Université de Lille UFR3S-Pharmacie
Année Universitaire 2024/2025

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 23 septembre 2025
Par Mme Fournier Noémie

Optimisation de l'utilisation des générateurs de Gallium-68 : aspects pratique, économique et organisationnel, et analyse rétrospective des examens galliés dans les Hauts-de-France

---

Membres du jury :

Président :
Mme AZAROUAL Nathalie, Professeur des universités – Université de Lille

Directrice de thèse :
Mme DEKYNDT-MARCHAND Bérengère, Praticien Hospitalier – CHU de Lille

Assesseurs :
Mr BOURGEOIS Mickaël, Maître de conférences des universités et Praticien Hospitalier – Université de Nantes, CHU de Nantes

Mr MALEK Emmanuel, Praticien Hospitalier – CH de Valenciennes

Université de Lille UFR3S-Pharmacie
Année Universitaire 2024/2025

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 23 septembre 2025
Par Mme Fournier Noémie

Optimisation de l'utilisation des générateurs de Gallium-68 : aspects pratique, économique et organisationnel, et analyse rétrospective des examens galliés dans les Hauts-de-France

---

Membres du jury :

Président :
Mme AZAROUAL Nathalie, Professeur des universités – Université de Lille

Directrice de thèse :
Mme DEKYNDT-MARCHAND Bérengère, Praticien Hospitalier – CHU de Lille

Assesseurs :
Mr BOURGEOIS Mickaël, Maître de conférences des universités et Praticien Hospitalier – Université de Nantes, CHU de Nantes

Mr MALEK Emmanuel, Praticien Hospitalier – CH de Valenciennes

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87

M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	

Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

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

Remerciements

A Madame Nathalie Azaroual, Professeur des Universités,

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour avoir accepté de présider mon jury de thèse et pour le temps consacré à l'évaluation de mon travail.

A Monsieur Mickaël Bourgeois, Maitre de Conférences des Universités,

Je me rappelle souvent un exercice de bibliographie en 5ème année de pharmacie à Nantes, que vous encadriez sur « La place des antagonistes de la somatostatine dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines » sujet choisi un peu au hasard dans la liste. Qui aurait su que quelques années plus tard vous seriez membre de mon jury de thèse portant sur le Gallium-68 et le Dotatoc ? J'en suis honorée, merci de votre présence.

A Monsieur Emmanuel Malek, Praticien Hospitalier,

Manu, j'ai fait mon premier stage de radiopharmacie avec toi, et j'étais ta première interne. Encore jeune padawan, tu m'as transmis la passion pour la radiopharmacie et je te remercie de m'avoir initié à ce domaine si particulier. J'ai hâte de travailler de nouveau avec toi et ton collègue inséparable maintenant que je suis presque un Jedi. Tu me fais l'honneur d'être membre de ce jury et de juger mon travail, merci à toi.

A Madame Bérengère Dekyndt-Marchand, Praticien Hospitalier,

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. Je te suis reconnaissante pour la liberté que tu m'as laissée dans la réalisation de ce travail, la confiance que tu m'as accordée et l'autonomie dont j'ai pu bénéficier, ainsi que pour ta présence au sein du jury.

Aux services qui m'ont accueilli,

La radiopharmacie bien sûr, Valenciennes où j'ai fait mes premiers pas. Manu, Le F vous m'avez guidée, gardez votre bonne humeur de chaque jour, une pensée également pour les PPH.

François, je révise mes départements avant de te côtoyer de nouveau au quotidien, hâte de retrouver tes éternuements au soleil.

Les radiopharmacies du CHU, Jean-François tant d'anecdotes et toujours un mot pour sourire, tu es une source d'inspiration pour les internes qui ont la chance de te croiser. Radel, pour ce semestre à tes côtés, je n'oublie pas nos longues discussions, et Thierry bien sûr.

Le CH de Lens, et surtout sa merveilleuse équipe de pharmacotechnie. La pharmacotechnie de Valenciennes. Le prépa et le contrôle au CHU.

Merci pour ces semestres, vous avez, chacun à votre manière, contribué à mon épanouissement et à l'aboutissement de ce travail.

A ma famille,

Papa, maman, vous n'avez pas toujours compris dans quoi je me lançais, ce que je faisais, mais vous êtes toujours là pour me soutenir. Vous m'avez transmis beaucoup plus que vous ne l'imaginez, de belles valeurs et des compétences bien utiles dans tous les domaines. Vous avez fait la personne que je suis et vous influencez mes choix à chaque instant. J'espère vous rendre fiers.

Mamie, pour tes yeux de dragons dont j'aurais hérité et qui m'ont maintenu dans le cap si souvent. A tous les moments que tu nous as offerts depuis petits et que tu vas encore nous offrir.

Damien, pour les parties de Minecraft qui m'ont sorti la tête des bouquins plus d'une fois, tu as été plus présent que tu ne l'imagines.

Julie, Alexis, Alban pour toutes nos rigolades, et les tontons tatas pour tous ces beaux moments.

Quentin, merci pour ton soutien chaque jour, chaque instant, pour le meilleur et pour le pire même sans la bague (pour le moment). Aie confiance en ce que tu es et en ce que tu m'apportes. On grandit ensemble, on s'apporte mutuellement et maintenant on construit notre famille. A nos petits bonheurs du quotidien, qu'ils puissent être chaque jour plus grands.

A toi, pas encore là pour ce grand jour mais pourtant au plus près de moi dans tous ces instants. Tu n’es pas près de lire ces lignes mais quand tu le feras j’espère que tu seras fier ou fière de ta maman. Nous t’attendons avec impatience bout d’chou.

Minette, ma boulette, pour les ronrons en plaid de portage, les discussions miaousement passionnées, tes roucoulements et tes bêtises, et tous ces zigouils sous les portes.

A mes amis,

Jeanne, (Mot-clé : merci), on se suit depuis un moment, de Nantes à Lille, finalement on ne se quitte plus, on l’aura fait ce semestre ensemble ! Dans la joie comme dans les galères, des discussions à n’en plus finir, sans queue ni tête. Des soirées jeux jusqu'à pas d'heure à coups de revanches de Pandemic. Tes nombreux jeux de mots qui m'ont contaminée, je le crains. Ah oui, merci d'être 100% toi-même et de me permettre de l'être également.

Camélia, pour ta bonne humeur et tous les fous rire. Tu t'es révélée pendant notre stage à Valenciennes, j'ai rencontré la vraie Camélia, celle qui me fait tant rire, avec ton esprit pas si innocent. Reste toi-même, tu en vaux la peine.

Timothée, pour ta folie, les soirées avec de la nourriture pour 10 alors qu'on était 4. Merci pour tes bons délires.

A tous les internes croisés pendant mes stages, Caro, Stéphane et Corentin, Antoine, Yann, si souvent croisé mais je n'ai pourtant jamais eu l'honneur de travailler avec toi, merci pour les conseils dans cet internat de radiopharmacie et les belles découvertes de Valenciennes : Adrien, Hadja, Aurianne, pour les covoit, les discussions, et les balades dans le parc,

A moi-même, merci d'avoir cru en moi, même quand c'était difficile. Tu as fait preuve de ténacité et de force, et aujourd'hui tu récoltes le fruit de ton engagement. La liberté est proche.

Table des matières

Remerciements **13**
Table des matières **18**
Liste des abréviations **20**
Liste des Figures **21**
Liste des tableaux **23**
Introduction **24**
1. **Définitions** **24**
   a. Radioactivité 24
   b. Médecine nucléaire et radiopharmacie 24
2. **Physique du Gallium-68** **25**
   a. Demi-vie, filiation 25
   b. Emetteur β plus et utilisation en TEP 26
3. **Principes de fonctionnement des générateurs de gallium-68** **27**
   a. Principe d'un générateur 27
   b. Particularités du générateur $^{68}Ge/^{68}Ga$ 28
4. **Indications du Gallium-68 en médecine nucléaire** **30**
   a. DOTATOC 30
   b. PSMA 31
5. **Le Gallium-68 au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Lille et dans les Hauts de France** **32**
   a. Arrivée de l'offre Gallium-68 dans les Hauts de France 32
   b. CHU de Lille, description du service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro en 2025 pour les activités au Gallium-68 33
6. **Problématiques liées à l'utilisation de générateurs $^{68}Ge/^{68}Ga$** **33**
   a. Pratique 33
   b. Organisationnel 34
   c. Economique 34
Objectifs de l'étude **36**
Matériel et méthodes **37**
1. **Optimisation pratique** **37**
   a. Etape 1 – Validation de l'utilisation de générateur après la période d'utilisation prévue. 40

b. Etape 2 – Comparaison des différentes positions du générateur et profils d'élution 40
c. Etape 3 - Comparaison de l'utilisation en série ou en parallèle de 2 générateurs 41
d. Recueil et analyse des données 43
2. Optimisation organisationnelle 44
a. Variables 44
b. Prise en compte de la décroissance et calcul du poids de patient prescriptible 45
3. Optimisation économique 46
a. Scénarios de comparaison 46
b. Calcul des coûts 47
4. Analyse rétrospective 50
a. Recueil de données 50
b. Analyse des données 50
Résultats 51
1. Optimisation pratique 51
2. Optimisation organisationnelle 58
3. Optimisation économique 60
4. Analyse rétrospective 64
Discussion 74
1. Forces et limites de l'étude 74
a. Optimisation pratique 74
b. Optimisation organisationnelle 78
c. Optimisation économique 78
d. Analyse rétrospective 80
2. Mise en perspective 81
Conclusion 84
Annexe 1 86
Bibliographie 87

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ETP : Equivalent Temps Plein

GBq : Giga Becquerel

HCl : Acide Chlorhydrique

ICP-MS : *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*, Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif

keV : kilo Electronvolt

L : litre

M : mole par litre ou molaire

MBq : Méga Becquerel

mL : millilitre

µg : microgramme

MRP : Médicament Radiopharmaceutique

PRC : Pureté Radiochimique

PSMA : *Prostate Specific Membrane Antigen* – Antigène spécifique de membrane de la prostate

TEP : Tomographie par émission de positons

Liste des Figures

Figure 1 - Filiation radioactive du Germanium-68 vers le Zinc-68 (3) 25
Figure 2 - Devenir d'un photon dans la matière (4) 26
Figure 3 - Principe de détection d'une caméra TEP (5) 27
Figure 4 - Equilibre séculaire entre l'activité du Germanium-68 (père) et du Gallium-68 (fils) 28
Figure 5 - Générateur GalliaPharm® (laboratoire Eckert & Ziegler) 29
Figure 6 - Générateur GalliAd® (laboratoire IRE) 29
Figure 7 - Schéma d'une coupe du générateur GalliaPharm®(6) 29
Figure 8 - Schéma du montage pour l'élution simple du générateur 40
Figure 9 - Schéma du montage utilisé pour les élutions en parallèle 42
Figure 10 - Schéma du montage utilisé pour les élutions en série 42
Figure 11 - A. Spectre d'énergie gamma du bruit de fond ; B. Spectre d'énergie gamma du Gallium-68 après 48h. 51
Figure 12 - Profils d'élution de l'activité en Gallium-68 et en Germanium-68 selon les positions du générateur 52
Figure 13 - Interface utilisateur du fichier de programmation des patients optimisée 58
Figure 14 - Coût de production du MBq selon la fréquence de changement du générateur : comparaison des scénarios 4 et 5 62
Figure 15 - Coût de production du MBq selon la fréquence de changement du générateur : comparaison des scénarios 6 et 7 63
Figure 16 - Coût de production du MBq en fonction du nombre de synthèse par semaine et de la fréquence de changement du générateur 63
Figure 17 - Coût de production du MBq selon le nombre de patients maximal annuel estimé en fonction du nombre de synthèses par semaine et de la fréquence de changement du générateur 64
Figure 18 - Nombre de synthèses de ^{68}Ga-DOTATOC par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes 66
Figure 19 - Nombre de patients ^{68}Ga-DOTATOC par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes 66
Figure 20 - Nombre de patients par synthèse de ^{68}Ga-DOTATOC par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes 67

Figure 21 - Nombre de synthèses de 68Ga-PSMA par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes 67
Figure 22 - Nombre de patients 68Ga-PSMA par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes 68
Figure 23 - Nombre de patients par synthèse de 68Ga-PSMA par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes 68
Figure 24 - Nombre de synthèses de Gallium-68 par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes 69
Figure 25 - Nombre de patients de Gallium-68 par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes 69
Figure 26 - Nombre de patients par synthèse de Gallium-68 par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes 70
Figure 27 - Nombre de synthèses de Gallium-68 par MRP par mois dans les Hauts-de-France, et dates marquantes 70
Figure 28 - Nombre de patients Gallium-68 par MRP par mois dans les Hauts-de-France, et dates marquantes 71
Figure 29 - Nombre de patients par synthèse de Gallium-68 par MRP par mois dans les Hauts-de-France, et dates marquantes 71
Figure 30 - Répartition des régions d'origine des patients ayant réalisé un examen au Gallium-68 au CHU de Lille 72
Figure 31 - Carte des Hauts-de-France représentant l'origine des patients ayant passé un examen au Gallium-68 au CHU de Lille 73

Liste des tableaux

Tableau 1 - Récapitulatif des critères de qualité analysés et méthodologie utilisée 39
Tableau 2 - Scénario de l'étude de coûts : fréquence de changement du générateur46
Tableau 3 - Scénario de l'étude de coût : organisation et nombre de synthèse par semaine 46
Tableau 4 - Détail des coûts et quantités utilisés par synthèse.....49
Tableau 5 - Résultats de l'étape 1 de l'optimisation pratique : comparaison de 2 générateurs d'âge différents 53
Tableau 6 - Résultats de l'étape 2A de l'optimisation pratique : Position à l'endroit 54
Tableau 7 - Résultats de l'étape 2B de l'optimisation pratique : Position à l'envers 55
Tableau 8 - Résultats de l'étape 2C de l'optimisation pratique : Position sur le côté ...56
Tableau 9 - Résultats de l'étape 3 de l'optimisation pratique : Double élution en parallèle ou en série 57
Tableau 10 - Base de données des générateurs.....58
Tableau 11 - Base de données des examens 58
Tableau 12 - Récapitulatif du schéma d'injection 59
Tableau 13 - Calcul des pourcentages de l'activité éluée réellement injectée selon le nombre de patients programmés 59
Tableau 14 - Aperçu du tableau final édité.....60
Tableau 15 - Coûts du MBq pour chaque combinaison de scénarios 61
Tableau 16 – Comparaison des dosages de métaux dans des contenants en verre ou en plastique 76

Introduction

En plein essor, la médecine nucléaire combine l'apport de la radiopharmacie et des techniques d'imagerie pour offrir une approche fonctionnelle et précise. Dans ce cadre, le Gallium-68 s'est rapidement imposé comme un isotope d'intérêt majeur, notamment grâce à son accessibilité par générateur.

1. Définitions

a. Radioactivité

La radioactivité est un phénomène physique naturel ou artificiel de désintégration de noyaux instables, avec émission de rayonnements. Elle est caractérisée par plusieurs grandeurs :

- L'activité (A), mesurée en Bq. Elle correspond au nombre de désintégrations par seconde.
- La période radioactive (T), mesurée en unité de temps. Elle correspond à la durée nécessaire pour que l'activité soit divisée par 2.
- La constante radioactive (λ), donnée en inverse d'unité de temps. Elle correspond à la probabilité de désintégration d'un élément.

Plusieurs types de rayonnements peuvent être émis selon l'élément radioactif : alpha, bêta + ou -, gamma. Tous de gammes d'énergie et aux propriétés physiques différentes.

b. Médecine nucléaire et radiopharmacie

La radioactivité trouve plusieurs applications médicales dans les services de médecine nucléaire, notamment en imagerie diagnostique (TEP, scintigraphie), mais aussi en thérapie. De plus en plus elle connait des applications dans une approche théranostique, associant l'imagerie diagnostique à une thérapie ciblée selon l'imagerie.

La médecine nucléaire permet de réaliser de l'imagerie fonctionnelle. Elle suit le devenir du radiotraceur injecté dans l'organisme et reflète le métabolisme du patient. Le radiotraceur est un médicament contenant un radionucléide, fixé ou non sur un vecteur, et administré au patient dans un but diagnostique ou thérapeutique.

Ces radiopharmaceutiques ont la particularité d'être à la fois médicaments et radioactifs, ils sont appelés des médicaments radiopharmaceutiques (MRP). Cette double nature impose plusieurs contraintes : production extemporanée, conditions aseptiques, règles de radioprotection… Ces médicaments sont produits dans des locaux adaptés souvent au sein du service de médecine nucléaire (1). Leur gestion est encadrée par un radiopharmacien.

2. Physique du Gallium-68

a. Demi-vie, filiation

Le gallium-68 est un radionucléide à période courte de 67,83 minutes (2), ce qui fait de lui un bon isotope pour l'imagerie diagnostique en médecine nucléaire. Il est issu d'une filiation radioactive du Germanium-68 (Figure 1) ayant une période bien plus longue de 270,95 jours (2). Le Germanium-68 décroît naturellement en Gallium-68 par capture électronique selon la réaction suivante :

$$^{68}_{32}Ge + e^{-} \longrightarrow {}^{68}_{31}Ga + \gamma$$

Le Gallium-68 décroit ensuite naturellement en Zinc-68 qui est stable selon la réaction suivante majoritairement (88,9%) :

$$^{68}_{31}Ga \longrightarrow {}^{68}_{30}Zn + \beta^{+}$$

C'est la particule β+ (un positon) émis lors de cette désintégration radioactive qui permet l'acquisition d'une image grâce à une caméra TEP.

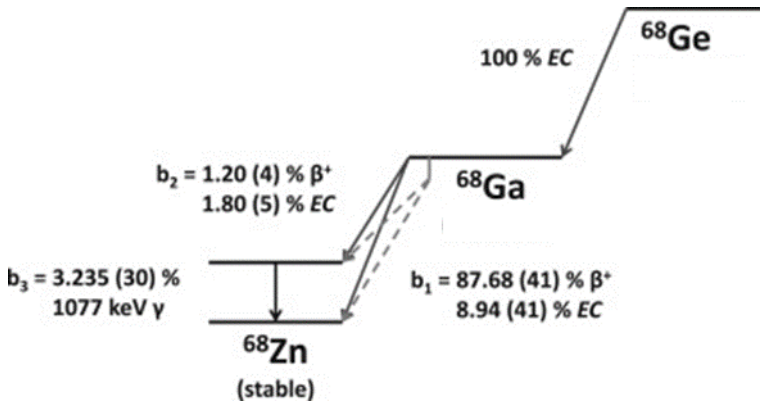


Figure 1 - Filiation radioactive du Germanium-68 vers le Zinc-68 (3)

b. Emetteur β plus et utilisation en TEP

Lors de l'émission d'un positon par le noyau de Gallium-68, le positon parcours un trajet très court avant de s'annihiler avec un électron de la matière. Ceci provoque l'émission de 2 photons d'énergie équivalente (511 keV) à 180° l'un de l'autre (Figure 2).

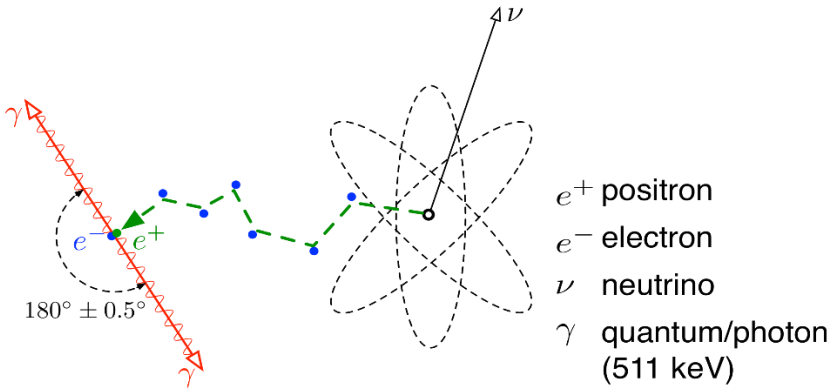


Figure 2 - Devenir d'un photon dans la matière (4)

La tomographie par émissions de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle qui permet, comme son nom l'indique, d'obtenir des images de radiotraceurs émetteurs de positons comme le Gallium-68. Elle est couplée à une imagerie par scanner, imagerie structurelle, offrant plus de précisions pour la lecture des images.

La caméra comporte un anneau de photodétecteurs situé autour du patient (Figure 3). Ces photodétecteurs sont capables de capter les photons d'annihilation émis suite à l'émission d'un positon. Les 2 photons étant émis en direction opposée, ils sont détectés en coïncidence et permettent de localiser l'emplacement de l'annihilation. Ces données sont ensuite compilées et reconstruites pour obtenir une image complète.

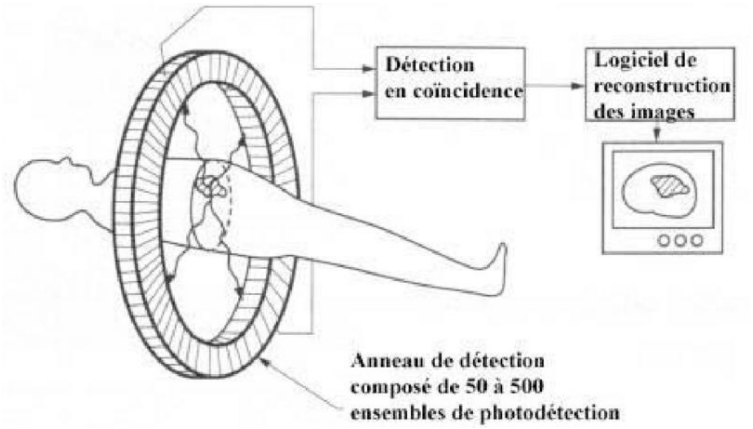


Figure 3 - Principe de détection d'une caméra TEP (5)

3. Principes de fonctionnement des générateurs de gallium-68

a. Principe d'un générateur

L'un des principaux modes d'obtention d'un radionucléide à destination pharmaceutique repose sur l'utilisation de générateurs. Ils concernent des radionucléides issus de filiations radioactives dont la période de l'élément père est bien supérieure à celle de l'élément fils. Parmi les générateurs les plus utilisés : le générateur Molybdène-99/Technetium-99m le générateur de Rubidium-81/Krypton-81m ou encore le générateur de Germanium-68/Gallium-68.

Le générateur contient l'élément père qui se désintègre naturellement et en permanence en l'élément fils. Comme la période du père est largement supérieure à celle de l'élément fils, on obtient un équilibre transitoire voire séculaire (Figure 4). Dans le graphique en Figure 4, on voit que l'activité en Germanium-68 décroit très lentement à l'échelle horaire, en revanche l'activité en Gallium-68 augmente en quelques heures puis suit la courbe de l'activité du Germanium-68, c'est l'équilibre séculaire. Si on élue le générateur au bout de 4 heures, l'activité en Gallium-68 redescend à 0 puis augmente de nouveau selon la même cinétique.

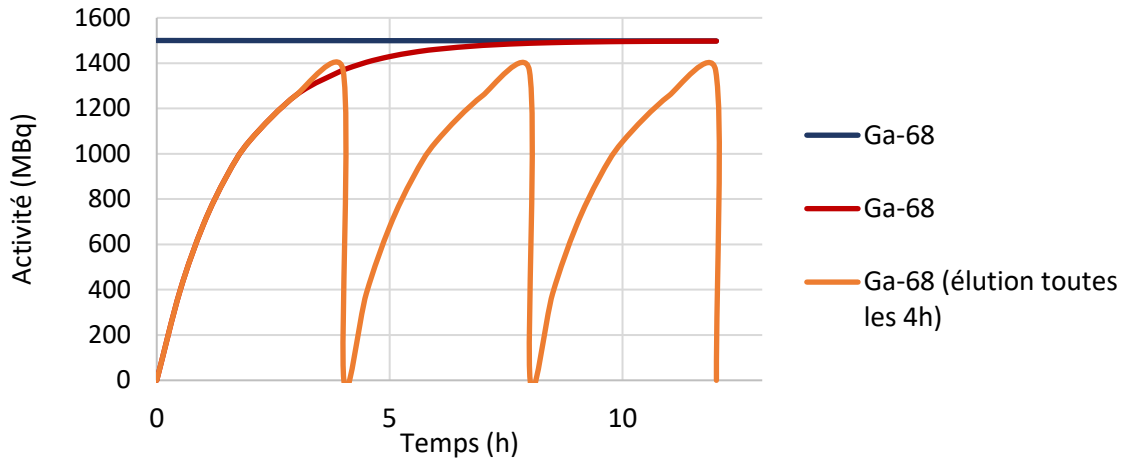


Figure 4 - Equilibre séculaire entre l'activité du Germanium-68 (père) et du Gallium-68 (fils)

Grâce à des méthodes de séparation, l'élément fils (qui est l'élément d'intérêt) peut être élué. Pour citer quelques méthodes de séparation des éléments :

- Différence d'affinité avec la colonne d'alumine pour le générateur ^{99}Mo/^{99m}Tc ;
- Différence d'état physique (solide et gaz) pour le générateur de ^{81}Rb/^{81m}Kr ;
- Différence de solubilité dans l'acide chlorhydrique (HCl) 0,1 M pour le générateur de ^{68}Ge/^{68}Ga.

Une fois le radionucléide d'intérêt isolé, il peut être utilisé tel quel ou greffé sur un vecteur grâce à un radiomarquage.

b. Particularités du générateur ^{68}Ge/^{68}Ga

Le générateur ^{68}Ge/^{68}Ga a la particularité d'avoir une longue durée de vie (1 an après calibration) puisque l'élément père, le Germanium-68 a une période très longue. Le Gallium-68 ayant une période bien plus courte, le temps de régénération de l'activité en Gallium-68 disponible est relativement court avec une ré-élution possible au bout de 4h permettant de récupérer 91% de l'activité initialement éluée.(6)

En 2025, 2 générateurs sont disponibles sur le marché français. Il s'agit du GalliaPharm® (6) fourni par le laboratoire Eckert & Ziegler (Figure 5) et du GalliAd® (7) fourni par le laboratoire IRE (Figure 6). Le GalliaPharm® a obtenu une AMM en France en 2015 et le GalliAd® en 2018.



Figure 5 - Générateur GalliaPharm® (laboratoire Eckert & Ziegler)



Figure 6 - Générateur GalliAd® (laboratoire IRE)

Les générateurs commercialisés en France sont tous 2 composés d'une colonne en dioxyde de titane (TiO_2) (Figure 7). Le Germanium-68 y est fixé, puis en éluant avec du HCl à 0,1 M on obtient une élution de chlorure de Gallium-68 ($GaCl_3$) utilisable pour des radiomarquages.

Le Gallium-68 étant un métal, les radiomarquages qui le concernent sont des complexations métalliques. Toutes contaminations métalliques dans la solution lors du radiomarquage sont à éviter car elles entreraient en compétition avec le Gallium-68. Par conséquent, le matériel utilisé pour les radiomarquages au Gallium-68 doit être exempt de métaux.

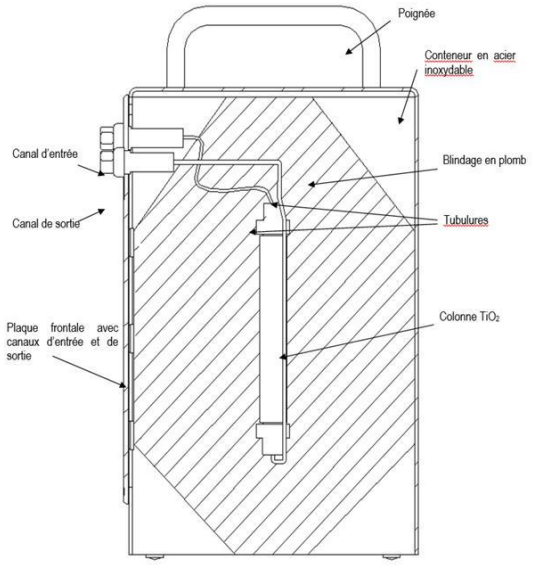


Figure 7 - Schéma d'une coupe du générateur GalliaPharm®(6)

Le Gallium-68 présent dans le générateur décroît lui-même en Zinc-68. Si le générateur n'est pas élué régulièrement le Zinc-68 s'accumule et sera retrouvé dans l'élution suivante. Il n'a aucun intérêt médical puisqu'il n'est par radioactif mais entre en compétition avec le Gallium-68 lors du marquage. De plus, la pharmacopée Européenne v11.8 (8) définit un seuil maximal en Zinc de 10 µg/GBq. Afin de limiter la quantité de Zinc présent dans l'élution après un temps de repos, le générateur $^{68}Ge/^{68}Ga$ doit être « rincé » avec de l'HCl dans les 24h avant de l'éluer pour un radiomarquage utilisé pour des patients. Cette élution de rinçage ne peut être injectée.

4. Indications du Gallium-68 en médecine nucléaire

a. DOTATOC

Le premier radiotraceur gallié ayant obtenu une AMM en France a été le 68Ga-DOTATOC en 2016 (9). Il est utilisé en TEP pour l'imagerie des tumeurs neuroendocrines exprimant les récepteurs de la somatostatine. L'utilisation du ^{68}Ga-DOTATOC a progressivement remplacé la scintigraphie à l'octréotide marqué à l'Indium-111, offrant une meilleure résolution d'image, une sensibilité accrue et une détection plus précise des lésions. Cette transition a amélioré la prise en charge des patients atteints de tumeurs neuroendocrines, en permettant une évaluation plus précise de l'extension de la maladie et en facilitant la planification thérapeutique.

Le ^{68}Ga-DOTATOC s'inscrit également dans une approche théranostique, en association avec un traitement ciblé : le Lutécium-177 DOTATATE, offrant des perspectives prometteuses pour le traitement des tumeurs neuroendocrines avancées (10).

Le radiomarquage du DOTATOC comporte une étape de chauffage puis de refroidissement. Les contrôles qualité consistent en une observation de l'aspect, une mesure de la pureté radiochimique (PRC) et une mesure du pH.

b. PSMA

Le ^{68}Ga-PSMA est indiqué dans l'imagerie du cancer de la prostate, notamment pour la stadification initiale des formes à hauts risque et la détection des récidives biochimiques. Ce radiotraceur cible spécifiquement un antigène surexprimé à la surface des cellules prostatiques tumorales, permettant une imagerie TEP hautement sensible et spécifique.

En France, l'accès au ^{68}Ga-PSMA a débuté en 2018 via une autorisation d'accès compassionnel (AAC) pour le PSMA-11 (11), dans des situations cliniques bien définies, notamment en cas de récidive biologique avec imagerie standard négative ou discordante, ou en vue d'une radiothérapie interne vectorisée (RIV) au Lutétium-177.

La disponibilité commerciale s'est élargie avec l'arrivée de LOCAMETZ® (68Ga-gozétotide), qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne en décembre 2022 (12). En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a reconnu en avril 2023 un service médical rendu important pour cette spécialité dans les indications suivantes : stadification initiale des patients présentant un cancer de la prostate à haut risque avant un traitement curatif initial ; suspicion de récidive chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial ; et identification des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration, progressif, positif au PSMA, pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué.

Le ^{68}Ga-PSMA a remplacé progressivement la scintigraphie osseuse et la TEP au ^{18}F-choline dans ces indications. Ce radiopharmaceutique s'inscrit aujourd'hui dans la dynamique théranostique via les analogues thérapeutiques au ^{177}Lu-PSMA (PLUVICTO®) (13).

Le radiomarquage du ^{68}Ga-PSMA ne nécessite qu'un retournement de flacon et une période de repos. Les contrôles qualité reposent sur une observation de l'aspect, une mesure de PRC et une mesure du pH. Le PSMA-11 (en AAC) était plus exigeant concernant les étapes de marquage et de contrôle.

5. Le Gallium-68 au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Lille et dans les Hauts de France

a. Arrivée de l'offre Gallium-68 dans les Hauts de France

Le service de médecine nucléaire Roger Salengro du CHU de Lille a ouvert la marche en acquérant le matériel nécessaire à une activité Gallium-68 en 2018. Avec l'installation notamment d'une enceinte haute énergie dédiée, et d'un automate de synthèse MiniAIO®. Le premier patient a été injecté en avril 2019 avec du ^{68}Ga-DOTATOC.

L'offre s'est diversifiée avec l'arrivée du ^{68}Ga-PSMA-11 en AAC (premier patient en octobre 2020). Puis en 2023, l'offre PSMA s'est élargie suite à la commercialisation du ^{68}Ga-PSMA gozédotide sous la spécialité Locametz®, offrant alors plus d'indications. L'activité a démarré avec un seul générateur, renouvelé tous les ans puis tous les 9 mois, et à partir de mai 2022, deux générateurs étaient utilisés simultanément.

Le service a également augmenté sa capacité en nombre d'examens TEP en améliorant son équipement d'acquisition. Tout d'abord, en février 2024, le service s'est doté d'une seconde caméra TEP. Puis, en avril 2024 l'ancienne caméra TEP du service a été remplacée par une nouvelle plus performante.

Le CHU de Lille est resté le seul centre hospitalier dans les Hauts-de-France à proposer ces examens galliés jusqu'à la mise en place de l'activité Gallium-68 au centre hospitalier (CH) de Valenciennes en mai 2023 qui propose alors les mêmes examens : ^{68}Ga-DOTATOC et ^{68}Ga-PSMA. Le service de médecine nucléaire du CH de Valenciennes est alors déjà équipé de 2 caméras TEP. La radiopharmacie comporte également une enceinte haute énergie et un automate de synthèse MiniAIO®. Leur générateur de Gallium-68 était alors renouvelé tous les ans, c'est seulement depuis 2024 que le générateur est changé tous les 6 mois, avec utilisation de 2 générateurs simultanément.

b. CHU de Lille, description du service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro en 2025 pour les activités au Gallium-68

Le service de médecine nucléaire Roger Salengro du CHU de Lille est actuellement équipé de 2 caméras TEP. La radiopharmacie dispose, pour le Gallium-68, d'une enceinte dédiée et d'un automate de synthèse MiniAIO, ainsi que de 2 générateurs. L'équipe de la radiopharmacie se compose de 1,9 équivalent temps plein (ETP) radiopharmaciens, 1,5 ETP internes et 1 ETP préparateur en pharmacie hospitalière.

En 2024, le service a réalisé 289 synthèses de MRP galliés, injecté 1460 patients au Gallium-68 dont 67% en DOTATOC et 33% en PSMA.

6. Problématiques liées à l'utilisation de générateurs $^{68}Ge/^{68}Ga$

a. Pratique

Sur le plan pratique, l'utilisation de générateurs de Gallium-68 soulève plusieurs contraintes importantes, notamment en lien avec les exigences des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP 2023) (1) et les impératifs de radioprotection(14,15). Les MRP marqués au Gallium-68 étant destinés à l'injection intraveineuse, leur préparation doit impérativement se faire dans des conditions d'asepsie rigoureuses. Cela impose un environnement contrôlé avec une enceinte de classe A, située elle-même dans une zone de classe C.

Par ailleurs, la nature radioactive du Gallium-68 requiert des protections supplémentaires pour les opérateurs, en particulier un blindage plombé adapté, ainsi qu'une manipulation à distance via un automate de synthèse. Or, l'ensemble de ces équipements (notamment l'automate et le/les générateur(s)) doivent coexister dans un espace très restreint, compliquant considérablement l'organisation dans l'enceinte de travail. L'ajout d'un second générateur peut devenir alors un véritable casse-tête d'un point de vue logistique, puisque la place manque dans l'enceinte. Il est alors envisagé de positionner les générateurs dans des configurations non prévues par les fournisseurs. L'optimisation de l'espace et la manière d'utiliser plusieurs générateurs constituent des enjeux majeurs.

b. Organisationnel

Face à la décroissance du radioélément qui impose une véritable course contre la montre et à la programmation de patients aux poids variables, l'optimisation de l'utilisation du générateur devient cruciale. La file active de patients augmente et certains examens doivent être passés rapidement pour la suite de la prise en charge du patient. La programmation peut passer par une meilleure planification des synthèses et des injections, afin d'exploiter au maximum l'activité produite à chaque élution.

L'organisation autour de l'utilisation des générateurs de Gallium-68 constitue un véritable défi : la décroissance radioactive rapide du Gallium-68 impose une planification minutieuse, afin de limiter les pertes d'activité et d'assurer l'administration d'un maximum de doses. La complexité est renforcée par la nécessité d'adapter la posologie au poids des patients, ce qui engendre une variabilité importante des doses à préparer. Il devient alors essentiel de programmer les patients de manière stratégique, en tenant compte de leur poids, du temps écoulé depuis la synthèse et de la durée nécessaire entre chaque injection (préparation, transport, injection, etc.).

En optimisant la programmation des patients, il est possible de maximiser le nombre de doses produites par synthèse et d'envisager une meilleure rentabilité du générateur. Cette dimension organisationnelle est donc intimement liée aux considérations économiques.

c. Economique

Sur le plan économique, l'utilisation du Gallium-68 représente un investissement non négligeable. Le coût du générateur s'ajoute à celui des trousses de marquage, nécessaires à chaque synthèse. Ces dépenses récurrentes imposent une gestion rigoureuse, d'autant plus que toute activité non exploitée ou perdue faute d'organisation efficace, constitue une perte sèche. L'optimisation du nombre de patients par synthèse devient ici un point essentiel de maîtrise des coûts.

Les examens au Gallium-68 connaissent une croissance continue depuis leur arrivée. L'extension des indications cliniques, notamment dans les domaines des tumeurs

neuroendocrines et du cancer de la prostate, encourage cette montée en charge. Cependant, cette évolution doit s'accompagner d'une adaptation du modèle économique à chaque structure. Dans certains cas, l'augmentation d'activité peut justifier l'acquisition d'un second générateur, à condition qu'il soit exploité de manière optimale. À l'inverse, dans des structures à plus faible volume, une programmation plus fine peut suffire à améliorer la performance économique sans investissement supplémentaire. L'enjeu est donc de trouver un équilibre entre ressources, organisation, et besoins cliniques.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail a été de proposer des optimisations appliquées au service de médecine nucléaire du CHU de Lille Roger Salengro sur les aspects pratique, organisationnel et économique.

En parallèle, une analyse rétrospective a été menée depuis l'arrivée de l'offre Gallium-68 dans les Hauts-de-France sur les 2 CH proposant ces examens actuellement : le CHU de Lille et le CH de Valenciennes. Cette analyse avait pour sujet d'observer les dynamiques des statistiques liées aux examens galliés dans la région afin de constater, voire d'anticiper, l'évolution des besoins cliniques.

Problématique :

Comment optimiser l'utilisation des générateurs de gallium-68 sur les plans pratique, organisationnel et économique ?

Matériel et méthodes

1. Optimisation pratique

L'objectif de l'optimisation pratique était de comparer la qualité des élutions selon la position du générateur (endroit, envers, côté), et selon la méthode d'utilisation multi-générateur en parallèle ou en série. Cette expérience a été découpée en 3 étapes :

- Etape 1 réalisée le 20/09/2024 : Comparaison de la qualité de l'élution selon l'âge du générateur,
- Etape 2 réalisée les 08/10/2024, 15/10/2024 et 16/10/2024 (respectivement pour les 3 positions : à l'endroit, à l'envers et sur le côté) : Comparaison de la qualité de l'élution selon la position du générateur,
- Etape 3 réalisée les 21/10/2024 et 22/10/2024 (respectivement pour les élutions en parallèle et en série) : Comparaison de la qualité de l'élution selon la configuration multi-générateur.

Les méthodologies pour chaque étape sont détaillées plus bas.

Les critères de qualité de l'éluât de ^{68}Ga ont été sélectionnés dans la Pharmacopée Européenne v11.6 – 2464F (8). Les critères analysés ainsi que la méthodologie utilisée pour chacun d'eux sont détaillés dans le Tableau 1.

Les élutions ont été réalisée par l'automate MiniAIO®. Le flacon d'élution était placé dans le four de l'automate, muni d'un détecteur de radioactivité. L'automate enregistrait en temps réel l'activité présente dans le flacon.

Une élution de rinçage avec 10 mL d'HCl à 0,1 M était effectuée au début de chaque journée de manipulation. L'heure d'élution était relevée ainsi que l'heure de la précédente élution. Les expériences sont réalisées en tripliquât. Chaque triade d'expériences est réalisée la même journée en respectant un intervalle entre chaque élution de 1 à 3h.

Un blanc par expérience a été réalisé de la manière suivante :

Dans un flacon d'élution en verre :

- Mise en place d'une prise d'air (aiguille filtre).
- Injection d'un volume équivalent à celui de l'expérience d'HCl 0,1 M avec les mêmes dispositifs :
    - Seringue 10 mL 2 pièces sans métaux,
    - Valve anti-retour,
    - Filtre toupie 0,22 µm et aiguille longue siliconée sans métaux.

  Retrait de la prise d'air.
- Simulation d'un prélèvement d'échantillon de contrôle avec une seringue 1 mL 2 pièces sans métaux et une aiguille longue siliconée sans métaux.

Le flacon était pesé entre chaque étape pour permettre une estimation du volume injecté ou prélevé.

Les dosages de métaux ont été réalisés par le laboratoire de toxicologie du CHU de Lille par ICP-MS (*Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*, Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif. Cette technique utilise l'ionisation de l'échantillon par une torche à plasma pour séparer les ions de l'échantillon puis une détection par spectrométrie de masse pour identifier et quantifier les ions présents.

Tableau 1 - Récapitulatif des critères de qualité analysés et méthodologie utilisée

	Critères qualité Ph. Eur. v11.6	Méthode	Normes attendues	Etape 1	Etape 2	Etape 3
Identification	Aspect	Observation visuelle	Limpide incolore	Oui	Oui	Oui
	Spectre gamma	Compteur puits : Triathler® (Hidex). Vu sur le spectre de +48h.	Pics à 511 et 1077 keV	Oui	Oui	Oui
	Période radioactive	4 mesures de radioactivité sur 15 minutes. Enregistrés en continu pendant 20 minutes par l'activimètre du four de l'automate. Calcul selon la formule de décroissance radioactive.	Entre 62 et 74 min	Oui	Oui	Oui
	pH	Papier Ph	< 2	Oui	Oui	Oui
	Nitrate d'argent (NiAg)	Observation visuelle. 2 gouttes d'éluat dans 100 µL d'une solution de NiAg à 17g/L.	Formation d'un précipité blanc (sel de chlorure d'argent (AgCl)	Oui	Oui	Oui
	Radioactivité	Relevé de l'activité enregistrée par l'automate à la fin de l'élution.		Oui	Oui	Oui
Pureté radio nucléidique	Germanium-68 (spectre gamma à 48h)	Spectre à >48h au compteur puits (Triathler® (Hidex)). Calcul de la PRN par rapport à l'activité au moment de l'élution, corrigé d'un rendement de comptage.	Ge-68 < 0,001 %	Oui	Oui	Oui
Pureté radiochimique	Chromatographie sur couche mince (Ion [^{68}Ga] gallium (III))	Plaque ITLC-SG Solvant : Acétate d'ammonium 1M Détection radio chromatographe pour calcul de la pureté radiochimique (MiniGita® Raytest).	> 95 %	Oui	Oui	Oui
Stérilité	Endotoxines bactériennes	Automate Nexgen® (Charles River), dépôt dans la cassette (PTS 0,01 EU/mL) et lecture par l'automate.	< 175 UI/V	Oui	Non	Non
Contaminations métalliques	Dosage des métaux Zn et Fe	Stockage des flacons à +4°C au moins 48h pour décroissance puis envoi au laboratoire de toxicologie du CHU de Lille, dosage par ICP-MS.	<10 µg/GBq	Oui	Oui	Oui

a. Etape 1 – Validation de l'utilisation de générateur après la période d'utilisation prévue.

Les expériences ont été effectuées sur des générateurs Eckert&Ziegler après leur période définie d'utilisation de 1 an post-calibration afin de ne pas gêner la production de routine avec les générateurs en cours d'utilisation.

Pour valider l'utilisation de générateurs après la période prévue d'utilisation, la première étape a été de comparer un générateur récent (moins de 6 mois post-calibration) à un générateur plus ancien (entre 18 et 24 mois post-calibration).

Les 2 générateurs ont été élué en élution simple avec 5 mL d'HCl à 0,1 M selon le montage suivant :

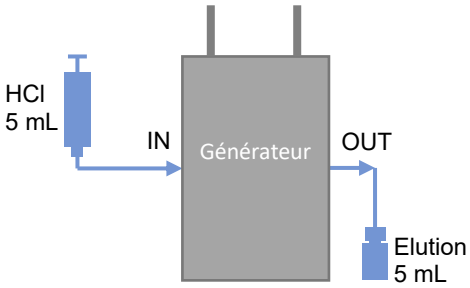


Figure 8 - Schéma du montage pour l'élution simple du générateur

Matériel utilisé :

- Seringue 10 mL 2 pièces (sans métaux)
- Raccord Luer-Lock mâle-mâle
- Tubulure IN du générateur
- Tubulure OUT du générateur
- Valve unidirectionnelle
- Filtre 0,22 µm
- Aiguille longue siliconée (sans métaux)
- Flacon d'élution en verre
- Prise d'air : aiguille filtre

Les flacons étaient pesés vides puis pleins juste après l'élution pour estimer le volume d'éluât. Un échantillon était prélevé pour les différents contrôles dans une seringue 1mL sans métaux munie d'une aiguille longue siliconée.

Les différents contrôles cités dans le Tableau 1 étaient ensuite réalisés selon les méthodes qui y sont précisées.

b. Etape 2 – Comparaison des différentes positions du générateur et profils d'élution

L'étape 2 a comparé la qualité des élutions dans différentes positions du générateur :

- Etape 2A : à l'endroit,
- Etape 2B : à l'envers,
- Etape 2C : sur le côté.

Un seul générateur a été utilisé pour l'ensemble de cette étape (lot : DQGE45, date de calibration : 31/05/2023, date de péremption : 31/05/2024). Le montage pour les élutions de cette étape était le même que pour l'étape 1 (

Figure 8).

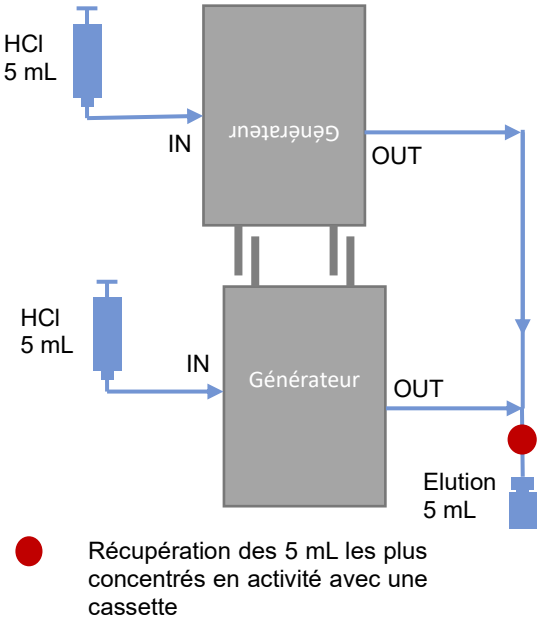
Les profils d'élutions ont également été établis à cette étape pour chaque position. Pour cela un programme sur le logiciel (Supervision® Trasis) de supervision de l'automate de synthèse (MiniAIO® Trasis) a été créé pour éluer 1 mL puis faire une pause pour laisser le temps à l'opérateur de changer le flacon d'élution, et ainsi pour 5 fractions de 1 mL.

Sur chaque fraction l'ensemble des contrôles énoncés dans le tableau récapitulatif ont été réalisés, à l'exception de la période qui a été déterminée uniquement sur la fraction contenant le plus d'activité (fraction 3).

c. Etape 3 - Comparaison de l'utilisation en série ou en parallèle de 2 générateurs

Pour la dernière étape, 2 configurations d'utilisation multi-générateurs ont été comparées : utilisation en série et en parallèle. Les montages réalisés pour ces élutions sont représentés en Figure 9 et Figure 10.

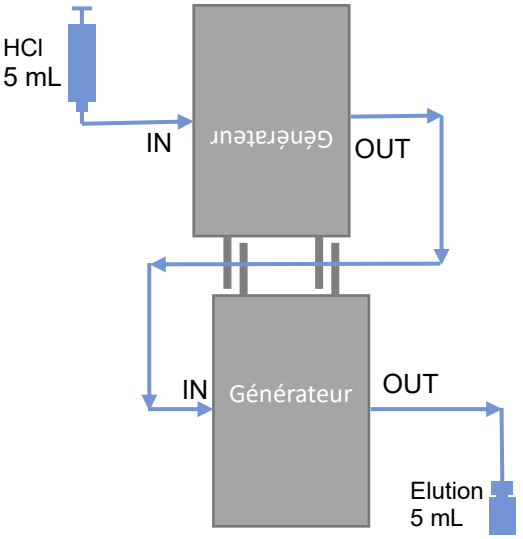
L'utilisation des générateurs en parallèle nous donnerait 2 élutions des 5 mL, or pour les radiomarquages, le volume recommandé dans les RCP est de 5mL (12). Pour récupérer les 5 mL les plus concentrés en activité, une cassette a été utilisée. Elle est gérée par l'automate de synthèse qui par des robinets ouvre ou ferme les voies. Les premiers millilitres sont jetés dans un flacon poubelle, les suivants sont stockés dans une seringue et les derniers sont également jetés dans le flacon poubelle. On appelle cette étape : une élution fractionnée. La seringue réservoir contenant les 5 mL d'élutions concentrés est enfin vidée dans le flacon d'élution.



Matériel utilisé :

- Seringues 10 mL 2 pièces (sans métaux)
- Tubulure 20 cm
- Raccords Luer-Lock mâle-mâle
- Tubulure IN du générateur
- Tubulure OUT du générateur
- Valves unidirectionnelles
- Raccord en T
- Filtre en ligne 0,22 µm
- Raccord Luer Lock femelle-femelle
- Cassette d'élution
- Filtre 0,22 µm
- Aiguille longue siliconée (sans métaux)
- Flacon d'élution en verre
- Prise d'air : aiguille filtre

Figure 9 - Schéma du montage utilisé pour les élutions en parallèle



Matériel utilisé :

- Seringue 10 mL 2 pièces (sans métaux)
- Raccord Luer-Lock mâle-mâle
- Tubulure IN du générateur 1
- Tubulure OUT du générateur 1
- Raccord Luer-Lock mâle-mâle
- Tubulure IN du générateur 2
- Tubulure OUT du générateur 2
- Valve unidirectionnelle
- Filtre 0,22 µm
- Aiguille longue siliconée (sans métaux)
- Flacon d'élution en verre
- Prise d'air : aiguille filtre

Figure 10 - Schéma du montage utilisé pour les élutions en série

Les 2 générateurs étaient les mêmes pour les 2 configurations : respectivement Lot : LPGE08 et DQGE45, Date de calibration : 06/12/2022 et 31/05/2023, Date de péremption : 06/12/2023 et 31/05/2024. Le générateur DQGE45 était positionné à l'endroit et le générateur LPGE08 était positionné à l'envers.

Les différents contrôles cités dans le Tableau 1 étaient ensuite réalisés selon les méthodes qui y sont précisées.

d. Recueil et analyse des données

Les données ont été soient enregistrés par le logiciel de l'automate de synthèse (date, heure, activité, période) ou bien recueillies sur une fiche d'expérience (Annexe 1

). Par la suite les données ont été compilées dans un tableur Excel pour l'analyse.

Différents paramètres ont été calculés selon les formules suivantes :

- Calcul de la période (T) :

La pente a été calculée grâce à la fonction PENTE sur Excel en utilisant en abscisses les différents temps de mesure (0, 5, 10 et 15 minutes) et en ordonnées les logarithmes des activités relevées à ces temps de mesure. La formule donne la pente de la droite de décroissance qui est la probabilité de décroissance λ en min^{-1}. Ceci permet de calculer la période par la formule suivante :

$$T\ (min) = \frac{\ln(2)}{\lambda}$$

- Calcul du rendement représentant le pourcentage d'activité éluée par rapport à l'activité théorique éluable à la même heure.

$$Rendement\ (\%) = \frac{A_{mesuree}(t)}{A_{th}(t)}$$

$A_{mesurée}(t)$ = Activité mesurée à l'heure d'élution (MBq)
$A_{th}(t)$ = Activité théorique à l'heure d'élution (MBq)

$$Avec : \quad A_{th}(t) = A_{th}(h_0) \cdot \frac{\lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} \cdot \left(e^{\lambda_1 \cdot t} - e^{-\lambda_2 \cdot t}\right)$$

$A_{th}(h_0)$ = Activité théorique éluable à l'heure de l'élution précédente (MBq)*

$$A_{th}(h_0) = A_{cal} \cdot e^{(-\lambda_1 \cdot t_{cal})}\ (MBq)$$

A_{cal} : Activité de calibration du générateur (MBq)
t_{cal} : temps entre la date et heure de calibration et la date et heure de l'élution précédente (min)

λ_1 : constante de désintégration du Germanium-68 = $1{,}7827.10^{-6}$ min^{-1}
λ_2 : constante de désintégration du Gallium-68 = 0,10193 min^{-1}
t : temps depuis la précédente élution (min)

**pour l'étape 3 utilisant 2 générateurs combinés, la somme des 2 activités théoriques des 2 générateurs a été utilisée.*

- Rupture en Germanium-68 = $\frac{A_{Ge\,48h} \cdot e^{\lambda_1 \cdot t}}{A_{mesuree}}$ en %

$A_{Ge\,48h}$: Activité en Germanium-68 après 48h de décroissance

$$A_{Ge\,48h} = \frac{N_{CPM}}{Eff_{comptage} \cdot 60 \cdot 10^6} \text{ en MBq}$$

N_{CPM} : nombre de coups par minutes après 48h de décroissance (mesuré au compteur puits)
$Eff_{comptage}$: efficacité de comptage de l'appareil pour la gamme de mesure (20 %), elle a été déterminée au préalable grâce à une droite d'étalonnage coups par minute/désintégration par minute.

λ_1 : probabilité de décroissance du Germanium-68 = $1{,}7827.10^{-6}$ min^{-1}
$A_{mesurée}(t)$ = Activité mesurée à l'heure d'élution (MBq)
t : temps depuis la précédente élution (min)

- Concentration en métaux (µg/GBq) = $\frac{Concentration\ en\ \mu g.L^{-1} \cdot Volume\ (L)}{Activité\ (GBq)}$

2. Optimisation organisationnelle

L'objectif de cette partie de l'étude était d'obtenir un calendrier éditable au format Excel indiquant par semaine une estimation du poids total prescriptible selon le nombre de patients programmés et l'activité disponible. Ce calendrier est ensuite fourni à l'avance aux programmatrices du service de médecine nucléaire qui peuvent planifier les patients en fonction de leur poids. Cette optimisation permet une utilisation optimale de l'activité produite en évitant les manques si les patients ont un poids au-dessus de la moyenne ou des pertes si à l'inverse leur poids est plutôt en dessous de la moyenne.

a. Variables

Les paramètres suivants ont été considérés comme les variables pour le calcul de l'estimation du poids total prescriptible :

- Période sélectionnée : année, semaines (début et fin de la période),
- Nombre de caméra(s) TEP en fonctionnement et délai entre 2 injections,
- Générateur(s) en cours d'utilisation,
- Examen prévu avec la posologie correspondante et le temps de synthèse,
- Pourcentage de pertes (volume mort, échantillon de contrôle qualité…)

Ces variables sont les entrées modifiables dans l'interface du fichier Excel d'édition.

La liste des générateurs et des examens disponibles sont modifiables dans 2 bases de données. La base de données des générateurs reprend le lot, les dates de calibration et de péremption, l'activité de calibration et le rendement d'élution. L'interface prévient l'utilisateur lorsqu'un des générateurs sélectionnés arrive à péremption durant la période sélectionnée. La base des examens contient le nom de l'examen, le temps de préparation nécessaire entre l'élution et la première dispensation et la posologie utilisée.

b. Prise en compte de la décroissance et calcul du poids de patient prescriptible

Afin de prendre en compte la décroissance qui a lieu pendant les délais d'injection patient, un facteur de décroissance a été calculé. Ce facteur correspond au pourcentage d'activité éluée à heure d'élution qui sera réellement injecté au patient aux heures d'injections. On s'affranchi avec ce facteur des pertes liés aux délais d'injections et à la décroissance.

Pour le calculer, un schéma d'injection est tout d'abord défini. Il prend en compte le nombre de caméras TEP (donc le nombre d'injections simultanées possibles), le temps de préparation du MRP et le délai prévu entre 2 injections sur la même caméra. En fonction du temps entre l'élution et l'injection, à chaque position de patient dans ce schéma est attribué un facteur de surproduction. Ce facteur multiplicateur défini le pourcentage d'activité à heure d'élution nécessaire en plus pour chaque injection afin de combler la perte liée à la décroissance pendant le temps entre l'élution et l'injection.

A partir de ce facteur de décroissance, la part de l'activité éluée à l'heure d'élution qui sera réellement injectée à chaque patient est obtenue. On peut avec la somme de ces parts calculer la part de l'activité totale éluée qui servira à l'injection de patient. Et grâce à ce facteur total, on peut recalculer l'activité « utile » selon l'activité éluable à la semaine désirée, et à partir de cette activité « utile », selon la posologie de l'examen choisi, calculer le poids total prescriptible.

3. Optimisation économique

a. Scénarios de comparaison

L'étude économique a comparé des coûts de production dans différentes combinaisons de scénarios.

Les premiers scénarios, nommés de A à D, modifiaient la fréquence de changement du générateur (Tableau 2).

La seconde série de scénarios, nommés de 1 à 7 modifiaient le nombre de synthèses par semaines et leur répartition dans la semaine (Tableau 3).

Les nombres de synthèses étudiées allait du minimum : 1 (scénario 1) au maximum réalisable dans la configuration du CHU de Lille : 10 (scénario 3) en passant par des intermédiaires : 2, 4 et 6 (respectivement scénarios : 4, 6 et 2). Le scénario 5 comparait une différence d'organisation par rapport au scénario 4 permettant de voir l'impact d'un espacement des synthèses et donc l'ajout d'un rinçage obligatoire. Le scénario 7 comparait par rapport au scénario 6 le regroupement du même nombre de synthèse sur 2 jours au lieu de 4, regroupant les vacations Gallium-68 mais avec une légère perte d'activité puisque les synthèses de l'après-midi sont effectuée 4h environ après celle du matin et le générateur n'a alors récupéré que 90% environ de son activité éluée au matin.

Tableau 2 - Scénario de l'étude de coûts : fréquence de changement du générateur

Scénario	Changement tous les X mois	Soit en nombre de générateur par an :	Type d'élution
A	12	1,00	Elution simple
B	9	1,33	Elution simple 50% et Parallèle 50 %
C	6	2,00	Elution parallèle fractionnée
D	4	3,00	Elution parallèle fractionnée

Tableau 3 - Scénario de l'étude de coût : organisation et nombre de synthèse par semaine

1		dimanche	lundi	mardi	mercredi	jeudi	vendredi		TOTAL
	AM		S					Synthèse	1
	PM	R						Rinçage	1
2		dimanche	lundi	mardi	mercredi	jeudi	vendredi		TOTAL
	AM		S	S	S	S	S	Synthèse	6
	PM	R				S		Rinçage	1
3		dimanche	lundi	mardi	mercredi	jeudi	vendredi		TOTAL
	AM		S	S	S	S	S	Synthèse	10
	PM	R	S	S	S	S	S	Rinçage	1
4		dimanche	lundi	mardi	mercredi	jeudi	vendredi		TOTAL
	AM		S	S				Synthèse	2
	PM	R						Rinçage	1
5		dimanche	lundi	mardi	mercredi	jeudi	vendredi		TOTAL
	AM		S		S			Synthèse	2
	PM	R		R				Rinçage	2
6		dimanche	lundi	mardi	mercredi	jeudi	vendredi		TOTAL
	AM		S	S	S	S		Synthèse	4
	PM	R						Rinçage	1
7		dimanche	lundi	mardi	mercredi	jeudi	vendredi		TOTAL
	AM		S	S				Synthèse	4
	PM	R	S	S				Rinçage	1

*S : Synthèse
*R : Rinçage

AM : matin
PM : après-midi

b. Calcul des coûts

L'objectif était de calculer un coût de production du MBq de MRP marqué au Gallium-68 pour chaque combinaison de scénario.

Les coûts et quantités pris en compte pour ces calculs sont listés dans le Tableau 4.

Pour les trousses de marquages (PSMA et DOTATOC), un prorata du pourcentage du nombre de synthèses réalisées pour chacun sur la dernière année (de mai 2024 à avril 2025) a été appliqué.

Concernant les coûts du personnel, la synthèse est réalisée par un interne ou un radiopharmacien à fréquence équivalente, une moyenne des coûts a été calculée et ramené au coût horaire. La préparation des seringues en revanche est réalisée par un préparateur en pharmacie hospitalière.

Pour les amortissements de matériel, le prix d'achat a été lissé depuis la date d'acquisition jusqu'au 1er janvier 2025 puis multiplié par la part du temps d'utilisation

consacrée au Gallium-68 (100% pour le MiniAIO et l'enceinte H700, 4,2% pour l'enceinte Medi9000) pour ramener un prix à l'année.

Certains coûts dépendaient du nombre de synthèses ou de patients annuel. Il s'agit de la part du générateur par synthèse, des dispositifs de préparations de la seringue patient et de l'amortissement et maintenance des équipements. Pour cela, pour chaque combinaison de scénario a été défini :

- Le nombre de synthèses annuel,
- Le nombre de rinçage annuel
- L'activité éluable par an (somme des activités du ou des générateur(s) élué(s) à la fréquence prévue par le scénario d'organisation de la semaine sur 52 semaines)
- Une estimation du nombre de patient maximal par année (basée sur la posologie moyenne dans la dernière année 1,7 MBq/kg, et le poids moyen d'un patient : 90 kg et prenant en compte un facteur de décroissance de 70%).

Au total, pour chaque combinaison, il est indiqué le coût d'une synthèse, le coût en incluant les rinçages, et enfin le coût ramené au MBq produit élué.

Tableau 4 - Détail des coûts et quantités utilisés par synthèse

			Quantité par synthèse						Coût par synthèse					
		Prix unitaire (€)	Scénario A	Scénario B	Scénario C	Scénario D	Rinçage 5 mL	Rinçage 10 mL	Scénario A	Scénario B	Scénario C	Scénario D	Rinçage 5 mL	Rinçage 10 mL
	Générateur	70 200,00 €	**0,48%**	**0,64%**	**0,96%**	**1,44%**	0	0	337,50 €	448,88 €	675,00 €	1 012,50 €	- €	- €
Dispositifs pour la Synthèse	Aiguille longue siliconée	0,03 €	1	1	1	1	1	1	0,03 €	0,03 €	0,03 €	0,03 €	0,03 €	0,03 €
	Seringue sans métaux 10 mL	0,19 €	1	1,5	2	2	1	1	0,19 €	0,29 €	0,38 €	0,38 €	0,19 €	0,19 €
	Filtre 0,22 µm	0,73 €	1	1	1	1	1	1	0,73 €	0,73 €	0,73 €	0,73 €	0,73 €	0,73 €
	Raccord femelle-femelle	0,23 €	1	1,5	2	2	1	1	0,23 €	0,35 €	0,46 €	0,46 €	0,23 €	0,23 €
	Raccord male-male	0,75 €	0	0,5	1	1	0	0	- €	0,38 €	0,75 €	0,75 €	- €	- €
	Valve anti-retour	0,20 €	1	1,5	2	2	1	1						
	Filtre en ligne Stérifix	8,10 €	0	0,5	1	1	0	0	- €	4,05 €	8,10 €	8,10 €	- €	- €
	Prolongateur 25 cm	0,38 €	0	0,5	1	1	0	0	- €	0,19 €	0,38 €	0,38 €	- €	- €
	Raccord T Non stérile	3,35 €	0	0,5	1	1	0	0	- €	1,68 €	3,35 €	3,35 €	- €	- €
	Kit cassette	124,70 €	0	0,5	1	1	0	0	- €	62,35 €	124,70 €	124,70 €	- €	- €
	Aiguille pour prise d'air	0,01 €	1	1	1	1	1	1	0,01 €	0,01 €	0,01 €	0,01 €	0,01 €	0,01 €
	HCl 0,1M (pour 250 mL)	264,75 €	2,6%	3,5%	4,4%	4,4%	2,6%	4,6%	6,88 €	9,27 €	11,65 €	11,65 €	6,88 €	12,18 €
Dispositifs de Prélèvement de l'échantillon contrôle	Seringue 1 mL	0,04 €	1	1	1	1	0	0	0,04 €	0,04 €	0,04 €	0,04 €	- €	- €
	Aiguille verte 40 mm 21 G	0,01 €	1	1	1	1	0	0	0,01 €	0,01 €	0,01 €	0,01 €	- €	- €
Contrôle	Consommables CCM, pH	0,50 €	1	1	1	1	0	0	0,50 €	0,50 €	0,50 €	0,50 €	- €	- €
Trousse	PSMA	1 525,00 €	38%	38%	38%	38%	0	0	584,40 €	584,40 €	584,40 €	584,40 €	- €	- €
	Somakit	1 210,00 €	62%	62%	62%	62%	0	0	746,31 €	746,31 €	746,31 €	746,31 €	- €	- €
Répartition en seringue patient	Seringue 5 mL **/patient**	0,07 €	**6,86**	**6,86**	**6,86**	**6,86**	0	0	0,47 €	0,47 €	0,47 €	0,47 €	- €	- €
	Bouchon **/patient**	0,02 €	**6,86**	**6,86**	**6,86**	**6,86**	0	0	0,12 €	0,12 €	0,12 €	0,12 €	- €	- €
	Aiguille filtre	0,09 €	1	1	1	1	0	0	0,09 €	0,09 €	0,09 €	0,09 €	- €	- €
	Dispositif de prélèvement StopFlow	0,25 €	1	1	1	1	0	0	0,25 €	0,25 €	0,25 €	0,25 €	- €	- €
	Aiguille à PL	0,65 €	1	1	1	1	0	0	0,65 €	0,65 €	0,65 €	0,65 €	- €	- €
Temps personnels	Temps Pharmacien/interne horaire (50/50)	39,93 €	0,5	0,625	0,75	0,75	0,5	0,5	19,97 €	24,96 €	29,95 €	29,95 €	19,97 €	19,97 €
	Temps PPH (horaire)	33,17 €	0,33	0,33	0,33	0,33	0	0	11,06 €	11,06 €	11,06 €	11,06 €	- €	- €
Amortissemnt et entretien gros équipements (prix annuel)	Amortissement H700	8 407,48 €	0,48%	0,48%	0,48%	0,48%	0	0	40,42 €	40,42 €	40,42 €	40,42 €	- €	- €
	Maintenance H700	3 000,00 €	0,48%	0,48%	0,48%	0,48%	0	0	14,42 €	14,42 €	14,42 €	14,42 €	- €	- €
	Amortissement MiniAIO	9 251,12 €	0,48%	0,48%	0,48%	0,48%	0	0	44,48 €	44,48 €	44,48 €	44,48 €	- €	- €
	Maintenance MiniAIO	8 733,00 €	0,48%	0,48%	0,48%	0,48%	0	0	41,99 €	41,99 €	41,99 €	41,99 €	- €	- €
	Amortissement Medi 9000 /synthèse	820,78 €	0,48%	0,48%	0,48%	0,48%	0	0	3,95 €	3,95 €	3,95 €	3,95 €	- €	- €
	Maintenance Medi 9000	236,69 €	0,48%	0,48%	0,48%	0,48%	0	0	1,14 €	1,14 €	1,14 €	1,14 €	- €	- €

4. Analyse rétrospective

a. Recueil de données

Les données des 2 CH (Lille et Valenciennes) ont été récupéré dans les ordonnanciers depuis la date du premier patient injecté dans le centre jusqu'au 30 avril 2025. Concernant les préparations, les données suivantes ont été recueillies : date, heure, nom de la préparation.

Concernant les injections, il a été recueilli les données suivantes : date, heure, nom de la préparation, activité injectée, poids de prescription, code postal.

Ces données ont été uniformisées et compilées dans une grande base de données sur Excel.

b. Analyse des données

Des tableaux de synthèse ont réuni les sommes de préparations et de patients par mois, par centre et par type de préparations (Somakit® (DOTATOC), PSMA-11 (en AAC) ou Locametz® (PSMA). Les résultats ont ensuite été présentés dans des graphiques montrant l'évolution du nombre de synthèses ou de patients par mois au fil du temps ainsi que l'évolution du nombre de patients injectés par synthèse. Ces graphiques relatent également des dates marquantes pour l'activité Gallium-68 des 2 CH comme les changements de caméras, les changements de générateurs ou l'arrivée sur le marché d'alternative aux examens galliés comme les PSMA fluorés (PYLCLARI® ou RADELUMIN®).

La provenance des patients injectés au CHU de Lille a été analysée. L'effectif de patients pour chaque code postal depuis la mise en place du Gallium-68 au CHU a été calculé. Pour les Hauts-de-France, une carte représentant le nombre de patients par code postal a été réalisée avec le logiciel QGIS.

Résultats

1. Optimisation pratique

Pour tous les échantillons, il était retrouvé un pH = 1, la formation d'un précipité blanc en présence de nitrate d'argent, et les endotoxines étaient inférieures à 175 UI. Tous les échantillons étaient d'aspect limpide et incolores. Leur spectre gamma à 48h présentait les pics caractéristiques à 511 et 1022 keV (Figure 11).

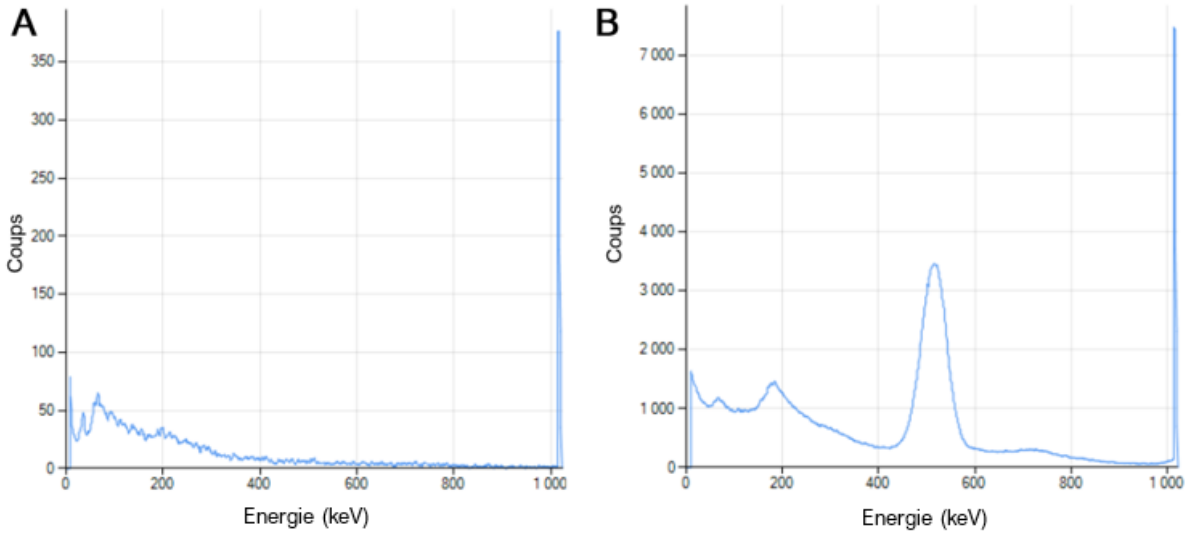


Figure 11 - A. Spectre d'énergie gamma du bruit de fond ; B. Spectre d'énergie gamma du Gallium-68 après 48h.

L'étape 2 comportait des élutions fractionnées pour établir les profils d'élutions en Gallium-68 et en Germanium-68 selon les positions du générateur. Ces profils sont représentés en Figure 12.

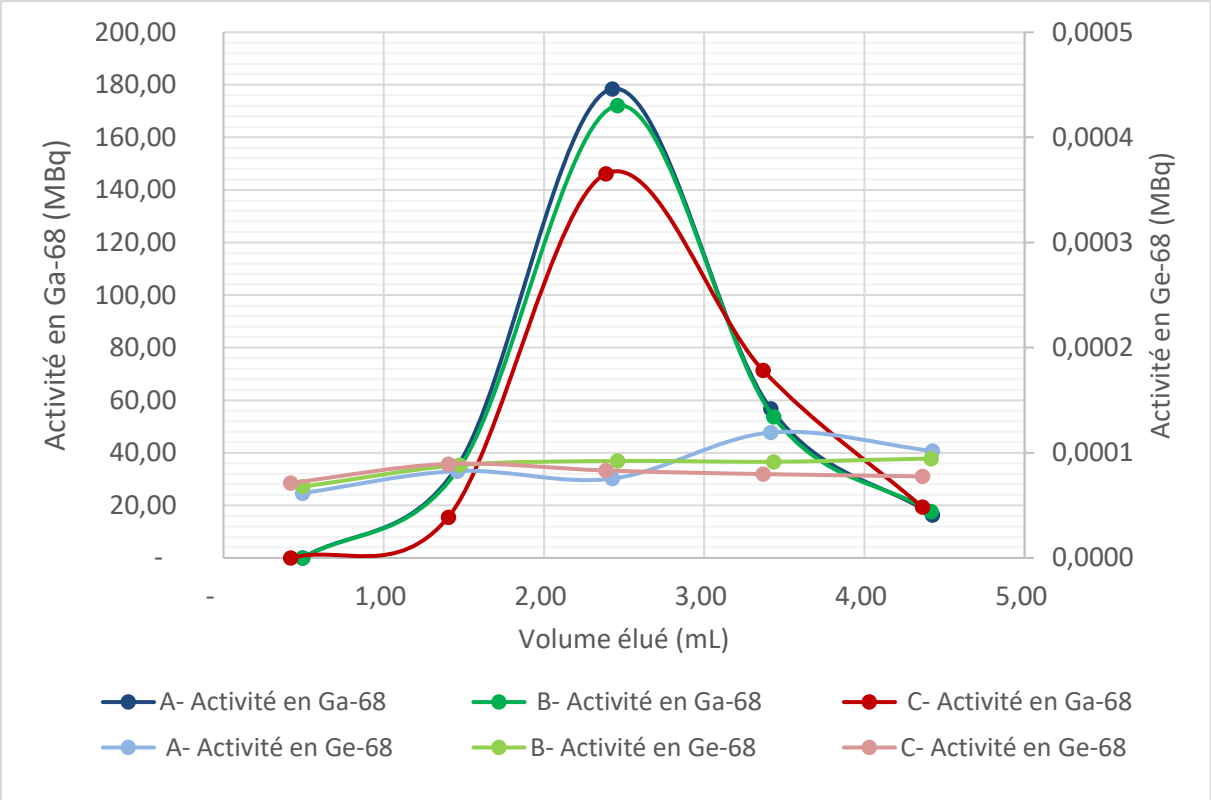


Figure 12 - Profils d'élution de l'activité en Gallium-68 et en Germanium-68 selon les positions du générateur
A : A l'endroit ; B : A l'envers ; C : Sur le côté

Les autres résultats sont présentés dans les tableaux 5 à 9.

Ces tableaux reprennent les différentes étapes, les résultats pour chaque répétition et des moyennes pour les rendements, les ruptures en Germanium-68, les dosages en métaux. Les dosages en métaux sont présentés sous 3 formes :

- le résultat en µg/L rendu par le laboratoire de toxicologie
- le résultat rapporté à l'activité éluée en µg/GBq
- le résultat rapporté à une activité estimée en µg/GBq.

L'activité estimée correspond environ à l'activité minimale éluable en fin de vie des générateurs, elle a été définie à 350 MBq.

Les données dépassant les normes de la Pharmacopée Européenne sont en rouge dans les tableaux.

Tableau 5 - Résultats de l'étape 1 de l'optimisation pratique : comparaison de 2 générateurs d'âge différents

Générateur	Repétition	Activité mésurée (MBq)	Heure de mesure d'activité	Rendement (%)	Volume (mL)	Période (min)	PRC (CCM)	Rupture en 68Ge à 48h (< 0,1 %)	Zn total (66 et 68) (µg/L)	Fe (µg/L)	Zn total (66 et 68) (µg/GBq)	Fe (µg/GBq)	Zn total (66 et 68) (µg/GBq) estimation*	Fe (µg/GBq) estimation*
Blanc									33,2	175,3				
LPGE08 Calibré le 06/12/2022	1	143,5	10:15	63,4%	4,38	70,2	99,27%	0,000148%	45,9	84,4	1,4	2,6	0,6	1,1
	2	200,6	13:43	66,1%	4,50	67,4	99,19%	0,000103%	35,2	129,9	0,8	2,9	0,5	1,7
	3	119,3	15:17	56,2%	4,45	70,9	98,38%	0,000163%	31,1	227,7	1,2	8,5	0,4	2,9
	Moyenne			**61,9%**				**0,000138%**						
ERGE08 Calibré le 10/06/2024	1	603,8	10:15	64,6%	4,47	68,8	99,56%	0,000023%	26,4	121,9	0,2	0,9	0,3	1,6
	2	938,2	13:43	75,0%	4,19	68,6	99,77%	0,000015%	18,8	162,1	0,1	0,7	0,2	1,9
	3	615,4	15:17	70,2%	4,29	70,8	98,31%	0,000021%	25,0	138,1	0,2	1,0	0,3	1,7
	Moyenne			**70,0%**				**0,000020%**						

LPGE08 : générateur plus ancien ayant dépassé sa date de péremption
ERGE08 : générateur plus récent en cours d'utilisation

* Estimation pour une élution d'une activité de 350 MBq (activité minimale éluable avec un générateur en fin de vie)

On observe dans le Tableau 5 un rendement moyen de 61,9% pour le générateur le plus ancien et 70,0% pour celui plus récent. Les périodes et PRC sont conformes à la Pharmacopée Européenne. Les moyennes des ruptures en Germanium-68 sont de 0,000138% pour le générateur plus ancien et 0,000020% pour le plus récent.

Tableau 6 - Résultats de l'étape 2A de l'optimisation pratique : Position à l'endroit

Position	Repétition	Fraction	Activité mésurée (MBq)	Heure de mesure d'activité	Rendement (%)	% de l'Activité totale éluée	Volume cumulé	Volume (mL)	Période (min)	PRC (CCM)	Rupture en 68Ge (< 0,1 %)	Zn total (66 et 68) (µg/L)	Fe (µg/L)	Zn total (66 et 68) (µg/GBq)	Fe (µg/GBq)	Zn total (66 et 68) (µg/GBq) estimation*	Fe (µg/GBq) estimation*
Blanc												141,7	234,0				
A l'endroit	1	1	0	13:37		0%	0,39	0,39	68,6	96,00%	-						
		2	27,68	13:38		8%	1,36	0,97		98,45%	0,000307%						
		3	210,1	13:39		63%	2,33	0,97		99,59%	0,000038%						
		4	74,22	13:40		22%	3,31	0,98		99,57%	0,000107%						
		5	21,39	13:41		6%	4,39	1,08		98,52%	0,000416%						
		TOTAL			75,1%							29,2	679,6	0,4	9,2	0,4	8,7
	2	1	0	15:27		0%	0,59	0,59	69,4	98,13%	-						
		2	50,32	15:28		15%	1,57	0,99		99,13%	0,000173%						
		3	211,3	15:29		62%	2,55	0,98		99,39%	0,000035%						
		4	61,64	15:30		18%	3,53	0,98		99,21%	0,000131%						
		5	17,61	15:31		5%	4,51	0,98		98,33%	0,000790%						
		TOTAL			74,7%							45,6	641,6	0,5	8,8	0,5	8,5
	3	1	0	16:26		0%	0,50	0,50	70,4	98,85%	-						
		2	26,42	16:27		14%	1,45	0,95		98,28%	0,000288%						
		3	113,2	16:28		62%	2,39	0,94		99,28%	0,000065%						
		4	33,97	16:29		19%	3,40	1,01		98,12%	0,000582%						
		5	10,06	16:30		5%	4,37	0,97		98,40%	0,000768%						
		TOTAL			78,6%							24,3	777,2	0,4	18,6	0,2	9,7
	Moyenne				**76,1%**												

* Estimation pour une élution d'une activité de 350 MBq (activité minimale éluable avec un générateur en fin de vie)

On observe dans le Tableau 6 un rendement moyen de 76,1% en position à l'endroit. Les périodes, PRC et les ruptures en Germanium-68 de chaque fraction sont conformes à la Pharmacopée Européenne. Le dosage de fer en µg/MBq sur la 3ème répétition est au-dessus de la norme Pharmacopée (18,6 µg/MBq).

Tableau 7 - Résultats de l'étape 2B de l'optimisation pratique : Position à l'envers

Position	Repétition	Fraction	Activité mésurée (MBq)	Heure de mesure d'activité	Rendement (%)	% de l'Activité totale éluée	Volume cumulé	Volume (mL)	Période (min)	PRC (CCM)	Rupture en 68Ge (< 0,1 %)	Zn total (66 et 68) (µg/L)	Fe (µg/L)	Zn total (66 et 68) (µg/GBq)	Fe (µg/GBq)	Zn total (66 et 68) (µg/GBq) estimation*	Fe (µg/GBq) estimation*
Blanc												45,9	310,1				
A l'envers	1	1	0	11:33		0%	0,42	0,42	72,8	98,28%	-						
		2	25,16	11:34		9%	1,40	0,98		98,49%	0,000329%						
		3	178,6	11:35		64%	2,39	0,99		99,33%	0,000048%						
		4	57,87	11:36		21%	3,36	0,97		99,53%	0,000152%						
		5	18,87	11:36		7%	4,34	0,98		98,41%	0,000453%						
		TOTAL			81,1%							56,2	696,2	0,8	10,3	0,6	8,2
	2	1	0	13:26		0%	0,55	0,55	72,5	99,11%	-						
		2	46,55	13:27		17%	1,52	0,98		99,00%	0,000193%						
		3	167,3	13:29		60%	2,51	0,98		99,56%	0,000059%						
		4	46,55	13:29		17%	3,48	0,97		99,61%	0,000198%						
		5	16,35	13:30		6%	4,46	0,98		99,41%	0,000625%						
		TOTAL			79,6%							29,0	711,7	0,5	11,4	0,4	9,0
	3	1	0	15:21		0%	0,52	0,52	71,1	96,94%	-						
		2	31,45	15:22		11%	1,50	0,97		99,19%	0,000294%						
		3	169,8	15:23		62%	2,48	0,98		99,80%	0,000054%						
		4	56,61	15:24		21%	3,46	0,98		99,50%	0,000166%						
		5	17,61	15:25		6%	4,45	0,99		99,03%	0,000545%						
		TOTAL			78,5%							25,8	688,1	0,4	10,9	0,3	8,6
	Moyenne				**79,8%**												

* Estimation pour une élution d'une activité de 350 MBq (activité minimale éluable avec un générateur en fin de vie)

On observe dans le Tableau 7 un rendement moyen de 79,8% en position à l'envers. Les périodes, PRC et les ruptures en Germanium-68 de chaque fraction sont conformes à la Pharmacopée Européenne. Les dosages de fer en µg/MBq sont au-dessus de la norme Pharmacopée (10,3 µg/MBq ; 11,4 µg/MBq ; 10,9 µg/MBq).

Tableau 8 - Résultats de l'étape 2C de l'optimisation pratique : Position sur le côté

Position	Repétition	Fraction	Activité mésurée (MBq)	Heure de mesure d'activité	Rendement (%)	% de l'Activité totale éluée	Volume cumulé	Volume (mL)	Période (min)	PRC (CCM)	Rupture en 68Ge (< 0,1 %)	Zn total (66 et 68) (µg/L)	Fe (µg/L)	Zn total (66 et 68) (µg/GBq)	Fe (µg/GBq)	Zn total (66 et 68) (µg/GBq) estimation*	Fe (µg/GBq) estimation*
Blanc												47,3	221,0				
Sur le côté	1	1	0	11:20		0%	0,40	0,40	71,3	97,94%	-						
		2	16,35	11:21		7%	1,38	0,98		99,32%	0,000562%						
		3	143,4	11:22		59%	2,36	0,99		99,60%	0,000061%						
		4	64,16	11:23		26%	3,34	0,97		99,53%	0,000129%						
		5	20,13	11:24		8%	4,34	1,00		99,53%	0,000397%						
		TOTAL			78,6%							65,8	439,5	1,2	7,4	0,8	5,2
	2	1	0	13:42		0%	0,45	0,45	69,0	97,08%	-						
		2	16,35	13:43		6%	1,44	0,99		98,70%	0,000542%						
		3	168,6	13:44		61%	2,43	0,99		99,59%	0,000049%						
		4	75,48	13:45		27%	3,42	0,99		99,56%	0,000101%						
		5	17,61	13:46		6%	4,40	0,99		99,33%	0,000425%						
		TOTAL			71,8%							54,9	325,3	0,9	5,0	0,7	3,9
	3	1	0	15:24		0%	0,41	0,41	73,3	97,33%	-						
		2	13,84	15:25		6%	1,39	0,98		98,36%	0,000635%						
		3	125,8	15:26		54%	2,37	0,98		99,58%	0,000063%						
		4	74,22	15:27		32%	3,35	0,98		99,28%	0,000108%						
		5	20,13	15:28		9%	4,35	1,00		99,15%	0,000388%						
		TOTAL			71,5%							53,3	427,4	0,9	7,8	0,6	5,2
	Moyenne				**74,0%**												

* Estimation pour une élution d'une activité de 350 MBq (activité minimale éluable avec un générateur en fin de vie)

On observe dans le Tableau 8 un rendement moyen de 74,0% en position sur le côté. Les périodes, PRC et les ruptures en Germanium-68 de chaque fraction sont conformes à la Pharmacopée Européenne.

Tableau 9 - Résultats de l'étape 3 de l'optimisation pratique : Double élution en parallèle ou en série

Expérience		Repétition	Activité mésurée (MBq)	Heure de mesure d'activité	Rendement (%)	Volume (mL)	Période (min)	PRC (CCM)	Rupture en 68Ge à 48h (< 0,1 %)	Zn total (66 et 68) (µg/L)	Fe (µg/L)	Zn total (66 et 68) (µg/GBq)	Fe (µg/GBq)	Zn total (66 et 68) (µg/GBq) estimation *	Fe (µg/GBq) estimation *
Parallèle		Blanc								32,5	122,8				
		1	383,7	13:58	64,8%	4,93	67,1	99,50%	0,000061%	71,1	60,7	0,9	0,8	1,0	0,9
		2	301,9	15:10	68,5%	5,35	70,7	99,47%	0,000085%	54,3	59,7	1,0	1,1	0,8	0,9
		3	338,4	16:38	68,4%	5,31	70,3	99,45%	0,000079%	55,1	31,6	0,9	0,5	0,8	0,5
		Moyenne			**67,3%**				**0,000075%**						
Série		Blanc								36,3	110,0				
		1	265,4	11:42	55,3%	4,45	73,0	99,39%	0,000082%	35,9	34,6	0,6	0,6	0,5	0,4
		2	327,1	14:00	53,1%	4,33	72,1	99,48%	0,000060%	35,7	56,1	0,5	0,7	0,4	0,7
		3	330,9	15:59	58,0%	4,36	70,4	99,19%	0,000059%	63,3	67,9	0,8	0,9	0,8	0,8
		Moyenne			**55,4%**				**0,000067%**						
Simple (somme des 2 mêmes générateurs)	LPGE08 Calibré le 06/12/2022 (Résultats de l'étape 1)	Blanc								33,2	175,3				
		1	143,5	10:15	63,4%	4,38	70,2	99,27%	0,000148%	45,9	84,4	1,4	2,6	0,6	1,1
		2	200,6	13:43	66,1%	4,50	67,4	99,19%	0,000103%	35,2	129,9	0,8	2,9	0,5	1,7
		3	119,3	15:17	56,2%	4,45	70,9	98,38%	0,000163%	31,1	227,7	1,2	8,5	0,4	2,9
		Moyenne			61,9%				0,000138%						
	DQGE45 Calibré le 31/05/2023 (Résultats de l'étape 2 - A l'endroit)	Blanc								141,7	234,0				
		1	333,39	13:39	75,1%	4,39	68,6	98,43%	0,000217%	29,2	679,6	0,4	9,2	0,4	8,7
		2	340,87	15:29	74,7%	4,51	69,4	98,84%	0,000282%	45,6	641,6	0,5	8,8	0,5	8,5
		3	183,65	16:28	78,6%	4,37	70,4	98,59%	0,000426%	24,3	777,2	0,4	18,6	0,2	9,7
		Moyenne			76,1%				0,000308%						
	Moyenne des 2 générateurs				**69,0%**				**0,000223%**						

* Estimation pour une élution d'une activité de 350 MBq (activité minimale éluable avec un générateur en fin de vie)

On observe dans le Tableau 9 un rendement moyen de 67,3% en parallèle et 55,4% en série. La moyenne des rendements des 2 générateurs en élution simple est de 69,0%. Les périodes et PRC sont conformes à la Pharmacopée Européenne. Les moyennes des ruptures en Germanium-68 sont de 0,000075% en parallèle et de 0,000067% en série. Celle des 2 générateurs en élution simple et de 0,000223%.

2. Optimisation organisationnelle

Les 2 bases de données servant de source pour le fichier d'optimisation de la programmation sont présentées en Tableau 10 et Tableau 11.

Tableau 10 - Base de données des générateurs

Affichage	Lot	Surnom	Date de calibration	Activité à calibration (MBq)	Rendement	Date de péremption	Périmé
ESGE03 (H)	ESGE03	H	09/06/2025 12:00	1850	68%	09/06/2026 12:00	NON
LRGE08 (G)	LRGE08	G	09/12/2024 12:00	1850	68%	09/12/2025 12:00	NON
ERGE08 (F)	ERGE08	F	07/06/2024 12:00	1850	68%	07/06/2025 12:00	OUI
LQGE04 (E)	LQGE04	E	11/12/2023 12:00	1850	68%	10/12/2024 12:00	OUI
DQGE45 (D)	DQGE45	D	31/05/2023 12:00	1850	68%	30/05/2024 12:00	OUI
LPGE08 (C)	LPGE08	C	06/12/2022 12:00	1850	68%	06/12/2023 12:00	OUI
DGPE01 (B)	DGPE01	B	10/05/2022 12:00	1850	68%	10/05/2023 12:00	OUI
IOGE02 (A)	IOGE02	A	11/10/2021 12:00	1850	68%	11/10/2022 12:00	OUI

Tableau 11 - Base de données des examens

Examen	Posologie (MBq/kg)	Temps de synthèse (min)
PSMA (Locametz)	2	00:15
Dotatoc (Somakit)	1,5	00:25

L'interface utilisateur (Figure 13) contient toutes les données variables, modifiables pour l'édition sur mesure du calendrier de programmation. Ces variables sont sur les cases à fond coloré. Seules ces cellules et les 2 bases de données sont modifiables par l'utilisateur, le reste est protégé par un mot de passe.

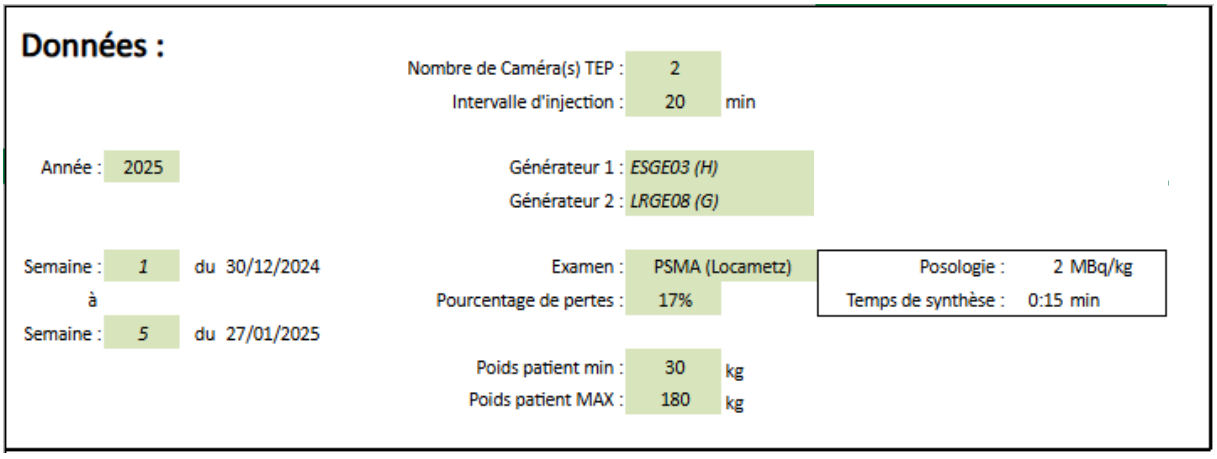


Figure 13 - Interface utilisateur du fichier de programmation des patients optimisée

A côté de l'interface d'entrée des variables, un récapitulatif du schéma d'injection (Tableau 12) avec les délais et les facteurs de surdosage pour ramener l'activité à injecter à l'heure d'élution et s'affranchir de la décroissance. Ce schéma prend en compte le nombre de caméras TEP en fonctionnement, les délais entre chaque injection et le temps nécessaire à la synthèse.

Tableau 12 - Récapitulatif du schéma d'injection

TEP 1	TEP 2	Facteur	Délai d'injection
1	2	1,17	0:15
3	4	1,43	0:35
5	6	1,75	0:55
7	8	2,15	1:15
9	10	2,63	1:35

Le Tableau 13 présente les calculs de pourcentage de l'activité éluée qui sera réellement injectée au patient à l'heure prévue d'injection. Ces calculs sont réalisés pour des programmations allant de 2 à 10 patients. La somme de ces pourcentages en colonne « Total » représente la part de l'activité totale éluée qui sera injectée aux patients. Ce tableau évolue en fonction du schéma d'injection récapitulatif.

Tableau 13 - Calcul des pourcentages de l'activité éluée réellement injectée selon le nombre de patients programmés

		Part de l'activité disponible à heure d'élution réellemnt injecté pour chaque patient										Part de l'activité éluée injectée aux patients programmés
		Position du patient dans le schéma d'injection										
		10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	Total
Nombre de patients programmés	2									0,38752	0,38752	**77,50%**
	3								0,24024	0,24024	0,24024	**72,07%**
	4							0,17408	0,17408	0,17408	0,17408	**69,63%**
	5						0,13014	0,13014	0,13014	0,13014	0,13014	**65,07%**
	6					0,10391	0,10391	0,10391	0,10391	0,10391	0,10391	**62,34%**
	7				0,08332	0,08332	0,08332	0,08332	0,08332	0,08332	0,08332	**58,32%**
	8			0,06954	0,06954	0,06954	0,06954	0,06954	0,06954	0,06954	0,06954	**55,63%**
	9		0,05781	0,05781	0,05781	0,05781	0,05781	0,05781	0,05781	0,05781	0,05781	**52,03%**
	10	0,04947	0,04947	0,04947	0,04947	0,04947	0,04947	0,04947	0,04947	0,04947	0,04947	**49,47%**

<u>Exemple</u> : si on programme 5 patients, chacun des 5 patients recevra 13,014% de l'activité éluée à l'heure d'élution. La part totale de l'activité éluée réellement utilisée sera de 5 fois 13,014% soit 65,07%. On a donc « perdu » 34,93% de l'activité initiale en décroissance due aux délais d'injection.

Enfin, sous l'interface d'entrée des variables, un aperçu du calendrier qui sera édité (Tableau 14) récapitule sur chaque semaine de la période sélectionnée par l'utilisateur, l'activité éluable totale selon les générateurs en cours d'utilisation, et en fonction du de nombre de patients programmés, le poids total prescriptible pour l'examen choisi

durant la semaine indiquées. Les situations représentant un poids moyen de patient en dehors des poids minimum et maximum indiqué par l'utilisateur sont grisées.

Tableau 14 - Aperçu du tableau final édité

Semaine :	du lundi :	Activité Eluée (MBq)	PSMA (Locametz) Poids de programmation pour X patients : 2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	30/12/2024	*3098*					887	830	792	741	704
2	06/01/2025	*3043*					872	815	778	728	692
3	13/01/2025	*2988*				894	856	801	764	715	679
4	20/01/2025	*2935*				878	841	787	750	702	667
5	27/01/2025	*2883*				862	826	773	737	689	655

3. Optimisation économique

Les résultats de l'étude économiques sont présentés dans le Tableau 15. Au total 28 combinaisons de scénarios ont été étudiées.

Chaque colonne représente un scénario d'organisation des synthèses sur la semaine (de 1 à 7). Il y est repris en dessous le nombre de synthèses et le nombre de rinçage de 5 ou 10mL prévu dans les scénarios. Le total du nombre de synthèse annuel (basé sur une année de 52 semaines) est indiqué dans cet en-tête des colonnes.

Chaque ligne représente un scénario de fréquence de changement de générateur (de A à D). Ci-dessous un rappel des différents scénarios A, B, C et D :

Scénarios	Changement de générateur tous les X mois
A	12
B	9
C	6
D	4

Pour chaque combinaison, le Tableau 15 indique la somme de l'activité éluable sur l'année en MBq et le nombre de patients maximal réalisable sur un an. Le coût d'une synthèse est affiché, calculé à partir de la somme des coûts détaillées dans le

Tableau 4. Le coût annuel des rinçages sachant que les rinçages 5 ou 10 mL coûtent respectivement 28,04 € et 33,34 €. A partir de ces coûts, le coût par synthèse (prenant en compte les rinçages lissés sur toutes les synthèses) est recalculé. Enfin, le coût est ramené au MBq pour obtenir le coût de production du MBq.

Tableau 15 - Coûts du MBq pour chaque combinaison de scénarios

Scénario	Options :	1	2	3	4	5	6	7
	Nombre de synthèse hebdomadaire	1	6	10	2	2	4	4
	Nombre de rinçage hebdomadaire 10 mL	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**
	Nombre de rinçage hebdomadaire 5 mL	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**
	Nombre de synthèse annuel	52	312	520	104	104	208	208
A	Activité éluée utilisable sur l'année (MBq)	35598	209291	338542	71014	71105	141847	135939
	Nombre de patients maximum annuel	164	962	1557	327	327	652	625
	Coût d'une synthèse	3 307,18 €	1 694,21 €	1 565,17 €	2 339,40 €	2 339,40 €	1 855,51 €	1 855,50 €
	Coût annuel des rinçages	1 733,67 €	10 402,05 €	17 336,75 €	3 467,35 €	6 384,02 €	6 934,70 €	6 934,70 €
	Coût d'une synthèse (avec rinçages)	3 340,52 €	1 727,55 €	1 598,51 €	2 372,74 €	2 400,78 €	1 888,85 €	1 888,84 €
	Coût du MBq	**4,88 €**	**2,58 €**	**2,46 €**	**3,47 €**	**3,51 €**	**2,77 €**	**2,89 €**
B	Activité éluée utilisable sur l'année (MBq)	45678	266549	431283	90714	90830	180786	173647
	Nombre de patients maximum annuel	210	1226	1983	417	418	831	798
	Coût d'une synthèse	3 828,99 €	1 844,76 €	1 686,01 €	2 638,45 €	2 638,45 €	2 043,19 €	2 043,17 €
	Coût annuel des rinçages	1 733,67 €	10 402,05 €	17 336,75 €	3 467,35 €	6 384,02 €	6 934,70 €	6 934,70 €
	Coût d'une synthèse (avec rinçages)	3 862,33 €	1 878,10 €	1 719,35 €	2 671,79 €	2 699,83 €	2 076,53 €	2 076,51 €
	Coût du MBq	**4,40 €**	**2,20 €**	**2,07 €**	**3,06 €**	**3,09 €**	**2,39 €**	**2,49 €**
C	Activité éluée utilisable sur l'année (MBq)	57482	337948	546654	114669	114816	229044	219504
	Nombre de patients maximum annuel	264	1554	2513	527	528	1053	1009
	Coût d'une synthèse	4 809,80 €	2 071,83 €	1 852,78 €	3 167,02 €	3 167,02 €	2 345,63 €	2 345,61 €
	Coût annuel des rinçages	1 733,67 €	10 402,05 €	17 336,75 €	3 467,35 €	6 384,02 €	6 934,70 €	6 934,70 €
	Coût d'une synthèse (avec rinçages)	4 843,14 €	2 105,17 €	1 886,12 €	3 200,36 €	3 228,40 €	2 378,97 €	2 378,95 €
	Coût du MBq	**4,38 €**	**1,94 €**	**1,79 €**	**2,90 €**	**2,92 €**	**2,16 €**	**2,25 €**
D	Activité éluée utilisable sur l'année (MBq)	81247	478807	774331	162369	162286	324323	310256
	Nombre de patients maximum annuel	374	2201	3560	747	746	1491	1427
	Coût d'une synthèse	6 159,98 €	2 297,52 €	1 987,95 €	3 842,20 €	3 842,20 €	2 683,31 €	2 683,28 €
	Coût annuel des rinçages	1 733,67 €	10 402,05 €	17 336,75 €	3 467,35 €	6 384,02 €	6 934,70 €	6 934,70 €
	Coût d'une synthèse (avec rinçages)	6 193,32 €	2 330,86 €	2 021,29 €	3 875,54 €	3 903,58 €	2 716,65 €	2 716,62 €
	Coût du MBq	**3,96 €**	**1,52 €**	**1,36 €**	**2,48 €**	**2,50 €**	**1,74 €**	**1,82 €**

Les scénarios 4 et 5 se différenciaient par l'organisation des 2 synthèses hebdomadaires. Le scénario 4 enchaine les 2 synthèses sur 2 jours consécutifs et nécessite par conséquent qu'un seul rinçage par 10 mL d'HCl. Le scénario 5 séparait les 2 synthèses en 2 sessions d'un jour séparé d'un jour de pose, imposant donc 2 rinçages : un de 10 mL et un le jour de pause par 5 mL d'HCl. Les RCP des générateurs recommandent un rinçage par 10 mL d'HCl si le générateur n'a pas été élué dans les dernières 72h, mais le CHU de Lille réalise des rinçages de 10 mL dès 48h sans élution. Les coûts de production du MBq dans ces 2 scénarios sont représentés en Figure 14.

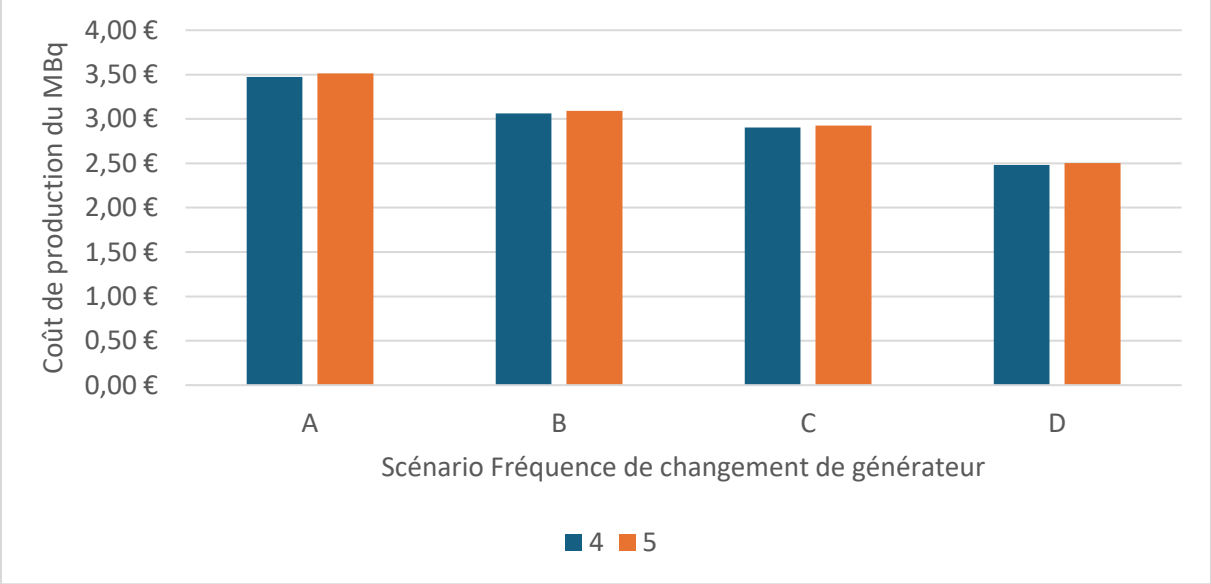


Figure 14 - Coût de production du MBq selon la fréquence de changement du générateur : comparaison des scénarios 4 et 5

Les scénarios 6 et 7 se différenciaient par l'organisation des 4 synthèses hebdomadaires. Le scénario 6 répartissait les 4 synthèses sur 4 jours consécutifs. Le scénario 7 groupait les 4 synthèses en 2 jours avec 2 synthèses espacées de 4 heures par jour. Les coûts de production du MBq dans ces 2 scénarios sont représentés en Figure 14.

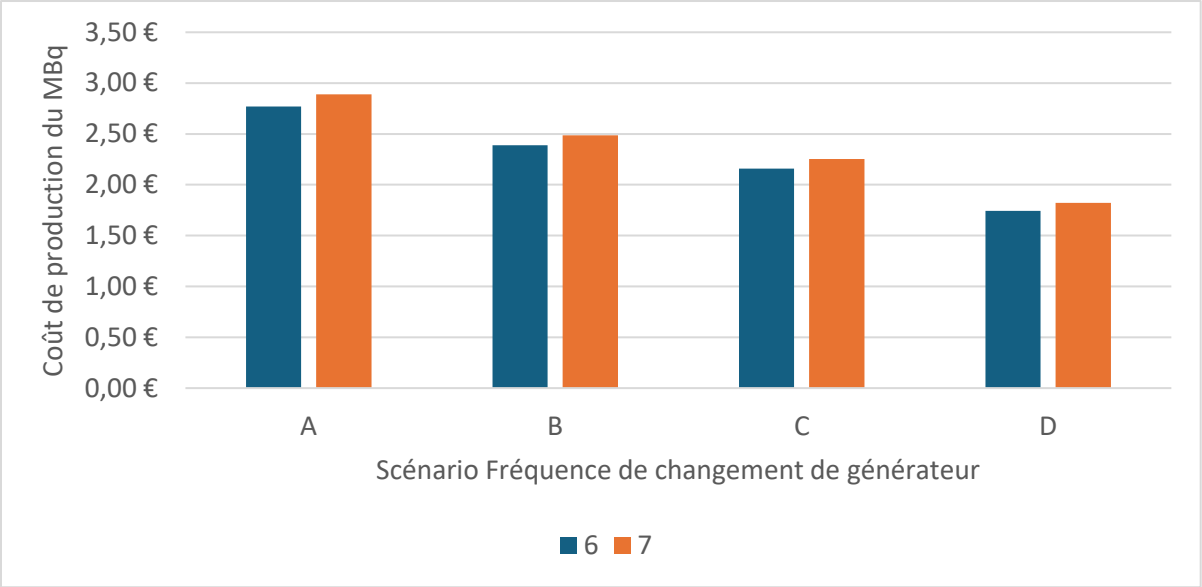


Figure 15 - Coût de production du MBq selon la fréquence de changement du générateur : comparaison des scénarios 6 et 7

Les scénarios 5 et 7 ont été exclus des représentations par la suite puisque leur organisation différait du schéma des autres scénarios : 1 élution par jour jusqu'à 5 élutions et élutions sur des jours consécutifs. La Figure 16 représente le coût de production du MBq en fonction du nombre de synthèse par semaine pour chaque scénario de fréquence de changement de générateur (A à D).

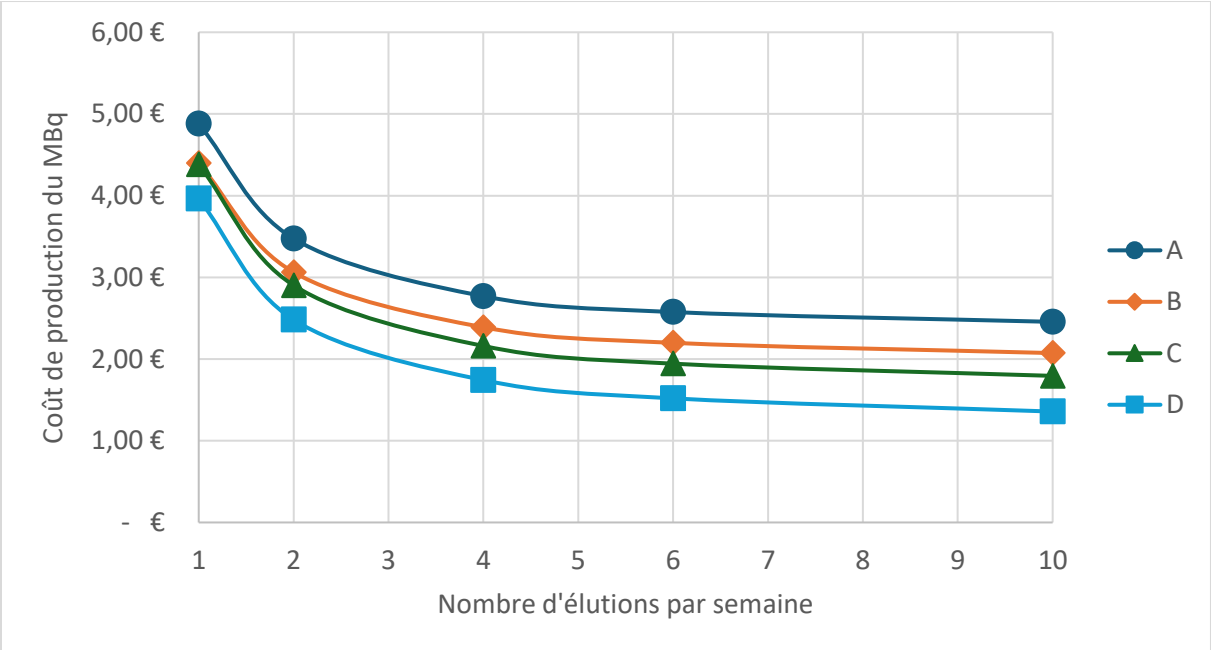


Figure 16 - Coût de production du MBq en fonction du nombre de synthèse par semaine et de la fréquence de changement du générateur

Les coûts sont représentés en fonction du nombre maximal de patients annuel pour les quatre scénarios de fréquence de changement du générateur (A à D) en Figure 17. Les chiffres à côté des symboles indiquent le nombre de synthèse hebdomadaire.

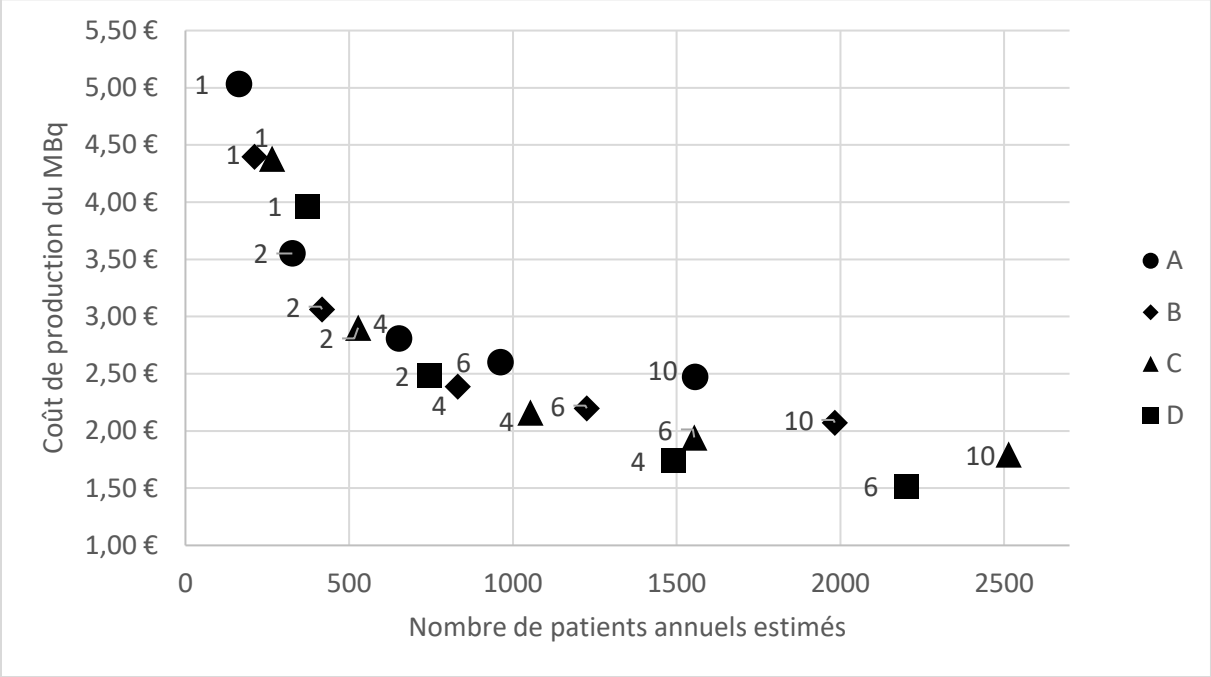


Figure 17 - Coût de production du MBq selon le nombre de patients maximal annuel estimé en fonction du nombre de synthèses par semaine et de la fréquence de changement du générateur

4. Analyse rétrospective

L'analyse rétrospective des examens galliés a été menée dans les 2 centres hospitaliers des Hauts-de-France les proposant : le CHU de Lille depuis avril 2019 et le CH de Valenciennes depuis mai 2023. Ce travail a analysé 1886 synthèses (1668 au CHU de Lille et 218 au CH de Valenciennes) soit 6837 patients injectés (6051 au CHU de Lille et 786 au CH de Valenciennes).

Parmi l'ensemble des synthèses, 1243 étaient des DOTATOC (66%) et 636 des PSMA (33%) dont 319 PSMA-11 (en AAC) et 317 PSMA Locametz®. Cela représente 4693 patients DOTATOC (69%) et 2144 patients PSMA (31%) dont 812 au PSMA-11 et 1332 au PSMA Locametz®.

Différents graphiques ont été réalisés pour représenter les examens réalisés mois par mois. Sur ces figures apparaissent également des dates marquantes représentées par différents symboles indiqués ci-dessous.

Dates marquantes :

× nouveaux générateurs CHU de Lille
◆ nouveaux générateurs CH Valenciennes
1 AMM PYLCLARI (^{18}F-PSMA)
2 AMM RADELUMIN (^{18}F-PSMA-1007)
✦ Ajout d'une 2ème caméra TEP CHU de Lille
★ Changement d'une caméra TEP CHU de Lille

Les histogrammes illustrent d'abord les données DOTATOC (Figure 18, Figure 19 et Figure 20), puis les données PSMA (Figure 21, Figure 22 et Figure 23), les données totales en séparant par centres (Figure 24, Figure 25 et Figure 26), et en séparant par MRP (Figure 27, Figure 28 et Figure 29). Pour chaque thématiques 3 graphiques sont présentés : le premier pour le nombre de synthèses, le deuxième pour le nombre de patients et le dernier pour le nombre de patients réalisés par synthèse (moyenne mensuelle).

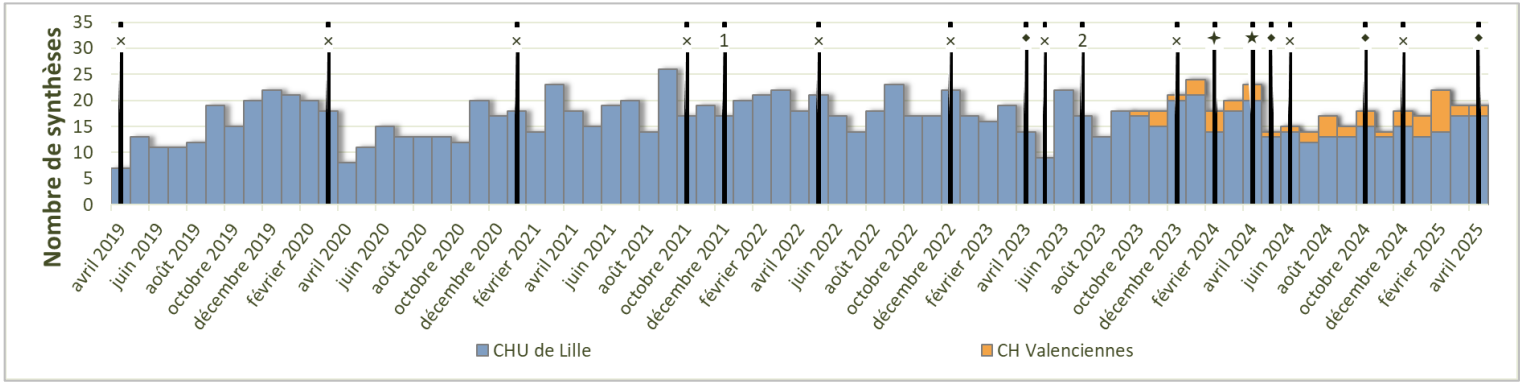


Figure 18 - Nombre de synthèses de ^{68}Ga-DOTATOC par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes

On observe une augmentation du nombre de synthèses^{68}Ga-DOTATOC mensuelles avant les changements de générateurs même si la tendance générale semble stable. L'activité du CH de Valenciennes reste négligeable.

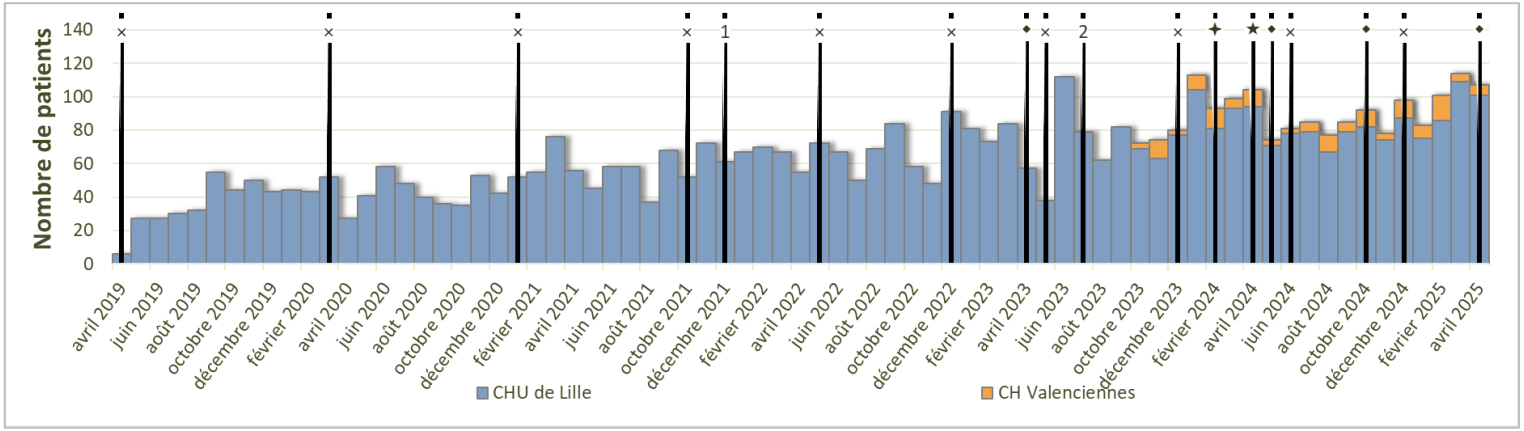


Figure 19 - Nombre de patients ^{68}Ga-DOTATOC par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes

On observe une tendance à l'augmentation du nombre de patients ^{68}Ga-DOTATOC mensuels. L'activité du CH de Valenciennes reste négligeable.

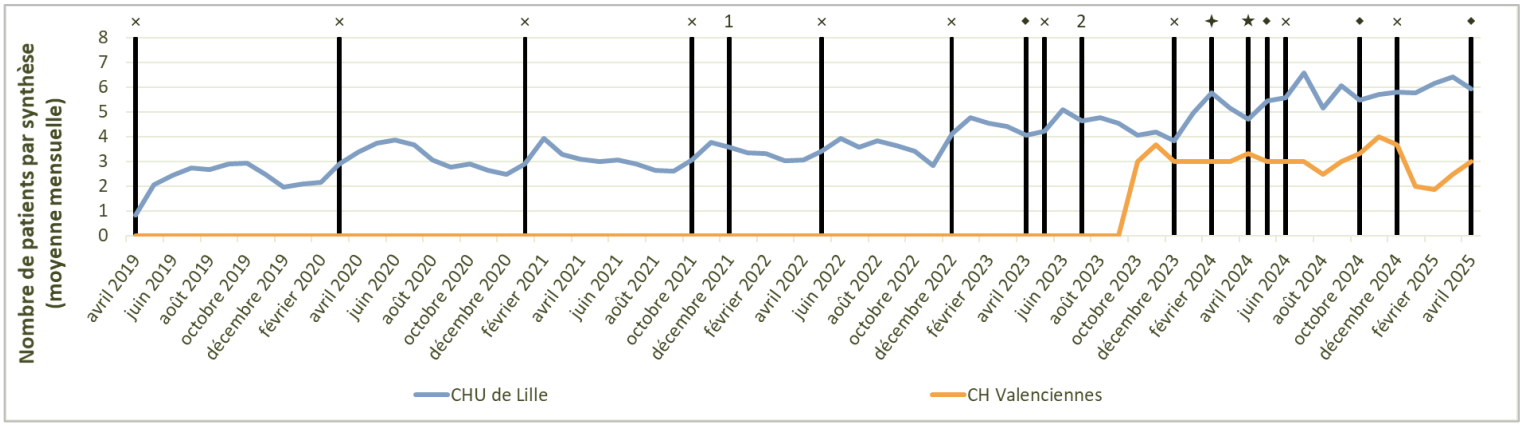


Figure 20 - Nombre de patients par synthèse de ^{68}Ga-DOTATOC par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes

Une tendance générale à l'augmentation du nombre de patients par synthèse ^{68}Ga-DOTATOC au CHU de Lille. Contrairement au CH de Valenciennes qui reste stable et inférieur en nombre de patients par synthèse ^{68}Ga-DOTATOC. Il semble que le nombre de patients par synthèse diminue entre chaque changement de générateurs.

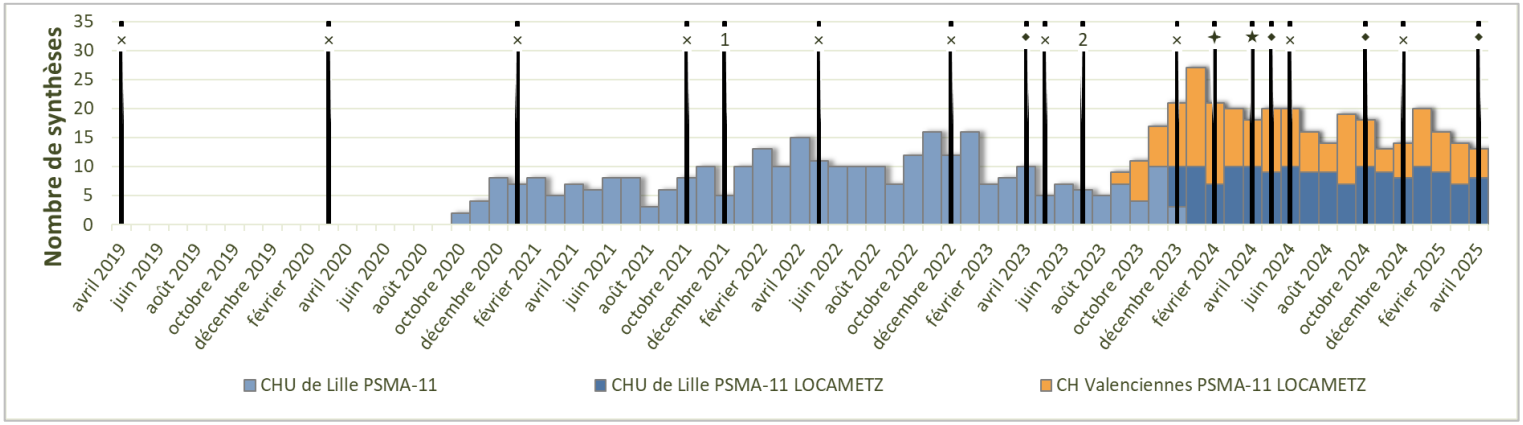


Figure 21 - Nombre de synthèses de 68Ga-PSMA par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes

On observe une augmentation du nombre de synthèses ^{68}Ga-PSMA mensuelles avant les changements de générateurs même si la tendance générale semble stable au CHU de Lille. L'activité du CH de Valenciennes semble s'ajouter à celle du CHU de Lille et non la partager.

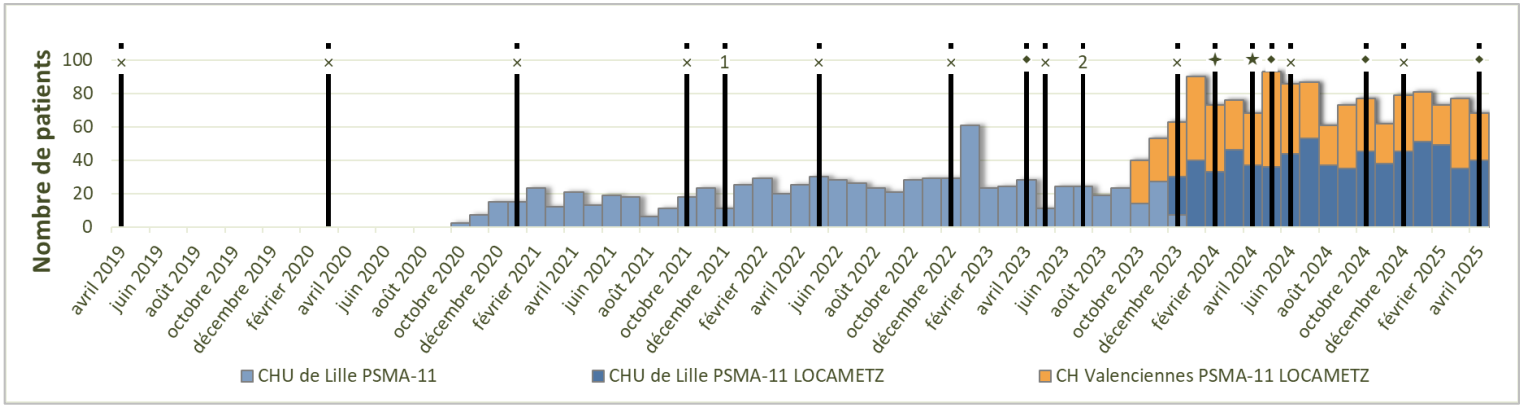


Figure 22 - Nombre de patients 68Ga-PSMA par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes

La tendance générale du nombre de patients ^{68}Ga-PSMA semble stable au CHU de Lille. L'activité du CH de Valenciennes semble s'ajouter à celle du CHU de Lille et non la partager.

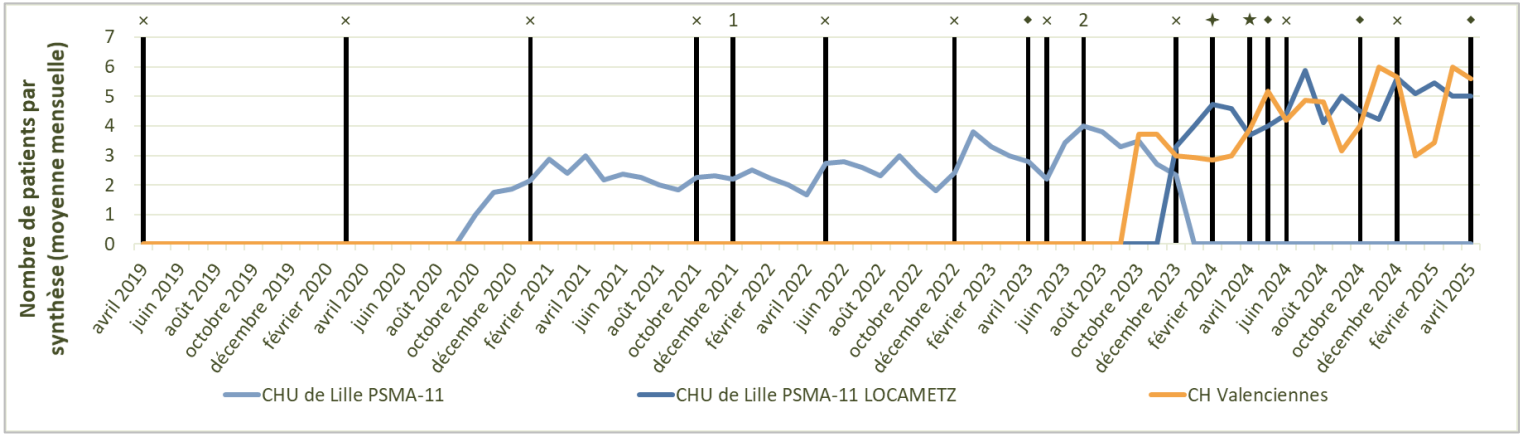


Figure 23 - Nombre de patients par synthèse de 68Ga-PSMA par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes

Une tendance générale à l'augmentation du nombre de patients par synthèse ^{68}Ga-PSMA dans les 2 centres. Il semble que le nombre de patients par synthèse diminue entre chaque changement de générateurs.

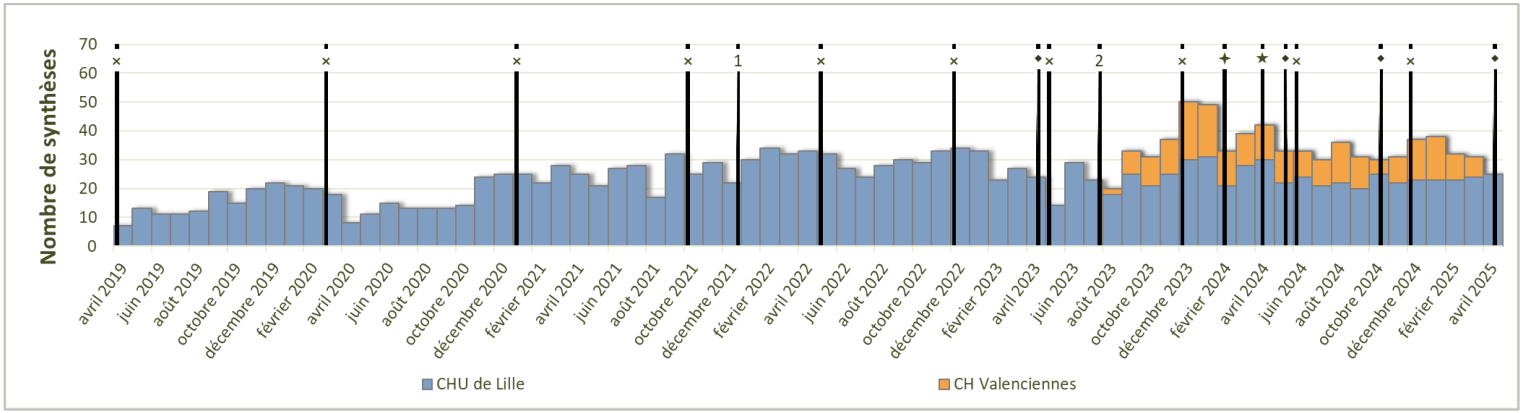


Figure 24 - Nombre de synthèses de Gallium-68 par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes

On observe une augmentation du nombre de synthèses Gallium-68 mensuelles avant les changements de générateurs même si la tendance générale semble stable au CHU de Lille depuis quelques années. L'activité du CH de Valenciennes semble s'ajouter à celle du CHU de Lille et non la partager.

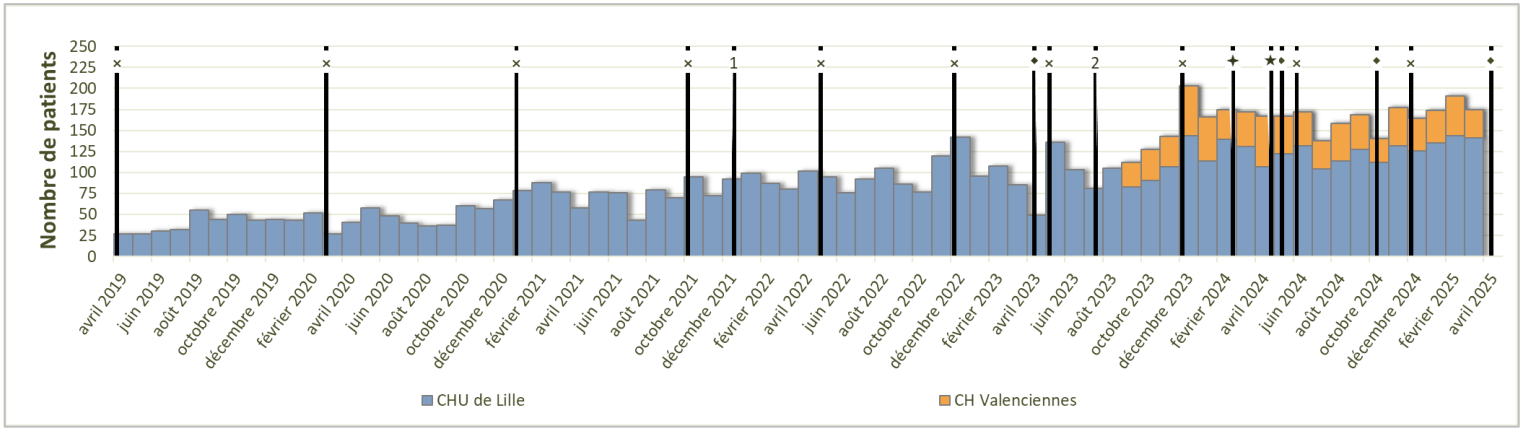


Figure 25 - Nombre de patients de Gallium-68 par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes

La tendance générale du nombre de patients Gallium-68 semble augmenter au CHU de Lille et également au total des 2 centres.

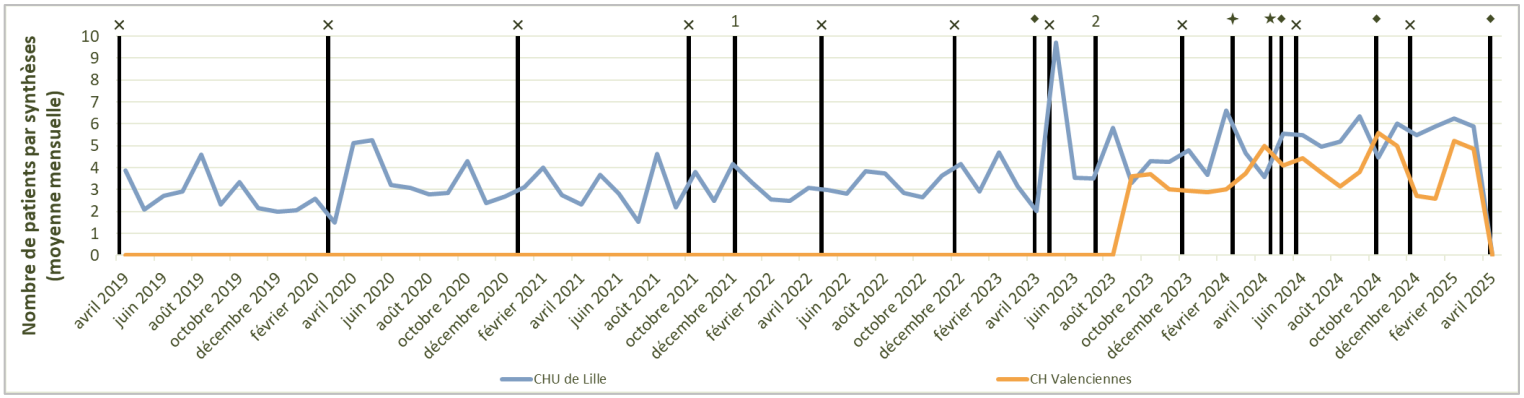


Figure 26 - Nombre de patients par synthèse de Gallium-68 par mois au CHU de Lille et au CH de Valenciennes, et dates marquantes

On observe une tendance générale plutôt stable du nombre de patients par synthèse Gallium-68 dans les 2 centres avec tout de même une légère augmentation au CHU de Lille depuis l'été 2023.

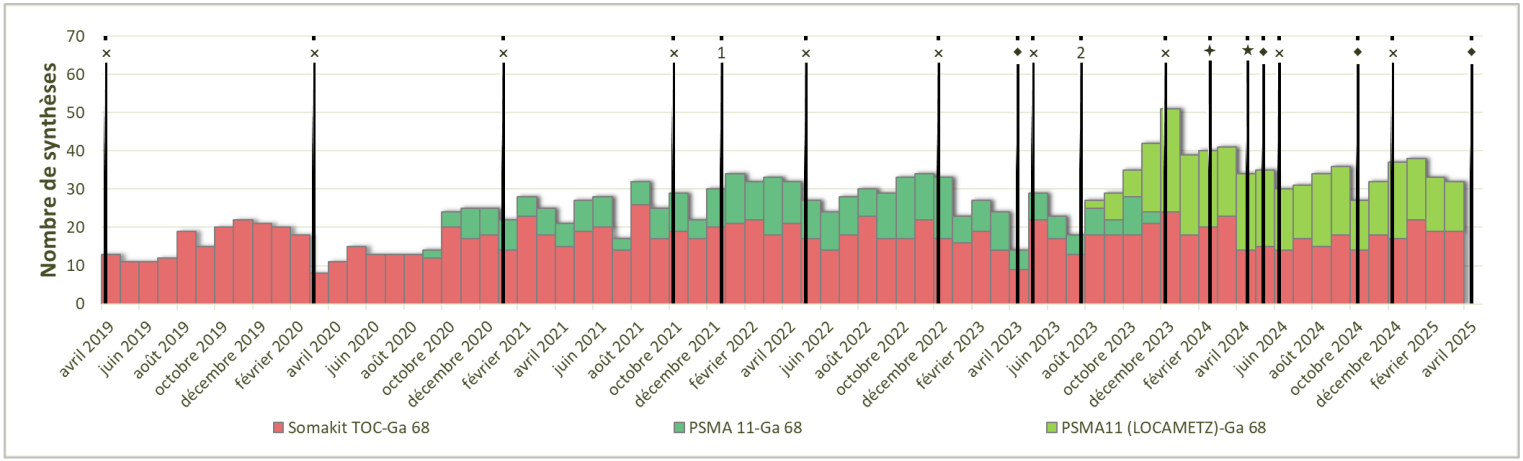


Figure 27 - Nombre de synthèses de Gallium-68 par MRP par mois dans les Hauts-de-France, et dates marquantes

Le nombre de synthèses mensuelles avant les changements de générateurs même si la tendance générale semble stable pour le ^{68}Ga-DOTATOC. En revanche on observe une augmentation des synthèses de ^{68}Ga-PSMA depuis la commercialisation du Locametz®.

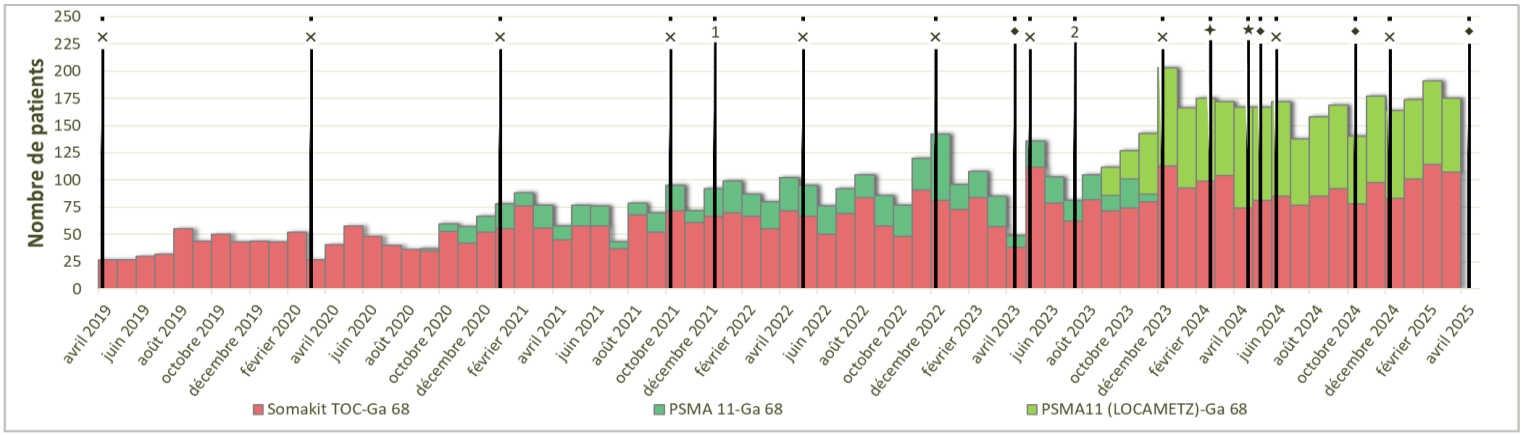


Figure 28 - Nombre de patients Gallium-68 par MRP par mois dans les Hauts-de-France, et dates marquantes

La tendance générale du nombre de patients Gallium-68 semble augmenter pour le ^{68}Ga-DOTATOC comme pour le ^{68}Ga-PSMA.

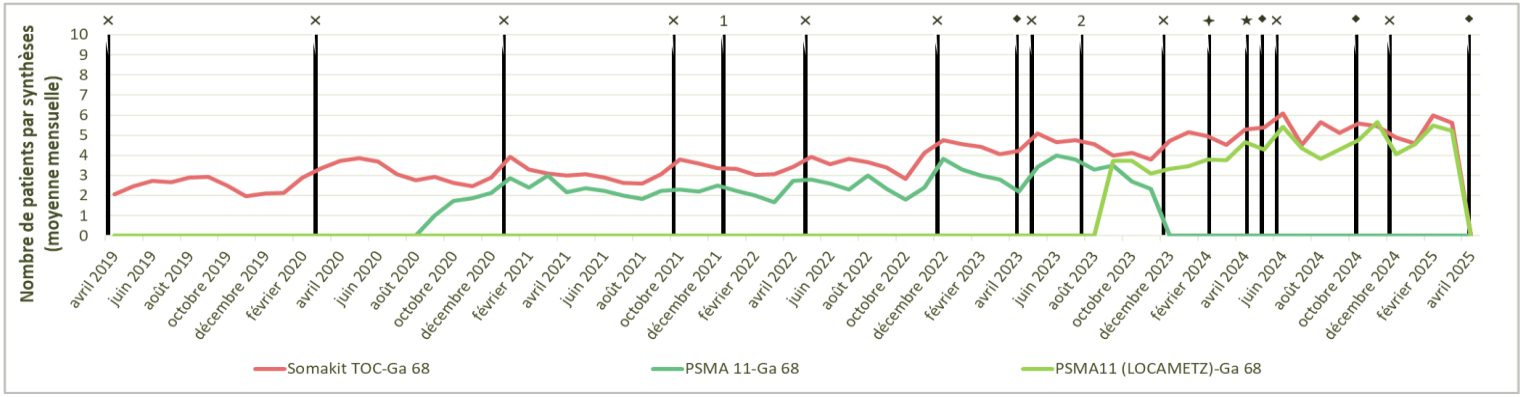


Figure 29 - Nombre de patients par synthèse de Gallium-68 par MRP par mois dans les Hauts-de-France, et dates marquantes

On observe une tendance générale à l'augmentation du nombre de patients par synthèse pour le ^{68}Ga-DOTATOC comme pour le ^{68}Ga-PSMA. Le nombre de patients par synthèse de ^{68}Ga-DOTATOC semble légèrement plus élevé que pour les synthèses de ^{68}Ga-PSMA .

Enfin, pour les patients injectés au Gallium-68 au CHU de Lille, leurs origines ont été étudiées afin de connaître le bassin de population drainé par le centre pour cette activité.

Sur les 6051 patients concernés, 99% venaient des Hauts-de-France (90% du Nord-Pas-de-Calais et 9% de Picardie), Figure 30.

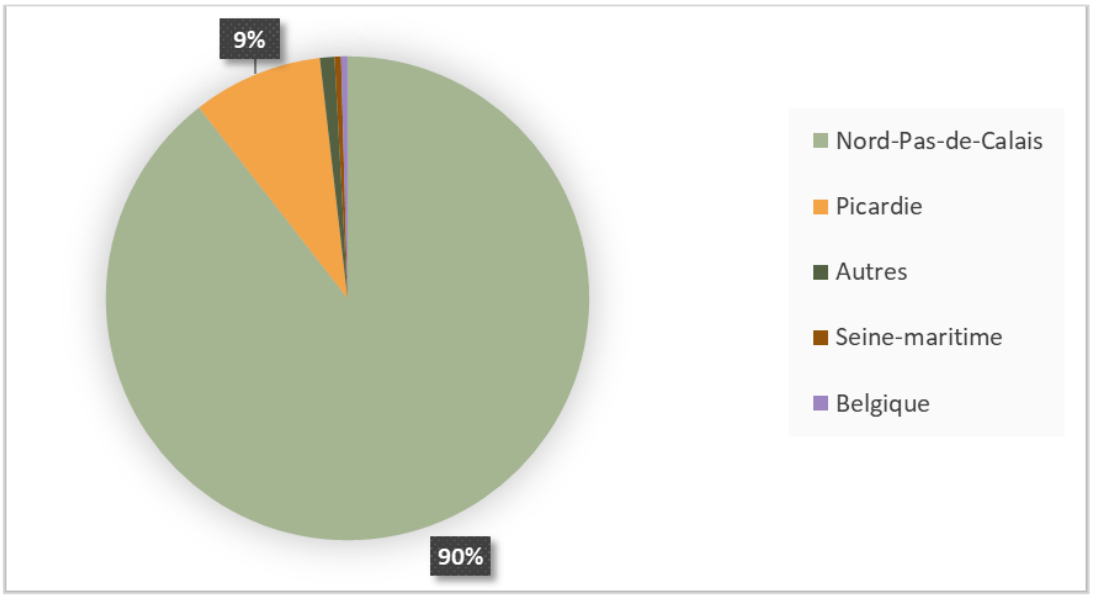


Figure 30 - Répartition des régions d'origine des patients ayant réalisé un examen au Gallium-68 au CHU de Lille

La répartition géographique des 99% des patients d'origine des Hauts-de-France est illustrée sur la carte en Figure 31.

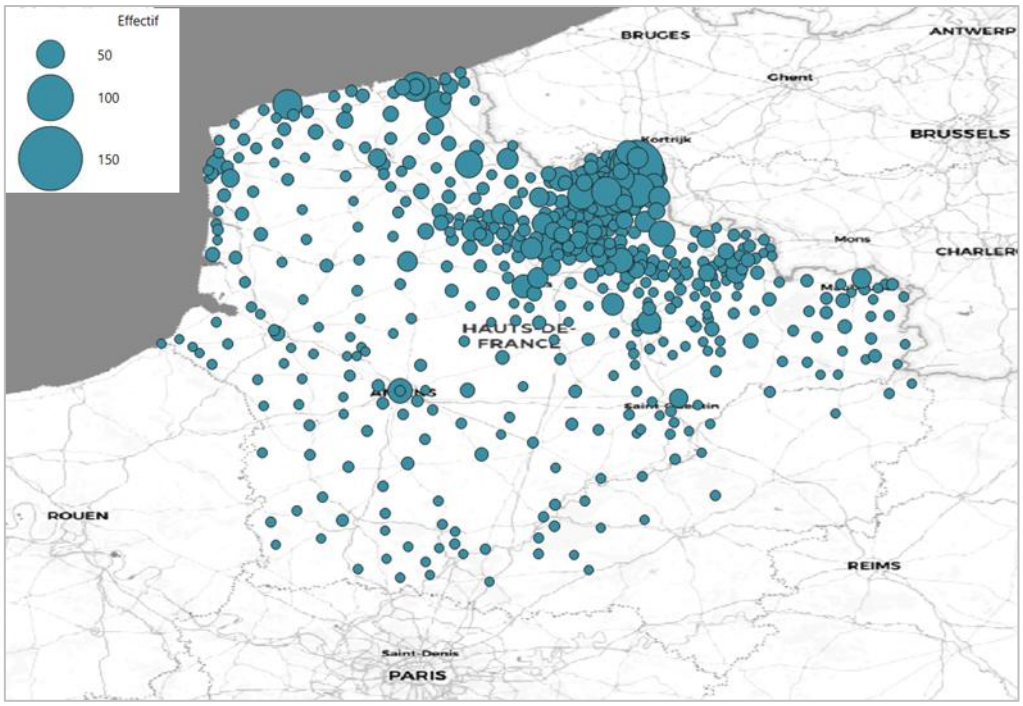


Figure 31 - Carte des Hauts-de-France représentant l'origine des patients ayant passé un examen au Gallium-68 au CHU de Lille

Discussion

1. Forces et limites de l'étude

L'absence d'analyse statistiques ne permet pas de valider la significativité des tendances observées. Toutefois, les écarts décrits soulèvent des axes d'optimisation et des questionnements importants.

a. Optimisation pratique

Les résultats sont conformes à la Pharmacopée Européenne V11.8, quel que soit la position du générateur : à l'endroit, à l'envers ou sur le côté ; mais également selon les différentes configurations multi-générateurs : en parallèle ou en série. Aucune publication n'est retrouvée dans la littérature sur l'utilisation en série de 2 générateurs. En revanche plusieurs parlent d'élution en parallèle, en comparant notamment les méthodes de concentration de l'élution par fractionnement ou purification (16). Seuls les dosages de métaux ne sont pas interprétables et les rendements d'élutions en série et en parallèle posent question.

1. Dosage de métaux ininterprétables

Les résultats des dosages des métaux sont très hétérogènes. Les blancs sont parfois plus hauts que les échantillons. Ces données suggèrent une contamination liée au contenant.

Pourtant, dans la littérature peu de contaminations métalliques sont relevées (16,17). Un article évoque tout de même la problématique et suggère des méthodes de séparation métallique avant les radiomarquages (19). Les sources des contaminations peuvent provenir de plusieurs origines : de la synthèse du Germanium-68, des étapes de purifications, de la matrice de la colonne ou encore du matériel utilisé (20).

En effet les flacons d'élutions utilisés sont en verre qui peut être poreux. Ils comportent un sertissage métallique et un septum en caoutchouc pouvant relarguer des métaux. De plus, les échantillons étaient stockés plusieurs jours voire quelques semaines avant d'être dosés par le laboratoire de toxicologie, pour des raisons de radioprotection et d'organisation.

Pour approfondir cette hypothèse, une nouvelle élution de Gallium-68 de 10mL a été faite et repartie dans différents contenants : 3 flacons d'élutions en verres (identiques à ceux utilisés pour l'étude) et 3 tubes plastiques avec bouchons plastiques (utilisés en routines par le laboratoire de toxicologique pour les dosages de métaux). En parallèle, un blanc dans chaque contenant a été réalisé avec de l'HCl à 0,1 M. Ces échantillons ont été dosé à 2 reprises à J0 et J17 pour apprécier une éventuelle contamination par relargage de métaux lié au temps. Plusieurs métaux ont été testés par ICP-MS par le laboratoire de toxicologie du CHU de Lille.

Les résultats de ce test sont en Tableau 16.

Tableau 16 – Comparaison des dosages de métaux dans des contenants en verre ou en plastique

Jour d'analyse	Echantillon	As	Cd	Cr	Co	Cu	Sn	Mn	Ni	Pb	Se	Ti	V	ZN (naturel, non généré par Ge/Ga/Zn)	ZN68 (généré)*	Fe
Limite de quantification		0,2	0,2	0,25	0,2	2	0,2	0,2	0,5	0,2	5	4	0,1	20	3,7	200 ?
J0	FLACON BLANC	0,59	1,41	3,9	0,65	4,7	<0,20	2,45	-	3,35	<5	9	28,05	122770	<3,7	71
	FLACON F1	0,55	1,33	6,13	0,74	2,9	<0,20	2,36	-	6,89	<5	53,2	24,56	110160	<3,7	109
	FLACON F2	0,57	1,33	11,06	0,94	5,1	<0,20	4,17	-	7,39	<5	53,7	23,4	115820	<3,7	314
	FLACON F3	0,58	1,21	5,86	0,66	3	<0,20	2,22	-	7,27	<5	50,5	31,13	137950	<3,7	68
	TUBE BLANC	0,21	<0,20	<0,25	<0,20	<2	<0,20	1	-	<0,20	<5	0,6	0,26	90	<3,7	0
	TUBE T1	0,23	<0,20	3,56	<0,20	<2	<0,20	1,47	-	16,15	<5	49,8	0,26	60	<3,7	75
	TUBE T2	0,25	<0,20	4,04	<0,20	<2	<0,20	1,79	-	8,1	<5	45,4	0,26	50	<3,7	89
	TUBE T3	0,21	<0,20	1,06	<0,20	<2	<0,20	0,69	-	11,4	<5	45,6	0,25	50	<3,7	33
J17	FLACON BLANC	0,98	3,83	8,26	1,38	8	<0,20	3,92	8,19	7,03	<5	17,3	73,1	369200	<3,7	63
	FLACON F1	0,62	1,79	6,99	0,77	4,5	<0,20	2,74	6,66	7,44	<5	52,2	31,87	166640	<3,7	77
	FLACON F2	0,53	1,52	10,9	1,02	5,5	<0,20	2,93	13,63	9,3	<5	52,2	26,25	149630	<3,7	85
	FLACON F3	0,69	1,63	6,77	0,74	5,7	<0,20	2,62	5,53	8,6	<5	52,3	42,36	203570	<3,7	56
	TUBE BLANC	0,33	<0,20	<0,25	<0,20	<2	<0,20	1,14	0,85	0,22	<5	0,4	0,31	130	<3,7	0
	TUBE T1	0,28	<0,20	3,7	<0,20	<2	<0,20	1,2	2,96	17,52	<5	42,1	0,34	300	<3,7	74
	TUBE T2	0,29	<0,20	4,44	<0,20	<2	<0,20	2,18	4,38	13,22	<5	45,4	0,32	70	<3,7	97
	TUBE T3	0,26	<0,20	1,21	<0,20	<2	<0,20	0,58	1,32	12,81	<5	48,3	0,3	100	<3,7	16

Unité = µg/L

Ces résultats confirment une contamination liée au contenant puisque les résultats dans les flacons en verre restent hétérogènes contrairement aux dosages dans les tubes plastiques qui ont l'air plus régulier, avec des blancs proches de 0 ou de la limite de quantification. Il semble également y avoir une contamination au fil du temps dans les flacons en verre puisque les résultats à J17 paraissent plus élevés qu'à J0. En revanche, les résultats dans les tubes plastiques restent plutôt stables dans le temps.

Il faudrait refaire les expériences avec des échantillons dans les tubes plastiques pour avoir des résultats de dosages de métaux interprétables. Même si les résultats actuels, rapportés à une activité maximale en fin de vie d'un générateur de 350 MBq et malgré les contaminations, restent inférieurs au seuil de la Pharmacopée Européenne de 10 µg/GBq. Ces résultats soulignent l'importance de la qualité du verre des flacons d'élution, puisqu'une contamination métallique lors d'un radiomarquage pourrait altérer le processus.

2. Rendements différents selon la configuration série et parallèle.

Une différence de rendement semble se dessiner en comparant les configurations d'utilisation multi-générateur en parallèle et en série. Les résultats suggèrent un rendement plus faible pour les élutions en série que pour les élutions en parallèle. Pourtant, l'élution en série de principe récupère l'entièreté des activités disponibles dans les 2 générateurs, contrairement à l'élution en parallèle qui fractionne les 10 mL pour ne récupérer que les 5 mL les plus concentrés. Avec l'élution en parallèle, une partie de l'activité, même si c'est la plus faible, est rejetée(21). Il est possible que le fait de faire passer de l'HCl ayant déjà élué un générateur dans un générateur suivant empêche une élution complète, ou bien que du Gallium-68 élué du premier générateur se dépose dans le suivant. Il se pourrait également que cette différence soit liée à une perte due au volume mort trop important de la tubulure joignant les 2 générateurs. Des tests pourraient être faits sur l'élution en série avec différents prélèvements entre les générateurs et en sortie des 2 générateurs pourraient éclaircir ces hypothèses.

b. Optimisation organisationnelle

Aucune proposition d'organisation des patients Gallium-68 n'a été retrouvé dans la littérature. Pourtant certains articles expriment le besoin d'une organisation pointilleuse dans les services de médecine nucléaire comme cet article qui à mis en place un logiciel de gestion de l'activité du service (22). Le logiciel proposé dans cet article ne propose pas de module de programmation des patients.

Concernant le travail mené, le fichier d'édition de l'aide à l'optimisation de la programmation est fonctionnel et permet d'optimiser au mieux les rendez-vous des patients selon leur poids.

Il faudrait étudier l'impact de l'utilisation de ce fichier en comparant avant et après mise en place. Il serait possible d'analyser le nombre de patients réalisé par synthèse ou le nombre de MBq utilisé sur le nombre de MBq produit avant et après mise en place de l'optimisation. Un tableau d'optimisation de programmation était déjà en place au CHU de Lille donc l'impact observé serait sans doute moindre. En revanche le mettre en place dans un autre CH comme à Valenciennes permettrait de réellement observer l'utilité d'un tel outil.

Un suivi des anomalies liées à la programmation des examens Gallium-68 recensant les pertes d'activité dues à un sous-remplissage des vacations ou à l'inverse l'activité manquantes pour les derniers patients lorsque la vacation est sur-remplie pourrait être mis en place. Ce suivi permettrait de réaliser des études comparatives avant et après mise en place de l'optimisation mais également d'ajuster les paramètres du fichier d'édition de l'aide à la programmation comme le pourcentage de pertes.

c. Optimisation économique

Les résultats de l'étude de coût montrent qu'augmenter la fréquence de changement du générateur et le nombre de synthèses hebdomadaires diminue le coût du MBq, à condition d'utiliser cette activité avec suffisamment de patients. Ce qui est également souligné dans la littérature (23). C'est pour cela que notre étude propose une suggestion d'organisation de ces 2 paramètres en fonction des besoins du service en termes de nombre de patients annuels pour limiter le coût du MBq. En effet les coûts

proposés dans ces simulations ne sont valables que si l'activité éluée est utilisée au maximum.

Peu d'études économiques sur le coût de production sont retrouvées dans la littérature. Une équipe australienne a réalisé une étude de *microcosting* sur plusieurs centres australiens. Les coûts pris en compte étaient plus larges avec notamment l'amortissement de l'équipement d'acquisition puisqu'ils évaluaient le coût d'un examen PSMA au sens large (24), contrairement à notre étude qui se focalise sur la production en radiopharmacie. D'autres articles proposent des alternatives moins couteuses pour obtenir du Gallium-68 par cyclotron (25), ou bien comparent les coûts du ^{68}Ga-PSMA à ceux du ^{18}F-PSMA (26). Il en ressort que la production par cyclotron peut être plus rentable selon le nombre d'examens réalisés, à condition qu'un cyclotron produisant du Gallium-68 soit présent à proximité du centre, en revanche le ^{68}Ga-PSMA reste plus avantageux financièrement que le 18F-PSMA dans la majorité des cas étudiés.

Dans notre étude, les synthèses espacées de plus de 24h et imposant un rinçage supplémentaire ne paraissent que peut influencer le coût de production du MBq. De même que le groupement des synthèses à 2 par jour ne le modifie que peu, il augmente légèrement puisque pour les mêmes coûts la production en nombre de MBq est légèrement inférieure.

L'utilisation multi-générateurs peut être plus intéressante si elle permet de diminuer le nombre de synthèse pour réaliser le même nombre de patients annuel. En effet le nombre de patients par synthèse sera augmenté puisque l'activité disponible sera plus importante.

L'organisation des synthèses plus ou moins groupé sur une journée produit légèrement moins de MBq donc le coût de production est légèrement plus élevé. Mais cela peut avantager l'équipe sur le temps d'occupation du radiopharmacien réparti en une tranche de plusieurs heures ou une heure chaque jour. Grouper les synthèses sur une journée peut également permettre de libérer les générateurs pour des activités de recherche sur les autres jours.

Dans cette étude certaines données ont dû être fixée comme le nombre de synthèses possibles dans la journée et la semaine, la méthodologie d'utilisation multi-générateurs

en parallèle avec élution fractionnée, la proportion d'examens PSMA et DOTATOC… D'autres centres qui voudraient s'inspirer de ces données pourraient ne pas retrouver les mêmes tendances si leurs habitudes diffèrent.

Pour le CHU de Lille, réalisant environ 1400 patients par an (de mai 2024 à avril 2025), l'organisation la moins couteuse selon cette étude économique pourrait être un changement de générateur tous les 4 mois avec 4 synthèses par semaine (Prix du MBq de Gallium-68 : 1,74€) ou bien de changer de générateur tous les 6 mois en réalisant 6 synthèses par semaine (Prix du MBq de Gallium-68 : 1,94 €). Cette deuxième organisation est celle en place actuellement. Pour réduire encore plus les coûts, il pourrait être envisagé de conserver la même cassette pour les synthèses de la journée en groupant les 4 synthèses sur 2 jours, ce qui permettrait aussi de grouper le temps radiopharmacien sur seulement 2 jours et donc le libérer sur d'autres tâches le reste de la semaine.

d. Analyse rétrospective

Cette analyse rétrospective a l'avantage de considérer un grand nombre de patients et de synthèses sur une région entière et depuis le début des examens au Gallium-68. Elle permet donc d'apprécier l'évolution des besoins pour ces examens dans les Hauts-de-France.

La tendance montre une augmentation du nombre de patients mensuels depuis le début, qui peut traduire une augmentation des besoins de la population, peut-être corrélée à une extension des indications. L'augmentation du nombre de patients mensuels peut aussi être expliquée par l'amélioration de nos performances, réalisant plus de patients par synthèse avec plus de générateurs et plus de caméras TEP.

Le nombre de synthèses en revanche parait plutôt stable. Ceci peut s'expliquer par l'augmentation du nombre de patients par synthèse notamment depuis le rapprochement des changements de générateurs courant 2022 avec l'utilisation multi-générateurs qui a suivie. Mais également par le changement de caméra TEP et l'acquisition d'une seconde au CHU de Lille en 2024 qui ont permis de réaliser plus de patients par synthèse.

Cette augmentation de besoins en nombre de patients, est fortement liée à une explosion de patients PSMA depuis la commercialisation du Locametz®, bien qu'une augmentation des patients DOTATOC semble se dessiner également. En effet, les indications du Locametz® sont plus larges que celles de son prédécesseur le PSMA-11. Mais cette augmentation de patients s'observe aussi depuis l'arrivée du Pluvicto® qui nécessite de réaliser des imageries pré-thérapeutiques.

On observe logiquement une diminution du nombre de patients réalisés entre chaque changement de générateurs.

L'activité DOTATOC reste anecdotique pour le CH de Valenciennes. Ceci explique le nombre de patients par synthèse qui parait inférieur à celui du CHU de Lille puisque les vacations ne sont pas forcément complètes. De plus le CHU de Lille est un centre de référence des traitements des TNE, ce qui explique un afflux de patients plus important.

L'analyse de l'origine des patients ayant passé des examens au Gallium-68 montre une majorité de patients venant des Hauts-de-France ce qui semble logique. Avec une force prédominance pour la métropole Lilloise. La répartition sur le territoire semble homogène ce qui indique que les besoins ne sont pas drainés par d'autres centres. Il aurait été intéressant de comparer la répartition des patients réalisant des imageries au Gallium-68 au CHU de Lille avant et après l'ouverture de l'activité Gallium-68 au CH de Valenciennes pour voir si le bassin Valenciennois était auparavant drainé par le CHU de Lille. Il faudrait également rapporter ces résultats à la densité de population pour mieux se rendre compte de la régularité de la répartition des patients.

2. Mise en perspective

Le Gallium-68 est disponible pour les services de médecine nucléaire depuis plusieurs années maintenant. La mise en place de cette activité reste couteuse et nécessite des aménagements des radiopharmacie. Un article de 2014 offrait une première approche des pré-requis pour débuter une activité Gallium-68 dans de bonnes conditions, présentant les différents générateurs et leur fonctionnement, les différentes méthodes d'élution (fractionnée, pré purification cationique ou anionique), les contrôles qualités

à effectue. Cet article rappelle également les aspects réglementaires et les équipements nécessaires pour débuter une activité au Gallium-68 et évoque quelques aspects pratiques comme la formation du personnel. Il conseille idéalement d'équiper le service de 2 modules de synthèse : un dédié à la routine et l'autre à la recherche évoquant cependant la contrainte d'espace dans l'enceinte accueillant ces modules. (27). En 2022, un autre article énonçait des bonnes pratiques pour l'utilisation du Gallium-68, listant les différents modes de production du Gallium-68 (générateur ou cyclotron) et répertoriant les différents générateurs sur le marché international. Cet article explique les différentes méthodes de radiomarquage au Gallium-68, et évoque l'automatisation ainsi que tous les contrôles qualité nécessaires (19).

Pour augmenter sa productivité, un article a étudié la qualité des élutions d'un générateur de 4,04 GBq (activité à calibration) sur un an (17). Comparé aux générateurs disponibles sur le marché français ayant une calibration de 1,85 GBq, ce générateur donnait en moyenne 30% d'activité supplémentaire malgré un rendement d'élution moyen plus faible (58,3%), autorisant un plus grand nombre de patients par synthèse et réduisant pas la même occasion le coût de production. La qualité semblait similaire sur les paramètres étudiés (PRC, impuretés métalliques, rupture en Germanium-68), il pourrait être intéressant de réaliser une étude de coûts pour évaluer les éventuels avantages financiers si de tels générateurs arrivaient sur le marché français.

Certaines publications proposent des solutions d'optimisation pour produire plus, gagner du temps ou diminuer l'exposition du personnel. On retrouve des suggestions d'automatisation, tout en restant conforme aux BPP (9,19,28). Un article proposait d'optimiser la qualité de l'éluât, par des méthodes de pré-purification afin de diminuer les contaminations métalliques et la rupture en Germanium-68 (29). Ces méthodes de pré-purification ne sont pas utilisée au CHU de Lille car elles modifient le pH de l'éluât et nécessite des optimisations des procédés de synthèse parfois complexes. Un autre suggère de modifier certains paramètres de synthèse (chauffage, temps de repos…) pour gagner du temps et donc de l'activité disponible (30). Ces méthodes modifiant les procédés de synthèse recommandés par les RCP nécessitent une validation de méthode rigoureuse pour prouver leur robustesse et leur reproductibilité.

Une thèse réalisée au CHU de Lille compare pré-purification et fractionnement dans les modèles de double élutions dans le cadre de la mise en place du PSMA-11 (16). Cette thèse réalise également une étude économique mais analyse plutôt la rentabilité de la réalisation d'une synthèse PSMA-11 contrairement à ce travail qui étudie le coût de production du MBq.

De plus les coûts ont évolués pour la production du 68Ga-PSMA depuis la commercialisation du Locametz®, les contrôles qualité HPLC ne sont plus nécessaires, le prix de la trousse n'est plus le même et la méthode de synthèse est simplifiée. Il n'y a par exemple plus besoin de cassette de purification, ni d'étape de chauffage. On gagne ainsi en coût de matériel et en temps radiopharmacien puisque la mise en place est plus rapide.

Conclusion

L'optimisation de l'utilisation des générateurs de gallium-68 constitue un enjeu stratégique pour les services de médecine nucléaire, avec des considérations pratiques, organisationnelles et économiques. Ce travail, mené au sein du service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro du CHU de Lille, avait pour objectif d'identifier et d'évaluer des leviers d'amélioration permettant d'optimiser la production et l'utilisation des générateurs de 68Germanium/68Gallium, tout en assurant la qualité des préparations et en minimisant les coûts.

L'étude pratique a mis en évidence que les positions de générateur et les modes d'élution en série ou en parallèle n'altérait pas la conformité des élutions selon les critères de la Pharmacopée Européenne. Cela permet de maintenir des conditions de travail conformes aux Bonnes Pratiques de Préparation et aux exigences de radioprotection, même dans des espaces restreints.

Sur le plan organisationnel, la mise au point d'un outil de planification intégrant la décroissance radioactive et les caractéristiques d'organisation de service a offert une solution opérationnelle pour optimiser la programmation des injections. Ce dispositif favorise une utilisation plus efficiente de l'activité produite et limite les pertes.

L'analyse économique a démontré que l'adaptation fine de la fréquence de changement des générateurs et du nombre de synthèses hebdomadaires pouvait significativement réduire le coût de production du MBq utile. Elle a également souligné qu'un second générateur ne devient économiquement justifié que dans des conditions bien définies d'activité et d'organisation.

Enfin, l'analyse rétrospective menée à l'échelle régionale a permis de documenter l'évolution de l'activité gallium-68 dans les Hauts-de-France, mettant en évidence une croissance continue des indications et un élargissement de l'offre, notamment avec l'arrivée du CH de Valenciennes. Ces données apportent un éclairage précieux pour anticiper l'évolution des besoins cliniques et adapter les moyens de production.

Ce travail présente néanmoins certaines limites, notamment liées aux contaminations métalliques dans nos échantillons faussant les dosages en métaux dans les expérimentations pratiques, à la difficulté d'extrapoler les données économiques à

d’autres structures et à l’absence d’intégration d’indicateurs dans l’évaluation de l’impact organisationnel.

Les perspectives ouvertes par cette étude sont multiples : déploiement de l’outil de planification dans d’autres centres et évaluation prospective de l’impact sur les surplus ou manques d’activité. L’essor attendu des indications théranostiques renforce l’intérêt d’une gestion optimisée des générateurs de gallium-68.

En définitive, l’optimisation de l’utilisation des générateurs 68Germanium/68Gallium repose sur une approche globale, articulant amélioration technique, une organisation réfléchie et une maîtrise économique. La mise en œuvre des leviers identifiés dans ce travail offre aux radiopharmacies la possibilité d’augmenter leur efficience tout en maintenant un haut niveau de qualité et de sécurité pour les patients, condition essentielle au développement harmonieux de l’activité gallium-68.

Annexe 1

Fiche d'expérience

Etape 2 : Fractionnement et positionnement

Sur le côté

Nom d'échantillon : 2C.B5.3

Générateur à éluer : DQGE45

Répétition : 3

Date : ……/……/……. Heure de début d'élution : :

Heure de la dernière élution du générateur :

Pesées

Flacon vide : …….. g

Flacon plein : …….. g

Contrôles

Aspect limpide et incolore : OUI / NON

pH : …….

Nitrate d'Argent (formation d'un précipité blanc) : OUI / NON

CCM :

PRC : ……%

□ Spectre gamma T48h

Métaux

□ Envoi au laboratoire de toxicologie

Bibliographie

1. Bonnes Pratiques de Préparation 2023.

2. Données nucléaires – tableau – Laboratoire National Henri Becquerel [Internet]. [cité 12 juill 2025]. Disponible sur: http://www.lnhb.fr/accueil/donnees-nucleaires/donnees-nucleaires-tableau/

3. van Wyngaardt WM, Smith ML, Jackson TW, Howe B, Tobin SM, Reinhard MI. Development of the Australian Standard for Germanium-68 by two Liquid Scintillation Counting methods. Appl Radiat Isot. 1 avr 2018;134:79-84.

4. Njejimana L. Conception d'un système temps réel d'acquisition de données dédié à l'imagerie TEP à haute résolution et haute sensibilité.

5. Pitre S. Développement d'un imageur gamma haute résolution pour la cancérologie : du traitement chirurgical du cancer à l'étude sur petits animaux.

6. RCP GalliaPharm.

7. RCP Galliad.

8. Pharmacopée EU - Solution de chlorure de Gallium-68 - 2464F.

9. somakit-toc-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 9 juill 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/somakit-toc-epar-product-information_fr.pdf

10. lutathera-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 9 juill 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_fr.pdf

11. 20220110-aac-psma-11-put-01-22.pdf [Internet]. [cité 18 mai 2025]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2022/01/10/20220110-aac-psma-11-put-01-22.pdf

12. locametz-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 9 juill 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/locametz-epar-product-information_fr.pdf

13. pluvicto-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 9 juill 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/pluvicto-epar-product-information_fr.pdf

14. Arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales.

15. Arrêté du 16 janvier 2015 portant homologation de la décision n° 2014-DC-0463 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 23 octobre 2014 relative aux règles techniques minimales de conception, d'exploitation et de maintenance auxquelles doivent répondre les installations de médecine nucléaire in vivo - Légifrance [Internet]. [cité 30 août 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000030152521

16. Optimisation de la production de gallium 68 par élution de deux générateurs Ge68/Ga68 en parallèle - Thèse F. DURIEUX [Internet]. [cité 1 nov 2024]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2022/2022ULILE072.pdf

17. Waterhouse NN, Amor-Coarasa A, Nikolopoulou A, Babich JW. Otto: a 4.04 GBq (109 mCi) 68Ge/68Ga generator, first of its kind - extended quality control and performance evaluation in the clinical production of [68Ga]Ga-PSMA-11. EJNMMI Radiopharm Chem. déc 2020;5(1):5.

18. Chakravarty R, Chakraborty S, Dash A, Pillai MRA. Detailed evaluation on the effect of metal ion impurities on complexation of generator eluted 68Ga with different bifunctional chelators. Nucl Med Biol. 1 févr 2013;40(2):197-205.

19. Nelson BJB, Andersson JD, Wuest F, Spreckelmeyer S. Good practices for 68Ga radiopharmaceutical production. EJNMMI Radiopharm Chem. 22 oct 2022;7:27.

20. Lamesa C. Production de médicaments radiopharmaceutiques marqués au Gallium-68 évaluation des contraintes à l'hôpital. 2012.

21. Boukhlef S, Buziau B, Zajac C, Dekyndt B, Legrand JF. Automatisation du fractionnement d'élution d'un générateur de Gallium-68 en utilisant un automate MiniAIO (+ Running poster). Médecine Nucl. 1 juill 2021;45(4):216.

22. Perales JLG. Experience with radiopharmacy information system. EJNMMI Radiopharm Chem. 19 juill 2022;7(1):17.

23. IAEA. Gallium-68 Cyclotron Production. Vienna: IAEA; 2019. 1 p. (IAEA TECDOC Series No. 1863).

24. Parkinson B, Sharma R, Jeet V, Song R, Hoyle M. Microcosting Study of Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Prostate Cancer. Value Health Reg Issues. 1 nov 2022;32:17-22.

25. Martinez J, Subramanian K, Huicochea Castellanos S, Thomas C, Choudhury AR, Muench B, et al. Cyclotron vs generator-produced 68Ga PSMA: a single-institution, prospective clinical trial. Transl Oncol. 1 févr 2023;28:101593.

26. Alberts I, Mingels C, Zacho HD, Lanz S, Schöder H, Rominger A, et al. Comparing the clinical performance and cost efficacy of [68Ga]Ga-PSMA-11 and [18F]PSMA-1007 in the diagnosis of recurrent prostate cancer: a Markov chain decision analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022;49(12):4252-61.

27. Chomet M, Cross T, Géraudie B, Chipan AS, Talbot JN, Nataf V. Gallium-68 : considérations pratiques pour le succès des applications cliniques au sein d'un service de médecine nucléaire. Médecine Nucl. sept 2014;38(4):229-34.

28. Maus S, Bohnenberger H, Bartholomä M, Sch愚r A, Stemler T, Ezziddin S. Fully automated multi generator elution for a single synthesis of 68Ga-labelled compounds using the Trasis mini AIO. In: Nuklearmedizin - NuclearMedicine [Internet]. © Georg Thieme Verlag KG; 2020 [cité 9 août 2025]. p. P8. Disponible sur: https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1708268

29. Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, Aschoff P, Bihl H, Razbash AA, et al. Processing of Generator-Produced 68Ga for Medical Application. J Nucl Med. 1 oct 2007;48(10):1741-8.

30. Reverchon J, Khayi F, Roger M, Moreau A, Kryza D. Optimization of the radiosynthesis of [68Ga]Ga-PSMA-11 using a Trasis MiniAiO synthesizer: do we need to heat and purify? Nucl Med Commun. sept 2020;41(9):977-85.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : Fournier
Prénom : Noémie

Titre de la thèse : Optimisation de l'utilisation des générateurs de Gallium-68 : aspects pratique, économique et organisationnel, et analyse rétrospective des examens galliés dans les Hauts-de-France

Mots-clés : Radiopharmacie, Générateur de Germanium68/Gallium68, Optimisation, Etude de coûts.

Résumé : Les générateurs de Germanium68/Gallium68 permettent de produire les médicaments radiopharmaceutiques comme le 68Ga-PSMA ou le 68Ga-DOTATOC directement au sein des radiopharmacies. Ces équipements ont un coût et nécessitent une organisation particulière, imposée par la décroissance radioactive et les contraintes d'espaces liées à la radioprotection et au risque microbiologique.
Objectif : Proposer des optimisations appliquées au service de médecine nucléaire du CHU de Lille Roger Salengro sur les aspects pratique, organisationnel et économique.
Matériel et méthodes : Une comparaison de la qualité de l'élution selon les critères Pharmacopée selon les positions du générateur et les configurations multi-générateurs en série ou en parallèle a été réalisée pour répondre à l'optimisation pratique. L'aspect organisationnel a consisté en la réalisation d'un fichier de calcul de poids total prescriptible selon l'activité disponible pour optimiser la programmation des patients au poids. Une étude de coût de production du MBq en fonction de la fréquence de changement de générateur et du nombre de synthèses hebdomadaires a permis d'étudier l'aspect économique. Une analyse rétrospective de l'ensemble des examens au Gallium-68 dans les Hauts-de-France a également été menée.
Résultats : L'étude semble montrer qu'il n'existe pas de différence de qualité de l'élution selon la position du générateur. La configuration multi-générateur en série présente des rendements à tendance plus faibles qu'en parallèle. Un fichier d'aide à la programmation des patients au poids a été fait, il prévoit le poids prescriptible total par synthèse selon plusieurs variables. L'étude de coût propose différentes configurations d'organisation pour réduire le coût de production du MBq selon le nombre de patients annuels. L'analyse rétrospective montre l'augmentation des besoins dans la région en examens au Gallium-68 depuis 2019, ainsi que l'amélioration de la productivité.
Conclusion : Ce travail explore plusieurs axes d'optimisation de l'utilisation des générateurs de 68Germanium/68Gallium. Ces propositions sont à adapter selon les habitudes des centres souhaitant améliorer les capacités de productions à moindre coût.

Membres du jury :

Président :
Mme AZAROUAL Nathalie, Professeur des universités – Université de Lille

Directrice de thèse :
Mme DEKYNDT-MARCHAND Bérengère, Praticien Hospitalier – CHU de Lille

Assesseurs :
Mr BOURGEOIS Mickaël, Maître de conférences des universités et Praticien Hospitalier – Université de Nantes, CHU de Nantes

Mr MALEK Emmanuel, Praticien Hospitalier – CH de Valenciennes