

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene
USTHB/ALGER
FACULTE DE PHYSIQUE



MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de Magister

En : PHYSIQUE

Spécialité : Physique Médicale

Par : BETKA Abderrahim

Sujet

**Dosimétrie en Médecine Nucléaire : Application à l'évaluation
de l'activité en iode 131 administré dans le traitement de
l'hyperthyroïdie type Basedow**

Soutenu publiquement le : 04/07/2007, devant le Jury composé de :

Mr TALEB Abdelouahab	Professeur (USTHB)	Président
Mme FRAHI-AMROUN Akila	Professeur (USTHB)	Directrice de thèse
Mr BOUYOUCHEF Salah Eddine	Professeur (CHU Bab-El-Oued)	Examineur
Mr AMOKRANE Arezki	Professeur (USTHB)	Examineur
Mme KHELASSI-Toutaui Nadia	Chargé de Recherche (CRNA)	Examinatrice

DEDICACES

Ce travail est dédié :

- *A mes chers parents en témoignage d'affection et de reconnaissance, qui ont trop souffert pour mon bien.*
- *A mes frères Messaoud, Fethi, Sid Ali et mes sœurs Fatima Zohra, Amina.*
- *A tout mes oncles et mes tantes.*
- *A tout mes cousins (Salah Eddin, said..)et toutes mes cousines (Nadia, Djamila..).*
- *A la première promotion de magister en physique médicale de L'USTHB.*
- *A tout mes chers amis(Fethi, Belkacem, Abderrazek, Abdelkader, Adelhak, Abbes, Samir, salim, Ahmed, Morad..).*

Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire des Sciences Nucléaires et Interactions Rayonnement-Matière de la Faculté de Physique de l'USTHB sous la direction de Mme Akila FRAHI-AMROUN, Professeur à l'USTHB. Nous tenons tout particulièrement à lui témoigner notre gratitude et nos remerciements pour nous avoir guidé dans ce travail, et pour sa patience quant à la correction du manuscrit.

Le thème de ce travail a été initié en étroite collaboration avec le Professeur Salah Eddine BOUYOUCHEF, Chef du Service de Médecine Nucléaire de Centre Hospitalo Universitaire de Bab-El-Oued. La partie expérimentale a été réalisée au sein de ce Service. Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à Mr BOUYOUCHEF pour nous avoir ouvert les portes de son Service, pour avoir suivi de près la réalisation de ce travail ainsi que pour sa disponibilité et ses précieux conseils. Nous voudrions également remercier Melle Fatma Zohra TOUNSI ainsi que toute l'équipe du Service pour leur aide.

Nous remercions vivement Mr Abdelwahab TALEB, Professeur à l'USTHB, pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de soutenance.

Mr Arezki AMOKRANE, Professeur à l'USTHB et Mme Nadia KHELLASSI-TOUTAOU, Chargé de Recherche au Centre de Recherches Nucléaires d'Alger, ont accepté d'examiner ce travail. Nous les en remercions.

Enfin nous tenons à remercier l'ensemble des enseignants de la Formation de Physique Médicale pour nous avoir suivi dans nos études et pour nous avoir aidé et encouragé.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

CHAPITRE I

LA GLANDE THYROÏDE.....	5
-------------------------	---

I.1. ANATOMIE.....	6
--------------------	---

I.2. PHYSIOLOGIE.....	7
-----------------------	---

I.3. EXPLORATION DE LA THYROÏDE.....	8
--------------------------------------	---

I.4. PATHOLOGIE DE L’HYPERTHYROÏDIE ET TRAITEMENT.....	9
--	---

CHAPITRE II

LES METHODES DE DOSIMETRIE INTERNE.....	14
---	----

INTRODUCTION.....	15
-------------------	----

II.1. METHODE DE MARINELLI.....	16
---------------------------------	----

II.2. METHODE UTILISANT LE CODE DE CALCUL MIRD.....	20
---	----

II.3. METHODE UTILISANT LE FANTOME VOXELISE.....	28
--	----

II.4. METHODES APPROXIMATIVES.....	30
------------------------------------	----

II.5. EVALUATION DE L’ACTIVITE THERAPEUTIQUE DE L’IODE 131 PAR LA METHODE DE MARINELLI.....	31
--	----

CHAPITRE III

MATERIELS ET METHODES.....	34
----------------------------	----

III.1. MATERIELS.....	35
-----------------------	----

III.1.1. Le radio pharmaceutique. L’iode 131.....	35
---	----

III.1.2. L’activimètre.....	36
-----------------------------	----

III.1.3. La sonde de détection externe.....	39
---	----

III.1.4. Le filtre en cerrobond.....	40
--------------------------------------	----

III.1.5. Le fantôme en plexiglas.....	41
---------------------------------------	----

III.2. METHODES.....	42
----------------------	----

III.2.1. Mesure de l'activité par la sonde.....	42
III.2.2. Etablissement des courbes de fixation.....	46
III.2.3. Simulation de la glande thyroïde par un fantôme.....	50

CHAPITRE IV

RESULTATS ET DISCUSSION.....	53
IV.1. TAUX DE FIXATION DU FANTOME.....	54
IV.2. COURBES DE FIXATION.....	58
IV.3. DETERMINATION DE LA PERIODE EFFECTIVE.....	61
IV.3. EVALUATION DE L'ERREUR SUR LA DETERMINATION DE L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE.....	64
CONCLUSION.....	67
ANNEXE COURBES DE FIXATION DE L'IODE 131.....	70
BIBLIOGRAPHIE	86

INTRODUCTION

En Médecine Nucléaire, des substances radioactives (sources non scellées) sont administrées aux patients dans un but diagnostique et/ou thérapeutique. Alors que dans les applications de radiodiagnostic (imagerie), la dose administrée doit être aussi faibles que possible, les doses en thérapie sont élevées car destinées à détruire des tissus non sains. Dans ce cas, une dose importante peut être reçue par des organes radiosensibles non concernés par le traitement. C'est pourquoi la détermination de la dose exacte absorbée par différents organes du patient est primordiale. Elle nécessite une estimation aussi précise que possible de l'activité dite thérapeutique, c'est-à-dire l'activité à administrer au patient dans un but thérapeutique. On comprend alors l'importance et l'intérêt des études qui permettent une meilleure estimation de cette activité thérapeutique, et qui font l'objet de la dosimétrie interne.

En Algérie, les principales applications thérapeutiques en Médecine Nucléaire sont le traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode¹³¹, le traitement palliatif des métastases et le traitement de la synoviorthèse. Les hyperthyroïdies (la glande thyroïde devient hyper active) sont des maladies fréquentes généralement associées à des goitres. Le traitement initial de l'hyperthyroïdie est de type médical mais dans certains cas, il est nécessaire de lui associer un traitement radical utilisant l'iode radioactif ¹³¹. Ce radioélément, émetteur bêta et gamma, se fixe sélectivement sur la glande thyroïde et la détruit partiellement surtout par son émission bêta et accessoirement par son émission gamma. Après une irradiation par une dose D_{β} déposée (dose interne), la glande thyroïde qui était hyper active reprend alors un fonctionnement normal.

Dans le protocole de traitement de l'hyperthyroïdie, l'évaluation de l'activité thérapeutique de l'iode¹³¹ est actuellement estimée à partir de considérations cliniques, ce qui ne permet pas de déterminer la dose effectivement absorbée avec précision. Cet objectif peut être atteint par l'utilisation d'une méthode dosimétrique prenant en compte d'une part les facteurs propres à chaque patient ayant un effet sur la dose absorbée, tels que le volume de la thyroïde et la cinétique de l'iode dans celle-ci, et d'autre part en évaluant les erreurs et incertitudes expérimentales liées à la mesure des activités. La mise en place d'un protocole intégrant cette méthode dosimétrique nécessite la contribution d'un physicien médical dont les compétences sont directement liées à l'utilisation des rayonnements ionisants en Médecine. Le travail que nous présentons constitue une première étape dans ce projet de mise en place, au niveau d'un Service de

Médecine Nucléaire, d'un protocole dosimétrique pour le traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode 131.

Les différentes méthodes de dosimétrie interne requièrent la connaissance de la période effective, qui est la résultante de la décroissance radioactive de l'iode 131 avec une période de 8 jours (période physique) et de la fixation de celui-ci au niveau de la glande (période biologique, liée au métabolisme).

Le travail que nous présentons a pour objectif la détermination d'une période effective *moyenne* en vue de son utilisation dans un protocole dosimétrique. Pour cela, une étude expérimentale a été entreprise au Service de Médecine Nucléaire du Centre Hospitalo-Universitaire de Bab-El-Oued sur un échantillon de 30 patients présentant une hyperthyroïdie. Après sélection, l'étude de la variation de la période effective d'un patient à l'autre permet de déterminer une valeur moyenne de la période effective. L'évaluation de l'erreur sur la détermination de l'activité thérapeutique liée à l'utilisation d'une période effective fixe permettra de confirmer la validité de la méthode de Marinelli utilisant une période effective fixe pour tous les patients.

Ce mémoire est divisé en quatre chapitres, le premier chapitre est consacré à la glande thyroïde. Après une description anatomique et physiologique, les différentes pathologies liées à cette glande sont abordées. L'objet de cette thèse étant la dosimétrie interne liée au traitement de l'hyperthyroïdie, c'est cette pathologie qui est présentée. Les différents modes de traitement de l'hyperthyroïdie sont ensuite présentés, et le principe du traitement par irradiation (IRAthérapie) utilisant l'iode 131 est introduit. Ce traitement nécessite une estimation précise de l'activité à administrer. En effet, l'étude de la dosimétrie est une étape importante dans le protocole thérapeutique. Elle consiste en la détermination la plus précise possible de l'activité thérapeutique de l'iode 131. C'est dans le deuxième chapitre que sont présentées les différentes méthodes de dosimétrie interne parmi lesquelles on trouve la méthode de Marinelli, le code MIRD et la méthode utilisant le fantôme voxélisé. Toutes ces méthodes nécessitent la connaissance de la période effective de décroissance radioactive de l'iode 131 au niveau de la glande thyroïde. Les méthodes approximatives basées sur des considérations cliniques sont également citées.

Le troisième chapitre est consacré à la description des matériels utilisés pour la mesure des activités, depuis le radio pharmaceutique administré au patient jusqu'à la sonde de détection en passant par le filtre et le fantôme. La méthode de mesure permettant de déterminer pour chaque patient le taux de fixation, défini par le rapport de l'activité émise mesurée à l'activité administrée, est également exposée.

Les résultats obtenus concernant la détermination d'une valeur moyenne pour la période effective, des erreurs et incertitudes liées à la mesure des taux de fixation et leur effet sur la valeur de l'activité thérapeutique sont présentés et discutés dans le dernier chapitre de ce mémoire. Les courbes de fixation obtenues pour les cas des patients retenus dans cette étude ainsi que les tableaux de mesure sont également rapportées afin d'illustrer l'analyse des résultats expérimentaux.

Enfin, l'ensemble des résultats expérimentaux obtenus pour les 30 cas étudiés ont été reportés sous forme de tableaux et de courbes de fixation en annexe.

CHAPITRE I

LA GLANDE THYROÏDE

I.1. ANATOMIE

La glande thyroïde pèse normalement 20 à 25 g chez l'adulte. Située à la face antérieure du cou, elle est formée de deux lobes d'environ 5 cm de haut sur 2cm de large réunis par un isthme. La thyroïde, incluse dans une capsule conjonctive, est plaquée contre la trachée et ascensionne avec le larynx lors de la déglutition. Sa vascularisation et son drainage lymphatique sont particulièrement importants. Le drainage lymphatique se fait par les chaînes spinales, cervicale transverses jugulo-carotidiennes, récurrentielles, médiastinales supérieures. Des ganglions lymphatiques siègent devant et derrière le larynx. Enfin la paroi trachéale elle-même contient un réseau lymphatique particulièrement riche.

Les parathyroïdes siègent en arrière des deux lobes. Elles présentent des variations dans leur nombre et dans leur siège. Elles peuvent être exposées en cas d'intervention chirurgicale.

Les nerfs récurrents sont habituellement en contact de la face postérieure de chaque lobe, mais il existe des variations anatomiques de leur trajet.

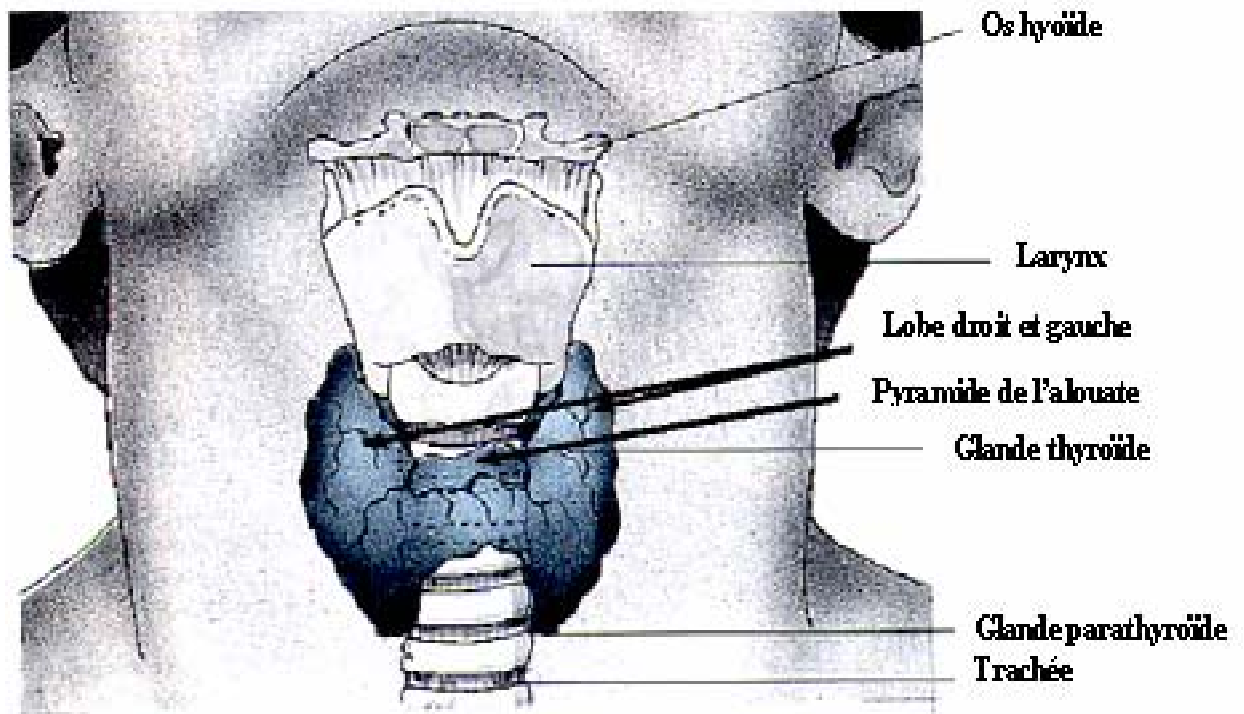


Figure I.1 : Schéma de la glande thyroïde

I.2. PHYSIOLOGIE

Le parenchyme thyroïdien est formé de lobules résultant de la coalescence des follicules thyroïdiens. Les follicules thyroïdiens sont grossièrement sphériques, d'un diamètre d'environ 300µm. Une membrane basale tapisse l'extérieur des follicules. Chaque follicule est formé d'une couche de cellules limitant une cavité centrale. Au pôle apical, des microvillosités sont en contact avec le colloïde, qui remplit la cavité centrale. Le colloïde est un gel semi-visqueux formé de thyroglobuline et d'autres protéines iodées. Les cellules thyroïdiennes comportent de nombreuses vésicules, d'endocytose (pinocytose), d'exocytose, lysosomes riches en hydrolases. Des complexes de jonction unissent les membranes cellulaires près du pôle apical, séparant la membrane apicale de la membrane baso latérale. Ces complexes assurent une certaine étanchéité de la lumière folliculaire en restreignant la diffusion des protéines. Les hormones thyroïdiennes sont stockées dans le colloïde.

La morphologie du follicule thyroïdien change selon son activité. Les cellules d'un follicule au repos sont aplaties avec une grande cavité centrale et un aspect globalement très colloïde. Au contraire, lorsque le follicule est stimulé, les cellules augmentent de hauteur, prennent un aspect «palissadique» et la taille des cavités thyroïdes se réduit.

Par ailleurs, il existe d'autres cellules, qui forment une catégorie distincte, dérivée de la crête neurale. Ce sont les cellules C. elles sont isolées ou en petits groupes dans le parenchyme thyroïdien, soit entre les vésicules, soit entre la membrane basale et les cellules vésiculaires. Elles sécrètent la thyro-calcitonine.

Les deux principales hormones thyroïdiennes sont:

- la thyroxine : 3, 5, 3', 5' tétraiodothyronine, ou T4 ;
- la 3, 5, 3' triiodothyronine, ou T3 ;

Une désiodation périphérique de T4 et T3 donne à la T4, au moins en partie, un rôle de pro-hormone de la T3.

La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes comporte plusieurs stades :

- la captation de l'iodure ;
- l'oxydation de l'iodure ;
- l'iodation de la tyrosine (fixée sur la thyroglobuline) ;
- le transfert de la thyroglobuline dans le colloïde et son stockage ;

- l’internalisation de la thyroglobuline, c'est-à-dire son transfert de la colloïde vers la cellule thyroïdienne en vue de sa protéolyse ;
- la sécrétion des hormones (T4 75% et T3 25%)
- le stockage dans les vésicules thyroïdiennes
- la libération des hormones thyroïdienne dans la circulation sanguine, qui est stimulée par l’hormone TSH sécrétée par la glande pituitaire.

Un dysfonctionnement de la thyroïde peut être dû soit à une anomalie apparaissant dans l’une de ces étapes, soit d’origine héréditaire. Il peut avoir des effets multiples sur l’organisme.

En effet, les hormones thyroïdiennes ont de nombreux effets au niveau du métabolisme glucidique, protidique et lipidique. Elles stimulent la consommation d’oxygène tissulaire et la calorigénèse. Elles sont indispensables à la différenciation et au développement cellulaire, à la maturation du système nerveux central, à la croissance et à l’ossification du squelette ainsi qu’à la maturation pulmonaire.

I.3. EXPLORATION DE LA THYROÏDE

L’exploration de la thyroïde est réalisée soit à partir de dosages hormonaux et non hormonaux, soit par imagerie (échographie, scintigraphie et scanner).

a - Dosages hormonaux, tests dynamiques

- Dosages immunologiques de la TSH, de la T3 et T4 libre.

	TSH BASSE	TSH NORMALE	TSH HAUTE
T4 HAUTE	Hyperthyroïdie	En fonction de la clinique	Sécrétion inappropriée de TSH
T4 NORMALE	Dépression Hyperthyroïdie fruste, ou en voie d'équilibration Goitre au thyroïdien	Euthyroïdie	Hypothyroïdie fruste ou en voie d'équilibration
T4 BASSE	Hypopituitarisme	En fonction de la clinique	Hypothyroïdie périphérique

Tableau I.1 : Dosages immunologiques de la TSH, de la T3 et T4 libre [FLO92].

b - Dosages non hormonaux

- Dosage des anticorps antiperoxydase, antithyroglobuline, antirécepteurs de la TSH.
- Dosage de la thyroglobuline.

c – Echographie

- Renseigne sur l'anatomie de la glande : taille, structure, présence de nodule...

d – Scintigraphie

- Renseigne sur l'état fonctionnel de la glande.
- Se fait à l'aide des radioéléments : Technétium 99, Iode 131 et l'iode 123

e – Scanner

L'exploration par imagerie à l'aide d'un scanner est rarement pratiquée, essentiellement lorsque la thyroïde n'est pas entièrement visible à l'échographie, et dans certaines indications préopératoires.

I.4. PATHOLOGIE DE L'HYPERTHYROÏDIE ET TRAITEMENT**I.4.1. L'hyperthyroïdie**

L'hyperthyroïdie est un dysfonctionnement avec sécrétion excessive d'hormones thyroïdiennes dont la conséquence est la thyrotoxicose. Sur le plan clinique l'hypermétabolisme se traduit par :

- une nervosité,
- un tremblement fin des extrémités,
- une asthénie,
- une thermophobie,
- une diarrhée,
- une peau chaude et moite,
- une perte de poids avec appétit conservé,
- une tachycardie sinusale, parfois associée à des crises de tachycardie paroxystique,
- une exophtalmie (dans la maladie de Basedow).

La production excessive d'hormone thyroïdienne peut provenir :

a) d'une hyperthyroïdie de l'ensemble de la thyroïde

* **la maladie de Basedow** : La TSH est effondrée et les hormones libres sont majorées, l'augmentation du volume de la thyroïde est homogène et associé à une exophtalmie. L'examen scintigraphique révèle une fixation intense et homogène.

* **l'hyperthyroïdie induite par prise excessive d'iode** : elle se traduit par une absence de fixation à la scintigraphie thyroïdienne.

La TSH est basse et les hormones libres sont augmentées. Cette forme d'hyperthyroïdie est souvent liée à des produits riches en iode (examens de contraste) ou des médicaments (amiodarone).

* **la thyroïdite sub-aiguë de De Quervain** : Elle est liée à une agression virale. La fixation thyroïdienne est faible et franchement hétérogène. Dans sa phase précoce il existe une diminution de la TSH et une élévation des hormones libres.

b) d'une hyperthyroïdie d'une partie de la glande :

* le nodule chaud toxique : se présente sur le plan scintigraphique comme une zone localisée qui fixe fortement le radiotracteur représentant le nodule chaud. Le reste de la glande ne présente pas de fixation (extinction du reste de la glande).

Sur le plan biologique, la TSH est basse et les hormones libres sont augmentées.

* **le goitre multinodulaire** : avec nodules hyperfonctionnels, se traduit par une fixation très hétérogène avec une ou plusieurs zones d'hyperfixation intense (le ou les nodules chauds).

La TSH est basse et les hormones libres sont augmentées.

c) d'une production ectopique (rare) :

* métastases fonctionnelles d'un cancer thyroïdien,

* goitre ovarien toxique,

* apport exogène par thyrotoxicose factice (exceptionnel), liée à une prise excessive d'hormones thyroïdiennes thérapeutique ou autre. La fixation thyroïdienne est effondrée.

I.4.2. Traitement de l'hyperthyroïdie

Les différents traitements de l'hyperthyroïdie ont pour objectif commun la réduction de l'activité hormonale de cette glande. Cet objectif est atteint soit par la réduction de la taille de la glande, soit par la régulation de sa sécrétion. Les principaux actes sont le traitement médical par antithyroïdiens de synthèse et bêtas bloquants, le traitement radical par la chirurgie et le traitement par irradiation ou irrathérapie [BAK91].

a) Traitement médical

Le traitement médical est principalement indiqué chez les sujets en première poussée d'hyperthyroïdie avec goitre diffus, en vue d'une préparation à la chirurgie ou en attendant l'effet de l'irrathérapie. Il consiste à administrer au malade atteint d'hyperthyroïdie soit des antithyroïdiens de synthèse (ATS) qui agissent directement sur la glande thyroïdienne, soit des bêtas bloquants qui agissent sur ses effets périphériques.

Les antithyroïdiens de synthèse (ATS), comme leur nom l'indique, ont la propriété d'inhiber l'oxydation-organification de l'iode, la formation des iodothyrosines, ainsi que leur couplage. Ce sont des dérivés de la thio-urée. Ils sont éliminés en 6 à 8 heures d'où la nécessité de 3 ou 4 prises journalières fractionnées. Parmi les principaux ATS on peut citer le propylthio-uracile, le benzylthio-uracile, le thiamazole. L'antithyroïdien de synthèse le plus utilisé en Algérie est le carbimazole (néomercazole, comprimés de 5mg).

Le propranolol (40 mg) est actuellement le bêtas bloquant le plus utilisé car non cardio-sélectif. Il agit au niveau des récepteurs catécholaminergique en inhibant les effets périphériques des hormones thyroïdiennes.

b) traitement par chirurgie

Le traitement par voie chirurgicale est indiqué dans les cas d'échec par traitement médical, de goitres multinodulaire volumineux qui répondent mal aux ATS, ainsi que chez les sujets nécessitant une cure radicale et rapide (cas de cardiothyroïse). Il s'agit d'une chirurgie de réduction. Dans les goitres diffus et multi nodulaires, le chirurgien pratiquera une thyroïdectomie subtotale, et dans les goitres uni nodulaires une lobectomie.

Parmi les complications liées à ce type de traitement on cite :

- l'hypothyroïdie qui survient lorsque la thyroïdectomie subtotale a été importante. Elle peut être patente ou infraclinique mise en évidence par la biologie.
- les récurrences, en rapport avec une exérèse chirurgicale insuffisante. Elles surviennent entre 6 mois et 3 ans après, avec une fréquence de l'ordre de 10%.

c) Traitement par l'iode 131

L'irradiation est indiquée soit dans les cas où le traitement par médicament ou par chirurgie est contre-indiqué, soit lorsqu'il s'est avéré insuffisant. Les différents cas qui peuvent se présenter sont :

- l'hyperthyroïdie avec petit goitre diffus chez les sujets âgés de plus de 40 ans, pour lesquels un traitement chirurgical est contre-indiqué,
- les récurrences post-chirurgicales,
- dans les cas où un traitement radical s'impose et que la chirurgie est contre-indiquée,
- dans le traitement des nodules toxiques avec de fortes doses d'iode 131 (15 à 30 mCi).

Le traitement par irradiation interne consiste à administrer au patient une substance radioactive qui va circuler dans l'organisme et se fixer préférentiellement au niveau de la glande thyroïde.

Le choix de l'iode radioactif (Iode 131) repose sur le fait que cette glande, qui a un besoin naturel d'iode pour produire l'hormone thyroïdienne, est la seule partie du corps capable de capter et de retenir l'iode. Comme l'iode radioactif est chimiquement identique à l'iode non radioactif, la glande thyroïde ne peut faire la distinction entre les deux et l'absorbe normalement de façon proportionnelle à son activité métabolique. Les radiations émises par le noyau d'un atome d'iode radioactif agissent alors sur les cellules en y déposant leur énergie. Ainsi, l'iode radioactif s'accumule dans les cellules qui produisent l'hormone thyroïdienne et y demeure assez longtemps pour irradier la glande et ralentir sa production du fait de la destruction d'une partie de ses cellules.

L'iode radioactif est administré par voie orale sous forme de capsule ou de solution insipide diluée dans l'eau. L'excès d'iode qui n'est pas retenu par la glande thyroïde est rapidement éliminé par l'organisme (dans les deux ou trois jours), principalement dans l'urine par les reins.

Il existe des variations individuelles considérables dans le temps et l'importance de la réaction à l'iode radioactif. Le traitement atteint habituellement son effet maximal au bout de trois mois, bien que chez certains cela peut prendre jusqu'à six mois. La plupart des patients traités ne sont alors plus hyperthyroïdiens. Chez un petit nombre de patients, le contrôle six mois après le traitement peut révéler une insuffisance et un second traitement peut alors être nécessaire.

L'apparition de l'hypothyroïdie (Il s'agit d'un hypo métabolisme dû à une carence en hormones thyroïdiennes en rapport avec un hypofonctionnement thyroïdien) est une complication très courante du traitement à l'iode radioactif, due à un surdosage. C'est pourquoi la connaissance de l'activité thérapeutique exacte de l'iode 131 est très importante, car elle permet de limiter le risque de surdosage ou de sous dosage.

Il existe plusieurs méthodes permettant de déterminer cette activité, basés sur l'évaluation de la dose déposée à l'intérieur du corps humain (dose interne). Nous présentons dans le chapitre II les méthodes dites de dosimétrie interne les plus utilisées.

CHAPITRE II

LES METHODES DE DOSIMETRIE INTERNE

En l'absence des mesures directes permettant d'estimer la dose absorbée due à une source radioactive distribuée à l'intérieur des organes du corps humain appelée dose interne, on a recours à des calculs qui sont en fait un mélange complexe des valeurs déterminées expérimentalement et de considérations théoriques. C'est ainsi que pour calculer la dose de radiation absorbée par un organe et provenant d'un autre organe, beaucoup de paramètres tel que l'absorption et la diffusion du rayonnement dans les tissus, la dimension et la forme des organes **source** et **cible** ainsi que la cinétique biologique de la distribution de la matière radioactive doivent être considérés.

Les méthodes dites de dosimétrie interne sont les méthodes permettant de calculer la dose interne, c'est-à-dire à l'intérieur du corps humain. La méthode de Marinelli (1948) [NCRP 84] est la plus ancienne. Elle est particulièrement adaptée pour les rayonnements qui sont absorbés localement, à savoir les bêtas, les alphas, et les photons de très basse énergie.

La méthode de Marinelli a été améliorée par le groupe MIRD (Medical Internal Radiation Dose) avec l'élaboration d'un code de calcul de même nom MIRD par Loevinger et Berman en 1968 ([LOE68], [SNY78], [NCRP 84]). Ce code donne des résultats satisfaisants pour l'évaluation de la dose interne en diagnostic (scintigraphie), mais il reste insuffisant dans les applications thérapeutiques. Cette insuffisance est due aux approximations telles que l'utilisation d'un modèle anatomique standard pour le corps humain ainsi qu'une distribution supposée uniforme de l'activité au sein des organes. Par la suite, le modèle anatomique standard a été remplacé par un fantôme voxelisé propre à chaque patient, mais la méthode utilisant ce fantôme n'a pas encore été mise en pratique à cause du temps de calcul nécessaire très important [CHI03].

Dans ce chapitre, nous décrivons chacune de ces méthodes dosimétriques dans leur principe, en rappelant pour chacune d'elles les hypothèses de travail. Nous présentons ensuite l'utilisation de la méthode de Marinelli dans le cas particulier de la dosimétrie de l'iode 131 utilisé pour le traitement de l'hyperthyroïdie.

II.1. METHODE DE MARINELLI

La méthode dite de Marinelli consiste à évaluer la dose absorbée par un organe du corps humain, pour une source de radiation distribuée uniformément dans un organe désigné comme organe source. Les radiations considérées sont les bêtas et les gammas, qui sont les deux types de rayonnements les plus fréquents dans l'usage médical des radio-isotopes. La dose absorbée par un organe désigné comme organe cible (et qui peut être le même que l'organe source) est alors déterminée en multipliant l'activité par unité de masse de l'organe par l'énergie liée à une désintégration radioactive.

Pour le rayonnement bêta, l'énergie d'une désintégration radioactive absorbée est prise égale à l'énergie moyenne de la particule bêta. Par contre pour le rayonnements gamma (plus de 20 keV), cette énergie dépend de plusieurs facteurs caractérisant la source elle-même comme la constante spécifique de dose gamma, la forme géométrique de l'organe (facteur géométrique) et la densité des tissus constituant l'organe.

La dose est la quantité d'énergie absorbée par unité de masse en un point donné :

$$D = \frac{dE_{\text{absorbe}}}{dM} \quad (\text{II.1})$$

Si l'absorption est homogène (tissu homogène et source distribuée uniformément), la dose moyenne absorbée est :

$$\bar{D} = \frac{E_{\text{absorbe}}}{M} \quad (\text{II.2})$$

où E_{absorbe} est l'énergie absorbée due à une désintégration (E_{des}) multipliée par le nombre total de désintégrations, et M est la masse de l'organe irradié.

Le nombre total de désintégrations, obtenu par intégration de l'activité depuis le temps zéro jusqu'à l'infini, est appelé activité cumulée :

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt \quad (\text{II.3})$$

Où $A(t)$ est l'activité de l'organe source. Cette activité est le résultat de la décroissance radioactive de l'élément (aspect physique) et du métabolisme (aspect biologique).

Si on suppose que la cinétique du radioélément obéit à une loi exponentielle, on peut écrire :

$$A(t) = A_0 \exp\left(-\frac{0.693t}{T_e}\right) \quad (\text{II.4})$$

t : instant au bout duquel on mesure l'activité au niveau de l'organe

A (t): activité au niveau de l'organe au temps t

A₀ : activité au niveau de l'organe à t = 0

T_e : la période effective donnée par:

$$\frac{1}{T_e} = \frac{1}{T_B} + \frac{1}{T_p} \quad (\text{II.5})$$

Où T_B est la période biologique liée au métabolisme et T_P la période physique du radioélément

$$\begin{aligned} \tilde{A} &= \int_0^{\infty} A_0 \exp\left(-\frac{0.693 t}{T_e}\right) dt \\ &= \frac{A_0 T_e}{0.693} \end{aligned} \quad (\text{II.6})$$

La dose moyenne absorbée peut alors être déterminée à partir de la relation

$$\bar{D} = E_{des} \frac{A_0}{M} \frac{T_e}{0.693} \quad (\text{II.7})$$

II.1.1. Dosimétrie bêta

Les hypothèses à partir desquelles est établie la relation donnant la dose moyenne absorbée portent sur la source, le milieu absorbant et la cinétique de la source.

A cet effet, on suppose que :

- l'énergie d'une particule bêta est prise égale à l'énergie moyenne de la distribution
- l'absorption est alors totale. Cette approximation est justifiée par le fait que le parcours du bêta est faible devant les dimensions de l'organe

ce qui permet d'écrire

$$E_{des} = \bar{E}_\beta \quad (\text{II.8})$$

La dose absorbée due au rayonnement bêta est alors donnée par :

$$\bar{D}_\beta = \bar{E}_\beta \frac{A_0}{M} \frac{T_e}{0.693} \quad (\text{II.9})$$

Pour obtenir une dose \bar{D}_β en cGy, les différentes grandeurs sont exprimées dans les unités suivantes : la masse M en grammes, l'énergie \bar{E}_β en MeV et la période effective T_e en jours.

II.1.2. Dosimétrie gamma

Alors que pour la dosimétrie bêta on peut assimiler l'énergie absorbée due à une désintégration à l'énergie moyenne des particules bêta, on doit dans le cas de la dosimétrie gamma tenir compte des propriétés de la source gamma et du milieu traversé par le rayonnement. Pour cela, on définit pour chaque émetteur gamma une constante Γ , appelée constante spécifique de débit de dose gamma. L'énergie due à une désintégration est alors égale à

$$E_{\text{des}} = c \rho \Gamma g_p \quad (\text{II.10})$$

ρ est la densité du tissu

g_p est un facteur géométrique au point d'intérêt P, qui corrige l'effet de l'atténuation et de la divergence dans l'angle solide $4\pi r^2$ entre l'élément de volume dv de la source et le point d'intérêt P (figure III.1)

$$g_p = \int_v \frac{\exp(-\mu r)}{r^2} dv \quad (\text{II.11})$$

où μ est le coefficient d'absorption linéaire du milieu traversé par le gamma entre l'élément de volume dv de la source et le point d'intérêt P situé à une distance r .

c est une constante liée au système d'unités choisi.

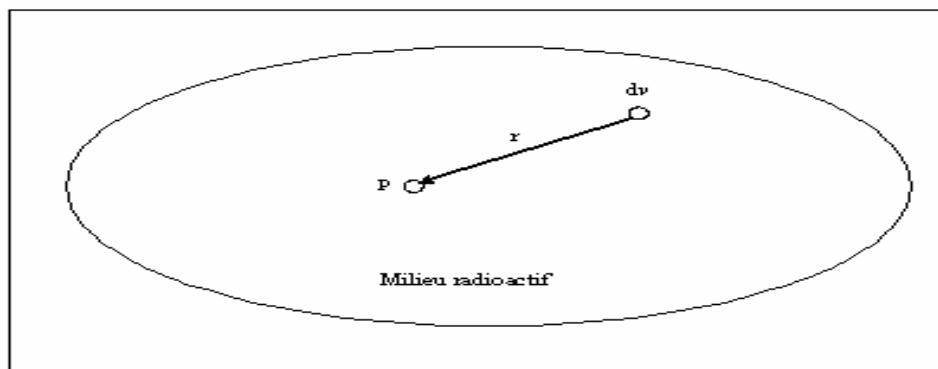


Figure II.1

L'énergie moyenne par désintégration pour un organe cible de volume v est alors obtenue en remplaçant le facteur géométrique g_p par un facteur géométrique moyen défini par :

$$\bar{g} = \frac{1}{v} \int g_p dv \quad (\text{II.12})$$

$$\bar{E}_{\text{des}} = c \rho \Gamma \bar{g}_p \quad (\text{II.13})$$

L'exposition moyenne due au rayonnement gamma est alors donnée par :

$$\bar{X}_\gamma = \frac{C \rho \Gamma \bar{g} A_0 T_e}{M} \quad (\text{II.14})$$

avec
$$C = \frac{c}{0.693} \quad (\text{II.15})$$

Pour obtenir une exposition \bar{X}_γ en Roentgen (R), les différentes grandeurs sont exprimées dans les unités suivantes : la masse M en grammes, la densité ρ en g/cm^3 , l'activité A_0 en μCi , la période effective T_e en jours, la constante de débit de dose de rayonnement (Γ) est $\text{R mCi}^{-1}\text{h}^{-1}\text{cm}^2$, ce qui donne pour la constant C la valeur de 0.0346 .

La méthode de Marinelli pour la détermination de la dose gamma présente un inconvénient majeur dû au fait que la dose absorbée dépend fortement de la géométrie et de la composition des organes du corps humain, ce qui rend la détermination précise du facteur géométrique (\bar{g}) très compliquée sinon impossible, notamment lorsque l'organe source et l'organe cible sont différents.

Une méthode utilisant un code de calcul (code MIRD) qui tient compte de la géométrie et de la composition des organes de manière plus réaliste a été proposée, ce qui permet d'améliorer le calcul de la dose interne absorbée.

II.2. METHODE UTILISANT LE CODE DE CALCUL MIRD

Le code de calcul MIRD a été élaboré pour tenir compte de la géométrie et de la composition des organes de manière plus réaliste. Pour cela, les auteurs ont utilisé certaines hypothèses simplificatrices portant sur (i) la distribution de la matière radioactive dans les tissus, (ii) la détermination des mécanismes à l'origine de sa concentration et de son élimination, et (iii) les modèles géométriques utilisés pour décrire les différentes structures de l'organisme.

Dans le code de calcul MIRD [NCRP84], [SNY75], on considère que le rayonnement est absorbé par des cibles irradiées par des sources radioactives distribuées uniformément dans l'organe. On peut alors considérer que toute ou une partie de l'énergie émise par les sources est absorbée par les cibles. La fraction absorbée rend compte de ces mécanismes. Pour un couple « source (k) – cible (h) » donné, elle est définie par le rapport de l'énergie absorbée par la cible $E(h \leftarrow k)$ sur la totalité de l'énergie émise par la source E_k . La notation utilisée est alors:

$$\phi(h \leftarrow k) = \frac{E(h \leftarrow k)}{E_k} \text{ avec } \begin{cases} \phi(h \leftarrow k) \text{ fraction d'énergie absorbée} \\ E(h \leftarrow k) \text{ Energie absorbée} \\ E_k \text{ Energie total émise} \end{cases}$$

Cette quantité se retrouve dans l'équation généralisée de la dose absorbée :

$$\bar{D}_k = \tilde{A}_h x \sum_i \left\{ \Delta_i x \frac{\phi}{m_h} \right\} \text{ avec } \begin{cases} \bar{D}_k \text{ dose absorbé moyenne par la cible} \\ \tilde{A}_h \text{ Activité cummulé dans la source} \\ \Delta_i \text{ Energie émise par désintégration (raie i)} \end{cases}$$

ou encore
$$\bar{D}_k = \tilde{A}_h S_k \quad (\text{II.16})$$

Il est utile d'exprimer la dose absorbé à l'organe cible en terme de dose par unité d'activité administrée, A_{ad} :

$$\bar{D}/A_{ad} = \tau.S \quad (\text{II.17})$$

La dose par unité d'activité administrée se factorise en deux termes:

- **un terme biologique (facteur τ) :**

$$\tau = \tilde{A}_h / A_{ad} \tag{II.18}$$

Ce facteur est appelé temps de résidence dans l'organe source. Il exprime le temps moyen durant lequel l'activité reste dans l'organe source. Ce temps dépend du comportement physiologique du radio pharmaceutique et de sa décroissance radioactive.

- **un terme physique (facteurs S)**

$$S = \sum_i \left\{ \Delta_i x \frac{\phi}{m_h} \right\} \tag{II.19}$$

Ce facteur dépend de la nature des radiations, des caractéristiques d'absorption et du modèle anatomique utilisé.

L'énergie moyenne d'un rayonnement de type i émis par transition nucléaire Δ_i est donnée par :

$$\Delta_i = K n_i E_i \tag{II.20}$$

K est une constante dépendant des unités choisies pour Δ et E

N_i est le nombre de particules du rayonnement de type « i » émis par transition nucléaire

E_i est l'énergie moyenne par particule du rayonnement de type « i »

L'énergie totale émise par transition est :

$$\Delta = \sum_i \Delta_i = K \sum_i n_i E_i \tag{II.21}$$

La fraction absorbée, ϕ_i est la fraction de l'énergie émise par l'organe source r_h qui est absorbée dans l'organe cible r_k

Cette fraction est comprise entre 0 et 1 et dépend :

- de la nature du rayonnement et de son énergie
- des dimension, forme et composition de la source et de la cible

- de la composition du tissu traversé

En cas de rayonnement non pénétrant, le rayonnement émis dans l'organe source contribue de façon insignifiante à la dose absorbée dans les organes cibles autres que l'organe source lui-même

$$\begin{aligned} \phi_{np}(r_h \leftarrow r_h) &= 1 \\ \phi_{np}(r_k \leftarrow r_h) &= 0 \quad (k \neq h) \end{aligned} \tag{II.22}$$

Les photons ayant une énergie inférieure à 20 keV et les particules bêta sont considérés non pénétrants pour la plupart des organes (tissus) humains considérés comme organe source.

En cas de rayonnement pénétrant tel que photons ayants une énergie supérieure à 20 keV, les rayonnements émis dans l'organe source contribuent de façon significative à la dose absorbée par les autres organes cibles

$$\begin{aligned} 0 \leq \phi_p(r_h \leftarrow r_h) &< 1 \\ 0 \leq \phi_p(r_k \leftarrow r_h) &< 1 \quad (k \neq h) \end{aligned} \tag{II.23}$$

On définit alors l'activité cumulée

$$\tilde{A}_h = \int_0^{\infty} A_h(t) dt \tag{II.24}$$

Si $A_h(t)$ décroît exponentiellement comme $A_h(t) = A_h \exp(-\lambda_e t)$

$$\lambda_e = \frac{\ln(2)}{T_e} \text{ et } T_e \text{ est la période effective qui est égale } \frac{1}{T_p} + \frac{1}{T_b}$$

T_p : période physique

T_b : période biologique

D'où
$$\tilde{A}_h = \frac{A_h \ln(2)}{T_e} \tag{II.24}$$

Il est important de noter que les calculs en dosimétrie interne n'ont de sens que pour un modèle géométrique donné qui devra, lui, être représentatif de l'anatomie des patients. En pratique pour une géométrie et un radionucléide donnés on dispose des facteurs S,

calculés au préalable grâce aux méthodes de Monte Carlo et à l'utilisation des fantômes anthropomorphiques décrits par âge et par sexe.

II.2.1. Description du fantôme mathématique du MIRD (Pamphlet N°5)

Le fantôme simulant la forme externe du corps et des organes internes a été conçu sur la base de formes géométriques simples pour deux raisons principales :

- 1- la nécessité d'une représentation mathématique du fantôme pour pouvoir utiliser la méthode de Monte-Carlo. Cette représentation est élaborée de façon à décrire une forme approximative des organes et des différentes parties du corps humain par des équations mathématiques utilisables.

Exemple : le tronc est un cylindre elliptique qui est donné par :

$$\left(\frac{x}{20}\right)^2 + \left(\frac{y}{10}\right)^2 \leq 1 \quad \text{et} \quad 0 \leq z \leq 70 \quad (\text{II.25})$$

La tête est aussi un cylindre elliptique tel que :

$$\left(\frac{x}{7}\right)^2 + \left(\frac{y}{10}\right)^2 \leq 1 \quad \text{et} \quad 70 < z \leq 94 \quad (\text{II.26})$$

Les jambes sont représentées par un cône elliptique tronqué tel que :

$$\left(\frac{x}{20}\right)^2 + \left(\frac{y}{10}\right)^2 \leq \left(\frac{100+z}{100}\right)^2 \quad \text{et} \quad -80 \leq z < 0 \quad (\text{II.27})$$

- 2- le temps de calcul important nécessaire. Pour cette raison les équations sont prises les plus simples possibles tout en respectant les formes générales ou majeures des organes.

Ces différentes approximations concernent la forme du fantôme mathématique. Quant à sa composition élémentaire, elle est caractérisée par trois régions essentielles :

- 1- le squelette, incluant l'os, la moelle osseuse et les autres constituants organiques du système squelettique.
- 2- la région des poumons

3- le reste du fantôme, constitué de tissus musculaires et adipeux.

Les masses volumiques approximatives prises pour le squelette (os + moelle), les poumons et le reste du fantôme sont respectivement 1.5, 0.3, et 1g/cm³.

La composition élémentaire de ces différentes régions est donnée par le tableau III.2 [SNY78]:

Elément	Masse en (%)		
	Squelette	poumons	reste du fantôme
H	7,04	10,21	10,47
C	22,78	10,01	23,02
N	3,87	2,80	2,34
O	48,56	75,96	63,21
Na	0,32	0,19	0,13
Mg	0,11	7,4 10 ⁻³	0,015
P	6,94	0,081	0,24
S	0,17	0,23	0,22
Cl	0,14	0,27	0,14
K	0,15	0,2	0,21
Ca	9,91	7 10 ⁻³	0
Fe	8 10 ⁻³	0,037	6,3 10 ⁻³
Zn	4,8 10 ⁻³	1,1 10 ⁻³	3,2 10 ⁻³
Rb	0	3,7 10 ⁻⁴	5,7 10 ⁻⁴
Sr	3,2 10 ⁻³	5,9 10 ⁻⁶	3,4 10 ⁻⁶
Zr	0	0	8 10 ⁻⁴
Pb	1,1 10 ⁻³	4.1 10 ⁻⁵	1,6 10 ⁻⁶

Tableau II.1 : Composition élémentaire des régions du fantôme

Le tableau montre que le squelette est composé essentiellement de matière organique, de phosphore et de calcium, le poumon de plus de 75 % d'oxygène, et le reste du corps en majorité d'eau.

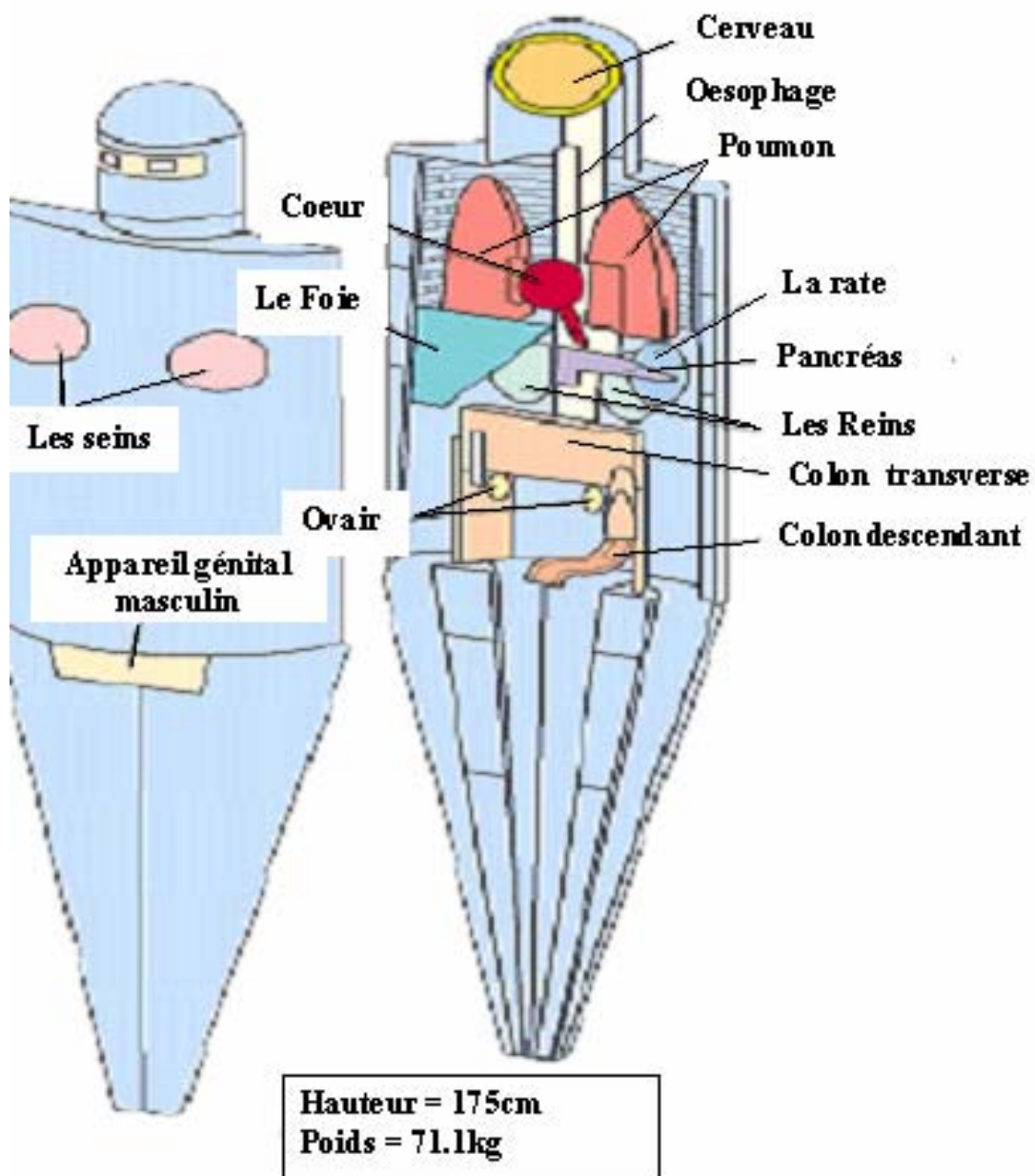


Figure II.2: Description du fantôme

II.2.2. Technique de calcul Monté-Carlo

Ce paragraphe expose la technique de Monté Carlo présentée dans le MIRD pour le calcul des fractions absorbées (S) les histoires des photons à l'intérieur du fantôme sont déterminées par l'utilisation des coefficients d'atténuation massiques $\mu_{ph}(E)$, $\mu_C(E)$ et $\mu_{cp}(E)$ respectivement pour les interactions photoélectrique, Comptons et matérialisations (création de paires). Ces coefficients d'atténuation sont fonctions des coefficients d'atténuation des composants de chaque région (squelette, poumons et le reste du fantôme) tel que pour chaque interaction et chaque région, le coefficient d'atténuation total est :

$$\mu(E) = W_c \mu_c + W_H \mu_H + W_N \mu_N + W_O \mu_O + \dots + W_{Pb} \mu_{Pb} \quad (II.28)$$

Ou w_c , w_H , w_N , w_O , w_{Pb} , sont les fractions des poids des différents éléments constituant la région.

La première étape de calcul utilise un coefficient d'atténuation, μ_0 , tel qu'il soit supérieur ou égal à ceux de toutes les régions. Le site de première interaction est choisi en prenant la distance traversée, avant interaction, comme égale à :

$$\text{distance traversée} = \frac{\ln(a)}{\mu_0} \quad (II.29)$$

dans laquelle 'a' est un nombre pris aléatoirement entre 0 et 1.

Ce point de première interaction est testé afin de déterminer la région du fantôme qui le contient. Notant cette région par i , la probabilité, μ_i/μ_0 , ou μ_i est le coefficient d'atténuation massique total de la région i , est vérifiée si elle est favorable ou non ; si elle ne l'est pas, le gamma traversera une autre distance à partir du dernier point d'interaction tout en gardant les précédentes énergie et directions.

Le type d'interaction est sélectionné aléatoirement suivant les probabilités proportionnelles aux rapports des sections efficace photoélectrique, Compton ou création de paires, à la section efficace totale.

Exemple : soient 100 gamma dont chacun a une énergie de 10MeV. De tels photons, dans l'eau, ont une probabilité d'interaction Compton égale à 77%, photoélectrique 0%, et matérialisation 23%. Donc, de ces 100 gamma, 77 vont être diffusés par effet Compton et 23 absorbé par effet de matérialisation.

Si une interaction Compton est indiquée, le code utilise la formule de Klein-Nishina pour déterminer le transfert d'énergie et l'angle de diffusion.

Afin de compenser partiellement les erreurs statistiques commises, (surtout pour les photons de basse énergie auquel l'absorption photoélectrique prédomine sur la diffusion Compton et les photons traversent donc, de petites distances), le code attribue à chaque photon une pondération, p, qui initialement est normalisé à un (1). Cette pondération est réduite avec chaque interaction pour tenir compte de la probabilité de survie du photon.

La réduction de la pondération est exprimée par :

$$P_n = P_{n-1} \frac{\mu_c(E_{n-1})}{\mu(E_{n-1})} \quad (\text{II.30})$$

dans laquelle P_n est la pondération porté par le photon après la $n^{\text{ième}}$ collision et $\mu_c(E_{n-1})$ et $\mu(E_{n-1})$ sont respectivement les coefficients massiques pour la diffusion Compton et l'atténuation totale pour l'énergie E_{n-1} (énergie du photon avant la $n^{\text{ième}}$ collision).

L'histoire du photon se termine lorsque :

- 1- il s'échappe du fantôme.
- 2- Il disparaît par effet de matérialisation.
- 3- Son énergie chute au dessous de 4Kev.
- 4- Sa pondération chute au dessous de 10^{-5} .

Dans ces deux derniers cas, l'énergie est supposée localement absorbée.

L'énergie déposée dans la $n^{\text{ième}}$ interaction est estimée par le code :

$$E_n = P_{n-1} \left[\frac{\mu_{ph}(E_{n-1})}{\mu(E_{n-1})} E_{n-1} + \frac{\mu_c(E_{n-1})}{\mu(E_{n-1})} (E_{n-1} - E_n) + \frac{\mu_{cp}(E_{n-1})}{\mu(E_{n-1})} (E_{n-1} - 2m_0c^2) \right] \quad (\text{II.31})$$

m_0c^2 est l'énergie au repos de l'électron ≈ 0.511 Mev.

Il est supposé que l'énergie totale du photon est localement absorbée, ce dernier interagissant par effet photoélectrique, et de même pour l'électron et le positron produits par effet de matérialisation (pour les énergies des gamma utilisées en médecine nucléaire les parcours des électrons secondaire sont négligeables comparés aux dimensions des organes).

Le code tient compte des photons créés par l'annihilation du positron et leurs attribue

une pondération égal à:
$$\frac{2P_{n-1} \cdot \mu_{cp}}{\mu(E_{n-1})}$$

Et une orientation aléatoire, où la direction de l'un est opposée à l'autre.

Le bremsstrahlung (rayonnement de freinage) aurait pu être considéré surtout qu'il n'est plus négligeable pour les hautes énergies. Cependant, il ne l'a pas été car, pour les gamma utilisés en médecine nucléaire et le milieu d'interaction considéré, la probabilité de production d'un photon par freinage de l'électron est assez faible.

II.3. METHODE UTILISANT LE FANTOME VOXELISE

Le code MIRD utilise un fantôme mathématique standard qui est défini par les caractéristiques suivantes :

- Modèle anatomique standard
- Pas de prise en compte des tumeurs
- Estimation dosimétrique par organe
- Activités homogènes au sein des organes.

Ce code est adéquat pour le diagnostic et insuffisant pour la thérapie. C'est pourquoi une méthode utilisant un fantôme voxélisé propre à chaque patient a été établi.

Le fantôme a les propriétés suivantes :

- Anatomie personnalisée
- Prise en compte de la tumeur décelée chez le patient
- Dosimétrie du corps entier à l'échelle tissulaire et dose moyenne aux organes

La géométrie est introduite à travers la segmentation semi-automatique des images CT (Computed Tomography) et les paramètres cinétiques sont introduits à travers une série d'images scintigraphiques.

Concernant le calcul de la dose, le code utilise la méthode de Monte Carlo, Ce code fait la dosimétrie du corps entier à l'échelle tissulaire, ce qui rend le temps de calcul très important.

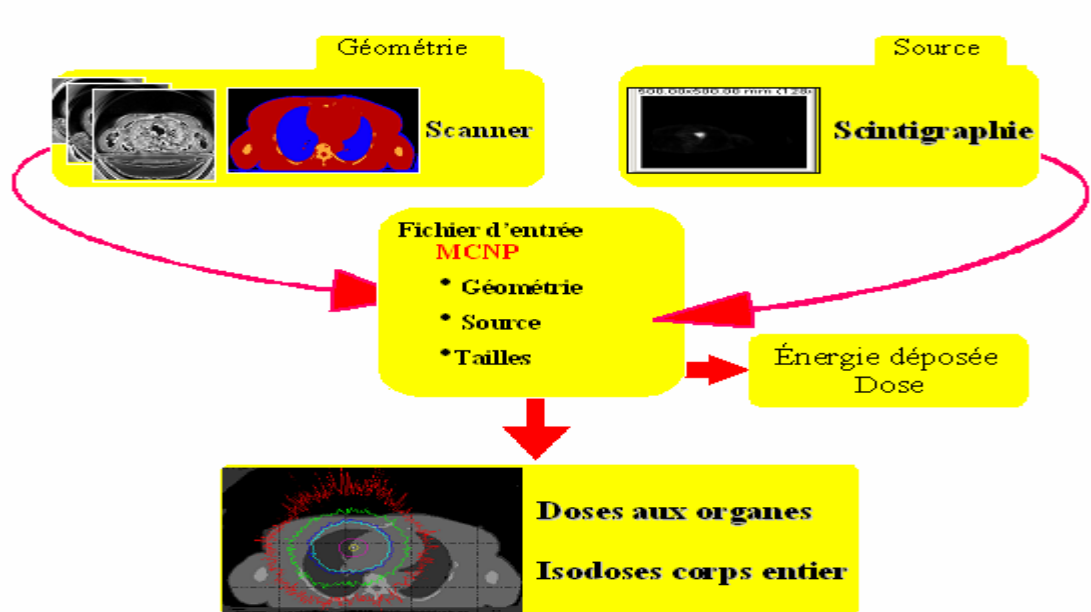


Figure II.3: Description de la méthode utilisant le fantôme voxélisé [CHI03]

les compositions élémentaires du fantôme sont caractérisé par les quatre cellules élémentaires schématisées dans la figure suivante :

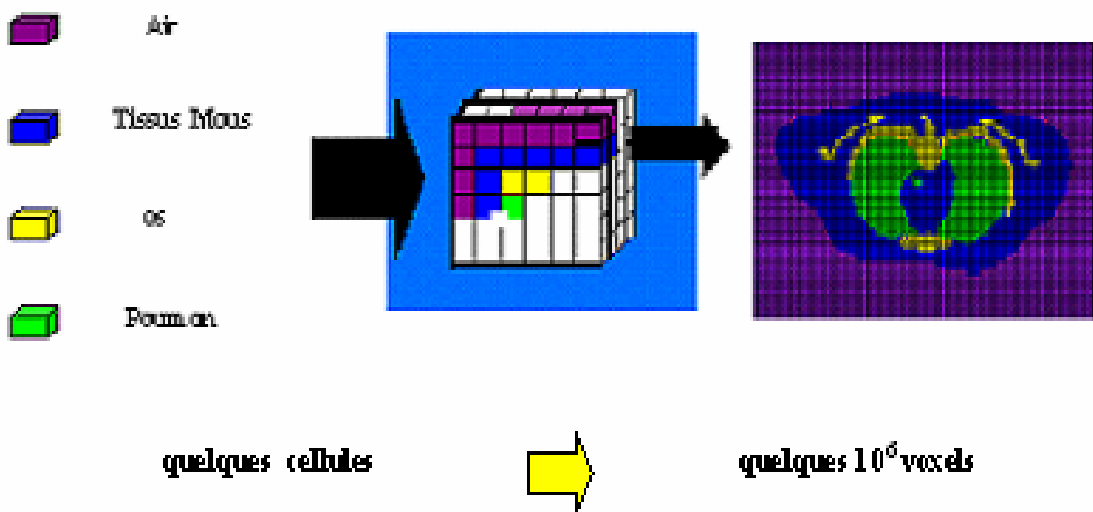


Figure II.4 : les quatre cellules élémentaire composant le fantôme voxélisé [CHI03]

II.4. METHODES APPROXIMATIVES :

Pour obtenir un effet thérapeutique optimal, l'activité thérapeutique dans le traitement de l'hyperthyroïdie est déterminée de façon différente selon les auteurs. Cette activité peut être déterminée d'une façon clinique en utilisant une activité standard allant de 75 à 555MBq (2 à 15 mCi) [DEJ05], en préférant donner les faibles activités dans la maladie Basedow et des activités plus importantes dans les adénomes toxiques. Elle peut également être estimée à partir de la masse de la glande thyroïde et du taux de fixation de l'iode à la 24^{ème} heure en fixant [GAM88] :

- soit en fixant l'activité par gramme de tissu thyroïdien supposée efficace (3.7MBq/g).
- soit en fixant la dose absorbée par la glande thyroïde (de l'ordre de 40 à 100Gy pour être efficace).

Dans le premier cas, on considère que pour chaque gramme de tissu thyroïdien doit fixer 3.7 MBq (100 μ Ci).

L'activité A_{th} à administrer est calculée par la relation :

$$A_{th} \text{ (MBq)} = \frac{3.7 \times \text{masse de la glande thyroïde (g)}}{\text{taux de fixation à la 24}^{\text{ème}} \text{ heure (en\%)}} \times 100$$

Dans le deuxième cas, on considère que la dose absorbée par la glande thyroïde doit être de l'ordre de 40 à 100 Gy, pour être efficace.

L'activité A_{th} à administrer est calculée par la relation suivante :

$$A_{th} \text{ (MBq)} = \frac{\text{dose absorbé (Gy)} \times \text{masse de la glande thyroïde (g)}}{\text{taux de fixation à la 24}^{\text{ème}} \text{ heure (en\%) } \times 0.243}$$

II.5. EVALUATION DE L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE DE L'IODE 131 PAR LA METHODE DE MARINELLI

L'iode 131 est un isotope radioactif de l'iode 127 dont la décroissance s'accompagne de l'émission de deux types de rayonnement : bêta et gamma. La dose absorbée au niveau des tissus thyroïdiens est la résultante des doses dues respectivement aux rayonnements bêta et gamma. Cependant, et du fait que les particules bêta ont un pouvoir de pénétration moins important que celui des gamma, elles déposent toute leur énergie localement. On admet alors que la dose thérapeutique est pratiquement égale à la dose bêta ($D_\beta=90\%D$), et l'activité thérapeutique est alors déterminée en tenant compte de la dose bêta uniquement.

La méthode de Marinelli permet d'évaluer la dose moyenne par la relation suivante :

$$\bar{D} = \bar{D}_\beta = \frac{\bar{E}_\beta A_0 T_e}{0.693M} \quad (\text{II.32}) \quad \text{avec :}$$

A_0 : activité à $t = 0$

T_e : période effective

\bar{E}_β : Énergie moyenne des bêtas

M : masse de la glande thyroïde

En réalité la thyroïde ne fixe qu'un pourcentage F d'iode 131, défini par :

$$F(t) = \frac{A(t)}{A_{th}} \quad (\text{II.33})$$

où $A(t)$ désigne l'activité de la thyroïde à l'instant t et A_{th} représente l'activité thérapeutique. Si on désigne par F_0 le taux de fixation à $t = 0$, alors $A_0 = A_{th} F_0$, et la dose bêta s'écrit :

$$\bar{D}_\beta = \bar{E}_\beta \frac{A_{th} F_0}{M} \frac{T_e}{0.693} \quad (\text{II.34})$$

Ainsi pour une dose D_β indiquée, l'activité thérapeutique correspondante sera

$$A_{th} = \frac{M \bar{D}_\beta}{\bar{E}_\beta F_0} \frac{0.693}{T_e} \quad (\text{II.35})$$

Avec le réarrangement des unités on trouve :

$$A_{th} = \bar{D}_\beta \frac{M}{73.8 \bar{E}_\beta} \frac{1}{F_0} \frac{1}{T_e} \quad (II.36)$$

Dans cette relation, la valeur de la dose due au rayonnement bêta \bar{D}_β utilisée pour évaluer l'activité thérapeutique est égal (106±22)Gy [CAR06]. L'énergie moyenne de la particule bêta \bar{E}_β est 0.195 MeV.

Pour l'activité thérapeutique exprimée en μCi , \bar{E}_β est en Mev, la période effective T_e en jours et la masse M de la thyroïde en grammes

La détermination, d'après la Méthode de Marinelli, de l'activité thérapeutique pour un patient dépend de la connaissance de deux quantités :

- la période effective
- le taux de fixation au temps zéro

Ces deux quantités peuvent être déterminées pour chaque patient par l'établissement d'une courbe de fixation. La procédure consiste à administrer une activité dite pré-thérapeutique d'environ 100 μCi bien plus faible que celle lors de la thérapie (de 15 à 20mCi). Le processus de fixation de l'iode par la glande thyroïde est ensuite suivi en mesurant l'activité de la glande à différents instants depuis la 3^{ème} heure jusqu'à la 72^{ème} heure après administration de l'iode131.

L'établissement d'une courbe de fixation (fig II.5) pour un patient atteint d'hyperthyroïdie nécessite plusieurs mesures, étalées sur 3 jours, ce qui suppose la mobilisation du patient au niveau du Service de Médecine Nucléaire pendant ces trois jours. Afin de limiter ce temps de mobilisation et de présence du patient dans le Service, nous avons entrepris cette étude en vue d'établir un protocole dosimétrique pour le traitement de l'hyperthyroïdie basé sur la méthode de Marinelli. Ce protocole consiste à utiliser :

- une valeur fixe de la période effective T_e pour tous les patients
- une seule mesure du taux de fixation, permettant de déduire le taux de fixation au temps zéro F_0 . Si on considère (observation pratique) que la fixation est maximale est entre 6h à 24h après la prise de l'iode 131, le taux de fixation à la 24^{ème} heures $F(24h)$ se situe dans la partie décroissante de la

courbe de fixation. On peut alors exprimer le taux de fixation à $t=0$ en fonction de $F(24h)$ par la relation suivante :

$$F_0 = \frac{F(24h)}{\exp\left(-\frac{0.693}{T_e}\right)} \quad (\text{II.37})$$

Une seule mesure pour le patient, 24h après la prise de l'activité préthérapeutique, est alors suffisante pour estimer l'activité thérapeutique [GAM88].

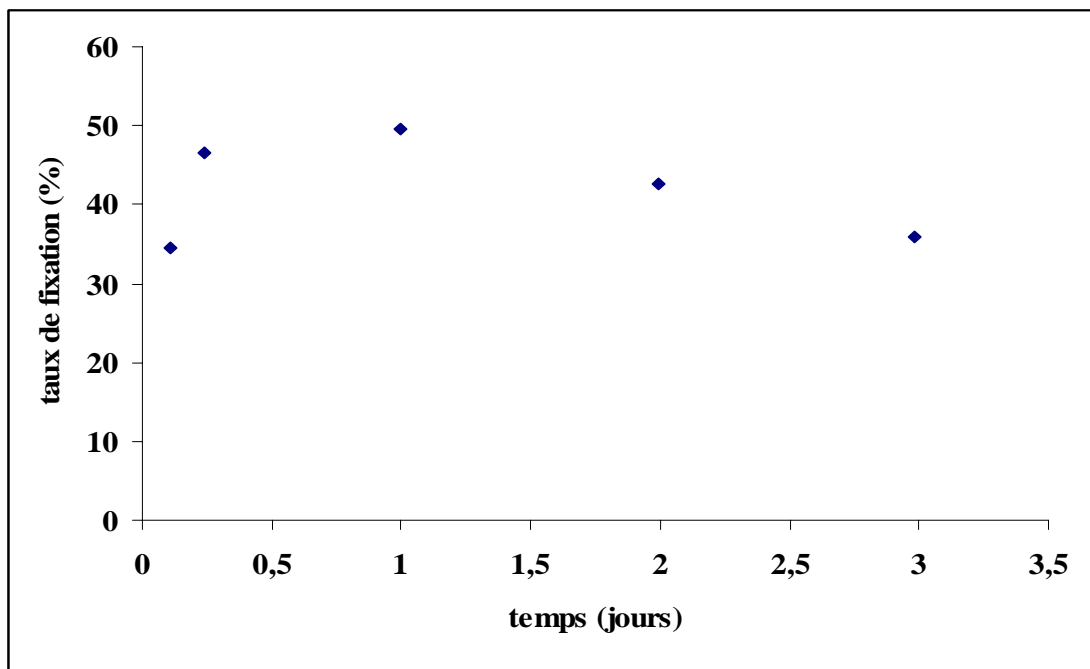


Figure II.5 : Courbe de fixation de l'iode 131 par la thyroïde

L'objectif de notre travail est de confirmer la validité de la méthode de dosimétrie interne de Marinelli utilisant une période effective fixe pour l'évaluation de l'activité thérapeutique. Afin de déterminer une valeur moyenne pour la période effective, nous avons mis en place une procédure expérimentale basée sur la mesure de l'activité à l'aide d'une sonde de fixation. Cette procédure est décrite dans le chapitre qui suit.

CHAPITRE III

MATERIELS ET METHODES

Dans la première partie de ce chapitre nous présentons le matériel utilisé pour la mesure des activités depuis le radiopharmaceutique administré au patient jusqu'à la sonde de détection en passant par les filtres et le fantôme.

Dans la deuxième partie nous exposons la méthode permettant de déterminer, pour chaque patient, le taux de fixation défini par le rapport de l'activité émise sur l'activité administrée. Après la présentation de la méthode expérimentale de mesure de l'activité émise par la glande thyroïde, nous décrivons le processus d'établissement des courbes de fixation.

Ces courbes, qui expriment la variation du taux de fixation au cours du temps à partir de l'instant où le radiopharmaceutique est administré au patient, nous permettront de déduire le taux de fixation au temps zéro et la période effective définis au chapitre II. L'analyse des résultats obtenus pour l'ensemble des patients traités sera présentée au chapitre IV.

III.1. MATÉRIELS

III.1.1. Le radio pharmaceutique iode 131

L'iode radioactif 131 est une forme d'iode chimiquement identique à l'iode non radioactif. L'iode étant fixé de manière préférentielle par la glande thyroïde, il est utilisé en Médecine Nucléaire dans le traitement des pathologies de cette glande. Le choix de cet isotope particulier de l'iode 127 est lié à la nature des particules émises. En effet, les bêtas ayant un parcours moyen très faible permettent un dépôt local de l'énergie.

Propriétés de l'iode 131

Les propriétés de ce radioélément sont résumées dans le tableau III.1. Il a une période physique de 8 jours, et émet des particules bêta d'énergie moyenne égale 0.195MeV [CAR06], il émet aussi des rayonnements gamma avec une énergie la plus probable égale à 0.364MeV.

Emission bêta de l'iode 131						
	E_1	E_2	E_3	E_4	R_{max}	E_{moy}
Valeur d'énergie (MeV)	0.81	0.25	0.33	0.61	2.5mm dans l'eau	0.195MeV
Pourcentage (%)	1	3	9	87		

Tableau III.1 : caractéristique de l'émission bêta pour l'iode131

E_1, E_2, E_3, E_4 , les différentes énergies maximales de la particule bêta émet

R_{max} le parcours maximum des particules bêta

E_{moy} l'énergie moyenne des particules bêta

L'iode radioactif utilisé au niveau du Service de Médecine Nucléaire du C.H.U de Bab-El-Oued en IRAthérapie se présente sous forme liquide, conditionné dans une fiole en verre protégée par un conteneur en plomb.

L'iode étant volatile, il faut le manipuler avec précaution en utilisant des gants, à l'intérieur d'une hotte blindée munie d'un système de filtration permettant d'éviter toute contamination lors de la manipulation de sources radioactives non scellées.

Les déchets sont stockés dans une enceinte blindée et y séjournent jusqu'à désintégration totale avant d'être traités comme des déchets ordinaires.

Avant d'être administré au patient sous forme de solution insipide diluée dans l'eau, l'activité de l'iode 131 doit être préalablement évaluée, à l'aide d'un activimètre.

III.1.2. L'Activimètre

L'activimètre utilisé au Service de Médecine Nucléaire du CHU de BEO est de type Veenstra Instrument VDD-505. Il est constitué d'une chambre-puits (figure III.3) couplée à un système de lecture (Figure III.4). La chambre d'ionisation est constituée de deux électrodes cylindriques concentriques renfermant entre elles de l'argon sous pression de 12 bars. Les dimensions des électrodes sont respectivement de 60 mm, 150 mm pour le diamètre et 250 mm, 420 mm de hauteur (figure III.2). Un blindage de plomb de 3 mm d'épaisseur protège la paroi externe de la chambre.

Le système de lecture associé à la chambre est un système numérique opérant sous Windows XP.

Le seuil de sensibilité de l'activimètre est de $0.01\mu\text{Ci}$, la gamme d'énergie détectable est $25\text{keV}-3\text{MeV}$, la gamme d'activité mesurable est $0.01\mu\text{Ci}-6\text{Ci}$. Ces caractéristiques sont données pour le $\text{Tc}99\text{m}$.

Pour mesurer l'activité de l'iode 131 à administrer aux patients, on prélève le liquide radioactif à l'aide d'une seringue graduée. Celle-ci est ensuite placée au centre de la chambre puits (figure III.3) à travers la hotte blindée. Le système de lecture placé en haut de la hotte (figure III.4) permet de choisir dans le menu la nature de la source ainsi que l'unité de lecture (mCi ou MBq).

La calibration de l'activimètre se fait à l'aide d'un programme pré-installé en utilisant des sources étalons ou en se référant à un autre activimètre calibré. L'activimètre que nous avons utilisé était préalablement calibré à sa livraison par le fournisseur.

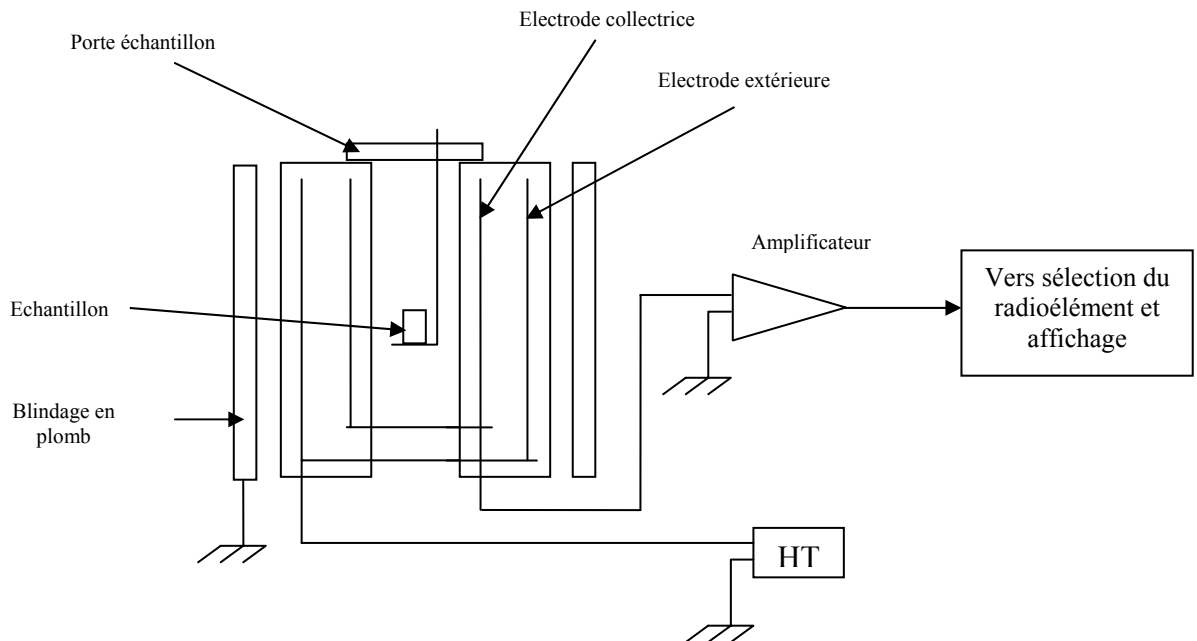
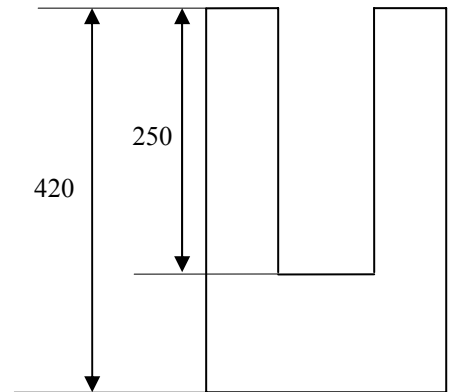
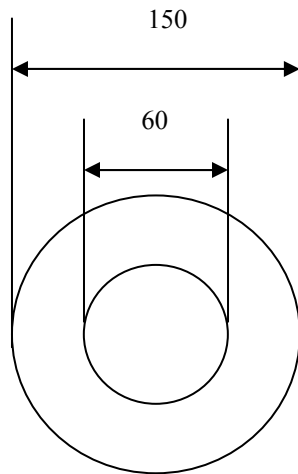


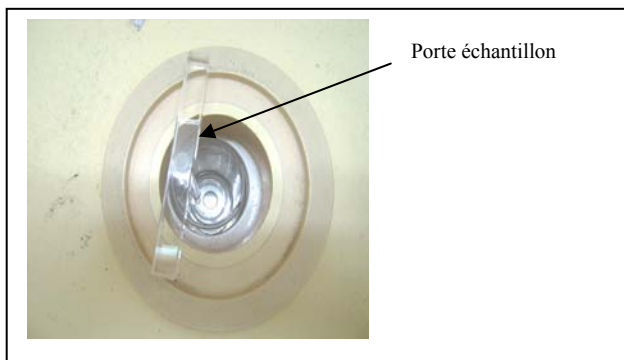
Figure III.1 : Schéma descriptif d'un activimètre



a. coupe transversale

b. coupe longitudinale

Figure III.2 : Dimensions (en mm) de la chambre puits utilisée au Service de Médecine Nucléaire (CHU Bab-El-Oued)



a) vue de dessus



b) vue de face

Figure III.3 : Chambre-puits du Service de Médecine Nucléaire (CHU Bab- El Oued)



Figure III.4 : Système de lecture de l'activimètre utilisé au Service de Médecine Nucléaire (CHU Bab-El Oued)

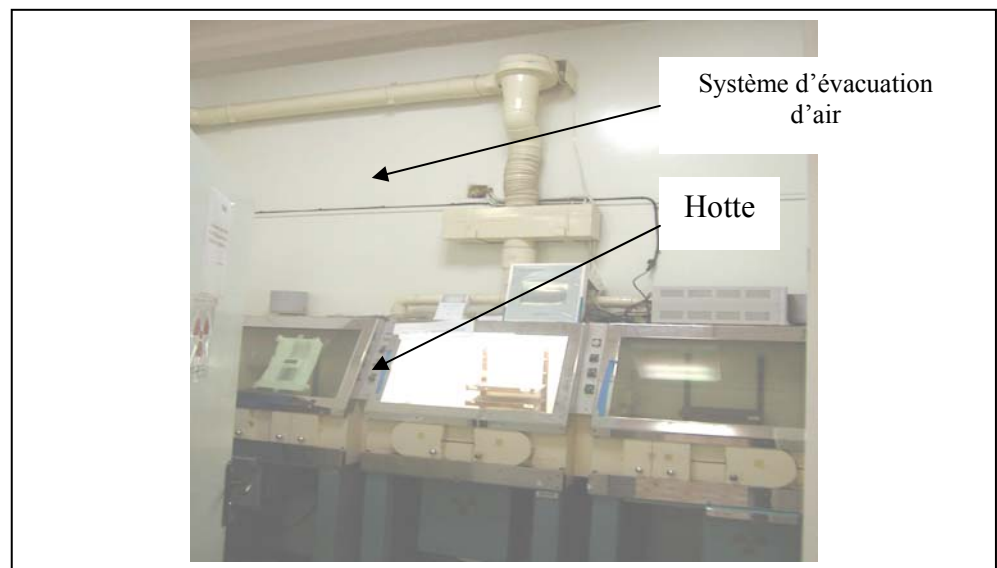


Figure III.5 : Le laboratoire « chaud » du Service de Médecine Nucléaire(CHU de Bab-El Oued)

III.1.3. La sonde de détection externe

La sonde de détection externe ou sonde de fixation est utilisée pour mesurer l'activité émise au niveau du cou du patient (ou d'une autre partie du corps). Elle est composée d'un scintillateur à iodure de sodium activé au thallium NaI(Tl) de forme cylindrique, couplé à un photomultiplicateur et un préamplificateur. L'ensemble est protégé par un blindage en plomb équipé d'un collimateur. Celui-ci permet de ne détecter que les photons provenant d'une région bien déterminée sur le patient qui est la région de la glande thyroïde. La lecture se fait à travers un monitor d'écran équipé de cartes d'acquisition.

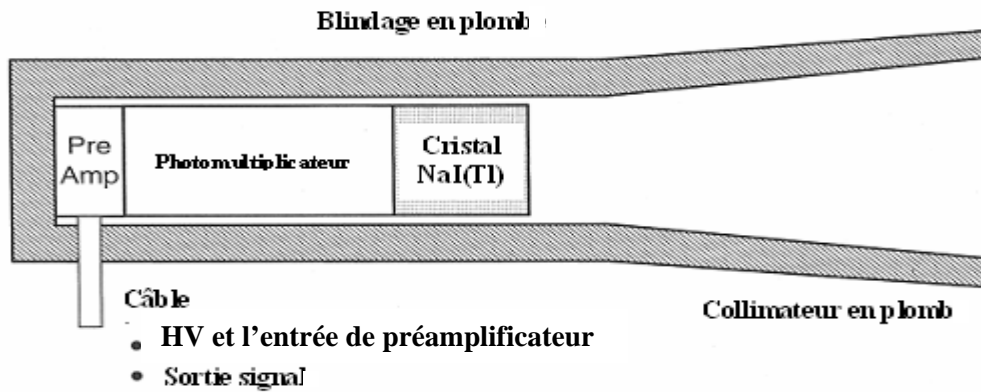


Figure III.6 : Schéma simplifié d'une sonde de détection



Figure III.7: Sonde de fixation (Type CANBERRA) utilisée au Service de Médecine Nucléaire (CHU Bab-El-Oued)

III.1.4. Le filtre en cerrobond

Afin de mesurer l'activité de la glande thyroïde, on doit soustraire le bruit de fond qui provient du reste du cou (vaisseaux, tissu du cou). Pour mesurer ce bruit de fond, on cache la thyroïde par un filtre de cerrobond qui arrête le rayonnement qui vient de la thyroïde et permet de mesurer seulement le rayonnement provenant des tissus entourant la glande [JOH83]. Ce filtre en cerrobond est de dimension (10cmx10cmx2cm), de densité 9.4g/cm^3 à 20C^0 (83% de la densité du plomb), constitué de 50% de bismuth, 26.7% de plomb, 13.3% d'étain, et 10% de cadmium.



Figure III.8 : Filtre en cerrobond

III.1.5. Le fantôme en plexiglas

Afin d'évaluer les effets des différents paramètres qui peuvent influencer sur la mesure du taux de fixation (géométrie de détection, activité extrathyroïdienne), on utilise un fantôme permettant de simuler la distribution spatiale du rayonnement émis par la thyroïde. Ce fantôme est un parallélépipède en plexiglas de dimensions (10 cm x 10 cm x 1 cm) comportant au centre une cavité formée de deux compartiments simulant la forme des deux lobes de la glande thyroïde. Le choix du plexiglas comme matériau constituant le fantôme permet de simuler également la densité du tissu thyroïdien. Les deux compartiments sont communicants entre eux et munis chacun d'un orifice permettant d'injecter le liquide radioactif.



Figure III.9 : Fantôme en plexiglas pour simuler la glande thyroïde

III.2. METHODE

III.2.1. Mesure de l'activité par la sonde

La mesure de l'activité d'une source d'iode 131 (dans une seringue, un fantôme ou au niveau de la région thyroïdienne) à l'aide de la sonde de détection externe se fait en plaçant la source devant le collimateur de la sonde à une distance fixe de 25 cm entre la source et le cristal. Le temps de comptage est fixé à 100 s. Le calcul du taux de fixation de l'iode 131 par la glande thyroïde est fait automatiquement grâce à un logiciel incorporé.

Les mesures par la sonde sont des mesures relatives, ce qui rend la calibration de la sonde en terme d'activité inutile, mais la calibration en énergie, la détermination du temps de comptage optimal ainsi que la vérification de la linéarité sont très importantes.

1- Calibration en énergie

La calibration en énergie se fait à l'aide de sources étalon comme le Césium 137 (0.662MeV) et le Cobalt 60 (1.17MeV et 1.34MeV).

2- Détermination du temps de comptage

Nous avons constaté que la réponse de la sonde fluctue lorsque le temps de comptage est inférieur à une valeur seuil. Au-delà de cette valeur seuil, l'activité affichée est plus ou moins constante et ne dépend plus du temps de comptage choisi. Afin de déterminer ce temps de comptage minimal, nous avons fait varier le temps d'acquisition de 10 secondes à 300 secondes par pas de 10 secondes. La mesure de l'activité se fait en plaçant la source d'iode 131 dans le champ du collimateur de la sonde de fixation (figure III.10) à une distance au centre du cristal fixée à 25cm. Pour chaque valeur du temps de comptage, 4 comptages successifs permettent de déduire une moyenne statistique. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau III.2 où l'erreur sur la valeur moyenne est prise égale à l'écart type.



Figure III.10 : Mesure de l'activité d'une seringue à l'aide de la sonde

Temps (seconde)	Activité (coups/seconde)	Erreur sur la mesure (coups/seconde)
10	1263	25
20	1282	25
30	1283	26
40	1285	25
50	1285	25
60	1292	25
70	1295	26
80	1296	25
90	1302	25
100	1313	26
110	1326	26
120	1325	26
130	1322	26
140	1330	26
150	1334	26
160	1336	26
200	1340	26
220	1344	26
300	1351	27

Tableau III.2 : Mesure d'une activité par la sonde pour différents temps de comptage

La variation de la réponse de la sonde en fonction du temps de comptage est représentée sur la figure III.11 :

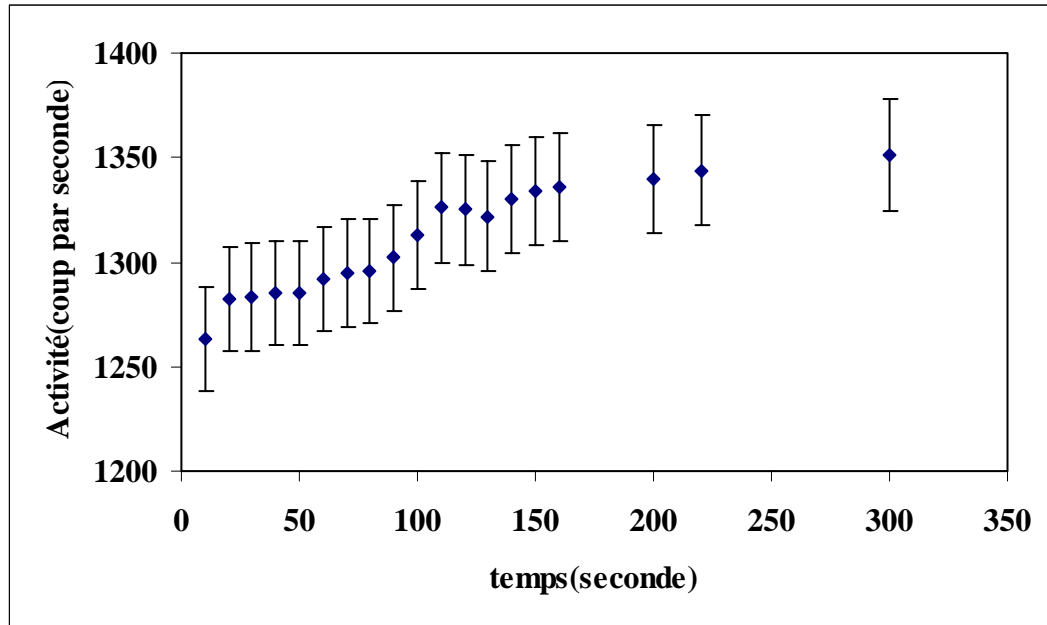


Figure III.11 : Variation de la réponse de la sonde en fonction du temps de comptage

La figure III.11 montre que la réponse de la sonde de fixation devient stable lorsque le temps de comptage devient supérieur ou égal à 100s. En fait, c'est cette valeur de temps de comptage qui était utilisée dans l'établissement du taux de fixation de l'iode 131, avant la réalisation de notre travail au Service de Médecine Nucléaire (CHU de Bab-El-Oued).

3- Vérification de la linéarité

La linéarité désigne la propriété de la sonde à afficher une valeur numérique M telle que l'activité mesurée par la sonde soit proportionnelle à la lecture M.

La vérification de la linéarité de la sonde est une étape nécessaire préalable à toute mesure d'activité. Nous avons donc procédé à la vérification de cette linéarité. Pour cela, nous avons utilisé l'iode 131 dilué, avec des activités allant de 10 à 100 microcuries environ, c'est-à-dire dans la gamme de variation de l'activité de la glande

thyroïde à mesurer. En effet, la valeur de l'activité pré thérapeutique administrée, 100 microcuries, représente la limite supérieure de l'activité de la glande thyroïde qu'on pourrait mesurer lors du processus d'établissement des courbes de fixation.

La distance entre le cristal de la sonde et la source radioactive étant fixée à 25cm et le temps de comptage à 100 secondes, et pour une activité d'iode 131 donnée, nous avons d'abord déterminé l'activité moyenne de la source à l'aide d'un activimètre préalablement calibré. Cette moyenne est obtenue en effectuant 4 mesures successives. La réponse de la sonde de fixation a également été moyennée sur 4 mesures successives. Les valeurs moyennes obtenues pour différentes activités sont reportées dans le tableau III.3

Activité de la seringue (microcurie)	Erreur (microcurie)	réponse de la sonde (coup/min)	Erreur (coup/min)
10,61	0,13	25278	57
17,48	0,15	37647	128
27,04	0,20	53476	51
33,03	0,22	63805	192
41,45	0,11	70839	1220
44,39	0,07	83058	354
46,37	0,32	84965	570
60,23	0,42	106462	2129
70,30	0,49	122784	2455
79,60	0,56	137857	2757
88,40	0,62	152120	3042
94,90	0,67	162656	3253

Tableau III.3 : Activités mesurées à l'aide de l'activimètre et de la sonde de détection.

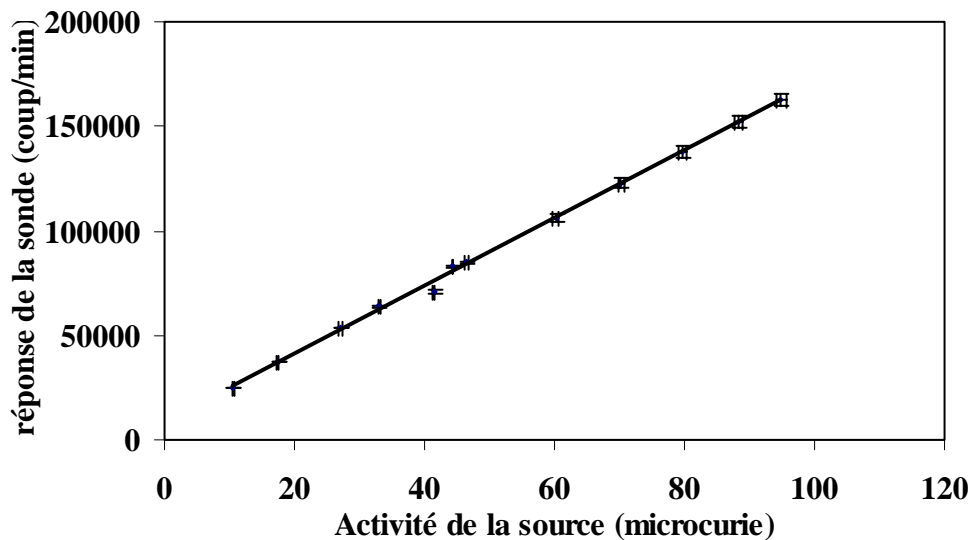


Figure III.12 : Réponse de la sonde par rapport à l'activimètre

L'allure de la courbe montre que la réponse de la sonde de détection est linéaire dans la gamme d'activité (10-100) μCi . L'équation de linéarité obtenue (avec un facteur de régression $R^2 = 0.98$) est :

$$A_s = 1620.8 A + 8840.1$$

A_s : lecture de la sonde de fixation en CPM (coups par minute)

A : lecture de l'activimètre en μCi

Cette linéarité étant vérifiée, la sonde peut à présent être utilisée pour l'étude cinétique de l'iode dans la glande thyroïde.

III.2.2. Etablissement des courbes de fixation

Pour évaluer la valeur de l'activité thérapeutique de l'iode 131 à administrer, il faut déterminer pour chaque patient le taux de fixation au temps zéro ainsi que la période effective. Dans cette étude, nous avons pris un échantillon de 30 patients atteints d'hyperthyroïdie, dont l'âge varie entre 23 ans et 70 ans, orientés vers le Service de Médecine Nucléaire du CHU BEO pour un traitement à l'iode 131, durant la période mars 2006-juillet 2006.

Après une préparation adéquate du patient incluant les points suivants :

- Consultation médicale en médecine nucléaire
- Explication de la procédure d'examen au malade
- Arrêt de la prise de Carbimazole et de tout aliment ou médicament contenant l'iode durant les 5 jours précédant l'examen et aussi pendant l'examen.
- Le patient ne doit pas subir un examen radiologique utilisant l'iode comme produit de contraste.

Des mesures de taux de fixation de l'iode 131 à 3h, 6h, 24h, 48h et 72h ont été effectuées pour chaque patient après administration orale d'environ 100 μCi d'iode 131, en vue d'établir leur courbe de fixation. L'allure d'une courbe de fixation contient deux parties : une partie de fixation croissante progressive de l'iode suivie d'une partie de fixation décroissante de l'iode après passage par un point de fixation maximale. L'ajustement de la partie décroissante de la courbe de fixation permet de déduire la période effective.

Le taux de fixation de l'iode 131 dans la glande thyroïde est donné par la relation suivante :

$$F(t) = \frac{A_G(t)}{A_0} \quad (\text{III.1})$$

Où A_0 est l'activité administrée au patient ; cette activité est obtenue en soustrayant l'activité résiduelle dans la seringue A_R (contenant l'iode 131 à administrer) de l'activité de celle-ci avant l'administration A_1

$$A_0 = A_1 - A_R \quad (\text{III.2})$$

A_G est l'activité de la glande thyroïde, obtenue en soustrayant l'activité mesurée au niveau de la région thyroïdienne A_T de l'activité extra thyroïdienne. L'activité extrathyroïdienne peut être obtenue de deux façons :

1. l'activité extrathyroïdienne est prise égale à l'activité A_C mesurée au niveau de la cuisse. Cette méthode se justifie du fait que d'une part la morphologie et les veines de la cuisse sont similaires à celles du cou, et d'autre part que cette mesure n'est pas contaminée par l'activité au niveau de la thyroïde, la cuisse étant située loin du cou.

$$A_G = A_T(t) - A_C(t) \quad (\text{III.3})$$

$$F_1(t) = \frac{A_T(t) - A_C(t)}{A_1 - A_R} \quad (\text{III.4})$$

2. l'activité extrathyroïdienne est estimée à partir de la mesure A_F sur le champ cervical en interposant entre le détecteur et le cou du patient un filtre en cerrobond (voir page 40).

$$A_G = A_T(t) - A_F(t) \quad (\text{III.5})$$

$$F_2(t) = \frac{A_T(t) - A_F(t)}{A_1 - A_R} \quad (\text{III.6})$$

La procédure suivie pour la détermination du taux de fixation pour chaque patient est la suivante :

- La distance entre le cristal de la sonde et la source (seringue, patient) est fixée à 25cm (figure III.13) et le temps de comptage à 100 secondes.
- Une seringue contenant une activité de 100 μ Ci environ est préparée. Pour cela, le liquide radioactif est d'abord prélevé à l'aide d'une seringue graduée. Celle-ci est ensuite placée au volume chaud (isocentre) de la chambre puits de l'activimètre à travers la hotte blindée. Le contenu de la seringue est ensuite ajusté pour obtenir une activité de l'ordre de grandeur souhaité.
- L'activité A_1 de la seringue est mesurée à l'aide de la sonde de détection. L'utilisation de la sonde pour mesurer l'activité administrée permet de limiter les erreurs systématiques affectant la détermination du taux de fixation, puisque la même sonde est ensuite utilisée pour mesurer l'activité émise par la glande thyroïde.
- Le contenu de la seringue est administré oralement au patient.
- L'activité résiduelle A_R dans la seringue est ensuite mesurée. L'activité réellement administrée au patient est donc $A_0 = A_1 - A_R$.
- Après 3 heures, on mesure l'activité au niveau de la cuisse du patient A_C
- On mesure également l'activité au niveau de la région thyroïdienne A_T . Ces deux mesures permettent de déduire par la méthode N°1 l'activité effectivement émise
- Ensuite on effectue une mesure sur le champ cervical en interposant entre le détecteur et le cou du patient un filtre de cerrobond A_F .
- On enlève le filtre et on mesure directement l'activité de la région thyroïdienne A_T . Ces deux mesures permettent de déduire l'activité effectivement émise, par la méthode N°2.
- La même procédure est répétée après 6 heures, 24 heures, 48 heures et 72 heures.

La détermination des taux de fixation à 3h, 6h, 24h, 48h et 72h permet d'obtenir la courbe de fixation.

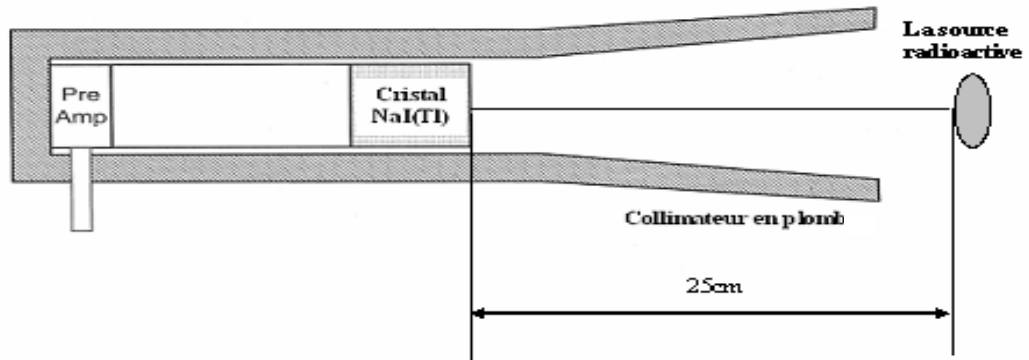


Figure III.13 : Détection par la sonde



Figure III.14 : Détection de l'activité au niveau de la région thyroïdienne (A_T)



Figure III.15 : Détection de l'activité au niveau de la région thyroïdienne en interposant entre le détecteur et le cou du patient un filtre ($A_F(t)$)



Figure III.16 : Mesure de l'activité au niveau de la cuisse du patient (A_C)

III.2.3. Simulation de la glande thyroïde par un fantôme

L'iode 131 est administré par voie orale après avoir été prélevé à partir d'un flacon à l'aide d'une seringue. Le volume de liquide prélevé est choisi de manière à obtenir une activité d'environ $100\mu\text{Ci}$. Le taux de fixation de l'iode 131 dans la glande thyroïde est égal au rapport entre l'activité de la glande thyroïde et l'activité administrée au patient. La mesure de ces deux grandeurs à l'aide de la sonde de fixation dépend fortement

- de la géométrie de la source (seringue ou glande thyroïde)
- de l'atténuation et la diffusion du rayonnement par les différents milieux traversés.

Afin de tenir compte de ces effets, la valeur de l'activité administrée mesurée doit être corrigée par un facteur géométrique f_S qui tient compte de la géométrie de la seringue et de l'atténuation et la diffusion dans celle-ci (liquide et parois). De la même manière, la valeur de l'activité de la glande thyroïde mesurée doit être corrigée par un facteur géométrique f_T qui tient compte de la géométrie de la glande thyroïde et de l'atténuation et la diffusion du rayonnement dans les tissus thyroïdiens et les tissus entourant la thyroïde.

La correction qui en résulte, pour le taux de fixation, est donnée par un facteur f égal au rapport entre les facteurs géométriques liés à la glande thyroïde et la seringue :

$$f = \frac{f_T}{f_S}$$

et le taux de fixation corrigé est donné par

$$F_{\text{corrigé}} = f F$$

Dans ce travail, nous nous sommes proposé de déterminer l'ordre de grandeur de ce facteur géométrique f . Pour cela, nous avons utilisé un fantôme permettant de simuler la géométrie de la glande thyroïde. La détermination du taux de fixation de l'iode 131 dans ce fantôme est faite de la manière suivante :

- On fixe la distance entre le cristal de détection et la source à 25cm, et le temps de détection à 100 secondes
- On mesure l'activité A_S de la seringue.
- On vide le contenu de la seringue dans le fantôme et on mesure l'activité restante dans la seringue A_R . Puis on soustrait cette activité de l'activité initiale.
- On mesure l'activité du fantôme A_F , et on calcule le taux de fixation du fantôme en pourcentage par la relation suivante :

$$F = \frac{A_F}{(A_S - A_R)} \times e^{\lambda t} \times 100 \quad (\text{III.7})$$

A_F : Activité du fantôme

A_S : Activité de la seringue

A_R : Activité restante dans la seringue

λ : Période physique de l'iode 131

t : temps entre la mesure de A_F et A_S



Figure III.17 : Détection de l'activité du fantôme (A_F)

Les mesures à l'aide du fantôme sont utilisées pour estimer l'incertitude ΔF sur la mesure du taux de fixation liée à la précision de la sonde. Pour cela, nous avons effectué des mesures successives pendant 18 jours. Chaque mesure a ensuite été

corrigée de la décroissance radioactive, ramenant ainsi l'ensemble des mesures à la même valeur (aux fluctuations statistiques près) de l'activité émise à mesurer par la sonde. La fluctuation dans la valeur du taux de fixation donne ainsi une estimation de l'incertitude recherchée.

Dans les limites de cette incertitude, le taux de fixation moyen devrait être égale à 100%. Le facteur géométrique **f** est alors déterminé par $f = \frac{100}{\bar{F}}$, où \bar{F} est le taux de fixation moyen

L'ensemble résultats pour la mesure des taux de fixation, \bar{F} , ΔF et **f** sont présentés au chapitre IV.

CHAPITRE IV

RESULTATS ET DISCUSSIONS

L'objectif de ce travail est de mettre en place une procédure permettant d'estimer l'activité thérapeutique par la méthode de dosimétrie interne de Marinelli utilisant une période effective fixe, avec une mesure du taux de fixation à la 24^{ème} heure. Il s'agit donc d'évaluer l'erreur qu'on commet dans l'évaluation de cette activité lorsqu'on assimile la période effective de décroissance de l'iode 131 propre à chaque patient à une période effective fixe déterminée préalablement. Pour cela, nous déterminons dans un premier temps une valeur pour cette période fixe, moyenne obtenue à partir d'un échantillon de 10 patients, sélectionné après étude sur un échantillon initial de 30 patients présentant une hyperthyroïdie. Une fois cette période déterminée, il s'agit dans un deuxième temps d'estimer l'erreur qu'on commet en remplaçant la période effective pour chaque patient par la période effective moyenne. D'autre part, l'estimation de l'activité thérapeutique nécessitant une mesure du taux de fixation F à la 24^{ème} heure, l'erreur qu'on commet sur la détermination de F doit également être prise en compte. Celle-ci est due à

- i) l'erreur sur la valeur de F mesurée qui doit être multipliée par un facteur géométrique f
- ii) l'incertitude expérimentale liée à la mesure (précision de la sonde, précision statistique...).

Enfin, la détermination précise du taux de fixation F nécessite une estimation du bruit lié à l'activité extrathyroïdienne. Normalement cette activité est évaluée en interposant entre la zone thyroïdienne et la sonde un filtre. Mais cette méthode de mesure peut indisposer le patient du fait de la contrainte d'application d'un filtre au niveau du cou. C'est pourquoi elle est remplacée par la méthode de mesure de l'activité au niveau de la cuisse. En comparant les mesures de l'activité au niveau de la cuisse et au niveau de la zone thyroïdienne avec filtre pour les 30 patients, nous montrons que l'utilisation de la mesure de l'activité au niveau de la cuisse est une bonne estimation de l'activité extrathyroïdienne, car les mesures à l'aide de filtre ayant données les mêmes résultats.

IV.1. TAUX DE FIXATION DU FANTÔME

Les mesures du taux de fixation à l'aide du fantôme permettent d'obtenir une estimation du facteur géométrique f défini au chapitre III et de l'incertitude sur F liée à la précision de la sonde.

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant (tableau IV.1) :

t(min)	exp($\lambda \cdot t$)	(A _S -A _R)(coups/min)	A _F (coups/min)	F (%)
283	1,02	183456	154352	86
290	1,02	183456	152519	85
296	1,02	183456	151898	84
134	1,01	183456	151674	83
139	1,01	183456	154040	85
144	1,01	183456	151429	83
1515	1,10	183456	146241	87
1522	1,10	183456	145111	87
1531	1,10	183456	141772	85
1538	1,10	183456	148393	89
1545	1,10	183456	146371	88
1552	1,10	183456	146892	88
1653	1,10	183456	139714	84
1660	1,10	183456	141985	86
1671	1,11	183456	138159	83
1676	1,11	183456	140004	84
2778	1,18	183456	132046	85
2784	1,18	183456	134629	87
3154	1,20	183456	138920	91
3166	1,20	183456	131511	87
3178	1,20	183456	133734	88
3185	1,20	183456	133575	88
3190	1,20	183456	130917	86
3195	1,20	183456	134605	89
4287	1,30	183456	121839	86
4293	1,30	183456	118351	83
4315	1,30	183456	116482	82
4321	1,30	183456	119898	85
4329	1,30	183456	117988	83
4334	1,30	183456	118953	84
4523	1,32	183456	116597	83
4532	1,32	183456	116357	83
4536	1,32	183456	114923	82
4542	1,32	183456	113994	82
4552	1,32	183456	113803	82
4559	1,32	183456	116912	84
9889	1,82	183456	88318	87
9933	1,82	183456	87479	87
9944	1,82	183456	87438	87

Tableau IV.1 : Variation du taux de fixation du fantôme

t(min)	exp($\lambda \cdot t$)	(A _S -A _R)(coups/min)	A _F (coups/min)	F (%)
9949	1,82	183456	87398	87
10251	1,85	183456	80865	82
10285	1,85	183456	84711	86
10297	1,85	183456	82191	83
10306	1,85	183456	84331	85
11394	2,00	183456	77748	84
11399	2,00	183456	78192	84
11404	2,00	183456	77691	84
11411	2,00	183456	78887	85
11580	2,00	183456	74592	81
11587	2,00	183456	77311	84
11650	2,00	183456	72769	80
11659	2,00	183456	74283	82
11667	2,00	183456	74093	81
11681	2,00	183456	74662	82
11692	2,00	183456	76089	84
11706	2,00	183456	76326	84
12769	2,17	183456	69813	82
12774	2,17	183456	70440	83
12814	2,17	183456	69087	81
12839	2,17	183456	68793	81
12847	2,17	183456	68586	81
12855	2,17	183456	68987	81
14386	2,38	183456	64360	83
14393	2,38	183456	64923	84
14398	2,38	183456	64910	84
14408	2,38	183456	63868	83
14413	2,38	183456	65063	84
14427	2,38	183456	64166	83
18714	3,03	183456	48148	81
18721	3,03	183456	48869	82
18726	3,03	183456	48541	81
18731	3,03	183456	48869	82
18737	3,13	183456	49436	83
18744	3,13	183456	49046	82
19983	3,33	183456	43390	78
19989	3,33	183456	43890	79
22865	4,00	183456	37650	81
22873	4,00	183456	37257	80
22887	4,00	183456	37851	81
22895	4,00	183456	37961	82
22929	4,00	183456	37905	82
22950	4,00	183456	37762	82
22972	4,00	183456	37605	81
22978	4,00	183456	37535	81
22982	4,00	183456	37109	80

Tableau IV.1 Variation du taux de fixation du fantôme (suite)

Evaluation de la précision sur la mesure du taux de fixation

Le taux de fixation moyen obtenu est égal à 84% avec une fluctuation d'écart type égal 3 %,

$$F = (0.84 \pm 0.03)$$

La précision dans la mesure du taux de fixation est donc de l'ordre de 3%. Elle est liée

- i) à la fluctuation statistique due à la nature aléatoire de la décroissance radioactive (1%)
- ii) à la fluctuation de la réponse de la sonde (2%)

La précision de la sonde est donc de l'ordre de 2% (on soustrait l'incertitude résulte de la fluctuation statistique due à la nature aléatoire de la décroissance radioactive).

Estimation du facteur géométrique f

Le facteur géométrique f obtenu est égal 1.19, ce qui donne une erreur de l'ordre de 16% sur le taux de fixation mesuré.

Si on suppose que le facteur de correction f ainsi déterminé à l'aide du fantôme peut être utilisé pour évaluer au moins l'ordre de grandeur de l'effet géométrique lié à la glande thyroïde, on peut conclure que les taux de fixation déterminés pour chaque patient sont sous-estimés de 16%.

Cette étude à l'aide du fantôme montre que :

- i) le taux de fixation peut être mesuré avec une précision de 3%
- ii) l'effet géométrique (angle solide, atténuation et diffusion) ne peut être négligé dans la procédure de mesure du taux de fixation.

Il faut noter que la prise en compte ou non de cet effet géométrique influe sur la valeur du taux de fixation mais pas sur la période effective car la période effective exprime la manière avec lequel la cinétique de l'iode est évoluée dans le temps.

IV.2. COURBES DE FIXATION

Estimation du bruit de fond. Comparaison entre les mesures au niveau de la cuisse et à l'aide d'un filtre

Le tableau IV.2 donne les différents écarts Δ entre les taux de fixation calculés en utilisant pour le calcul du bruit de fond l'activité au niveau de la cuisse (F_1) et l'activité du cou caché par le filtre (F_2). Ces écarts sont donnés à 3h, 6h, 24h, 48h, 72h. L'écart moyen obtenu en effectuant une moyenne statistique de ces écarts Δ est égal à 1%. L'activité au niveau de la cuisse peut donc être utilisée pour estimer l'activité cervicale extra thyroïdienne, avec une erreur de 1%.

patient	Δ de 3h (%)	Δ de 6h (%)	Δ de 24h (%)	Δ de 48h (%)	Δ de 72h (%)
1	0,51	1,48	2,54	1,77	2,28
2	0,16	0,93	1,02	0,55	0,49
3	0,49	0,17	0,91	0,26	1,75
4	0,33	0,44	1,64	0,18	0,80
5	0,86	1,14	0,61	1,50	0,85
6	1,79	2,50	5,23	2,18	2,95
7	0,56	0,30	0,12	0,58	0,41
8	0,44	1,53	2,44	0,43	2,48
9	1,02	1,74	1,86	0,54	2,49
10	0,18	2,01	1,93	0,67	1,49
11	0,14	0,13	5,74	2,60	0,96
12	0,27	0,19	1,81	1,14	1,11
13	3,45	0,18	0,06	0,08	0,08
14	0,31	1,51	1,72	1,21	3,82
15	0,40	0,19	0,89	0,36	0,36
16	0,52	2,16	0,22	0,39	0,86
17	0,11	0,09	0,92	0,39	0,20
18	0,36	0,49	1,73	0,66	2,92

19Tableau IV.2 : les différents écarts Δ entre F_1 et F_2

Patient	Δ de 3h (%)	Δ de 6h (%)	Δ de 24h (%)	Δ de 48h (%)	Δ de 72h (%)
19	0,72	0,20	4,69	3,21	3,20
20	0,24	0,13	0,29	0,38	0,26
21	0,37	0,27	1,13	0,94	0,43
22	0,98	0,10	0,08	0,50	0,08
23	1,17	0,59	1,73	0,49	0,05
24	0,31	0,54	0,09	1,58	1,48
25	0,37	0,14	0,49	0,25	0,06
26	0,64	0,11	1,00	1,77	1,84

Tableau IV.2 : les différents écarts Δ entre F₁ et F₂ (suite)

Δ moy de 3h (%)	Δ moy de 6h (%)	Δ moy de 24h (%)	Δ moy de 48h (%)	Δ moy de 72h (%)	Δ moy total (%)
0,6	0,7	1,6	0,9	1,3	1

Tableau IV.3 : Ecart entre F1 et F2

Présentation des courbes de fixation

Les courbes de fixation obtenues pour les 30 cas étudiés initialement sont reportées dans l'annexe 1. Dans cette partie, nous présentons les courbes de fixation pour les 10 cas sélectionnés en vue d'établir une valeur moyenne pour T_e. Pour cela, nous avons utilisé les deux critères de sélection suivants :

1. seuls les cas des patients ayant une période effective inférieure à la période physique de l'iode 131 (8.02j) sont retenus. Ce critère a fait passer le nombre de cas étudiés de 30 à 15.
2. parmi ces cas sélectionnés, nous avons gardé ceux correspondant à un coefficient de corrélation supérieur ou égal à 0.99, ce qui a ramené le nombre de cas à 10. Ce coefficient concerne l'ajustement de la partie décroissante de la courbe de fixation.

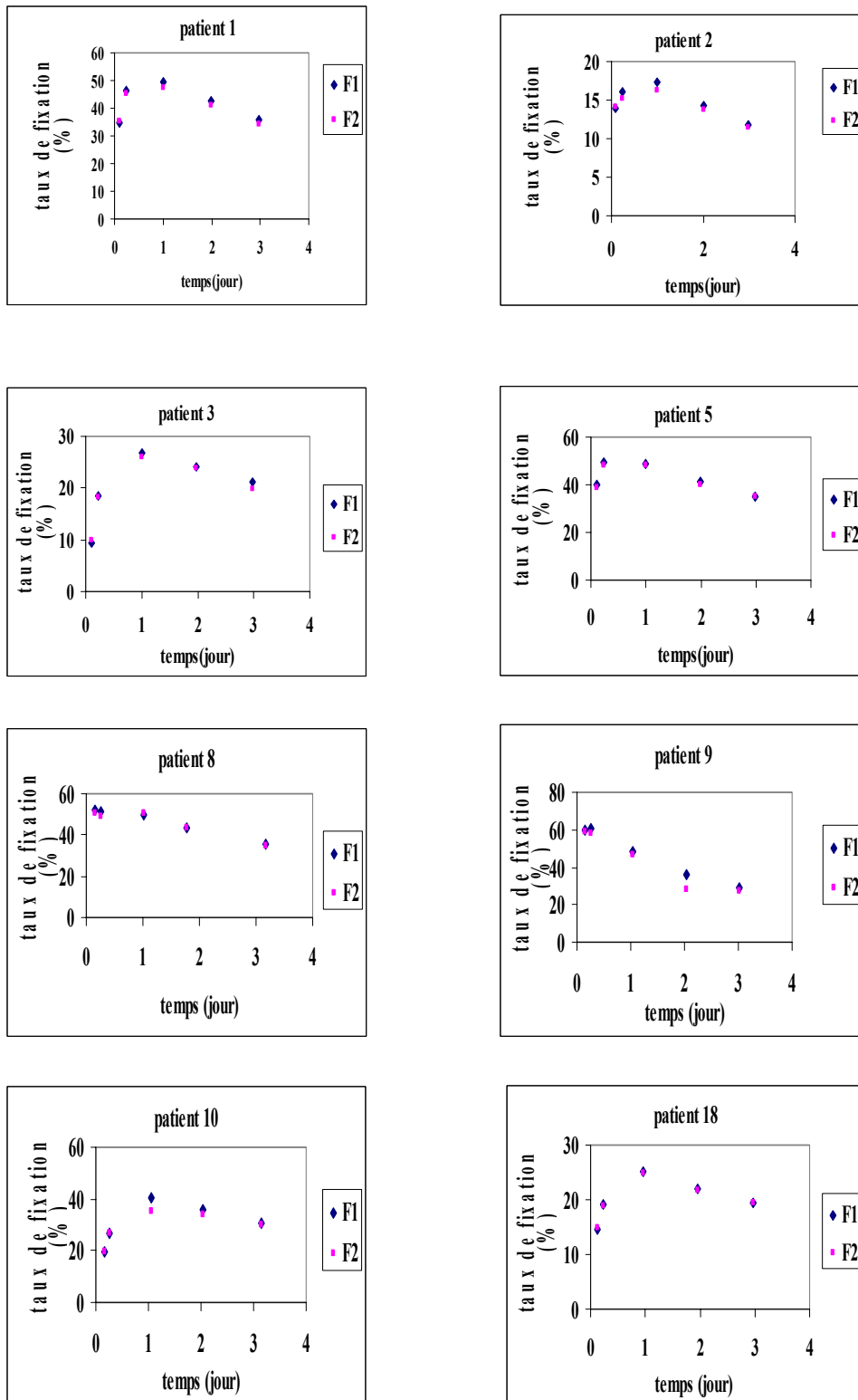


Figure IV.1 : Courbes de fixation pour les 10 cas sélectionnés

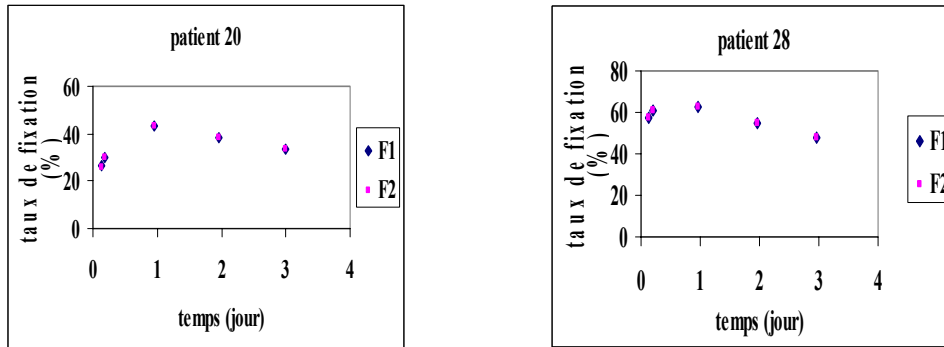


Figure IV.1 : Courbes de fixation pour les 10 cas sélectionnés (suite)

Les courbes de taux de fixation obtenues montrent un maximum de fixation à un temps toujours inférieur ou égal à 24h, ce qui confirme notre hypothèse de travail que le taux de fixation $F(24h)$ à la 24^{ième} heure appartient à la partie décroissante de la courbe de fixation. On peut donc exprimer le taux de fixation F_0 à $t=0$ en fonction de $F(24h)$ par la relation suivante :

$$F_0 = \frac{F(24h)}{\exp\left(-\frac{0.693}{T_e}\right)} \tag{IV.1}$$

IV.3. DETERMINATION DE LA PERIODE EFFECTIVE

Les courbes de fixation permettent de déterminer F_0 et T_e . En effet, si on admet que pour la partie décroissante de la courbe le taux de fixation décroît de manière exponentielle au cours du temps selon la loi $F(t) = F_0 \exp\left(-\frac{0.693t}{T_e}\right)$, un ajustement linéaire permet de déduire F_0 et T_e .

$$\ln F(t) = -\frac{0.693}{T_e}t + \ln F_0 \tag{IV.2}$$

Nous reportons dans le tableau IV.4 les périodes effectives T_e exprimées en jour et les valeurs du taux de fixation extrapolé au temps zéro F_0 exprimées en (%). Nous avons indiqué, pour chaque valeur de F_0 et de T_e déduites de l'ajustement, le coefficient de corrélation R qui exprime la qualité de l'ajustement.

Patient	$T_e(j)$	$F_0(\%)$	R
1	4,2	58,7	0,99
2	3,7	20,8	0,99
3	5,6	30,5	0,99
4	6,9	33,3	0,92
5	4,1	57,7	0,99
6	4,2	58,7	0,97
7	3,3	64,6	0,98
8	4,7	57,1	0,99
9	2,7	63,3	0,99
10	5,1	47,2	0,99
11	6,2	35,0	0,91
12	1813,6	3,2	0,01
13	64,6	54,1	0,15
14	9,0	37,2	0,98
15	8,0	47,8	0,99
16	6,4	61,7	0,95
17	6,3	67,3	0,99
18	5,3	28,4	0,99
19	8,3	38,6	0,99
20	5,3	49,3	0,99
21	9,9	40,3	0,95
22	7,8	47,6	0,94
23	8,2	48,8	0,99
24	63,5	32,3	0,54
25	27,4	38,5	0,55
26	16,2	31,2	0,94
27	6,6	66,0	0,98
28	5,0	72,0	0,99
29	9,1	42,8	0,99
30	3,7	74,3	0,99

Tableau IV.4 : Période effective et taux de fixation obtenus à partir de l'ajustement

Les périodes effectives obtenues pour les 30 patients varient de 2.7jours et 9jours globalement, à l'exception de quelques cas pour lesquelles les valeurs obtenues sont anormalement élevées.

Le cas n°12, pour lequel une période de 1813 jours a été obtenue, est le plus singulier, la courbe de fixation pour ce cas (voir annexe) montre en effet une décroissance très lente de l'iode à partir de la 24^{ème} heure, qui est le signe d'une saturation de la glande thyroïde, probablement liée à la préparation du patient avant administration de l'activité pré thérapeutique, c'est le cas par exemple lorsque le patient n'a pas respecté la consigne d'arrêt du traitement médical avant et pendant l'établissement de sa courbe de fixation.

La décroissance très lente du taux de fixation, conduisant alors à une valeur de la période effective élevée, est également observée sur les courbe de fixation pour les cas 13, 24, 25, et 26 (voir annexe)

Le tableau IV.5 représente les valeurs des périodes effectives obtenues pour les cas que nous avons sélectionnés d'après les critères présenté au paragraphe IV.2.

L'erreur $\left(\frac{\Delta T_e}{T_e}\right)$ sur la période effective due à l'ajustement, l'erreur $\left(\frac{\Delta F_0}{F_0}\right)$ sur le taux de fixation extrapolé au temps zéro également due à l'ajustement ainsi que l'erreur résultante $\left(\frac{\Delta A_{th}}{A_{th}}\right)$ sur l'activité thérapeutique, sont également reportés dans ce tableau.

L'erreur sur l'activité thérapeutique a été évaluée comme suit :

$$\frac{\Delta A_{th}}{A_{th}} = \frac{\Delta T_e}{T_e} + \frac{\Delta F_0}{F_0} \tag{IV.3}$$

Patient	Te (j)	$\left(\frac{\Delta T_e}{T_e}\right)$ (%)	F ₀ (%)	$\left(\frac{\Delta F_0}{F_0}\right)$ (%)	$\left(\frac{\Delta A_{th}}{A_{th}}\right)$ (%)	R
1	4,2	4,8	58,7	1,7	6,5	0,99
2	3,7	0,6	20,8	0,2	0,8	0,99
3	5,6	5,8	30,5	1,5	7,3	0,99
5	4,1	2,9	57,7	1,0	3,9	0,99
8	4,7	3,4	57,1	1,1	4,5	0,99
9	2,7	4,0	63,3	2,3	6,3	0,99
10	5,1	7,4	47,2	2,3	9,7	0,99
18	5,3	1,2	28,4	0,3	1,5	0,99
20	5,3	1,7	49,3	0,5	2,2	0,99
28	5,0	0,7	72,0	0,2	0,9	0,99

Tableau IV.5 : Période effective et taux de fixation F₀ des patients sélectionnés

T_e moyenne (\bar{T}_e)	4,6 jours
Ecart type (σ)	0,9 jour
Ecart type relatif $\left(\frac{\sigma}{\bar{T}_e}\right)$	19,7%
Erreur dû à l'ajustement ($\bar{\Delta}$)	3%
Erreur sur T_e $\left(\frac{\Delta\bar{T}_e}{\bar{T}_e}\right)$	20%

Tableau IV.6 : Période effective moyenne et erreurs associées

L'erreur sur \bar{T}_e est calculé par la relation suivante :

$$\frac{\Delta\bar{T}_e}{\bar{T}_e} = \sqrt{\left(\frac{\sigma}{\bar{T}_e}\right)^2 + (\bar{\Delta})^2} \quad (\text{IV.4})$$

$\bar{\Delta}$ est la moyenne des erreurs $\left(\frac{\Delta T_e}{T_e}\right)$ sur les période effectives.

La période effective moyenne que nous avons obtenue est en accord avec les valeurs publiées dans la littérature, à savoir (5.1 ± 1.6) jours et (4.8 ± 1.5) jours par exemple [CAR06].

IV.3. EVALUATION DE L'ERREUR SUR LA DETERMINATION DE L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE

L'activité thérapeutique dépend de la période effective d'après la relation suivante :

$$A_{th} = \frac{M\bar{D}_\beta}{73.8\bar{E}_\beta F_0} \frac{1}{\bar{T}_e} \quad (\text{IV.5})$$

où

$$F_0 = \frac{F(24h)}{\exp\left(-\frac{0.693}{\bar{T}_e}\right)} \quad (\text{IV.6})$$

ce qui donne

$$A_{th} = \frac{M\bar{D}_\beta}{73.8\bar{E}_\beta F(24h)} \frac{1}{\bar{T}_e} \exp\left(-\frac{0.693}{\bar{T}_e}\right) \quad (IV.7)$$

L'erreur sur le calcul de l'activité thérapeutique $\frac{\Delta A_{th}}{A_{th}}$ est donnée par la relation suivante :

$$\frac{\Delta A_{th}}{A_{th}} = \sqrt{\left(\frac{\Delta A_{th}}{A_{th}}\right)_{\bar{T}_e}^2 + \left(\frac{\Delta A_{th}}{A_{th}}\right)_{F(24h)}^2} \quad (IV.8)$$

où $\left(\frac{\Delta A_{th}}{A_{th}}\right)_{\bar{T}_e}$ est l'erreur relative sur l'activité thérapeutique liée à l'incertitude sur la période effective,

$\left(\frac{\Delta A_{th}}{A_{th}}\right)_{F(24h)}$ est l'erreur relative sur l'activité thérapeutique liée à l'incertitude sur le taux de fixation F(24h).

Sachant que

$$\left(\frac{\Delta A_{th}}{A_{th}}\right)_{\bar{T}_e} = \left|\frac{0.693 - \bar{T}_e}{\bar{T}_e}\right| \left(\frac{\Delta \bar{T}_e}{\bar{T}_e}\right) \quad (IV.9)$$

Pour $\bar{T}_e = 4.6j$ et $\frac{\Delta \bar{T}_e}{\bar{T}_e} = 20\%$ on obtient

$$\left(\frac{\Delta A_{th}}{A_{th}}\right)_{\bar{T}_e} = 17\%$$

D'autre part, l'incertitude liée à la mesure du taux de fixation si on ne tient pas compte de l'effet géométrique est estimée à 3%, ce qui donne une erreur

$$\left(\frac{\Delta A_{th}}{A_{th}}\right)_{F(24h)} = 3\%$$

Finalement, l'erreur totale sur l'activité thérapeutique est de l'ordre de 17%

$$\frac{\Delta A_{th}}{A_{th}} \cong 17\%$$

Notre étude montre que l'utilisation d'une valeur fixe pour la période effective, que nous avons déterminée égale à 4.6 jours, induit une erreur relative de 17% sur l'activité thérapeutique.

D'autre part, pour une dose indiquée dans le traitement de l'hyperthyroïdie à l'iode 131 égale 106 ± 22 Gy [CAR06] par exemple, on peut considérer que la marge d'erreur sur la détermination de l'activité thérapeutique peut aller jusqu'à 20%. Par conséquent, lorsqu'on prend en compte tous les facteurs influant sur la détermination de l'activité thérapeutique avec une précision donnée tels que l'erreur due à l'utilisation d'une période effective moyenne (17%), l'incertitude sur la détermination du taux de fixation (3%), l'incertitude sur la détermination de la masse de la glande thyroïde (dont nous n'avons pas tenu compte dans cette étude), l'erreur globale ne doit pas dépasser 20%.

En conclusion, l'activité de l'iode 131 à administrer aux patients atteints d'hyperthyroïdie peut être déterminée:

- En utilisant une période effective égale à 4.6 jours avec une incertitude de 17%
- En mesurant le taux de fixation 24 heures après la prise de l'iode

Cette procédure permet de faire revenir le patient une seule fois au Service de Médecine Nucléaire au lieu de trois fois durant les trois jours suivant la prise de l'iode 131.

CONCLUSION

Le travail que nous avons présenté porte sur la dosimétrie interne liée au traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode 131. Il a pour objectif la contribution à la mise en place d'un protocole dosimétrique dans un Service de Médecine Nucléaire pour l'évaluation de l'activité thérapeutique de l'iode 131. Selon ce protocole, l'activité peut être déterminée en utilisant une valeur fixe pour la période effective et en effectuant une mesure unique du taux de fixation 24 heures après administration d'une activité pré-thérapeutique très faible. Cette approche permet d'une part d'évaluer de manière plus précise l'activité en iode 131 à administrer comparativement aux méthodes approximatives basées sur des considérations cliniques, et d'autre part de limiter la présence et la mobilisation des patients dans le Service de Médecine Nucléaire comparativement à la technique nécessitent l'établissement d'une courbe de fixation pour chaque patient.

La partie expérimentale de ce travail a été réalisée au Service de Médecine Nucléaire du Centre Hospitalo-Universitaire de Bab-El-Oud. L'étude a porté sur la détermination de la période effective de décroissance de l'iode 131 dans la glande thyroïde pour un échantillon de 30 patients présentant une hyperthyroïdie et orientés vers le Service de Médecine Nucléaire pour une IRAThérapie. Le but de cette étude est la détermination d'une valeur moyenne pour la période effective, qui sera utilisée dans le protocole dosimétrique de l'iode 131. L'analyse de résultats a permis de retenir un ensemble de 10 valeurs de périodes effectives à partir desquelles une période effective moyenne de 4.6 jours a été déterminée avec une incertitude de 20%. L'importance de cette incertitude provient de la disparité des périodes effectives (entre 2.7 jours et 5.6 jours) par rapport au nombre de cas étudiés (10 cas). Cette disparité peut être réduite en augmentant le nombre de cas étudiés.

L'erreur sur la détermination de l'activité thérapeutique liée à l'utilisation d'une période effective fixe a été calculée. La contribution des erreurs et incertitudes expérimentales liées à la mesure du taux de fixation à la 24^{ème} heure a également été évaluée. Les résultats montrent que l'erreur d'une période effective moyenne est de l'ordre de 17%, alors que l'incertitude sur la mesure du taux de fixation est de l'ordre

de 3%, ce qui donne une erreur totale de l'ordre de 17% sur l'activité thérapeutique, provenant essentiellement de l'incertitude sur la période effective moyenne.

Cette incertitude n'inclut pas l'erreur due à l'effet géométrique. L'étude que nous avons menée montre que cet effet, lié à la mesure des activités administrée et émise à l'aide de la sonde de détection (angle solide, atténuation et diffusion) ne peut être négligé dans la procédure de mesure du taux de fixation. Nous avons estimé grossièrement cet effet en utilisant un fantôme simulant la glande thyroïde. Le résultat que nous avons obtenu montre que les taux de fixation mesurés sont sous-estimés de 16%. L'utilisation du fantôme recommandé par l'AIEA, simulant tout le cou (thyroïde et reste du cou), pour la mesure de l'activité administrée pourrait être envisagée ultérieurement pour limiter l'importance de cet effet.

D'autre part, l'utilisation de l'activité mesurée au niveau de la cuisse pour estimer l'activité cervicale extra thyroïdienne induit une erreur sur la mesure du taux de fixation de l'ordre de 1%. Enfin, l'incertitude sur la détermination de la masse de la glande thyroïde n'a pas été considérée.

En conclusion, les résultats que nous avons obtenus montrent que, dans le protocole dosimétrique associé à l'utilisation de l'iode 131 pour le traitement de l'hyperthyroïdie, l'activité de l'iode 131 à administrer aux patients atteints d'hyperthyroïdie peut être déterminée:

- En utilisant une période effective égale à 4.6 jours.
- En mesurant le taux de fixation 24 heures après la prise de l'iode.
- En utilisant pour la détermination de l'activité extra thyroïdienne l'activité mesurée au niveau de la cuisse.

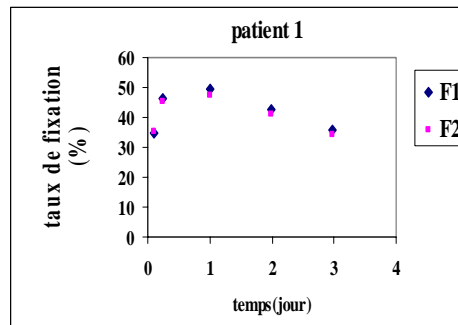
Cette procédure permet de faire revenir le patient une seule fois au Service de Médecine Nucléaire au lieu de trois fois durant les trois jours qui suivent la prise de l'iode 131.

ANNEXE

LES COURBES DE FIXATION DE L'IODE 131

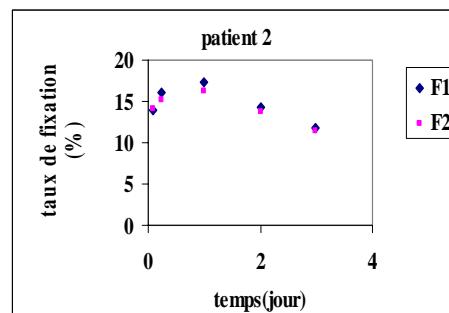
Patient 1

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,11	34,58	0,11	35,09
0,24	46,51	0,24	45,04
1,00	49,60	1,00	47,26
1,99	42,72	1,99	41,22
2,98	35,81	2,98	34,04



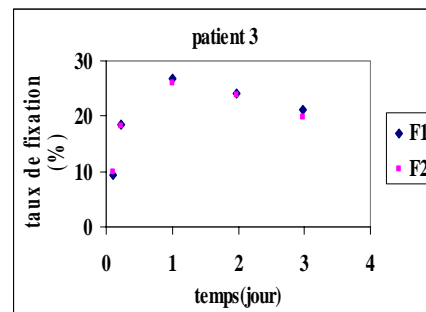
Patient 2 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,09	13,88	0,09	14,04
0,24	16,04	0,24	15,12
1,00	17,26	1,00	16,31
2,00	14,26	2,00	13,79
2,98	11,87	2,99	11,48



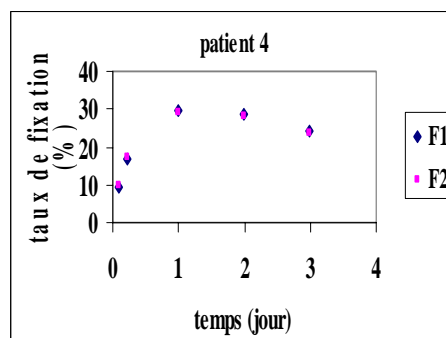
Patient 3 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,10	9,31	0,10	9,80
0,23	18,44	0,23	18,27
1,00	26,88	1,00	26,03
1,98	24,12	1,99	23,88
2,98	21,07	2,99	19,71



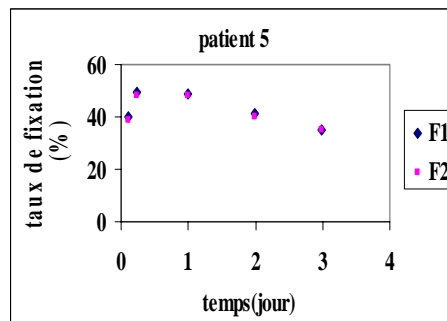
Patient 4 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,10	9,39	0,10	9,73
0,23	16,88	0,24	17,31
1,00	29,42	1,02	29,23
1,99	28,56	2,01	28,25
2,98	24,12	2,99	23,50



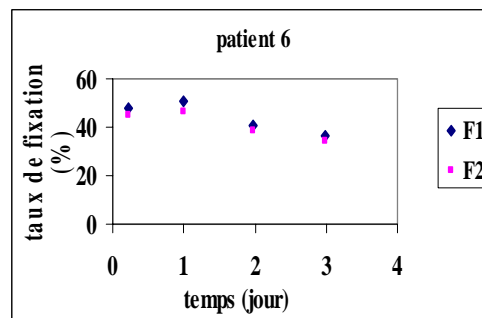
Patient 5 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,11	39,78	0,12	38,91
0,23	49,16	0,24	48,03
0,99	48,72	0,99	48,13
1,99	41,55	1,99	40,26
2,99	34,85	3,17	34,87



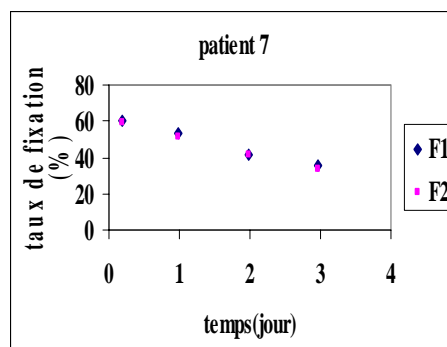
Patient 6 :

Cuisse6		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,22	47,68	0,22	45,20
0,99	50,90	0,99	46,08
1,98	40,71	1,99	38,84
2,99	36,66	2,99	34,36



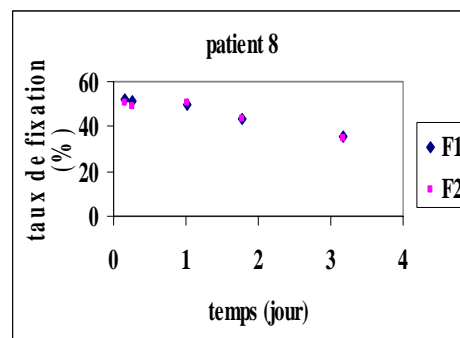
Patient 7 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,19	60,43	0,19	58,90
0,99	53,63	0,99	51,37
1,98	41,25	1,98	41,61
2,96	35,64	2,97	33,71



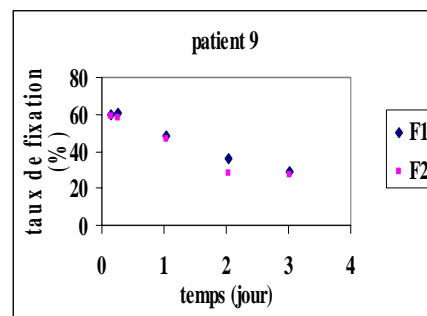
Patient 8 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,16	52,18	0,16	50,40
0,25	50,93	0,25	49,21
1,01	49,45	1,02	50,57
1,77	43,76	1,78	43,57
3,18	35,86	3,19	34,78



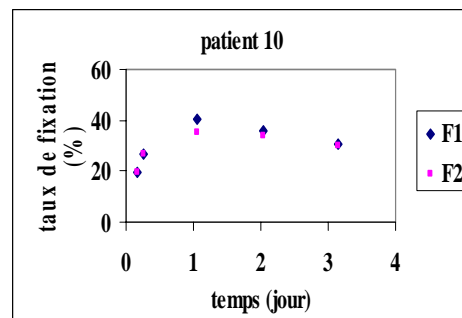
Patient 9 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,15	59,74	0,16	59,17
0,25	60,33	0,26	58,34
1,03	48,32	1,04	46,53
2,02	38,15	2,03	36,47
3,02	28,99	3,18	27,39



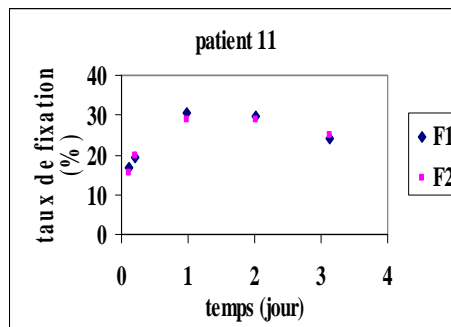
Patient 10 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,16	19,38	0,16	19,81
0,25	26,80	0,26	26,92
1,05	40,59	1,05	35,33
2,04	36,12	2,04	33,93
3,14	30,52	3,14	29,78



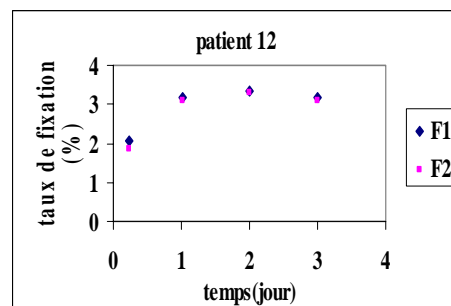
Patient 11 :

Cuisse11		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,12	16,57	0,12	15,55
0,20	19,48	0,20	19,67
0,99	30,36	1,00	28,68
2,01	29,71	2,01	28,74
3,13	23,97	3,13	24,81



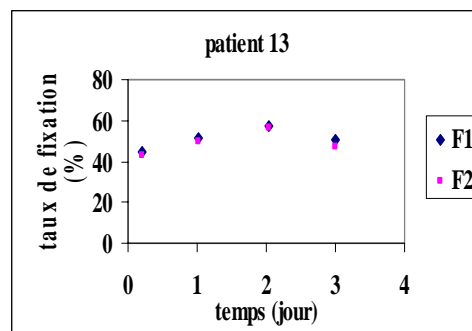
Patient 12 :

Cuisse12		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,23	2,06	0,23	1,87
1,01	3,17	1,01	3,11
2,00	3,35	2,00	3,28
3,00	3,17	3,00	3,10



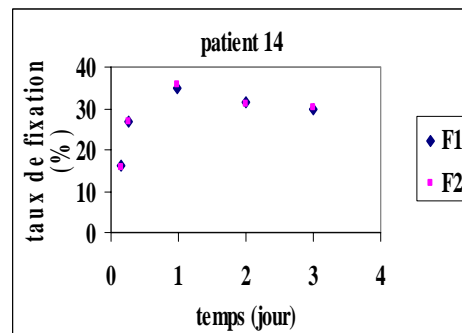
Patient 13 :

Cuisse13		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,21	44,62	0,21	43,13
1,01	51,45	1,01	49,86
2,04	57,55	2,04	56,54
3,00	50,23	3,00	47,28



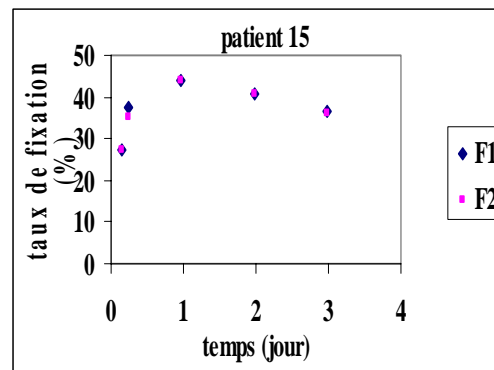
Patient 14 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,14	16,11	0,15	15,93
0,26	26,98	0,26	26,79
0,98	34,82	0,98	35,63
2,00	31,33	2,00	31,02
2,99	29,80	3,00	30,08



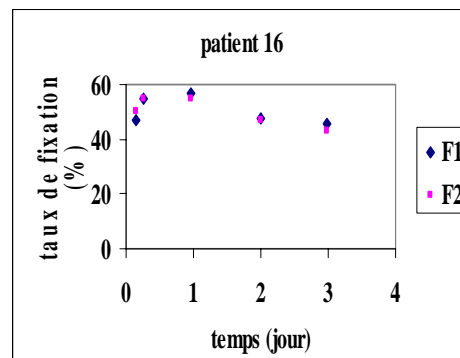
Patient 15 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,15	27,30	0,15	27,15
0,25	37,40	0,25	35,27
0,96	43,84	0,97	44,03
1,98	40,54	1,98	40,86
2,97	36,79	2,98	36,11



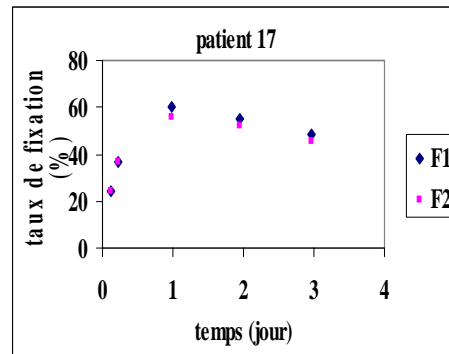
Patient 16 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,15	46,93	0,15	50,32
0,25	54,50	0,26	54,96
0,97	56,70	0,97	55,09
1,99	47,71	2,00	47,14
2,99	45,58	2,99	43,31



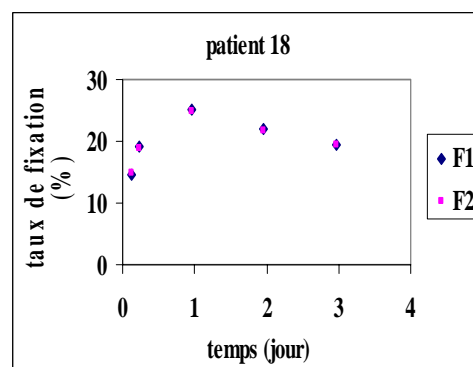
Patient 17 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,11	24,56	0,12	24,24
0,22	36,39	0,22	36,58
0,98	59,98	0,99	55,65
1,95	55,13	1,95	52,40
2,96	48,28	2,97	45,78



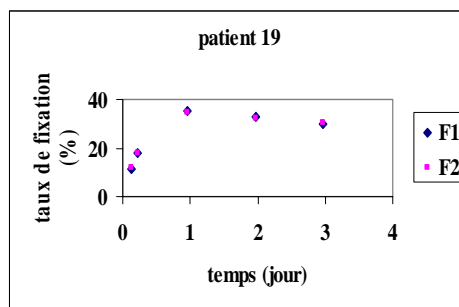
Patient 18 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,12	14,60	0,12	14,99
0,22	19,12	0,23	18,98
0,96	25,06	0,97	24,77
1,95	22,09	1,95	21,76
2,97	19,31	2,97	19,51



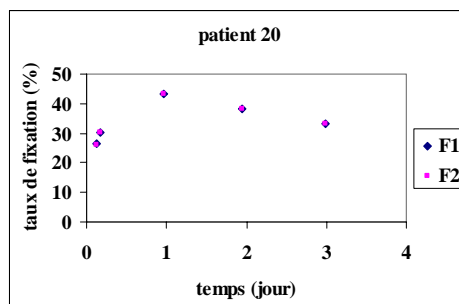
Patient 19 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,12	11,43	0,12	11,95
0,22	17,74	0,22	18,01
0,96	35,50	0,97	34,44
1,97	33,05	1,97	32,24
2,97	30,01	2,98	30,34



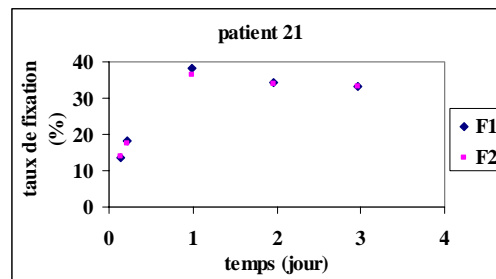
Patient 20 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,13	26,44	0,13	26,00
0,18	30,31	0,18	30,31
0,96	43,37	0,96	43,37
1,95	38,24	1,95	38,24
2,99	33,22	2,99	33,22



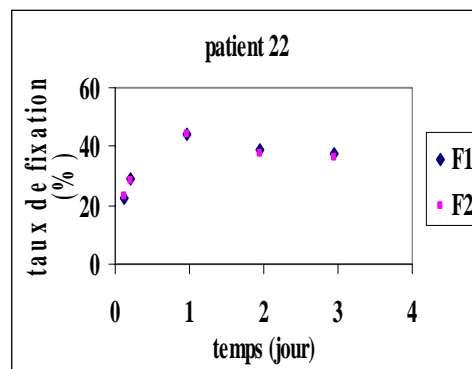
Patient 21 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,14	13,67	0,15	14,03
0,22	18,14	0,22	17,55
0,99	38,08	0,99	36,48
1,96	34,18	1,97	33,75
2,96	33,15	2,96	33,10



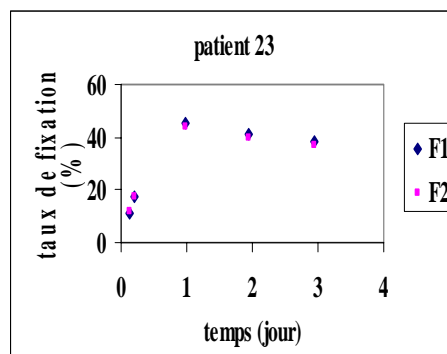
Patient 22 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,12	22,19	0,13	22,91
0,20	28,80	0,20	28,26
0,97	44,42	0,98	44,32
1,94	38,71	1,95	37,35
2,94	37,26	2,95	36,09



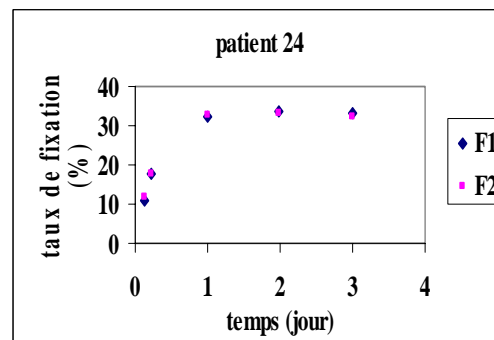
Patient 23 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,13	11,31	0,13	11,68
0,20	17,55	0,21	17,66
0,97	45,04	0,98	44,10
1,95	41,19	1,95	39,69
2,95	38,14	2,95	36,69



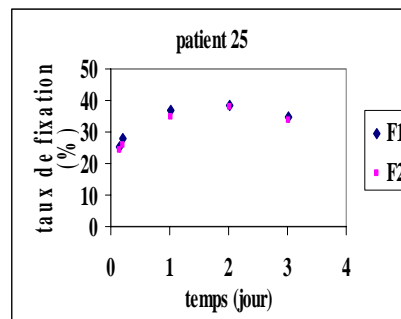
Patient 24 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,12	11,05	0,13	12,01
0,22	17,80	0,22	17,61
1,00	32,28	1,00	32,80
1,99	33,60	1,99	33,02
3,01	33,01	3,01	32,36



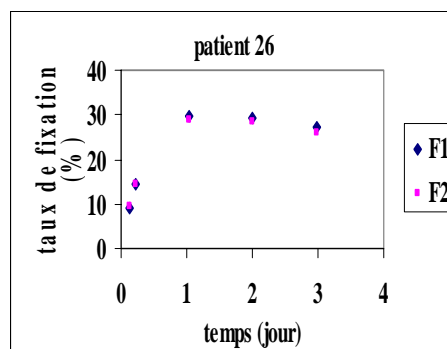
Patient 25 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,15	25,38	0,16	24,21
0,20	27,89	0,20	25,61
1,02	36,73	1,03	34,54
2,02	38,28	2,02	38,10
3,01	34,93	3,02	33,87



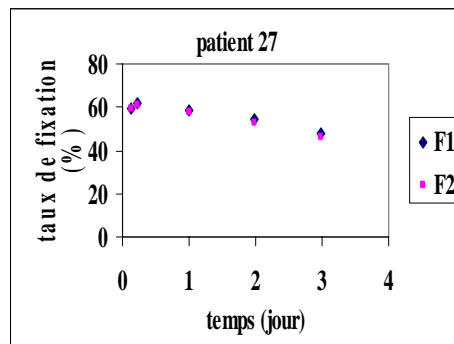
Patient 26 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,12	9,15	0,13	9,45
0,22	14,60	0,22	14,41
1,03	29,61	1,03	28,72
2,00	29,14	2,01	28,26
2,99	27,23	2,99	25,93



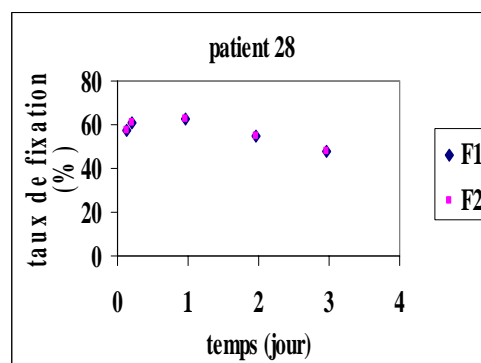
Patient 27 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,12	59,61	0,13	59,21
0,22	62,05	0,22	61,04
1,00	58,82	1,00	58,01
1,99	54,78	1,99	52,67
2,97	47,80	2,98	46,33



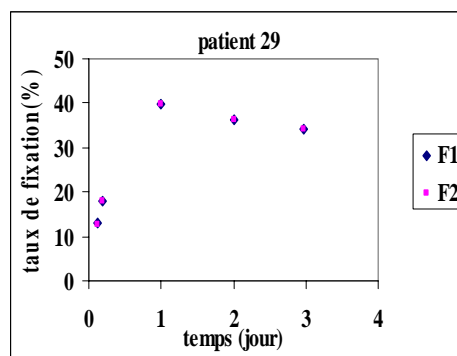
Patient 28 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,13	57,55	0,14	57,60
0,21	60,91	0,21	60,91
0,97	62,95	0,97	62,95
1,97	54,71	1,97	54,71
2,97	47,73	2,97	47,73



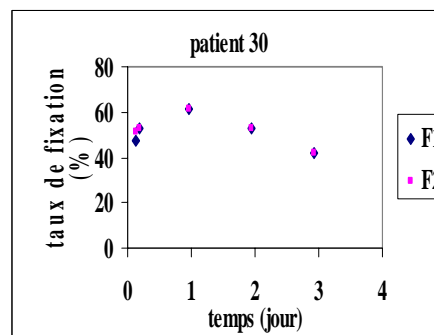
Patient 29 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,12	13,01	0,12	12,81
0,19	17,94	0,19	17,94
1,00	39,90	1,00	39,90
2,00	36,30	2,00	36,30
2,97	34,32	2,97	34,32



Patient 30 :

Cuisse		filtre	
temps (j)	F1 (%)	temps (j)	F2 (%)
0,12	47,29	0,13	51,24
0,18	53,08	0,18	53,08
0,96	61,09	0,96	61,09
1,95	52,65	1,95	52,65
2,93	42,03	2,93	42,03



BIBLIOGRAPHIE

[ATT86] ATTIX F.H., *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*, Berlin Wiley (1986)

[BAK91] BAKIRI F. et BENMILOUD M., *Maladies des Glandes Endocrines*, OPU (1991)

[BEN90] BENZEGOUTA F., Mémoire de Fin d'Etudes pour l'obtention du Diplôme de Poste Graduation Spécialisé en Physique Médicale, CRNA (1990)

[BLA97] BLANC D., *Les Rayonnement Ionisants*, Masson Paris (1997)

[CAR06] CARLIER T., SALAUN P.Y., CAVAREC M.B., VALETTE F., TURZO A., BARDIES M., BIZAIS Y. and COUTURIER O., *Optimized radioiodine therapy for Graves' disease: Two MIRD-based models for the computation of patient-specific Therapeutic ¹³¹I activity*, Nuclear Medicine Communications, **27**, pp. 559-566 (2006)

[BEC00] BECKER D.V., HURLEY J.R. et DETRES R., *TRAITEMENT DE L'HYPERTHYROÏDIE A L'IODE RADIOACTIF*, la fondation canadienne de la thyroïde (2000)

[DEJ05] DEJAX C., VENNAT J.CI., DE FREITAS D., KWIATKOWSKI F., LEROUX A.M. et AUBERT B., *traitement de l'hyperthyroïdie du sujet âgé par l'iode 131, a propos de 180 patient, problèmes de radioprotection et de gestion des déchets liés au traitement par l'iode 131*, médecine nucléaire – imagerie fonctionnelle et métabolique, vol. 29, N° 9, (2005)

[GAM88] GAMBINI D.J et GRANIER R., *Manuel Pratique de Médecine Nucléaire*, Technique et Documentation Lavoisier (1988)

[GREM71] GREMY F. et PAGES J.C., *Eléments de Biophysique, Tome 2*, Paris, Flammarion (1971)

[HUN04] HUNT J.G., DA SILVA F.C.A., MAURICIO C.L.P. and DOS SANTOS D.S., *The Validation of Organ Dose Calculations Using Voxel Phantoms and Monte Carlo Methods Applied to Point and Water Immersion Sources*, Radiation Protection Dosimetry, vol. 108, N° 1, pp.85-89 (2004)

[JOH83] JOHNS H and CUNNINGHAM J R, *The Physics of Radiology*, Charles C. Thomas Publisher U.S.A (1983)

[KEN86] KENNETH F.K., RONALD S.A., JAMES E.C. and WILLIAM H.B., *Iodine -131 Treatment of Thyroid Cancer. Absorbed Dose Calculated from Post therapy Scan*, J. Nucl. Med., vol. 27, N° 7, pp. 1207-1211 (1986)

[LOE68] LOEVINGER R. and BERMAN M., *A Schema for Absorbed-Dose Calculations for Biologically Distributed Radionuclides*, MIRD Pamphlet N° 1, J. Nuc. Med. Suppl N° 1, pp. 7-14 (1968)

[REI02] REINHARD M.J, BRINK I., JOE A.Y., MALEK D.V., EZZIDDIN S., PALMEDO H. and KRAUSE T.M., *Radioiodine Therapy in Graves's Disease Based on Tissue-Absorbed Dose Calculations: Effect of Pre-treatment Thyroid Volume on Clinical Outcome*, Eur. J. Nucl. Med., **29**, pp. 1118-1124 (2002)

[NCRP84] *Recommendation of the National Council on Radiation Protection and Measurement*, rapport 84 (1985)

[RAE76] RAESIDE D.E., *Monte Carlo Principles and Application*, Phys. Med. Biol., Vol. 21. N° 2. pp. 181-197 (1976)

[REI03] REINARTZ P., ZIMNY M., SCHAEFER W., MUELLER B., BUELL U. and SABRI O., *Radioiodine Therapy in Patients with Hyperthyroid Disorder: Standard Versus Dosimetric Activity Application*, Nuclear Medicine Communications, **24**, pp. 1247-1253 (2003)

[SNY75] SNYDER W.S., FORD M.R., WARNER G.G. and WATSON S.B., "*S*" *Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for Selected Radio Nuclides and Organs*, MIRD Pamphlet N° 11, The Society of Nuclear Medicine (1975)

[SNY78] SNYDER W S, FORD M R and WARNER G G, *Estimates of Specific Absorbed Fraction for Photon Sources Uniformly Distributed in Various Organs of a Heterogeneous Phantom*, Pamphlet N° 5 Revised, The Society of Nuclear Medicine (1978)

[STA99] STABIN M.G., TAGESSON M., THOMAS S.R., LJUNGBERG M. and STRAND S.E., *Radiation dosimetry in nuclear medicine*, Applied Radiation and Isotopes, **50**, pp. 73-87 (1999)

[TAY00] TAYLOR J., *Incertitudes et Analyse des Erreurs dans les Mesures Physiques*, Dunod Paris (2000)

[WIL04] WILLIAMS J.R. and THWAITES D.I., *Radiotherapy Physics in Practice*, chapitre 13, Unsealed-source therapy, FLOWER M.A., AND CHITTENDEN S.J., Oxford University Press (2004)

[YAM75] YAMAGUCHI H., KATO Y. and SHIRAGAI A., *The Transformation Method for the MIRD Absorbed Fraction as Applied to Various Physiques*, Phys. Med. Biol., vol. 20, N° 4, pp. 593-601 (1975)

[FLO92] FLORINE C. et ANNE B., *Pathologie thyroïdienne*, <http://www.paris-nord-sftg.com/cr.patho.thyr.92.htm>

[CHI03] CHIAVASSA S., BARDIES M., ZANKL. M. et AUBINEAU-LANIECE I., *dosimetrie personnalisée en radiothérapie interne à l'aide de fantôme voxélisés*, journées jeunes chercheurs (2003), <http://www.sfrp.asso.fr/MAN>