ou après 2 heures du dernier repas, par voie orale avec une boisson abondante, faire boire rapidement au patient une boisson chaude (pour favoriser son passage dans l'œsophage et sa dissolution dans l'estomac) [50]. Elle doit être avalée entière.

**Figure 42 :** Administration à un Jeune enfant**Figure 43 :** Administration à un adulte

En cas d'administration à un enfant, en particulier à un jeune enfant, il convient de s'assurer que la gélule peut être avalée entière. Il est recommandé de la donner avec des aliments écrasés.

V. 1. C. Protocole d'administration

1. Sortir la boîte en fer blanc du colis et prendre le pot de plomb.

**Figure 44:** l'emballage de la gélule d'Iode radio-actif

2. Tourner doucement la partie supérieure du pot plombé dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que vous rencontriez une légère résistance puis, la soulever. Le flacon plastique contenant la gélule demeure solidaire de la base du pot de plomb.
3. Placer le flacon contenant la gélule dans l'activimètre pour déterminer la radioactivité.
4. Remettre le flacon dans le pot de plomb et replacer la partie supérieure du pot plombé sans tourner.

5. Demander au patient de dévisser la partie supérieure du pot de plomb en tournant 3 fois dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, ce qui dévissera simultanément le bouchon du flacon contenant la gélule. Il convient de s'assurer que le flacon plastique est bien solidaire de la base du pot plombé.

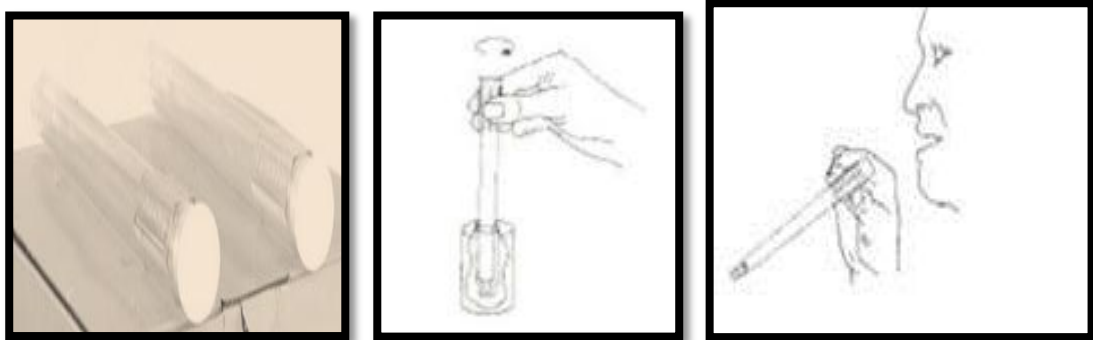


Figure 45 : Protocole d'administration

6. Le patient retire le bouchon du flacon plastique en soulevant la partie supérieure du pot de plomb. Puis il prend dans sa main la partie inférieure du pot plombé contenant la gélule dans le flacon plastique désormais ouvert, et s'en sert comme d'un verre pour avaler la gélule. [81, 49]

V. 1. D. Contre-indications :

- Grossesse et allaitement ;
- Patients présentant une dysphagie, une sténose œsophagienne, un rétrécissement de l'œsophage, un diverticule de l'œsophage, une gastrite évolutive, des lésions gastriques érosives ou un ulcère gastroduodéal ;
- Patients présentant une suspicion de ralentissement de la motricité gastroduodéale. [81, 49]

V. 1. E. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

➤ **Population pédiatrique**

Chez les enfants et les adolescents, le traitement par l'iode radioactif d'affections thyroïdiennes bénignes est possible dans des cas justifiés, en particulier en cas de récurrence après l'utilisation de médicaments antithyroïdiens ou en cas de réactions indésirables graves aux médicaments antithyroïdiens. Chez les patients traités par l'iode-131 pour une affection thyroïdienne bénigne, il n'existe pas d'arguments en faveur d'une fréquence plus élevée de cancers, de leucémies ou de mutations, malgré une large utilisation de l'iode-131.

Chez l'enfant et l'adulte jeune, il convient toutefois de prendre en compte la sensibilité plus importante des structures tissulaires et l'espérance de vie plus longue dans cette classe d'âge. Les risques doivent également être comparés avec ceux des autres traitements possibles. [48, 49, 81]

➤ **Préparation du patient**

Dans le de carcinome thyroïdien, le traitement substitutif doit être arrêté avant l'administration d'iode-131 afin de garantir une fixation suffisante. Il doit être arrêté 14 jours avant pour la tri-iodothyronine et 4 à 5 semaines avant pour la thyroxine. Le traitement substitutif sera repris 2 jours après l'administration d'iode-131

Au cours de l'administration d'activités élevées, dans le cadre du traitement d'un carcinome thyroïdien par exemple, il est recommandé au patient de boire abondamment et de limiter l'irradiation vésicale par des mictions fréquentes.

Chez les patients présentant une pathologie digestive, les gélules d'iode-131 doivent être administrées avec prudence. Les gélules doivent être avalées entières avec une quantité suffisante de liquide pour garantir leur transit dans l'estomac et la partie proximale de l'intestin grêle. Il est recommandé d'associer un traitement par des antihistaminiques H2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons.

En cas de vomissements, le risque de contamination doit être pris en compte, une injection d'un antiémétique peut être recommandée. [48, 49, 81]

➤ **Mises en garde spéciales**

Ce médicament contient 63,5 mg de sodium par dose. Il convient d'en tenir compte chez les patients ayant une alimentation à apport réduit en sodium. [48, 49, 81]

V. 1. F. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Un régime pauvre en iode avant le traitement permet d'augmenter la fixation de l'iode-131 par le tissu thyroïdien fonctionnel.

De nombreuses substances pharmacologiques interagissent avec l'iode radioactif. Les mécanismes de ces interactions sont variés et peuvent reposer sur une modification de la liaison aux protéines, ou sur une modification des propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques. Il est donc indispensable d'interroger soigneusement le patient afin d'identifier tous les médicaments dont la prise doit être suspendue avant l'administration de la gélule d'iodure ^{131}I de sodium.

A titre d'exemple, les médicaments suivants doivent être arrêtés :

Tableau 12 : médicaments doivent être arrêtés

Principes actifs	Période de sevrage avant administration d'I ¹³¹
Salicylés, corticoïdes, nitroprussiate de sodium, bromosulfophthaléine sodique, anticoagulants, antihistaminiques, antiparasitaires, pénicillines, sulfamides, tolbutamide, thiopentane	1 semaine
Phénylbutazone	1 à 2 semaines
Préparations vitaminées et fluidifiants bronchiques contenant de l'iode	Environ 2 semaines
Produits de substitution hormonale de synthèse ou naturels à visée thyroïdienne	Triiodothyroxine : 14 jours Thyroxine : 4 à 5 semaines
Amiodarone*, benzodiazépines et lithium	Environ 4 semaines
Produits iodés pour application locale	1 à 9 mois
Produits de contraste iodés	Jusqu'à 1 an

Dans le cas de l'amiodarone, une diminution de la captation de l'iode par la glande thyroïde peut perdurer sur plusieurs mois, notamment à cause de la longue demi-vie de ce médicament. [49, 81]

Grossesse et allaitement

❖ Grossesse :

Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Si le diagnostic d'un carcinome thyroïdien différencié est posé au cours de la grossesse, il convient donc de reporter le traitement par l'iode-131 après le terme de la grossesse. Il doit être recommandé aux femmes recevant de l'iodure I-131 de sodium de ne pas avoir de grossesse dans les 6 à 12 mois suivant l'administration. [49, 81]

Un engagement doit être signé par la personne concernée ou son conjoint. (Voir Annexe).

❖ Contraception chez les hommes et les femmes :

Il est recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception pendant une période de 6 à 12 mois. À titre de précaution, les hommes ne doivent pas engendrer d'enfant pendant 6 mois après le traitement par l'iode radioactif, afin de permettre le remplacement des spermatozoïdes irradiés par des spermatozoïdes non irradiés.

❖ Allaitement :

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme souhaitant poursuivre l'allaitement maternel, il convient d'estimer si ce traitement peut être différé jusqu'à la fin de l'allaitement.

Un arrêt minimum de 6 semaines est nécessaire avant traitement d'iodure ^{131}I de sodium, l'allaitement sera arrêté définitivement après.

❖ **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

L'iodure ^{131}I de sodium n'a aucun effet ou des effets négligeables sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

❖ **Patients insuffisants rénaux :**

La réalisation d'une séance de dialyse dans le cadre d'une radiothérapie métabolique est un évènement rare. Il est recommandé d'ajuster la **posologie**. [47]

❖ **Effets indésirables**

Les fréquences des réactions indésirables signalées sont issues de la littérature médicale. Le profil de tolérance de l'iodure I-131 de sodium varie considérablement selon les activités administrées, tandis que les activités à administrer dépendent du type de traitement.

Les réactions indésirables fréquentes sont les suivantes : troubles des glandes salivaires et lacrymales, et effets locaux des rayonnements.

Lors du traitement d'un carcinome, des réactions indésirables gastro-intestinales et une suppression de la moelle osseuse.

Les tableaux suivants présentent les réactions indésirables signalées, triées par classe de systèmes d'organes. Les symptômes qui sont plutôt secondaires à un syndrome (par exemple, syndrome sec) sont mentionnés entre parenthèses au niveau du syndrome correspondant.

La signification des fréquences indiquées dans cette rubrique est présentée ci-dessous :

Tableau 13 : La signification des fréquences

Très fréquent ($\geq 1/10$)
Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
Très rare ($< 1/10\ 000$)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

➤ **Tableau 14 : Réactions indésirables après le traitement d'une affection maligne :**

Classe de système d'organes	Symptôme
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie aplasique, érythropénie, dysfonctionnement de la moelle osseuse
	Leucopénie, thrombocytopénie
	Suppression permanente ou sévère de la moelle osseuse
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactoïde
Affections endocriniennes	
Affections du système nerveux	Parosmie
	Œdème cérébral
Affections oculaires	Syndrome sec (conjonctivite, sécheresse oculaire et nasale)
	Obstruction du canal nasolacrimal (augmentation du larmoiement)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée
	Constriction de la gorge*, fibrose pulmonaire, détresse respiratoire, troubles obstructifs des voies aériennes, pneumonie, trachéite, dysfonctionnement des cordes vocales (paralysie des cordes vocales, dysphonie, rauçité), douleurs oropharyngées, stridor
Affections gastro-intestinales	Sialadénite (sécheresse buccale, douleur des glandes salivaires, gonflement des glandes salivaires, caries dentaires, chute des dents), mal des rayons, nausées, agueusie, anosmie, dysgueusie, diminution de l'appétit
	Vomissements
	Gastrite, dysphagie
Affections du rein et des voies urinaires	Cystite radique
Affections des organes de la reproduction et du sein	Insuffisance ovarienne
Affections des organes de reproduction et du sein	Azoospermie, oligospermie, baisse de la fécondité masculine, troubles menstruels
Affections congénitales, familiales et génétiques	Hypothyroïdie congénitale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Maladie pseudogrippale, céphalées, fatigue, douleurs du cou
	Gonflement local

* : en particulier en cas de sténose trachéale existante

➤ **Description détaillée des effets indésirables :**

Dans le traitement d'affections malignes, l'hypothyroïdie est souvent signalée en tant que réaction indésirable ; toutefois, le traitement des affections malignes par l'iode radioactif fait généralement suite à une thyroïdectomie.

Avec les activités élevées d'iode-131, le patient peut présenter de façon transitoire une trachéite inflammatoire entre le 1^{er} et le 3^{ème} jour après l'administration, avec possibilité de constriction trachéale sévère, notamment en cas de sténose trachéale.

Effets locaux de l'irradiation :

Un dysfonctionnement et une paralysie des cordes vocales ont été décrits après l'administration d'iodure I-131 de sodium ; toutefois, dans certains cas, ceux-ci pourraient également avoir été causés par une chirurgie de la glande thyroïde et il n'est pas possible d'établir si le dysfonctionnement des cordes vocales est causé par l'irradiation ou par le traitement chirurgical.

Une fixation importante de l'iodure I-131 de sodium peut entraîner des douleurs locales, une gêne et des œdèmes au niveau des tissus fixant le radionucléide; par exemple, en cas de traitement par l'iode radioactif de reliquat de tissu thyroïdien, une douleur diffuse et sévère des tissus mous dans la région de la tête et du cou est possible.

Une pneumonie et une fibrose pulmonaire induites par les rayonnements ont été observées chez des patients présentant des métastases pulmonaires diffuses d'un cancer différencié de la thyroïde, dues à la destruction du tissu métastatique. Cela survient essentiellement après traitement par l'iode radioactif à dose élevée.

Pour le traitement des cancers thyroïdiens avec des métastases au niveau du système nerveux central, il convient de prendre en compte l'éventualité d'œdème cérébral et/ou l'aggravation d'un œdème pré-existant.

Affections gastro-intestinales :

Les activités élevées peuvent entraîner des troubles digestifs, qui apparaissent généralement au cours des premières heures ou des premiers jours après l'administration.

Affections des glandes salivaires et lacrymales :

Une sialadénite peut survenir, s'accompagnant d'un œdème et de douleurs au niveau des glandes salivaires, d'une agueusie partielle et d'une sécheresse de la bouche. La sialadénite est généralement résolutive, soit spontanément, soit après traitement anti-inflammatoire, mais des cas occasionnels d'agueusie et de sécheresse de la bouche persistantes et dose dépendantes, suivies de la perte des dents, ont été observés.

Un dysfonctionnement des glandes salivaires et/ou lacrymales conduisant à un syndrome sec est également possible quelques mois (jusqu'à deux ans) après un traitement par l'iode radioactif.

Bien que le syndrome sec soit un effet transitoire dans la plupart des cas, il peut, chez certains patients, persister pendant plusieurs années.

Myélosuppression

L'administration unique d'une activité supérieure à 5 000 MBq ou la répétition de l'administration moins de 6 mois après le premier traitement, augmente la probabilité d'apparition tardive d'une insuffisance médullaire transitoire ou, très rarement, persistante, qui se traduit par une thrombopénie ou une érythropénie isolées, et qui peut entraîner le décès.

Cancers induits :

Avec les activités élevées, correspondant aux activités utilisées dans le traitement des affections thyroïdiennes malignes, une augmentation de la fréquence des cas de leucémie a été observée. En ce qui concerne le développement d'un cancer gastrique, de la vessie ou du côlon, ainsi que d'autres cancers induits après le traitement d'une affection maligne, les résultats publiés restent contradictoires.

Mises en garde d'ordre général :

L'exposition aux radiations ionisantes peut théoriquement induire des cancers et/ou des anomalies héréditaires. La dose de radiations résultant de l'irradiation thérapeutique peut augmenter l'incidence de cancers ou de mutations. Dans tous les cas, il convient de s'assurer que les risques liés à l'irradiation sont inférieurs à ceux qu'entraîne la maladie. La dose efficace après administration d'iodure ^{131}I de sodium à des doses thérapeutiques est supérieure à 20 mSv. [67,59]

Population pédiatrique :

Les types de réactions indésirables attendues chez l'enfant sont identiques à celles chez l'adulte. En raison de la sensibilité accrue des tissus aux rayonnements ionisants chez les enfants et de l'espérance de vie supérieure, la fréquence et la sévérité pourraient être différentes. [67,59]

SURDOSAGE

Ce produit doit être utilisé par des personnes compétentes en milieu hospitalier. Le risque de surdosage reste donc théorique.

Les risques éventuels sont liés à l'administration accidentelle d'une activité trop élevée. La dose délivrée au patient peut être diminuée en administrant un inhibiteur de la fixation thyroïdienne, tel que le perchlorate de potassium, en administrant des émétiques et en favorisant l'élimination du radionucléide par une augmentation de la diurèse et de la fréquence des mictions. [82]

DOSIMETRIE :

Les données sur la dose absorbée, qui sont présentées dans les tableaux ci-dessous, ont été établies dans la publication n° 60 de la CIPR. Le modèle retenu par la CIPR repose sur une administration par voie intraveineuse.

L'absorption de l'iodure radioactif étant rapide et complète, ce modèle s'applique également au cas de l'administration par voie orale. Cependant la voie orale entraîne la délivrance à la paroi gastrique d'une dose de radiation supplémentaire, qui s'ajoute à celle liée aux sécrétions salivaire et gastrique. Le temps de résidence dans l'estomac étant en moyenne de 0,5 heure, la dose absorbée par la paroi gastrique est augmenté d'environ 30 %.

Les doses de rayonnements délivrées aux différents organes qui ne sont pas forcément l'organe-cible du traitement, peuvent être influencées de manière significative par les modifications physiopathologiques induites par la maladie.

Pour évaluer le rapport bénéfice-risque, il est recommandé de calculer la dose efficace et les doses absorbées au niveau de chaque organe cible avant l'administration.

L'activité pourra ainsi être ajustée en fonction de la taille du reliquat, de la période biologique et de facteurs prenant en compte l'état physiologique du malade (y compris une éventuelle carence en iode) et sa pathologie.

➤ **Tableau15 : Fixation thyroïdienne bloquée (fixation: 0 %)**

Organe	DOSE ABSORBÉE PAR UNITE D'ACTIVITE ADMINISTREE (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Paroi vésicale	0,61	0,75	1,1	1,8	3,4
Reins	0,065	0,080	0,12	0,17	0,31
Utérus	0,054	0,067	0,11	0,17	0,30
Parois du côlon inf.	0,043	0,052	0,082	0,13	0,23
Ovaires	0,042	0,054	0,084	0,13	0,24
Intestin grêle	0,038	0,047	0,075	0,12	0,22
Surrénales	0,037	0,042	0,067	0,11	0,20
Paroi du côlon sup.	0,037	0,045	0,070	0,12	0,21
Testicules	0,037	0,045	0,075	0,12	0,23
Moelle rouge	0,035	0,042	0,065	0,10	0,19
Pancréas	0,035	0,043	0,069	0,11	0,21
Paroi gastrique	0,034	0,040	0,064	0,10	0,19
Rate	0,034	0,040	0,065	0,10	0,20
Seins	0,033	0,033	0,052	0,085	0,17
Foie	0,033	0,040	0,065	0,10	0,20
Surfaces osseuses	0,032	0,038	0,061	0,097	0,19
Poumons	0,031	0,038	0,060	0,096	0,19
Thyroïde	0,029	0,038	0,063	0,10	0,20
Autres tissus	0,032	0,039	0,062	0,10	0,19
Dose efficace (mSv/MBq)	0,064	0,081	0,126	0,198	0,374

La paroi vésicale contribue pour 47,6 % de la dose efficace.

➤ **Tableau 16: Blocage incomplet**

Dose efficace (mSv/MBq) pour une fixation thyroïdienne faible

Fixation: 0,5 %	0,50	0,79	1,20	2,60	4,90
Fixation: 1,0 %	0,90	1,42	2,10	4,70	9,30
Fixation: 2,0 %	1,60	2,60	4,20	9,30	17

➤ **Tableau 17: Fixation thyroïdienne: 15 %**

Organe	DOSE ABSORBÉE PAR UNITÉ D'ACTIVITÉ ADMINISTRÉE (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Thyroïde	210	340	510	1100	2000
Paroi vésicale	0,52	0,64	0,98	1,5	2,9
Paroi gastrique	0,46	0,58	0,84	1,5	2,9
Intestin grêle	0,28	0,35	0,62	1,0	2,0
Reins	0,060	0,075	0,11	0,17	0,29
Paroi du côlon sup.	0,059	0,065	0,10	0,16	0,28
Moelle rouge	0,054	0,074	0,099	0,14	0,24
Utérus	0,054	0,068	0,11	0,17	0,31
Poumons	0,053	0,071	0,12	0,19	0,33
Pancréas	0,052	0,062	0,10	0,15	0,27
Surfaces osseuses	0,047	0,067	0,094	0,14	0,24
Seins	0,043	0,043	0,081	0,13	0,25
Ovaires	0,043	0,059	0,092	0,14	0,26
Rate	0,042	0,051	0,081	0,12	0,23
Paroi du côlon inf.	0,042	0,053	0,082	0,13	0,23
Surrénales	0,036	0,043	0,071	0,11	0,22
Foie	0,032	0,041	0,068	0,11	0,22
Testicules	0,028	0,035	0,058	0,094	0,18
Autres tissus	0,065	0,089	0,14	0,22	0,40
Dose efficace (mSv/MBq)	11,1	17,9	26,8	58,7	107

➤ **Tableau 18: Fixation thyroïdienne: 35 %**

Organe	dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Thyroïde	500	790	1200	2600	4700
Paroi gastrique	0,46	0,59	0,85	1,5	3,0
Paroi vésicale	0,40	0,50	0,76	1,2	2,3
Intestin grêle	0,28	0,35	0,62	1,0	2,0
Poumons	0,090	0,12	0,21	0,33	0,56
Moelle rouge	0,086	0,12	0,16	0,22	0,35
Surfaces osseuses	0,076	0,12	0,16	0,23	0,35
Seins	0,067	0,066	0,13	0,22	0,40
Paroi du côlon sup.	0,058	0,065	0,10	0,17	0,30
Reins	0,056	0,072	0,11	0,17	0,29
Pancréas	0,054	0,069	0,11	0,18	0,32
Utérus	0,050	0,063	0,10	0,16	0,30
Rate	0,046	0,059	0,096	0,15	0,28
Surrénales	0,042	0,050	0,087	0,14	0,28
Ovaires	0,042	0,057	0,090	0,14	0,27
Paroi du côlon inf.	0,040	0,051	0,080	0,13	0,24
Foie	0,037	0,049	0,082	0,14	0,27
Testicules	0,026	0,032	0,054	0,089	0,18
Autres tissus	0,11	0,16	0,26	0,41	0,71
Dose efficace (mSv/MBq)	25,6	41,5	62,3	137	248

➤ **Tableau 19: Fixation thyroïdienne: 55 %**

Organe	dose absorbée par unite d'activité administrée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Thyroïde	790	1200	1900	4100	7400
Paroi gastrique	0,46	0,59	0,86	1,5	3,0
Paroi vésicale	0,29	0,36	0,54	0,85	1,6
Intestin grêle	0,28	0,35	0,62	1,0	2,0
Poumons	0,13	0,18	0,30	0,48	0,80
Moelle rouge	0,12	0,18	0,22	0,29	0,46
Surfaces osseuses	0,11	0,17	0,22	0,32	0,48
Seins	0,091	0,089	0,19	0,31	0,56
Paroi du côlon sup.	0,058	0,067	0,11	0,18	0,32
Pancréas	0,058	0,076	0,13	0,21	0,38
Rate	0,051	0,068	0,11	0,17	0,33
Reins	0,051	0,068	0,10	0,17	0,29
Surrénales	0,049	0,058	0,11	0,17	0,34
Utérus	0,046	0,060	0,099	0,16	0,30
Foie	0,043	0,058	0,097	0,17	0,33
Ovaires	0,041	0,056	0,090	0,15	0,27
Paroi du côlon inf.	0,039	0,049	0,078	0,13	0,24
Testicules	0,026	0,031	0,052	0,087	0,17
Autres tissus	0,16	0,24	0,37	0,59	1,0
Dose efficace (mSv/MBq)	40,2	65,0	100	214	391

12. Instructions Pour La Préparation Des Radio pharmaceutiques

La gélule est prête à l'emploi.

Pour le protocole d'administration et de mesure de l'activité radioactive (voir plus haut).

L'élimination des déchets radioactifs doit se faire en accord avec les réglementations nationales et internationales concernant les produits radioactifs. [81,49]

CHAPITRE 6 :

RADIOPROTECTION

(Du patient traité par iode radioactif à fort dose.)

Introduction :

Dans la plupart des pays, l'utilisation des rayonnements ionisants dans la radiothérapie est soumise à des contraintes légales et réglementaires. Elle peut être pratiquée en ambulatoire comme en hospitalisation.

En France, elle est soumise au cadre général des règles de la radioprotection.

En Allemagne, la réglementation de protection nucléaire et les directives édictées par le comité de Land pour l'énergie nucléaire encadrent l'application de la radiothérapie par l'iode. Elles posent le principe que cette radiothérapie ne peut être pratiquée que sous hospitalisation spécialisée.

En Autriche, le traitement en ambulatoire est possible. La loi limite les activités maximales de radioactivité, et la collaboration d'un physicien de la médecine est nécessaire.

En Suisse, les radiothérapies à l'iode peuvent être effectuées en ambulatoire jusqu'à une activité de 200 MBq.

Alors qu'un malade traité pour hyperthyroïdie au Royaume-Uni ne sera hospitalisé que s'il a reçu une activité supérieure 800 MBq.

Aux États-Unis, les radiothérapies à l'iode peuvent être pratiquées en ambulatoire jusqu'à 1 110 MBq. Ceci permet de réaliser en ambulatoire la plupart des radiothérapies pour des maladies bénignes de la thyroïde. [83]

En Algérie, un arrêté fixant les modalités de la surveillance médicale des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants ; la conduite de l'examen médical et les examens complémentaires ainsi que les mesures à prendre en cas de surexposition.

Une hospitalisation longue (équivalente à environ une semaine), telle qu'elle est pratiquée dans bon nombre d'institution, est sans doute un peu excessive. Le patient et l'institution d'hospitalisation y gagneraient si une sortie du patient au bout d'un temps plus court (3 jours) était pratiquée. Cette sortie doit être assortie d'une feuille explicative.

La durée (séjour) hospitalisation est déterminé non pas par la période physique, valeur stable et constant, de 8 jour pour l'iode 131, mais par la période biologique du rayonnement ionisant et son comportement dans la matière vivante, la dose délivré repose sur des mesures de rétention, corps entier ou pulmonaire, thyroïdienne ou osseuse en fonction des sites préférentiels de fixation, des radionucléides et de leur excrétion urinaire et fécale, lié a la physiologie humaine,

Pour limiter les doses aux tiers émises par un patient traité, la plupart des États membres appliquent un type de contrainte de dose qui est souvent une contrainte d'activité résiduelle dérivée. Ces niveaux d'activité servent à déterminer si un patient peut ou non être considéré comme un patient externe et si la sortie d'un patient hospitalisé est sans danger.

Un intervalle de dose en maximum qui est la contrainte de dose un plafond fixé par la réglementation qui est sensé de ne jamais être atteindre et des valeurs minimum satisfaisante, entre autres des valeurs étudié et déterminé par chaque payes, ou d'une région a une autre dans le même état, les conditions de vie socio-économiques du patient doivent lui permettre de se conformer aux instructions reçues, les instructions destinées à atténuer le risque pour ces différents groupes devront être adaptées en conséquence.

I. **Historique :**

1904 : Béclère préconise aux radiologues des mesures de protection suite à la découverte des conséquences de l'irradiation (rougeurs, brulures, ulcérations de la peau...)... mais n'est pas entendu : 400 morts dans les années qui suivent ;

1920 : Sievert (suède), pionnier en radioprotection propose une technique de contrôle des expositions ;

1928 : Invention du compteur Geiger-Muller (mesure le taux de radioactivité) ;

1928 : Commission internationale de protection et limites d'expositions ;

-La notion de « valeur seuil » est définie ;

-Hermann Muller évoque les effets sur la descendance ;

Le lien radium-cancer est établi.

II. **Définition :**

La radioprotection consiste en des mesures médicales, techniques et administratives visant à protéger l'homme contre les dangers des rayonnements ionisant tout en permettant de les utiliser.

Définit alors selon la CIPR comme l'ensemble des moyens permettant « *d'assurer un niveau de protection adéquat pour l'homme, sans pénaliser indûment les pratiques bénéfiques qui exposent aux rayonnements ionisants* ».

Les principes de cette radioprotection reposent essentiellement à l'heure actuelle sur des moyens physiques. En effet, les mesures préconisées consistent à s'éloigner au maximum de la source, se munir d'écrans et diminuer la durée d'exposition. C'est application ne son pas facilement mis en évidence.

Cependant, une approche de la protection vis-à-vis des radiations ionisantes ayant pour vocation de chercher diverses substances, drogues ou produits biologiques, qui sont capables de réduire les dommages dus aux radiations. L'effet protecteur de certains composés contre les effets délétères des rayonnements ionisants a été découvert pour la première fois par W.M. Dale en 1942. Ses travaux n'ont été publiés qu'en 1949. [47]

Selon Bacq Z.M. : « *les divers mécanismes connus de radioprotection peuvent opérer simultanément en synergie sur le même système.* »

III. Différents types d'irradiation humaine :

Il existe deux moyens de s'irradier aux rayonnements ionisants :

- L'irradiation externe signifie qu'un rayonnement ionisant passe à travers le corps. Elle est provoquée par une exposition externe (lorsque la source se trouve à distance de l'organisme) ou par une contamination externe (lorsque la source se trouve au contact de la peau).
- L'irradiation interne a lieu lorsque la source pénètre dans l'organisme et peut ainsi être métabolisée. Les voies d'entrée peuvent être respiratoire, digestive, transcutanée ou à travers des blessures.

III. Fondements de la radioprotection :

1. Principes fondamentaux de la radioprotection [84]

1.1. Justification :

Aucune pratique impliquant des expositions aux rayonnements ionisants ne doit être adoptée à moins que son introduction n'apporte un avantage suffisant aux individus exposés ou à la population qui contrebalance le détriment qu'elle induit.

1.2. Optimisation :

Le niveau des doses individuelles, le nombre de personnes exposées ainsi que la probabilité de subir des expositions non voulues, doivent être maintenus à un niveau aussi bas qu'il est raisonnablement possible, compte tenu des facteurs économiques et sociaux (ALARA, As Low As Reasonably Achievable).

1.3. Limitation :

La dose reçue par les individus ne doit pas dépasser des limites comportant des risques inacceptables (éviter les effets déterministes sur l'individu, et limiter l'incidence des effets aléatoires sur la population). En outre, les substances radioactives doivent être utilisées de manière à produire le moins de déchets possibles.

2. Facteurs de protection (63) :

Afin de limiter la dose reçue, il faudra considérer trois facteurs :

- **Temps** : limiter le temps d'exposition au rayonnement ionisant (la dose reçue est directement proportionnelle à la durée d'exposition).
- **Distance** : se placer à une distance maximale (l'exposition diminue proportionnellement au carré de la distance avec la source de rayonnement).
- **Écran** : utiliser des écrans de protection (de forme et épaisseur adaptées à l'énergie du rayonnement).

3. Application de la radioprotection :

Les mesures d'applications sont variables en fonction des catégories d'exposition (exposition de la population, professionnelle ou médicale)

3.1. Radioprotection professionnelle : [85]

Dans les lieux où on manipule, à but médical, des sources de rayonnement ionisant, la « personne compétente en radioprotection » doit:

A- Informer le personnel des moyens de protection :

- Contre l'exposition externe (écran, distance, temps) ;
- Contre la contamination interne (gants, masque, tenue étanche) avec respect de:

B- Classifier les travailleurs et les zones de travail:

a- Classification des travailleurs:[86]

Il existe deux catégories de travailleurs :

+ Travailleurs catégorie A :

Ce sont des travailleurs qui dans les conditions normales de travail risquent de recevoir une dose efficace (E) annuelle > 6 mSv (mais toujours inférieure à 20 mSv), ou une équivalente à 3/10 d'une autre limite. Les femmes enceintes et les apprentis < 18 ans sont exclus de cette catégorie.

+ Travailleurs catégorie B :

Ce sont des travailleurs qui risquent de dépasser une limite pour le public, mais qui ne risquent pas de dépasser une dose efficace de 6 mSv/an ou 3/10 d'une autre limite fixée pour la catégorie A.

Tableau 20 : Limites réglementaires d'exposition des travailleurs (16) (1) (66)

Type d'exposition	Type de grandeur	Limite travailleur cat. A ¹	Travailleur cat. B ¹	Limite travailleur non exposé ¹
Corps entier	Dose efficace E	20 mSv par an	6 mSv par an	1 mSv par an ³
Mains, avant-bras, pieds et chevilles	Dose équivalente $H_{T,R}$	500 mSv par an	150 mSv par an	50 mSv par an
Peau	Dose équivalente $H_{T,R}$	500 mSv par an ²	150 mSv par an ²	50 mSv par an ^{2,3}
Cristallin	Dose équivalente $H_{T,R}$	150 mSv par an	45 mSv par an	15 mSv par an ³

Légende :

¹ Douze mois consécutifs.

² cette limite s'applique à la dose moyenne sur toute surface de 1 cm² quelle que soit la surface exposé.

³ ces limites sont reprises pour les personnes du public dans le code de la santé publique.

b. Programme d'essais thyroïdiens :

La Commission canadienne de sûreté nucléaire (CCSN) exige la surveillance thyroïdienne.

Toute personne qui utilise plus de 5 MBq d'iode 125 ou d'iode 131 à un moment donné doit participer au programme de dépistage thyroïdien. Il est également recommandé aux personnes qui travaillent à proximité des utilisateurs d'iode de se soumettre aux essais biologiques périodiquement. Les personnes qui utilisent l'iode lié à des fins de radio-immunodosage par exemple ne sont pas tenues de participer au programme. [69]

3.2. Radioprotection du patient : [87, 14]**❖ Le principe de la limitation de dose :**

La prise en charge des CTD s'est beaucoup modifiée depuis ces dernières années. Pour les patients à faible risque de rechute, la désescalade thérapeutique est en route. Suite à deux études prospectives randomisées, l'administration d'iode 131 à visée ablative peut se faire avec des activités de 30 mCi d'iode 131 après stimulation par TSHrh. Une étude cherchant à savoir si un sous groupe de patients pourrait éviter les traitements par iode est en cours.

En raison des effets secondaires rapportés suite aux traitements par 131 (toxicité salivaire, lacrymale et risque de second cancer), deux études prospectives randomisées ont posé la question de la non infériorité d'un traitement par 1,1 GBq (30 mCi) par rapport à 3,7 GBq (100 mCi) et d'une préparation par TSHrh par rapport à une préparation par sevrage. L'intérêt de faibles activités d'iode 131 par rapport à de fortes activités permet de diminuer l'irradiation.

L'intérêt de la TSHrh par rapport au sevrage en hormones thyroïdiennes réside en :

- une meilleure qualité de vie sans symptôme d'hypothyroïdie ;
- une diminution de la demi-vie effective de l'iode 131 via une clairance rénale de l'iode plus importante permettant une diminution de la dose délivrée au sang et une diminution des durées et donc des coûts d'hospitalisation.

La diminution de la demi-vie effective d'iode 131 est importante (de l'ordre de 50 %) car elle permet de réduire la dose d'irradiation délivrée au sang et aux tissus sains qui peut être objectivée par une diminution des modifications observées après radio-iode sur les paramètres de l'exposition des gonades (hormones hypophysaires), les enzymes des glandes salivaires ou la « numération formule

sanguine plaquettes ». Les deux études ont été publiées dans le même numéro du New England Journal of Medicine. Les deux études sont prospectives, randomisées ;

L'une a été menée en France (étude ESTIMABL), l'autre au Royaume Uni (étude HILO).

❖ **Le principe de la justification de dose :**

* **La justification** : il existe trois niveaux d'analyse d'une pratique en médecine :

- **justification primaire**: l'utilisation des rayonnements en médecine (à but diagnostic, et thérapeutique) est acceptée par la société ;

- **justification générique**: l'utilisation d'une procédure spécifique avec un objectif précis fait l'objet de recommandations de la part des organismes professionnels ;

- **justification individuelle**: l'application de la procédure générique à un patient donné devra comporter l'évaluation du risque/bénéfice particulier (surtout pour les examens complexes) et sera décidée par le prescripteur et l'imageur.

* **protection des organes**:

Les principes de traitement exposés ci-dessous concernent, traitements visant à augmenter l'élimination des radionucléides.

L'approche thérapeutique mise en œuvre consiste alors en l'administration d'agents dits « décorporants » qui vont accélérer l'excrétion des radionucléides ayant pénétré dans l'organisme.

Ces molécules ayant pour propriété de capturer par complexations le radionucléide qui pourra alors être rapidement éliminé principalement par voie urinaire. Autres traitements épurateurs non spécifiques tel que laxatifs et purgatifs, sont des médicaments, qui facilitent l'évacuation des selles.

[48]

Il est important de noter que d'autres mécanismes que ceux évoqués par la suite peuvent entrer en jeu dans la protection des cellules et que pour un composé plusieurs mécanismes sont envisageables. Selon Bacq Z.M. : « *un radioprotecteur donné peut agir sur des systèmes différents par des mécanismes variés ; (...) ; chaque système doit être étudié pour lui-même (...) il semble que les divers tissus et cellules d'un même animal puissent être protégés par la même substance selon des mécanismes différents.* »

1. Protection de la partie cervicale (des glandes salivaires) :

Les glandes salivaires sécrètent continuellement de la salive en quantité juste suffisante pour maintenir l'humidité de la bouche. Mais l'arrivée d'aliments dans la bouche active les glandes salivaires majeures, qui y déversent alors d'abondantes quantités de salive.

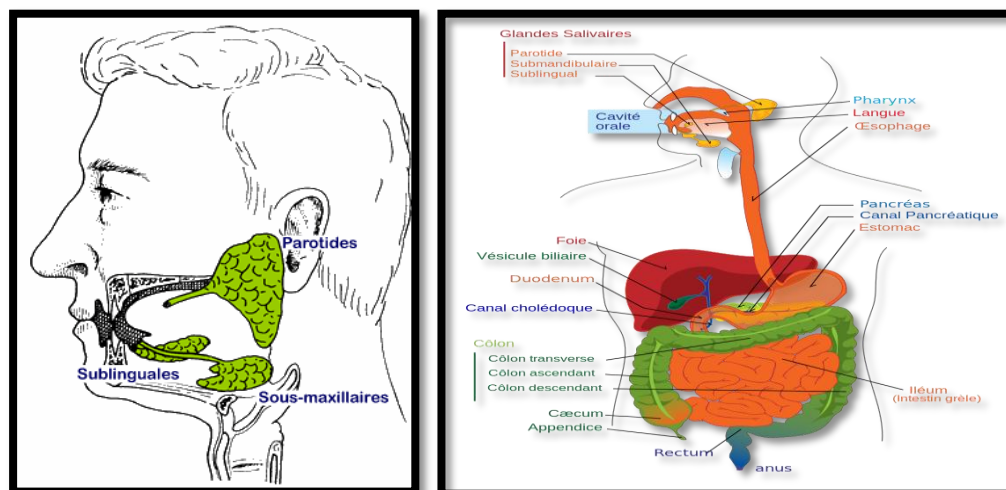


Figure 46 : model digestive & les glandes salivaires

La salive se compose en grande partie d'eau (de 97 à 99,5%) ; elle est donc hypo-osmotique, grâce au travail des cellules épithéliales des canaux des glandes salivaires qui réabsorbent une grande quantité d'ions. Son osmolarité varie selon les glandes qui sont en activité, selon la nature du stimulus ayant déclenché la salivation et selon la vitesse à la quelle la salive est sécrétée (plus elle est élevée, plus la salive est en général légèrement acide (pH de 6,75 à 7,00), mais son pH est variable. Ses solutés sont constitués d'électrolytes à 30ù (Na^+ , K^+ , Cl^+ , PO_4^- , et HCO_3^-), de substances organiques, ainsi que des déchets métaboliques.

La salivation est essentiellement régie par la division parasympathique du système nerveux autonome. Lorsque nous ingérons de la nourriture, les chémorécepteurs et les barorécepteurs de la bouche envoient des signaux aux noyaux salivaires (noyau supérieure ou les glandes submandibulaire et sublinguales, noyau inférieur pour les glandes parotides) du tronc cérébral (pont et bulbe rachidien). Il en résulte un accroissement de l'activité du système nerveux parasympathique ; les influx acheminés par les neurofibres motrices des nerfs faciaux(VII) et glosso-pharyngiens (IX) déclenchent alors une augmentation spectaculaire de la production d'une salive aqueuse (séreuse) et riche en enzymes.

Les chimiorécepteurs sont activés surtout par les substances acides comme le vinaigre, des aliments épicés et le jus d'agrumes. Les barorécepteurs peuvent être activés par à peu près n'importe quel stimulus (même un élastique).

Lorsque la nourriture pénètre dans la bouche, sa digestion mécanique est amorcée par la mastication. Les mouvements continus des mâchoires sont commandés par des reflexes d'étirement des muscles masticateurs et par réaction à la pression qui stimule des mécanorécepteurs situés dans les joues, les gencives et la langue. [57]

✳ **Pour maximisé la protection des recommandations d'hyper salivation :**

Ces traitements reposent, entre autres, sur des stimulateurs de la salivation permettant d'accélérer l'évacuation de l'iode radioactif par la glande.

- Activation des chimiorécepteurs et barorécepteurs:

Une inflammation des glandes salivaires provoquée par le traitement peut entraîner des douleurs dans la bouche, en haut du cou ou à l'avant des oreilles.

Un régime alimentaire adéquat : épicés et riche en produits de vinaigrai (cornichon, carottes,...)

Des bonbons acidulés pour créer une hyper salivation à sucer, de l'eau citronnée ou de la vitamine C a croqué, favorisent la production de salive par les glandes et limitent leur inflammation.

[90,89]

- Activation des mécanorécepteurs:

Par une simple action (fait) mécanique tel que le gargarisme par solution a base de citron pressé, et/ou d'un produits pharmaceutique (utilisation du dentifrice, bain de bouche privilégié l'acidité,...), la mastication des gommes ou même des plantes naturel a des vertus thérapeutiques.

2. Protection de la cavité abdomino-pelvienne : (reins, muqueuse gastrique, glandes génitales, foies, pancréas,)

La cavité abdomino-pelvienne est assez grande et elle contient plusieurs organes. C'est pourquoi on la divise souvent en partie plus petite pour facilité l'étude ;

Sur le plan anatomique, Comme son l'indique, la cavité abdomino-pelvienne se divise en deux parties, non séparé ;

- ✓ La partie supérieure est la cavité **abdominale**, elle renferme l'estomac, les intestins, reins, la rate, le foie et d'autres viscères. Contient les organes de la digestion.

L'irradiation des organes de la cavité abdominale est liée a l'absorption, la distribution et la diffusion tissulaire. [91]

✚ **Modalités d'absorption :**

Le médicament doit passer une barrière qui le sépare de la circulation générale (l'épithélium digestif lors d'administration orale). Parmi les différents mécanismes, 2 sont importants :

- Diffusion passive : pas de consommation d'énergie, pas de compétition;
- Transport actif : contre un gradient, spécifique, compétition. [91]

✚ **Distribution :**

Une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans l'organisme. Les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus mais d'autres facteurs vont influencer la distribution.

✚ Diffusion tissulaire

Généralement, la distribution se fait dans l'espace extracellulaire et peut aussi comprendre le volume cellulaire. Pour diffuser les médicaments doivent passer les membranes tissulaires.

Les mécanismes influencent l'aspect transmembranaire du médicament sont identiques est influencée par :

- Les caractéristiques du médicament : Physico-chimiques, Hydro/lipo solubilité, Taille et morphologie de la molécule, La forme galénique (comprimé, gélule...) qui détermine la vitesse de dissolution du médicament...
- Les caractéristiques liées à l'individu : Le pH digestif, La vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale, L'alimentation, La prise associée de médicament (pansements digestifs, modificateurs de vidange gastrique), L'âge ;

Au même titre que la quantité absorbée, la vitesse d'absorption d'un médicament est un paramètre significatif pour le délai d'action d'un principe actif.

La partie inférieure, qui est soutenus par les os du bassin, est la **cavité pelvienne** ; elle contient la vessie, les organes génitaux internes et le rectum. Contient les organes de l'élimination. [92].

- ✚ L'irradiation des organes de la cavité pelvienne est liée d'une grande parte au point de séjour :



Figure 47 : illustration de l'irradiation des organes de la cavité pelvienne

L'élimination des médicaments de l'organisme résulte de l'addition de plusieurs processus. Elle comprend la capacité métabolique de différents organes, en premier lieu le foie et l'excrétion sous toutes ses formes, en particulier rénale (urine) mais aussi hépatique (bile) ;

La vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale : le produit radioactif séjourne dans le « gros intestin et dans la vessie », qui, devient des sites d'irradiation pour les autres organes avoisinants,

Le séjour au niveau du gros intestin est dû à l'association d'un ralentissement du transit et d'une déshydratation des selles.

La diminution de la fréquence des selles qui va de paire avec leur déshydratation, ce qui les rend dures, peu volumineuses et de faible poids. [93]

✚ Les Médicaments qui protègent la muqueuse gastrique :

L'utilisation des pansements gastrique vise à protéger la muqueuse dû au temps moyen de résidence de 1 heure au niveau de l'estomac, malgré que, la dissolution des gélules d'iode radioactif se produit dans 5 à 12 minutes et que la radioactivité se répartit de manière homogène sur la muqueuse gastrique ;

✚ Les Médicaments modificateurs de la motricité gastrique :

L'utilisation de laxatifs vise à ramollir des selles trop sèches et trop dures et à accroître le volume des selles. Cela provoque des réflexes péristaltiques qui stimulent l'expulsion des selles (besoin de déféquer).

Cinq groupes de laxatifs peuvent être différenciés: laxatifs de lest, laxatifs osmotiques, laxatifs lubrifiants, laxatifs stimulants et irritants, laxatifs par voie rectale.

✱ **Les laxatifs de lest :**

- Les laxatifs de lest sont des mucilages regroupant des macromolécules de nature pecto-cellulosique : les gels obtenus à partir de graines (ispaghul, lin, psyllium), de gommes (sterculia, karaya, guar) ou d'algues rouges (agar-agar ou gélose).
- Ils agissent grâce à leur propriété hygroscopique: en absorbant l'eau du milieu intestinal, ils gonflent (formation d'un gel) et augmentent ainsi la masse et le volume du bol fécal, accélèrent le péristaltisme intestinal, facilitant l'évacuation des selles. [31]

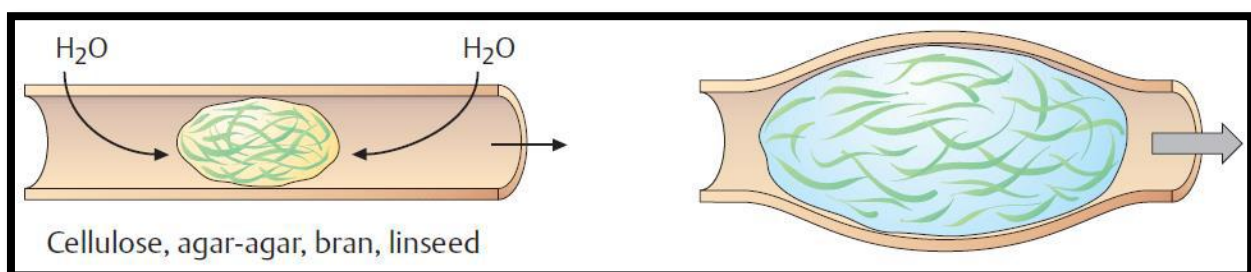


Figure 48 : laxatif et leur réaction intestinale

→ **Effets indésirables**

- Ballonnement intestinal.
- Accidents obstructif.
- Son de blé précipite le Ca et Zn dans l'intestin.

→ **Précautions d'emploi**

- Boire à chaque prise.

–Utiliser des prises progressives.

→ **Contre indications**

–Affections sténosantes. [93]

✱ **Les laxatifs osmotiques**

Il existe plusieurs sortes de laxatifs osmotiques : les laxatifs sucrés (disaccharides de synthèse, polyols), les macrogols (PEG) et les laxatifs salins.

Les contre-indications sont communes à tous les laxatifs osmotiques :

- maladies inflammatoires du côlon (maladie de Crohn, rectocolite ulcéreuse...);
- syndromes occlusif ou subocclusif ; – douleurs abdominales de cause indéterminée.

Les disaccharides de synthèse

Le lactulose et le lactitol sont des disaccharides de synthèse, non résorbés dans le tube digestif. Ils agissent au niveau du grêle en 24 à 48 heures, par un effet osmotique (figure suivante).

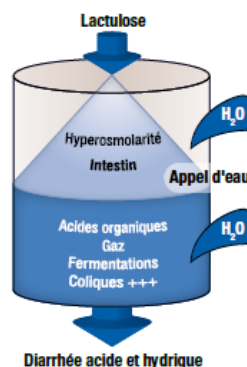


Figure49 : mécanisme d'action du lactulose

Dans le côlon, ils sont hydrolysés par les enzymes bactériennes (bactéries saccharolytiques du côlon, essentiellement *Lactobacillus* et *Bactéroïdes sp.*) en acides organiques (lactique, acétique), qui vont abaisser le pH colique et permettre, en conséquence, de stimuler le péristaltisme. L'énergie libérée par la fermentation du lactulose est utilisée par les bactéries pour se développer.

Il en résulte un phénomène dit "d'adaptation", c'est-à-dire que lors de l'administration chronique de cette molécule, les bactéries, la métabolisant, prolifèrent, aboutissant à une augmentation de leur capacité métabolique, d'où une diminution de l'effet laxatif.

L'effet laxatif n'entre dès lors en action que lorsque la capacité de métabolisation de la flore bactérienne est dépassée et que le lactulose non digéré est éliminé.

Les spécialités à base de lactulose (Duphalac, Lactulose Biphar et autres) et de lactitol (Importal) sont administrées à la dose quotidienne de 15 à 20 g, en une prise le matin à jeun ou en 3 prises avant les repas, avec un grand verre d'eau froide.

- **Les polyols :**

Les polyols comprennent :

- le sorbitol (*Sorbitol Delalande*), le plus employé des polyols ;
- le mannitol (Manicol), un isomère du sorbitol, extrait de la manne (ou suc épais obtenu par incision de l'écorce) de *Fraxinus Ornus L* (Oléaceae) ;
- le pentaérythritol (*Auxitran Manicol*), un polyalcool ramifié de synthèse.

Par leur effet laxatif osmotique, les polyols favorisent l'hyperhydratation du contenu intestinal et accélèrent le transit. Par ailleurs, ils stimulent la cholécystokinine.

- **Les PEG :**

Ces laxatifs portent le nom de polyéthylène glycol (PEG) dans la Pharmacopée européenne ou de macrogol en dénomination internationale (figure suivante).

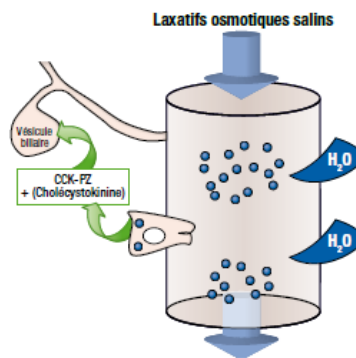


Figure50: mécanisme d'action du PFG

Trois laxatifs osmotiques sont constitués de macrogol, non hydrolysé par les bactéries coliques : macrogol 4000 (Forlax), et macrogol 3500 + électrolytes (Movicol, Transipeg).

Ces PEG sont utilisés depuis longtemps pour préparer les patients à la coloscopie ou à une intervention chirurgicale. Ils n'engendrent pas la formation d'acides organiques et entraînent littéralement un nettoyage complet du côlon.

Ces polyéthylènes glycols de haut poids moléculaire (à la différence des PEG utilisés comme excipients) sont de longs polymères linéaires qui retiennent les molécules d'eau par des liaisons hydrogène. Cela permet d'augmenter le volume des liquides intestinaux, à l'origine de l'effet laxatif.

- **Les laxatifs salins :**

Les laxatifs salins sont principalement des oxydes et des sels de magnésium, des sels de potassium et de sodium, sous forme de chlorures, de phosphates, de sulfates, de citrates (figure suivante).

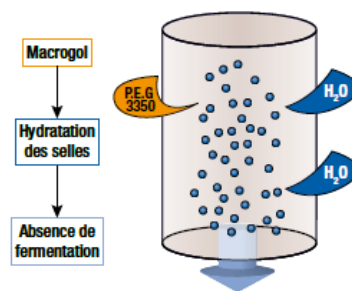


Figure 51: mode d'action des laxatifs osmotiques salins

Le plus représenté est l'hydroxyde de magnésium (Carbonex, Chlorumagène, Magnésie San Pellegrino en poudre, effervescente ou non, Lubentyl à la magnésie).

En milieu gastrique chlorhydrique et acide, l'hydroxyde de magnésium donne du chlorure de magnésium laxatif. Il est purgatif à des doses supérieures à 4 grammes par jour.

Peu résorbables par le trajet digestif, les laxatifs salins exercent une forte pression osmotique qui provoque un appel d'eau au niveau de l'intestin grêle, inhibent la réabsorption hydro-électrolytique intestinale, et induisent des cholécystokinines qui stimulent la motricité digestive.

Les laxatifs salins doivent toujours être prescrits de façon exceptionnelle, telle l'évacuation rapide et totale préparatoire à la chirurgie colique et aux explorations endoscopique ou radiologique.

Le médicament est administré le matin à jeun, dissous dans un grand verre d'eau. Il faut conseiller au patient d'augmenter le volume des boissons. L'effet laxatif se manifeste après 5 à 10 heures pour des doses de l'ordre de 8 g/jour, et plus rapidement pour des doses purgatives supérieures à 20 g/jour.

Les laxatifs osmotiques dits "salins" sont en général classés aux côtés des laxatifs osmotiques sucrés et à base de macrogol. Cependant, ils sont en réalité plus proches des laxatifs stimulants : ils ont, selon le Vidal, les mêmes contre-indications, les mêmes interactions médicamenteuses, les mêmes effets indésirables, ainsi que la même rapidité d'action (6 à 8 heures).

- **Laxatifs lubrifiants :**

-Huile de paraffine : Il s'agit d'huile minérale (paraffine ou vaseline), agissant par effet mécanique en lubrifiant le contenu colique et en ramollissant les selles.

-Docusates : c'est un surfactant anionique qui joue un rôle de lubrifiant mécanique.

-Glycérine.

Tableau 21: propriétés pharmacologique et effets indésirables laxatifs lubrifiants

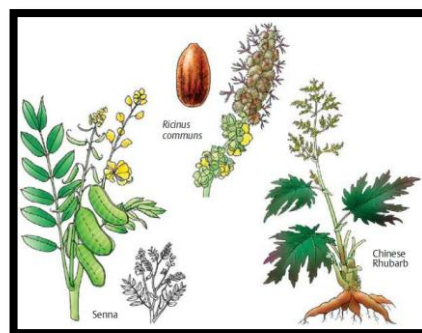
	Propriétés pharmacologiques	Effets indésirables
Docusates (sodique, potassique, calcique)	-Surfactants anioniques - effet mécanique(lubrifiant et ramollissant) - mécanisme inconnu	-Peu fréquents: Crampes abdominales
Huile de paraffine Lubentyl®	-Non absorbée - effet glissant	- Granulomes. dans les ganglions lymphoïdes de l'intestin, - Pneumonie interstitielle

Laxatifs stimulants ou irritants (purgatifs) :→ **Hétérosides anthraquinoniques (anthracéniques) :**

- poudre de réné ;
- Extraits de cascara.
- Sénosides.

→ **Dérivés du phényl méthane :**

- Bisacodyle.
- Picosulfate de sodium.

→ **Huile de ricin.****Figure 52 :** plante thérapeutiques à effets laxatifs

- Les laxatifs stimulants augmentent la motricité et les sécrétions intestinales.
- Ils doivent être utilisés dans le traitement de courte durée des constipations occasionnelles pour éviter toute accoutumance.

Tableau22 : propriété pharmacologique et effets indésirables laxatifs purgatifs

	Propriétés pharmacologiques	Effets indésirables
anthraquinoniques (anthracéniques) • Dantrone • Poudre de séné • extrait de cascara • sénosides	- pro-drogues - stimulent la motricité colique - action limité au colon	- État de dépendance, -Perte entérale et rénale de K ⁺ - mélanose colique - diarrhée à forte dose - brulures anales, réctites
dérivés du diphénylméthane • Phénolphthaleine • Bisacodyl • Picosulfate de Na	-pro-drogues - action sur le colon - Temps de latence 6 h	-surdosage: perte hydro-électrolytique - lésions des entérocytes
Huile de ricin	-Irrite l'intestin grêle - pro-drogues - acide ricinoléique (MA) -Élimination des toxiques	- CI: poisons lipophiles

✱ **Pour maximisé la protection des recommandations d'absorption:**

- Sevrage :

Il est nécessaire d'éviter toute surcharge iodée alimentaire et/ou médicamenteuse dans les deux à quatre semaines précédant l'administration d'iode radioactif [94].afin de limiter la compétition entre l'iode radioactif et l'iode non radioactif [95].

- Jeune :

Le sujet est à jeun de solides pour optimiser la bio-disponibilité de l'iode 131, (min. 4 heures) soit depuis la veille pour un traitement délivré dans la matinée soit depuis 6 h pour un traitement délivré en début d'après-midi. [31, 95, 96]

- Augmentation de l'absorption des molécules au niveau de l'intestin grêle :

Le repas est pris 1h30 à 2h après l'absorption orale de l'iode 131 permet ainsi d'activé les protéine transmembranaire cellulaire a fin d'augmenté les échanges (boire de l'eau est autorisé). [31, 95, 96]

✱ **Pour maximisé la protection des recommandations d'hyperhydratation :**

- Diminution du passage intestinal :

Il s'agit d'avaler les capsules en absorbant un liquide chaud Chaudes (les tisanes, ..) pour faciliter la dissolution dans l'estomac et le passage rapide dans la circulation sanguine.

L'iode radioactif est rejeté dans les urines et dans les selles. Pendant la durée d'hospitalisation, il faut boire abondamment pour éliminer un maximum d'iode radioactif et éviter qu'il ne stagne dans l'intestin ou les voies urinaires.

Il est conseillé au patient de boire abondamment est durant les premières 24 heures afin de maintenir la dose à la vessie aussi basse que possible. [95]

- Prise des liquides :

- 1,5 litre à 4 litres d'eau au minimum par 24h (jour) ;
- Prendre des mictions fréquentes pour diluer le contenu intracellulaire ;

Ainsi que, 1 litre d'eau citronnée par jour ;

- *** Pour maximiser la protection des recommandations de transit intestinal:**

- défécation:

- Produits favorisant le transit intestinal : aliments riches en fibres (tel que la laitue, plante vertueuse), ou à des vertus (tel que l'huile de ricin,...) ;
- Traitement à base pharmacologique, prises de laxatifs suivent le traitement afin de réduire l'exposition du patient au rayonnement résultant de fixations non spécifiques et de l'élimination par les organes excréteurs de l'iode 131.
- Tous les laxatifs de lest contiennent du sucre sauf une spécialité (Spagulax effervescent). Il faut tenir compte de cette donnée si le patient est diabétique.
- Les laxatifs à base de mucilages :

Respect de la physiologie intestinale ;

Possibilité de ballonnement intestinal en début de traitement : début progressif ;

Délai d'action : 1 à 3 jours. Traitement continu ;

Effet maximal non immédiat (environ 1 semaine) ;

Pas de prises de mucilages secs sans eau ;

Contre-indiqué en cas d'obstruction intestinale (interaction loperamide et laxatifs de Lest) ;

- **Le lactulose :**

Troubles gastro-intestinaux en début de traitement qui régressent au bout de quelques jours : conseiller une prise d'eau importante ;

Dose quotidienne : 15 à 20 g/jour (adapter la posologie) ;

Phénomène d'adaptation en prise chronique ;

Délai d'action : 1 à 2 jours ;

- **Les polyols :**

Effet laxatif renforcé par la prise le matin à jeun ;

Délai d'action très variable : d'une demi-heure (pentaérythritol) à 2 jours ;

À proscrire en cas d'obstruction des voies biliaires ;

Posologie : 10 à 15 g/jour sur un traitement d'appoint (laxatif/ hépatotrope) ;

Risque de douleurs abdominales en début de traitement ;

Irritants car ils stimulent la sécrétion de la bile.

- Le PEG :

Respect de la physiologie : pas de ballonnement, pas de flatulence/absence de fermentation colique ;

Pas de troubles hydro-électriques : solution iso-osmotique ;

Efficacité durable : indépendante de la flore colique ;

Grande innocuité car non absorbable (femme enceinte +++);

Respecter un intervalle d'au moins deux heures entre les prises de PEG et d'autres médicaments ;

Traitement d'attaque : 3 sachets par jour, la posologie est adaptée par le patient en entretien ;

Reprise de transit en 24 à 48 heures ;

Attention contre-indication en cas de colopathies organiques inflammatoires.

- Les laxatifs salins :

À considérer comme laxatifs irritants/stimulants : même contre-indications, interactions médicamenteuses, effets indésirables que les laxatifs stimulants ;

Effet laxatif à des doses de 8 grammes/jour et purgatif à partir de 20 g/jour ;

Hydroxyde de magnésium : contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale et d'hypermagnésiémie et à administrer à distance des autres médicaments ;

Laxatifs salins à base de sodium contre-indiqués en cas d'hypertension, insuffisance cardiaque ;

Rapidité d'action : 5 à 10 heures.

- La vaseline et la paraffine :

Innocuité pour la muqueuse colique ;

Possibilité de suintement anal ou prurit ;

Prescription sur de brèves périodes (interférence avec le métabolisme des vitamines liposolubles) ;

Prudence en cas de traitement/AVK (antivitamine K) ;

Pas de prise avant le coucher (risque de pneumopathie huileuse) ou en cas d'alitement ; à éviter chez le sujet très jeune et le sujet âgé ;

Délai d'action de 6 à 8 heures.

- Le docusate de sodium :

Comme tout autre laxatif stimulant, le docusate de sodium entraîne un accroissement de la sécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes. Ses propriétés détergentes contribuent à l'altération des cellules épithéliales.

Son effet se manifeste en 24 heures et peut se poursuivre plusieurs jours (son métabolisme subit le cycle entéro-hépatique).

- Les laxatifs stimulants :

Mises en garde et recommandations liées à l'utilisation des laxatifs stimulants :

– en raison du risque d'hypokaliémie lié à une sécrétion intestinale, les laxatifs stimulants ne doivent pas être conseillés chez un malade prenant un traitement cardiovasculaire, sans contrôle adapté;

- le traitement doit être réservé à une courte durée (3 à 5 jours); le médicament doit être pris le soir.

- Les laxatifs par voie rectale

- Utilisation ponctuelle. La voie rectale est à utiliser surtout dans les cas de défécation difficile comme une dyschésie ;
- Utilisation prolongée proscrite (atteinte de la muqueuse rectale) ;
- Tous sont irritants en cas d'utilisation prolongée ; leur utilisation est à proscrire en cas de poussée hémorroïdaire, de rectocolite et de fissure anale ;
- Ces thérapeutiques locales sont très souvent suffisantes par rééducation de la fonction sigmoïdienne et du réflexe exonérateur, et par le ramollissement des selles excessivement déshydratées, dures et difficiles à expulser ;
- Action rapide (5 à 60 minutes). [43]

*** A la sortie du patient :**

En règle générale, le traitement du cancer de la thyroïde à l'aide d'iode radioactif s'effectuera uniquement dans le cadre d'une hospitalisation. La sortie d'un patient hospitalisé devrait respecter les exigences mentionnées.

Avant d'autoriser la sortie d'un patient hospitalisé, le praticien doit s'assurer que l'activité résiduelle n'excède pas les niveaux prédéfinis. Pour ce faire, il peut procéder à des mesures de dose effectuées à un mètre de distance du patient debout.

Le moment précis de la sortie dépend de l'activité résiduelle dans le corps.

En Allemagne et en 1999, la valeur limite pour cette activité résiduelle a été augmentée : le débit de dose à 2 m du patient ne doit pas dépasser 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. Ceci correspond à une activité résiduelle d'environ 250 MBq. [83]

Des règles comparables sont valables pour d'autres pays.

En Suisse, l'exposition pour des « tierces personnes » ne doit pas dépasser 1 mSv/an, et pour la parentèle du patient 5 mSv/an (« personnes non soignantes professionnellement » [97] Pour la sortie après la radiothérapie à l'iode, le débit de dose à 1 m ne doit pas dépasser 5 $\mu\text{Sv/h}$.

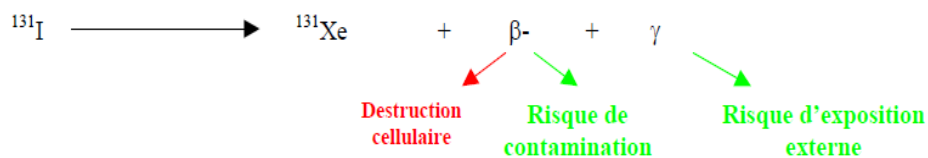
Des protocoles de mesure normalisés devraient être définis à cet effet. La décision de sortie du patient doit s'appuyer sur la mesure correspondant au taux d'exposition le plus élevé qui est la

Radioprotection du patient en IRA thérapie Service de Médecin Nucléaire C.H.U. Tlemcen
région de la thyroïde dans le cas de l'hyperthyroïdie, mais qui peut se situer à un autre endroit du
corps dans le cas d'un cancer étendu de la thyroïde avec des métastases.

3.3. Radioprotection de la population : [26]

Le principe de la limitation de dose ne s'applique pas aux expositions médicales aux rayonnements ionisants.

Dans le traitement du cancer de la thyroïde ou de métastases, l'effet recherché est la destruction de tout ou partie des cellules de la glande thyroïde ou des métastases. L'atteinte des autres organes ne doit pas produire d'effets déterministes. C'est pourquoi l'I-131, qui émet un rayonnement β ,



est le radionucléide fréquemment retenu pour ce type de traitements, bien que les émissions γ qui y sont associées exposent également les autres organes du patient et les autres personnes.

Après administration du radiotraceur, le patient devient une source d'exposition pour son entourage. Deux catégories de personnes sont alors susceptibles d'être irradiées : [81, 99]

- * **La famille et les proches** : personnes visées à l'article 6 de la Directive Européenne sur les normes de base. « *Personnes qui en connaissance de cause et de leur plein gré (en dehors de leur profession) participent au soutien et au réconfort du patient* ».
- * **Les autres personnes** : considérées comme des personnes du public.

Cette distinction s'appuie sur le fait que la famille et les proches sont informés des mesures de précaution à prendre. Si les proches ne souhaitent pas participer au soutien du patient, ils doivent être considérés comme faisant partie du public.

Comme les patients traités avec des radionucléides constituent des sources potentielles de contamination et d'exposition pour d'autres personnes, il est nécessaire de leur donner des instructions sur le comportement à adopter de façon à limiter les doses pour leur famille, leurs amis proches et les tiers. Les plafonds de dose utilisés dans ce cas sont appelés contraintes de dose.

- ✓ **Débit de dose** : dose reçus par unité de masse et unité de temps.
- ✓ **Contraintes de dose** :

Sont des plafonds utilisés aux fins d'optimisation. Ce sont des prévisions indicatives qui sont supposées ne pas être dépassées et non des limites de dose légales.

Tableau 23: Valeurs de contrainte de dose (mSv) pour les proches et le public utilisées.

Groupe de personnes constituant les proches	Valeurs de contrainte de dose d'après la Commission Européenne [3]	Valeurs de contrainte de dose d'après le BIR [4]
Enfant jusqu'à 10 ans (enfant à naître compris)	1 mSv	1 mSv
Enfant à partir de 10 ans et adulte jusqu'à environ 60 ans	3 mSv**	5 mSv
Adulte de plus de 60 ans	15 mSv	5 mSv
Le public	0,3 mSv	1 mSv

La contrainte de dose prédéfinie peut être plus élevée que les limites de dose applicables au public. En revanche, les tiers qui n'entretiennent aucune relation d'aucune sorte avec le patient et sont généralement des « victimes » occasionnelles du patient-source ne tirent strictement aucun avantage de l'exposition et sont par conséquent considérés comme des membres du public.

3.1 Contact a la sortie du patient :

Dès la sortie du patient de l'établissement hospitalier, les durées en heures de contact entre le patient et une personne du public suivant des distances de 1 et 0,5 m pour des contraintes de dose de 1 et 0,3 mSv.

Tableau 24: Durée en heures de contact possible en continu entre un patient et une personne du public (utilisation des transports en commun et fréquentation de lieu public), après administration de 4000 MBq d'iode 131 dans le cadre d'un traitement de cancer thyroïdien (hospitalisation de 2 jours).

Activité résiduelle (MBq)	Débit de dose à 1 m (µSv/h)	Contrainte de dose de 1 mSv distance 1 m	Contrainte de dose de 1 mSv distance 0,5 m	Contrainte de dose de 0,3 mSv distance 1 m	Contrainte de dose de 0,3 mSv Distance 0,5 m
100	5	Non atteint	79	100	17
200	10	160	29	35	7
400	20	61	13	16	3,7
600	30	38	9	10	2,5
800	40	27	7	7	1,9

Ce tableau montre que, quelle que soit la valeur de la contrainte de dose, il n'y a pas de recommandation particulière par rapport à la fréquentation de lieu public pour une durée inférieure à 2 heures.

Par contre, des recommandations sont à donner lors de contacts pro-longés en fonction du débit de dose ou de l'activité résiduelle. Ceci peut se rencontrer dans de nombreux cas l'utilisation de transport en commun pour de longues distances (train, car, avion) ou lors du suivi d'un spectacle ou d'une réunion d'une durée supérieure à 2 heures.

3.2 Duré d'application des instructions :

Tableau 25 : Débit de dose efficace à 1mètre de distance, activité (résiduelles) correspondantes estimées et périodes d'application des instructions.

Débit de dose efficace à 1 mètre de distance du patient [$\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ à 1 mètre]	Correspondant à une activité (résiduelle) estimée de *	Périodes d'application des instructions recommandées
< 40	< 800 MBq	3 semaines
< 20	< 400 MBq	2 semaines
< 10	< 200 MBq	1 semaine
< 5	< 100 MBq	4 jours
< 3	< 60 MBq	24 heures consécutives à l'administration

Conjoint :

Dans le *tableau suivant* est reporté le nombre de jours et de nuits de recommandations visant à limiter les contacts entre conjoints. Les recommandations pour la nuit sont de dormir à distance du conjoint dans des lits séparés. En l'absence de recommandation, la contribution nocturne représente approximativement 85 % de l'exposition totale du conjoint. La recommandation de dormir dans des lits séparés est bien plus efficace dans un but de radioprotection que la recommandation de limiter les contacts de jour. L'exposition totale peut atteindre 14 mSv dans le cas du traitement du cancer thyroïdien (800 MBq d'activité résiduelle) et une durée de recommandation de 27 jours pour se limiter à une contrainte de dose de 1 mSv. Alors que pour le traitement de l'hyperthyroïdie et la même activité résiduelle, l'exposition correspond à 7 mSv, et une durée de recommandation de 18 jours.

Tableau 26: Durée en jours de recommandation de limitation des contacts le jour et de lits séparés entre conjoints après administration d'une activité thérapeutique de 4000 MBq d'iode 131 dans le cadre d'un traitement de cancer thyroïdien (hospitalisation de 2 jours).

Activité résiduelle (MBq)	Débit de dose à 1 m (µSv/h)	Contrainte de dose de 1 mSv	Contrainte de dose de 3 mSv	Contrainte de dose de 5 mSv
100	5	2	aucune	aucune
200	10	11	aucune	aucune
400	20	20	8	3
600	30	24	13	7
800	40	27	16	11

Enfants :

Dans le tableau suivant est reporté le nombre de jours de restriction de contact entre le patient et ses enfants dans le cadre d'un traitement pour cancer thyroïdien et une contrainte de dose de 1 mSv. Les recommandations sont très contraignantes chez les enfants en bas âge (surtout entre 0 et 3 ans).

Alors qu'au-dessus de 6 ans, elles sont de courtes durées. En l'absence de recommandation, l'exposition totale peut atteindre 11 mSv dans le cas du traitement du cancer thyroïdien (800 MBq d'activité résiduelle) et une durée de recommandations de 25 jours pour se limiter à une contrainte de dose de 1 mSv chez l'enfant en bas âge (entre 0 et 3 ans). Alors que pour le traitement de l'hyperthyroïdie et la même activité résiduelle, l'exposition correspond à 6 mSv, et une durée de recommandations de 16 jours.

Tableau27 : Durée en jours de recommandation de limiter les contacts entre les enfants et un patient après administration d'une activité thérapeutique de 4000 MBq d'iode 131 dans le cadre d'un traitement de cancer thyroïdien (hospitalisation de 2 jours, contrainte de dose de 1 mSv)

Activité résiduelle (MBq)	Débit de dose à 1 m ($\mu\text{Sv/h}$)	Enfant de 0 à 3 ans	Enfant de 3 à 6 ans	Enfant supérieur à 6 ans
100	5	aucune	aucune	aucune
200	10	9	aucune	aucune
400	20	17	6	aucune
600	30	22	10	aucune
800	40	25	13	1

3.3 Duré d'arrêt de travail :

Dans le cas d'un patient traité pour un cancer thyroïdien. Ces résultats montrent que la durée d'arrêt de travail obtenue avec une contrainte de dose de 0,3 mSv est longue, et semble disproportionnée entre le coût social d'une telle mesure par rapport au risque radiobiologique supposé encouru par les populations.

Tableau 28: Durée en jours d'arrêt de travail (week-end compris) après administration d'une activité thérapeutique de 4000 MBq d'iode 131 dans le cadre d'un traitement de cancer thyroïdien (hospitalisation de 2 jours et reprise du travail le lendemain).

Activité résiduelle (MBq)	Débit de dose à 1 m ($\mu\text{Sv/h}$)	Contrainte de dose de 1 mSv Distance 2 m	Contrainte de dose de 1 mSv Distance 1 m	Contrainte de dose de 0,3 mSv Distance 2 m	Contrainte de dose de 0,3 mSv Distance 1 m
100	5	aucun	aucun	aucun	aucun
200	10	aucun	aucun	aucun	5
400	20	aucun	aucun	aucun	13
600	30	aucun	5	3	17
800	40	aucun	8	8	20

Approche Pratique

CHAPITRE 7 :

PARTIE PRATIQUE

**Patients
Matériel
&
Méthodes**

2. Patients, Matériel & Méthodes

Notre étude consiste à déterminer le débit de dose à la sortie, chez tous les patients hospitalisé pour une IRA thérapie dans le cadre traitement des cancers différenciés de la thyroïde au service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen, et ce, durant la période du 01/03/2016 au 30/05/2016

Dans notre série, les 102 patients reçoivent des médecins spécialistes en médecine nucléaire, des instructions de radioprotection avant la prise de l'iode 131

Les patients sont hospitalisés en chambre plombée, après sevrage en de 4 à 6 semaines d'hormones thyroïdiennes ou après injections de TSH recombinante.



Figure53 : Les patients rejoignent la chambre de l'hospitalisation

Le débit de dose est mesuré au 3eme jour après prise de gélule d'iode et avant la sortie à l'aide d'un radiamètre RadEye G20-10 à 1m de lit thyroïdien et au niveau de l'abdomen.



Figure 54 : RadEye G20-10

Radiomètres d'énergie 17 keV à 1,3 MeV

Les mesures sont réalisées au niveau du cou exprimant la fixation spécifique d'éventuels reliquats thyroïdiens. Un deuxième site de mesure est choisi au niveau de l'abdomen (vessie vide) pour rendre compte de l'activité non spécifique de l'iode.



Figure 55 : les mesures de fixation (thyroïde & abdomen)

Une évaluation de la préparation des patients et les mesures à prendre pendant et après l'hospitalisation grâce à un questionnaire en (Voir Annexe) transmis après la consultation du médecin le jour de l'hospitalisation

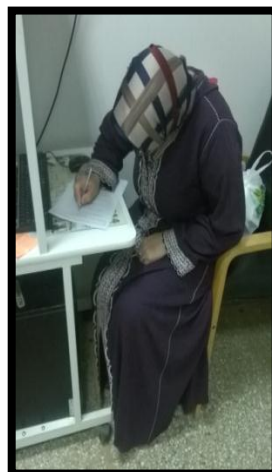


Figure 56 : évaluation

a- Critères d'inclusions

- Patient suivi CDT hospitalisé pour une IRAtérapie

b- Critères d'exclusions

- Absence information complémentaire sur le dossier
- Mauvaise préparation au traitement (arrêt tardif du traitement lévothyrox)
- Absence balayage corps entier post thérapeutique
- Surcharge iode médicamenteuse ou produit de contraste iodé
- Pathologie rénale ou incontinence

c- Sortie de l'étude

- Erreurs de mesure ou mesure manquante soit du lit thyroïdien soit de l'abdomen
- Non observance de traitement laxatif et de l'hydratation

d- Critères de jugement

- Connaissance sur les règles de radioprotection à la sortie
- Débit de dose de sortie

L'analyse statistique monovariée, hormis le calcul des paramètres descriptifs (dénombrements,...), consisté principalement en la recherche de lien (ANOVA) entre débit de dose mesuré au niveau de thyroïde et abdomen avec les facteurs la taille, IMC, TSH, la dose prescrite, l'âge, l'hydratation

Les études multivariées (recherchant par exemple les facteurs influençant sur la dose mesurée) ont été réalisées à l'aide de régressions.

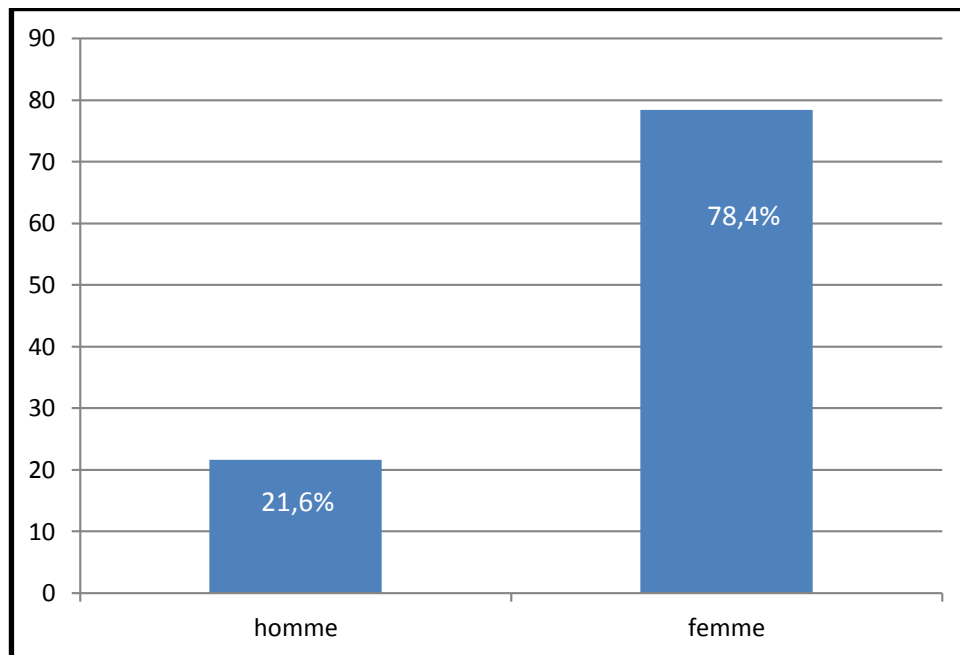
Le seuil de significativité standard ($P < 0.05$) a été utilisé.

Enfin, sur le plan informatique, c'est le logiciel SPSS et l'utilisation de l'Excel qui a servi pour les différents calculs statistiques.

Résultats & Discussion

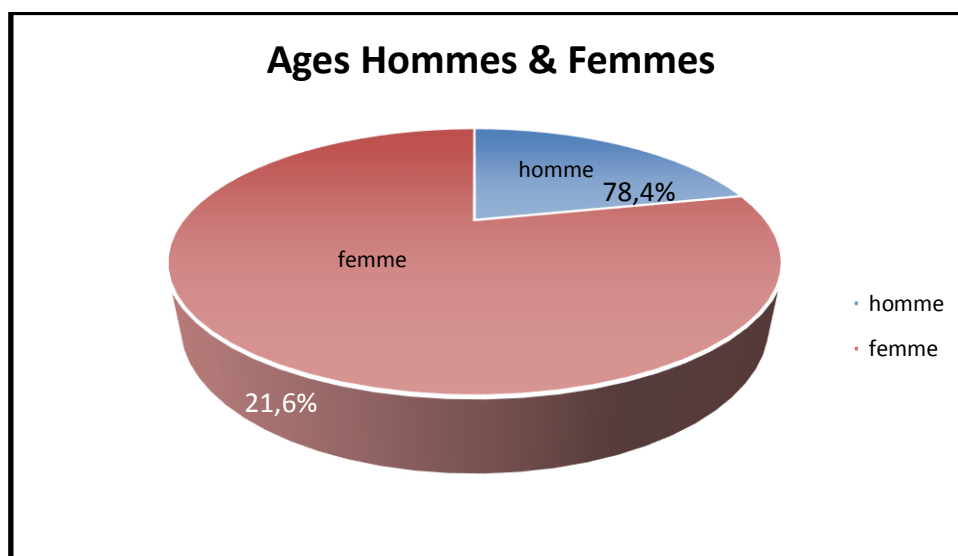
3. Résultats :

Notre série est constituée de 102 patients répartie en 22 hommes 80 femmes soit un ratio de 3.6 femme/homme



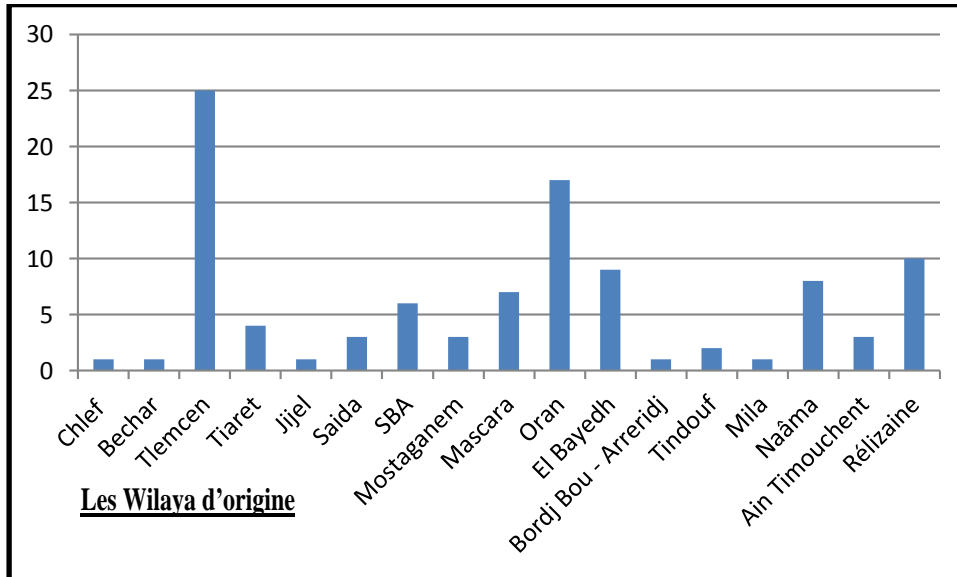
1. L'âge

L'âge moyen est de 47 ans avec un intervalle de 19 ans à 84 ans



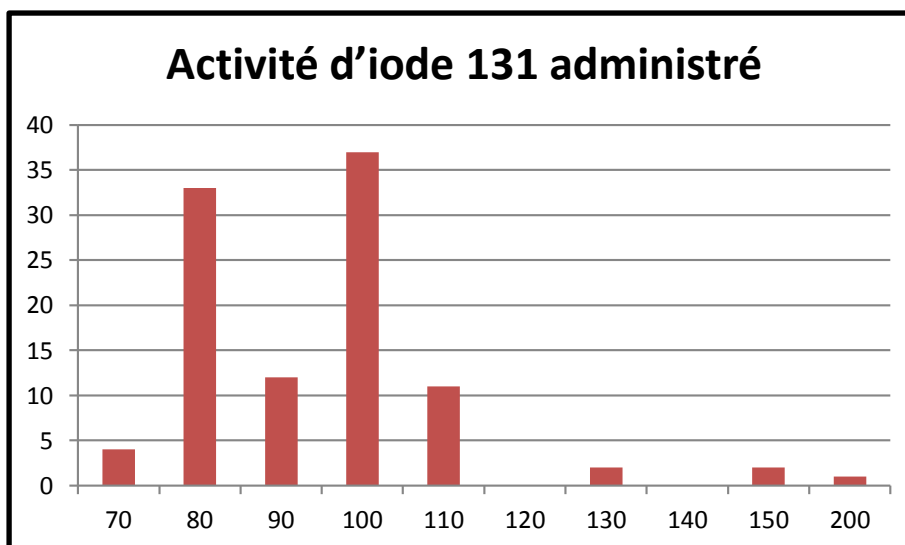
2. Les Wilaya d'origine

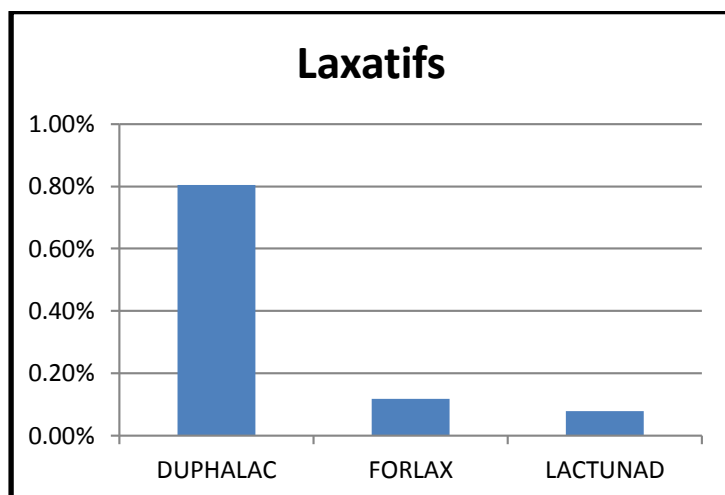
Représentée par le tableau suivant



Wilaya origine	2	8	13	14	18	20	22	27	29	31	32	34	37	43	45	46	48	Total
Fréquence	1	1	25	4	1	3	6	3	7	17	9	1	2	1	8	3	10	102
Pourcentage	1,0	1,0	24,5	3,9	1,0	2,9	5,9	2,9	6,9	16,7	8,8	1,0	2,0	1,0	7,8	2,9	9,8	100,0

3. Activité d'iode 131 administré :



4. Préparation de patient :**a) Laxatif :**

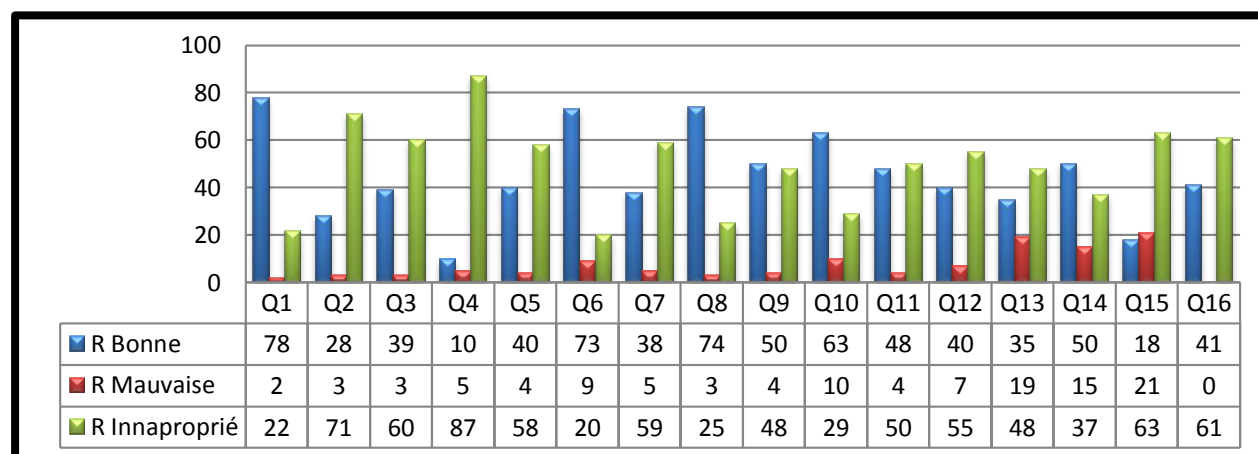
laxatif	Fréquence	Pourcentage
DUPHALAC	82	80,4%
FORLAX	12	11,8%
LACTUNAD	8	7,8%
Total	102	100%

b) Hydratation :

La prise d'eau est en moyenne de 6,699 Litres avec un intervalle entre 1,5 L et 25,5 L au cours des quatre jours de l'hospitalisation.

Nous avons évalué les réponses au questionnaire

R \ Q	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16
Bonne	78	28	39	10	40	73	38	74	50	63	48	40	35	50	18	41
Mauvaise	2	3	3	5	4	9	5	3	4	10	4	7	19	15	21	0
Inapproprié	22	71	60	87	58	20	59	25	48	29	50	55	48	37	63	61



1^{er} diagramme : évaluation du questionnaire

Nous avons enregistré les débits de dose chez 102 patients au moment de leur sortie.

Ces patients sont constitués de 22 hommes et de 80 femmes, avec une moyenne d'âge de 45 ans.

Les résultats obtenus sont exprimés sous forme d'un tableau qui affiche la répartition des débits de dose à une distance de 1m.

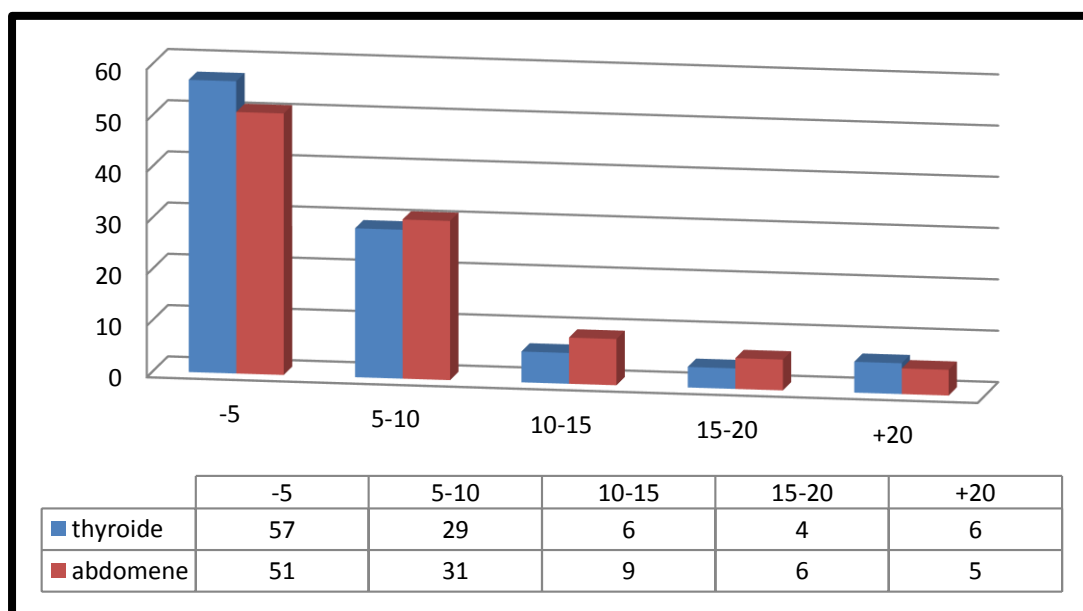
Tableau : Débits de dose mesuré à une distance de 1m

Dose Mesure	Thyroïde	Abdomen
-5	57	51
5-10	29	31
10-15	6	9
15-20	4	6
+20	6	5

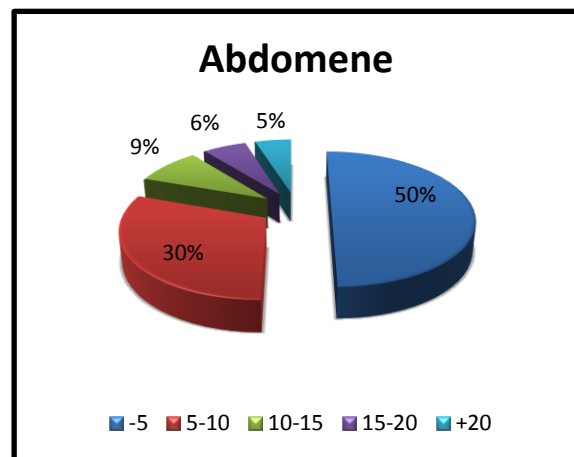
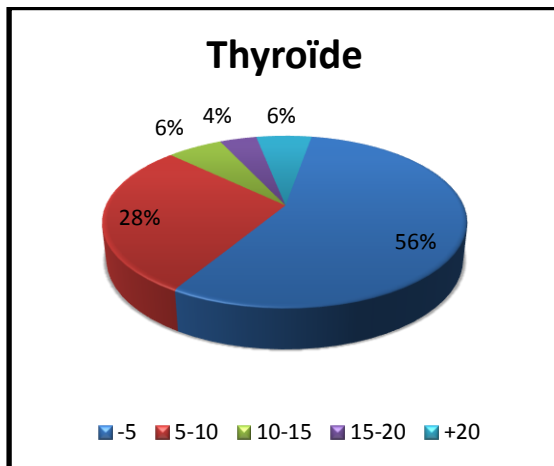
Les débits de dose sont exprimés en $\mu\text{Sv/h}$

Pour simplifier la lecture du tableau, nous avons représenté les résultats sous forme de diagrammes :

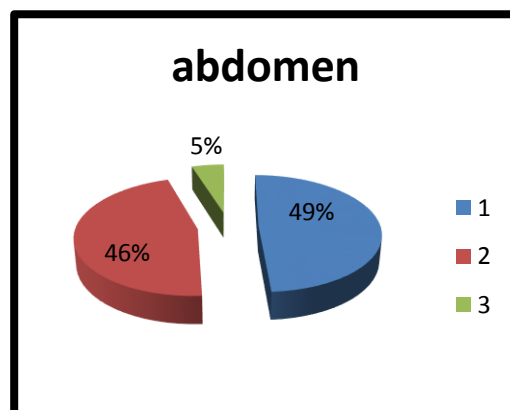
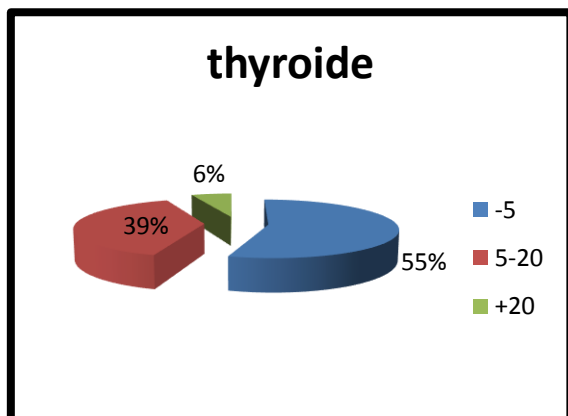
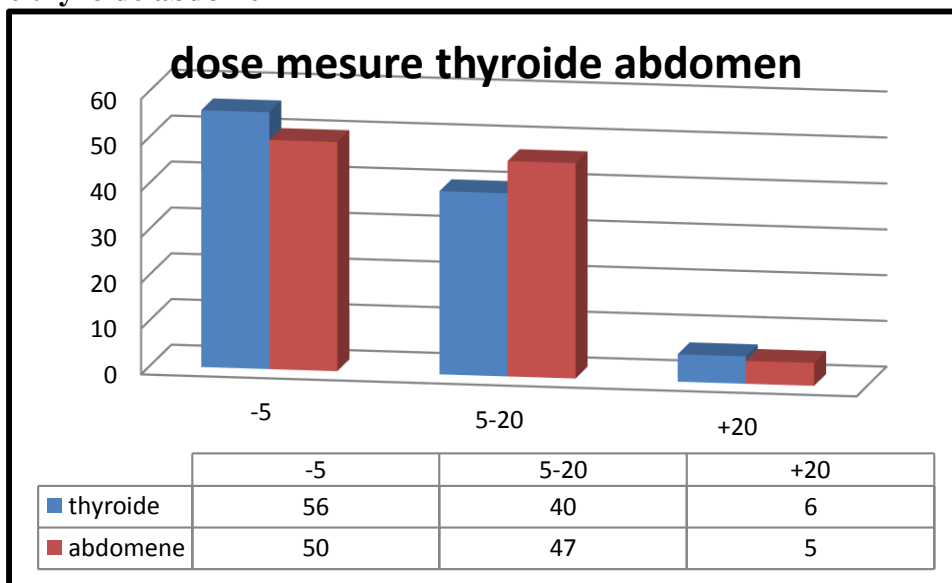
2^{er} diagramme : Répartition des débits de dose en $\mu\text{Sv/h}$



Pourcentage doses mesuré :

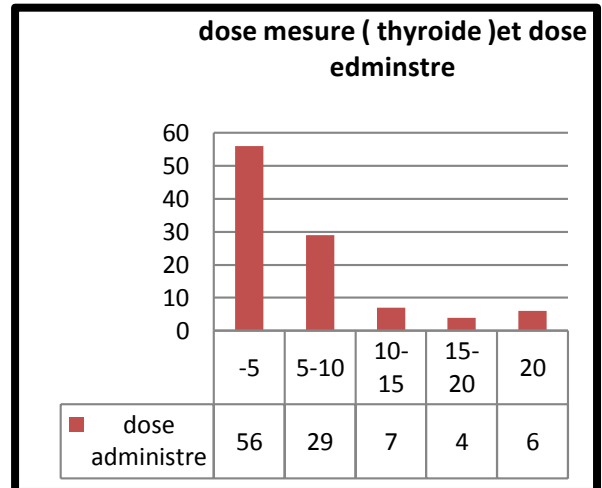
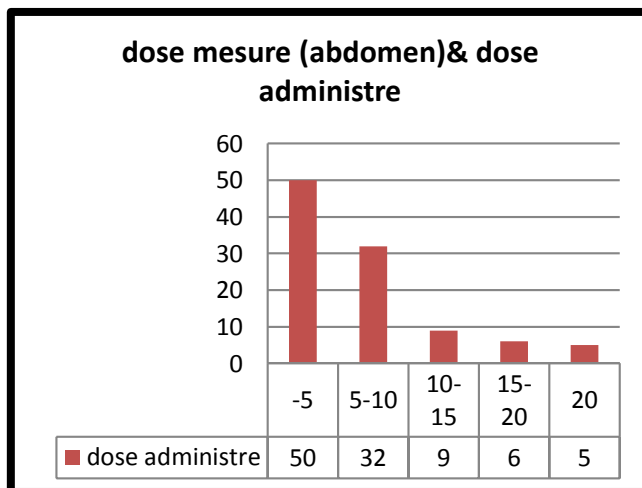


Dose mesure thyroïde abdomen



La dose mesurée via la dose prescrit

dose mesure	dose administre
-5	50
5-10	32
10-15	9
15-20	6
20	5



Facteurs influençant le débit de dose**ANOVA à 1 facteur**

		Somme des carrés	ddl	Moyenne des carrés	F
age	Inter-groupes	432,852	2	216,426	,857
	Intra-groupes	25009,462	99	252,621	
	Total	25442,314	101		
thyroïde	Inter-groupes	60,257	2	30,128	,323
	Intra-groupes	9220,517	99	93,137	
	Total	9280,774	101		
abdomene	Inter-groupes	20,885	2	10,443	,102
	Intra-groupes	10118,107	99	102,203	
	Total	10138,992	101		
HYD	Inter-groupes	5105,691	2	2552,846	7,087
	Intra-groupes	35663,617	99	360,239	
	Total	40769,309	101		
la dose prescrite	Inter-groupes	515,744	2	257,872	,750
	Intra-groupes	34043,135	99	343,870	
	Total	34558,879	101		

ANOVA à 1 facteur

		Signification
Age	Inter-groupes	,428
	Intra-groupes	
	Total	
Thyroïde	Inter-groupes	,724
	Intra-groupes	
	Total	
Abdomene	Inter-groupes	,903
	Intra-groupes	
	Total	
HYD	Inter-groupes	,001
	Intra-groupes	
	Total	
la dose prescrite	Inter-groupes	,475
	Intra-groupes	
	Total	

Analyse multi varié des facteurs influençant le débit dose**Au niveau lit Thyroïdien et l'Abdomen**

	POID	TAILLE	IMC	TSH	HTG	LA DOSE PRESCRITE	AGE	AGE1	THYROIDE	ABDOMENE	HYDRATATION
POID	1,0000	0,3282	0,7967	0,1078	-0,1130	0,0488	0,0533	0,1363	0,0971	0,0901	0,0527
TAILLE	0,3282	1,0000	-0,2644	0,3293	-0,0566	0,1801	-0,0664	-0,1900	0,0819	0,0744	0,1723
IMC	0,7967	-0,2644	1,0000	-0,1048	-0,0766	-0,0617	-0,0365	0,2465	0,0392	0,0355	-0,0266
TSH	0,1078	0,3293	-0,1048	1,0000	-0,0725	0,1161	0,0038	-0,2239	-0,1970	-0,1674	-0,1321
HTG	-0,1130	-0,0566	-0,0766	-0,0725	1,0000	0,1667	0,0258	-0,0173	-0,0084	-0,0193	-0,0216
LA DOSE PRESCRITE	0,0488	0,1801	-0,0617	0,1161	0,1667	1,0000	-0,0551	0,0830	0,1724	0,1717	-0,1105
AGE	0,0533	-0,0664	-0,0365	0,0038	0,0258	-0,0551	1,0000	0,0192	0,0462	0,0427	-0,0838
AGE1	0,1363	-0,1900	0,2465	-0,2239	-0,0173	0,0830	0,0192	1,0000	0,1543	0,1622	0,0684
THYROIDE	0,0971	0,0819	0,0392	-0,1970	-0,0084	0,1724	0,0462	0,1543	1,0000	0,9810	-0,0943
ABDOMENE	0,0901	0,0744	0,0355	-0,1674	-0,0193	0,1717	0,0427	0,1622	0,9810	1,0000	-0,1069
HYDRATATION	0,0527	0,1723	-0,0266	-0,1321	-0,0216	-0,1105	-0,0838	0,0684	-0,0943	-0,1069	1,0000

4- Discussion :

Malgré la courte durée de l'étude Analyse de notre série permet de constater les points suivant

Les femmes sont les plus touchées avec un ratio de 4, l'âge moyen rejoignant la littérature dans le changement de pic d'âge diagnostic vers 45 ans.

Un pourcentage de 75% de nos patients sont en dehors de la Wilaya de Tlemcen, ce la reflète le nombre important des malades qui prennent soit le transport public soit leurs véhicule pour rentrée à leurs domicile, avec une irradiation de l'entourage.

Tous les malades sont sous Laxatif et ils ont eu une séance d'information sur les règles de radioprotection à respecter à domicile, mais à travers le questionnaire nous avons constatés des réponses variables même erronées, car, soit ils ont des idées déjà prédéfinie soit par d'autre patient dans la salle d'attente, soit et surtout l'ignorance de traitement.

Seulement 5 patients soit 4,9% ont un débit dose $> 20\mu\text{Sv/hr}$ à la sortie de l'hospitalisation ; ces patient ont soit un gros reliquat thyroïdien (2 patients), une fixation des glandes salivaire importante (1 patient) ou une activité digestif importante (1 patient),

L'analyse mono variée a retrouvé la prise d'eau comme facteur influençant sur le taux de débit de dose, tandis que l'analyse multi variée a retrouvé que la thyroglobuline est un facteur influençant car il reflète la quantité de cellule thyroïdienne avec un $P= 0,0084 < 0,05$, un deuxième facteur influençant est IMC des patients avec un $P=0,0355 < 0,05$ reflétons la relation entre débit dose mesuré et masse corporelle



Conclusion

Conclusion :

L'IRA thérapie est un traitement essentielle de cancer thyroïdien, nécessite une préparation avant au moment et après hospitalisation, le respect des règle de radioprotection diminue largement effet secondaire de ce traitement à la fois sur le patient et pour le public notamment son entourage , cela peut ce faire par la mise en place d'une stratégie radioprotection ou le physicien médical occupe un rôle important dans la vérification de consigne donnée par les médecins dans la préparation des patient , dans la mesure de débit de dose et l'information des patients des règles de radioprotections.

Conclusion Général:

IRA thérapie est une pratique courante en médecine nucléaire, ce qui a amélioré de façon significative la prise en charge des cancers différenciés de la thyroïde.

Cette évolution thérapeutique et accompagnée d'une augmentation de l'exposition au rayonnement nécessite un accompagnement dans l'amélioration des pratiques de radioprotection.

A travers notre étude, nous avons montré l'apport de physicien médicale dans le respect des règle de radioprotection et de minimiser le risque d'exposition, Il est sollicité comme expert pour 'informer les patients, leur famille et leurs amis quant au comportement correct.

Nous vouons à travers ce présent mémoire qu'il soit un aide pour les médecins, les physiciens médicaux et toutes les personnes concernées directement ou indirectement par l'IRAthérapie de carcinome thyroïdien.

RESUMÉ :

Titre : La radioprotection lors de l'IRA thérapie à forte dose en cas du cancer différencié de la thyroïde

Mots clés : Cancer CDT – Thyroïde – IRA thérapie – Radioprotection – Débit de dose - Sortie.

Nous avons effectué une étude dosimétrique chez tous les patients qui ont bénéficié d'un traitement à forte dose d'iode 131, pour des cancers différenciés de la thyroïde, au service de Médecine Nucléaire du C.H.U. de Tlemcen, et ce, durant la période du 01/03/2016 au 30/05/2016.

La mesure du débit de dose s'est faite par le biais du RadEye G20-10, Radiomètres d'énergie 17 keV à 1,3 MeV, à une distance de : 1m. Cette dernière correspond généralement aux distances de contact de l'entourage proche du malade.

Après des études effectuées concernant le produit en question et son application médicale en IRA thérapie des patients et leur surveillance, il a été décidé, de ne faire que la mesure à la sortie, celle-ci est n'étant pas établie dans le protocole de sortie. Cependant, et à travers nos résultats, toutes anomalies observées ouvrent la porte à d'éventuels travaux afin d'énumérer tous les facteurs influençant, rejoignant ainsi la société savante de part et d'autre le monde dans la recherche dans la radioprotection.

N'est au moins, A l'issue de ces observations, nous avons émis quelques recommandations.

Recommandations

1. Recommandation d'état de jeun (24h à 4h min) avant la prise de la gélule ;
2. Recommandation de prise de boisson chaude avec la prise de la gélule ;
3. Recommandation de prise du déjeuner après la prise de la gélule (1h à 2h) ;
4. Recommandation d'activation des chimiorécepteurs et barorécepteurs: Un régime alimentaire adéquat : épicés et riche en produits de vinaigrai (cornichon, carottes,...), des bonbons acidulés pour créer une hyper salivation à sucer, de l'eau citronnée ou de la vitamine C a croqué (favorisent la production de salive par les glandes et limitent leur inflammation) ;
5. Recommandation d'activation des mécanorécepteurs: par une simple action mécanique tel que le gargarisme par solution a base de citron pressé, et/ou d'un produits pharmaceutique (utilisation du dentifrice, bain de bouche privilégié l'acidité,...), la mastication des gommes ou même des plantes naturel a des vertus thérapeutiques ;
6. Recommandations d'hyper hydratation (1,5 litre à 2 litres par 24h min) après 1h à 2h de la prise de la gélule, de mictions fréquentes (régularisé le pH intestinale et glorumulaire), de prises d'eau citronnée ;
7. Recommandation de prise de pansement gastrique adéquat (la dissolution des gélules l'I 131 se produit dans les 5 à 12 minutes et que la radioactivité se répartit de manière homogène sur la muqueuse gastrique or que le temps moyen de résidence dans l'estomac de 1 heures) ;
8. Recommandation de prises de laxatif (les quelques jours qui suivent le traitement afin de réduire l'exposition du patient au rayonnement résultant de fixations non spécifiques et de l'élimination par les organes excréteurs de l'iode 131) ;
9. Recommandation de l'unification des pratiques médicales ;
10. Recommandation de la communication inter et avec les patients ;
11. Recommandation de prise de transports individuelle;
12. La mesure systématique du débit de dose à la sortie des patients doit se faire automatiquement ;
13. La remise aux patients lettrés d'un document écrit de radioprotection ;
14. Un respect optimal des règles de radioprotection.

Recommandations Générales

Certaines exigences devraient être respectées à la sortie des patients hospitalisés. Le responsable est tenu de veiller à les mesures de dose appropriées soient effectuées, des instructions soient données aux patients, oralement et par écrit, des renseignements soient pris sur la situation au domicile du patient.

Le médecin sous la responsabilité duquel s'effectue le traitement doit veiller à ce que Des instructions tant orales qu'écrites soient données au patient ou à son tuteur légal avant le traitement. Il doit expliquer

L'importance du respect des instructions dont il doit discuter en détail avec le patient. Cette procédure doit également être consignée dans le dossier médical du patient

Si les personnes respectent les instructions recommandées, les doses dépasseront rarement 1mSv sur l'ensemble de la période consécutive à la sortie.

GLOSSAIRE

Alma Ata : Almaty, anciennement Alma-Ata, Ville du Kazakhstan, au Sud du lac Balkhach.

ASN : L'Autorité de sûreté nucléaire, est en France l'entité qui assure les missions, au nom de l'État, de contrôle de la sûreté nucléaire, de la radioprotection en France (travailleurs du nucléaire, environnement, populations locales) et de l'information des citoyens « pour protéger les travailleurs, les patients, le public et l'environnement des risques liés aux activités nucléaires ». En 1991 l'ASN comprend la DSIN et dans les régions les Divisions des installations nucléaires (DIN) placées au sein des Directions régionales de l'industrie, de la recherche et de l'environnement (DIREN depuis devenue DREAL). En 2006, elle est devenue une autorité administrative indépendante française (AAI).

L'ASN est à l'origine de la création de l'Association des autorités de sûreté nucléaire des pays d'Europe de l'Ouest (WENRA), qui regroupe 17 pays européens.

Biodisponibilité : Se définit comme étant la **fraction** de la dose administré qui atteint la circulation générale et la **vitesse** à laquelle elle l'atteint.

CAS : Numéro attribué par le Chemical Abstracts Service, une division de l'American Chemical Society pour désigner une substance chimique.

Contraintes de dose : Sont des plafonds utilisés aux fins d'optimisation. Ce sont des prévisions indicatives qui sont supposées ne pas être dépassées et non des limites de dose légales.

Crétinisme : Sans iode, la glande thyroïde ne fonctionne pas correctement On peut faire alors une insuffisance thyroïdienne. Dans les Alpes et les régions éloignées de la mer, où l'iode est rare, de nombreux malades souffraient de cette insuffisance thyroïdienne" avec un goitre. On pouvait sans traitement approprié voir un ralentissement important des facultés intellectuelles et cette maladie a été alors appelée « crétinisme ». Diderot est le premier à consigner le nom de « crétin » dans son encyclopédie raisonnée des sciences, des arts et des métiers (1754) d'où le nom de « crétin des Alpes » repris par entre autres Hergé à travers les paroles du capitaine Haddock. Sans iode, pas de vie.

EINECS: (European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances)

Inventaire des substances chimiques "existantes" commercialisées sur le marché européen entre le 1er janvier 1971 et le 18 septembre 1981. La liste des substances chimiques "nouvelles" introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 est l'ELINCS (European List of Notified Chemical Substances). Ces deux listes sont publiées par la Commission Européenne. Le numéro d'identification à

7 chiffres, (numéro EC) est du type XXX-XXX-X. Ce numéro est à ne pas confondre avec le numéro d'index de l'annexe I de la directive 67/548/EEC qui est du type XXX-XXX-XX-X.

Exothermique : Qui s'accompagne d'un dégagement de chaleur.

Groupement prosthétique : Désigne ainsi toute molécule non protéique liée à une protéine pour lui permettre de fonctionner. Par exemple : l'hème, une coenzyme.

Hiroshima : Ville du Japon (Honshu), sur la mer Intérieure. Les Américains y lancèrent, le 6 août 1945, la première bombe atomique, qui fit environ 140 000 victimes (décédées en 1945) ;

IARC: (International Agency for Research on Cancer) Sigle anglais dont l'équivalent français est le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) ;

INSP : Institut National de Santé Publique : selon le journal officiel de la république Algérienne est depuis le 2 janvier 1993, le nouveau décret portant réorganisation de l'INSP a été promulgué faisant de l'INSP un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale de l'autonomie financière, placé sous la tutelle du Ministère de la Santé et ayant pour objet de réaliser des travaux d'étude et de recherche en santé publique permettant de fournir au ministère de tutelle, les instruments scientifiques et techniques nécessaires au développement des programmes d'action sanitaire et de promotion de la santé publique et à leur coordination intra et intersectorielle.

Isobariques : Se dit de noyaux ayant même nombre de masse mais des numéros atomiques différents ;

Isométriques : Ils ont la même formule brute, mais des formules développées différentes

Laxatif : Accélèrent et facilitent l'évacuation des selles en augmentant par suite d'une action locale le péristaltisme intestinal et/ou en ramollissant le contenu de l'intestin; agissant sur le muscle lisse par le biais du mucilage sur le péristaltisme intestinal provoquant un effet laxatif lubrifiant (mécanique);

Nagasaki : Ville du Japon (Kyushu) ; Temples fondés au XVIIe s. La ville fut détruite par la deuxième bombe atomique lancée par les Américains le 9 août 1945, qui fit environ 70 000 victimes (décédées en 1945).

Notion de clairance : La clairance est un paramètre qui permet de quantifier l'aptitude de l'organisme à éliminer une substance ; elle établit une relation mathématique entre la concentration de la substance (Dans le plasma) et la quantité éliminée par unité de temps, soit:

$$\text{Quantité éliminée par minute} = \text{clairance} \times \text{concentration plasmatique}$$

Elle s'exprime en volume de plasma totalement épuré par unité de temps. La clairance peut être exprimée en fonction de l'organe éliminateur considéré : clairance rénale, clairance hépatique, etc., ou en terme de clairance totale : celle-ci est la somme des clairances partielles.

La clairance dépend du **débit sanguin**, de l'**activité enzymatique**, du **pourcentage de fixation de la drogue aux protéines sanguines**.

Pectoral : Employé au cours du traitement des affections pulmonaires.;

SLC : Les transporteurs, les antiporteurs ainsi que les transporteurs passifs sont regroupés dans la superfamille SLC pour « SoLute Carrier ». La famille SLC comprend 55 familles géniques de transporteurs classifiés selon leur identité de séquence. Ceci représente environ 300 membres. Les substrats transportés incluent notamment des cations et anions inorganiques (ex. H^+ , HCO_3^- , Cl^- , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , etc.), des métabolites énergétiques tels que les acides aminés, des oligopeptides, du glucose et d'autres sucres. La famille SLC5 comprend plus de 230 gènes dans les génomes bactériens et animaux. Comme tous les membres de la superfamille SLC, les gènes qui appartiennent à la famille SLC5 ont été groupés par l'homologie de séquence qu'ils partagent entre eux.

ANNEXE

ND :

Poids :

Taille :

Nom & Prénom :

Date

Questionnaire

1. Quel est le but du traitement ? Pourquoi vous êtes là ?
2. Pouvez-vous nous expliquer le déroulement de votre traitement ?
3. Qu'avez-vous retenu des consignes de médecin ?
4. Quesque vous avez compris ?
5. Quel est l'intérêt de votre isolement ?
6. Aujourd'hui, dans quel état d'esprit êtes-vous vis-à-vis de votre traitement ?
7. Quelle sont les précautions la plus importante à prendre?
8. Que faire en cas de contact avec des femmes enceintes ?

9. Quel est le risque d'avoir une grossesse ?

10. Pouvez-vous toujours voir vos enfants et en occuper ?

11. Que faire avec les très jeunes enfants ?

12. Quel quantité d'eau prise au cours de l'hospitalisation ?

13. Pouvez-vous recevoir des visites à votre domicile ?

14. Pouvez-vous vous rendre au travail ?

15. Que faire pour les couverts, la vaisselle, les draps, etc... ?

16. Quel type de laxatif prenez-vous pendant l'hospitalisation ?

Références Bibliographiques

RÉFÉRENCE

1. Le point sur l'imagerie médicale, Science & Vie n° 1042, juillet 2004, p.104 ;
2. Un faisceau d'ultrasons pour construire une image, La Recherche n°378, septembre 200 ;
3. C. Ray et J.-C. Poizat, La physique par les objets quotidiens : 2ème édition augmentée, Belin, 2014 ;
4. P. Radvanyi, Les Curie – Pionniers de l'atome, Belin, 2005 ;
5. J.-M. Courty et E. Kierlik, La physique surprise, Belin, 2006 ;
6. D. Le Bihan, Le cerveau de cristal, Odile Jacob, 2012 ;
7. <http://www.scopeonline.co.uk/pages/articles/medphys/medphys1.shtml>;
8. **Zitouni Messaoud & col** (2014) : Plan National Cancer 2015-2019 Nouvelle vision stratégique centrée sur le malade, Comité National Chargé du Suivi de la Lutte contre le Cancer Arrêté Ministériel du 24 Mars 2014, Edition & Publication – ANDS, Pages : 178 ;
9. **Zitouni Messaoud & col** (2014) : Plan Cancer Algérie 2015-2019 Engagement solennel au plus haut niveau de l'état qui fait du cancer une priorité nationale, Pages : 28 ;
10. **POTDEVIN-VERDIER Jeany** (2013) : Évaluation Des Pratiques Professionnelles En Radiopharmacie Et Amélioration De La Sécurité Du Médicament Radiopharmaceutique Au Chr De Metz-Thionville, UNIVERSITÉ DE LORRAINE Pages : 187 ;
11. **Légifrance** (2013) : le service public de la diffusion du droit. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.
<http://www.legifrance.gouv.fr>;
12. **Légifrance** (2013): le service public de la diffusion du droit. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. <http://www.legifrance.gouv.fr>;
13. **Haute Autorité de Santé (HAS)** (2011) : Manuel de certification des établissements de santé, p112. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_968214/fr/les-etapes-de-la-procedure-de-certification ;
14. **ZIMMERMANN R.** (2006) : La médecine nucléaire, la radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie. Les Ulis : EDP Sciences, p171 ;
15. **RUBINSTEIN M., LAURENT E., STEGEN M.** (2000) : Médecine Nucléaire : manuel pratique. 1ère éd. Bruxelles : De Boeck Université, p 182 ;
16. **WAGNER H.N., SZABO Z., BUCHANAN J.W.** (1995): Principles of nuclear medicine. 2^e ed. Philadelphia : Saunders, p1254 ;
17. Société Française de Médecine Nucléaire et d'imagerie moléculaire (**SFMN**), Syndicat National de Médecine Nucléaire (**SNMN**), Collège National des Enseignants de Biophysique et de médecine Nucléaire (**CEBMN**), Association Nationale Assistants et des Internes en Médecine

- Nucléaire (ANAIMEN). (2012) : Livre Blanc de la médecine nucléaire. *Médecine Nucléaire*, p. 36,700-716 ;
18. **Encyclopédie Larousse Médical**. (2013) : Définition du terme « scintigraphie », Encyclopédie Larousse <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/scintigraphie/16012>;
 19. **MORETTI J.-L., WEINMANN P., TAMGAC F., RIGO P.** (2004) : Imagerie fonctionnelle par positon en oncologie nucléaire. France : Springer, p182 ;
 20. **Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN)** (2013) : Définition de la radiothérapie interne vectorisée, l'ASN - lexique. <http://www.asn.fr>;
 21. **Maria Eugenia Juárez Ugarte** (2010) : Transport d'iode par le transporteur de sodium/acide monocarboxylique SMCT1, Université de Montréal Département de Physiologie Faculté de Médecine, Pages : 125 ;
 22. **Guigues et Gustave** (1868) : de l'action physiologique et thérapeutique de l'iode, Pages : 41, www.bium.univ-paris5.fr/histmed/medica/cote?TPAR1868x044;
 23. **Hirayama H. & col** (2005): The EGS5 Code System. SLAC-R-730 and KEK Report 2005-8;
 24. **Rodolphe Antoni et Laurent Bourgois** (2013) : Physique appliquée à l'exposition externe Dosimétrie et radioprotection, éd : Springer, Pages : 479, p : 156 ;
 25. **BONARDEL Gérald** (2014) : RADIOPROTECTION EN MEDECINE NUCLEAIRE: Pourquoi et comment faire mieux? , Pages : 50, P : 42, Services de médecine nucléaire Centre Cardiologique du Nord Hôpital Delafontaine Saint-Denis ;
 26. **COMET Michel & VIDAL Michel** (1998) : RADIOPHARMACEUTIQUES chimie des radiotraceurs et applications biologiques, ed PUG, pages 744, P : 109 ;
 27. **GUETAT Philippe & col** (2004) : IODES RADIOACTIFS ET IMPACTS ENVIRONNEMENTAL ET SANITAIRE - étude bibliographique et quantification – RAPPORT CEA-R-6065, I S S N 0 4 2 9 - 3 4 6 0, pages : 98, P: 11 ;
 28. **Perrin M.L. & col** (2001) : FICHE RADIONUCLEIDE I₁₃₁ département de Protection de la santé CELLULE MEDICO-SANITAIRE de l'Homme et de Dosimétrie, IPSN,
 29. **Tomislav Meštrović M., DM, PhD** (2015) : Radio-iode, [http://www.news-medical.net/health/Radioiodine-Production-\(French\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Radioiodine-Production-(French).aspx);
 30. <http://www.docteur-guerre.com/pathologies/iode131/radioactif-thyroide.html>;
 31. **LECLERE J. & col** (2001): LA THYROIDE des concepts à la pratique Clinique, 2ème ED ELSEVIER, Pages : 628, P : 335, 337 ;
 32. **Paolo Scampa** (2008) : L'iode 131. Association internationale pour la protection contre les rayons ionisants, l'AIPRI. www.aipri.blogspot.com;

33. **DELIGNE Jean- Michel & col** (2009) : Radioprotection Radionucléide l'Iode 131, 3^{éd} IRSN, ED 4300, Pages : 12, P : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ;
34. **Gay-Lussac M.** (1815): A memoir on Iodine, The Annals of philosophy, vol. 5, éd HARVARD COLLEGE LIBRARY, Pages: 508, P: 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109;
35. **Paul Arnaud & col** (2004) : Chimie Organique 1^{er} cycle/Licence, PCEM, Pharmacie, Cours, QCM et applications, Dunod, 710 p ;
36. <http://www.chimix.com/an13/bts13/imrt3.html>;
37. **Richard J & col** (2011) : Radiopharmaceuticals in Nucléaire Pharmacy and Nucléaire Medecine, 3^{ème} éd APGA (American Pharmacist Association), Pages: 750, P: 207, 208; 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, / 445, 446, 447, 448, 449, / 451, 453;
38. **Vital Durand D. & col** (2016): DOROSZ Guide pratique des Médicaments, 35^e éd MALOINE, Pages : 1950, P : 810, 811 ;
39. **Bussière F.** (2005) : Guide pour la rédaction de protocoles de traitement par iode 131 et de suivi des cancers thyroïdiens papillaires et vésiculaires, Pages : 19, P : 6, www.sfbmn.org;
40. **HUSSON Marie Caroline & col** (2005) : Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique, 2^{ème} éd Dossier du CNHIM 2005 Tome XXVI, n° 4-5, Pages : 241, P : 88,89,
41. **Département fédéral de l'intérieur (Suisse)**,« *Ordonnance sur l'utilisation des sources radioactives non scellées - Art. 37* » , sur admin.ch,21 novembre 1997 (2015) ;
42. **Département fédéral de l'intérieur (Suisse)**,« *Ordonnance sur l'utilisation des sources radioactives non scellées - Annexe 5* » , sur admin.ch,21 novembre 1997 (2015) ;
43. Conseil Supérieur d'Hygiène Recommandations en matière de thérapie au moyen de radionucléides sous forme non scellée www.SPF.fr ;
44. **JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE** (2016): du 27 Moharram 1437 correspondant au 10 novembre 2015 relatif à la surveillance médicale des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 24, Pages : 24, P: 20 ;
45. **Montbéliard** 2007 : Produit par l'INRS, la Communauté de l'agglomération du pays de Montbéliard et le pavillon des Sciences de Franche Comté, <http://www.vous-avez-dit-radioprotection.fr>;
46. **Commission canadienne de sûreté nucléaire (CCSN)** (2012) : Introduction à la dosimétrie Ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux, Pages : 44, Publié par la Commission canadienne de sûreté nucléaire (CCSN), Numéro de catalogue de la CCSN : INFO-0827 ;

47. **Recommandations de l'HAS** (2010) : « cancer différenciés de la thyroïde » Interprétation des images scintigraphiques ;
48. **Leboulleux** (session 2013/2014) : Cours « cancers différenciés de la thyroïde » DES de Médecine Nucléaire ;
49. **LUPORSI Marie** (2014) : Médecine Nucléaire et suivi des cancers thyroïdiens différenciés, Service de Médecine Nucléaire du CHU de Nancy.
50. **Leboulleux S. et col.** (2014): Mise au point Cancers de la thyroïde et traitement par iode 131 ;
51. Thyroid cancer and administration of radioactive iodine, *Médecine Nucléaire* 38 (2014) 172–178;
52. **COMET Michel & VIDAL Michel** (1998) : RADIOPHARMACEUTIQUES chimie des radiotraceurs et applications biologiques, ed PUG, pages 744, P : 109 ;
53. **Perrin M.L. & col** (2001) : FICHE RADIONUCLEIDE I₁₃₁ département de Protection de la santé CELLULE MEDICO-SANITAIRE de l'Homme et de Dosimétrie, IPSN ;
54. <http://www.docteur-guerre.com/pathologies/iode131/radioactif-thyroide.html>;
55. **Le Guen B et Hémidy PY** (2002) : Iodes radioactifs. Toxicologie-Pathologie professionnelle, Encycl Méd Chir Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, n°16-002-J-10, 2002, Pages : 12, p : 1, 2, 3, 4, 5, 6.
56. **LECLERE J. & col** (2001): LA THYROÏDE des concepts à la pratique Clinique, 2ème ED ELSEVIER, Pages : 628, P : 335, 337 ;
57. **DELIGNE Jean- Michel & col** (2009) : Radioprotection Radionucléide l'Iode 131, 3éd IRSN, ED 4300, Pages : 12, P : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ;
58. **CARPENET Hélène** (2009) : Diagnostic et Thérapie des Pathologies Thyroïdiennes en médecines nucléaires, éd Actualités pharmaceutiques hospitalières n°9, Pages 7, P : 2 ;
59. <http://www.chimix.com/an13/bts13/imrt3.html>;
60. **Schlumberger M., Lumbroso J.** (2014) : Iode 131 et cancer de la thyroïde : un hommage au Professeur Maurice Tubiana ; Pages : 5, P : 165, 166, 167, 168, 169,
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2014.03.005>;
61. **Marie Caroline HUSSON & col** (2005) : Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique, 2ème éd Dossier du CNHIM 2005 Tome XXVI, n° 4-5, Pages : 241, P : 88,89,
62. **ZORKANI Youssef** (2010) : La radioprotection lors de l'irathérapie forte dose cas du cancer différencié de la thyroïde ; THESE N°: 245, UNIVERSITE MOHAMMED V FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT ;
63. **BABA AHMED A.** (2014): cours de composé radiopharmaceutique, UNIVERSITÉ ABOU BAKER ABDELKAIDE FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE Tlemcen, Algérie ;

64. **International commission on radiological protection (ICRP)**. Limits for intakes of radionuclides by workers. ICRP Publication 30. Oxford : Pergamon press, 1979 ;
65. **International commission on radiological protection (ICRP)**. Age dependent doses to members of the public from intake of radionuclides. ICRP Publication 56 Part 1. Oxford : Pergamon press, 1989 ;
66. **Rabiant J. et col** (2008) : annales pharmaceutiques français, volume 66, Pages : 45,49, éd Board ;
67. **HAS** (2009) : COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique ;
68. **André** (2007) : Intérêt de l'évaluation de l'iodurie, Medi Prevent ;
69. **Cotton F. A. et Wilkinson G.** (1988): Advanced Inorganic Chemistry , 5e édition, John Wiley & Sons ;
70. **Phyllis A. Lyday** (2005): Iodine and Iodine Compounds, dans Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim;
71. **Dana Hartl, et all** : chirurgie thyroïdienne de Gustave Roussy ;
72. **GUIDE** (2013): Les traitements des cancers de la thyroïde ;
73. **Aubéne Léger** : Pathologie Thyroïdienne (diagnostic et traitement) 4^{ème} éd, p1 sur 225p ;
74. **BOUKLIKHA CHOAYB** (2014) : Mémoire pour l'obtention de Diplôme du Doctorat en Médecine Cancer de la thyroïde Présenté, p5 ;6/48 ;
75. **BROUET Coralie** (2011) : Les pathologies thyroïdiennes : enquêtes sur le ressenti des patients, p5 ;6 /151 ;
76. **Tavergnier Christelle** (2013) : Thèse ; étude pronostique des nodules thyroïdiens de Cytologie indéterminée a suspecte, p30/165 ;
77. **Jean-Louis** (2010) : Les maladies de la thyroïde, p3/17 ;
78. **LE CORROLLER** : Hormonologie-Reproduction – Anatomie de la thyroïde et des parathyroïdes, p3/12 ;
79. **Sophie Fauconnier** : Thèse, Doctorat En Médecine Diplôme D'état ; Etude de 201 cas de cancers de la thyroïde en Corse entre 1985 et 2006 ;
80. **Schlumberger M.** (2007) : Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde, Encyclopédie Orphanet ;
81. **Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B.** (2007) : Cancer Médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet ;
82. **Ligue Nationale contre le Cancer** (2010) : Le cancer de la thyroïde, p19 ; 20 ; 21 sur 32 page ;

83. **Antonia Pérez-Martin** : Physiologie de la glande thyroïde ; MCU-PH ; Département de Physiologie - Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes ; Service d'Exploration et Médecine Vasculaire – Pr Dauzat - CHU de Nîmes ;
84. **Geneviève Durand, Jean-Louis Beaudeau** Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives ; 2eme ed ; p463 sur60 ;
85. **PHILIPPE BOUCHARD** (2001): ENDOCRINOLOGIE ; 1^{er} ed ; P232/233 sur 518 ;
86. [Http://www.chups.jussieu.fr/](http://www.chups.jussieu.fr/);
87. **Léger Aubène.** (1990): La pathologie thyroïdienne : diagnostic et traitement. Médecine-Sciences. Flammarion ;
88. **Bénédicte GABORIT** (2014) : HORMONOLOGIE-REPRODUCTION – Action physiologique des hormones thyroïdiennes ; NGUYEN Aude L3.Hormonologie-Reproduction. Relecteur 9. 3p 4 p/12 pages ;
89. **William Ganong** (2005) : Physiologie médicale ; 2eme ed, p 303/848 ;
90. **Christian Moussard** (2005) : Biologie moléculaire. Biochimie des communications cellulaires ; p184/283 ;
91. **Jean Tramalloni & col** : Echographie de la thyroïde ; 2eme éd ; p17/10222.
92. [Http://www.mediamed.org/](http://www.mediamed.org/);
93. **André Aurengo** (2005) : A la découverte de la thyroïde, pages : 7, P : 1,5, www.chups.jussieu.fr/polys/histoire.../histoiredelathyroide/histthyrotxt.pdf;
94. **Schlumberger Martin** (2007) : Le cancer de la thyroïde édition Nucléon N, Pages : 24, P : 9;
95. [Louis Lude : Histoire de la famille Lude](#). Op. cit, s. 44, s. 53, s. 39, p. 304, 619 ;
96. **LINNIGER-GOUMAZ M.**, (1989) : De l'éradication du crétinisme et autres phénomènes remarquables, tels qu'on peut les observer dans la région des alpes pennines, Montreux, Editions de l'Aire ;
97. **PRETELL O.** (1982) : Estado del bocio endémico en Perú Washington DC 20037, Organisation Americana de la salud ;
98. **AEV** (1954) : Santé Publique 5710 – 2 / 5, lettre du médecin de district de Viège du 24.05. ;
99. **AEV** Santé Publique 5710 – 2 / 4, p. 22 ;
100. [Louis Lude : Histoire de la famille Lude](#). Préface de Le Roy Ladurie E., Op., cit. s.65, p.16, 19 ;
101. http://unm.lf1.cuni.cz/vyuka/nuclear_medicine_jwfrank.pdf;
102. www.umich.edu/.../Sorenson_chpt-16.pdf;
103. <http://www.uwlax.edu/Health-Professions/Nuclear-Medicine-Technology/>;
104. <http://interactive.snm.org/docs/whatisnucmed.pdf>;

105. <http://www.nupecc.org/pub/npmed2014.pdf>;
106. **DELIGNE Jean- Michel & col** (2009) : Radioprotection Radionucléide l'Iode 131, 3^{éd} IRSN, ED 4300, Pages : 12, P : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ;
107. **CARPENET Hélène** (2009) : Diagnostic et Thérapie des Pathologies Thyroïdiennes en médecines nucléaires, éd Actualités pharmaceutiques hospitalières n°9, Pages 7, P : 2 ;
108. **LECLERE J. & col** (2001): LA THYROÏDE des concepts à la pratique Clinique, 2^{ème} ED ELSEVIER, Pages : 628, P : 335, 337 ;
109. **Bussière F.** (2005) : Guide pour la rédaction de protocoles de traitement par iode 131 et de suivi des cancers thyroïdiens papillaires et vésiculaires, Pages : 19, P : 6, www.sfbmn.org;
110. **HUSSON Marie Caroline & col** (2005) : Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique, 2^{ème} éd Dossier du CNHIM 2005 Tome XXVI, n° 4-5, Pages : 241, P : 88, 89,
111. **Tortora G.J. & Derrickson B.** (2010) : manuel d'anatomie et de physiologie humaines, 4^{ème} ed de doeck Pages 658, P : 318-333,471-493, 518-537 ;
112. **MARIEB Elaine N** (2005) : anatomie et physiologie humaine, 6^{ème} Ed PEARSON EDUCATION, PAGES : 1309,
113. **LODISH & coll** (1997) : biologie moléculaire de la cellule, ed de boeck, Pages : 1467 ;
114. **Rolando Geiser,** (2007) : constipation, ed d-inside, Pages :7, Dr. sc. nat. Rolando Geiser, responsable du servicescientifique/trad: mh/cs ;
115. **MEDJOUR A.** (2015) : Cours de pharmacologie 3^{ème} Année Biochimie, licence LMD Université D'El-Oued Pages : 26 ;
116. **François Pillon** (2010): Savoir conseiller les laxatifs à l'officine, Actualités pharmaceutiques • n° 492 • Pages : 13 ;
117. **Djellouli .S** (2013) : Laxatifs, Université Saad Dahleb de Blida Département de pharmacie Cours de pharmacologie de 4^{ème} année Pages : 20 ;
118. **Philippe Lechat** (2006-2007) : Université Pierre et Marie Curie Pharmacologie Niveau DCEM1, Faculté de médecine pierre et merie curie, Pages 349 ;
119. **Jacques DANGOUMAU & col** (2006) : P H A R M A C O L O G I E G E N E R A L E, 3^{ème} trimestre 2006, Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2, www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr;
120. **Myriem Boufraqueh** (2011) : Implication des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans la radiocarcinogénèse thyroïdienne, SIGNALISATION ET RESEAUX INTEGRATIFS EN BIOLOGIE, UNIVERSITE PARIS XI FACULTE DE MEDECINE PARIS SUD, Pages 190 ;
121. Le traitement médical des hémorroïdes groupe hospitalier Paris Saint-Joseph ;

122. **Antonia Pérez-Martin** : Physiologie de la glande thyroïde MCU-PH, PCEM2 – MI6 – Régulation hormonale et Chronobiologie – Physiologie des hormones – Physiologie de la glande thyroïde Année 2006-2007, Département de Physiologie - Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes Service d'Exploration et Médecine Vasculaire – Pr Dauzat - CHU de Nîmes, Pages 9 ;
123. <http://www.biophytiro.unice.fr/tiro/projets>;
124. **Perron, B., Rodriguez, A. M., Leblanc, G., and Pourcher, T** (2001): Cloning of the mouse Sodium Iodide Symporter (mNIS) and its expression in the mammary gland and other tissues. *J. Endocrinol*, 170: 185-196;
125. **Dayem, M., & col** (2008): Comparison of expressed human and mouse sodium/iodide symporters reveals differences in transport properties and subcellular localization. *J Endocrinol*, 197: 95-109;
126. **Peyrottes, I., & col** (2008): Immunoanalysis Indicates that the Sodium Iodide Symporter is not Overexpressed in Intracellular Compartments in Thyroid and Breast Cancers. Soumis à JCEM;
127. **Dayem, M.,** (2006): From the molecular characterization of iodide transporters to the prevention of radioactive iodide exposure. *Biochimie*, 88: 1793-1806;
128. **Lecat-Guillet, N., & col** (2008): Small-Molecule Inhibitors of Sodium Iodide Symporter Function. *Chembiochem*, 9: 889-895;
129. **Lecat-Guillet, N., & col** (2007): A 96-well automated radioiodide uptake assay for sodium/iodide symporter inhibitors. *Assay Drug Dev Technol*, 5: 535-540;
130. **Lindenthal, S.,** (2008): Characterization of Small-Molecule Inhibitors of the Sodium Iodide Symporter. *J Endocrinol*;
131. **Tran, N., & col** (2007): Intramyocardial Implantation of bone marrow-derived stem cells enhances perfusion in chronic myocardial infarction: dependency on initial perfusion depth and follow-up assessed by gated pinhole SPECT. *J Nucl Med*, 48: 405-412;
132. **Tran, N., & col** (2006): Feasibility of in vivo dual-energy myocardial SPECT for monitoring the distribution of transplanted cells in relation to the infarction site. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33: 709-715;
133. **Maskali, F., et col** (2006): Initial infarct size predicts subsequent cardiac remodeling in the rat infarct model: an in vivo serial pinhole gated SPECT study. *J Nucl Med*, 47: 337-344;
134. **Reyes, M., et col** (2007): Model-based respiratory motion compensation for emission tomography image reconstruction. *Phys Med Biol*, 52: 3579-3600;

135. **Soret, M., & col** (2006): Partial volume effect correction in SPECT for striatal uptake measurements in patients with neurodegenerative diseases: impact upon patient classification. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 33: 1062-1072;
136. **McKeith, I., & col** (2007): Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. Lancet Neurol, 6: 305-313;
137. **Rodriguez, A. M., & col** (2002): Identification and characterization of a putative human iodide transporter located at the apical membrane of thyrocytes. J Clin Endocrinol Metab, 87: 3500-3503;
138. **Lacroix, L., & col** (2004): Expression of the apical iodide transporter in human thyroid tissues: a comparison study with other iodide transporters. J Clin Endocrinol Metab, 89: 1423-1428;
139. **Svetoslav GUEORGUIEV** (2010) : PETITE HISTOIRE DE L'IODE ET DU GOITRE (EVOLUTION DE 1820 A 1922), UNIVERSITE DE LIMOGES, Faculté de Médecine, Pages : 129 ;
140. **Maria Eugenia Juárez Ugarte** (2010) : Transport d'iode par le transporteur de sodium/acide monocarboxylique SMCT1, Département de Physiologie Faculté de Médecine, Pages 125 ;
141. **Hirayama H. & col** (2005): The EGS5 Code System. SLAC-R-730 and KEK Report 2005-8;
142. **Michel COMET & Michel VIDAL** (1998) : RADIOPHARMACEUTIQUES chimie des radiotraceurs et applications biologiques, ed PUG, pages 744, P : 109 ;
143. **Perrin M.L. & col** (2001) : FICHE RADIONUCLEIDE I₁₃₁ département de Protection de la santé CELLULE MEDICO-SANITAIRE de l'Homme et de Dosimétrie, IPSN,
144. <http://www.docteur-guerre.com/pathologies/iode131/radioactif-thyroide.html>;
145. **LECLERE J. & col** (2001): LA THYROIDE des concepts à la pratique Clinique, 2ème ED ELSEVIER, Pages : 628, P : 335, 337 ;
146. **COHEN Yves** (1962) : Une nouvelle classe de médicaments LES ISOTOPES RADIOACTIFS, Rapport CEA n° 2 1 5, Pages 7, P : 5 ;
147. **Paolo Scampa** (2008) : L'iode 131. Association internationale pour la protection contre les rayons ionisants, l'AIPRI. www.aipri.blogspot.com;
148. **DELIGNE Jean- Michel & col** (2009) : Radioprotection Radionucléide l'Iode 131, 3éd IRSN, ED 4300, Pages : 12, P : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ;
149. **ANSM** (2013) : RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229270.htm>;

150. <http://www.chimix.com/an13/bts13/imrt3.html>;
151. **HUSSON Marie Caroline & col** (2005) : Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique, 2éme éd Dossier du CNHIM 2005 Tome XXVI, n° 4-5, Pages : 241, P : 88,89,
152. **Normandeau Lysanne** (2013) : MANUEL DE RADIOPROTECTION, CHUM — Manuel de radioprotection, Pages : 110, P : 19,
153. **Dejax C. & col** (2005) : Traitement de l'hyperthyroïdie du sujet âgé par l'iode 131. A propos de 180 patients. Problèmes de radioprotection et de gestion des déchets liés au traitement par l'iode 131, Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique, Pages 11, P : 7, vol.29 - n°9 ;
154. **Borson-Chazot F** (2007) : CONFERENCE DE CONSENSUS : PRISE EN CHARGE DES CANCERS THYROÏDIENS DIFFERENCIES DE SOUCHE VESICULAIRE, www.afce.fr, Pages 53, P : 8-9,
155. [Http://www.chups.jussieu.fr/](http://www.chups.jussieu.fr/);
156. [Http://www.mediamed.org/](http://www.mediamed.org/);
157. http://unm.lf1.cuni.cz/vyuka/nuclear_medicine_jwfrank.pdf;
158. www.umich.edu/.../Sorenson_chpt-16.pdf;
159. <http://www.chimix.com/an13/bts13/imrt3.html>;
160. <http://www.docteur-guerre.com/pathologies/iode131/radioactif-thyroide.html>;
161. <http://www.biophytiro.unice.fr/tiro/projets>;

