

MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Soutenue publiquement le 24 septembre 2021

Par **M LASRI Sidi-Mohamed**

TRAITEMENT DES TUMEURS NEUROENDOCRINES
GASTROENTEROPANCREATIQUES PAR RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE AU
LUTETIUM (¹⁷⁷LU) OXODOTREOTIDE : RADIOPROTECTION DU PERSONNEL
SOIGNANT, DE L'ENTOURAGE DU PATIENT ET DE L'ENVIRONNEMENT

conformément aux dispositions réglementaires en vigueur
tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Membres du jury :

Président : **M. le Professeur Nicolas Simon**
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur de thèse : **M. le Docteur Olivier Cougnenc**
Radiopharmacien, Centre Oscar Lambret, Lille

Assesseeurs : **M. le Docteur Jean-François Legrand**
Radiopharmacien, Centre Hospitalier Universitaire de Lille
M. le Docteur Frédéric Marçon
Maitre de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique

M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHARAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie

M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans
les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	13
LISTE DES FIGURES.....	17
LISTE DES TABLEAUX	19
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	21
INTRODUCTION.....	23
1. Médecine nucléaire et radiopharmacie	25
1.1. Médecine nucléaire.....	25
1.1.1. Définition.....	25
1.1.2. Les examens diagnostiques par tomographie par émission monophotonique	25
1.1.3. Les examens diagnostiques par tomographie par émission de position (TEP)	26
1.1.4. L'activité thérapeutique par radiothérapie interne vectorisée (RIV)	26
1.1.5. L'approche théranostique	27
1.2. La radiopharmacie	28
1.2.1. Définition et contexte historique	28
1.2.2. Les médicaments radiopharmaceutiques	28
2. Traitement des tumeurs neuroendocrines par le lutétium-177 (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide, Lutathéra®	29
2.1. Les tumeurs neuroendocrines	29
2.1.1. Définition.....	29
2.1.2. Données épidémiologiques	30
2.1.3. Classification et grade histopronostique des TNE	31
2.1.4. Signes clinico-biologiques des TNE-GEP	32
2.1.5. Imagerie conventionnelle des TNE	33
2.1.6. Imagerie isotopique des TNE	33
2.1.7. Traitement des TNE-GEP	36
2.2. Le lutétium-177 (¹⁷⁷ Lu) oxodotrétotide, Lutathéra®.....	39
2.2.1. La famille des lanthanides : le lutétium-177	39
2.2.2. Production du lutétium-177	41
2.2.3. Synthèse du Lutathéra®.....	43
2.2.4. Représentation moléculaire du Lutathéra®.....	43
2.2.5. Indication et propriétés pharmacodynamiques	44
2.2.6. Etudes cliniques	45
2.2.7. Propriétés pharmacocinétiques.....	46
2.2.8. Effets indésirables	47
2.2.9. Posologie et schéma thérapeutique	48
3. Radioprotection	49

3.1.	Généralités.....	49
3.2.	Bases réglementaires	50
3.3.	Radioprotection du personnel.....	51
3.3.1.	Généralités	51
3.3.2.	Les limites d'exposition professionnelle	52
3.3.3.	Le conseiller en radioprotection	53
3.3.4.	Etude de poste dosimétrique.....	54
3.3.5.	Evaluation et suivi de l'exposition individuelle des travailleurs	54
3.4.	Radioprotection du patient.....	56
3.5.	Radioprotection de l'entourage du patient.....	57
3.6.	Radioprotection de l'environnement	57
3.6.1.	Généralités	57
3.6.2.	Gestion des déchets radioactifs solides	58
3.6.3.	Gestion des effluents radioactifs	58
4.	Objectifs du travail	59
MATERIELS ET METHODES.....		60
1.	L'étude de poste dosimétrique	60
1.1.	Méthodologie de l'étude de poste par la mesure.....	60
1.1.1.	Identification de la source de rayonnements ionisants	60
1.1.2.	Identification des postes de travail	60
1.1.3.	Identification et quantification du personnel	60
1.1.4.	Quantification de l'activité.....	61
1.1.5.	Moyen de mesure de l'exposition.....	61
1.1.6.	Description de l'activité.....	63
1.1.7.	Extraction des résultats dosimétriques.....	65
2.	Etude de la cinétique des débits de dose des patients.....	65
2.1.	Méthodologie de la mesure du débit de dose.....	65
2.2.	Modélisation des débits de dose	66
2.3.	Statistiques	67
2.4.	Modélisation de la cinétique des débits de dose	67
2.5.	Consigne de radioprotection vis-à-vis de l'entourage.....	67
3.	Gestion des déchets radioactifs liés à la prise en charge par le Lutathéra®	69
3.1.	Déchets ¹⁷⁷ Lu solides.....	69
3.2.	Les effluents liquides radioactifs.....	70
RESULTATS		71
1.	Etude de poste dosimétrique par la mesure	71
1.1.	Dosimétrie au corps entier.....	71
1.2.	Dosimétrie des extrémités	71
1.3.	Exposition individuelle par travailleur	72

2. Débits de dose des patients	73
2.1. Valeurs de débits de dose	73
2.2. Cinétique des débits de dose	74
2.3. Consignes de radioprotection vis-à-vis de l'entourage.....	76
3. Déchets radioactifs	76
<i>DISCUSSION</i>	78
<i>CONCLUSION</i>	85
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	87
<i>ANNEXES</i>	91

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : principe général de la RIV <i>d'après Courbon & al. 2016</i>	23
Figure 2 : principe de la gamma caméra <i>d'après Galy & al. 2012</i>	25
Figure 3 : principe de la TEP <i>d'après Dreuille & al. 2004</i>	26
Figure 4 : schéma d'un MRP	29
Figure 5 : localisation et origine embryonnaire des TNE <i>d'après Oronsky & al. 2017</i>	29
Figure 6 : images de lésions hépatiques au ^{68}Ga -dotatoc (à gauche) et à l' ^{111}In -DTPA-octreotide (à droite) chez une patiente ayant une TNE de l'intestin grêle <i>d'après Maas & Forrer 2011</i>	35
Figure 7 : mécanisme des MRP utilisés dans l'exploration des TNE-GEP <i>d'après Ansquer & Kraeber-Bodéré 2016</i>	36
Figure 8 : mécanisme des analogues de la somatostatine dans les TNE-GEP <i>d'après de Mestier & al. 2014</i>	37
Figure 9 : algorithme de prise en charge des TNE digestive d'après le thésaurus national de cancérologie digestive, NNE digestive, 2020	39
Figure 10 : schéma de désintégration simplifié du ^{177}Lu	40
Figure 11 : schéma de la production directe du ^{177}Lu	41
Figure 12 : schéma de la production indirecte du ^{177}Lu	42
Figure 13 : représentation moléculaire du Lutathéra®	43
Figure 14 : mécanisme d'action du Lutathéra® <i>d'après Kasi P.M & al. 2019</i>	44
Figure 15 : comparaison de la survie sans progression dans l'étude de phase III (NETTER-1) <i>d'après Strosberg & al. 2017</i>	46
Figure 16 : schéma posologique du Lutathéra®	48
Figure 17 : schéma thérapeutique du Lutathéra®	49
Figure 18 : niveaux de réglementation dans le domaine du nucléaire <i>d'après l'ASN, 2017</i>	51
Figure 19 : images de dosimètres passifs (Landauer®) et opérationnel (APVL®)	56
Figure 20 : dosimètres opérationnels (à gauche) et dosimètres bagues du poste « soins infirmiers » (à droite) utilisés pour l'étude de poste	61
Figure 21 : préparation du Lutathéra®	64
Figure 22 : Box plots des valeurs de débits de dose mesurées et modélisées aux temps t_{6h} , t_{20h} et t_{24h}	74
Figure 23 : débits de dose ($\mu\text{Sv/h}$) à 1 mètre en fonction du temps (h) suivant l'injection	75
Figure 24 : débit de dose ($\mu\text{Sv/h}$) en fonction du temps (h) des valeurs moyennes expérimentales, du modèle de Levart & al. et du modèle ajusté	75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : classification des TNE selon l'OMS (2019) <i>d'après le thésaurus national de cancérologie digestive, NNE digestive, 2020</i>	31
Tableau 2 : caractéristique clinico-biologique des TNE-GEP <i>d'après d'Herbomez & al. 2016</i>	32
Tableau 3 : transitions énergétiques β^- et γ du ^{177}Lu	40
Tableau 4 : comparaison de la méthode de production directe et indirecte	42
Tableau 5 : limites d'exposition professionnelle sur 12 mois consécutifs d'après l'INRS	52
Tableau 6 : classement des travailleurs sur 12 mois consécutifs d'après l'INRS	53
Tableau 7 : délimitation des zones de travail	55
Tableau 8 : identification et quantification du personnel en fonction du poste.....	60
Tableau 9 : nomenclature utilisée pour les dosimètres	62
Tableau 10 : différents scénarios d'exposition de l'entourage	68
Tableau 11 : résultat des doses reçues au corps entier individuelles reçues par un travailleur selon le poste	71
Tableau 12 : résultats des doses reçues aux extrémités par un travailleur selon le poste.....	72
Tableau 13 : exposition individuelle par travailleur	72
Tableau 14 : valeurs de débits de dose mesurés à 1 mètre	73
Tableau 15 : valeurs de débits de dose modélisée à 1 mètre.....	73
Tableau 16 : consignes de restriction de l'entourage.....	76
Tableau 17 : résultats du comptage des déchets radioactifs	77
Tableau 18 : résultats de l'étude de poste prévisionnelle du Lutathéra®	78

LISTE DES ABRÉVIATIONS

⁶⁸Ga : Gallium-68

⁹⁰Y : Yttrium-90

¹³¹I : Iode-131

¹⁷⁶Lu₂O₃ : Oxyde de lutétium

¹⁷⁶Yb : Ytterbium-176

¹⁷⁷Lu : Lutetium-177

AIEA : Agence Internationale de l'Energie Atomique

ALAT : Alanine transaminase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANDRA : Agence Nationale pour la gestion des Déchets Radioactifs

AS : Activité Spécifique

ASAT : Aspartate-Amino-Transférase

ASN : Autorité de Sûreté Nucléaire

CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique

CNE : Carcinomes Neuroendocrines

CSP : Code de la Santé Publique

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

EURATOM : Communauté européenne de l'énergie atomique

MRP : Médicament radiopharmaceutique

NRD : Niveau de Référence Diagnostique

OCR : Organisme Compétent en Radioprotection

ONU : Organisation des Nations Unies

PCR : Personne Compétente en Radioprotection

RIV : Radiothérapie Interne Vectorisée

SST : Somatostatine

TEMP : Tomographie par Emission Monophotonique

TEP : Tomographie par Emission de Positron

TNE-GEP : Tumeurs Neuroendocrines Gastroentéropancréatiques

INTRODUCTION

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

Les MRP peuvent être utilisés à des fins diagnostiques comme pour la réalisation de scintigraphies ou de tomographies par émission de positon (TEP) mais aussi dans un but thérapeutique avec l'utilisation de la radiothérapie interne vectorisée (RIV).

La RIV appelée aussi radiothérapie métabolique permet l'irradiation d'une cible tumorale par l'administration d'un vecteur, capable de se fixer sur la tumeur, couplé à un radionucléide par l'intermédiaire d'un chélateur (1).

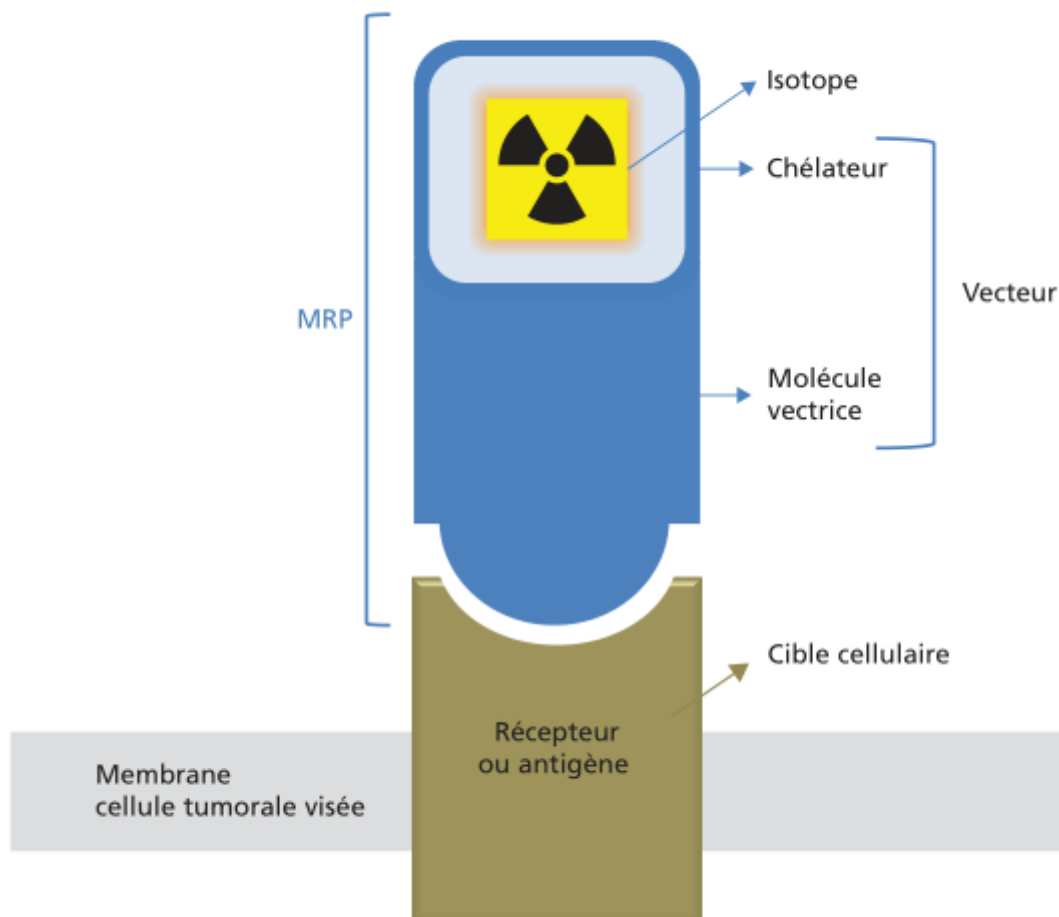


Figure 1 : principe général de la RIV d'après Courbon & al. 2016

Les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) ont la caractéristique de surexprimer le récepteur à la somatostatine qui servira de cible au lutétium-177 (^{177}Lu) oxodotréotide commercialisé sous le nom de Lutathera®.

Le lutetium-177 (^{177}Lu) est un isotope radioactif émettant principalement des particules β - moyennement énergétiques à faible parcours dans les tissus permettant l'irradiation des cellules tumorales.

De par ses propriétés nucléaires, l'utilisation du ^{177}Lu impose l'application stricte d'un ensemble de mesures de radioprotection dans le but de protéger l'ensemble du personnel impliqué dans la prise en charge, l'entourage du patient mais aussi l'environnement par le biais de la gestion des déchets radioactifs générés.

Les activités nucléaires sont définies par l'article L1333-1 du CSP comme « activités comportant un risque d'exposition des personnes aux rayonnements ionisants ». Ces activités sont cadrées par l'article L1333-2 du CSP qui mentionne les principes généraux de la radioprotection que sont « la justification, l'optimisation et la limitation ».

La lutathérapie connaît ces dernières années un essor en médecine nucléaire ce qui implique de connaître et de maîtriser encore mieux la radioprotection liée à son utilisation.

L'objectif de ce travail est d'abord d'évaluer les doses reçues par le personnel impliqué dans la prise en charge du patient par le biais d'études de poste en radioprotection afin d'optimiser, si besoin, les mesures radioprotectrices. Cette étude de poste par la mesure sera comparée avec l'étude de poste théorique réalisée en 2016 pour l'obtention de l'autorisation d'utilisation du ^{177}Lu délivrée par l'autorité de sûreté nucléaire (ASN).

Dans une seconde partie, une analyse des débits de dose émis par le patient traité par la RIV et l'étude de la cinétique de ces débits permettra, à sa sortie, d'adapter les consignes de radioprotection vis-à-vis de son entourage et potentiellement faire évoluer les modalités d'hospitalisation du patient.

Enfin la radioprotection de l'environnement liée à l'utilisation du Lutathera® sera évaluée par l'étude de la gestion des déchets radioactifs générés.

1. Médecine nucléaire et radiopharmacie

1.1. Médecine nucléaire

1.1.1. Définition

La médecine nucléaire est une spécialité médicale dont le principe repose sur l'utilisation de sources radioactives dites non scellées (2).

L'administration d'un médicament radiopharmaceutique (MRP) permet, selon la nature du radionucléide, de réaliser des examens d'imagerie fonctionnelle pour environ 90 % des actes ou de la thérapie vectorisée pour les 10 % restants (3).

1.1.2. Les examens diagnostiques par tomographie par émission monophotonique

Les examens à visée diagnostique utilisent majoritairement les radionucléides émetteurs de rayonnement gamma (γ) détectable par les gamma caméras lors des scintigraphies appelées aussi tomographie par émission monophotonique (TEMP).

Le principe repose sur la détection d'un photon gamma (γ) qui, grâce au collimateur, arrive de manière perpendiculaire au cristal scintillateur. L'énergie du photon provoque une scintillation lumineuse qui sera ensuite amplifiée et convertie en signal électrique par les photomultiplicateurs (4) (figure 2).

L'analyse et le traitement des signaux électriques permettent d'obtenir une image plane (2D) ; la rotation du détecteur de la gamma caméra jusqu'à 360° autour du patient permet, à l'aide d'un traitement de reconstruction algorithmique, d'obtenir une image tridimensionnelle (3D).

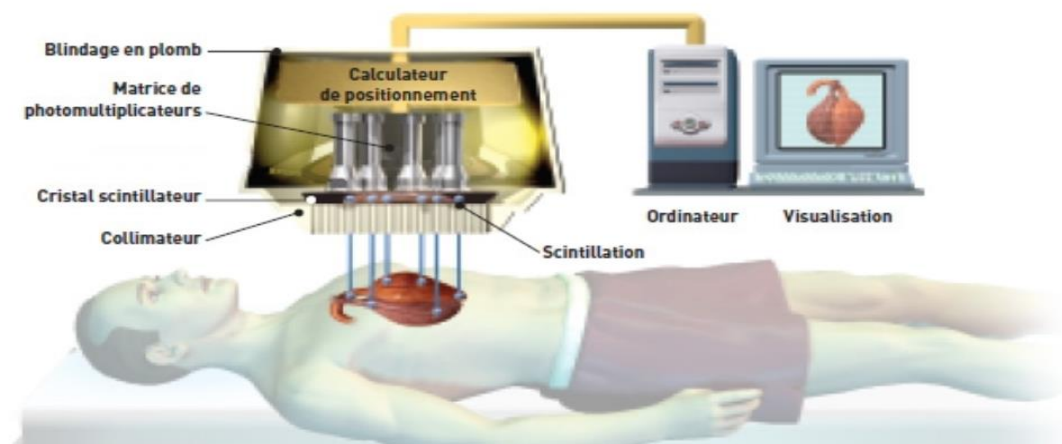


Figure 2 : principe de la gamma caméra d'après Galy & al. 2012

1.1.3. Les examens diagnostiques par tomographie par émission de position (TEP)

Les rayonnements gamma peuvent aussi être émis par le radionucléide de manière indirecte par l'annihilation d'un positon (β^+) et d'un électron (e^-) émettant deux photons gamma (γ) d'énergie identique (511 keV) mais de sens opposés à 180° , détectable par la Tomographie par Emission de Positron (TEP).

Les détecteurs placés en couronne autour du patient permettent de détecter en coïncidence les deux photons gamma (γ) émis pour ensuite obtenir une image tridimensionnelle (3D) à l'aide d'une reconstruction tomographique (5) (figure 3).

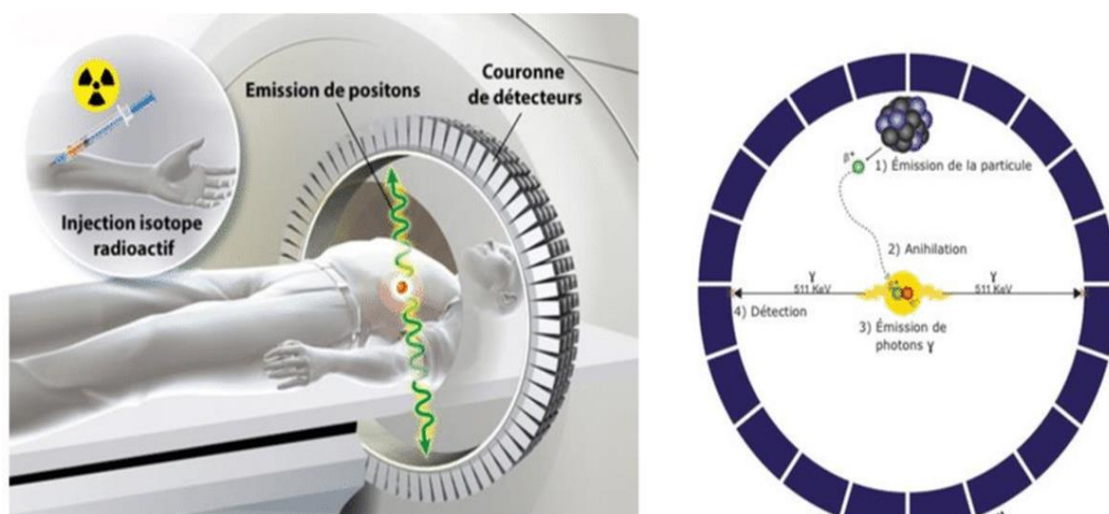


Figure 3 : principe de la TEP d'après de Dreuille & al. 2004

1.1.4. L'activité thérapeutique par radiothérapie interne vectorisée (RIV)

À la différence des examens diagnostiques, la RIV utilise des radionucléides émetteurs de rayonnement β^- ou α moyennement ou fortement énergétiques avec un parcours faible dans les tissus. Initialement utilisée dans le traitement des pathologies de la thyroïde par l'utilisation de l'iode-131 (^{131}I), son application s'est étendue à d'autres isotopes comme le lutétium-177 (^{177}Lu) dans les tumeurs neuroendocrines ou l'yttrium-90 (^{90}Y) dans les lymphomes non hodgkiniens ou les synoviorthèses.

Son principe repose sur la fixation d'une molécule vectrice, couplée à un radionucléide, sur une cible pathologique d'intérêt.

Le faible parcours des rayonnements ionisants utilisés dans la RIV permet d'irradier et de détruire les cellules cibles tout en limitant les effets sur le tissu sain (6).

Certains radionucléides utilisés dans les RIV, comme l' ^{131}I ou le ^{177}Lu , ont la caractéristique d'émettre aussi des rayonnements gamma détectables par scintigraphie. Ce qui permet d'associer la thérapie à des examens d'imagerie de contrôle post-thérapie.

1.1.5. L'approche théranostique

La théranostique est un néologisme issu des termes « thérapie » et « diagnostic » (7).

Son principe repose sur l'utilisation d'une même molécule vectrice marquée par des radionucléides différents selon l'objectif thérapeutique ou diagnostique recherché. Cette stratégie permet d'avoir une approche plus individualisée de la prise en charge des patients. Le diagnostic permet d'identifier les patients qui seront potentiellement de meilleurs répondeurs au traitement (8).

Dans l'exemple de la prise en charge théranostique des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP), le diagnostic se fera par l'administration de dotatate (molécule vectrice) marqué par le Gallium-68 (^{68}Ga) émetteur β^+ détectable par la TEP. Le ^{68}Ga -dotatate a une affinité élevée pour les récepteurs à la somatostatine qui sont fortement exprimés à la surface des tumeurs neuroendocrines ce qui va permettre de localiser les régions tumorales d'intérêt.

Dans un second temps avec la même molécule vectrice, le marquage se fera avec le Lutétium-177 (^{177}Lu) et donnera le ^{177}Lu -dotatate nommé aussi ^{177}Lu -oxodotreotide qui se fixera sur les mêmes sites tumoraux que le ^{68}Ga -dotatate. Le Lutétium-177 (^{177}Lu) étant majoritairement émetteur de rayonnements β^- moyennement énergétiques, ceci conduira à l'irradiation et la mort des cellules tumorales.

1.2. La radiopharmacie

1.2.1. Définition et contexte historique

La directive européenne 89/343/CEE du 3 mai 1989 qui a été transposée dans la législation française par la loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 a permis de faire passer les produits radiopharmaceutiques du statut de produit chimique au statut de médicament par l'obligation de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (9)(10).

Le décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur (PUI) définit les missions de la PUI dont « *la préparation des médicaments radiopharmaceutiques* » (11) et ceci « sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'informations nécessaires » (article R5126-9 du CSP).

L'arrêté du 1^{er} décembre 2003 définit les radiopharmaciens comme étant des « pharmaciens qui assurent au sein d'une pharmacie à usage intérieur l'approvisionnement, la détention, la gestion, la préparation et le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousseaux et précurseurs ainsi que leur dispensation [...] doivent être titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de radiopharmacie et de radiobiologie ». Le radiopharmacien est responsable de son activité et de ses missions par délégation du gérant de la PUI au sein du service de médecine nucléaire (12).

1.2.2. Les médicaments radiopharmaceutiques

Le médicament radiopharmaceutique (MRP) appelé aussi radiotraceur est défini par l'article L5121-1 du Code de la santé publique (CSP) comme « tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ».

La préparation du MRP s'effectue grâce au marquage d'une molécule vectrice, ayant une forte affinité pour une cible d'intérêt, et un isotope radioactif qui selon ses propriétés nucléaires détermine l'usage diagnostique ou thérapeutique du radiotraceur. Le linker est associé à la molécule vectrice afin de permettre l'accroche du radionucléide par l'intermédiaire d'un chélateur.

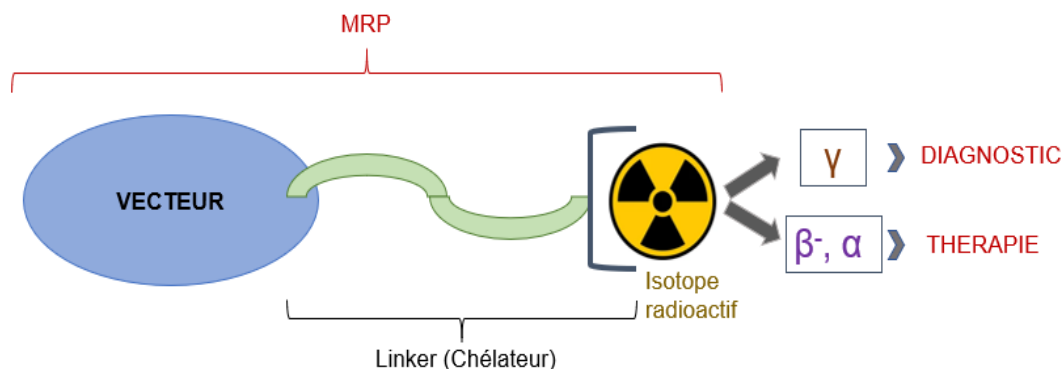


Figure 4 : schéma d'un MRP

Le MRP peut être préparé soit au sein de la radiopharmacie de manière extemporanée selon les bonnes pratiques de préparation ou livré directement prêt à l'emploi ce qui est le cas du Lutétium (^{177}Lu) oxodotrétotide (Lutathéra®).

2. Traitement des tumeurs neuroendocrines par le lutétium-177

(^{177}Lu) oxodotrétotide, Lutathéra®

2.1. Les tumeurs neuroendocrines

2.1.1. Définition

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) forment un groupe hétérogène de tumeurs ayant des localisations différentes se développant à partir de cellules neuroendocrines capables de produire des hormones et des amines biogènes. Ils possèdent une origine embryonnaire commune dérivant de l'endoderme (*foregut*, *midgut*, *hindgut*) ou du neuroectoderme.

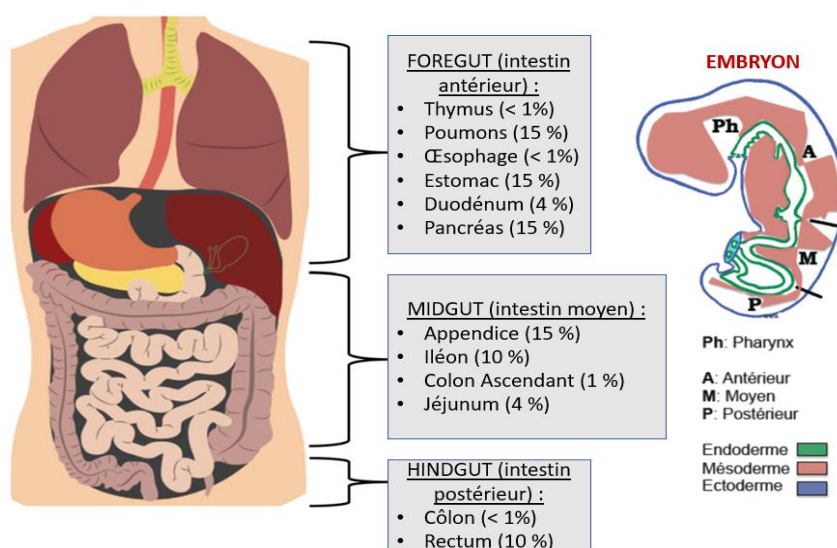


Figure 5 : localisation et origine embryonnaire des TNE d'après Oronsky & al. 2017 29

La localisation des tumeurs diffère selon l'origine embryonnaire (figure 5). Les TNE digestives (gastroentéropancréatique) d'origine endodermique sont majoritaires avec environ 60 % des TNE. D'autres TNE dérivent du neuroectoderme comme les phéochromocytomes ou les paragangliomes (13).

Certaines TNE peuvent avoir une origine génétique comme en cas de mutation du gène MEN1, de neurofibromatose de type 1 ou de maladie de von Hippel-Lindau.

Lorsque la sécrétion hormonale provoque des symptômes cliniques, les TNE sont dites « fonctionnelles » représentant environ 25 % des TNE. Dans le cas inverse les TNE sont dites « non-fonctionnelles » de diagnostic fortuit à un stade souvent métastatique. Plus de la moitié des TNE sont diagnostiquées à un stade avancé et ne sont donc pas résécables par la chirurgie (14).

Les TNE ont la particularité commune de surexprimer à leurs surfaces des récepteurs à la somatostatine (SST) majoritairement de sous types 2 et 5 (15). Ces récepteurs à la somatostatine servent de marqueurs diagnostiques lors de l'imagerie fonctionnelle mais aussi de cibles thérapeutiques potentielles.

2.1.2. Données épidémiologiques

Les TNE digestives sont des tumeurs rares représentant 1% des tumeurs digestives. Selon les dernières données du registre épidémiologique Nord-Américain (SEER), l'incidence annuelle des TNE digestives est passée de 1/100 000 en 1973 à environ 3,5/100 000 en 2012 (16). L'incidence en France est estimée aujourd'hui à 1000 nouveaux cas par an (17). Cette augmentation est liée à l'amélioration des techniques diagnostiques mais aussi à une meilleure connaissance de la pathologie et enfin à une vraie augmentation de la pathologie qui reste encore inexpliquée.

En France, le réseau clinique national des tumeurs endocrines (ENDOCAN-RENATEN) est réparti sur l'ensemble du territoire et labellisé par l'Institut national du cancer (INCa) afin d'établir les parcours de soins et des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin d'optimiser la prise en charge et l'accès aux thérapies innovantes.

Il existe aussi un réseau national d'expertise anatomopathologique des néoplasies neuroendocrines appelé TENpath associé au réseau RENATEN afin d'apporter une expertise diagnostic et mettre en place des groupes de travail.

2.1.3. Classification et grade histopronostique des TNE

Les TNE doivent être gradées et classifiées par un examen anatomopathologique après une biopsie ou une exérèse afin d'évaluer le pronostic et de prendre la décision thérapeutique. Le grade histologique (G) est défini par l'indice de prolifération noté Ki67 qui correspond à un antigène exprimé pendant la division cellulaire et révélé par immunohistochimie grâce à l'anticorps MIB-1. Le grade peut aussi être évalué par l'indice mitotique qui correspond au pourcentage du nombre de mitose.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a classé les TNE en 3 grades selon le Ki67 et/ou l'index mitotique (18) (19).

	Ki67	Indice mitotique
Grade 1 (G1)	< 3%	< 2
Grade 2 (G2)	3% – 20%	2 – 20
Grade 3 (G3)	> 20%	> 20
	Grade	Différenciation
TNE G1	G1	Bien différencié
TNE G2	G2	Bien différencié
TNE G3	G3	Bien différencié
CNE **	G3	Peu différencié, à grandes ou petites cellules
MINEN		Néoplasie mixe neuroendocrine - non neuroendocrine

Tableau 1 : classification des TNE selon l'OMS (2019) d'après le *thésaurus national de cancérologie digestive, NNE digestive, 2020*

La classification se fait grâce à la différenciation tumorale ainsi l'OMS a classé les tumeurs en 5 catégories : les TNE bien différenciées de grade 1, les TNE bien différenciées de grade 2, les TNE bien différenciées de grade 3, les carcinomes neuroendocrines (CNE) de grade 3 peu différenciés ou les néoplasies mixtes neuroendocrines – non neuroendocrines. À la différence des TNE, les carcinomes sont eux peu différenciés (19).

Les TNE digestives doivent aussi être classées selon leur stade « *Tumor-nodes-metastasis* » (T : tumeur, N : adénopathie, M : métastase) d'après la 8^{ème} édition de la classification de l'union internationale contre le cancer (UICC). Cette classification TNM sert à homogénéiser la prise en charge et présente un intérêt pronostique.

2.1.4. Signes clinico-biologiques des TNE-GEP

La découverte des TNE digestives se fait souvent de manière fortuite. Les signes cliniques peuvent varier en fonction de la localisation tumorale et sont fréquemment peu spécifiques. Lorsque les TNE sont fonctionnelles, la symptomatologie est liée à l'hypersécrétion tumorale d'hormones et/ou de peptides (20) (tableau 2).

Type de TNE-GEP	Marqueurs généraux	Marqueurs spécifiques	Signes cliniques
TNE du grêle	CgA	Sérotonine, 5HIAAu NT-proBNP si atteinte cardiaque	Syndrome carcinoïde: douleur abdominale, flushs, diarrhée sécrétoire, fibrose valvulaire cardiaque, fibrose péritonéale
TNE duodéno-pancréatique			
Insulinome		Glycémie à jeun < 2,5 mmol/l Épreuve de jeûne de 72 heures: hypoglycémie couplée à une sécrétion d'insuline ou de pro-insuline élevée (sécrétion inappropriée)	Hypoglycémie à jeun Signes neuroglycopéniques: faim, crampes abdominales, flou visuel, céphalées, irritabilité Signes adrénergiques: sueurs, tremblements, palpitations
Gastrinome	CgA	Gastrine à jeun DAB > 15 mmol/h ou pH < 2 Gastrinémie et DAB stimulés par la sécrétine	Syndrome de Zollinger-Ellison: douleur abdominale, diarrhée sécrétoire s'améliorant sous IPP, ulcères bulbaires ou post-bulbaires, multiples et récidivants
Glucagonome	Polypeptide pancréatique Calcitonine	Glucagon Hyperglycémie, hypoalbuminémie, anémie	Diabète, érythème nécrolytique migrateur Stomatite, amaigrissement majeur
VIPome		VIP Troubles hydroélectrolytiques	Diarrhée aqueuse
Somatostatine		Somatostatine Hyperglycémie	Diabète, lithiase vésiculaire, amaigrissement, stéatorrhée
TNE gastrique	CgA	Sérotonine, histamine, 5HIAAu	Flush, prurit, dyspnée, tachycardie, bronchospasmes Diarrhée
TNE avec sécrétion d'ACTH	CgA, NSE si TNE peu différenciée	ACTH, cortisol libre urinaire Hypokaliémie, hyperglycémie	Syndrome de Cushing Hypertension artérielle, diabète

ACTH : hormone adrénocorticotrophine ; *5-HIAA* : acide 5-hydroxyindole acétique ; *CgA* : chromogranine A ; *DAB* : débit acide basal ; *IPP* : inhibiteurs de la pompe à protons ; *NSE* : Neuron Specific Enolase ; *TNE* : tumeur neuroendocrine ; *VIP* : vasoactive intestinal peptide.

Tableau 2 : caractéristique clinico-biologique des TNE-GEP d'après d'Herbomez & al. 2016

La chromogranine A (CgA) est une glycoprotéine présente dans de nombreuses cellules endocrines et représente un marqueur général des TNE. Bien qu'il existe des faux positifs (en cas de gastrite, de prise d'inhibiteur de la pompe à proton ou d'insuffisance rénale), le taux plasmatique des CgA est corrélé à la masse tumorale. Il reste donc un bon marqueur général de première intention (18) (20).

D'autres marqueurs comme l'acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA) sont spécifiques d'un certain type de TNE. Le 5-HIAA urinaire est un métabolite de la

sérotonine caractéristique des TNE de l'intestin grêle. Un taux élevé de ce métabolite présage un mauvais pronostic et la présence d'un syndrome carcinoïde (21). La recherche d'autres marqueurs hormonaux liés aux TNE digestives fonctionnelles comme l'insuline, la VIP ou la gastrine n'est pas réalisée systématiquement mais seulement en cas de signe clinique d'un syndrome sécrétoire.

2.1.5. Imagerie conventionnelle des TNE

La tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont les examens morphologiques de l'abdomen de première intention pour le primo diagnostic, le suivi et le bilan d'extension des TNE. Les TNE sont fortement vascularisées et sont très sensibles à l'injection de produit de contraste iodé. Il est recommandé de faire la TDM avec une acquisition en deux temps, l'un artériel tardif puis portal pour mieux distinguer le rehaussement des tumeurs en phase artérielle. L'IRM quant à elle est très efficace pour les bilans d'extension et la caractérisation des métastases hépatiques après injection de gadolinium (18) (22).

2.1.6. Imagerie isotopique des TNE

TEP au ^{18}F -FDG (2-deoxy-2- ^{18}F -fluoro-D-glucose)

Anciennement utilisée, la TEP au ^{18}F -FDG n'est pas spécifique des TNE mais est témoin de toute maladie tumorale. Le ^{18}F -FDG est un analogue du glucose avec en position 2 du groupement hydroxyle la présence d'un ^{18}F . Les cellules tumorales présentent une forte activité de glycolyse et une surexpression des transporteurs membranaires du glucose (GLUT1 et GLUT3), d'où la forte accumulation dans les cellules tumorales du ^{18}F -FDG-6-phosphate après l'action de l'hexokinase cytosolique.

Si aucune autre alternative d'imagerie isotopique n'est disponible, elle peut éventuellement être utilisée chez les patients ayant un CNE ou un TNE bien différencié à indice Ki67 élevé et chez les patients ayant une imagerie des récepteurs à la SST négative (19) (23). La positivité de la TEP au ^{18}F -FDG est facteur de mauvais pronostic dans les TNE digestives.

TEP au ^{18}F -DOPA (6-Fluoro- (^{18}F) -L-3,4-dihydroxyphenylalanine)

La ^{18}F -DOPA est un analogue de la dihydroxyphénylalanine (DOPA) rapidement accumulé dans les cellules tumorales par les transporteurs des acides aminés appelés LAT1/CD98 puis décarboxylé par une décarboxylase cytosolique appelée aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC). La forte captation de la ^{18}F -DOPA dans les TNE est liée à la surexpression de LAT1/CD98 et à la forte activité de l'AADC surtout dans les TNE de l'intestin grêle (24).

Imagerie des récepteurs à la somatostatine (SST)

➤ TEMP à l'indium (^{111}In)-DTPA-D-Phe1-octreotide (OctréoScan®) :

Les TNE différenciées surexpriment à leur surface les récepteurs à la SST (principalement de sous-type 2 et 5). L'OctréoScan® étant un analogue marqué de la somatostatine se fixera de manière ubiquitaire sur tous les tissus exprimant le récepteur à la SST. Ainsi, il permet de faire des cartographies du corps entier de par sa fixation intra et extra abdominale.

L'indium-111 a une période physique de 2,8 jours et se désintègre par capture électronique en émettant des rayonnements gamma (γ) de 245 keV et 171 keV détectables par la scintigraphie.

➤ TEP au ^{68}Ga -dotatoc, ^{68}Ga -dotanoc ou ^{68}Ga -dotatate

Le ^{68}Ga couplé à ces molécules vectrices (dotatoc, dotanoc ou dotatate) possède une meilleure affinité pour les récepteurs à la SST notamment de sous-type 2. La sensibilité est meilleure qu'avec l'OctréoScan® (de 95 % à 97 % contre 50 à 55 % pour l'OctréoScan®) (25) (26) (27).

La TEP au Gallium-68 est recommandée pour tous les patients ayant des TNE métastatiques et pour évaluer l'expression tumorale des récepteurs à la SST afin de proposer la RIV (19).

Le Gallium-68 a une période physique de 68 minutes et se désintègre par émission de positon (β^+) en émettant un rayonnement gamma (γ) détectable à la TEP après annihilation avec un électron (e^-).

Le ^{68}Ga -dota(toc-noc-tate) est de plus en plus utilisé en bilan d'imagerie pré-thérapeutique car il possède plus d'avantage que l'OctréoScan®. Outre sa meilleure affinité, il possède une meilleure résolution spatiale ce qui permet de mieux distinguer les TNE de plus petite taille (jusqu'à 5mm). De plus l'examen à la TEP dure environ 3h sans préparation digestive contre minimum 24h pour l'OctréoScan ce qui obligeait le retour du patient le lendemain. Il est à noter que l'irradiation du patient est inférieure avec le ^{68}Ga -dota(toc-noc-tate) (24) (28) .

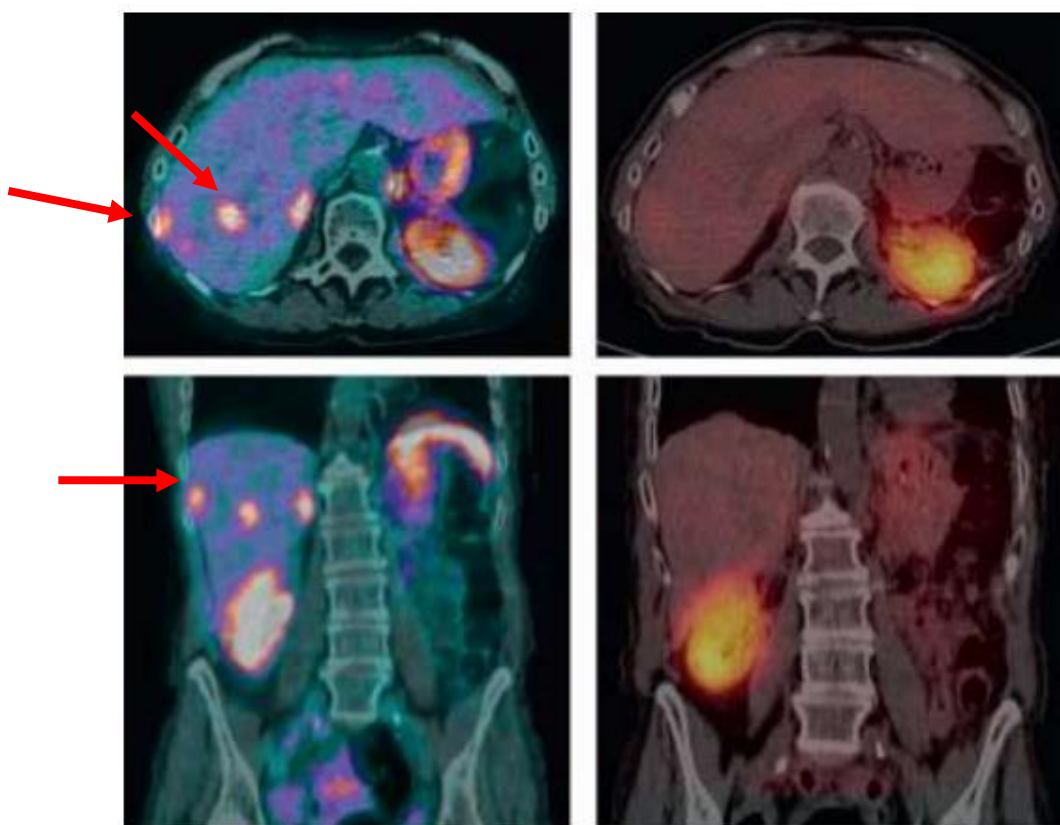


Figure 6 : images de lésions hépatiques au ^{68}Ga -dotatoc (à gauche) et à l' ^{111}In -DTPA-octreotide (à droite) chez une patiente ayant une TNE de l'intestin grêle d'après Maas & Forrer 2011

La figure 6 montre des lésions hépatiques qui n'ont pas été détectées par la TEMP à l'OctréoScan® mais détectées par la TEP au ^{68}Ga -dotatoc (29).

Le ^{68}Ga -dotatoc est maintenant largement utilisé dans le cadre de la prise en charge théranostique des tumeurs neuroendocrines en servant d'outil diagnostique orientant la décision thérapeutique.

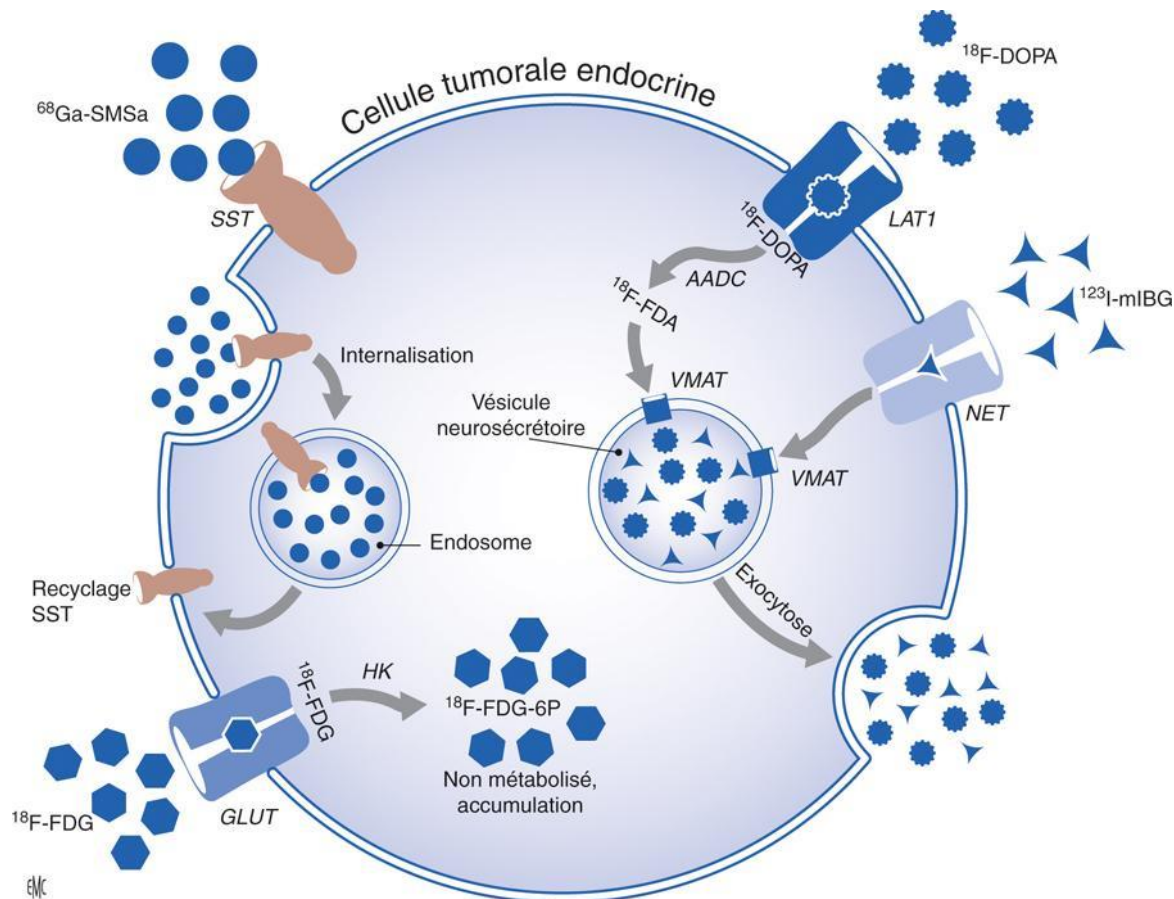


Figure 7 : mécanisme des MRP utilisés dans l'exploration des TNE-GEP d'après Ansquer & Kraeber-Bodéré 2016

La figure 7 illustre les principaux mécanismes d'actions des MRP utilisés dans l'imagerie isotopique des TNE-GEP. La ^{123}I -mIBG n'est pas indiquée dans les TNE-GEP mais dans l'exploration des phéochromocytomes qui sont des TNE de la médullosurrénale.

2.1.7. Traitement des TNE-GEP

La première option de prise en charge des TNE reste la chirurgie même si comme précisé précédemment la progression tumorale est souvent lente et sans signes cliniques de découverte souvent fortuite à un stade déjà métastatique non résécable.

Dans cette partie nous allons aborder la prise en charge des TNE digestives métastatiques non résécables concernées par le traitement par la RIV.

Les analogues de la somatostatine

La somatostatine (SST) est un aminopeptide naturel dont le principal mécanisme est l'inhibition de la synthèse et de la sécrétion des hormones et peptides du système digestif. Les analogues de la SST (aSST) comme le Lanréotide ou l'Ocréotide agissent par fixation aux récepteurs de la SST principalement les sous-types 2 et 5 (30). Ils constituent le traitement de première ligne des TNE digestives fonctionnelles bien différenciées permettant une réduction des symptômes dans environ 80 % des cas (31).

Hormis leur effet antisécrétoire, ils possèdent aussi un effet antiprolifératif par l'intermédiaire des voies ERK/MAPK et AKT/mTOR aboutissant à une inhibition du cycle cellulaire et de la synthèse protéique. Une activité pro-apoptotique est aussi observée avec les aSST par la stimulation des voies apoptotiques p53, bcl2 et TRAIL. Enfin un effet antiangiogénique est produit par la diminution des facteurs angiogéniques comme le VEGF (figure 8). Pour tous ces effets, les aSST peuvent aussi être indiqués dans les TNE sans symptômes fonctionnels.

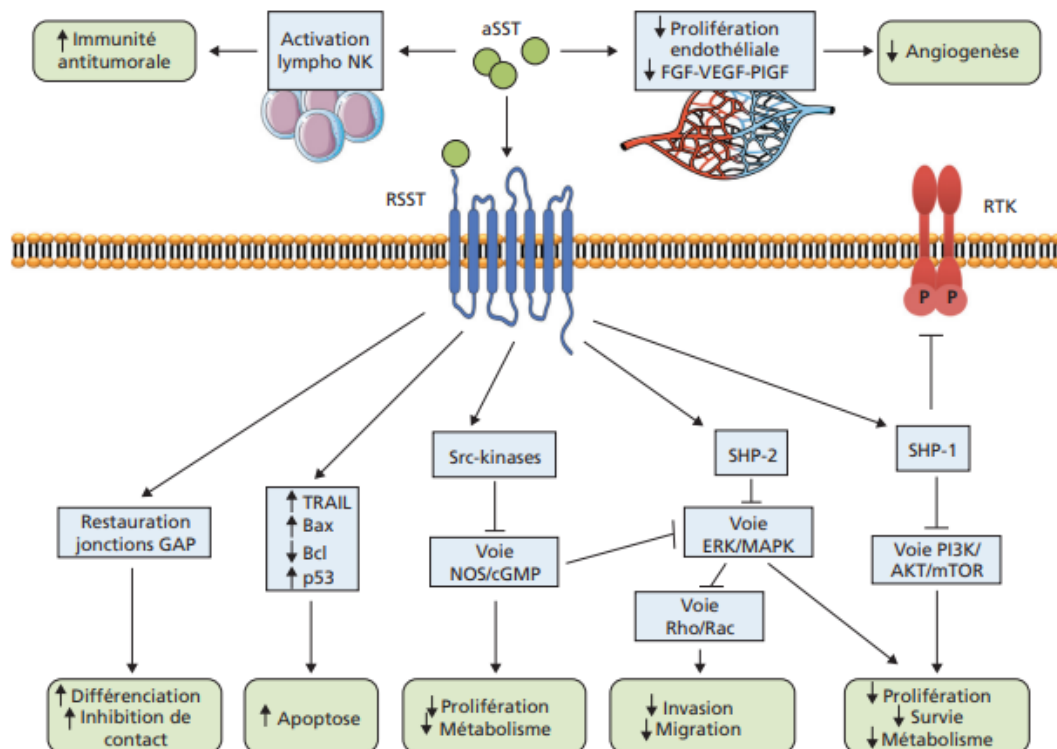


Figure 8 : mécanisme des analogues de la somatostatine dans les TNE-GEP d'après de Mestier & al. 2014

La chimiothérapie

La chimiothérapie peut être utilisée dans les TNE digestives métastatiques non résécables de progressions rapides. Les principaux protocoles utilisés sont la Capécitabine associé au Bévacicumab, Streptozotocine, la Dacarbazine, la Gemcitabine associée à l'Oxaliplatine (GEMOX) ou l'Oxaliplatine associé au 5-fluorouracile (FOLFOX).

La chimioembolisation intra-artérielle hépatique avec de l'Adriamycine ou de la Streptozotocine peut être utilisée en cas de métastases hépatique.

Les autres traitements :

L'Évérolimus peut être utilisé pour les TNE métastatiques non résécables non fonctionnelles par une action antiproliférative tumorale par la voie mTOR. Actuellement l'étude COMPETE, qui est un essai de phase III ouvert, compare la tolérance et l'efficacité de la RIV au ¹⁷⁷Lu-Edotrétotide à l'évérolimus dans les TNE-GEP inopérables, progressives et exprimant les récepteurs de la SST.

Le Sunitinib qui est un inhibiteur des tyrosines kinases peut avoir un effet antisécrétoire sur les VIPomes réfractaires et peut aussi être un traitement de seconde ligne des TNE métastatiques au même titre que l'évérolimus.

Enfin l'Interferon alpha peut être utilisé pour son activité antiproliférative dans les TNE métastatiques en cas d'échec des autres traitements (19).

La RIV

La RIV possède maintenant une place de choix dans la prise en charge des TNE-GEP métastatiques non résécables. Elle est notamment utilisée en association avec les aSST chez les patients ayant une forte expression des récepteurs à la SST (après imagerie isotopique des récepteurs à la SST) ou ayant un volume tumoral important et/ou des symptômes non contrôlés.

La RIV est recommandée en première ligne de traitement des TNE non duodéno-pancréatiques (comme les TNE du grêle) et en deuxième ligne pour les TNE duodéno-pancréatiques (19)(22).

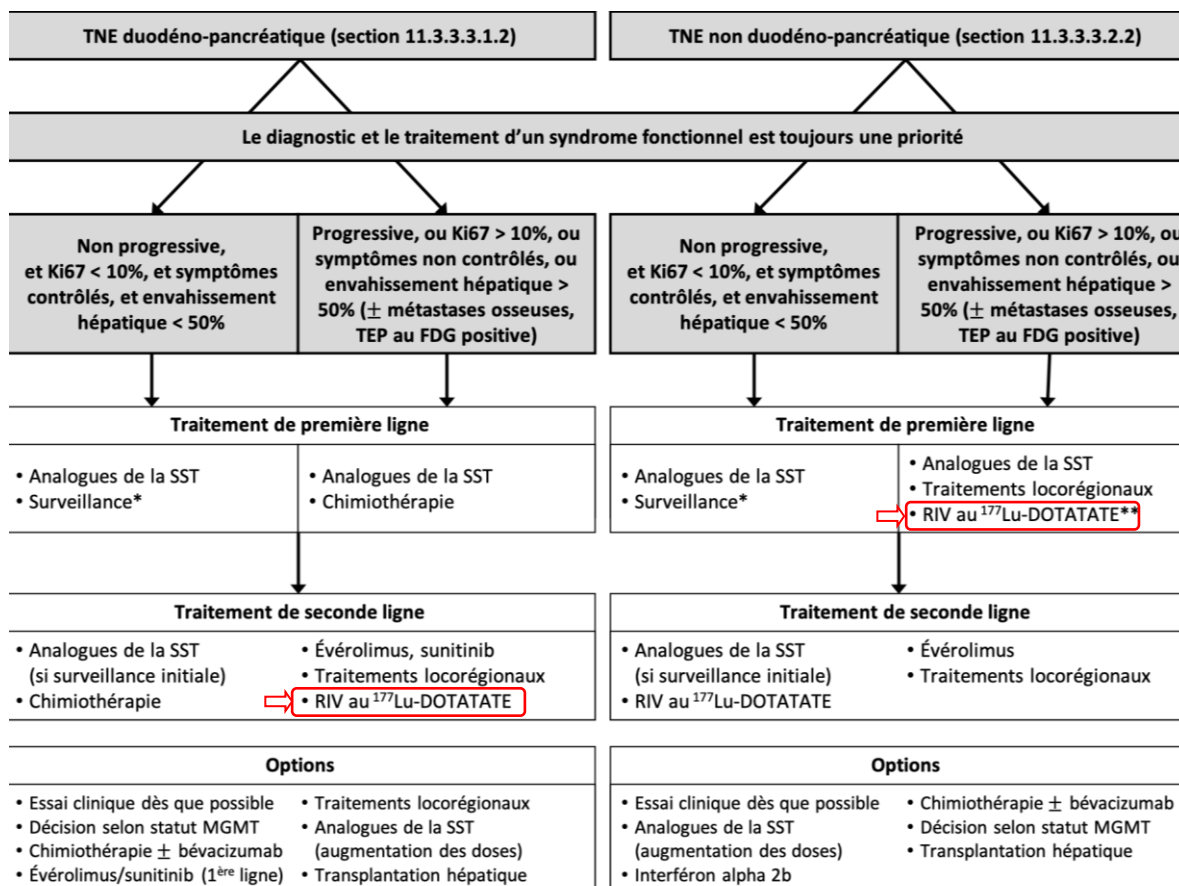


Figure 9 : algorithme de prise en charge des TNE digestive d'après le thésaurus national de cancérologie digestive, NNE digestive, 2020

2.2. Le lutétium-177 (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide, Lutathéra®

2.2.1. La famille des lanthanides : le lutétium-177

Le Lutétium est un isotope radioactif faisant partie de la famille des lanthanides avec un nombre d'oxydation à +III ce qui facilite son radiomarquage.

Concernant ses propriétés nucléaires, le lutétium-177 possède une demi-vie de 6,7 jours et se désintègre en hafnium-177 par l'émission de particules β^- (correspondant à des électrons) selon quatre niveaux énergétiques. À suite de la désintégration a lieu une désexcitation par émission de photons gamma (γ) de différentes énergies résumées dans le tableau 3 (32) .

Particule	Energie (keV)	Probabilité (%)
$\beta_{0,3}^-$	177	11,64
$\beta_{0,2}^-$	248,6	0,012
$\beta_{0,1}^-$	385,4	9,1
$\beta_{0,0}^-$	498,3	79,3
$\gamma_{1,0}$	112,9	6,20
$\gamma_{3,1}$	208,4	10,38
$\gamma_{3,2}$	71,6	0,17
$\gamma_{2,1}$	136,7	0,05
$\gamma_{2,0}$	249,7	0,20
$\gamma_{3,0}$	321,3	0,22

Tableau 3 : transitions énergétiques β^- et γ du ^{177}Lu

Le tableau 3 illustre les différentes énergies de transitions du ^{177}Lu et leur probabilité de survenue. Les rayonnements β^- ont une énergie maximale de 498 keV et un parcours tissulaire d'environ 2 mm utilisable pour la thérapie par irradiation tumorale. La désexcitation permet d'émettre des rayonnements γ de 208,4 keV et 112,3 keV détectables à la TEMP.

L'énergie de désexcitation se calcule par la différence entre l'état énergétique de départ et celui d'arrivée (exemple : $\gamma_{3,1} = 321,33 \text{ keV} - 112,9 \text{ keV}$ soit 208,4 keV).

De la même manière l'énergie maximale de la désintégration β^- se calcule par la différence entre l'énergie de l'état excité (498 keV) et celle de l'état stable (0 keV) soit ici une énergie de désintégration β^- noté Q_{β^-} égale à 498 keV.

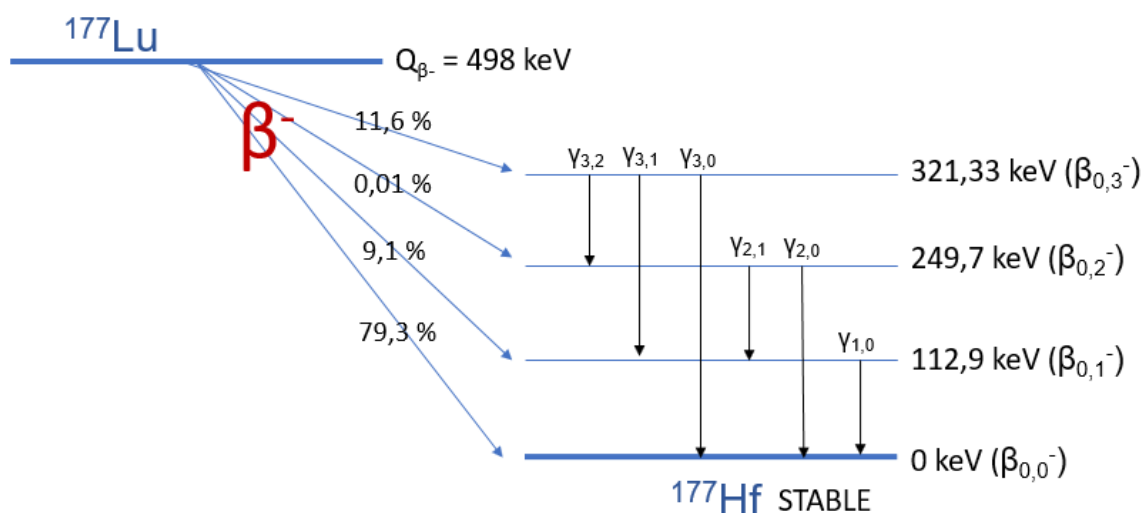


Figure 10 : schéma de désintégration simplifié du ^{177}Lu

2.2.2. Production du lutétium-177

Il existe deux méthodes principales de production du ^{177}Lu dans un réacteur nucléaire : la méthode directe et la méthode dite indirecte.

Méthode directe

La production directe utilise l'activation neutronique c'est-à-dire le bombardement d'une cible par un flux de neutron. La cible source utilisée dans le cas de la production du ^{177}Lu est le ^{176}Lu sous la forme oxyde de lutétium ($^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$) naturelle contenant 2,6 % de ^{176}Lu ou sous la forme d'oxyde de lutétium enrichie contenant 60 à 80 % de ^{176}Lu . L'utilisation du $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$ enrichi permet d'obtenir une meilleure activité spécifique (AS) du ^{177}Lu qui est l'activité radioactive par unité de masse d'un échantillon contenant le radioisotope. L'AS obtenue par cette méthode reste tout de même peu élevée à cause de la présence d'atomes contaminants non radioactifs comme le ^{175}Lu ou ^{176}Lu .

Par cette voie, le ^{177}Lu s'obtient avec un entraîneur qu'on appelle *carrier-added (CA)*, ici le $^{177\text{m}}\text{Lu}$, qui est l'élément produit en même temps que le ^{177}Lu lors de l'activation neutronique. Le $^{177\text{m}}\text{Lu}$ est non désiré pour le marquage au peptide et de par sa longue période (160 jours), il constitue une impureté radioactive de longue demi-vie non désirée qui peut potentiellement persister dans l'organisme du patient ou dans l'environnement. Le $^{177\text{m}}\text{Lu}$ constitue environ 0.01 % du produit fini ce qui n'entraînera pas de conséquence pour le patient lors du traitement néanmoins sa gestion en tant que déchet sera essentielle.

La section efficace (σ) dont l'unité est le barn est la probabilité d'interaction d'une particule ; dans le cas de la méthode directe la section efficace est de 2090 barn ce qui rend l'activation facile et par conséquent le rendement meilleur (33)(34)(35).

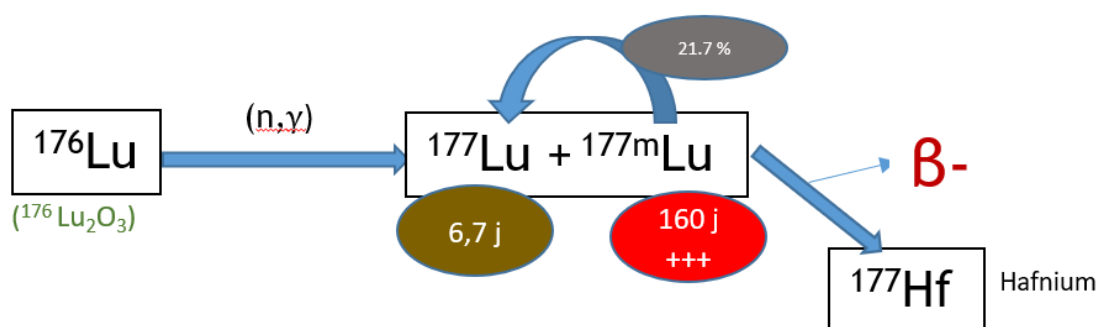


Figure 11 : schéma de la production directe du ^{177}Lu

Méthode indirecte

La méthode indirecte utilise aussi l'activation neutronique mais cette fois-ci d'une source d'Ytterbium-176 (^{176}Yb) sous la forme d'oxyde d'ytterbium ($^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$) enrichie à 97%. Le bombardement de la cible permet d'obtenir le ^{177}Yb qui se désintègre naturellement en ^{177}Lu . Par cette voie de production l'activité spécifique est meilleure qu'avec la voie directe (3 TBq/mg contre 740-1110 GBq/mg). Cette méthode est sans entraineur, *no-carrier-added* (NCA) mais nécessite une étape de séparation du $^{177}\text{Lu}/^{176}\text{Yb}$ pour pouvoir récupérer le ^{177}Lu d'intérêt.

La section efficace pour la méthode indirecte est de l'ordre de 2,5 barn ce qui fait diminuer le rendement de production et augmenter le coût de production.

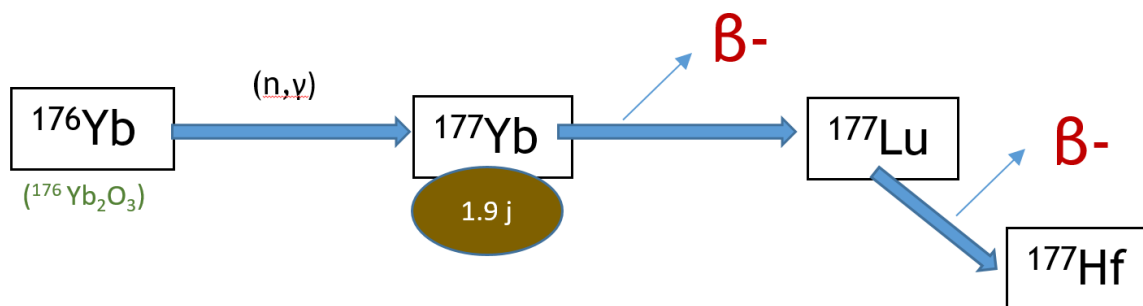


Figure 12 : schéma de la production indirecte du ^{177}Lu

Comparaison des deux méthodes de production

	Méthode directe	Méthode indirecte
Source	$^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$	$^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$
Rendement	élevée (section efficace élevée)	plus faible
Impureté	Oui, CA ($^{177\text{m}}\text{Lu}$)	non, NCA
Activité spécifique	740-1110 GBq/mg	3 TBq/mg
Séparation chimique	Non	Oui ($^{177}\text{Lu}/^{176}\text{Yb}$)
Coût	plus faible	elevé

Tableau 4 : comparaison de la méthode de production directe et indirecte

2.2.3. Synthèse du Lutathéra®

Le lutétium-177 (^{177}Lu) oxodotréotide appelé aussi ^{177}Lu -Dotatate ou ^{177}Lu -DOTA0-Tyr3-Octréotate, commercialisé sous le nom de Lutathéra®, est synthétisé par le radiomarquage du $^{177}\text{LuCl}_3$ (obtenu par la voie directe) et un lyophilisat de Dotatate (appelé aussi oxodotréotide ou DOTA-(Tyr³)-octreotate) après ajout d'un tampon d'acétate d'ammonium à 0.1M. Le mélange est ensuite chauffé à 90°C pendant 20 min pour que la réaction se produise.

La solution de ^{177}Lu -Dotatate obtenue a un pH de 4,0 à 4,5 et se conserve 72h, après la fabrication, à moins de 25°C (36)(37).

2.2.4. Représentation moléculaire du Lutathéra®

Le Lutathéra® se décompose en Octréotate (molécule vectrice) qui est un péptide aSST ayant une affinité élevée pour les récepteurs à la SST de sous types 2/5 et du DOTA (chélateur ou « cage ») contenant le ^{177}Lu par liaison de coordination.

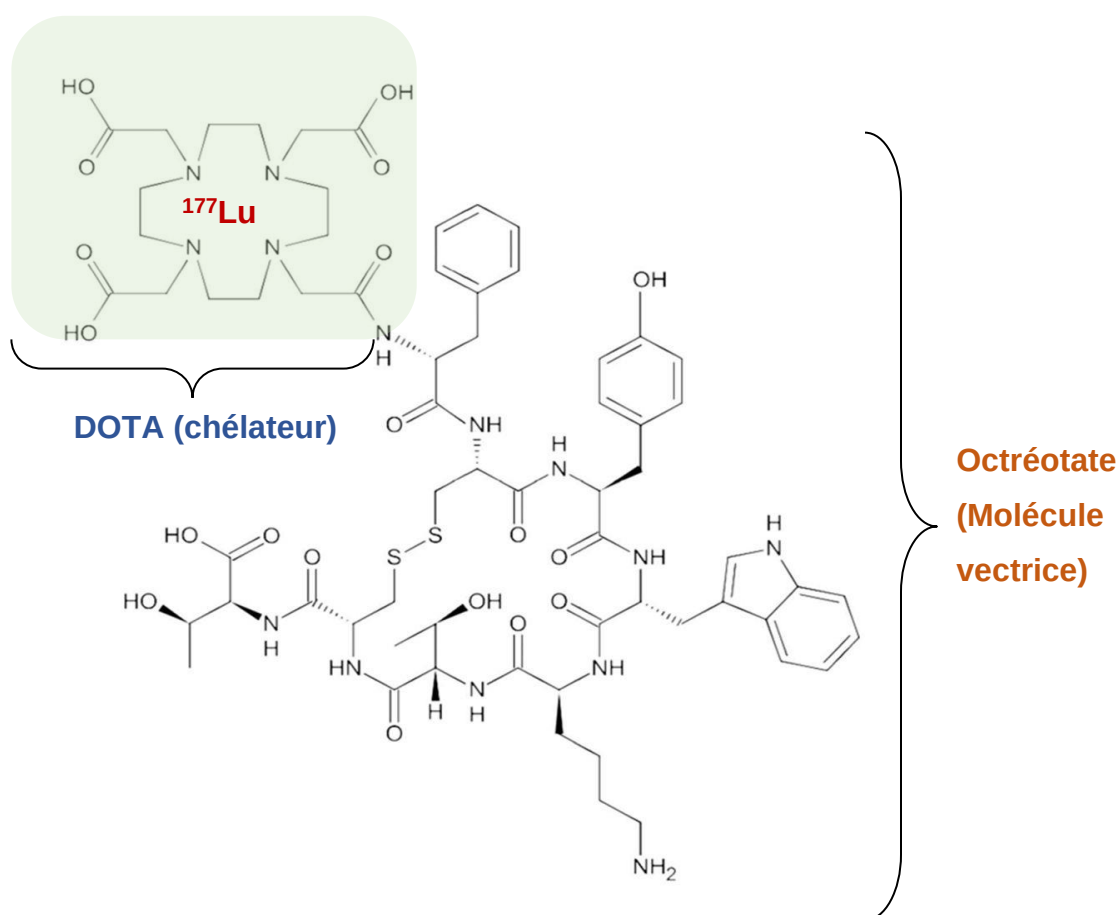


Figure 13 : représentation moléculaire du Lutathéra®

2.2.5. Indication et propriétés pharmacodynamiques

Lutathera® est indiqué dans le traitement TNE-GEP inopérables ou métastatiques, progressives et bien différenciées (G1 et G2) exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.

La RIV au Lutathéra® appelée aussi lutathérapie ou *Peptide Receptor Radionuclide therapy* (PRRT) utilise la haute affinité du lutétium-177 (^{177}Lu) oxodotrétotide pour les récepteurs à la SST (figure 14). Le ^{177}Lu est un radionucléide émetteur β -moyennement mais suffisamment énergétique (498 keV pour la majorité des rayonnements β -émis) pour irradier et tuer la cellule tumorale. Le parcours maximum dans les tissus est d'environ 2,2 mm avec une moyenne de pénétration à 0,67 mm ce qui limite les effets sur les tissus sains environnant (38)(39) .

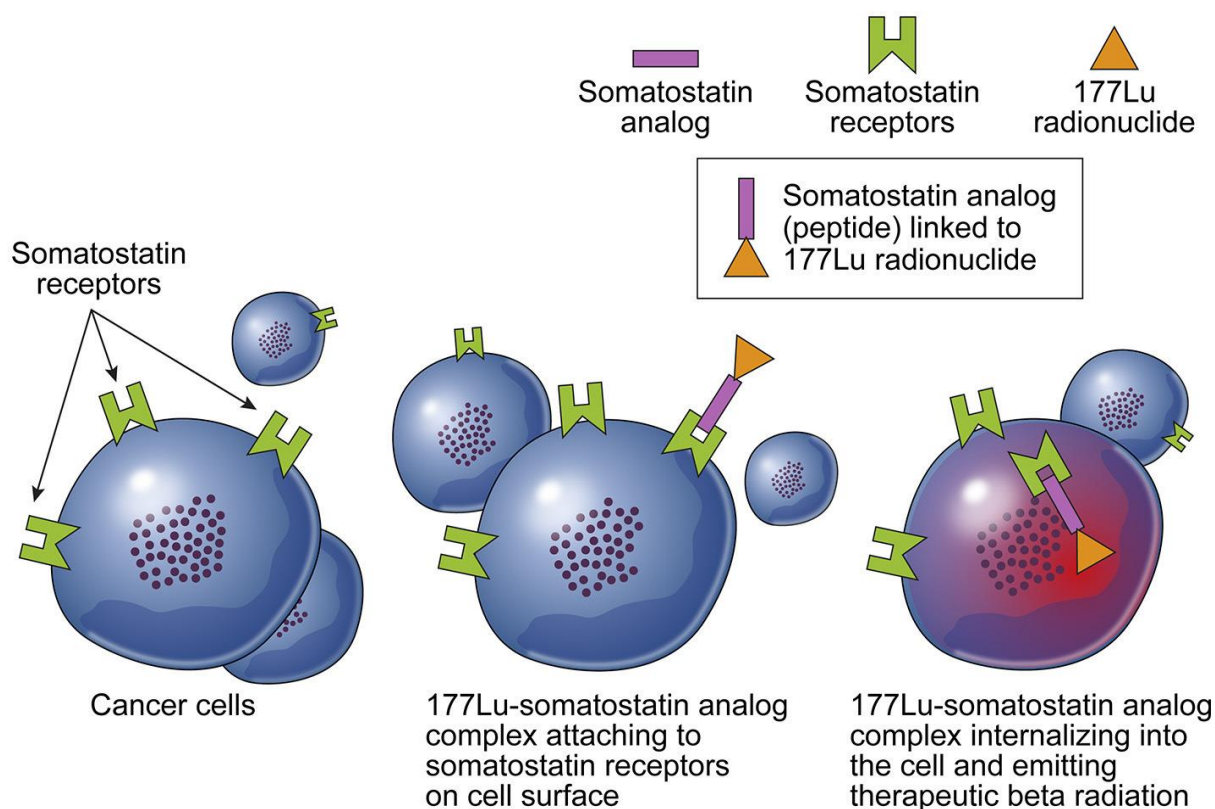


Figure 14 : mécanisme d'action du Lutathéra® d'après Kasi P.M & al. 2019

Les rayonnements ionisants peuvent avoir une action directe sur l'ADN (cassures) ou indirecte par l'intermédiaire des espèces réactives de l'oxygène. Il existe aussi un effet appelé Bystander impliquant les cellules irradiées qui émettent des signaux moléculaires létaux induisant la mort des cellules avoisinantes.

Les mécanismes induisant la réduction tumorale seraient principalement liés au blocage du cycle cellulaire sous l'effet des lésions radio-induites, de l'activation de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ou *Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)* ou de mort par apoptose qui serait le mécanisme de mort cellulaire post-irradiation prédominant (1).

2.2.6. Etudes cliniques

Phase I et II (ERASMUS)

Dans cette étude ouverte, multicentrique, plus de 1200 patients avec des TNE-GEP et des TNE bronchiques non résécables ont été traités par le ^{177}Lu -Dotatate à des doses allant de 3,7 GBq à 22.2 GBq dans le but d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité du traitement. L'étude a montré des résultats concluant avec une stabilité de la pathologie chez 43 % des patients. La survie sans progression était d'environ 29 mois et une survie globale à 63 mois. La toxicité à long terme montrait un risque de développer une leucémie aigüe chez 0.7 % des patients ou un syndrome myélodysplasique dans 1.9 % des cas (40).

Phase III (NETTER-1)

Dans cette étude comparative et multicentrique, 229 patients ont été randomisé en deux groupes : l'un traité par 4 administrations de 7,4 GBq de ^{177}Lu -Dotatate toutes les 8 semaines associées à l'injection d'aSST (Octréotide à longue durée d'action 30 mg toutes les 4 semaines) et l'autre traité par Octréotide à longue durée d'action 60 mg toutes les 4 semaines.

L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de la survie sans progression sur une période de suivi de 5 ans

Cette étude montre une survie sans progression de 20 mois chez 65.2% des patients dans le groupe traité au ^{177}Lu -Dotatate contre 10,8 % dans le groupe contrôle. La médiane de survie sans progression est d'environ 8,4 mois pour les patients du groupe contrôle contre environ 28 mois chez les patients traités au ^{177}Lu -Dotatate (figure 15). L'efficacité du ^{177}Lu -Dotatate est donc significativement meilleure par rapport au traitement conventionnel (41).

A Progression-free Survival

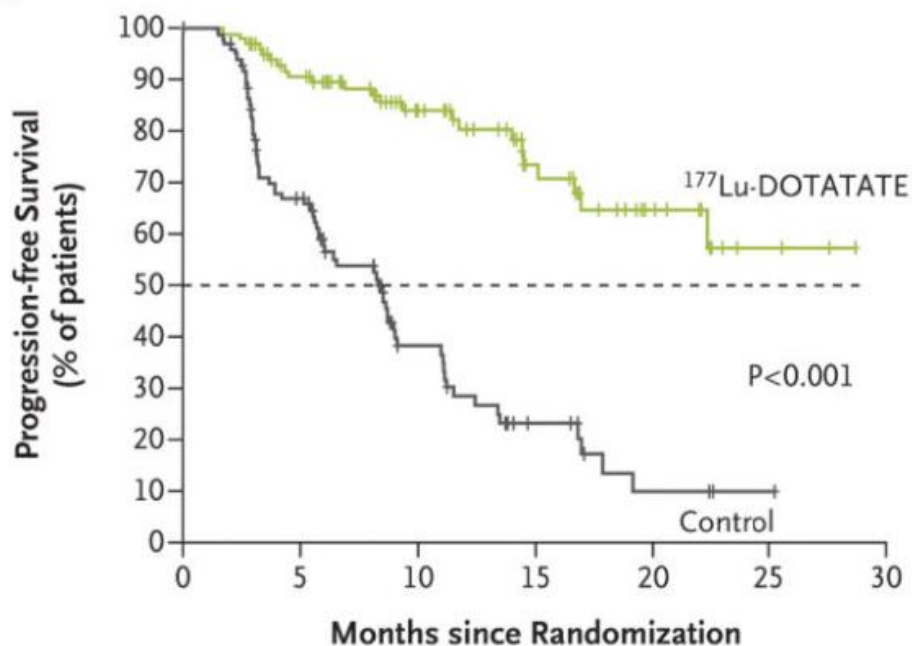


Figure 15 : comparaison de la survie sans progression dans l'étude de phase III (NETTER-1) d'après Strosberg & al. 2017

2.2.7. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le Lutathéra® se fixe, 4 heures après l'injection, essentiellement sur les lésions tumorales, les reins, le foie et la rate. Le volume de distribution est estimé environ à 4600 Litres. La liaison aux protéines plasmatiques est estimée à 43 % pour la forme non radioactive (38)(42).

Métabolisme

Les études ERASMUS (phase I et II) et NETTER-1 (phase III) montrent que le Lutathéra® n'est quasiment pas métabolisé, il est retrouvé excrété dans les urines sous sa forme intacte.

Élimination

L'élimination se fait principalement par la voie rénale. Environ 60 % du médicament est éliminé dans les 24 premières heures et environ 68 % dans les 48 heures qui suivent l'administration (43).

2.2.8. Effets indésirables

Néphrotoxicité

La toxicité rénale du Lutathéra® est liée à sa réabsorption partielle tubulaire proximale qui conduit à l'irradiation rénale. Pour éviter cette néphrotoxicité, une solution d'acide aminée (AA) hyperosmolaire contenant de l'arginine et de la lysine (LysaKare®, 25g d'Arginine, 25g de Lysine) est coadministrée avec le Lutathéra®. Les AA vont rentrer en compétition avec le ¹⁷⁷Lu-Dotatate au niveau de la tubulure proximale et ainsi réduire l'absorption de ce dernier. Pour que la néphroprotection soit efficace, il est recommandé d'administrer les AA sur 4 heures avec l'injection du Lutathéra® 30 min après le début de la perfusion des AA.

Avant la commercialisation du LysaKare®, la solution d'AA néphroprotectrice injectée était le Primene® (mélange d'AA) utilisé hors AMM. La solution de Primene® causait, à cause de sa forte osmolarité, des nausées et des vomissements quasi systématiquement.

Il est aussi demandé aux patients de vider leur vessie le plus fréquemment possible pour limiter la toxicité rénale.

Le traitement par Lutathéra est contre indiqué chez les patients ayant une clairance à la créatinine inférieure à 30 mL/min (38).

Hématotoxicité

Dans les études ERASMUS et NETTER-1, le Lutathéra® a montré une toxicité hématologique possible avec notamment des effets indésirables très fréquents marqués par des thrombopénies (25 % des patients), des lymphopénies (22 %) et des anémies (13 %). Des cas de pancytopénie ont été décrits chez 10 % des patients.

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables très fréquents ont été décrits comme la fatigue, la perte d'appétit, des nausées et des vomissements.

Les nausées et les vomissements peuvent aussi être accentués par la coadministration des AA bien que diminués depuis la commercialisation du LysaKare®.

2.2.9. Posologie et schéma thérapeutique

La posologie du Lutathéra® est de 4 cures de 7,4 GBq (7400 MBq) espacées de 8 semaines. L'intervalle des cures peut être espacé de 16 semaines en cas de toxicité.

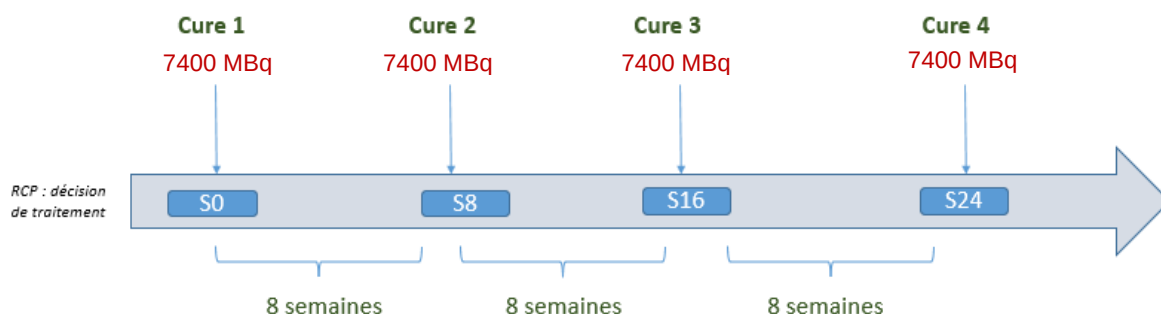


Figure 16 : schéma posologique du Lutathéra®

Au CHU de Lille, après la décision de prise en charge par le Lutathéra® (Réunion de concertation pluridisciplinaire, RENATEN), le patient est hospitalisé 3 jours dans le service de médecine nucléaire en chambre plombée de RIV.

La veille de l'administration du Lutathéra®, un bilan biologique et clinique est effectué.

Le jour de l'administration, la mise en place des voies veineuses de perfusion périphériques est effectuée avec l'injection en prémédication d'antiémétique et/ou de corticoïdes, de la solution d'AA (LysaKare®) et du Lutathéra®.

Le lendemain de l'injection, le patient effectue des images de contrôle post-traitement avant sa sortie (Figure 17).

Depuis la circulaire ASN (CODEP-DIS-2020-025925), l'hospitalisation n'est plus requise et la prise en charge ambulatoire est envisageable.

Le suivi thérapeutique comprend l'évaluation de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, albumine, bilirubine), de la fonction rénale (clairance à la créatinine) et de la fonction hématologique (numération de la formule sanguine) la veille de la cure, 2 à 4 semaines avant chaque cure et toutes les 4 semaines pendant 3 mois après la dernière cure.

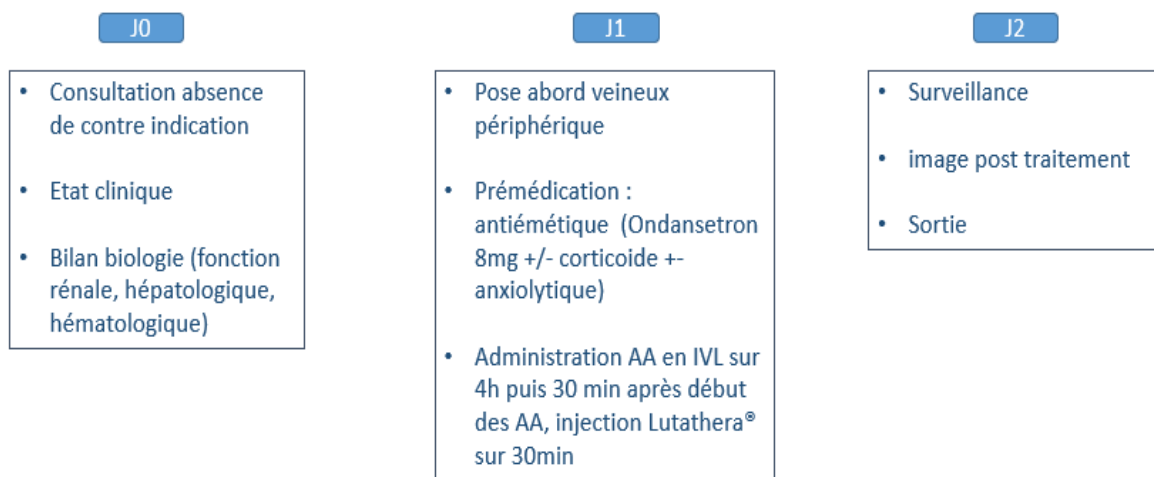


Figure 17 : schéma thérapeutique du Lutathéra ®

3. Radioprotection

3.1. Généralités

La radioprotection a pour but d'empêcher ou de réduire les risques liés à l'exposition aux rayonnements ionisants. La radioprotection met en œuvre des moyens techniques et réglementaires spécifiques afin d'assurer la protection des travailleurs, du public et de l'environnement.

La directive européenne 2013/59/Euratom du 5 décembre 2013 a été transposée dans la réglementation française notamment au sein des articles R4451-1 à R4453-34 définissant « la prévention des risques d'exposition aux rayonnements ionisants »

Les principes généraux de la radioprotection que sont « les principes de justification, d'optimisation et de limitation » sont définis par les articles L1333-2 du CSP.

La justification : « Une activité nucléaire ne peut être entreprise ou exercée que si elle est justifiée par les avantages qu'elle procure sur le plan individuel ou collectif, notamment en matière sanitaire, sociale, économique ou scientifique, rapportés aux risques inhérents à l'exposition aux rayonnements ionisants auxquels elle est susceptible de soumettre les personnes ».

Ce principe prend en compte la balance bénéfices / risques liée à l'exposition.

L'optimisation : « l'exposition des personnes aux rayonnements ionisants [...] doivent être maintenus au niveau le plus faible qu'il est raisonnablement possible

d'atteindre, compte tenu de l'état des connaissances techniques, des facteurs économiques et sociétaux et, le cas échéant, de l'objectif médical recherché »

Dénommé ALARA 3 « *as low as reasonably achievable* », ce principe repose sur la minimisation autant que possible de l'intensité de la source ainsi que la durée d'exposition et une augmentation de la protection individuelle ou collective.

La limitation : « l'exposition d'une personne aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ne peut porter la somme des doses reçues au-delà des limites fixées par voie réglementaire, sauf lorsque cette personne est l'objet d'une exposition à des fins médicales »

Les limites réglementaires d'exposition aux rayonnements ionisants sont différentes selon la catégorie de population (travailleur, public...) ; ce principe exclut les patients.

3.2. Bases réglementaires

Le cadre juridique de la radioprotection trouve ses sources dans les normes et les recommandations établies par des organismes internationaux comme la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) qui est une organisation non gouvernementale qui émet des recommandations et des avis sur l'exposition aux rayonnements ionisants.

L'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) quant à elle est liée à l'assemblée générale des nations unies (ONU) et publie des standards concernant la sûreté nucléaire afin d'assurer un usage sûr des activités nucléaires.

À l'échelle européenne, le traité EURATOM définit les bases réglementaires communautaires relatives à la protection contre les rayonnements ionisants (44).

En France, l'ASN est chargée d'émettre des réglementations en matière de radioprotection, de contrôler les installations nucléaires ainsi que la mise en œuvre des moyens de radioprotection et d'informer le public en termes de sûreté nucléaire.

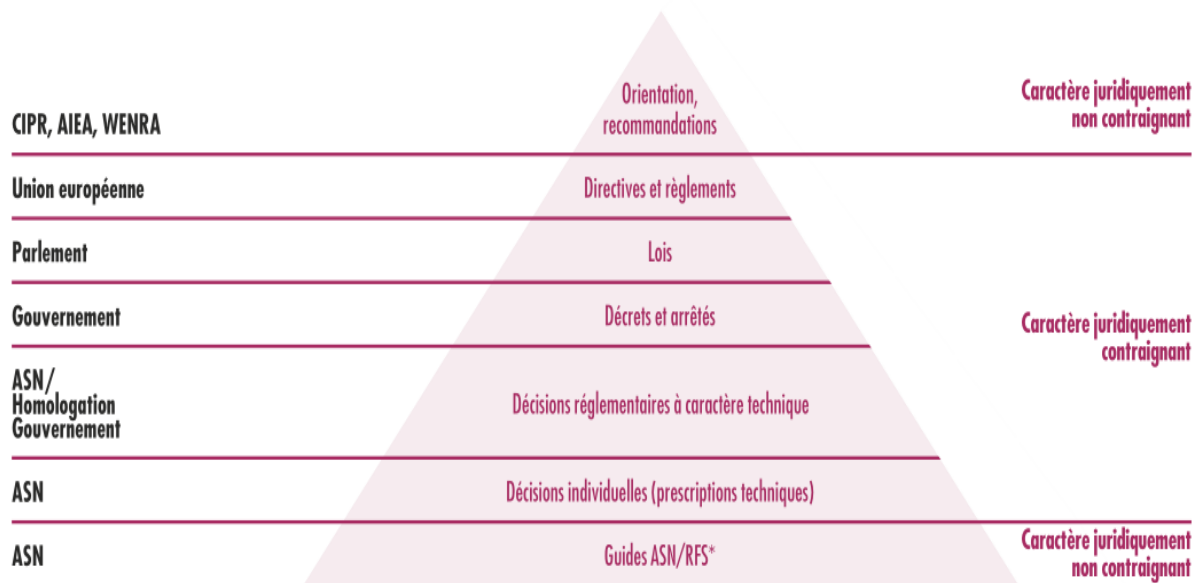


Figure 18 : niveaux de réglementation dans le domaine du nucléaire d'après l'ASN, 2017

3.3. Radioprotection du personnel

3.3.1. Généralités

Le personnel travaillant dans le service de médecine nucléaire est exposé aux rayonnements ionisants. L'exposition aux rayonnements ionisants peut être caractérisée par différentes grandeurs de protection :

La dose absorbée : notée D définie comme une quantité d'énergie par unité de masse $\rightarrow D = \frac{\Delta E_{abs}}{\Delta m}$ [Gray - Gy]

Cette grandeur est peu utilisée dans le domaine de la radioprotection car ne prend pas en compte la nature du rayonnement et du tissu exposé.

La dose équivalente : notée H_T , elle prend en compte la dose absorbée et la nature du rayonnement. Ainsi un rayonnement de type γ aura un impact plus faible qu'un rayonnement de type α fortement énergétique. La nature du rayonnement est définie par le facteur de pondération du rayonnement noté W_R . Cette grandeur peut être utilisée en radioprotection.

$$\rightarrow H_T = W_R \times D \text{ [Sievert - Sv]}$$

La dose efficace : notée E, elle prend en compte la dose absorbée, la nature du rayonnement et les tissus exposés. Ainsi la radiosensibilité de la moelle osseuse par exemple est différente de celle des os, donnant des facteurs de pondérations tissulaires différents selon l'organe ou le tissu. La dose efficace se calcule par la somme des doses équivalentes pondérées par le facteur de pondération tissulaire. Cette grandeur peut être utilisée en radioprotection.

$$\rightarrow E = \sum (WT \times HT) [\text{Sievert} - \text{Sv}]$$

3.3.2. Les limites d'exposition professionnelle

Les limites d'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants sont définies par les articles R4451-6 à R4451-8 du code du travail (tableau 5).

LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE (sur 12 mois consécutifs – mSv/12mois)	Corps entier (dose efficace)	Extrémités : mains, avant-bras, pieds, chevilles (dose équivalente)	Peau (dose équivalente sur tout cm ²)	Cristallin (dose équivalente)
Travailleurs	20 mSv	500 mSv	500 mSv	100 mSv (sur 5 ans) et < à 50 mSv sur une année)
Jeunes travailleurs (entre 16 et 18 ans)	6 mSv	150 mSv	150 mSv	15 mSv
Femmes enceintes	Inférieure à 1 mSv (dose équivalente à l'enfant à naître), de la déclaration de la grossesse à l'accouchement			
Femmes allaitantes	Interdiction de les maintenir ou de les affecter à un poste entraînant un risque d'exposition interne			

Tableau 5 : limites d'exposition professionnelle sur 12 mois consécutifs d'après l'INRS

Sur la base d'évaluations individuelles préalables de l'exposition potentielle aux rayonnements ionisants, les travailleurs sont classés en deux catégories (A et B) selon l'article R4451-57 du code du travail (tableau 6).

CLASSEMENT DES TRAVAILLEURS (sur 12 mois consécutifs – mSv/12mois)	Corps entier (dose efficace)	Extrémités : mains, avant-bras, pieds, chevilles (dose équivalente)	Peau (dose équivalente sur tout cm ²)	Cristallin (dose équivalente)
Catégorie A	Entre 6 mSv et 20 mSv	Entre 150 mSv et 500 mSv	Entre 150 mSv et 500 mSv	Limitée à 100 mSv (sur 5 ans) et < à 50 mSv sur une année)
Catégorie B	Entre 1 mSv et 6 mSv	Entre 50 mSv et 150 mSv	Entre 50 mSv et 150 mSv	Supérieure à 15 mSv et limitée à 100 mSv (sur 5 ans) et < à 50 mSv sur une année)

Tableau 6 : classement des travailleurs sur 12 mois consécutifs d'après l'INRS

Les travailleurs ou étudiants mineurs et les femmes enceintes doivent être exclus d'un poste susceptible de les classer en catégorie A.

Les limites inférieures des travailleurs en catégorie B correspondent aux limites supérieures autorisées pour le public sauf pour les extrémités pour lesquelles le public n'est pas concerné (45).

3.3.3. Le conseiller en radioprotection

L'article L1333-27 du CSP mentionne que « Les prescriptions, moyens et mesures visant la protection de la santé des travailleurs vis-à-vis des rayonnements ionisants [...] incombent au responsable d'une activité nucléaire ».

L'article R1333-126 indique que le responsable de l'activité nucléaire peut être une personne physique, comme par exemple le médecin responsable d'une unité de médecine nucléaire, ou une personne morale comme un établissement de santé.

L'article R1333-18 du CSP précise que « Le responsable d'une activité nucléaire désigne au moins un conseiller en radioprotection pour l'assister et lui donner des conseils sur toutes questions relatives à la radioprotection de la population et de l'environnement, ainsi que celles relatives aux mesures de protection collective des travailleurs vis-à-vis des rayonnements ionisants ». Ce conseiller en radioprotection

peut être soit une personne physique dénommée personne compétente en radioprotection (PCR) appartenant à l'établissement où s'exerce l'activité nucléaire, soit une personne morale appelée organisme compétent en radioprotection (OCR).

3.3.4. Etude de poste dosimétrique

L'étude de poste dosimétrique permet d'évaluer l'exposition des travailleurs aux rayonnements ionisants dans les conditions habituelles de travail.

Elle permet de mettre en place, si besoin, des moyens de protection individuelle et collective, d'évaluer le classement des travailleurs, de s'assurer du respect des limites de dose réglementaires et d'adapter les conditions de travail du personnel.

L'étude de poste est réalisée habituellement par la PCR sous la responsabilité de l'employeur (ou l'OCR dans le cas d'un organisme externe) lors de la mise en place d'un nouveau poste de travail, puis périodiquement ou lors d'une évolution significative d'un poste de travail.

L'étude dosimétrique peut être réalisée par la mesure réelle de l'exposition externe aux rayonnements ionisants à l'aide de dosimètres (passifs et opérationnels) dédiés à l'étude ou par méthode de calcul (théorique) évaluant la dose reçue dans les conditions normales de travail.

3.3.5. Evaluation et suivi de l'exposition individuelle des travailleurs

Délimitation des zones de travail

L'arrêté du 28 janvier 2020 modifiant l'arrêté du 15 mai 2006 modifié relatif « aux conditions de délimitation et de signalisation des zones surveillées et contrôlées et des zones spécialement réglementées ou interdites compte tenu de l'exposition aux rayonnements ionisants » mentionne selon l'article 1 que « est considéré comme zone tout lieu ou espace de travail autour d'une source de rayonnements ionisants, dûment identifié, faisant l'objet de mesures de prévention à des fins de protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants ».

Le but de la délimitation des zones est d'identifier les lieux de travail et les sources de rayonnements ionisants susceptibles d'exposer les travailleurs. Selon le niveau d'exposition potentielle (dose efficace sur le corps entier), la délimitation se fait en 6 zones : la zone non réglementée, la zone surveillée bleue, les zones contrôlées verte, jaune, orange et rouge (tableau 7).

Il existe par ailleurs une zone dite « d'extrémités » à partir d'une exposition supérieure à 4 mSv/mois.

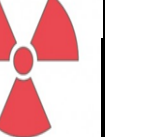
ZONE D'EXTREMITES						
Délimitation des zones de travail	Zone non réglementée	Zone surveillée bleue	Zone contrôlée verte	Zone contrôlée jaune	Zone contrôlée orange	Zone contrôlée rouge
Exposition	< 80 μ Sv/mois	Entre 80 μ Sv/mois et 1,25 mSv/mois	Entre 1,25 mSv/mois et 4 mSv/mois	Entre 4 mSv/mois et 2 mSv/heure	Entre 2 mSv/heure et 100 mSv/heure	> 100 mSv/heure
Balisage	Pas de balisage					

Tableau 7 : délimitation des zones de travail

Le suivi dosimétrique

Le but du suivi dosimétrique des travailleurs est la surveillance individuelle de l'exposition externe et/ou interne aux rayonnements ionisants afin de s'assurer de ne pas dépasser les valeurs limites exposées dans le tableau 6 selon la catégorie de travailleurs et si besoin, adapter des mesures d'optimisation. Le suivi concerne, sur la base d'études de poste, le personnel travaillant dans les zones règlementées et susceptible d'avoir une exposition au corps entier supérieure à 1 mSv/an.

Ce suivi de l'exposition externe se fait grâce à des appareils de mesures nommés dosimètres qui peuvent être de deux catégories :

- Le dosimètre passif porté, par les travailleurs en catégorie A et B, sur la poitrine afin d'évaluer l'exposition au corps entier, ou sous forme de bague pour mesurer l'exposition aux extrémités.

- Le dosimètre opérationnel est aussi porté sur la poitrine et permet la mesure en temps réel de l'exposition. Ce dosimètre doit être porté pour toute entrée dans une zone contrôlée même si le travailleur n'appartient pas à la catégorie A ou B.



Figure 19 : images de dosimètres passifs (Landauer®) et opérationnel (APVL®)

Le suivi de l'exposition interne peut se faire par des analyses radiotoxicologiques des urines afin de déterminer l'activité excrétée et d'en déduire, le cas échéant, la dosimétrie engendrée.

3.4. Radioprotection du patient

L'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales nécessite une évaluation de l'exposition des patients au regard du bénéfice rendu par l'acte.

La radioprotection des patients est régie par les principes d'optimisation et de justification (*paragraphe 3.1.*).

Parmi les moyens permettant l'optimisation, il existe le concept de niveau de référence diagnostique (NRD), développé par la CIPR, servant à harmoniser et optimiser les doses délivrées aux patients. L'article R1333-61 précise que « Le réalisateur de l'acte utilisant les rayonnements ionisants à des fins de diagnostic médical [...] évalue régulièrement les doses délivrées aux patients et analyse les actes pratiqués au regard du principe d'optimisation ».

En cas de dépassement ou de non-respect des NRD, l'article R1333-61 impose au « réalisateur de l'acte met en œuvre les actions nécessaires pour renforcer l'optimisation ».

La justification de l'acte se fait par le médecin demandeur qui doit choisir l'examen le plus adapté en échangeant avec le médecin réalisateur sur le motif et la finalité de l'acte. Le guide de bon usage des examens d'imagerie médicale est un outil permettant la mise en application du principe de justification en aidant les médecins demandeur de l'acte à choisir l'examen le plus approprié.

3.5. Radioprotection de l'entourage du patient

L'article R1333-11 du CSP explique que « la limite de dose efficace pour l'exposition de la population à des rayonnements ionisants résultant de l'ensemble des activités nucléaires est fixée à 1 mSv par an ». L'article R1333-12 exclu de la population susmentionnée dans l'article précédent les « personnes qui, ayant été informées du risque d'exposition, participent volontairement et à titre privé au soutien et au réconfort des patients ».

La radioprotection de l'entourage répond au principe d'optimisation, de justification et de limitation sauf dans le cas où l'entourage du patient ferait parti des personnes décrites dans l'article R1333-12, pour lesquelles il n'y a pas à ce jour une législation fixant une limitation de dose. Néanmoins, il existe différentes recommandations de contraintes d'exposition dont celle de la publication 105 de la CIPR qui fixe une contrainte d'exposition de 5 mSv pour un adulte participant au soutien du patient pour la période qui suit la sortie d'un patient après sa thérapie (46).

3.6. Radioprotection de l'environnement

3.6.1. Généralités

L'article L1333-7 du CSP explique que « Le responsable d'une activité nucléaire met en œuvre [...] des moyens et mesures permettant d'assurer la protection de la santé publique, de la salubrité et de la sécurité publiques, ainsi que de l'environnement, contre les risques ou inconvénients résultant des rayonnements ionisants liés à l'exercice de cette activité ».

Parmi les moyens mis en œuvre pour assurer la protection de l'environnement, il y a la gestion des matières et déchets radioactifs engendrés par la prise en charge d'un patient dans le service de médecine nucléaire.

L'article L542-1-1 du Code de l'environnement définit le déchet radioactif comme « substances radioactives pour lesquelles aucune utilisation ultérieure n'est prévue ou envisagée ».

La gestion des déchets radioactifs a pour but d'éviter la contamination de l'environnement de façon à empêcher l'exposition de la population à une dose supérieure à 1 mSv/an.

La Directive européenne 2011/70/EURATOM du 19 juillet 2011 énonce un cadre pour la gestion sûre des déchets radioactifs qui doit être mis en place par chaque état membre. Dans ce contexte, la France a mis en place le plan national de gestion des matières et des déchets radioactifs (PNGMDR) afin d'évaluer et encadrer la gestion des déchets radioactifs.

3.6.2. Gestion des déchets radioactifs solides

Les déchets radioactifs solides sont triés classiquement selon 2 catégories en fonction de la période physique : les déchets de demi-vie courte (< 13 heures) comme le ^{99m}Tc ou le ^{123}I et les déchets de demi-vie longue (> 13 heures) comme le ^{177}Lu ou l' ^{131}I .

D'autres déchets peuvent avoir une demi-vie très longue (> 100 jours) et sont pris en charge par l'agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (ANDRA).

Les déchets solides sont mis en décroissance pendant une période correspondant à dix fois leur demi-vie (période au bout de laquelle la radioactivité devient négligeable). Après cette période, le déchet radioactif est mesuré au contaminomètre et peut être éliminé par la voie de collecte de déchets médicaux (DASRI) si la valeur de dose est inférieure à deux fois celle du bruit de fond ambiant.

3.6.3. Gestion des effluents radioactifs

Les déchets radioactifs liquides sont entreposés par une voie dédiée dans des cuves de décroissance. Une fois les cuves remplies, celles-ci sont mises en décroissance pendant une période de dix fois la demi-vie de l'isotope contenu dans la cuve ayant la période la plus longue.

L'article 20 de l'arrêté du 23 juillet 2008 précise que « Le contenu de cuves ou de conteneurs d'entreposage d'effluents liquides contaminés ne peut être rejeté dans le réseau d'assainissement qu'après s'être assuré que l'activité volumique est inférieure à une limite de 10 Bq par litre. Cette limite est fixée à 100 Bq par litre pour les effluents liquides issus des chambres de patients traités à l'iode 131.

À la fin de la période de décroissance, la cuve pleine ne contenant plus de liquide radioactif est vidée par la voie générale de traitement des eaux usées.

Les sanitaires mis à disposition des patients pour les prises en charge ambulatoire, notamment pour les actes diagnostics, sont reliés à des dispositifs tampons qui permettent le stockage, la décroissance, et la vidange des effluents radioactifs de courtes périodes, de faibles activités et de faibles radiotoxicités.

4. Objectifs du travail

Afin d'évaluer l'exposition aux rayonnements ionisants et le retentissement dosimétrique de la prise en charge des patients par le Lutathéra® sur le personnel, l'entourage et l'environnement, des mesures de l'exposition aux rayonnements ont été réalisées dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro du CHU de Lille.

L'estimation des doses reçues par le personnel impliqué dans la prise en charge du patient se fera grâce à une étude de poste par la mesure qui sera comparée avec l'étude de poste théorique réalisée en 2016 afin d'obtenir l'autorisation d'utilisation du ¹⁷⁷Lu délivrée par l'autorité de sûreté nucléaire (ASN).

Dans une seconde partie, une analyse des débits de dose émis par le patient traité par la RIV et l'étude de la cinétique de ces débits permettra, à sa sortie, d'adapter les consignes de radioprotection vis-à-vis de son entourage et potentiellement faire évoluer les modalités d'hospitalisation du patient.

Enfin la radioprotection de l'environnement liée à l'utilisation du Lutathéra® sera évaluée par l'étude de la gestion des déchets radioactifs générés.

MATERIELS ET METHODES

1. L'étude de poste dosimétrique

1.1. Méthodologie de l'étude de poste par la mesure

1.1.1. Identification de la source de rayonnements ionisants

L'étude concerne spécifiquement la prise en charge par le Lutathéra®, l'identification des sources contribuant à l'irradiation externe ne concerne donc que le ^{177}Lu majoritairement émetteur de rayonnements β^- moyennement énergétiques.

1.1.2. Identification des postes de travail

L'étude de poste passe par l'identification des postes de travail. Dans notre étude, 5 tâches concernées par un risque d'exposition du personnel ont été inventoriées : la réception du Lutathéra®, la préparation, l'injection (administration), les soins et le passage sous gamma caméra appelé « images ».

1.1.3. Identification et quantification du personnel

Selon le poste, plusieurs travailleurs impliqués, sur une année, dans la prise en charge du patient par le Lutathéra® ont été identifiés et quantifiés (tableau 8).

Radionucléide	Poste	Personnel
^{177}Lu	RECEPTION	4 externes en radiopharmacie
	PREPARATION	2 radiopharmaciens et 2 internes en radiopharmacie
	INJECTION	2 radiopharmaciens et 2 internes en radiopharmacie
	SOINS	9 infirmières et 4 aides-soignants
	IMAGES	11 manipulatrices en électroradiologie médicale

Tableau 8 : identification et quantification du personnel en fonction du poste

1.1.4. Quantification de l'activité

Dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro du CHU de Lille, environ 80 patients par an sont pris en charge par le Lutathéra®.

Cette étude de poste s'est déroulée entre le 20 avril 2021 et le 1^{er} juillet 2021, période pendant laquelle 18 patients, recevant chacun 7,4 GBq de Lutathéra®, ont été pris en charge.

1.1.5. Moyen de mesure de l'exposition

Cette étude de poste a été réalisée à l'aide de dosimètres opérationnels (APVL®) et passifs sous forme de bague (Landauer®).

Le choix des dosimètres à utiliser pour l'étude de poste se fait par l'identification des conditions d'exposition ainsi nous avons utilisé des dosimètres opérationnels pour chaque poste afin d'évaluer l'exposition corps entier en temps réel du personnel et des dosimètres bagues pour l'exposition des extrémités pour les postes où les mains sont exposées comme le poste « réception », « préparation » et « injection » et « soins infirmiers ».

Pour le poste « soins infirmiers », une fiche de suivi des doses affichées par le dosimètre opérationnel avant chaque entrée et à chaque sortie de chambre a été mise en place afin d'éviter les mesures de doses non générées par le ¹⁷⁷Lu (annexe 1).

Afin d'avoir une mesure de l'exposition aux extrémités et de connaître la contribution de chaque doigt, 3 bagues dosimétriques (pouce, index et majeur) ont été mises par les opérateurs pendant l'étude sur chaque main.



Figure 20 : dosimètres opérationnels (à gauche) et dosimètres bagues du poste « soins infirmiers » (à droite) utilisés pour l'étude de poste

Les dosimètres ont été entreposés à deux endroits différents afin d'être placés dans les zones où le bruit de fond radioactif est susceptible d'être le plus bas mais aussi pour des raisons pratiques afin de faciliter la mise en place des dosimètres par les opérateurs de chaque poste. Les dosimètres ont été placés dans le sas d'entrée de la radiopharmacie pour les dosimètres des postes « réception », « préparation » « injection » et au niveau du bureau des infirmières pour les dosimètres des postes « soins » et « images ».

Les dosimètres ont été identifiés pour chaque poste, ainsi nous avons utilisé 6 dosimètres opérationnels pour 5 postes étudiés car le poste « soins » est partagé entre les infirmiers et les aides-soignants qui peuvent participer aux soins du patient seuls ou simultanément.

Nous avons utilisé 6 dosimètres bagues pour les deux mains et par postes (réception, préparation, injection et soins infirmiers). Nous avons décidé de ne pas mettre de dosimètres bagues pour aides-soignants vu qu'ils ne participent pas au rinçage et au débranchement des voies veineuses du Lutathéra® contrairement aux infirmières. De plus 2 dosimètres témoins ont été ajoutés par lieux d'entreposage des dosimètres bagues pour mesurer les expositions non liées au ¹⁷⁷Lu pouvant interférer dans l'étude. Au total 26 dosimètres bagues ont été utilisés (tableau 9).

IDENTIFICATION DES POSTES								
Postes	Bagues dosimétriques							Dosimètres opérationnels
	Gauche			Droit			Temoin	
	pouce	index	majeur	pouce	index	majeur		
Réception / Déballage	R-PouceG	R-IndexG	R-majeurG	R-PouceD	R-IndexD	R-MajeurD	TEMOIN 1	DO-R
Préparation	P-PouceG	P-IndexG	P-majeurG	P-PouceD	P-IndexD	P-MajeurD		DO-P
Injection	I-PouceG	I-IndexG	I-majeurG	I-PouceD	I-IndexD	I-MajeurD		DO-I
Soins infirmiers 1	S-PouceG	S-IndexG	S-majeurG	S-PouceD	S-IndexD	S-MajeurD	TEMOIN 2	DO-S1
Soins infirmiers 2								DO-S2
Image								DO-IM

Tableau 9 : nomenclature utilisée pour les dosimètres

1.1.6. Description de l'activité

Poste « réception » :

- Réception du colis contenant le flacon de Lutathéra® (Advanced Accelerator Applications) sous protection plombée de haute énergie avec une activité de 7,4 GBq et un volume d'environ 20 à 22 mL.
- Prise en charge du colis contenant le flacon dans le local de réception après avoir réceptionné tous les autres radionucléides afin de prendre en compte exclusivement l'exposition liée au ^{177}Lu .
- Réalisation des contrôles à la réception demandés par l'ASN que sont l'absence de contamination de surface, la mesure du débit de dose et la vérification de l'indice de transport.
- Sortie du pot plombé (contenant le flacon) du carton d'emballage.
- Nettoyage du pot plombé.
- Transmission du pot plombé à la zone de préparation par un sas à l'opérateur préparant la seringue de Lutathéra®.

Poste « préparation » :

- Le flacon est placé dans une enceinte blindée de haute énergie MEDI 9000 (Medisystem®).
- Mesure l'activité du flacon par l'opérateur réalisant la préparation grâce à un activimètre MEDI 405 (Medisystem®).
- Transfert de la solution de Lutathéra® du flacon vers une seringue 3 pièces de 50 mL Luer-Lock (figure 21) :
 - Le contenu du flacon est aspiré par la seringue 3 pièces de 10 mL Luer-Lock surmontée d'un protège seringue plombée (étape 1).
 - Le contenu de la seringue de 10 mL est envoyé vers la seringue de 50 mL par l'ouverture du robinet 3 voies (étape 2). Cette opération est répétée plusieurs fois jusqu'à la récupération totale de la solution de Lutathéra®.
 - Les protèges seringues plombées des seringues de 50 mL n'existant pas, une protection artisanale plombée a été réalisée afin de protéger l'opérateur.
- Une fois le transfert effectué, mesure à l'activimètre de l'activité de la seringue de 50 mL remplie de la solution de Lutathéra®.

- Sortie de la seringue de l'enceinte plombée pour être envoyée dans le service d'hospitalisation afin d'être injectée.

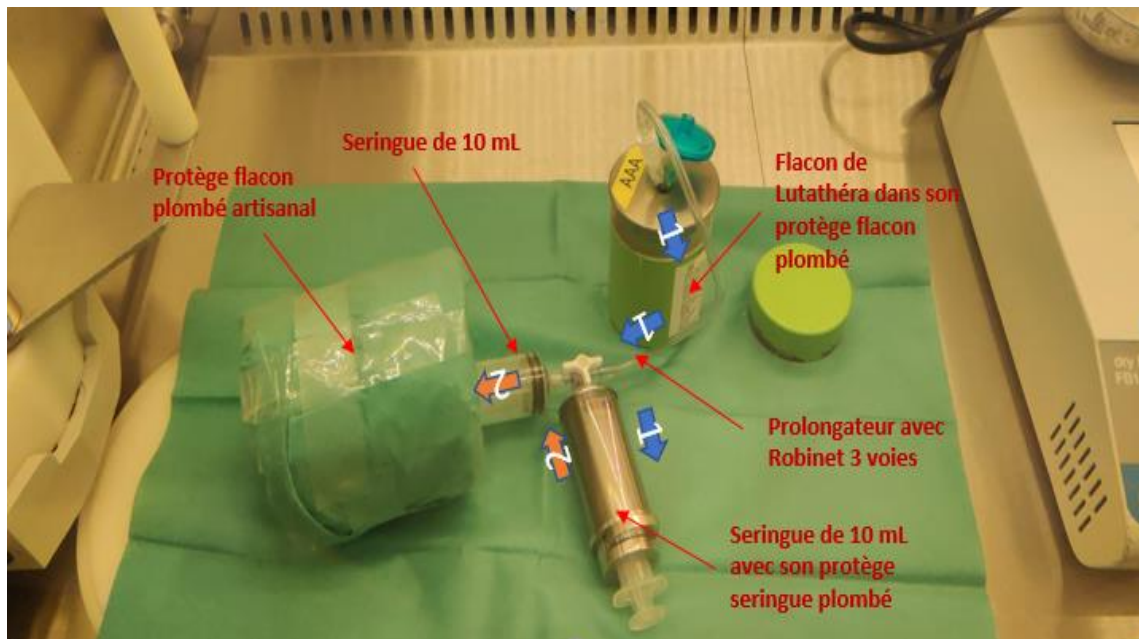


Figure 21 : préparation du Lutathéra®

Poste « injection » :

- Transport de la seringue de Lutathéra® de la radiopharmacie jusqu'au service d'hospitalisation situé dans le même service à l'aide d'un chariot et d'une protection plombée empêchant l'exposition du personnel.
- Mise en place de la seringue sans sa protection plombée sur un pousse-seringue électrique par l'opérateur placé derrière un paravent plombé le protégeant (annexe 2).
- Branchement de la seringue sur la voie périphérique du Lutathéra® installée par l'infirmière. Un débit de 50 mL/h est ensuite programmé afin que la perfusion puisse commencer.

Poste « soins » :

- Retrait de la seringue par l'infirmière à la fin de la perfusion.
- Rinçage de la tubulure du Lutathéra® à l'aide de NaCl 0.9 %.
- Débranchement de la voie périphérique par l'infirmière.
- Entrées en chambres pour les soins ou les repas sont effectuées par les infirmières et les aides-soignants pendant 24 heures.

Poste « images » :

- Après 24 heures d'hospitalisation, le patient est pris en charge par le manipulateur en électroradiologie médicale afin d'effectuer les images post-traitement à la TEMP.
- L'accompagnement du patient par le manipulateur peut durer environ 10 minutes.

1.1.7. Extraction des résultats dosimétriques

Les résultats de la dosimétrie opérationnelle ont été extraits du logiciel SyGID (APVL®) et analysés en faisant la somme des résultats des doses individuelles (Hp(10)) reçues de la totalité des tâches effectuées pour chaque poste et extrapolés sur le total des tâches effectuées sur 12 mois.

Pour l'étude de la dosimétrie passive des extrémités, les dosimètres bagues ont été envoyés à la fin de l'étude à la société Landauer® afin d'effectuer une extraction des données dosimétriques (Hp(0,07)). De la même manière que les résultats de la dosimétrie opérationnelle, les résultats de la dosimétrie passive ont été d'abord extrapolés à l'année puis par travailleur.

2. Etude de la cinétique des débits de dose des patients

2.1. Méthodologie de la mesure du débit de dose

Le patient traité par le Lutathéra® devient une source de rayonnements ionisants de par l'activité de ¹⁷⁷Lu injecté.

L'équivalent de dose (H) reçu par une cible située à une distance (d) d'une source ponctuelle et séparée de cette source par un écran se calcule par la formule générale suivante :

$$H = \dot{H}_x \times T \times \left(\frac{x}{d}\right)^2$$

- $\dot{H}_x$: débit équivalent de dose à x cm d'une source (μSv/h)
- T : temps de présence autour de la source (h)

L'exposition due au patient est évaluable par le débit de dose ; le patient injecté étant considéré comme une source linéaire (47), la loi de l'inverse des carrés de la distance de la formule générale précédente n'est pas applicable dans le cas d'une faible distance inférieure à 1 mètre et le facteur $(\frac{x}{d})^2$ devient $(\frac{x}{d})$.

Les débits de dose ont été mesurés par les infirmières ou aides-soignants à des intervalles de temps réguliers pour tous les patients hospitalisés : post-injection, 4 à 6 heures après l'injection, 20 heures après l'injection et à la sortie du patient hospitalisé.

Les mesures ont été effectuées à 1 mètre du patient au niveau de l'abdomen à l'aide d'un radiamètre Radeye™ B20-ER (Thermo Scientific™) et d'un mètre ruban.

2.2. Modélisation des débits de dose

La décroissance du débit de dose d'un patient en fonction du temps dépend de la période dite effective qui dépend elle-même de la période physique (T_p) et de la période biologique (T_b) :

$$T_{eff} = \frac{1}{T_p} + \frac{1}{T_b}$$

La difficulté réside dans le fait de trouver la période biologique qui est dépendante notamment de l'élimination rénale, de la taille et la localisation des tumeurs et du pourcentage de fixation du Lutathéra®.

Pour ce faire, une modélisation du débit de dose en fonction du temps a été donnée par une étude réalisée par Levart & al. 2019 (43). Le modèle bi-exponentiel de l'élimination peut être donné par la formule suivante :

$$\dot{H}t = \dot{H}o \times (kc e^{-\frac{\ln 2}{Tc} \times t} + kl e^{-\frac{\ln 2}{Tl} \times t})$$

- **kc** : constante de la composante courte
- **kl** : constante de la composante longue
- **Tc** : période effective courte (h)
- **Tl** : période effective longue (h)
- **Ĥo** : débit de dose post-injection mesuré à 1 m ou 0,1 m (μSv/h)
- **Ĥt** : débit de dose au temps recherché à 1 m ou 0,1 m (μSv/h)

Dans cette étude, les périodes effectives (courtes et longues) et les constantes sont déterminées par une évaluation des temps de rétention dans l'organisme du ^{177}Lu -Dotatate par les biais d'analyses des images réalisées à l'aide de gamma caméra des patients ayant reçus le traitement.

Les périodes effectives courtes et longues données par cette étude sont de, respectivement, 4,7 h et 87,2 h avec k_c égale à 0,65 et k_l égale à 0,35. La composante d'élimination courte représente les premières heures de l'élimination.

2.3. Statistiques

Afin de comparer les valeurs de débits de dose mesurées des 18 patients aux valeurs des débits de doses modélisées par le modèle de Levart & al., un test statistique de Wilcoxon a été utilisé pour vérifier l'hypothèse que la différence des valeurs moyennes mesurées et celles du modèle est égale à zéro.

Les valeurs du modèle ont été calculées aux temps t_{6h} , t_{20h} et t_{24h} en prenant le débit de dose mesuré post-injection (t_{0h}) de chaque patient (les valeurs de débits de dose sont communes au temps t_{0h} pour les deux échantillons).

La comparaison de la dispersion entre les valeurs mesurées et les valeurs du modèle de Levart & al. s'est faite aux temps t_{6h} , t_{20h} et t_{24h} .

Des statistiques descriptives ont aussi été réalisées afin d'élaborer les Box plots.

Les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel XLSTAT (Addinsoft™).

2.4. Modélisation de la cinétique des débits de dose

Les modélisations de la cinétique des valeurs de débits de dose mesurées et celles du modèle ont été effectuées grâce au logiciel Microsoft® Excel.

Un ajustement de la courbe (*fitting*) des valeurs moyennes du modèle de Levart & al. à l'aide du complément SOLVER du logiciel Excel, a été effectué afin de se rapprocher des paramètres de la courbe des valeurs moyennes expérimentales.

2.5. Consigne de radioprotection vis-à-vis de l'entourage

Actuellement, selon les RCP du Lutathéra®, l'entourage du patient doit éviter les contacts avec le patient traité pendant 7 jours suivant sa sortie.

Concernant l'exposition de l'entourage, différents scénarios peuvent être utilisés pour estimer les doses reçues par l'entourage. Ces scénarios sont définis par le couple (temps de contact par jour - distance) ainsi que les contraintes de doses choisies (tableau 10).

Population		Scénario	Contrainte
CONJOINTS	> 60 ANS	• 8 h à 0,3 m • 3 h à 1 m	15 mSv/an (3,75 mSv/cure)
	< 60 ANS	• Le reste du temps > 2 m	5mSv/an (1,25 mSv/cure)
ENFANT	< 2ANS	• 4 h à 0,3 m • 2 h à 1 m • Le reste du temps > 2 m	1 mSv/an (0,25 mSv/cure)
	ENTRE 2 ET 5 ANS	• 2 h à 0,3 m • 3 h à 1 m • Le reste du temps > 2 m	1 mSv/an (0,25 mSv/cure)
	ENTRE 5 ET 11 ANS	• 0,5 h à 0,3 m • 2 h à 1 m • Le reste du temps > 2 m	1 mSv/an (0,25 mSv/cure)
CONJOINTE ENCEINTE		• 8 h à 0,3 m • 4 h à 1 m • Le reste du temps > 2 m	1 mSv/an (0,25 mSv/cure)
COLLEUE DE TRAVAIL		• 4 h à 1 m • Le reste du temps > 2 m	1 mSv/an (0,25 mSv/cure)
TRANSPORT EN COMMUN		• 1h à 0,3 m	1 mSv/an (0,25 mSv/cure)

Tableau 10 : différents scénarios d'exposition de l'entourage

La formule de la modélisation est donnée pour un temps t , pour déterminer l'exposition de l'entourage, à partir du modèle, sur une période entre le temps t_0 et t , pour un scénario donné, après intégration la formule, la dose équivalente reçue est égale à :

$$H = C \times \int_0^t \dot{H}t \times dt = C \times \dot{H}_0 \times \int_0^t (0,65e^{-\frac{\ln 2}{4,7} \times t} + 0,35 e^{-\frac{\ln 2}{87,2} \times t})$$

- **H** : équivalent de dose reçue μSv
- **C** : nombre d'heure passé à 0.1 m ou 1 m du patient (h)

Les recommandations de restriction pourront être données à partir du modèle ajusté à nos valeurs expérimentales en intégrant l'équation ajustée sur une période de 30 jours après la sortie du patient.

Grâce aux différents scénarios et aux couples temps-distance définis, des restrictions de contact avec les patients traités pourront être données en fonction de l'exposition de l'entourage sur la période d'étude et des contraintes de dose établies.

3. Gestion des déchets radioactifs liés à la prise en charge par le

Lutathéra®

3.1. Déchets ^{177}Lu solides

Le matériel servant à la préparation du Lutathéra® est identifié et jeté dans une poubelle plombée de demi-vie longue située dans la radiopharmacie afin d'éviter l'exposition du personnel et le rejet dans la voie classique de tri des déchets.

Le sac est ensuite fermé et mis en décroissance, dans un local dédié, pendant une période de 80 jours. À la fin de cette période, le sac est compté au contaminomètre LB123 (Berthold®) afin de mesurer la radioactivité restante.

Les flacons de Lutathéra® servant à la préparation ne sont pas directement jetés dans la poubelle plombée mais sont d'abord collectés et isolés dans une enceinte plombée pendant 80 jours afin de permettre la décroissance du ^{177}Lu .

Dans le service d'hospitalisation après l'injection, l'infirmière débranche la perfusion, et isole les déchets radioactifs en s'assurant de ne pas contaminer les surfaces et jette les déchets dans une poubelle de demi vie longue. Tout linge contaminé est collecté et mis en décroissance longue avant de retrouver le circuit classique de la gestion du linge par le service.

Pour cette étude, après la période de décroissance de 80 jours, 10 sacs de déchets radioactifs contenant du ^{177}Lu ont été mesurés au contaminomètre LB123 (Berthold®) ainsi que 3 collecteurs de flacons usagés de Lutathéra® contenant chacun 10 flacons. Parmi ces 3 collecteurs, 4 flacons usagés ont été mesurés individuellement par un compteur gamma Hidex Triathler®.

3.2. Les effluents liquides radioactifs

Suite au traitement, le patient hospitalisé élimine le Lutathéra® par voie rénale et l'urine radioactive est ensuite rejetée vers des cuves de décroissance dédiées à l'hospitalisation. Ces cuves peuvent contenir jusqu'à 10 000 L chacune d'effluent liquide radioactif. Une fois une cuve remplie, celle-ci est fermée afin de permettre la décroissance pendant au moins 80 jours et une autre cuve est ouverte afin de se remplir à nouveau.

Pour cette étude, 2 prélèvements de cuve ont été analysés grâce à un compteur gamma Hidex Triathler®.

RESULTATS

1. Etude de poste dosimétrique par la mesure

1.1. Dosimétrie au corps entier

Les doses équivalentes individuelles au corps entier sont présentées dans le tableau 11. On observe une valeur Hp(10) plus élevée au poste « soin » avec une Hp(10) égale à 0,15 mSv/an. L'exposition au corps entier la plus faible est quant à elle retrouvée pour le poste « images » avec 0,013 mSv/an par travailleur.

Poste	Nombre de patients durant la période d'étude	Effectif annuel	DOSES RECUES AU CORPS ENTIER Hp(10) (mSv)			
			Exposition totale sur la période d'étude	Exposition par prise en charge d'un patient	Extrapolée à 12 mois consécutifs (80 patients)	Par travailleur (sur 12 mois)
RECEPTION	25	4 EXTERNES	0,070	0,003	0,24	0,06
PREPARATION	25	2 RPH + 2 INTERNES	0,074	0,003	0,24	0,06
INJECTION	25	2 RPH + 2 INTERNES	0,089	0,004	0,32	0,08
SOINS INF	18	9 INFIRMIERES	0,306	0,017	1,36	0,15
SOINS AS	18	4 AS	0,045	0,002	0,20	0,05
IMAGES	18	11 MERM	0,033	0,002	0,14	0,01

Tableau 11 : résultat des doses reçues au corps entier individuelles reçues par un travailleur selon le poste

1.2. Dosimétrie des extrémités

Le tableau 12 représente les valeurs des doses reçues aux extrémités. On considère le doigt le plus exposé comme le reflet de l'exposition des extrémités. On peut observer que les expositions les plus élevées concernent les postes « préparation » et « injection » avec respectivement des valeurs égales à 2,0 mSv/an et 1,2 mSv/an. L'exposition aux extrémités la plus faible est retrouvée pour le poste « réception » avec Hp(0,07) égale à 0,2 mSv/an.

Postes	Nombre de patients durant la période d'étude	Effectif annuel	DOSES RECUES AUX EXTREMITES Hp(0,07) (mSv)							
			Exposition totale sur la période d'étude						Extraopolé à 12 mois consécutifs (80 patients)	Par travailleur (sur 12 mois)
			Main gauche			Main droite				
			pouce	index	majeur	pouce	index	majeur		
Réception / Déballage	25	4 EXTERNES	0,13	0,11	<u>0,22</u>	0,13	0,12	0,22	0,7	0,2
Préparation	25	2 RPH + 2 INTERNES	2,11	<u>2,56</u>	2,16	1,54	2,07	1,52	8,2	2,0
Injection	25	2 RPH + 2 INTERNES	1,18	1,25	<u>1,5</u>	0,47	0,74	0,54	4,8	1,2
Soins infirmiers 1	22	9 INFIRMIERES	1,23	<u>1,25</u>	1,21	0,95	1,03	1,21	4,5	0,5

Tableau 12 : résultats des doses reçues aux extrémités par un travailleur selon le poste

1.3. Exposition individuelle par travailleur

L'exposition individuelle par travailleur Hp(10) et Hp(0,07) est présentée dans le tableau 13. Les expositions du radiopharmacien et de l'interne en radiopharmacie sont définies par la somme des doses reçues aux postes « préparation » et « injection ». L'exposition aux extrémités des MERM et des aides-soignants n'a pas été mesurée car celle-ci est négligeable lors de la prise en charge du patient traité par le Lutathéra®.

Personnel	Exposition au corps entier Hp(10) (mSv/an)	Exposition aux extrémités Hp(0,07) (mSv/an)
MERM	0,01	non évaluée
Infirmière	0,15	0,5
Radiopharmacien	0,14	3,2
Interne	0,14	3,2
Externe	0,06	0,2
Aide-soignant	0,05	non évaluée

Tableau 13 : exposition individuelle par travailleur

2. Débits de dose des patients

2.1. Valeurs de débits de dose

Les valeurs de débits de dose sont présentées dans le tableau 13 pour celles mesurées ($N_M = 18$) et le tableau 14 pour les valeurs du modèle de Levart & al. ($N_L = 18$).

Débits de dose <u>mesurés</u> à 1 mètre (µSv/h)																		Moyenne (écart-type) des débits de doses à 1 m (µSv/h)	
Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Post injection	26	27	37,7	30,3	24	26,2	27,2	32	29,5	28,5	31	27,1	28,2	32,2	29,5	28,8	31,8	32,1	29,39 (3,16)
4 à 6 h post-injection	9	8,11	15,5	14,3	11,4	8,05	12,2	11,6	10,8	11,2	12,2	10,8	11,1	12,5	11,9	11,5	12,4	12,6	11,51 (1,86)
20h après l'injection	6,1	5,9	7,5	10,4	6,5	5,8	6,4	6,5	4,9	6,3	6,5	5,1	5	5,9	5,3	5,4	6,5	6,4	6,24 (1,23)
Sortie	5,4	4,9	6,7	8,2	4,8	5,1	5,5	5,4	4	5,5	5,8	4,5	4,1	4,4	4,6	4,5	5,6	5,6	5,26 (1,0)

Tableau 14 : valeurs de débits de dose mesurés à 1 mètre

Débits de dose à 1 mètre <u>selon le modèle de Levart & al.</u> (μSv/h)																		Moyenne (écart-type) des débits de doses à 1 m (μSv/h)	
Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Post injection	26	27	37,7	30,3	24	26,2	27,2	32	29,5	28,5	31	27,1	28,2	32,2	29,5	28,8	31,8	32,1	29,39 (3,16)
4 à 6 h post-injection	16	16,3	22,7	18,2	14,4	15,8	16,4	19,3	17,8	17,2	18,7	16,3	17	19,4	17,8	17,3	19,1	19,3	17,70 (1,90)
20 h après l'injection	8,6	8,98	12,5	10,1	7,98	8,71	9,05	10,6	9,81	9,48	10,3	9,01	9,38	10,7	9,81	9,58	10,6	10,7	9,78 (1,05)
Sortie	8	8,32	11,6	9,34	7,39	8,07	8,38	9,86	9,09	8,78	9,55	8,35	8,69	9,92	9,09	8,87	9,8	9,89	9,06 (0,97)

Tableau 15 : valeurs de débits de dose à 1 mètre selon le modèle de Levart & al.

À partir des valeurs des débits de dose mesurées et celles du modèle de Levart & al., une analyse descriptive et des tests statistiques ont permis de comparer les valeurs et d'élaborer des Box plots (figure 22).

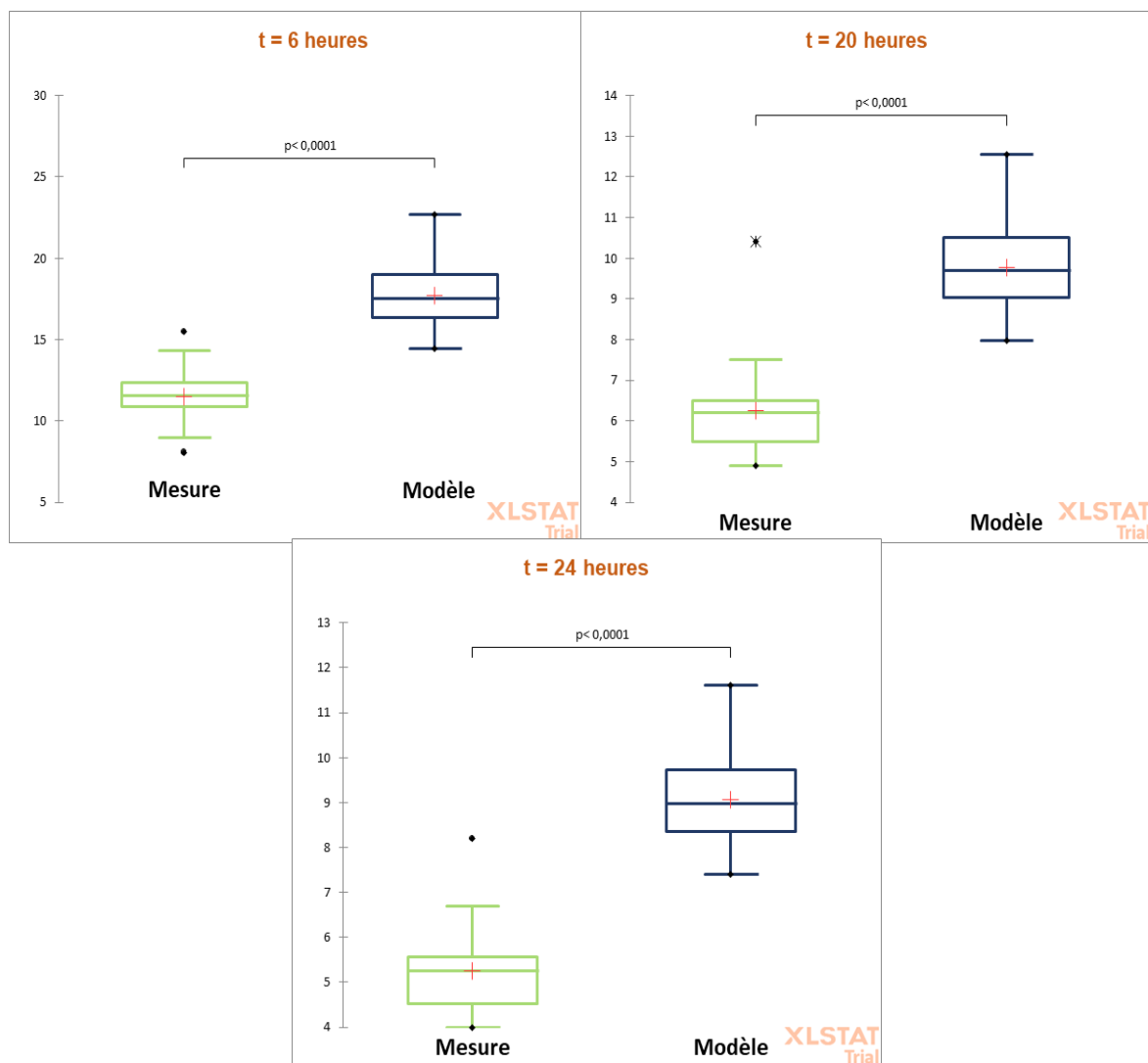


Figure 22 : Box plots des valeurs de débits de dose mesurées et modélisées aux temps t_{6h} , t_{20h} et t_{24h}

Les tests de Wilcoxon effectués au temps t_{6h} , t_{20h} et t_{24h} révèlent une différence de valeurs de débits de dose significative ($p < 0.001$) entre les valeurs mesurées et celles du modèle de Levart & al. avec un niveau de confiance à 95 %.

2.2. Cinétique des débits de dose

Les résultats des débits de dose mesurés sur 18 patients traités sont résumés sur la figure 23 montrant une décroissance du débit de dose en fonction du temps suivant l'injection. Les valeurs moyennes du modèle de Levart & al. sont représentées par la courbe rouge.

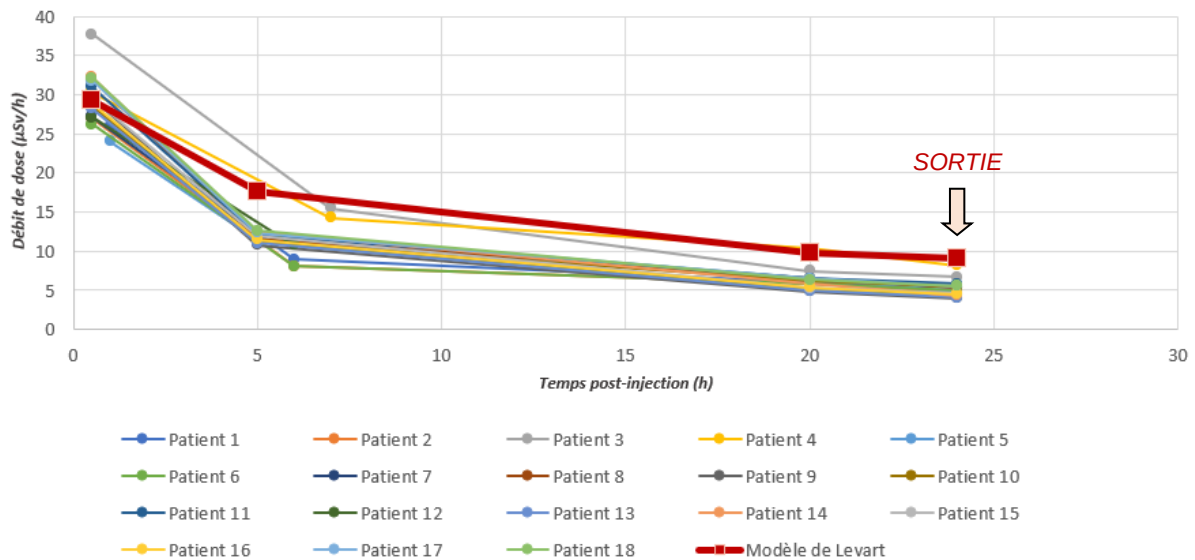


Figure 23 : débits de dose (μSv/h) à 1 mètre en fonction du temps (h) suivant l'injection

L'étude statistique ayant montré une différence significative entre les valeurs aux différents temps étudiés, un ajustement de la courbe a permis d'obtenir de nouveaux paramètres ajustés à notre courbe expérimentale (figure 24) avec les constantes k_c et k_l respectivement égales à 0,7 et 0,29 puis les périodes T_c et T_l respectivement égales à 3.9 h et 78.2 h.

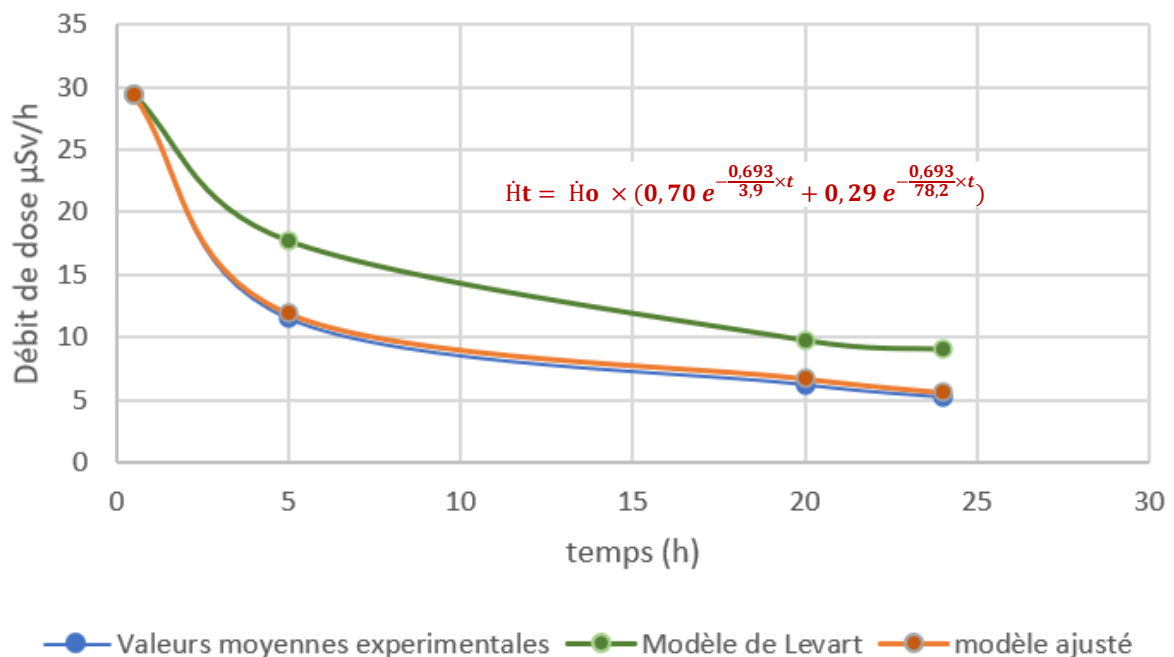


Figure 24 : débit de dose (μSv/h) en fonction du temps (h) des valeurs moyennes expérimentales, du modèle de Levart & al. et du modèle ajusté

2.3. Consignes de radioprotection vis-à-vis de l'entourage

Les consignes de restrictions de l'entourage ont été évaluées pour un débit moyen à t_{0h} égal à 29,4 $\mu\text{Sv/h}$, en considérant une sortie d'hospitalisation 24 h après l'injection et en tenant compte des 4 cures de Lutathéra® sur 12 mois glissants.

Population		Scénario	Jour de restriction par cure selon le modèle de Levart & al.	Jour de restriction par cure selon les notre modèle expérimental
CONJOINTS	> 60 ANS	• 8 h à 0,3 m • 4 h à 1 m	0	0
	< 60 ANS	• Le reste du temps > 2 m	1	0
ENFANT	< 2ANS	• 5 h à 0,3 m • 3 h à 1 m • Le reste du temps > 2 m	6	4
	ENTRE 2 ET 5 ANS	• 3 h à 0,3 m • 5 h à 1 m • Le reste du temps > 2 m	4	3
	ENTRE 5 ET 11 ANS	• 1 h à 0,3 m • 2 h à 1 m • Le reste du temps > 2 m	1	0
CONJOINTE ENCEINTE		• 8 h à 0,3 m • 5 h à 1 m • Le reste du temps > 2 m	9	7
COLLEUE DE TRAVAIL		• 4 h à 1 m • Le reste du temps > 2 m	1	0
TRANSPORT EN COMMUN		• 1h à 0,3 m	0	0

Tableau 16 : consignes de restriction de l'entourage

3. Déchets radioactifs

Les mesures de la radioactivité des déchets radioactifs solides ont été réalisées en prenant en compte la mesure préalable du bruit de fond.

On observe que la moyenne des valeurs des comptages des sacs de déchets radioactifs est inférieure à deux fois le bruit de fond.

La valeur du comptage volumique des effluents liquides ne peut être distinguée de la mesure du bruit de fond radioactif.

La moyenne des valeurs des collecteurs est inférieure à deux fois le bruit de fond mais 2 des 3 mesures ont une valeur supérieure à deux fois le bruit de fond (61 cps

et 63 cps). On peut également observer que la moyenne de mesure des flacons individuels est supérieure à deux fois le bruit de fond (tableau 17).

Déchet	Moyen de mesure	Bruit de fond (cps)	Moyenne (écart-type) de mesure de la radioactivité (cps)
Sac de déchet radioactif	LB123 (Berthold®)	30	12 (3)
Collecteur	LB123 (Berthold®)	30	56 (8)
flacon individuel	Compteur gamma Hidex Triathler®	950	12250 (4565)
Effluent liquide	Compteur gamma Hidex Triathler®	950	< Limite de detection (BDF)

Tableau 17 : résultats du comptage des déchets radioactifs

DISCUSSION

L'étude de poste par la mesure a permis d'évaluer l'exposition aux rayonnements ionisants du personnel intervenant dans la prise en charge des patients traités au Lutathéra®.

L'étude de poste par le calcul réalisée en 2016 avant la mise en place de la Lutathérapie dans le service a permis de fournir des éléments prévisionnels d'exposition du personnel à l'ASN afin d'obtenir l'autorisation d'utilisation du ^{177}Lu . Les résultats de l'étude de poste théorique qui initialement ont été estimés pour 50 examens de Lutathéra® par an, ont été rapportés à 80 examens/an afin de permettre la comparaison. Ils sont donnés pour l'exposition au corps entier et aux extrémités sur une année pour un travailleur selon la catégorie (tableau 18).

personnel	Exposition corps entier Hp(10) - Dose annuelle individuelle (mSv)	Exposition extrémités Hp(0,07) - Dose annuelle individuelle (mSv)
Manipulateur en Electroradiologie Méd.	0,005	0,05
Infirmière	0,003	0,05
Radiopharmacien dont une PCR	0,14	3,21
Interne Pharmacie	0,14	3,79
Externe Pharmacie	0	0
Aide-Soignant	0,001	0,040

Tableau 18 : résultats de l'étude de poste prévisionnelle du Lutathéra®

L'étude de poste par le calcul reprend la même méthodologie que l'étude de poste par la mesure (identification de sources, des postes, du personnel et la description de l'activité) mais sans mesure réelle par les dosimètres.

Concernant l'exposition aux rayonnements des infirmières, dans notre étude de poste par la mesure, nous retrouvons une valeur au corps entier de 0,15 mSv/an ce qui représente le personnel le plus exposé au corps entier lors de la prise en charge d'un patient au Lutathéra®. L'exposition aux extrémités mesurée est égale à 0,5 mSv/an. Les infirmières sont peu exposées au niveau des extrémités de par les soins donnés qui nécessitent que peu de manipulations proches du patient et de manière moins prolongée.

L'étude de poste théorique a estimé des expositions au corps entier et aux extrémités respectivement égales à 0,003 mSv/an et 0,05 mSv/an pour les infirmières. Cette différence s'explique par le fait que l'étude de poste prévisionnelle a été évaluée pour une durée d'exposition de 60 secondes par patient mais n'a pas

pris en compte les expositions répétées liées aux soins donnés par les infirmières durant tout le séjour du patient, sous-estimant ainsi l'exposition cumulée durant toute la période d'hospitalisation.

La mesure de l'exposition des radiopharmaciens et des internes en radiopharmacie a montré une valeur égale à 0,14 mSv/an au corps entier et 3.2 mSv/an aux extrémités, représentant ainsi le personnel le plus exposé aux extrémités. Ceci s'explique par la manipulation du flacon et de la seringue contenant le Lutathéra® :

- Au poste « préparation », le transfert du produit du flacon à la seringue de 50 mL nécessite plusieurs ouvertures et fermetures du robinet 3 voie de la tubulure, ceci entraîne le rapprochement des mains de l'opérateur vers la seringue contenant le Lutathéra® provoquant ainsi une forte exposition. Pour pallier à ce problème, des valves anti-retours ont été mises en place afin d'éviter les manipulations du robinet et ainsi réduire l'exposition aux extrémités.
- L'injection réalisée par le radiopharmacien ou l'interne demande au préalable l'installation de la seringue sur le pousse-seringue électrique. Cette tâche est réalisée sans protège seringue plombée car n'étant pas adapté au pousse-seringue, exposant ainsi les extrémités de l'opérateur.

L'étude de poste théorique montre une exposition au corps entier du radiopharmacien et de l'interne identique à celle mesurée (0,14 mSv/an). L'exposition théorique des extrémités du radiopharmacien et de l'interne est également similaire à celle mesurée, respectivement égale à 3,21 mSv/an et 3,79 mSv/an. L'étude de poste prévisionnelle a été calculée pour une durée de tâche « préparation » égale à 60 secondes et « injection » égale à 15 secondes, ce qui est similaire à la durée réelle des actes effectués.

Les MERM ont une exposition théorique au corps entier et aux extrémités estimée respectivement à 0,005 mSv/an et 0,05 mSv/an contre 0,01 mSv/an au corps entier pour l'étude de poste par la mesure, ce qui montre une prédiction sous-estimée expliquée par le calcul de l'étude théorique qui a évalué une durée d'exposition de 120 secondes contre 600 secondes environ dans l'étude par la mesure.

La prise en charge des patients par les MERM s'effectue environ 24 heures après l'injection et dure une dizaine de minutes à distance du patient, ce qui explique leur faible exposition au corps entier.

La mesure d'exposition aux extrémités n'étant pas réalisée, celle-ci ne peut être comparée à l'étude prévisionnelle.

Les aides-soignants ont des valeurs d'exposition prévisionnelles au corps entier et aux extrémités estimées respectivement à 0,001 mSv/an et 0,04 mSv/an contre 0,05 mSv/an au corps entier pour l'étude de poste par la mesure. L'explication rejoint celle des infirmières avec une étude de poste théorique prédite pour une durée d'exposition de 60 secondes par patient pris en charge. Sous-estimant ainsi les expositions répétées lors de l'hospitalisation (soins, toilettes, repas, portage...). Ayant estimé l'exposition aux extrémités faible, la mesure de celle-ci n'a pas été réalisée lors de notre étude de poste et ne peut être comparée à l'étude théorique.

L'étude de l'exposition mesurée au corps entier de l'externe en pharmacie montre une valeur égale à 0,06 mSv/an et 0.2 mSv/an aux extrémités. L'externe en pharmacie est faiblement exposé montrant l'efficacité de la protection plombée haute énergie dans laquelle est reçue le flacon de Lutathéra®.

L'étude théorique n'a pas évaluée l'exposition aux rayonnements de l'externe en pharmacie et ne peut donc être comparée à l'étude par la mesure.

Hormis l'évaluation de l'exposition du radiopharmacien et de l'interne en radiopharmacie, l'étude de poste prévisionnelle a, globalement, sous-estimée l'exposition aux rayonnements du personnel liée à la prise en charge par le Lutathéra®. Ceci s'explique par une méconnaissance, à priori, du déroulement précis et de la durée des tâches qui en découle. De manière générale, lors de la mise en place d'un nouvel examen ou d'une nouvelle thérapie, certaines tâches non prévues par l'étude théorique peuvent venir s'ajouter. De plus le nombre de patients pris en charge dans une année est difficilement prévisible.

Il existe également des biais lors de l'étude de poste par la mesure comme des oublis de port ou de retrait des dosimètres réduisant ou augmentant ainsi les doses reçues. La difficulté réside aussi dans la mise au point de l'étude de poste en faisant adhérer les opérateurs dans une démarche rigoureuse de mesure. Une fiche de remarque (annexe 3) a été mise en place afin d'indiquer toutes les remarques liées à l'étude de poste (oublie de port de dosimètre, oublie d'activation de l'activimètre...)

Dans le cadre de notre étude de poste une difficulté s'est posée pour mesurer exactement la part du Lutathéra® dans les doses reçues notamment dans le service

d'hospitalisation. En effet le personnel participant aux soins (infirmières et aides-soignants) est amené à prendre en charge d'autres patients traités par l'¹³¹I et hospitalisés dans la même unité. Une fiche permettant d'indiquer les valeurs d'exposition affichées par les dosimètres opérationnels, avant chaque entrée et chaque sortie de chambre du personnel, a été mise en place (annexe 1).

Malgré ces limites, l'étude de poste par la mesure semble être le meilleur moyen d'évaluer les doses reçues. Néanmoins, les études prévisionnelles sont effectuées lorsque les examens ou les thérapies par un isotope radioactif ne sont pas encore mis en place et restent donc nécessaires afin d'obtenir l'autorisation d'utilisation du ¹⁷⁷Lu.

À noter que les doses reçues par le personnel lors de la prise en charge d'un patient traité au Lutathéra® restent relativement faibles et sont à interpréter dans une vision globale intégrant tous les autres radioisotopes amenés à exposer le personnel.

Concernant les valeurs des débits de dose des patients, on observe une différence significative entre les valeurs mesurées et celle du modèle de Levart & al. Le modèle semble surestimer les valeurs de débits de dose par rapport à nos mesures. L'une des explications de cette différence peut s'expliquer par l'utilisation du ¹⁷⁷Lu-Dotatate du laboratoire Mallinckrodt™ (32 administrations et 16 patients) pour le calcul des paramètres du modèle de Levart & al., tandis que nos mesures ont été effectuées sur des patients traités au Lutathéra® du laboratoire AAA. Or cette même étude de Levart & al. montre un pourcentage de rétention plus élevé pour les patients traités par le ¹⁷⁷Lu-Dotatate du laboratoire Mallinckrodt™ avec une valeur égale à 36 % ± 15 % de rétention contre 24 % ± 7 % pour ¹⁷⁷Lu-Dotatate du laboratoire AAA.

L'ajustement de la courbe modélisée à notre modèle expérimental, a permis d'obtenir de nouveaux paramètres et de définir un nouveau modèle permettant de calculer les doses émises par le patient selon l'intégrale de la fonction ajustée. Ce nouveau modèle a été réalisé à partir de 18 patients et pourra être optimisé en ajoutant d'autres patients et en augmentant le nombre de mesures des débits de doses (à différents temps et différentes distances) sous réserve de faisabilité. Il serait aussi intéressant d'évaluer la dosimétrie d'organe (tumeurs et reins) afin d'évaluer la fixation et l'élimination du ¹⁷⁷Lu-Dotatate et d'établir de nouveaux paramètres

cinétiques. Cette évaluation dosimétrique nécessiterait des images complémentaires durant la période d'hospitalisation rendant sa mise en œuvre compliquée.

Notre étude nous a permis d'élaborer des consignes de restriction selon l'intégrale du modèle ajustée à nos valeurs expérimentales et selon l'intégrale du modèle de Levart & al.

Les restrictions ont pour but de limiter l'exposition de l'entourage du patient traité en favorisant, dès que les contraintes de dose le permettent, la levée des consignes.

Par l'étude de notre modèle et selon nos scénarios d'exposition on peut remarquer :

- Qu'aucune restriction n'est demandée après une cure de Lutathéra® pour les conjoints, les enfants de plus 5 ans, les collègues de travail et pour les transports en commun.
- Les femmes enceintes ont quant à elle une contrainte d'exposition limite à 1 mSv/an soit 0.25 mSv par cure et ont les consignes restrictives les plus strictes allant jusqu'à 7 jours.
- Des périodes de restriction de 4 et 3 jours sont demandées pour les enfants respectivement de moins de 2 ans et l'enfant entre 2 et 5 ans.

Les consignes données par la modélisation de Levart & al. montrent, selon nos scénarios d'exposition :

- Qu'aucune restriction n'est demandée après une cure de Lutathéra® pour les conjoints de plus de 60 ans et pour les transports en commun.
- La nécessité de 9 jours de restriction pour la conjointe enceinte dépassant ainsi les recommandations du RCP.
- Une journée de restriction pour le conjoint de moins de 60 ans, l'enfant de plus de 5 ans et le collègue de travail.
- Respectivement 6 et 4 jours de restriction pour l'enfant de moins de 2 ans et l'enfant entre 2 et 5 ans.

Les consignes données à partir du modèle de Levart & al. sont, en général, plus restrictives sauf pour le conjoint de plus de 60 ans et pour les transports en commun, ce qui semble être cohérent au vu des valeurs de débits de dose plus élevées du modèle.

Hormis pour la conjointe enceinte du patient traité pour qui 7 jours de restrictions sont demandés, on peut observer que les consignes restrictives de notre étude sont inférieures à celles données par le RCP qui sont de 7 jours.

L'adaptation des consignes de restriction en fonction du débit de dose de sortie (comme dans le cas du traitement à l' ^{131}I) n'est pas nécessaire avec notre modèle qui utilise le débit de dose post-injection (t_0). Une fluctuation trop importante du débit de dose à la sortie aurait nécessité d'ajuster les consignes de restriction en fonction de ce dernier. Or nous pouvons remarquer les mesures de débits de doses de sortie à 1 mètre sont similaires pour les 18 patients mesurés ($5,26 \mu\text{Sv/h} \pm 1 \mu\text{Sv/h}$).

La circulaire ASN du 12 juin 2020 permet une prise en charge ambulatoire des patients traités par le Lutathéra®. En considérant une sortie du patient 8 h après la fin de la perfusion, selon notre modèle expérimental, cela nécessiterait une journée supplémentaire de restriction de contact le jour de la sortie du patient pour les enfants de moins de 2 ans, les enfants entre 2 et 5 ans ainsi que pour la conjointe enceinte. Pour les autres catégories de l'entourage, aucune restriction n'est nécessaire.

La prise en charge ambulatoire est donc tout à fait réalisable sur le plan de la radioprotection de l'entourage, en s'assurant que le patient a excrété le maximum d'urine au sein du service.

Les mesures des sacs de déchets radioactifs ne montrent aucun problème de gestion des déchets après la période de décroissance de 80 jours minimum permettant ainsi leur élimination.

Cependant l'étude des flacons résiduels de Lutathéra® montre, après la période de décroissance, une radioactivité supérieure au bruit de fond ambiant ne permettant pas l'élimination des flacons par la voie classique des déchets.

Cette radioactivité persistante est liée au $^{177\text{m}}\text{Lu}$ qui est une impureté radioactive présente dans les flacons de Lutathéra® produit par la voie de production dite directe.

Le contrôle qualité de production du Lutathéra® réalisé par le laboratoire AAA indique une activité de $^{177\text{m}}\text{Lu}$ approximativement égale à 1 MBq par flacon de 7400 MBq. Bien que cette valeur semble faible pour un seul flacon, l'activité de $^{177\text{m}}\text{Lu}$ peut devenir non négligeable pour la gestion de plusieurs flacons.

La période physique du $^{177\text{m}}\text{Lu}$ étant de 160 jours, une prise en charge par l'ANDRA est nécessaire pour la gestion de ce type de déchets.

Les prélèvements de cuve ne relèvent pas de contamination après la période de décroissance. Néanmoins, environ 1 MBq de $^{177\text{m}}\text{Lu}$ est contenu dans le flacon de Lutathéra® de 7400 MBq. En considérant l'injection totale du flacon et en maximisant le taux de $^{177\text{m}}\text{Lu}$ injecté et celui excrété par le patient, on estime qu'après la période de remplissage de la cuve et la décroissance de celle-ci, une activité égale à 400 Bq/L liée au $^{177\text{m}}\text{Lu}$ devrait être retrouvée dans les prélèvements. Or les mesures effectuées après la période de décroissance montrent des taux inférieurs à 100 Bq/L. Plusieurs hypothèses peuvent être alors émises :

- L'élimination urinaire du ^{177}Lu -Dotatate est en moyenne de 64 % au bout de 24 heures (48). L'excrétion du $^{177\text{m}}\text{Lu}$ est plus faible que celle calculée en théorie.
- La dilution élevée dans les cuves (10 000 L) peut poser des problèmes d'homogénéité radioisotopique ce qui sous-estime le comptage.
- Certains flacons peuvent avoir des taux de $^{177\text{m}}\text{Lu}$ inférieur à 1 MBq.
- Le taux de $^{177\text{m}}\text{Lu}$ du prélèvement est inférieur à la limite de détection compte tenu de la faible activité (400 Bq/L soit 40 Bq par prélèvement de 10 mL) et de la longue période du $^{177\text{m}}\text{Lu}$.

La limite de 100 Bq/L définie par l'ASN interroge quant à la limite de détection des compteurs utilisés dans les unités de médecines nucléaires.

En tout état de cause, la décision CODEP-DIS-2020-025925 du 12 juin 2020 établie par l'ASN précise que « les effluents collectés dans les cuves de décroissance peuvent être rejetés après les 10 périodes de décroissance du ^{177}Lu , même si la valeur en sortie de cuve dépasse la limite réglementaire de 100 Bq/L, sous réserve que le centre puisse justifier que ce dépassement n'est attribuable qu'à la présence du lutétium métastable ».

CONCLUSION

La prise en charge du patient par le Lutathéra® nécessite de mettre en œuvre des moyens de radioprotection limitant l'exposition du personnel, de l'entourage mais aussi de l'environnement.

Malgré la difficulté de mise en place de l'étude de poste par la mesure, celle-ci semble donner des valeurs d'exposition du personnel aux rayonnements ionisants plus précises que l'étude de poste théorique, éliminant de fait les biais d'hypothèses liés à la distance et au temps d'exposition. L'étude de poste prévisionnelle est tout de même essentielle afin d'obtenir l'autorisation délivrée par l'ASN. Elle permet aussi d'avoir une idée globale de l'exposition que peut engendrer un nouvel examen ou une nouvelle thérapie et par conséquent prévoir les mesures de radioprotection nécessaires.

Même si l'exposition du personnel, liée à l'utilisation du Lutathéra®, est relativement faible, des mesures radioprotectrices et des réévaluations périodiques doivent être entreprises au regard de l'augmentation du nombre de patients traités.

L'analyse de la cinétique des débits de dose dans cette étude a montré que les recommandations de restriction de 7 jours établies par le RCP pouvaient être diminuées selon nos scénarios d'exposition.

La modélisation de la cinétique d'élimination d'un MRP est difficile et demande un travail important de recueil de données dosimétriques. Ce domaine est en cours de développement en médecine nucléaire, l'exploitation de ce dernier permettrait d'établir au mieux les consignes de radioprotection vis-à-vis de l'entourage au vu de l'impact social que peut engendrer un traitement par la RIV.

La radioprotection de l'environnement est essentielle lors de l'utilisation du Lutathéra®, malgré la tolérance accordée par l'ASN concernant les effluents contaminés au $^{177\text{m}}\text{Lu}$, la question de l'accumulation de celui-ci dans l'environnement peut légitimement se poser avec l'augmentation croissante du nombre de patients traités. La prise en charge ambulatoire du patient peut être réalisée en s'assurant d'une élimination urinaire suffisante dans le service.

La prise en charge des patients au Lutétium (^{177}Lu) Oxodotreotide est maintenant bien ancrée dans le domaine de la thérapeutique en médecine nucléaire. Le Lutathéra® pourra voir dans un avenir proche ses indications s'étendre dans les pathologies comme les paragangliomes ou les méningiomes.

L'essor des dérivés Lutétiés est aussi marqué par le développement des marquages avec le PSMA (prostate specific membrane antigen) dans le traitement des cancers de la prostate résistant à la castration.

L'étude prospective VISION a été menée afin d'évaluer la survie globale, la survie sans progression et l'efficacité du ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 chez les patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration, elle montre des premiers résultats prometteurs avec une réduction de près de 40 % du délai médian des décès.

BIBLIOGRAPHIE

1. Courbon F, Dierickx L, Guimbaud R. Place de la radiothérapie interne vectorisée dans le traitement des tumeurs neuroendocrines. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 oct 2016;23(2):39-50.
2. Livre Blanc de la médecine nucléaire. *Médecine Nucl*. déc 2012;36(12):700-16.
3. Le bulletin de l'AIEA. Médecine radiologique et technologie des rayonnements : diagnostics et traitements. Dec 2014, Vol 55-4.
4. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques, G. Galy, M. Fraysse. TEC et DOC /LAVOISIER (Éditeur), (2012). 438 pp., 65,55 €, ISBN : 9782743014438. *Pharm Hosp Clin*. 1 mars 2013;48(1):66.
5. de Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, Gaillard J-F. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *EMC - Radiol*. févr 2004;1(1):2-35.
6. Masson E. La radiothérapie interne vectorisée par les analogues de la somatostatine, en pratique, en 2019 EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1299453/figures/la-radiotherapie-interne-vectorisee-par-les-analog>
7. Haute Autorité de santé. 2014;27.
8. Das T, Banerjee S. Theranostic Applications of Lutetium-177 in Radionuclide Therapy. *Curr Radiopharm*. 23 nov 2015;9(1):94-101.
9. Directive européenne n°89-343 du 3 mai 1989 no 89343 élargissant le champ d'application des directives 6565 cee et 75319 cee et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments radiopharmaceutiques disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/jorf/text/000000521040>
10. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament.
11. Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État). 2000-1316 déc 26, 2000.
12. Pelegrin M, Francois-Joubert A, Chassel M-L, Desruet M-D, Bolot C, Lao S. Structuration des liens entre médecine nucléaire et radiopharmacie. *Médecine Nucl*. nov 2010;34(11):598-603.
13. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. déc 2017;19(12):991-1002.
15. Mizutani G, Nakanishi Y, Watanabe N, Honma T, Obana Y, Seki T, et al. Expression of Somatostatin Receptor (SSTR) Subtypes (SSTR-1, 2A, 3, 4 and 5) in Neuroendocrine Tumors Using Real-time RT-PCR Method and Immunohistochemistry. *ACTA Histochem Cytochem*. 2012;45(3):167-76.
16. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 1 oct 2017;3(10):1335-42.
17. Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C. Epidemiology of digestive neuroendocrine tumors with focus on French data. 2021;20:7.
18. de Mestier L, Hentic O, Cros J, Hammel P, Lebtahi R, Lévy P, et al. Tumeurs neuroendocrines du tube digestif. :18.

19. de Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, et al. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis*. mai 2020;52(5):473-92.
20. M. d'Herbomez, L. Coppin. Les marqueurs biologiques des tumeurs endocrines gastroentéropancréatiques. :4.
21. Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. déc 2012;26(6):755-73.
22. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212-44.
23. Abgral R, Leboulleux S, Déandreis D, Aupérin A, Lumbroso J, Dromain C, et al. Performance of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 ($\geq 10\%$) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2011;96(3):665-71.
24. Techniques de médecine nucléaire pour l'imagerie et le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques - ClinicalKey Student. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S187985271667020X>
25. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. avr 2007;48(4):508-18.
26. Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2013;40(11):1770-80.
27. Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, Shah C, Graham MM, Lee P, et al. 68Ga-DOTATATE Compared with 111In-DTPA-Octreotide and Conventional Imaging for Pulmonary and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. juin 2016;57(6):872-8.
28. Kumar M, Broline S, Amerinia R, Thamake S, Ranganathan D, Tworowska I, et al. Comparison of sensitivity of 68Ga-DOTATATE PET/CT and 111In-Octreotide SPECT in somatostatin positive neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 1 mai 2014;55(supplement 1):559-559.
29. F F. Médecine nucléaire : TEP/TDM au DOTATOC-68Ga - Un nouveau standard pour le diagnostic des tumeurs exprimant les récepteurs de la somatostatine. 2011 ;(1). Disponible sur: <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2011.07398>
30. de Mestier L, Hentic O, Brix H, Ruszniewski P, Cadiot G. Effet antitumoral des analogues de la somatostatine dans les tumeurs neuroendocrines digestives. 2021;21:10.
31. Toumpanakis C, Caplin ME. Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol*. févr 2013;40(1):56-68.
32. LNHB, CEA. Table des nucléides [Internet]. 2004. Disponible sur : http://www.lnhb.fr/nuclides/Lu-177_tables.pdf
33. Dash A, Pillai MRA, Knapp FF. Production of 177Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nucl Med Mol Imaging*. juin 2015;49(2):85-107.
34. Ly P. PERSPECTIVES EN THERAPIE NUCLEAIRE: 17.
35. Pillai MRA, Chakraborty S, Das T, Venkatesh M, Ramamoorthy N. Production logistics of 177Lu for radionuclide therapy. *Appl Radiat Isot*. août 2003;59(2-3):109-18.

36. Single vial kit formulation of DOTATATE for preparation of (¹⁷⁷Lu)-labeled therapeutic radiopharmaceutical at hospital radiopharmacy - PubMed [Internet]. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/25765604/>
37. Breeman WAP, Chan HS, de Zanger RMS, Konijnenberg MK, de Blois E. Overview of Development and Formulation of ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE for PRRT. *Curr Radiopharm*. 2016;9(1):8-18.
38. Advanced Accelerator Applications. Résumé des caractéristiques du produit (RCP). 2017.
39. Kasi PM, Maige CL, Shahjehan F, Rodgers JM, Aloszka DL, Ritter A, et al. A Care Process Model to Deliver ¹⁷⁷Lu-Dotatate Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Patients With Neuroendocrine Tumors. *Front Oncol*. 9 janv 2019;8:663.
40. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*. 15 août 2017;23(16):4617-24.
41. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 12 janv 2017;376(2):125-35.
42. Das S, Al-Toubah T, El-Haddad G, Strosberg J. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2 nov 2019;13(11):1023-31.
43. Levart D, Kalogianni E, Corcoran B, Mulholland N, Vivian G. Radiation precautions for inpatient and outpatient ¹⁷⁷Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *EJNMMI Phys*. 25 avr 2019;6(1):7.
44. ASN. Rapport de l'ASN sur l'état de la sûreté nucléaire et de la radioprotection. 2017.
45. Rayonnements ionisants. Réglementation et démarche de prévention - Risques - INRS. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/rayonnements-ionisants/reglementation.html>
46. CIPR. Publication 105 de la CIPR, protection radiologique en medecine. 2008.
47. Siegel JA, Marcus CS, Sparks RB. Calculating the absorbed dose from radioactive patients: the line-source versus point-source model. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. sept 2002;43(9):1241-4.
48. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Konijnenberg MW, Srinivasan A, Erion JL, et al. [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³]octreotate: comparison with [¹¹¹In-DTPA⁰]octreotide in patients. *Eur J Nucl Med*. sept 2001;28(9):1319-25.

ANNEXES

Annexe 1 : fiche de suivi des doses affichées par le dosimètre opérationnel avant chaque entrée et à chaque sortie de chambre

[illegible]

Annexe 2 : poste « injection » du Lutathéra®



Annexe 3 : fiche de remarque

[illegible]

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2020/2021

Nom : LASRI

Prénom : Sidi-Mohamed

Titre de la thèse : TRAITEMENT DES TUMEURS NEUROENDOCRINES GASTROENTERO-PANCREATIQUES PAR RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE AU LUTETIUM (¹⁷⁷Lu) OXODOTREOTIDE : RADIOPROTECTION DU PERSONNEL SOIGNANT, DE L'ENTOURAGE DU PATIENT ET DE L'ENVIRONNEMENT

Mots-clés : médecine nucléaire, radiopharmacie, radioprotection, lutetium-177, lutathérapie, Lutathera® radiothérapie interne vectorisée, étude de poste, débit de dose

Résumé : Le lutétium (¹⁷⁷Lu) oxodotréotide - Lutathera® est un médicament radiopharmaceutique indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques. Afin d'évaluer l'exposition aux rayonnements ionisants et le retentissement dosimétrique de la prise en charge des patients par le Lutathera® sur le personnel, l'entourage et l'environnement, des mesures de l'exposition aux rayonnements ont été réalisées dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro du CHU de Lille.

L'évaluation par l'étude de poste dosimétrique montre que l'exposition aux rayonnements du personnel, liée à l'utilisation du Lutathera®, est relativement faible. Mais des mesures radioprotectrices et des réévaluations périodiques doivent être entreprises au regard de l'augmentation du nombre de patients traités. Cette étude de poste par la mesure semble fournir des valeurs d'exposition plus précises que celles de l'étude de poste prévisionnelle établie en 2016 pour l'obtention de l'autorisation d'utilisation du ¹⁷⁷Lu délivrée par l'agence de sûreté nucléaire.

L'analyse de la cinétique des débits de dose des patients a montré que les recommandations de restriction de 7 jours, vis-à-vis de l'entourage, établies par le RCP pouvaient être diminuées selon nos scénarios d'exposition.

La radioprotection de l'environnement est essentielle lors de l'utilisation du Lutathera®, malgré la tolérance accordée par l'ASN concernant les effluents contaminés au ^{177m}Lu, la question de l'accumulation de celui-ci dans l'environnement peut légitimement se poser avec l'augmentation croissante du nombre de patients traités.

Membres du jury :

Président : Pr Nicolas Simon (PU-PH - CHU de Lille - Faculté de pharmacie)

Directeur de thèse : Dr Olivier Cougnenc (Radiopharmacien, Centre Oscar Lambret, Lille)

Assesseurs : Dr Jean-François Legrand (Radiopharmacien, CHU de Lille)

Dr Frédéric Marçon (MCU-PH – CHU d'Amiens – Faculté d'Amiens)