



HAL
open science

Radioembolisation hépatique avec les microsphères radiomarquées à l'Yttrium-90 : présentation générale et exemple de la pratique bordelaise

Étienne Counilh

► **To cite this version:**

Étienne Counilh. Radioembolisation hépatique avec les microsphères radiomarquées à l'Yttrium-90 : présentation générale et exemple de la pratique bordelaise . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01615902

HAL Id: dumas-01615902

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01615902>

Submitted on 12 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017

Thèse n° 67

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 4 juillet 2017 à Bordeaux

Par **Etienne COUNILH**

Né le 16 Juillet 1991 à Dax

**Radioembolisation hépatique avec les microsphères
radiomarquées à l'Yttrium-90 : Présentation générale et
exemple de la pratique bordelaise**

Directeur de thèse

Docteur Frédéric Debordeaux

Jury

Pr Bernard Muller	PU – Université de Bordeaux	Président de jury
Dr Frédéric Debordeaux	PH – CHU de Bordeaux	Directeur de thèse
Dr Julie Vialard-Miguel	PH – CHU de Bordeaux	Jury
Dr Julien Vergniol	PH – CHU de Bordeaux	Jury

Remerciements :

A nos juges et président de thèse,

A Monsieur le Professeur Bernard MULLER, président de thèse,
Professeur de Pharmacologie
Doyen de l'UFR de Pharmacie de Bordeaux

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de ce jury de thèse. Veuillez trouver par la réalisation de ce travail, l'expression de ma plus haute considération et mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Frédéric DEBORDEAUX, directeur de thèse,
Praticien hospitalier

Mes remerciements les plus sincères pour ton suivi tout au long de ce travail. Ta pertinence et ta disponibilité ont été un puissant soutien, une source d'apprentissage et une expérience riche. Sois assuré de ma sincère estime.

A Madame le Docteur Julie VIALARD-MIGUEL,
Praticien hospitalier

Merci pour ta gentillesse, pour ta participation à cette thèse, toujours avec justesse et d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Docteur Julien VERGNIOL,
Praticien hospitalier

Merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Soyez certain de mon respect et de ma profonde gratitude.

Mes remerciements les plus affectueux,

A mes parents Francine et Pascal,

La pudeur familiale nous empêche souvent de témoigner toute l'affection que nous avons les uns pour les autres, mais soyez convaincus de celle que je vous porte. Votre présence toujours avisée, votre tendresse, toutes ces années de soutien et votre sponsoring ont fait le jeune homme que je suis aujourd'hui, qui vous remercie avec la plus sincère reconnaissance et un amour bienveillant. Vous êtes un exemple d'humilité et d'intelligence pour vos enfants et vos proches.

A ma sœur Agathe,

Je te suis infiniment reconnaissant pour toute l'attention que tu me portes au quotidien. Partager cette période de nos vies à Bordeaux est un vrai plaisir. Ta réussite et ton épanouissement me rendent fier d'être ton petit frère. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites et sois sûre de mon affection sans faille.

A toi, j'associe Benoît,

Quelle émotion de franchir ensemble la ligne d'arrivée de Vielle-Aure devant nos familles. Ses souvenirs sont à jamais gravés. Durant ces années, j'y ai trouvé un frère. Et à Léo, « ouaf ouaf », il comprendra.

A mes grands parents,

A Temie,

Je vous fais parvenir mes pensées les plus tendres. Je vous remercie pour votre bienveillance, mais également d'avoir inspiré et soutenu le jeune homme que je suis devenu.

A ma tante Marie-Christine,

Merci d'avoir toujours été à l'écoute depuis notre enfance, de m'avoir très souvent conseillé et accueilli. Ces lignes ne suffisent pas à témoigner toute l'affection que je te porte.

A ma famille,

Pour votre présence et votre soutien, un merci du fond du cœur.

A mes fratus,

Vous représentez pour moi les amis qui ont acquis le statut de famille.

A vous j'associe tous nos amis et amies de Bordeaux, de pharmacie et de médecine. Nous pouvons reconnaître que les années passées ont été fabuleuses, mais celles qui suivent le seront tout autant. Je souhaite à toute personne de trouver des complices comme vous.

A mes amis d'enfance,

Je vous envoie tout mon attachement. Où que vous soyez dans le monde, sachez que vous avez un ami fidèle.

A Monsieur Jean-François BRIN,

A Monsieur Laurent DEBACQUE,

Travailler à vos côtés m'a permis de commencer à apprendre mon métier. Vous m'avez souvent fait confiance et donner l'envie de venir avec toujours le même plaisir. Pour ces raisons soyez sûrs de mon respect le plus amical et mes remerciements les plus chaleureux.

A vous j'associe l'ensemble de l'équipe de la pharmacie, que je remercie pour sa gentillesse à mon égard et de m'avoir intégré dans leur quotidien.

A Monsieur Pascal REY et son équipe officinale,

Merci de m'avoir fait confiance. Cela a été un réel plaisir de travailler dans votre équipe, avec des personnes compétentes et d'une extrême gentillesse.

Au 12 juillet 1998,

Pour avoir fait rêver et rendu optimiste le petit garçon que j'étais.

Table des matières :

Introduction :	12
1. Initiation au monde de la radioactivité, de la radiopharmacie et de la médecine nucléaire	13
1.1. Bases physiques et radioactivité	13
1.1.1. Les particules élémentaires et la composition du noyau	14
1.1.2. Stabilité nucléaire	14
1.1.3. Transformations radioactives et lois de conservation	15
1.1.4. Décroissance radioactive	17
1.1.5. Notion d'activité.....	18
1.2. Effets biologiques des rayonnements ionisants	18
1.2.1 Unités et grandeurs physiques	18
1.2.2. Radiobiologie	20
1.2.3. Radioprotection	23
1.3. La médecine nucléaire	25
1.3.1. Diagnostic, imagerie médicale et médicaments radiopharmaceutiques	25
1.3.2. Radiothérapie interne vectorisée [1,2,9].....	27
1.4. La radiopharmacie à l'hôpital	28
1.4.1. Installation, organisation et conception d'une radiopharmacie	28
1.4.2. Les missions radiopharmaceutiques	29
1.4.3. Préparation des radiopharmaceutiques	29
2. Microsphères marquées à l'Yttrium-90	30
2.1. Présentation des microsphères SIR-Spheres® et TheraSphere®	30
2.1.1. Statut particulier de Dispositif Médical.....	30
2.1.2. Propriétés physiques de l'Yttrium-90.....	31
2.1.3. Approche médico-économique liée aux microsphères	33
2.2. Comparaison SIR-Spheres® et TheraSphere®	34
2.2.1. Caractéristiques techniques	34
2.2.2. Caractéristiques dosimétriques	36
2.2.3. Points de comparaison cliniques	38
3. Utilisation des microsphères marquées à l'Yttrium-90	40
3.1. Sélection des patients et critères d'inclusion à la thérapie	41
3.1.1. Première phase du traitement	42
3.1.2. Critères d'inclusion [26].....	45
3.1.3. Prescription d'activité et calculs de dose.....	46
3.2. Deuxième phase du traitement	47
3.2.1. Réception et préparation des microsphères	47
3.2.2. Injection des microsphères pour l'angiographie thérapeutique.....	48
3.2.3. Suivi des patients.....	49
3.3. Recommandations aux patients	50
4. Indications de la radioembolisation avec microsphères marquées l'Yttrium-90	51
4.1. Tumeurs hépatiques malignes primitives	51
4.1.1. Carcinome hépatocellulaire	51

4.1.2. Cholangiocarcinome intra-hépatique.....	60
4.2. Tumeurs hépatiques malignes secondaires	63
4.2.1. Cancer colorectal métastatique.....	63
4.2.2. Métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines du tube digestif.....	71
5. La pratique bordelaise	75
5.1. Première phase du traitement	75
5.1.1. Préparation des MAA- ^{99m} Tc.....	75
5.1.2. Prescription d'activité et calculs de dose.....	78
5.2. Deuxième phase du traitement	81
5.2.1. Réception des microsphères	81
5.2.2. Préparation des microsphères	82
5.2.3. Administration des microsphères pour l'angiographie thérapeutique.....	85
5.2.4. Gestion des déchets	89
5.2.5. Contrôle de l'absence de contamination.....	90
5.3. Prise en charge du patient après l'administration des microsphères	90
Conclusion :.....	92

Liste des Figures :

[Figure 1.1] – Représentation symbolique d'un nucléide.	14
[Figure 1.2] – Représentation symbolique d'un atome d'Hélium.	14
[Figure 1.3] – Diagramme de la stabilité des nucléides.	14
[Figure 1.4] – Equation de la désintégration du Strontium-90 en Yttrium-90, puis en Zirconium-90.	15
[Figure 1.5] – Schéma des différents états énergétiques d'un noyau et du phénomène de désexcitation nucléaire.	17
[Figure 1.6] – Schéma des 5 différentes lésions de l'ADN engendrées par des rayonnements ionisants - « Les clefs du CEA » Numéro 45.	21
[Figure 1.7] – Principe de l'émission d'un positon et de la détection des deux photons gamma du phénomène d'annihilation captés par des détecteurs placés « en couronne ».	26
[Figure 2.1] – Schéma de désintégration du Strontium-90 en Yttrium-90, pour aboutir au Zirconium-90 stable.	32
[Figure 3.1] - Illustration de la vascularisation du foie sain.	40
[Figure 3.2] – Algorithme de présentation des différentes étapes de la radioembolisation avec microsphères à l'Yttrium-90.	41
[Figure 3.3] – Illustration schématique de l'implantation du cathéter dans l'artère fémorale jusque dans l'artère hépatique.	43
[Figure 3.4] – Pose d'un système Angioseal® pour la fermeture vasculaire.	48
[Figure 3.5] – Rayonnement de Bremsstrahlung après interaction des particules β^- dans l'organisme.	49
[Figure 4.1] – Algorithme décisionnel dans le cadre d'un diagnostic de carcinome hépatocellulaire chez un malade atteint de cirrhose.	53
[Figure 4.2] – Classification pronostique BCLC du CHC [47].	55
[Figure 4.3] – Classification BCLC mettant en perspective les différents traitements en fonction des stades du CHC.	58
[Figure 4.4] – Comparaison du temps de progression de la tumeur chez un groupe recevant des TheraSphere® et un groupe traité par chimioembolisation [58].	59
[Figure 4.5] – Schéma représentant la localisation intrahépatique du cholangiocarcinome d'intérêt.	60
[Figure 4.6] – Illustration du protocole de chimiothérapie FOLFOX 4 indiqué dans le CCR.	68
[Figure 4.7] – Illustration du protocole de chimiothérapie Bevacizumab +/- FOLFIRI ou FOLFOX indiqué dans le CCR.	69
[Figure 4.8] – Diminution du risque de progression de la tumeur dans le foie dans le groupe SIR-Spheres®+mFOLFOX6+/-bev par rapport au groupe contrôle [80].	71
[Figure 5.1] – Mesure du shunt hépato-pulmonaire en définissant des ROI.	79
[Figure 5.2] – Principe général d'une scintigraphie. Une scintigraphie de perfusion hépatique est utilisée pour définir le shunt hépato-pulmonaire.	79
[Figure 5.3] – Informations chronologiques de production et de livraison des TheraSphere® fournies par le fabricant BTG.	80
[Figure 5.4] – Schéma du montage du kit d'administration des SIR-Spheres® dans la boîte de radioprotection en plexiglas au bloc interventionnel.	85
[Figure 5.5] – Montage du système d'administration des TheraSphere®	87

Liste des Tableaux :

[Tableau 1.1] – Valeur du coefficient de pondération W_R en fonction des caractéristiques du rayonnement.	19
[Tableau 1.2] – Valeur du coefficient de pondération tissulaire W_T en fonction d'un organe ou d'un tissu donné.....	19
[Tableau 1.3] – Limites annuelles d'exposition pour les travailleurs de catégorie A et B.....	24
[Tableau 1.4] – Limites annuelles d'exposition au public.	24
[Tableau 2.1] – Comparaison des coûts de différents traitements indiqués dans les tumeurs hépatiques avec le coût des microsphères d'Yttrium-90.....	34
[Tableau 2.2] – Comparaison des caractéristiques techniques des microsphères marquées à l'Yttrium-90 TheraSphere® et SIR-Spheres®.....	35
[Tableau 2.3] – Comparaison des modèles dosimétriques et des préparations de SIR-Spheres® et TheraSphere® [31].	37
[Tableau 2.4] – Comparaison des caractéristiques dosimétriques à l'administration des microsphères marquées à l'Yttrium-90 Therasphere® et SIR-Spheres®.....	38
[Tableau 2.5] – Essais cliniques en fonction des indications des microsphères marquées à l'Yttrium-90 Therasphere® et SIR-Spheres®.....	39
[Tableau 3.1] – Présentation des contre-indications à la radioembolisation à l'Yttrium-90....	42
[Tableau 4.1] – Présentation des facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire à travers le monde. [46].....	52
[Tableau 4.2] – Score de Child-Pugh – Evaluation pronostique du foie cirrhotique.	54
[Tableau 4.3] – Classification TNM des cholangiocarcinomes intrahépatiques.....	61
[Tableau 4.4] – Stratégie de dépistage dans la population en fonction du risque de développer un CCR.	63
[Tableau 4.5] – Présentation des anticorps monoclonaux indiqués dans le CCR.	66
[Tableau 4.6] – Présentation des anticorps monoclonaux indiqués dans le CCR.	67
[Tableau 4.7] – Présentation des différents protocoles de chimiothérapie indiqués dans le CCR.	68
[Tableau 4.8] – Tableau de correspondance entre la classification histologique de l'OMS de 2000 et sa version réactualisée de 2010.	72
[Tableau 4.9] – Tableau du siège des principaux syndromes sécrétoires dans les tumeurs neuroendocrines.....	73

Liste des Photographies :

[Photographies 1.1] – Dosimètre bague et de poitrine pour le suivi dosimétrique passif.	25
[Photographie 1.2] – Dosimètre électronique pour le suivi dosimétrique opérationnel.	25
[Photographie 1.3] – TEP-scan et ses détecteurs « en couronne ».	26
[Photographie 2.1] et [Photographie 2.2] – Flacons de Theraspheres® et SIR-Spheres® dans leur pot plombé.	35
[Photographie 2.3]- SIR-Spheres® au microscope électronique.	36
[Photographie 3.1] – Artériographie hépatique pour identifier les artères extrahépatiques avec injection de produit de contraste sous monitoring.	43
[Photographie 3.2] – Artériographie hépatique avec embolisation par « coiling » de l’arcade gastro-duodénale et d’une artère gastrique droite (indiquée par la flèche noire).	44
[Photographie 3.3] – Evaluation du shunt pulmonaire par scintigraphie de perfusion hépatique planaire.	45
[Photographie 3.4] – Corrélation entre la scintigraphie planaire et la TEMP abdominale.	45
[Photographie 3.5] – Mesure du débit de dose à 30 cm des TheraSphere® dans leur flacon à la Babyline®.	48
[Photographie 3.6] – Scintigraphie post-thérapeutique pour la vérification du ciblage tumoral.	50
[Photographie 5.1] et [Photographie 5.2] – Radiopharmacien préparant des MAA radiomarqués dans une enceinte plombée.	75
[Photographie 5.3] – Plateau avec produits et matériel nécessaires à la préparation des MAA radiomarqués.	75
[Photographie 5.4], [Photographie 5.5] et [Photographie 5.6] – Générateur de molybdène/technétium et flacon d’élution.	76
[Photographies 5.7] – Etapes de préparation des MAA radiomarqués.	76
[Photographies 5.8] – Contrôle qualité des MAA radiomarqués Pulmocis®.	77
[Photographie 5.9] et [Photographie 5.10] – Prélèvement de l’activité de 185 MBq de Pulmocis® et étiquette de traçabilité de la seringue.	77
[Photographie 5.11] – Valisette blindée utilisée pour le transport de la seringue de Pulmocis®.	78
[Photographie 5.12] – Embolisation hépatique par « coiling ».	78
[Photographie 5.13] et [Photographie 5.14] – Scintigraphie monophotonique et définition des ROI.	79
[Photographies 5.15] – Colis SIR-Spheres® et TheraSphere® - Local de réception de la radiopharmacie de Haut Lévêque munie de dosimètres.	81
[Photographies 5.16] –SIR-Spheres® et TheraSphere® - Flacons radioprotégés de microsphères et kits de préparation et administration.	82
[Photographie 5.17] – « Flacon en V » dans son porte flacon et SIR-Spheres® en solution dans de l’eau PPI avec une coloration orangée et opalescente.	83
[Photographie 5.18] – Débitmètre LB213 pour la mesure à 30 cm du flacon des TheraSphere®.	84
[Photographie 5.19] – Détecteur surfacique Berthold LB124.	85
[Photographies 5.20] - Administration des SIR-Spheres® au bloc d’imagerie interventionnelle – Bâtiment Magellan – Hôpital Haut-Lévêque.	86
[Photographie 5.21] - Système d’administration des TheraSphere®.	87

[Photographies 5.22] – Administration des TheraSphere [®] au bloc d'imagerie interventionnelle – Bâtiment Magellan – Hôpital Haut-Lévêque.	89
[Photographies 5.23] – Désassemblage du dispositif d'administration des microsphères et sa mise en poubelle en Nalgene [®]	89
[Photographies 5.24] – Imagerie post-thérapeutique chez un patient ayant reçu des SIR- Spheres [®]	91

Liste des Abréviations :

ALARA : « As Low As Possible »
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS : Agence Régionale de Santé
ASN : Autorité de Sureté Nucléaire
CCIH : Cholangiocarcinome Intrahépatique
CCR : Cancer Colorectal
CCRM : Cancer Colorectal Métastaté
CE : Capture életronique
CHC : Carcinome Hépatocellulaire
CHU : Centre Hospitalier Universaitaire
CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique
CNEDiMTS : Commission Nationale d’Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
CSP : Code de la Santé Publique
DASRI : Déchets d’Activités de Soins à Risques Infectieux
DM : Dispositif Médical
DMIA : Dispositif Médical Implantable Actif
EPPI : Eau Pour Préparation Injectable
HTA : Hypertension Artérielle
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRSN : Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire
MAA : Macroagrégats d’Albumine Humaine
MRP : Médicament Radiopharmaceutique
NAFLD : « Non Alcoholic Fatty Disease »
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RIV : Radiothérapie Interne Vectorisée
ROI : « Region Of Interest »
SSP : Survie Sans Progression
SIRT : « Selective Internal Radiation Therapy »
TDM : Tomodensitométrie
TEMP : Tomographie par Emission Monophotonique
TEP : Tomographie par Emission de Positions
TLE : Transfert Linéique d’Energie
TNE : Tumeur Neuroendocrine
TNED : Tumeur Neuroendocrine Digestive
VHB : Virus de l’Hépatite B
VHC : Virus de l’Hépatite C

Introduction :

La lutte contre le cancer est un enjeu majeur de la recherche médicale et pharmaceutique du XXIème siècle. Dans ce contexte, de nouvelles thérapies font leur apparition sur le marché mondial. Les thérapies ciblées ou sélectives ont déjà prouvé leur efficacité, et font partie des techniques innovantes et prometteuses de demain. Traiter le cancer directement au siège de la tumeur en préservant les tissus sains est une solution souhaitable qui doit être développée pour apporter de nouvelles alternatives aux traitements des néoplasies. De nombreux patients atteints de cancers sont en rémission mais la pathologie n'est pas toujours curable, voire même en échappement thérapeutique et le patient entre alors en situation palliative. Améliorer la qualité de vie de ces patients en augmentant au mieux l'espérance de vie, est un objectif crucial dans la prise en charge des néoplasies.

A l'heure actuelle, les tumeurs du foie présentent une mortalité élevée et les traitements proposés n'ont pas donné des résultats satisfaisants, ainsi l'innovation a été encouragée afin de lutter contre ces pathologies. La radiothérapie interne sélective, aussi appelée radioembolisation, avec des microsphères marquées à l'Yttrium-90 est un protocole novateur qui fait appel à la radioactivité. Cette thérapie trouve son indication dans le cadre des tumeurs hépatiques. Il s'agit d'introduire directement dans le foie des sphères d'un diamètre de quelques dizaines de microns, radiomarquées avec un radionucléide afin de détruire la tumeur *in situ*. La radioembolisation avec les microsphères à l'Yttrium-90 a donné lieu à des premiers résultats prometteurs. Ainsi des essais cliniques randomisés ont été lancés afin de recueillir des données robustes et optimiser la place de cette thérapie dans la prise en charge des néoplasies hépatiques. Les résultats permettront de comparer la radioembolisation aux autres traitements actuellement sur le marché mais également de demander une prise en charge par la sécurité sociale, si la technique apporte la preuve d'une amélioration en terme de service médical rendu.

Pour présenter la radiothérapie interne sélective avec des microsphères marquées à l'Yttrium-90, il nous faut dans un premier temps rappeler les bases de la radioactivité et les effets des rayonnements ionisants sur l'individu. Ce sera l'occasion d'aborder le champ d'action de la radiopharmacie et de la médecine nucléaire qui manient au quotidien les éléments radioactifs. Ensuite, nous présenterons les différentes étapes d'utilisation des microsphères d'Yttrium-90. Puis, nous comparerons les deux types de sphères (SIR-Spheres® et TheraSphere®) présentes sur le marché. Nous nous attarderons par la suite sur les indications et les tumeurs du foie dans lesquelles cette thérapie est utilisée. Enfin, une présentation chronologique de la pratique bordelaise sera dressée afin d'illustrer l'ensemble de cet exposé.

1. Initiation au monde de la radioactivité, de la radiopharmacie et de la médecine nucléaire

La radioactivité est un phénomène qui existe depuis que les atomes se sont formés à l'aube de l'Univers. Bâti sur le même modèle, tous les atomes n'ont pourtant pas les mêmes propriétés. Certains sont stables et restent indéfiniment identiques à eux-mêmes alors que d'autres sont instables. Pour acquérir une meilleure stabilité, ces derniers, appelés radionucléides, expulsent une quantité d'énergie, sous forme de rayonnements et/ou de particules : ce phénomène est appelé radioactivité.

Il est cohérent d'associer la radioactivité à ses applications dans le domaine de la santé : parmi lesquelles la radiopharmacie et la médecine nucléaire. La pharmacie s'applique à tout ce qui a trait au médicament, et par extension aux locaux dans lesquels sont maniés ces médicaments. La radiopharmacie concerne le médicament radiopharmaceutique (MRP) et son environnement. Un médicament radiopharmaceutique (article L.5121-1, CSP) correspond à tout médicament qui lorsqu'il est prêt à l'emploi contient un ou plusieurs radionucléides, incorporés à des fins médicales. Nous retrouvons des médicaments radiopharmaceutiques de deux types : les spécialités radiopharmaceutiques prêtes à l'emploi contenant des radionucléides et les préparations radiopharmaceutiques réalisées de façon extemporanée à partir de trousseaux, précurseurs, et générateurs. Depuis quelques années sont apparues les microsphères marquées à l'Yttrium-90, qui ne sont pas des médicaments mais ont le statut de Dispositifs Médicaux (DM) utilisés à des fins thérapeutiques.

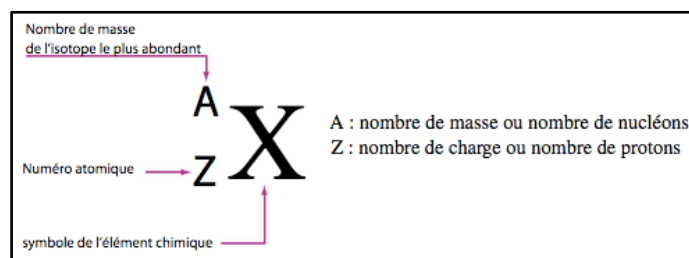
La médecine nucléaire est une spécialité médicale dont le champ d'application est l'utilisation des radionucléides en sources non scellées à des fins de diagnostic et de thérapie dans un grand nombre de pathologies. La médecine nucléaire est spécifique de l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques dont elle étudie la biodistribution, soit à un temps précis après administration soit de façon dynamique au cours du temps par différentes acquisitions séquentielles. L'origine « nucléaire » de cette spécialité vient en opposition des rayons X utilisés en radiologie. Le terme nucléaire fait référence au rayonnement émis par le noyau d'un atome instable (ou radioactif) [1].

1.1. Bases physiques et radioactivité

L'Homme est soumis à la radioactivité par son environnement, qu'elle soit d'origine terrestre, cosmique, ou encore artificielle. Un radioisotope est un atome instable se transformant dans le temps en une autre entité, stable ou instable, en émettant de l'énergie sous forme de particules ou de rayonnements. C'est donc cette émission d'énergie qui est appelée radioactivité [2]. Quand nous abordons la radioactivité, nous entrons dans le domaine de l'infiniment petit, le monde des particules. La radioactivité est indissociable des atomes. Un nombre réduit d'atomes (une centaine d'éléments) constitue une variété infinie de molécules de la matière ordinaire. On dénombre actuellement 90 éléments naturels et 16 éléments artificiels [3].

1.1.1. Les particules élémentaires et la composition du noyau

La matière est constituée d'atomes. Un atome est constitué d'un noyau et d'un nuage d'électrons qui se distribuent autour du noyau. Le noyau est un assemblage de protons et de neutrons. Comme nous pouvons le voir [Figure 1.1], un nucléide est caractérisé par son nombre de masse A (nombre de nucléons), son numéro atomique Z (nombre de protons) et schématiquement représenté par une lettre.



[Figure 1.1] – Représentation symbolique d'un nucléide.

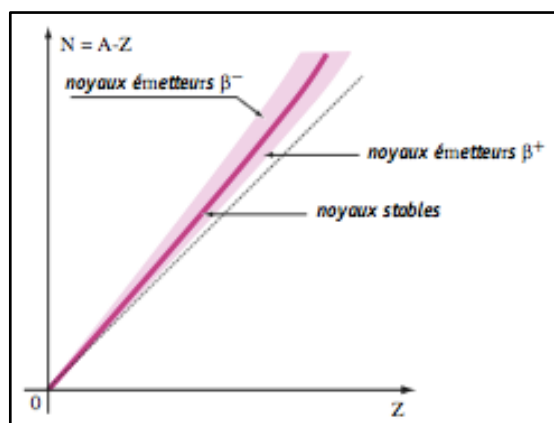
Prenons l'exemple de l'Hélium de la [Figure 1.2], le numéro atomique est alors de 2, le nombre de masse de 4 et l'Hélium est représenté par le symbole He.



[Figure 1.2] – Représentation symbolique d'un atome d'Hélium.

1.1.2. Stabilité nucléaire

Le noyau stable ne subit aucune transformation, ni dans sa structure, ni dans son état énergétique, sans apport d'énergie extérieure. Les noyaux apparemment stables se groupent autour d'une courbe régulière qui se confond avec la première bissectrice, lorsque $Z < 30$ [Figure 1.3]. Ces noyaux contiennent donc à peu près autant de neutrons que de protons [4]. Lorsque Z devient supérieur à 30, la stabilité nucléaire se rencontre lorsque $N > Z$. Si nous sortons de cette courbe de stabilité, nous sommes dans le champ des noyaux instables. Ces derniers se transforment spontanément par désintégration radioactive pour tendre vers la stabilité.



[Figure 1.3] – Diagramme de la stabilité des nucléides.

1.1.3. Transformations radioactives et lois de conservation

Une réaction nucléaire spontanée obéit à des lois de conservation. Nous admettrons donc que lors d'une transformation radioactive, nous aurons :

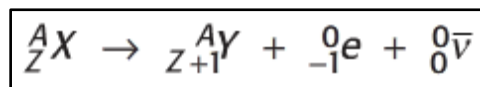
- Conservation de la charge électrique Z
- Conservation du nombre de nucléons A
- Conservation de l'énergie totale.

1.1.3.1. Transitions isobariques

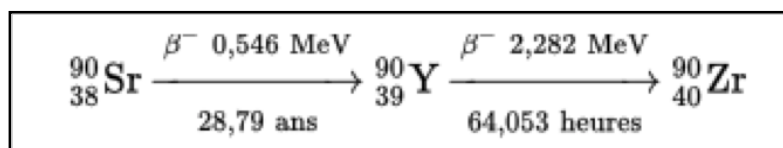
Ce sont des transformations sans changement du nombre de masse A, dues à un déséquilibre trop important entre les neutrons et les protons dans le noyau. C'est le numéro atomique Z qui varie. Ce phénomène concerne l'émission β^- , β^+ et la Capture Electronique (CE) [3–6].

1.1.3.1.1. Emission β^-

La particule β^- est un électron négatif expulsé du noyau, trop riche en neutrons. Dans le noyau, un neutron se transforme en proton avec émission d'une particule β^- (électron) et d'un antineutrino ($\bar{\nu}$), lors de la transformation d'un nucléide X en un nucléide Y.



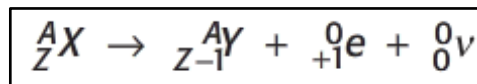
A noter que l'Yttrium-90, nucléide d'intérêt de cette thèse d'exercice, est un émetteur β^- . Il provient de la désintégration β^- du Strontium-90, et se désintègre à son tour en Zirconium-90 stable par désintégration β^- [5–8] [Figure 1.4].



[Figure 1.4] – Equation de la désintégration du Strontium-90 en Yttrium-90, puis en Zirconium-90.

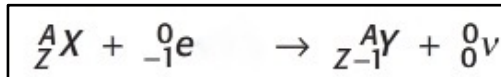
1.1.3.1.2. Emission β^+

La particule β^+ est un électron positif expulsé du noyau trop riche en protons. Dans le noyau, un proton se transforme en neutron avec émission d'une particule β^+ (positon) et d'un neutrino (ν), lors de la transformation d'un nucléide X en un nucléide Y. [5–8]



1.1.3.1.3. Capture électronique (CE)

Comme pour l'émission β^+ , le noyau est trop riche en protons, ces deux phénomènes sont donc en concurrence. Contrairement aux mécanismes précédents, la CE ne présente pratiquement pas de seuil énergétique. Dans le noyau, un proton se transforme en neutron par capture d'un des électrons des couches internes du cortège électronique de l'atome. La désintégration du nucléide X en nucléide Y, après capture d'un électron, s'accompagne de l'émission d'un neutrino (ν) [5–8].

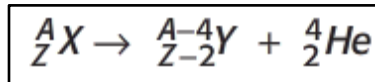


1.1.3.2. Transformations par partition

Les transformations par partition ne concernent que les noyaux lourds et très instables, avec $Z > 82$.

1.1.3.2.1. Emission α

Ce phénomène est caractéristique des noyaux très lourds ($A > 200$). La particule α est un noyau d'Hélium-4 (particule très stable constituée de 2 neutrons et 2 protons.) expulsée lors de la transformation du nucléide X, trop riche en nucléons, en nucléide Y [5–8].



1.1.3.2.2. Fission nucléaire

La fission nucléaire est une partition d'un noyau massif en deux fragments lourds plus petits, appelés fragments de fission, avec émission de neutrons [4,6].

1.1.3.3. Transformations isomériques

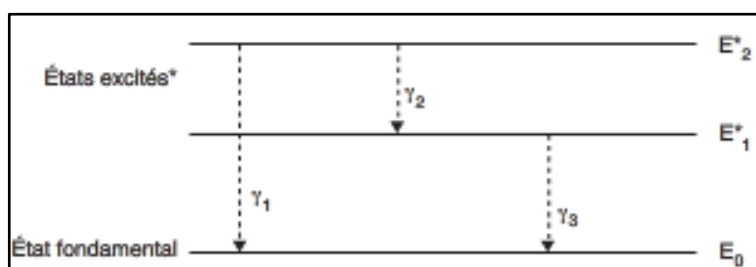
Les transformations isomériques sont un phénomène de désexcitation nucléaire suite à une désintégration. Les valeurs A et Z sont conservées, seul l'état énergétique du noyau change.

1.1.3.3.1. Désexcitation électromagnétique : émission γ spontanée

Les états d'énergie du noyau sont quantifiés comme ceux de l'atome. Après une réaction nucléaire ou une émission particulaire, le noyau est dans un état excité. Le phénomène qui suit sera alors une désexcitation nucléaire avec libération d'un ou plusieurs photons γ et le retour à un état fondamental non excité. La durée de vie des états excités est de quelques picosecondes (environ 10^{-12} secondes). Les rayonnements électromagnétiques γ ne se distinguent pas physiquement des rayons X, mais dérivent du noyau (alors que les rayons X ont une origine électronique) [5–8].

1.1.3.3.2. Isomères métastables

Le noyau fils peut rester un certain temps dans un état dit métastable appelé isomère ou revenir directement à l'état fondamental, comme illustré [Figure 1.5] [3,6].



[Figure 1.5] – Schéma des différents états énergétiques d'un noyau et du phénomène de désexcitation nucléaire.

1.1.3.3.3. Conversion interne

Il existe une autre possibilité de désexcitation nucléaire consécutive à une désintégration. Il s'agit de la conversion interne. L'énergie de désexcitation est directement transférée à un électron du cortège électronique. Celui-ci est éjecté, il s'appelle électron de conversion, il possède de ce fait une énergie cinétique. Cette perte d'électron est compensée par la capture d'un électron libre du milieu pour maintenir la neutralité électronique [3,6].

1.1.4. Décroissance radioactive

Un noyau atomique est radioactif lorsqu'il change spontanément d'état énergétique au cours du temps. C'est un phénomène aléatoire. Il est important de raisonner sur une population de radionucléides et de parler de probabilité de désintégration.

1.1.4.1. Constante radioactive

Une population d'isotopes identiques possède la probabilité donnée λ de se désintégrer dans un laps de temps très bref. La constante radioactive λ est donc la probabilité de désintégration d'un radionucléide. Elle s'exprime en s⁻¹ et caractérise ce radionucléide [3,6].

1.1.4.2. Loi de décroissance

La loi de décroissance radioactive a pu être établie. Soit une population N_t de noyaux radioactifs d'un même isotope présents au temps t, le nombre n de noyaux qui se désintègre pendant le laps de temps dt est le suivant :

$$n = N_t \cdot \lambda \cdot dt$$

Ainsi nous pouvons également obtenir l'équation différentielle suivante :

$$N_t = N_0 \cdot e^{-\lambda \cdot \Delta t}$$

N_t est le nombre de noyaux radioactifs au temps t . N_0 est le nombre de noyaux radioactifs au temps t_0 . Δt est le temps écoulé entre t_0 et t [3,6].

1.1.4.3. Période radioactive

Enfin, il est important de s'intéresser à la période radioactive T . Elle correspond au temps au bout duquel le nombre de noyaux d'une population d'un radionucléide donné a diminué de moitié [3,6]. L'équation suivante est établie :

$$\lambda \cdot T = \ln 2$$

1.1.5. Notion d'activité

L'activité représente le nombre moyen de transformations nucléaires spontanées d'un radionucléide par unité de temps [3,6]. La relation suivante est établie :

$$A = \lambda \cdot N$$

L'activité est alors exprimée en Becquerel (Bq), parfois en désintégration par seconde (d.p.s.) [3,6]. Nous retiendrons également la relation suivante :

$$A_t = A_0 \cdot e^{-\lambda \cdot \Delta t}$$

1.2. Effets biologiques des rayonnements ionisants

L'individu étant en permanence exposé à des rayonnements naturels ou artificiels, des modifications biologiques ainsi que des lésions à court, moyen ou long terme peuvent apparaître. Les rayonnements interagissent avec la matière. Selon la quantité d'énergie cédée aux électrons et aux noyaux des atomes du milieu, il pourra y avoir excitation ou ionisation. Pour mieux aborder les effets biologiques des rayonnements ionisants, nous allons d'abord présenter les unités et grandeurs physiques qui régissent le monde de la radiobiologie et de la radioprotection.

1.2.1 Unités et grandeurs physiques

Deux unités sont utilisées pour comprendre les rayonnements ionisants et les moyens destinés à se protéger de ces derniers. La première quantifie la dose reçue et l'autre l'effet biologique produit par cette dose.

1.2.1.1. Dose absorbée D

La dose absorbée D est la grandeur qui permet de quantifier l'interaction d'un rayonnement avec la matière. La dose absorbée par la cible est la quantité d'énergie que le rayonnement dépose par unité de masse [4,6]. Seule, elle ne permet pas de prédire les effets biologiques. L'unité internationale est le Gray (Gy), or $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J.kg}^{-1}$.

Pour donner des exemples pratiques, nous pouvons citer :

- Une radiographie dentaire : 0,2 mGy
- Un cliché thoracique : 1 mGy
- Une séance de radiothérapie : 2 Gy.

1.2.1.2. Dose équivalente H

La dose équivalente H permet de comparer l'effet biologique d'une même dose délivrée par des rayonnements de nature différente. Pour cela nous considérons W_R , le facteur de pondération du rayonnement qui est exprimé en « Gray pondéré ». Ce dernier est indépendant de la nature du tissu ou de l'organe irradié mais dépend des caractéristiques du rayonnement, comme nous pouvons l'apprécier dans le [Tableau 1.1] [6,7].

Rayonnement	W_R
Photons toutes énergies	1
Electrons toutes énergies (β^-)	1
Neutrons (selon énergie)	5 à 20
Particules alpha, protons	20

[Tableau 1.1] – Valeur du coefficient de pondération W_R en fonction des caractéristiques du rayonnement.

Nous posons donc l'équation suivante :

$$H = D \times W_R$$

L'unité de dose équivalente H est le Sievert (Sv) [6,7].

1.2.1.3. Dose efficace E

La dose efficace E a été conçue pour la radioprotection. Elle évalue le risque total résultant de l'exposition de plusieurs organes ou tissus, qui ont une radiosensibilité différente. Pour estimer ces effets, le facteur de pondération tissulaire W_T est utilisé. Ce dernier dépend de la sensibilité propre de chaque organe ou tissu, comme nous pouvons le voir dans le [Tableau 1.2] [6,7].

W_T	
Moelle osseuse	0,12
Colon	0,12
Poumons	0,12
Estomac	0,12
Seins	0,12
Gonades	0,08
Vessie	0,04
Foie	0,04
Œsophage	0,04
Thyroïde	0,04
Peau	0,01
Cerveau	0,01
Glandes salivaires	0,01
Surface des os	0,01
Autres tissus	0,12

[Tableau 1.2] – Valeur du coefficient de pondération tissulaire W_T en fonction d'un organe ou d'un tissu donné.

Nous posons donc l'équation suivante :

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

L'unité de dose efficace E est le Sievert (Sv). [6,7] Pour donner des exemples pratiques, nous pouvons citer :

- La radioactivité naturelle en France : 2,4 mSv/an
- Les limites de dose des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants : 20 mSv/an.

1.2.2. Radiobiologie

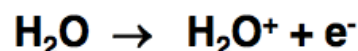
Après avoir présenté les unités clés dans ce domaine d'activité pour mieux nous situer pour la suite de cet exposé, intéressons-nous à l'effet des rayonnements ionisants sur les êtres vivants, c'est à dire la radiobiologie.

1.2.2.1. Interactions des rayonnements avec la matière

Selon la quantité d'énergie cédée, il pourra y avoir ionisation ou excitation. Lors de l'excitation, un électron du cortège électronique de l'atome va passer sur un niveau d'énergie supérieur. L'énergie cédée est alors comprise entre 6,6 et 13,6 eV. Ce sera une ionisation si l'énergie du rayonnement est supérieure à 13,6 eV. Un électron sera alors arraché d'une couche périphérique du cortège électronique de l'atome [6,7]. En dessous de cette énergie, nous parlons de transfert thermique qui est insuffisant pour produire des lésions moléculaires. Il est important d'introduire la notion de Transfert Linéique d'Energie (TLE). C'est le quotient de l'énergie moyenne transférée par un rayonnement à la matière par unité de longueur (en keV.μm⁻¹) de sa trajectoire dans un milieu. Cette valeur reflète directement la nuisance biologique des rayonnements. Plus le TLE est grand, plus le pouvoir d'ionisation est élevé et le parcours réduit. Les rayonnements α et les neutrons ont un TLE élevé. A l'inverse, les rayonnements à TLE faible sont peu ionisants, car ils produisent peu d'événements sur un parcours long. Les rayonnements à particules β, ainsi que les rayonnements γ et X, ont un TLE plus faible [3,6].

1.2.2.2. Radiolyse de l'eau

Sachant qu'un organisme est constitué de 60 à 80 % d'eau, les rayonnements ionisants ont un effet très important sur cet élément constitutif. La radiolyse de l'eau est le phénomène de formation des radicaux libres qui interagissent ensuite avec des molécules biologiques, après action des rayonnements ionisants sur les molécules d'eau. Les radicaux libres sont des entités chimiques très réactives. L'équation chimique d'ionisation de l'eau est la suivante :

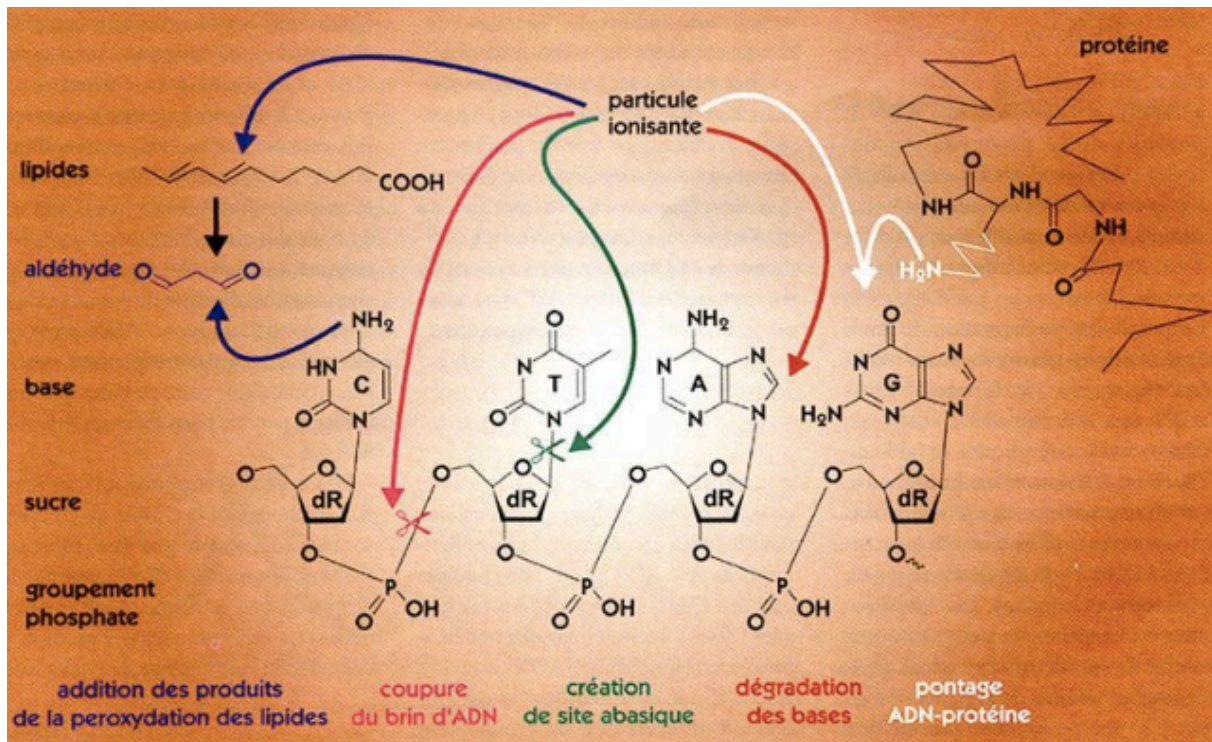


Ces phénomènes oxydatifs peuvent donner lieu à la formation d'eau oxygénée H₂O₂, oxydant très puissant donc toxique [5,7], ou des molécules d'hydrogène H₂, également toxique pour l'individu. De même, ces phénomènes altèrent les molécules d'intérêt biologique. En présence de molécules organiques, les réactions radicalaires produisent des molécules ROOH (peroxydes) et des ROOOOH (tétroxydes) qui sont très instables. Cela peut ensuite conduire à

une destruction de la membrane cellulaire, une atteinte de l'ADN, qui peut engendrer la mort de la cellule [5,7].

1.2.2.3. Lésions moléculaires

Les rayonnements ionisants ont des effets sur toutes les macromolécules cellulaires que ce soit les protéines, les sucres, les lipides, les enzymes, l'ADN ou même l'ARN. Les lésions des chromosomes sont également possibles. C'est l'atteinte de l'ADN par des rayonnements ionisants qui aura le plus de répercussions biologiques [6,7] [Figure 1.6].



[Figure 1.6] – Schéma des 5 différentes lésions de l'ADN engendrées par des rayonnements ionisants - « Les clefs du CEA » Numéro 45.

1.2.2.4. Dommages cellulaires

Le devenir d'une cellule irradiée dépend de nombreux facteurs qu'ils soient propres à la cellule ou fonction du rayonnement. La capacité de la cellule à réparer les altérations de son ADN est très importante. A des faibles doses, les réparations seront efficaces et la cellule survit. Aux fortes doses, les systèmes de réparation seront débordés et la mort cellulaire non contrôlée. Cela conduit à des pathologies tissulaires. Si les doses sont intermédiaires, les erreurs de réparation s'accumulent, elles conduisent à la mort cellulaire, à des mutations non létales qui engendreront des anomalies héréditaires ou des cancers, ou à l'élimination par le système immunitaire [6,7]. L'exposition aux rayonnements ionisants peut conduire à un blocage temporaire ou définitif du cycle cellulaire.

La sensibilité aux rayonnements ionisants diffère selon les types cellulaires. Par exemple, les cellules de la moelle osseuse ou les spermatogonies seront plus radiosensibles que les muqueuses ou l'épiderme. En effet, les cellules souches peu différenciées, jeunes, à

activité mitotique importante (moelle hématopoïétique, tissu séminifère) sont très radiosensibles. Le faible nombre de mitoses, la durée de vie longue et la différenciation des cellules, sont autant de facteurs en faveur d'une faible radiosensibilité [6,9]. L'oxygène potentialise les effets des rayonnements ionisants, par action avec les produits radicalaires de l'eau.

1.2.2.5. Effets tissulaires

Au même titre que la sensibilité varie selon le type cellulaire, il en va donc de même pour les tissus. En effet, les tissus à renouvellement rapide sont plus sensibles que les tissus à renouvellement lent. Le renouvellement lent se fait par mitoses des cellules fonctionnelles, comme par exemple dans le tissu hépatique ou rénal. Ces derniers tissus sont donc peu radiosensibles [6].

Par ordre décroissant, les tissus les plus radiosensibles sont :

- les tissus embryonnaires
- les organes hématopoïétiques
- les gonades
- l'épiderme
- la muqueuse intestinale

Les tissus les plus résistants sont le tissu conjonctif, le tissu musculaire et le tissu nerveux adulte.

1.2.2.6. Effets déterministes

Les effets déterministes sont des effets précoces des rayonnements ionisants qui dépendent de la dose reçue. Lorsqu'une valeur seuil est dépassée, un effet connu se produit systématiquement. Les effets se produisent dans un délai assez proche de l'exposition, variant de quelques heures à quelques mois. Ces effets dépendent de la variabilité interindividuelle, cellulaire et tissulaire dans la population. Nous définissons la dose D_{50} , pour laquelle 50 % de la population présente cet effet.

1.2.2.7. Effets stochastiques

Les effets stochastiques sont des effets tardifs des rayonnements ionisants. Ils se manifestent de façon aléatoire et la gravité est constante quelle que soit la dose administrée. Cependant il n'existe pas de dose seuil et la probabilité d'apparition des effets stochastiques augmente avec la dose reçue. Ils ont pour origine une lésion non ou mal réparée d'une molécule d'ADN, qui engendre une mutation à moyen ou long terme, potentiellement cancérogène. Les effets cancérogènes des radiations ionisantes ont été démontrés par des études épidémiologiques prospectives ou rétrospectives sur des grands événements nucléaires historiques tels que les bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, l'accident industriel de Tchernobyl, etc [2-4].

1.2.3. Radioprotection

La radioprotection correspond à l'ensemble des règles, des procédures et des moyens de prévention et de surveillance visant à empêcher ou à réduire les effets délétères reconnus ou potentiels des rayonnements ionisants. Elle concerne les professionnels, mais également le public et patients dans le domaine médical, ainsi que l'environnement [1,2].

En radioprotection, trois principes fondamentaux sont à respecter [1,6] :

- La justification de la pratique : toute pratique qui entraîne une exposition doit dégager un bénéfice par rapport aux risques inhérents aux rayonnements ionisants.
- L'optimisation de la radioprotection : si l'exposition est justifiée, la valeur des doses individuelles et le nombre de personnes exposées doivent être maintenus aussi bas que possible. C'est le principe ALARA : « As Low As Reasonably Achievable ».
- La limite des expositions individuelles : l'exposition des individus doit rester en dessous des valeurs limites fixées par la loi.

Pour les expositions médicales, des limites ou des contraintes de dose ne sont pas appropriées pour les patients. Le bénéfice doit être évalué face à des maladies chroniques, sévères voire mortelles. A partir de ce constat, les actes médicaux seront justifiés et la radioprotection optimisée. Cela régit la radioprotection des patients [1,8].

Il existe de nombreux textes réglementaires liés au nucléaire. Les recommandations proviennent souvent d'organismes internationaux, comme le CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique), puis sont repris et adaptés au cadre réglementaire national. Nous pouvons citer deux organismes importants en France : l'ASN (Autorité de Sûreté Nucléaire) qui contrôle le nucléaire au nom de l'Etat, et l'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire), qui apporte un appui et une expertise technique à l'ASN [6,8].

1.2.3.1. Moyens de radioprotection [1,6]

Le premier moyen pour limiter une exposition est la distance vis à vis de la source radioactive. Plus cette dernière est éloignée, moins l'individu est exposé. La distance nécessaire diffère selon les types de rayonnement. Elle est de quelques centimètres pour les particules α ou quelques mètres pour les particules β , par exemple.

Pour se protéger, les écrans représentent également un moyen simple s'il est adapté aux rayonnements auxquels l'individu est soumis. Les particules α sont arrêtées par une simple feuille de papier, car peu pénétrantes. Les particules β peuvent être arrêtées par des matériaux légers (verre, plastique, plexiglas). Par exemple, 1 centimètre de plexiglas stoppe un rayonnement β - de 2 MeV. Le plomb est un bon matériau pour freiner les photons γ , y compris ceux issus du phénomène d'annihilation des rayonnements β +. L'épaisseur est à adapter à l'énergie des photons.

Le temps est le dernier moyen clé de radioprotection. En effet, la dose reçue est proportionnelle au temps d'exposition. Le but est donc de limiter la durée d'exposition en optimisant la pratique ou en partageant le travail.

1.2.3.2. Protection contre la contamination [1,6]

La contamination survient par un dépôt de substances radioactives sur ou dans un milieu. Il peut donc y avoir contamination humaine et corporelle, si la substance est déposée sur la peau ou les cheveux, voire inhalée ou ingérée. Pour lutter contre la contamination de l'environnement, des contrôles de surface et de l'atmosphère adaptés sont préconisés. Les locaux sont aménagés selon les recommandations et exigences réglementaires pour accueillir l'activité nucléaire. Des zones d'accès réglementées sont définies, elles se distinguent par les limites de doses admises : zone contrôlée et zone surveillée. Les surfaces des sols et murs sont lisses, imperméables sans aspérité et facilement décontaminables. L'atmosphère est renouvelé et la ventilation indépendante et filtrée.

Des enceintes en dépression et ventilées sont prévues pour la manipulation des sources radioactives non scellées. Le personnel manipulant doit respecter le règlement intérieur, porter des vêtements de travail, des gants à usage unique, et contrôler l'absence de contamination corporelle.

1.2.3.3. Limites d'exposition [1,4]

Les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants sont classés en deux types : catégorie A et catégorie B, illustrés à titre indicatif dans le [Tableau 1.3]. Les limites annuelles d'exposition de la catégorie A sont plus élevées que ceux de la catégorie B, du fait de leur fonction. Elles sont régies par le Code du travail.

Exposition	Limites annuelles d'exposition des travailleurs catégorie A	Limites annuelles d'exposition des travailleurs catégorie B
Organisme entier (E)	20 mSv	6 mSv
Peau (Hp)	500 mSv	150 mSv
Cristallin (Hc)	150 mSv	50 mSv
Mains, avant-bras, chevilles (Hm)	500 mSv	150 mSv

[Tableau 1.3] – Limites annuelles d'exposition pour les travailleurs de catégorie A et B.

En revanche, les limites d'exposition liées au public du [Tableau 1.4], ne s'appliquent pas pour les patients, les personnes accompagnantes de ces derniers, les participants à des programmes de recherche, en cas d'urgence ou pour des expositions d'origine naturelle.

Exposition	Limites annuelles d'exposition du public
Organisme entier (E)	1 mSv
Peau (Hp)	50 mSv
Cristallin (Hc)	15 mSv

[Tableau 1.4] – Limites annuelles d'exposition au public.

1.2.3.4. Suivi du personnel [1,4]

Les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants font l'objet d'un suivi dosimétrique individuel. La dosimétrie passive est mise en place via un dosimètre de poitrine (film photographique) et un dosimètre bague.



[Photographies 1.1] – Dosimètre bague et de poitrine pour le suivi dosimétrique passif.

Pour le personnel travaillant en zone contrôlée, la dosimétrie opérationnelle est obligatoire, par dosimètre électronique.



[Photographie 1.2] – Dosimètre électronique pour le suivi dosimétrique opérationnel.

1.3. La médecine nucléaire

La médecine nucléaire est la spécialité médicale dont le champ d'application est l'utilisation des radionucléides non scellés à des fins de diagnostic et de thérapie dans un grand nombre de pathologies. L'exploration des maladies est donc fonctionnelle, biochimique, cellulaire et moléculaire.

1.3.1. Diagnostic, imagerie médicale et médicaments radiopharmaceutiques

Pour apporter des éléments diagnostiques, la médecine nucléaire utilise l'imagerie.

1.3.1.1. Scintigraphie et Tomographie par Emission MonoPhotonique [2,4]

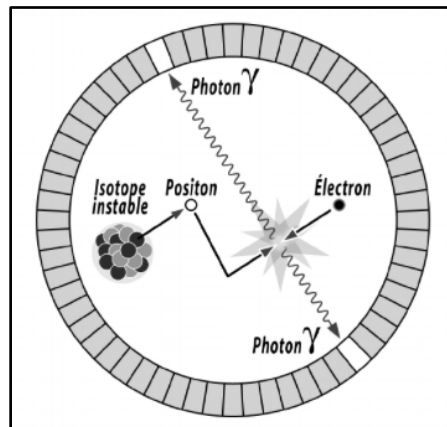
La scintigraphie est la technique permettant d'obtenir une image « à plat » de la fixation anormale ou non d'un médicament radiomarqué dans l'organisme. La substance injectée se concentre dans certains tissus pour lesquels elle a une affinité et impacte les détecteurs spécifiques. Les images sont obtenues grâce à des caméras détectrices de rayonnements γ . Les rayonnements émis dans toutes les directions de l'espace sont sélectionnés par passage au travers d'un filtre, le collimateur. Un détecteur comportant un cristal sensible aux rayonnements, couplé à un photomultiplicateur, transforme l'impact du

rayonnement en impulsion électronique. Une image planaire est alors obtenue par analyse point par point.

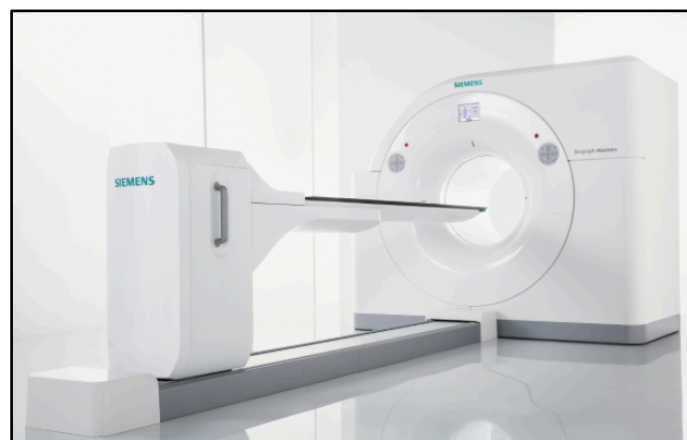
La TEMP (Tomographie par Emission MonoPhotonique) reprend le principe de la scintigraphie mais l'acquisition est tridimensionnelle avec deux ou trois détecteurs, ainsi il est possible d'obtenir une image en coupes. C'est une exploration idéale pour des zones bien définies et réduites en taille comme cœur ou le cerveau.

1.3.1.2. Tomographie par Emission de Positons (TEP) [2,6]

La TEP (Tomographie par Emission de Positons) utilise les émetteurs β^+ qui sont injectés au patient sous forme de MRP. Les émetteurs de positons ont la particularité de produire un phénomène d'annihilation qui engendre deux photons γ de 511 keV, émis à 180° l'un de l'autre [Figure 1.7], [Photographie 1.3]. Les détecteurs sont disposés en couronne, et l'enregistrement du rayonnement est traduit en une image tridimensionnelle en coupes successives.



[Figure 1.7] – Principe de l'émission d'un positon et de la détection des deux photons gamma du phénomène d'annihilation captés par des détecteurs placés « en couronne ».



[Photographie 1.3] – TEP-scan et ses détecteurs « en couronne ».

L'isotope le plus utilisé est le Fluor-18, et le produit marqué de référence est le 18-FDG (Fluorodésoxyglucose), utilisé majoritairement en oncologie.

1.3.2. Radiothérapie interne vectorisée [1,2,9]

Très longtemps, la radiothérapie interne vectorisée (RIV) s'est cantonnée à l'utilisation de l'Iode-131 dans la prise en charge thérapeutique des pathologies thyroïdiennes. La radiothérapie locale qui consiste à injecter dans un espace naturel restreint très ciblé une substance radioactive aura également un effet thérapeutique. Le traitement de l'arthrite rhumatoïde réfractaire ou récidivante est une indication de ce type de traitement, appelé radiosynoviorthèse. C'est une injection intra-articulaire d'Yttrium-90, de Rhénium-186 ou d'Erbium-169. La maladie est auto-immune et conduit à la prolifération anormale de cellules synoviales. Un radionucléide sera utilisé lorsque les premières lignes de traitement auront échoué.

La radio-immunothérapie consiste à fixer un radio-isotope sur un anticorps qui a une affinité particulière pour un antigène tumoral cible. Le Zevalin[®] est un anticorps anti-CD20 marqué à l'Yttrium-90 indiqué dans le traitement du lymphome malin non hodgkinien par exemple.

La RIV est en plein essor et donne lieu au développement de divers traceurs et vecteurs thérapeutiques (peptides, protéines, etc.). Certains peptides ont pour cible des récepteurs présents à la surface des cellules tumorales. Des peptides analogues des récepteurs de la somatostatine marqués au Lutétium-177 sont indiqués dans certaines tumeurs neuroendocrines.

L'alpha-immunothérapie se développe également. Les émetteurs α sont d'intérêt car ils déposent une énergie importante sur seulement quelques dizaines de micromètres de distance. Cependant leur choix est assez limité. Nous pouvons citer le Xofigo[®] au Radium-223 indiqué dans le cancer de la prostate ou encore le Bismuth-213 ou l'Astate-221 pour le traitement des tumeurs disséminées comme les leucémies ou les myélomes.

La radiothérapie interne sélective (SIRT) est le sujet de cette thèse. Elle consiste à administrer directement au contact de la tumeur un radio-isotope par voie artérielle hépatique. Un des premiers traitements était le Lipiodol[®] marqué à l'Iode-131 et utilisé pour traiter des tumeurs hépatiques. La commercialisation de ce médicament a été arrêtée suite à l'apparition de pneumopathies interstitielles dont certaines mortelles chez des patients [10]. Les techniques actuelles utilisent des microsphères marquées à l'Yttrium-90. Cette technique est également appelée radioembolisation car les sphères vont s'emboliser dans la vascularisation tumorale pour y délivrer leurs radiations.

1.4. La radiopharmacie à l'hôpital

La radiopharmacie et la médecine nucléaire sont intimement liées au sein de l'hôpital. Depuis une directive européenne, intégrée à la loi française du 8 décembre 1992, le radiopharmaceutique est passé du statut de produit chimique à celui de médicament. Les MRP sont donc soumis aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) [11], sous la responsabilité de la radiopharmacie, elle-même faisant partie d'une pharmacie à usage intérieur (PUI).

La radiopharmacie et la médecine nucléaire ont un contrat d'objectifs et de moyens qui établit leur collaboration. Le médecin nucléaire est la personne physique autorisée par l'ASN à la détention et l'utilisation des MRP en sources non scellées à des fins médicales. Par délégation, le radiopharmacien est autorisé à commander les radionucléides, de par leur qualité de médicaments.

1.4.1. Installation, organisation et conception d'une radiopharmacie

L'installation de la radiopharmacie est liée à l'implantation d'un service de médecine nucléaire et d'une PUI. Une ordonnance du 15 décembre 2016 vient modifier les dispositions liées à ces dernières. De ce fait, la radiopharmacie devient une activité « à risque » qui nécessite dorénavant une autorisation à durée limitée de 5 ans [12] dont la décision revient à l'ARS (Agence Régionale de Santé). Le dossier d'autorisation est instruit par l'ASN sur les plans techniques et réglementaires. L'agrément attribué à un médecin nucléaire est renouvelable mais non transférable, sauf demande d'une nouvelle autorisation [6].

1.4.1.1. Les locaux

La radiopharmacie se situe à proximité ou dans le service de médecine nucléaire, pour constituer une seule zone contrôlée.

La salle de préparation constitue la pièce principale de la radiopharmacie, avec des aménagements plus spécifiques. Le local est ventilé, possède un sas d'entrée, des enceintes de stockage protectrices et des éviers reliés aux cuves de stockage des effluents liquides. L'air est contrôlé et renouvelé pour limiter notamment le risque microbiologique. Un local de livraison distinct doit permettre la réception des produits à toute heure. Des enceintes blindées en dépression, poubelles blindées, coffres blindés et autres équipements permettent la préparation des médicaments radiopharmaceutiques et la protection du personnel. Un local de stockage pour la décroissance des produits est obligatoire.

1.4.1.2. Le personnel

La gérance de la radiopharmacie est déléguée par le responsable de la PUI, à un radiopharmacien qui exerce personnellement sa profession dans les lieux. Le radiopharmacien est secondé par des préparateurs en pharmacie hospitalière ou des manipulateurs en électroradiologie médicale formés à la nature des produits manipulés, à la radioprotection et à l'hygiène. L'activité nécessite une collaboration étroite entre les personnels de radiopharmacie et de médecine nucléaire.

1.4.2. Les missions radiopharmaceutiques

Le radiopharmacien est responsable du circuit du MRP Il est en charge de l'approvisionnement et du stockage des précurseurs, générateurs et des MRP prêts à l'emploi. Il est le garant de la qualité, de la sécurité, de la préparation des MRP. Le radiopharmacien doit assurer l'acte de dispensation du MRP. La prescription a pour but de donner le bon médicament, à la bonne dose et au bon patient. Elle est établie par le médecin nucléaire et validée par le pharmacien. Il assure la traçabilité des médicaments délivrés, leur contrôle qualité et la libération des lots. Les notions de réglementation et de qualité sont indissociables de la radiopharmacie du fait de la particularité des produits utilisés.

Dans la continuité du circuit du médicament, la gestion des déchets radioactifs fait partie intégrante du quotidien de la médecine nucléaire et de la radiopharmacie. En sa qualité de professionnel expert, le radiopharmacien a un rôle de communication et de formation auprès des autres professionnels de santé et des personnes sous sa responsabilité (pharmaciens, internes, préparateurs en pharmacie hospitalière, manipulateur en radiologie).

1.4.3. Préparation des radiopharmaceutiques

Le médicament radiopharmaceutique est :

- soit composé d'un vecteur et d'un marqueur (radionucléide). Le marquage du vecteur est réalisé dans des conditions aseptiques dans une enceinte protégée.
- soit constitué d'un radionucléide seul.

Il existe des médicaments radiopharmaceutiques prêts à l'emploi. Par exemple, ce seront les gélules d'Iode-131. Ces médicaments sont livrés dans le service et après mesure à l'activimètre, sont directement utilisables sans préparation. D'autres MRP sont au contraire des préparations radiopharmaceutiques réalisées de façon extemporanées. Elles correspondent au radiomarquage de vecteur contenu dans des trousse par des radionucléides sous forme de précurseur ou provenant de générateur. Un générateur est une « source » de radioactivité présente au sein même du service. C'est un système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation, par élution le plus souvent. Par exemple, le générateur de Molybdène-99, produit du Technétium-99m, nucléide largement utilisé à des fins diagnostiques pour de la scintigraphie en TEMP.

Les précurseurs sont des solutions de radionucléides prêtes à l'emploi pour le marquage du vecteur. En pratique, par exemple, l'oxinate d'Indium-111 est utilisé en hématologie pour marquer des composants du sang.

Les trousse sont des préparations qui doivent être reconstituées ou combinées avec des radionucléides pour obtenir le MRP final. L'Osteocis[®], par exemple, est une trousse pour la préparation de la solution injectable d'oxidronate de Technétium-99m. Il sert pour détecter des zones dont l'ostéogénèse est anormale en scintigraphie.

2. Microsphères marquées à l'Yttrium-90

A l'heure actuelle, il existe deux fabricants de microsphères sur le marché : BTG Interventional Medicine (Londres, Royaume-Uni) qui a racheté les TheraSphere[®] à Nordion, (Ottawa, Canada) en 2014 et SIRTex (Sydney, Australie) avec les SIR-Spheres[®]. Ce sont des Dispositifs Médicaux (DM) marqués à l'Yttrium-90, utilisés à des fins thérapeutiques dans des pathologies cancéreuses hépatiques. Leur utilisation est fortement similaire mais des points de comparaison mettent en évidence des différences entre les deux produits.

2.1. Présentation des microsphères SIR-Spheres[®] et TheraSphere[®]

SIR-Spheres[®] et TheraSphere[®] sont des microsphères biocompatibles d'un diamètre de quelques dizaines de microns (20 à 60 µm). Elles sont radiomarquées à l'Yttrium-90, un isotope de rayonnement bêta moins pur. Leur taille et l'embolisation du foie permettent une injection dans l'artère hépatique mais leur évitent un passage de la circulation artérielle vers la circulation veineuse à travers la vascularisation tumorale. Elles sont injectées par cathéter placé dans l'artère hépatique via l'artère fémorale. Bloquées dans les vaisseaux des tumeurs, elles délivrent une dose de rayonnements ionisants aux tissus environnants. Elles ne se dégradent pas, restent implantées *in situ* et ne peuvent être retirées [13–15].

Les microsphères sont conditionnées en flacon monodose, d'activité standard pour SIR-Spheres[®] et d'activité ajustée au patient pour TheraSphere[®]. Leur forme galénique ainsi que leurs modalités de préparation sont également différentes.

Les microsphères ne sont disponibles que pour les PUI autorisée par l'ARS pour l'activité de radiopharmacie. La radiopharmacie doit être autorisée par l'ASN à détenir de l'Yttrium-90 pour les activités thérapeutiques correspondant aux microsphères, dans l'autorisation de détention et d'utilisation de radionucléides en source non scellée. Ensuite, des bons de commande de l'IRSN sont nécessaires, ils sont spécifiques du service de radiopharmacie/médecine nucléaire, de l'industriel commercialisant le DM, du radionucléide et de son usage (ici thérapeutique). Suite au remplissage d'un bon IRSN, il sera possible de commander les microsphères.

2.1.1. Statut particulier de Dispositif Médical

Les microsphères marquées à l'Yttrium-90 ne sont pas des médicaments avec une AMM, elles ont le statut de Dispositif Médical [14,15]. Un DM est un instrument, appareil, équipement, logiciel matière ou autre article, destiné par son fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins, notamment du diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, d'atténuation d'une maladie ou d'une blessure [16].

Au sein de l'Union Européenne, la mise sur le marché des dispositifs médicaux est sous la responsabilité du fabricant après qu'il ait lui-même apposé le marquage CE (Conformité Européenne). Auparavant, le fabricant doit soumettre son produit aux exigences

essentielles européennes, transposées dans le Code de la Santé Publique. Pour certains dispositifs, le produit doit nécessairement être évalué par un organisme notifié ; en France c'est le rôle de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). TheraSphere[®] et SIR-Spheres[®] ont donc le marquage CE et l'organisme notifié auquel ont fait appel les fabricants, est BSI (British Standard Institution) reconnu au Journal Officiel des Communautés européennes par directive [16–18].

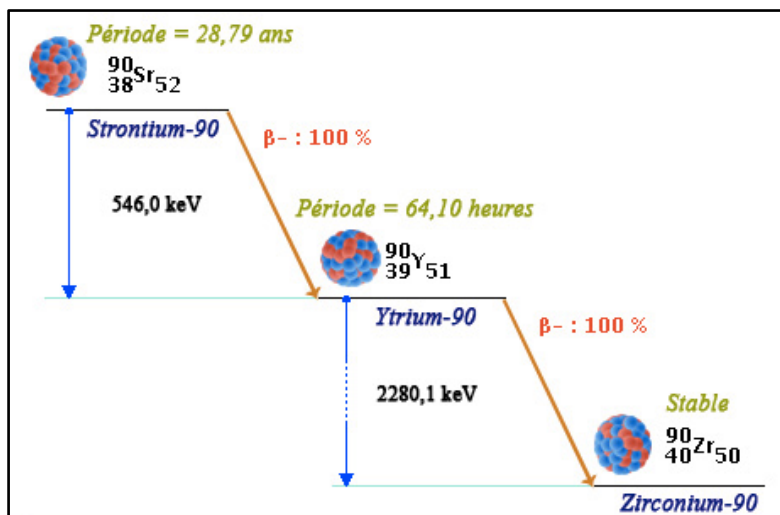
Le marquage CE est donc le témoin de la conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité fixées par les directives européennes. La conception, la fabrication et les performances ne doivent pas compromettre l'état et la sécurité du patient. Les performances assignées au produit doivent être atteintes et le stockage ne doit pas altérer ses caractéristiques et ses performances. D'éventuels effets indésirables doivent constituer des risques acceptables au regard des performances assignées [16].

Ensuite, les autorités de tutelles des Etats membres sont chargées de surveiller le marché et d'assurer la conformité aux exigences européennes suite à la communication de mise sur le marché du fabricant, en évaluant les incidents et risques d'incidents signalés (matéiovigilance et réactovigilance) ou selon leur propre initiative. L'avantage du statut de DM est évident, il permet des investigations cliniques avant mise sur le marché moins contraignantes que pour la demande d'AMM « classique » d'un médicament. Ainsi la commercialisation est plus simple et plus rapide.

Il existe quatre classes de DM. Les microsphères font partie des DM implantables actifs (DMIA), au même titre qu'un stimulateur cardiaque implantable par exemple. Les DMIA doivent émettre une énergie différente de celle du corps humain ou de la pesanteur. C'est le cas des microsphères qui émettent un rayonnement ionisant. Ils sont également destinés à être implantés en entier ou en partie [16]. De ce fait, les microsphères sont soumises à des réglementations relatives à leur réception, stockage, manipulation, utilisation et élimination. Le centre de soin demande une licence d'utilisation auprès du fabricant, il sera formé par celui-ci pour l'exploitation du produit. En France, l'ARS autorise l'activité de radiopharmacie, l'ASN autorise l'utilisation de la radioactivité à des fins thérapeutiques et enfin l'IRSN signe un bon d'autorisation pour commander les microsphères spécifique au produit, au fabricant et au service qui l'utilise [15,16].

2.1.2. Propriétés physiques de l'Yttrium-90

L'Yttrium-90 est un élément radioactif bêta moins pur, c'est à dire que sa désintégration s'effectue dans 100 % des cas par émission β^- . Il est exclusivement réservé à la thérapie ou à la recherche. [6,14,15] Le Strontium-90 se désintègre en Yttrium-90 qui se désintègre lui-même en Zirconium-90 ; dans les deux cas il s'agit de désintégrations β^- , comme nous pouvons le voir [Figure 2.1]. La période radioactive du Strontium-90 est d'environ 29 ans, et celle de l'Yttrium-90 est de 64,10 heures. Le Zirconium-90 est stable [6].



[Figure 2.1] – Schéma de désintégration du Strontium-90 en Yttrium-90, pour aboutir au Zirconium-90 stable.

L'énergie émise lors de la désintégration de l'Yttrium-90 est de 2,281 MeV et l'énergie moyenne est de 0,94 MeV. Le parcours moyen dans les tissus et l'eau est de 11 millimètres, contre 9 mètres dans l'air [6]. Les particules β ont une trajectoire en ligne brisée dans la matière, leur énergie est importante, et leur parcours relativement long. Cette capacité d'interaction avec la matière leur confère des propriétés intéressantes pour la thérapie car leur trajectoire brisée sur un parcours long limite leur pénétration tissulaire avec une énergie transférée importante.

Au contraire, les rayonnements γ par exemple, sont très pénétrants dans la matière, ces derniers obligent à utiliser des moyens de radioprotection plus importants et des écrans plus épais. C'est pourquoi les gélules d'Iode-131 sont données en chambres plombées, car l'Iode-131 est un émetteur mixte β et γ . En revanche, pour un taux d'émission identique, le débit de dose absorbée à 10 centimètres pour un rayonnement β est plus grand que celui engendré par un rayonnement γ . L'exposition des extrémités devra être surveillée quand les radionucléides β sont manipulés.

L'Yttrium-90 est l'un des principaux radionucléides utilisés en médecine nucléaire dans le cadre de la thérapie. Son énergie élevée, sa courte période et son émission β moins pure en font un radioélément de référence. Il est utilisé dans le cadre de la prise en charge médicamenteuse de certaines atteintes articulaires sous forme de colloïdes. Dans le traitement des lymphomes, l'Yttrium-90 est associé à un anticorps anti-CD20, l'ibritumomab tiuxétan, sous le nom de spécialité Zevalin[®]. L'anticorps cible spécifiquement l'antigène CD20 des cellules lymphomateuses et l'Yttrium-90 irradie ces dernières dans un rayon de 5 millimètres. L'injection se déroule sur 8 jours mais ne nécessite pas d'hospitalisation en chambre protégée.

2.1.3. Approche médico-économique liée aux microsphères

En France, pour qu'un DM soit remboursé, il doit être inscrit sur la Liste des Produits et Prestations remboursables par la sécurité sociale.

En 2010, les SIR-Spheres[®] avaient été désignées éligibles à une prise en charge temporaire et dérogatoire pour permettre la production de données cliniques complémentaires, dans le cadre du forfait innovation [19]. En 2015, la CNEDiMTS (Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé) estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de SIR-Spheres[®] sur la liste de Produits et Prestations de la sécurité sociale, en nom de marque. La démarche pour la prise en charge concernant l'indication dans les métastases hépatiques de cancer colorectal en échappement thérapeutique, en répondant aux critères suivants, a donné lieu à la décision du remboursement en février 2017 :

- Etat général conservé
- Absence d'envahissement tumoral hépatique important (<25 %)
- Absence de localisation extra-hépatique
- Réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques IV ou orales reconnues [18,20].

En 2011, compte tenu de la qualité limitée des données pour la démonstration de l'efficacité et du positionnement des TheraSphere[®] dans la stratégie thérapeutique du carcinome hépatocellulaire (CHC), le CNEDiMTS a évalué que le Service Attendu était insuffisant pour une inscription sur la Liste des Produits et Prestations [17].

Du fait de la gravité des pathologies concernées, les microsphères sont d'intérêt de santé publique, en cours d'évaluation et en attente de données cliniques de référence.

Les indications revendiquées des fabricants des microsphères marquées à l'Yttrium-90 sont les néoplasies hépatiques [14] et les cancers du foie à un stade avancé et non opérable [15]. Cela concerne principalement le carcinome hépatocellulaire, le cholangiocarcinome métastasé et les métastases hépatiques des cancers colorectaux et des tumeurs neuroendocrines [21]. SIR-Spheres[®] a donc déjà produit des résultats lui permettant d'inclure une indication dans la demande de remboursement, à savoir le cancer colorectal en échappement thérapeutique cité précédemment [18]. Mais actuellement, seuls les essais cliniques financés par les fabricants ou les études multicentriques permettent l'utilisation des microsphères dans les centres d'essais agréés. Nous pouvons citer brièvement, l'exemple de l'étude SARAH [22], qui a permis d'inclure en France des patients dans un essai de phase III, pour le carcinome hépatocellulaire avancé, afin de comparer la radioembolisation avec les microsphères au traitement de référence, le sorafenib. Ainsi les SIR-Spheres[®] peuvent être financées dans le cadre de l'étude, et les résultats publiés pourront élargir le champ des indications prises en charge. Pour l'instant, un réel problème de financement à l'hôpital de cette thérapie est au cœur de la pratique clinique.

Pour donner un ordre de prix, [Tableau 2.1] les TheraSphere[®] sont sur le marché à environ 13 000 \$ (prix variable en fonction de l'activité), et le traitement SIR-Spheres[®] coûte 12 600 €. Ces coûts sont à prendre en considération mais à cela s'ajoute les frais

d'hospitalisation et traitements associés de l'ordre de 15 000 euros [23]. Ce tarif est à mettre en perspective avec celui d'autres thérapeutiques. Par exemple, le sorafenib (Nexavar[®]) dans le cadre du CHC, coûte environ 32000 euros pour 10,7 mois de traitement (médiane de survie globale, étude SHARP [24,25]. En moyenne, un traitement par microsphères d'Yttrium-90 est moins coûteux que plusieurs mois de traitement par Nexavar[®].

	FOLFOX (chimiothérapie conventionnelle indiquée dans le cancer colorectal)	Nexavar[®] sorafenib (inhibiteur de tyrosine kinase indiqué dans le carcinome hépatocellulaire)	Microsphères SIR-Spheres[®] et TheraSphere[®]
Coût « unitaire »	GHS (Groupe Homogène en séjour) : 408,91 € un cycle FOLFOX Frais d'hospitalisation et coût des médicaments compris	1 boîte de 112 comprimés soit 28 jours de traitement : 2997,92 €	- SIR-Spheres [®] : 12600 € - TheraSphere [®] : 13 000 \$ en moyenne (variable selon l'activité)
Coût global	- 6 cycles : 2453,46 € - 12 cycles : 4906,92 €	- Coût du traitement environ 32 000 € en ville (donc hors frais d'hospitalisation)	- Frais d'hospitalisation globaux de 2 fois 24 heures : environ 15 000 € - Coût global pour un traitement par microsphères : environ 28 000 €

[Tableau 2.1] – Comparaison des coûts de différents traitements indiqués dans les tumeurs hépatiques avec le coût des microsphères d'Yttrium-90.

2.2. Comparaison SIR-Spheres[®] et TheraSphere[®]

2.2.1. Caractéristiques techniques

Deux types de sphères stériles et biocompatibles sont donc disponibles sur le marché : des sphères de résine (SIR-Spheres[®], SIRTex) et des sphères de verre (Therasphere[®], BTG Intervationnal Medecine). [Photographie 2.1] et [Photographie 2.2].

Comme présenté dans le [Tableau 2.2], les sphères diffèrent sur de nombreux points techniques, par exemple, par leur support et leur taille. De ce fait, la gravité spécifique des sphères est plus importante pour Therasphere[®] que SIR-Spheres[®], et jusqu'à 10 fois plus de SIR-spheres[®] que de Therasphere[®] sont retrouvées par flacon [13–15,26].



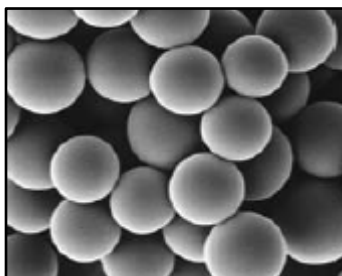
[Photographie 2.1] et [Photographie 2.2] – Flacons de Theraspheres® et SIR-Spheres® dans leur pot plombé.

Les microsphères sont toutes les deux livrées en dispersion dans de l'eau PPI (Pour Préparation Injectable) dans une fiole et avec un set d'administration complet [13–15,26].

En outre, la fixation de l'Yttrium-90 sur les sphères est différente ; BTG incorpore de l'Yttrium-89 dans la matrice de verre qui est converti par irradiation en Yttrium-90 par bombardement de neutrons dans un réacteur nucléaire [27,28] à la différence de SIRTeX qui fixe l'isotope par des liaisons ioniques à la surface de la résine [13–15,26]. Cette différence galénique pose la question du relargage de l'Yttrium. En effet, l'Yttrium-90 des Therasphere® étant incorporé au verre, le risque de relargage est nul, alors que la fixation à la surface de la résine conduit à un possible détachement d'une fraction du radionucléide [29,30]. La présence d'une activité liée à l'Yttrium-90 dans les urines reste limitée mais montre qu'il y a un passage systémique avec élimination rénale, et cela doit être pris en compte dans la prise en charge du patient. Cela ne concerne que les SIR-Spheres® et leur méthode d'ancrage du radionucléide sur la résine [30].

	TheraSphere®	SIR-Spheres®
Fabricant	BTG Interventionnal Medecine (anciennement Nordion)	SIRTeX
Taille	20-30 µm (25 +/- 10)	20-60 µm (35 +/- 10)
Support	Verre	Résine
Fixation ⁹⁰Y	Incorporation d' ⁸⁹ Y et conversion en ⁹⁰ Y	Liaison ionique sur résine anionique
Nombre de sphères	1,2 à 8 millions de sphères par flacon	40 à 80 millions de sphères par flacon
Dilution Initiale	0,60 mL d'eau PPI	5 mL d'eau PPI
Gravité spécifique	3,2 g/mL	1,6 g/mL
Stérilisation	Chaleur par autoclave	Chaleur par autoclave
Elimination urinaire	Comptage inférieur au bruit de fond	120 à 970 KBq/24h d'Y-90

[Tableau 2.2] – Comparaison des caractéristiques techniques des microsphères marquées à l'Yttrium-90 TheraSphere® et SIR-Spheres®.



[Photographie 2.3]- SIR-Spheres® au microscope électronique.

2.2.2. Caractéristiques dosimétriques

Une formation spécifique est nécessaire pour chacun des produits disponibles sur le marché, elle permet de recevoir la certification du fabricant et ainsi d'être autorisé à manipuler les microsphères.

Dans tous les cas, une équipe multidisciplinaire et formée au traitement du cancer travaillera en étroite collaboration. Pour exemple, nous comparons des données dosimétriques relatives à l'utilisation des microsphères et à l'ensemble des intervenants à tous les niveaux de la thérapie, du radiopharmacien au médecin nucléaire et au radiologue interventionniste. Cela implique que la procédure de soin soit validée par tous les professionnels de santé et qu'ils échangent entre eux tout le long de la prise en charge du patient. Ces formations permettent d'appréhender les modalités pratiques de préparation et d'administration des DM.

2.2.2.1. Comparaison des principes de préparation

Les SIR-Spheres® sont conçues pour être utilisées jusqu'à 24 h après l'étalonnage et n'existent que sous une seule dose de 3 GBq +/- 10 %. A leur arrivée au centre de traitement, l'activité peut alors être plus importante, pour anticiper le jour de l'injection [15]. Les SIR-Spheres ne sont pas des DM prêts à l'emploi. Elles nécessitent une étape de préparation préalable et supplémentaire vis à vis des Therasphere®, qui consiste à prélever un volume dans le flacon initial en fonction de la dose prescrite, activité ensuite mesurée à l'activimètre [31]. L'exposition aux radiations sera alors plus importante pour le radiopharmacien en charge de la préparation. C'est pourquoi les doses absorbées par l'opérateur à la radiopharmacie à 1 cm (H_p^*10), à 70 μm ($H_p^*0,07$) et aux extrémités sont plus importantes que pour les TheraSphere®, et ce bien que l'activité manipulée puisse être plus importante pour ces dernières. [14,31] [Tableau 2.3].

Therasphere® existe en 6 formats de doses listés [Tableau 2.3], ainsi que dans des formats de doses personnalisés. C'est un DM prêt à l'emploi directement utilisable après contrôle de l'activité livrée pour le centre de traitement.

Les différences d'activité par microsphères et de manipulation conduisent à adapter les modèles dosimétriques à chaque type de produit. Le calcul de la dose à administrer n'est donc pas le même et ne répond pas au même modèle [Tableau 2.3]. L'objectif commun est de trouver un équilibre entre une dose qui irradie de manière efficace avec une toxicité acceptable pour le foie sain. Les tumeurs doivent être bien renseignées au préalable ; c'est à

dire qu'il faut connaître le volume du foie tumoral et des organes sains (foie non tumoral et poumons notamment), ainsi que le pourcentage de shunt pulmonaire, etc.

Pour les billes de verre TheraSphere[®], la méthode de calcul de dose cherche à fixer une dose à injecter à la tumeur du foie de 120 Gy +/- 20 Gy mais avec une dose absorbée aux poumons et au foie sain inférieure à 30 Gy. La dose cible est calculée en fonction de cette activité cible, tenant compte du taux de shunt pulmonaire, et de la masse tumorale. C'est le modèle MIRD non compartimental [26,32]. Le fabricant fournit un tableur [Annexe 1], permettant de sélectionner une dose en GBq pour obtenir le jour d'administration la dose cible à la tumeur.

Pour SIR-Spheres[®], le calcul de dose reposait initialement sur la méthode de la surface corporelle (BSA – Body Surface Area) puis a utilisé le modèle MIRD compartimental (méthode des partitions). Il tient compte de la surface corporelle, du volume tumoral et non tumoral, du shunt pulmonaire, des bilans biologiques du foie récent, mais aussi des précédentes chimiothérapies reçues et autres facteurs de réduction [26,33]. Pour cela, les équipes médicales disposent notamment de l'application SMAC créée par SIRTeX [Annexe 2].

	TheraSphere[®]	SIR-Spheres[®]
Activité par sphères	2500 Bq	50 Bq
Format de dose	6 formats de dose : 3, 5, 7, 10, 15 et 20 GbBq	1 format de dose : 3 GBq
Calcul de la dose à administrer	Méthode dosimétrique MIRD non compartimentale Dose prévue au foie cible : 120 +/- 20 Gy	Body Surface Area (BSA) ou partional model
Dosimétrie opérationnelle radiopharmacie Hp(10)	2,1 +/- 0,9 µSv/patient	5,7 +/- 3,5 µSv/patient
Dosimétrie opérationnelle radiopharmacie Hp(0,07)	4,3 +/- 3,6 µSv/patient	11,2 +/- 9,8 µSv/patient
Extrémités	< 50 µSv/patient	1533 +/- 1 098 µSv/patient

[Tableau 2.3] – Comparaison des modèles dosimétriques et des préparations de SIR-Spheres[®] et TheraSphere[®] [31].

2.2.2.2. Comparaison des principes d'administration

La différence d'activité par sphères implique plusieurs points importants. En effet, l'activité par SIR-Spheres[®] étant 50 fois plus faible que celle par TheraSphere[®], cela signifie qu'il faut injecter 50 fois plus de sphères pour la même activité. Les SIR-Spheres[®] seront environ donc 50 fois plus emboligènes que les TheraSphere[®], ainsi le risque de reflux intrahépatique ou digestif est plus important.

L'activité par sphères moindre des SIR-Spheres[®] signifie qu'un nombre plus important de sphères et donc un volume plus important doivent être injectés que pour TheraSphere[®]. L'administration des TheraSphere[®] se fait à l'aide de sérum physiologique (NaCl 0.9%), ce qui provoque moins de gêne et de douleur à l'administration du DM que pour SIR-Sphères dont l'injection au patient se fait avec 4 mL d'EPPI. Le remplacement du

sérum physiologique par du Glucose à 5 % est à l'étude ; il semble améliorer le confort du patient pendant procédure et minimiser la stase pendant l'administration, ce qui permettrait une injection plus rapide [34].

Cette différence de vitesse d'injection des microsphères ramène au besoin d'adapter les modèles dosimétriques à chaque type de sphère. Le médecin nucléaire qui administre les TheraSphere® sera moins exposé que celui qui manipule les SIR-Spheres®, selon des données Hp(10) et Hp(0,07) du [Tableau 2.4]. De plus, pour l'injection des SIR-Spheres®, une deuxième personne intervient. Le radiologue interventionnel injecte du produit de contraste pour contrôler l'effet emboligène. Une dose aux extrémités peut donc être mesurée, et les valeurs Hp(10) et Hp(0,07) sont plus importantes, contrairement au cas des TheraSphere®, où le radiologue n'est pas présent lors de l'administration [31].

	TheraSphere®	SIR-Spheres®
Vitesse d'injection	5 min	35 à 40 min
Dosimétrie opérationnelle médecin nucléaire Hp(10)	1,47 +/- 1,2 µSv/patient	6,3 +/- 4,7 µSv/patient
Dosimétrie opérationnelle médecin nucléaire Hp(0,07)	5,56 +/- 10,3 µSv/patient	12,2 +/- 12,1 µSv/patient
Dosimétrie opérationnelle radiologue interventionnel Hp(10)	0,74 +/- 0,95 µSv/patient	4,8 +/- 2,7 µSv/patient
Dosimétrie opérationnelle radiologue interventionnel Hp(0,07)	0,69 +/- 1,01 µSv/patient	5,5 +/- 2,9 µSv/patient
Extrémités radiologue interventionnel	NC	466 +/- 115

[Tableau 2.4] – Comparaison des caractéristiques dosimétriques à l'administration des microsphères marquées à l'Yttrium-90 Therasphere® et SIR-Spheres®.

2.2.3. Points de comparaison cliniques

L'enjeu actuel des microsphères marquées à l'Yttrium-90 est de prouver que leur efficacité thérapeutique est supérieure aux lignes de traitements actuels ou que les coûts et frais médicaux sont inférieurs aux autres thérapeutiques du marché, pour que leur utilisation puisse devenir pérenne dans le cadre des tumeurs hépatiques. Les indications revendiquées diffèrent quelque peu selon le fabricant des microsphères.

Les indications annoncées pour les SIR-Spheres® dont une seule a obtenu une prise en charge à l'heure actuelle en France par la sécurité sociale sont [18,35] :

- Carcinome hépatocellulaire non résécable, en échec ou présentant une contre-indication à la chimioembolisation.
- Métastases exclusivement hépatiques ou à dominante hépatique et non résécables du cancer colorectal en échappement thérapeutique :

- Chez des patients qui ont répondu à la chimiothérapie systémique dans un premier temps mais dont les métastases sont définitivement non résécables et devenues résistantes.
- Chez des patients résistants d'emblée à la chimiothérapie. La progression sous chimiothérapie doit être documentée.
- Métastases hépatiques non résécables des tumeurs neuroendocrines, après échec d'un traitement par radiofréquence, en cas de contre-indication à la chimioembolisation ou en alternative à la chimioembolisation ou embolisation seule.

Récemment, le cholangiocarcinome intrahépatique est venu allonger la liste des indications : la Société Européenne d'Oncologie Médicale a communiqué que la SIRT associée aux microsphères d'Yttrium-90 était une option au traitement de ce cancer des voies biliaires [36].

Les indications des TheraSphere[®] revendiquées par le fabricant en France sont le traitement des néoplasies hépatiques [14]. Celui-ci a aussi fait une demande auprès de la HAS pour une inscription sur la Liste des Produits et Prestations (LPP) pour l'indication du carcinome hépatocellulaire au stade intermédiaire ou avancé, non résécable et non transplantable, avec fonction hépatique préservée (stade Child Pugh A ou B), avec ou sans thrombose portale [17], qui lui a été refusé pour l'instant.

De nombreux essais cliniques internationaux ont lieu [Tableau 2.5], et pour certains les centres français peuvent prendre part. Cela permet d'inclure plus de patients éligibles à la radioembolisation tout en ayant des financements pour dispenser ces soins novateurs.

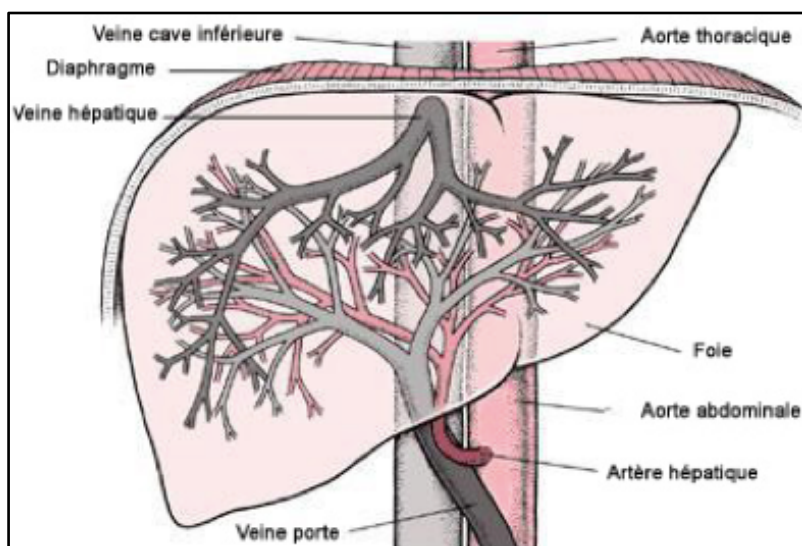
	TheraSphere[®]	SIR-Spheres[®]
Carcinome Hépatocellulaire	STOP-HCC (TS – 103) YES-P (TS – 104)	SARAH SORAMIC SIRveNIB
Métastases hépatiques du Carcinome Hépatocellulaire	EPOCH (TS – 102)	SIRFLOX
Cholangiocarcinome Intrahépatique		SIRCCA

[Tableau 2.5] – Essais cliniques en fonction des indications des microsphères marquées à l'Yttrium-90 Therasphere[®] et SIR-Spheres[®].

Aujourd'hui aucune étude exhaustive n'existe pour permettre une comparaison des résultats cliniques des deux types de sphères.

3. Utilisation des microsphères marquées à l'Yttrium-90

La radiothérapie interne sélective des tumeurs hépatiques, aussi appelée radioembolisation, met en jeu des microsphères marquées à l'Yttrium-90 (SIR-Spheres® ou TheraSphere®). Elle est indiquée dans le traitement des néoplasies hépatiques, que nous présenterons plus en détail par la suite. Dans le cadre des cancers hépatiques, les taux de mortalité sont très élevés et les thérapies ne sont très souvent que palliatives à l'heure actuelle. C'est pourquoi la recherche médicale tente de proposer de nouvelles alternatives dans la prise en charge thérapeutique des tumeurs du foie. Cette technique innovante de traitement des cancers représente le cœur de notre travail. Elle repose sur un fait vasculaire pathologique établi : le foie tumoral est hypervascularisé à 80 % par l'artère hépatique et 20 % par la veine porte. Dans les conditions physiologiques du foie sain, illustrées [Figure 3.1], la double vascularisation du foie a les proportions inverses : l'artère hépatique qui amène l'oxygène contribue à 20 % de la vascularisation et la veine porte qui apporte les substances nutritives stockées ou transformées par le foie représente 80 %. Cette particularité tumorale permet une injection via l'artère hépatique des microsphères d'Yttrium-90, qui irradie le foie tumoral par son rayonnement β^- , en maintenant une dose faible au foie sain.



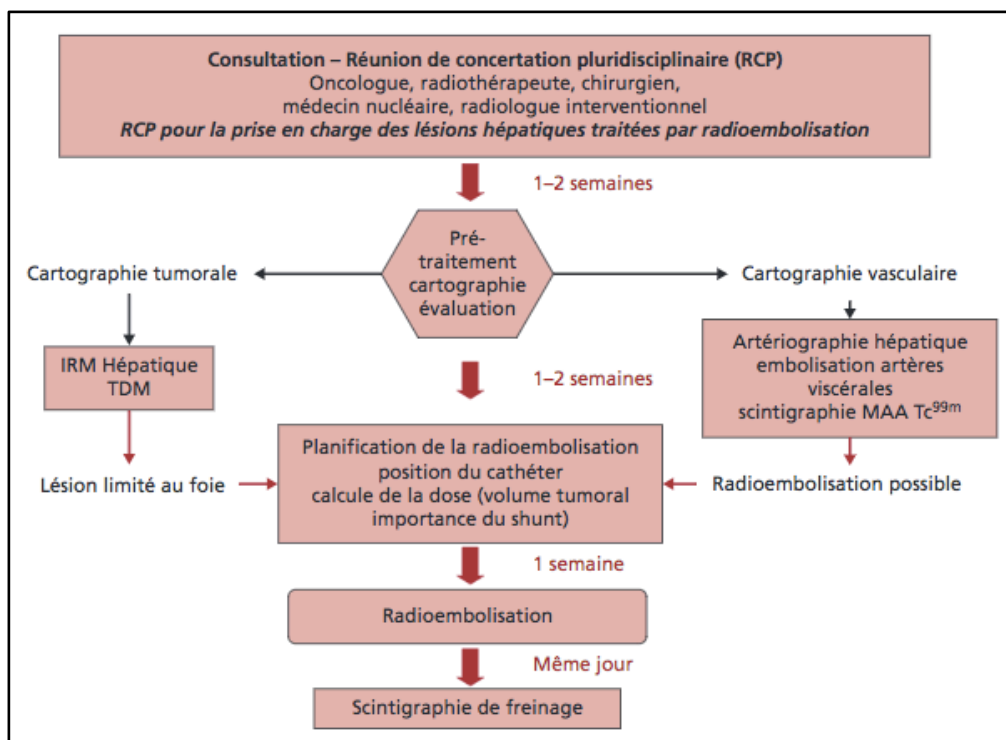
[Figure 3.1]- Illustration de la vascularisation du foie sain.

C'est une procédure de pointe dont le centre de référence français est le Centre Eugène Marquis de Rennes. Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux utilise également la radioembolisation et participe à des essais cliniques. Il est important de considérer cette thérapie comme une approche multidisciplinaire. En effet, la technique fait appel aux expertises de nombreux professionnels de santé. Le clinicien (oncologue ou hépatogastroentérologue) est à l'initiative de la sélection initiale des candidats au traitement. Il est le garant de la prise en charge globale du patient. Le radiologue interventionnel affine la sélection des candidats en évaluant si l'angiographie et l'embolisation sont réalisables. Il participe également à l'injection des microsphères. Médecins nucléaires, radiopharmaciens et radiophysiciens veillent à ce qu'un shunt pulmonaire et digestif soit réalisable pour limiter l'exposition des organes sains. Ils réalisent des études dosimétriques et le calcul de l'activité à

délivrer. Le médecin nucléaire injecte les microsphères. Le radiopharmacien intervient également pour commander les sphères au fabricant, les préparer à l'injection, et enfin radiopharmacien, médecin et physiciens assurent la gestion du risque de contamination et des déchets.

Suite à la sélection des patients éligibles aux traitements par ^{90}Y -microsphères, la procédure se déroule en deux phases nécessitant à chaque fois un passage au bloc d'imagerie interventionnelle. La première phase permet la réalisation d'exams d'imagerie, et la possible mise en place de « coils » qui potentialisera la sélectivité de la radioembolisation par les microsphères. Puis, une simulation de l'administration est ensuite réalisée à l'aide d'un MRP diagnostique afin de valider la sélectivité du traitement futur et de définir la dose de microsphères nécessaire. Une à deux semaines plus tard, la seconde phase correspondant à l'injection par ^{90}Y -microsphères à proprement parler, est pratiquée [Figure 3.2].

La radioembolisation avec les microsphères est une procédure qui peut être répétée chez un patient, si les résultats sont satisfaisants et que le patient est apte à recevoir la thérapie.



[Figure 3.2] – Algorithme de présentation des différentes étapes de la radioembolisation avec microsphères à l'Yttrium-90.

3.1. Sélection des patients et critères d'inclusion à la thérapie

L'éligibilité du patient à la thérapie s'inscrit dans les indications de néoplasies hépatiques (carcinome hépatocellulaire, cancer colorectal métastasé, cholangiocarcinome intrahépatique et tumeurs neuroendocrines métastasées) et après discussion pluridisciplinaire des praticiens impliqués dans la prise en charge du patient. Un patient ne sera traité par radiothérapie interne sélective aux microsphères d'Yttrium-90 que s'il répond à un bilan pré-thérapeutique conforme. L'examen clinique, l'évaluation de la fonction rénale et hépatique et

un bilan hématologique sont réalisés dans le cadre de la surveillance d'une chimiothérapie concomitante. L'imagerie par TDM hépatique ou la TEP au 18-FDG est souvent demandée pour plus d'informations. Les traitements notamment les anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires sont réévalués.

Pour SIR-Spheres[®], les critères de sélection des patients sont une tumeur située uniquement au niveau du foie ou dominante du foie, un patient dont le statut de performance reste bon, une espérance de vie supérieure à trois mois et une fonction hépatique adéquate (Bilirubine < 2 mg/dL). Pour Therasphere[®], une étude rétrospective sur 121 patients sur 5 centres d'essais cliniques a mis en évidence 5 facteurs de risques avant le traitement. Ils ont été associés à des effets indésirables graves voire des décès des patients. Ces facteurs sont à considérer pour la décision de sélectionner un patient et sont les suivants :

- Une tumeur infiltrante
- Un volume tumoral supérieur à 70 % du volume du foie total ou des nodules tumoraux trop nombreux pour être comptés
- Un bilan biologique affichant :
 - o ASAT ou ALAT a plus de 5 fois la valeur normale supérieure
 - o Bilirubine > 2 mg/dL (exprimé en selon un facteur de risque, donc similaire aux SIR-Spheres[®])
- Un volume tumoral supérieur à 50 % combiné à une albumine < 3 g/dL.

Ces critères reprennent notamment les recommandations de 2007 [37] d'un panel d'experts pour sélectionner les patients à la radioembolisation. Elles sont présentées [Tableau 3.1], selon la publication d'une mise à jour des pratiques liées à l'Yttrium-90 et la radioembolisation parue dans The Journal of Nuclear Medicine en 2015 [38].

<u>Contre-indications relatives</u>	<u>Contre-indications absolues</u>
Thrombose portale	Dépôts extra-hépatiques sur simulation ne pouvant être corrigés
Anomalies des conduits biliaires	Hépatite active
ASAT, ALAT > 5 fois la Normale Bilirubine > 50 µmol/L	Shunt pulmonaire inacceptable
Créatinine > 150 µmol/L	Espérance de vie < 3 mois
Plaquettes < 60.10 ⁹ /L Leucocytes < 2.10 ⁹ /L	Grossesse
INR > 1,5	Hypertension portale importante ou non traitée

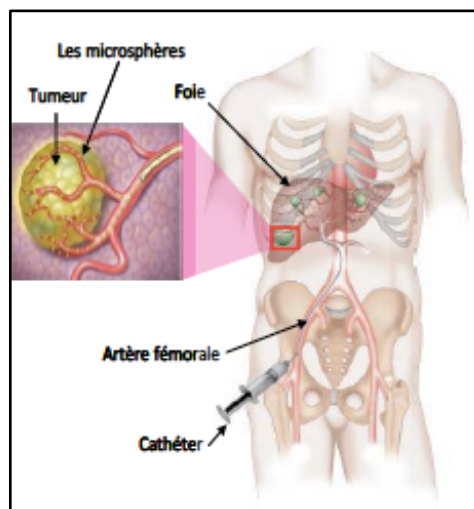
[Tableau 3.1] – Présentation des contre-indications à la radioembolisation à l'Yttrium-90.

3.1.1. Première phase du traitement

Le patient sélectionné ne recevra pas obligatoirement le traitement. S'il entre dans les critères d'inclusion pour recevoir la thérapie en toute sécurité et avec la plus grande efficacité, il sera traité. La première phase de la radioembolisation, qui s'apparente à une simulation du traitement est alors lancée.

3.1.1.1. Angiographie diagnostique

L'angiographie diagnostique a lieu au bloc de radiologie interventionnelle. C'est une étape clé dans la procédure : une cartographie artérielle est réalisée et la position du cathéter est choisie pour l'injection ultérieure des microsphères. Pour repérer les vaisseaux participant à la vascularisation tumorale, sous monitoring (visualisation avec un scope en temps réel de l'acte d'imagerie), l'artère fémorale est ponctionnée, un cathéter est implanté jusque dans l'artère hépatique et le produit de contraste est injecté pour observer la cartographie artérielle, comme schématisé [Figure 3.3]. L'objectif est donc de trouver le site d'injection adapté pour le traitement, à savoir le foie total, le lobe droit ou le lobe gauche, mais également l'identification des branches extrahépatiques [26,31,39,40] Le choix du site d'injection des microsphères est posé en collaboration entre le radiologue interventionnel et le médecin nucléaire.

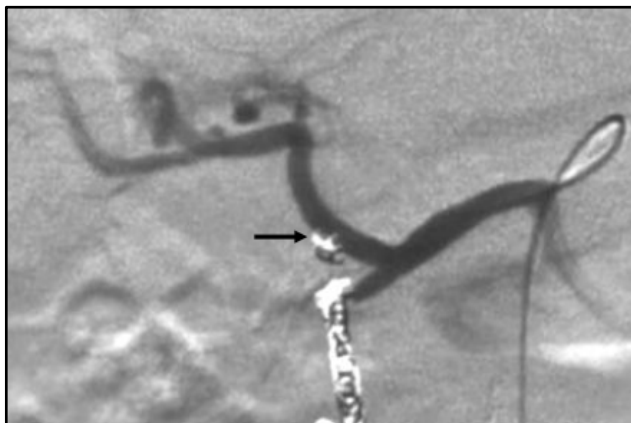


[Figure 3.3] – Illustration schématique de l'implantation du cathéter dans l'artère fémorale jusque dans l'artère hépatique.



[Photographie 3.1] – Artériographie hépatique pour identifier les artères extrahépatiques avec injection de produit de contraste sous monitoring.

Lorsque ces artères extrahépatiques sont identifiées, le radiologue procède à leur embolisation. Cette manipulation consiste à obstruer les collatérales de l'artère hépatique ne vascularisant pas le foie afin d'éviter un reflux accidentel de microsphères radioactives dans les structures non hépatiques de l'individu. L'embolisation est assurée par « coiling », c'est à dire que le microcathéter inséré dans l'artère va déposer des coils (spires de métal à mémoire de forme) pour permettre l'occlusion complète des vaisseaux. Il est à noter que le « coiling » n'est pas systématiquement mis en place [41]. C'est à l'appréciation de l'équipe médicale et interventionnelle.



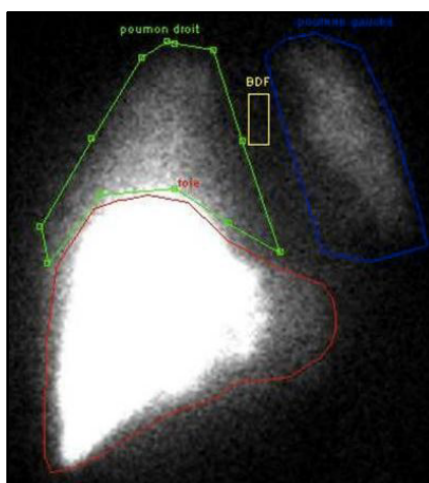
[Photographie 3.2] – Artériographie hépatique avec embolisation par « coiling » de l'arcade gastro-duodénale et d'une artère gastrique droite (indiquée par la flèche noire).

3.1.1.2. Injection intra-artérielle de macroagrégats d'albumine technétiés

Les MAA-^{99m}Tc (macroagrégats d'albumine technétiés) sont un MRP à usage diagnostique (LyoMAA[®], Pulmocis[®]) qui vont permettre de réaliser une scintigraphie de perfusion hépatique pré-thérapeutique. Leur administration se fait immédiatement suite à l'angiographie lors du même passage au bloc d'imagerie interventionnelle. Elle représente une simulation de la distribution des microsphères. Les MAA présentent une forme géométrique similaire à celles des microsphères, ce qui permet d'appréhender la biodistribution des microsphères lors de la phase de traitement. L'activité injectée est de 185 MBq.

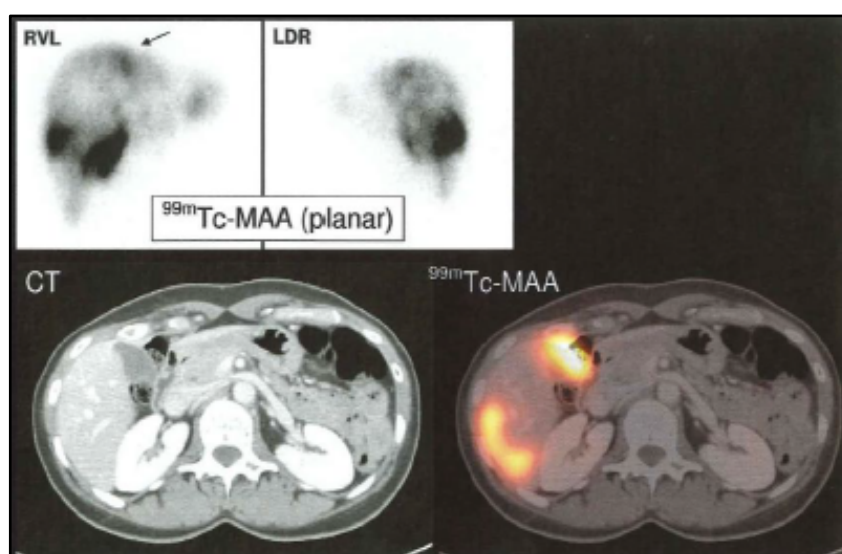
Suite à cette injection, le patient est conduit en médecine nucléaire afin de réaliser l'imagerie par tomographie par émission photonique (TEMP). L'examen réalisé permet de valider ou non l'inclusion du patient vis-à-vis des critères de cette thérapie. Il permet aussi de calculer le shunt hépato-pulmonaire, c'est à dire le pourcentage de MAA-^{99m}Tc qui vont passer du foie aux poumons.

Deux images planaires sont réalisées ensuite : une image des poumons et une du foie. Si le shunt est supérieur à 20 %, cela représente une contre-indication absolue au traitement [25,30,84,85].



[Photographie 3.3] – Evaluation du shunt pulmonaire par scintigraphie de perfusion hépatique planaire.

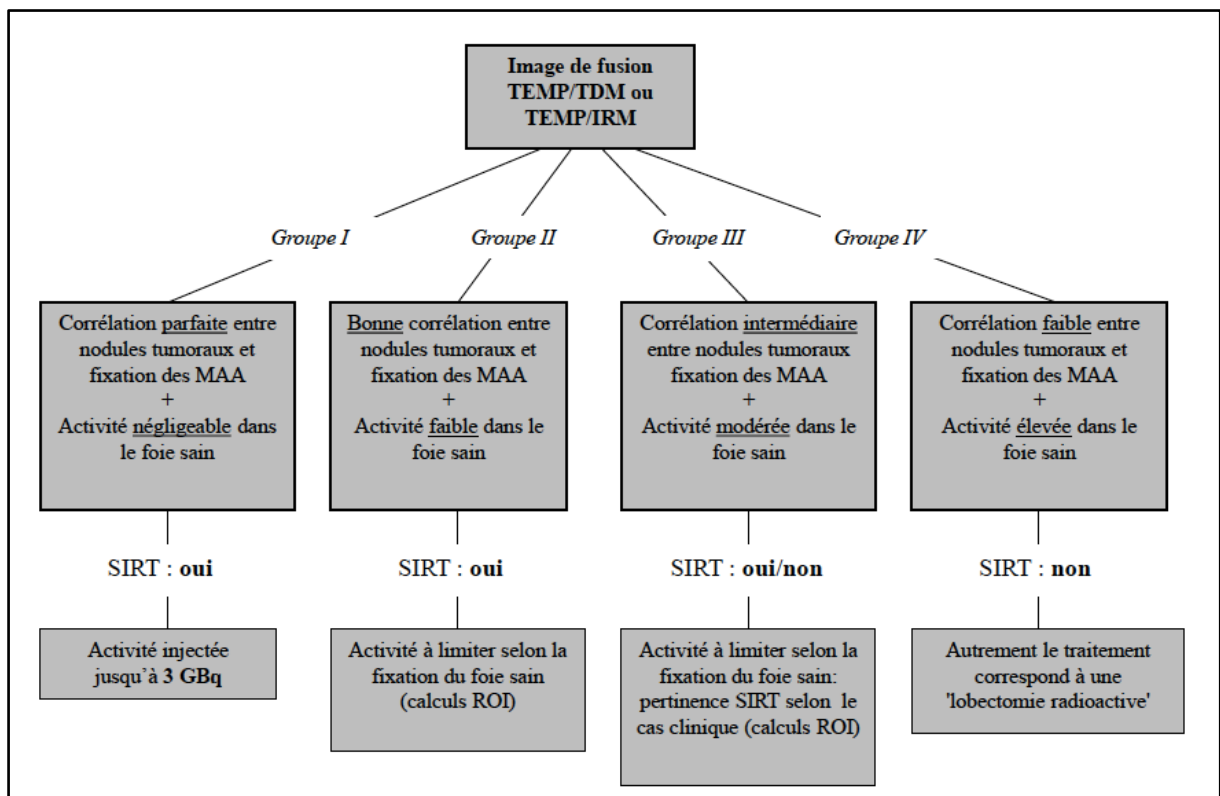
La TEMP/TDM abdominale (Tomographie par Emission MonoPhotonique avec TomoDensitoMétrie) permet de vérifier l'absence de fixation extrahépatique, notamment gastro-duodénale et de la vésicule biliaire, et de procéder aux calculs dosimétriques grâce à la fixation des lésions tumorales par rapport au foie sain.



[Photographie 3.4] – Corrélation entre la scintigraphie planaire et la TEMP abdominale.

3.1.2. Critères d'inclusion [26]

Après avoir réalisé la simulation du traitement, plusieurs éléments clés ont été relevés: le calcul du shunt pulmonaire, le calcul du shunt hépatique avec une évaluation du différentiel de fixation entre le foie sain et la tumeur, la détection d'éventuelles d'autres fixations extrahépatiques. Ainsi, les patients candidats à la radioembolisation avec microsphères marquées à l'Yttrium-90 sont répartis en quatre groupes, représentés [Figure 3.2], selon l'analyse des images anatomiques et fonctionnelles ainsi que leur fusion.



[Figure 3.2]- Sélection des patients éligibles à la radioembolisation à l'Yttrium-90 selon 4 groupes de patients et des critères d'inclusion.

Le groupe I représente la corrélation parfaite entre les nodules tumoraux et la fixation des MAA-^{99m}Tc ainsi qu'une activité négligeable dans le foie sain. Le patient est donc candidat à la radioembolisation avec une activité injectée jusqu'à 3 GBq.

Le groupe II a une bonne corrélation nodules tumoraux/fixation MAA-^{99m}Tc et une activité faible dans le foie sain. Le patient est donc candidat à la radioembolisation mais l'activité est à limiter selon la fixation dans le foie sain.

Le groupe III sera discuté de manière pluridisciplinaire selon le cas clinique. L'activité au foie sain étant modérée et la corrélation dite intermédiaire. Les calculs dosimétriques doivent permettre d'évaluer les effets indésirables et l'opportunité de la radioembolisation.

Le groupe IV ne sera pas candidat à une radioembolisation. Les effets indésirables ont une probabilité trop élevée et il y a un risque thérapeutique. La radioembolisation est contre indiquée.

Si le patient est jugé candidat à la radioembolisation par microsphères marquées à l'Yttrium-90, les données dosimétriques recueillies permettent la prescription d'activité (en MBq).

3.1.3. Prescription d'activité et calculs de dose

La prescription d'activité et les calculs de dose sont conduits par le médecin nucléaire en charge du cas clinique. Les deux dispositifs font l'objet d'une prescription médicale des radiopharmaceutiques par le médecin nucléaire, elle est enregistrée informatiquement. Elle est alors validée par le radiopharmacien et la radiophysicien, qui commande les sphères

informatiquement au fabricant. Un bon de commande ainsi qu'un formulaire complémentaire sont faxés au fournisseur.

Les calculs de dose et d'activité sont différents selon les microsphères utilisées. Pour les billes de verre TheraSphere[®], la méthode de calcul de dose cherche à fixer une dose à injecter à la tumeur du foie de 120 Gy +/- 20 Gy et inférieure à 30 Gy aux poumons et au foie sain. Selon le modèle MIRD non compartimental [26,32], la dose cible est calculée en fonction de l'activité cible, tenant compte du taux de shunt pulmonaire, et de la masse tumorale. Le fabricant fournit un tableur pour définir la dose en GBq à choisir pour la dose désirée au foie en Gy. Pour le marché français, BTG propose des doses « custom » (sur mesure) et des doses standards. Après la prescription par le médecin nucléaire, le radiopharmacien commande les TheraSphere[®]. Elle doit être faite au maximum 5 jours ouvrables avant le traitement [25,30,84,85].

Pour les SIR-Spheres[®], le calcul de dose était d'abord selon la méthode de la surface corporelle (BSA – Body Surface Area) puis a utilisé le modèle MIRD compartimental (méthode des partitions) [Annexes 3 et 4]. Il tient compte donc de la surface corporelle, du volume tumoral et non tumoral, du shunt pulmonaire, des bilans biologiques du foie récent, mais aussi des précédentes chimiothérapies reçues et autres facteurs de réduction [26,33]. Pour cela, les équipes médicales disposent notamment de l'application SMAC créée par SIRTEx. Il permet d'obtenir une activité calculée à injecter. Le délai de livraison des SIR-Spheres[®] est de 7 à 10 jours. Après la prescription par le médecin nucléaire, la radiopharmacie doit tenir compte de ce délai pour commander les microsphères [25,30,84,85].

3.2. Deuxième phase du traitement

L'injection des microsphères marquées à l'Yttrium-90, l'angiographie thérapeutique, a lieu 1 à 2 semaines après l'angiographie pré-thérapeutique et l'imagerie sous MAA-^{99m}Tc.

3.2.1. Réception et préparation des microsphères

3.2.1.1. Préparation des SIR-Spheres[®]

La préparation consiste à remettre en suspension les billes de résine SIR-Spheres[®], à ajuster le volume par dilution, puis à prélever le volume nécessaire pour obtenir l'activité prescrite, pour enfin insérer les microsphères dans le flacon destiné à l'administration, qui sera mis dans son porte-flacon en acrylique. Ce montage sera amené dans le bloc de radiologie interventionnelle.

3.2.1.2. Préparation des Therasphere[®]

Les TheraSphere[®] sont en suspension dans un flacon prêt à l'emploi. Un contrôle d'activité est effectué à 30 cm à la Babyline[®]. C'est un dosimètre portatif à chambre d'ionisation. La mesure à 30 cm représente la valeur du débit de dose de référence pour les déchets qui seront contrôlés après injection au patient. Un contrôle de l'activité du flacon est effectué à l'activimètre.



[Photographie 3.5] – Mesure du débit de dose à 30 cm des TheraSphere[®] dans leur flacon à la Babyline[®].

3.2.2. Injection des microsphères pour l'angiographie thérapeutique

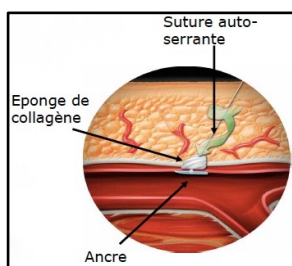
3.2.2.1. Administration des microsphères

Chaque type de microsphères dispose d'une boîte radioprotégée d'administration ainsi que de consommables spécifiques nécessaires à leur administration. Ce matériel est acheminé avec les microsphères radiomarquées vers le bloc d'imagerie interventionnelle où tout est mis en place pour permettre l'injection des microsphères par voie d'abord fémoral.

L'angiographie thérapeutique des microsphères marquées à l'Yttrium-90 est réalisée dans un bloc de radiologie interventionnelle avec un suivi par imagerie. Le cathéter pour l'injection des microsphères est placé exactement à l'identique de l'artériographie diagnostique précédente, selon les clichés d'imagerie enregistrés et discutés entre le radiologue interventionnel et le médecin nucléaire. Le radiologue s'assure que l'occlusion prophylactique est toujours valable pour l'injection des sphères. Les microsphères injectées sont alors emportées par le flux de l'artère hépatique après cathétérisme via l'artère fémorale. Elles vont alors se bloquer dans les capillaires hépatiques et tumoraux. Elles ne re-circulent pas et ne sont pas métabolisées.

3.2.2.2. Fin de l'injection

Le radiologue pose un système Angioseal[®] lorsque les microsphères d'Yttrium ont été injectées et que le système d'administration est retiré. Il s'agit d'un système de fermeture vasculaire simple de l'artère fémorale qui est confortable pour le patient. Il est résorbable sous 60 à 90 jours [42] [Figure 3.4].



[Figure 3.4] – Pose d'un système Angioseal[®] pour la fermeture vasculaire.

En fin de procédure un contrôle de l'absence de contamination des locaux et personnels doit être effectué avant la poursuite de l'activité du bloc d'imagerie. Les déchets radioactifs générés par la procédure sont récupérés par l'équipe de médecine nucléaire et acheminés vers les zones de stockage et décroissance spécifique de leur service.

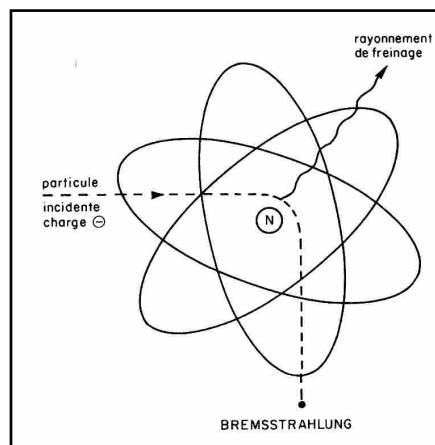
3.2.3. Suivi des patients

Après l'implantation, le patient doit rester alité pendant au moins deux heures. La mise en place des sphères est contrôlée par imagerie, des recommandations sont faites au patient et un traitement peut être prescrit selon la symptomatologie du patient à la fin de l'hospitalisation.

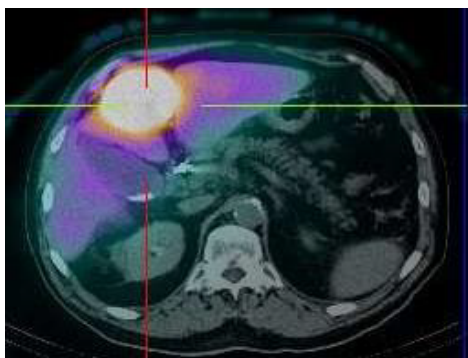
Une évaluation de la réponse radiologique est pratiquée bien souvent 6 à 8 semaines minimum après la procédure. Celle-ci peut être reconduite en fonction des résultats et de l'état du patient.

3.2.3.1 Imagerie post-thérapeutique

Un contrôle de la mise en place des microsphères marquées à l'Yttrium-90 est réalisé par TEMP/TDM ou TEP/TDM environ 30 heures après leur injection. Le radioisotope des microsphères engendre un rayonnement de freinage par la matière, un rayonnement ^{90}Y -Bremsstrahlung, schématisé [Figure 3.5]. Les particules β^- émises par l'Yttrium-90 interagissent avec l'organisme, elles ont une trajectoire qui est déviée lorsqu'elles passent près d'un noyau de la matière, et cela crée un rayonnement de freinage qui est détecté en imagerie. Les images obtenues sont compilées pour vérifier que l'activité détectée correspond bien au volume tumoral, que le ciblage tumoral est correct. La distribution intrahépatique des microsphères est ainsi visualisée et une activité extrahépatique peut être détectée.



[Figure 3.5] – Rayonnement de Bremsstrahlung après interaction des particules β^- dans l'organisme.



[Photographie 3.6] – Scintigraphie post-thérapeutique pour la vérification du ciblage tumoral.

3.2.3.2. Tolérance au traitement

La scintigraphie post-thérapeutique a une certaine prédictivité d'effets indésirables. La tolérance est d'autant meilleure, que les fixations extra-hépatiques sont absentes. Il est recommandé d'établir un traitement de sortie. Il sera prescrit au patient un inhibiteur de la pompe à proton pour 15 jours, une corticothérapie en cas de douleurs et une antibiothérapie si fixation à la vésicule biliaire [42].

Des complications peuvent survenir suite au traitement, mais la radioembolisation reste tout de même un protocole sécurisé et bien toléré par les patients par rapport aux autres thérapies des tumeurs hépatiques. La littérature fait état d'effets indésirables fréquents mais peu graves comme l'asthénie, une lymphopénie, parfois des douleurs et vomissements. Un syndrome post-embolique (fatigue, nausées, fièvre, douleurs abdominales) peut apparaître dans 20 à 30 % des cas. Les complications rares et potentiellement graves sont une décompensation cirrhotique, un ulcère gastroduodéal ou une cholécystite aigüe. Les effets indésirables pulmonaires sont inexistantes si la dose cumulée est inférieure à 50 Gy [29,43].

3.3. Recommandations aux patients

Les patients hospitalisés dans le cadre de la radioembolisation par les sphères d'Yttrium-90 reçoivent des recommandations de la part du personnel soignant. Lors de la première phase de traitement, l'injection de Technetium-99m implique que le patient évite le contact prolongé avec les femmes enceintes et les enfants en bas âge durant les 12 heures suivant l'administration. Les professionnels de santé respectent également les règles de protection standard (port de gants et tablier à usage unique lors des soins).

Lors de la deuxième phase avec injection d'Yttrium-90, une hospitalisation en chambre individuelle est préférable. Le rayonnement est en grande partie arrêté par le corps du patient et son parcours dans l'air est très court. Contrairement à l'Iode-131 avec une émission gamma, les mesures d'éviction sont beaucoup plus limitées avec l'Yttrium-90. Toutefois, par mesure de précaution, du fait de l'existence de rayonnements de freinage et de la persistance des sphères en position hépatique, il convient de limiter le contact proche et prolongé avec enfants et femmes enceintes durant une période de 12 jours.

4. Indications de la radioembolisation avec microsphères marquées à l'Yttrium-90

A l'heure actuelle, les indications de la radioembolisation avec des microsphères marquées à l'Yttrium-90 ont donné lieu à de nombreuses études et leur place dans la stratégie thérapeutique reste à définir à travers des essais cliniques toujours en cours. Toutes les indications concernent les néoplasies hépatiques. L'utilisation des microsphères se fait aussi bien seule qu'en association avec les chimiothérapies disponibles [14,44]. En France, une seule indication a été retenue officiellement par la HAS et le CNEDiMTS pour un remboursement de la sécurité sociale [18,20]. Il s'agit des métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique.

Nous avons décidé de traiter dans cet exposé, les quatre indications majeures, qui font l'objet du plus grand nombre de publications dans la littérature scientifique. Il s'agit de deux tumeurs hépatiques primaires, le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome intrahépatique ainsi que deux tumeurs hépatiques secondaires, les métastases du cancer colorectal et les métastases des tumeurs neuroendocrines. Présenter les indications des microsphères, permet de mieux situer le contexte clinique de l'utilisation des microsphères marquées à l'Yttrium-90.

Une tumeur est une grosseur anormale, sans préjuger de son caractère bénin ou malin, ni de sa nature néoplasique ou non néoplasique. Dans le foie, elle se caractérise souvent par un nodule de texture différente de celle du parenchyme normal [45]. Les tumeurs malignes du foie se distinguent en tumeurs primitives et tumeurs secondaires. Un cancer primitif se définit par un développement à partir des cellules du foie. Le foie peut également présenter des métastases à partir d'une tumeur située ailleurs dans l'organisme, ce sera alors une tumeur hépatique secondaire.

Les circonstances de la découverte des tumeurs hépatiques sont très variées. Souvent, aucun signe n'est apparent, un examen clinique peut mettre en évidence une hépatomégalie, une douleur abdominale conduire à l'imagerie et faire état d'une grosseur anormale ou la découverte de la pathologie peut être le résultat d'un dépistage systématique dans une population à risque [45].

4.1. Tumeurs hépatiques malignes primitives

Le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome sont les deux cancers primitifs du foie les plus fréquents et qui font l'objet du plus grand nombre de publications, au sujet des microsphères marquées à l'Yttrium-90.

4.1.1. Carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le sixième cancer le plus répandu et la troisième cause de décès lié au cancer. Les patients atteints de cirrhose sont plus à risque de développer cette tumeur maligne [46]. Une survie à 5 ans peut être atteinte dans 40 à 70 %

des cas, si le diagnostic est posé à un stade précoce [47]. La tumeur est alors curable par résection, transplantation ou ablation.

Les thérapies moléculaires ciblées sont également efficaces dans ce cancer chimiorésistant. La radioembolisation aux microsphères marquées à l'Yttrium-90 s'inscrit également dans cette indication [32].

4.1.1.1. Epidémiologie

Le carcinome hépatocellulaire se développe à partir des hépatocytes [48]. Il se développe dans 70 à 90% des cas sur une maladie chronique du foie [45,46,48,49]. Le CHC représente 7500 nouveaux cas par an, le plus souvent chez l'homme (80 % des cas) entre 50 et 60 ans. Actuellement le taux de survie à 5 ans est de 10 % environ, et 25 % pour un stade localisé [48].

Nous pouvons constater dans le [Tableau 4.1] que 4 grands facteurs de risque existent dans la population mondiale. Le facteur de risque le plus fréquent pour le CHC est une infection au virus de l'hépatite B (VHB), qui représente 54% de tous les cas [46,47]. L'infection au virus de l'hépatite C (VHC) est impliquée dans 31 % des CHC, et les deux autres grands facteurs, la consommation d'alcool et la NAFLD (Non-alcoholic fatty disease) interviennent dans 15 % des cas [46,47].

	Age-adjusted incidence (x100 000; [men/women])	Risk factors			
		Hepatitis C virus	Hepatitis B virus	Alcohol	Others
Europe	--	60-70%	10-15%	20%	10%
Western	7-2/2-1	--	--	--	--
Southern	9-8/3-2	--	--	--	--
Northern	3-8/1-6	--	--	--	--
North America	6-8/2-2	50-60%	20%	20%	>10%
Asia and Africa	--	20%	70%	10%	<10%
Eastern Asia	35-5/12-6	--	--	--	--
Southern Asia	13-9/5-1	--	--	--	--
Central Africa	18-9/9-6	--	--	--	--

[Tableau 4.1] – Présentation des facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire à travers le monde. [46]

La cirrhose est une maladie irréversible caractérisée par une architecture anormale du foie et des nodules de régénération. Elle est la conséquence de l'hépatopathie sous-jacente (hépatite virale, hépatite alcoolique, etc). La fibrose hépatique est le phénomène pendant lequel un tissu cicatriciel remplace les cellules hépatiques endommagées. Le stade F1 est une fibrose légère qui peut évoluer jusqu'à une fibrose sévère F3, pour au final aboutir au stade cirrhotique F4. Lorsque le stade de cirrhose est atteint dans l'hépatite B, l'incidence de CHC est de l'ordre de 2 à 5% par an [45,48].

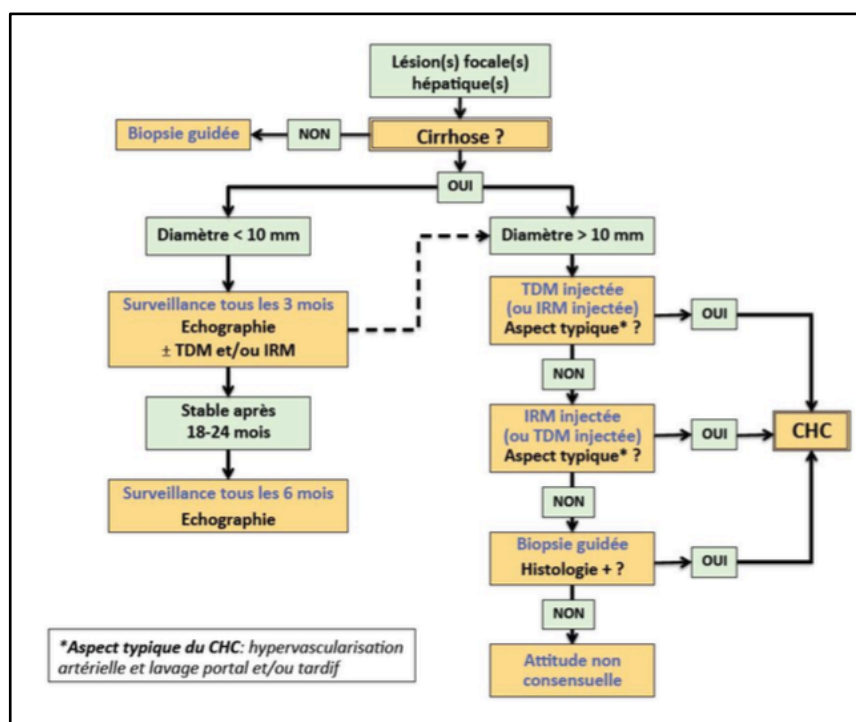
La NAFLD est une maladie chronique du foie, fortement associée à un syndrome métabolique (obésité, dyslipidémie, résistance à l'insuline et diabète), avec accumulation de triglycéride dans le foie, dans laquelle certains patients présentent une inflammation ; une

stéatopathie métabolique. Les CHC liées à cette hépatopathie sont en augmentation, à des stades de cirrhose et de fibrose sévère F3, notamment en Amérique du Nord [46].

4.1.1.2. Diagnostic

Le CHC est très souvent asymptomatique, ce qui entraîne un diagnostic tardif. Il est habituellement envisagé après la découverte à l'échographie d'une lésion focale nodulaire hépatique lors de la surveillance régulière d'un patient cirrhotique ou sur des symptômes en cas de tumeur évoluée. La présence d'un symptôme est un facteur de gravité [49].

L'utilisation de critères non invasifs est possible [Figure 4.1]. Cependant, cela doit se faire dans un contexte de cirrhose, avec la certitude du diagnostic, un respect des recommandations d'imagerie de la Société française de radiologie et après une discussion en RCP spécialisée (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire). Dans tous les autres cas, la biopsie est nécessaire [49,50].



[Figure 4.1] – Algorithme décisionnel dans le cadre d'un diagnostic de carcinome hépatocellulaire chez un malade atteint de cirrhose.

Dans tous les autres cas, la biopsie hépatique reste l'examen de référence pour le diagnostic du CHC, obligatoire en l'absence de cirrhose. Elle est systématiquement associée à une biopsie du parenchyme non tumoral, le diagnostic étant difficile quand la tumeur est bien différenciée [49]. La négativité de la biopsie n'élimine pas le CHC : celle-ci peut être renouvelée, une surveillance tous les 3 à 6 mois a lieu jusqu'à ce que le nodule disparaisse, ou un traitement empirique est réalisé [49,51].

La biopsie est également utile pour l'évaluation pronostique dans la mesure où le grade de différenciation tumoral est un facteur pronostique du CHC [49]. Cependant elle expose à un risque d'essaimage sur le trajet qui est de l'ordre de 2 à 3%. Elle doit donc être

réalisée au travers d'une épaisseur de parenchyme hépatique sain, pour limiter le risque [49,52].

Du point de vue de la biologie, il est à noter qu'une élévation de l'alpha-foetoprotéine (AFP) sérique est corrélée à la taille et à la différenciation de la tumeur. Cependant elle ne peut pas être suffisante pour poser le diagnostic de CHC [49].

4.1.1.3. Éléments nécessaires à la discussion thérapeutique

Contrairement aux autres tumeurs solides, pour lesquelles la décision thérapeutique est prise en fonction de la classification TNM, aucune classification pronostique n'est consensuelle pour le CHC. Bien que la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) soit souvent mise en avant dans les recommandations internationales, elle comporte certaines imperfections notamment en situation palliative [49].

4.1.1.3.1. Bilan d'extension tumorale

Il faut préciser la morphologie tumorale, la vascularisation portale et sus-hépatique, l'existence d'adénopathies ou de métastases viscérales (poumons, os, surrénales...) et le retentissement sur les voies biliaires par l'examen clinique et le dosage de l'AFP. L'imagerie est réalisée par IRM, TDM ou écho-Doppler (évaluation de l'état du flux portal ou sus-hépatique) [49].

4.1.1.3.2. Evaluation du foie non tumoral

La nature histologique du foie non tumoral, le niveau d'atteinte en termes de fibrose, doivent être connus [49]. L'évaluation de l'hépatopathie est essentielle : extension de la maladie, la sévérité de l'atteinte du foie, et l'état général du patient. Chez le patient cirrhotique, le score pronostique de Child-Pugh, représenté [Tableau 3.2], est utile. Il permet de définir la sévérité de la cirrhose, et l'attitude thérapeutique en dépendra [48,49].

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Asterixis et ou confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Abondante
Bilirubine totale	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

Entre 5 et 6 points : classe A
 Entre 7 et 9 points : classe B
 Entre 10 et 15 points : classe C

[Tableau 4.2] – Score de Child-Pugh – Evaluation pronostique du foie cirrhotique.

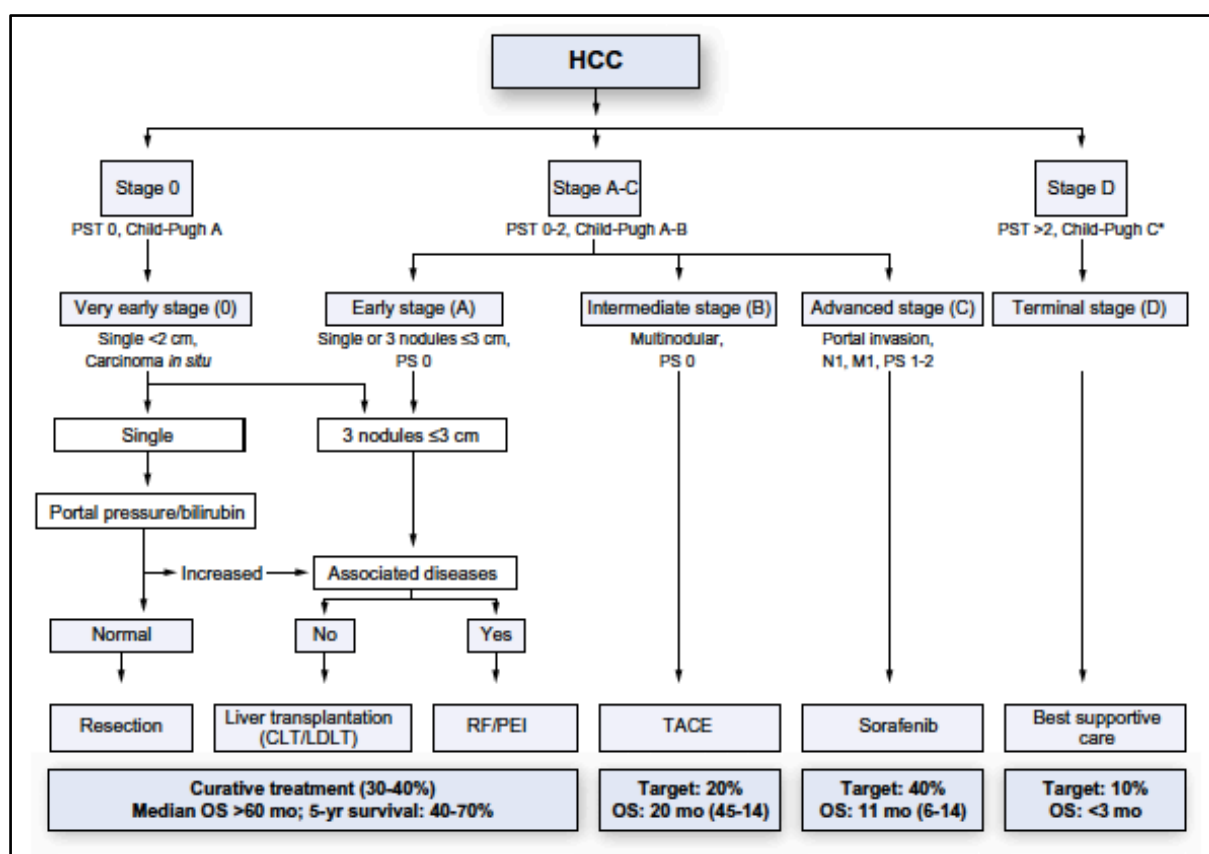
4.1.1.3.3. Bilan général

Le foie non tumoral et l'extension tumorale ont donc été évalués, la probabilité du diagnostic de CHC doit être forte voire sûre. Les comorbidités et autres cancers liés au terrain doivent être recherchés, en particulier en cas de cirrhose alcoolique et/ou de tabagisme [48,49]. Les éléments du syndrome dysmétabolique (HTA, diabète, dyslipidémie) et ses complications (notamment les coronopathies) fréquemment associées au CHC sont sources de difficultés dans la prise en charge [48,49].

Un bilan préopératoire en concertation pluridisciplinaire (avec l'anesthésiste notamment) doit être effectué si la chirurgie est envisagée [49].

4.1.1.4. Traitements

Bien que non consensuelle, la classification BCLC de la [Figure 3.2], permet d'avoir une approche pronostique et de hiérarchiser les traitements les uns par rapport. Dans tous les cas, le traitement sera discuté en RCP.



[Figure 4.2] – Classification pronostique BCLC du CHC [47].

4.1.1.4.1. Traitements à visée curative

4.1.1.4.1.1. Transplantation

La transplantation est indiquée uniquement chez le patient atteint de CHC sur cirrhose. L'indication est consensuelle sur un CHC strictement localisé au foie. En France, le CHC représente 30% des 1400 transplantations hépatiques réalisées chaque année. Des études rétrospectives ont montré à 5 ans des taux de survie globale de 63 à 80 % et des taux de récurrence de 4 à 20 % [49]. Les transplantations ont cependant des contre-indications (âge, état physiologique, co-morbidités, alcoolisme actif, refus d'un traitement au long cours) et la pénurie de greffons limitent ce recours [49,53].

Face à la pénurie d'organes (3000 inscrits sur la liste d'attente pour 1400 transplantations hépatiques en France) et un allongement du délai d'attente sur liste, la question d'un traitement d'attente pour contrôler le risque de progression tumorale se pose. Aucun essai randomisé n'a à ce jour encore été réalisé dans cette situation [49,53].

Le down-staging consiste à ramener dans les critères de transplantation des lésions initialement au-delà de ces critères permettant d'envisager un projet de transplantation. La survie après transplantation des patients chez lesquels un down-staging a été obtenu paraît bonne. Cependant le niveau de preuve reste faible donc la place du down-staging doit être discutée au cas par cas en RCP [54].

4.1.1.4.1.2. Résection

Après la transplantation hépatique, la résection est la meilleure option [53]. Elle est discutée pour les CHC sur cirrhose, chez des patients ayant la fonction hépatique conservée et à condition que l'hypertension portale ne soit pas trop importante. Le volume du futur foie restant doit représenter au moins 40 % du volume hépatique totale [49,53].

Du fait de l'amélioration du bilan pré-opératoire, de la technique chirurgicale et du contrôle de la maladie hépatique sous-jacente, des taux de survie sans récurrence à 5 ans de 65 % sont rapportés [49]. Le meilleur candidat à la résection présente un seul nodule tumoral de moins de 5 cm [49].

4.1.1.4.1.3 Destruction percutanée

Les méthodes ablatives transcutanées concurrencent la résection pour les tumeurs en faible nombre (moins de 3), de petite taille (moins de 3 cm) avec une hypertension portale notable ou une fonction hépatique limite. Les contre-indications sont une ascite ou une anastomose bilio-digestive. Cette alternative à la chirurgie est une méthode simple et habituellement bien tolérée, elle préserve le parenchyme non tumoral. Elle est réalisée par radiofréquence (qui remplace l'alcoolisation anciennement utilisée), un courant induit par une sonde engendre une nécrose. Une destruction percutanée doit être proposée aux malades ne relevant pas d'une résection. On fait donc appel aux critères de choix entre radiofréquence et résection en discussion multidisciplinaire [49,53].

4.1.1.4.1.4. Traitement adjuvant

Il n'y a pas de preuve actuellement pour recommander un traitement adjuvant, cependant une étude randomisée de phase III au sorafénib est en cours. En revanche, la prise en charge en parallèle de l'hépatopathie chronique améliore le pronostic et cela réduirait le risque de récurrence tumorale [49].

4.1.1.4.2. Traitements palliatifs

4.1.1.4.2.1. Chimioembolisation endoartérielle

La chimioembolisation endoartérielle repose sur la vascularisation principalement artérielle des lésions de CHC, par opposition au parenchyme non tumoral. Elle consiste à injecter un agent cytotoxique par voie transartérielle, suivie d'une embolisation de l'artère nourricière de la tumeur afin de provoquer une ischémie tumorale. L'agent cytotoxique le plus utilisé est la doxorubicine, une anthracycline, un agent intercalant inhibiteur de la topoisomérase II. Cette embolisation est le plus souvent réalisée par gélatine résorbable ou par microparticules [53,54]. Des travaux récents avec des essais randomisés sur des patients sélectionnés et 2 méta-analyses ont montré un gain en terme de survie globale (médiane de survie allant de 20 à 40 semaines) par rapport à un groupe contrôle avec seulement des soins de support (médiane de survie : 16 semaines) [47,49,54]. Son effet est indéniable par rapport aux soins purement symptomatiques [55]. L'indication consensuelle de la chimioembolisation est le « traitement palliatif de première ligne des CHC évolués, en l'absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal chez les malades Child-Pugh A ou B7, asymptomatiques et en bon état général » [47,49].

De nouvelles modalités utilisant des microsphères chargées de cytotoxiques sont en évaluation. Elles ont au moins l'avantage d'une meilleure standardisation de la technique et une amélioration de la biodisponibilité du cytotoxique sur le site tumoral [49].

4.1.1.4.2.2. Sorafénib

Le sorafénib est un inhibiteur de protéines kinases (VEGF et PDGF notamment). C'est un agent anti-angiogénique et inhibiteur de la prolifération cellulaire. L'essai randomisé SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) multicentrique international de phase III a été mené entre mars 2005 et avril 2006 sur 602 patients avec un CHC avancé [24]. Un groupe de patients recevait sorafénib (Nexavar[®]) contre un groupe recevant un placebo. Les résultats publiés en 2008 font état d'un allongement significatif de la durée de survie globale médiane (10,7 mois *versus* 7,9 mois) et de la survie moyenne sans progression (5,5 mois vs 2,8 mois) chez les patients traités par sorafénib (Nexavar[®]). Cependant des effets indésirables sévères ont été observés chez 8% des malades traités par la molécule test : diarrhée et syndrome mains-pieds. La conduite du traitement n'est pas donc aisée avec de nombreux effets indésirables (une asthénie et une hypertension artérielle s'ajoutent aux précédents), un effet modeste, un coût important et une perte de qualité de vie des patients traités. Mais il est le seul et premier traitement systémique qui ait démontré un allongement significatif de la survie globale dans le CHC avancé.

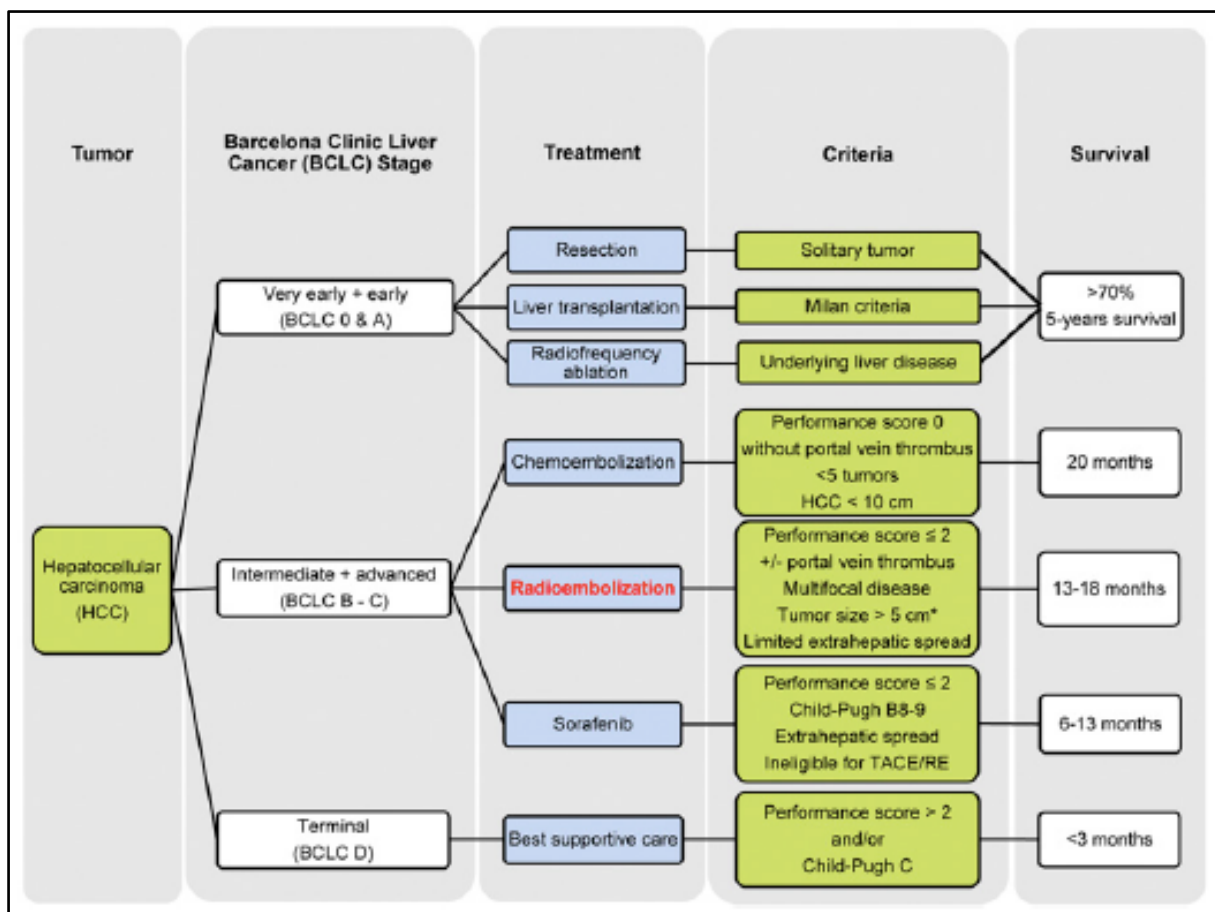
En 2008, la HAS a repris l'indication recommandée par le groupe de travail PRODIGEE-AFEF : « traitement palliatif du CHC non éligible pour un traitement spécifique,

ou en récurrence après traitement spécifique, chez les malades en état général conservé et Child-Pugh A ». La décision de traitement par sorafénib (Nexavar®) est bien sûr prise en RCP [49,51,53].

4.1.1.4.3. Nouvelles approches en cours d'évaluation

4.1.1.4.3.1. Radioembolisation avec microsphères marquées à l'Yttrium-90

L'enjeu actuel est de trouver une place dans la stratégie thérapeutique du CHC à la radioembolisation avec des microsphères marquées à l'Yttrium-90. Comme illustré par la classification BCLC de la [Figure 4.3], elle trouve majoritairement sa place en situation palliative pour des patients BCLC B et C. De nombreuses études ont été publiées au sujet des microsphères dans le CHC, elles manquent encore de fiabilité mais ont cependant suscité un intérêt croissant pour la radioembolisation et mis en évidence des résultats prometteurs.



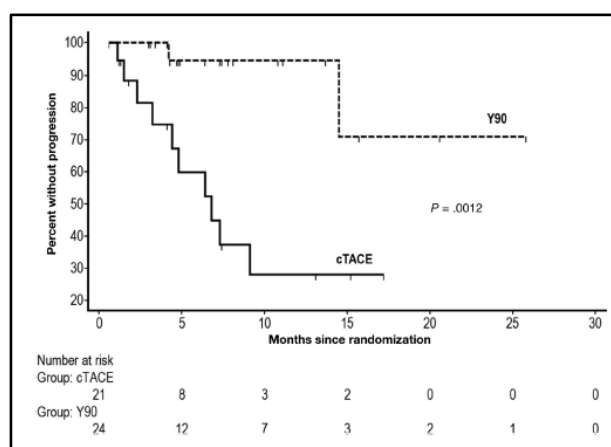
[Figure 4.3] – Classification BCLC mettant en perspective les différents traitements en fonction des stades du CHC.

En 2010, 108 patients avec un CHC avancé ont été traités par TheraSphere® dans une cohorte européenne [56]. Le temps de progression de la tumeur était de 10 mois *versus* 5,5 mois et la survie générale médiane de 16,4 mois *versus* 10,7 en faveur de la radioembolisation en comparaison aux données de l'étude SHARP qui utilisait du sorafénib (Nexavar®) [24]. Aucune toxicité viscérale ou pulmonaire n'a été observée, mais une fatigue apparaissait dans

61 % des cas. L'étude conclut que la technique est sûre et efficace pour le traitement des CHC avancés, mais demande un essai randomisé.

En 2011, la première large évaluation multicentrique est publiée [57]. 325 patients avec un CHC non résecable ont reçu une radioembolisation avec des SIR-Spheres®. La survie globale dépend du stade BCLC (BCLC A : 24,4 mois, BCLC B : 16,9 mois, BCLC C : 10 mois), et fournit une analyse avec des données robustes de l'amélioration de la survie avec la radioembolisation. L'étude montre également la reproductibilité et faisabilité de la technique dans plusieurs centres d'essais.

Une étude randomisée de phase II a été publiée en 2016, elle compare un groupe de patients recevant des TheraSphere® (n = 24) à un groupe traité par chimioembolisation (n = 21) [58]. Les patients sélectionnés étaient au stade BCLC A inéligibles pour l'ablation ou la résection, ou BCLC B. Les résultats montrent un temps de progression de la tumeur augmenté significativement (>26 mois vs 6,8 mois) chez les patients recevant les microsphères [Figure 3.4]. Par ailleurs, l'étude a montré des résultats encourageants pour rendre éligible des patients à la transplantation après la radioembolisation, avec un bon contrôle de la tumeur. 87 % des patients traités ont reçu une greffe. Enfin, les effets indésirables recensés étant sensiblement les mêmes entre les deux groupes, sauf une hypoalbuminémie et des diarrhées plus importantes dans le cas des chimioembolisations.



[Figure 4.4] – Comparaison du temps de progression de la tumeur chez un groupe recevant des TheraSphere® et un groupe traité par chimioembolisation [58].

Des essais cliniques randomisés ont donc été lancés pour prouver l'efficacité de la technique face aux autres traitements actuels, sorafénib (Nexavar®) et la chimioembolisation, notamment dans les situations palliatives. Leurs coûts seront aussi comparés. C'est seulement après des résultats en faveur de la radioembolisation avec des microsphères marquées à l'Yttrium-90 que celle-ci pourra s'inscrire de manière pérenne dans l'indication du CHC.

L'étude française SARAH, lancée par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris en décembre 2011, cherche à comparer directement l'efficacité de la radioembolisation avec des SIRsphere® à celle du sorafénib (Nexavar®), traitement standard par chimiothérapie systémique des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé inopérable (CHC) [22,32]. Il en est de même pour l'Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group (AHCC) qui a mis en place l'essai randomisé SIRveNIB, dont l'objectif est également de comparer la radioembolisation avec des SIR-Spheres® au sorafénib (Nexavar®), mais cette

fois dans la population de l'Asie pacifique. Les effets indésirables et la qualité de vie des patients respectifs aux deux traitements seront également mis en perspective [59]. L'étude SORAMIC va évaluer le sorafenib (Nexavar)[®] seul ou en association avec l'utilisation des SIR-Spheres[®] [60].

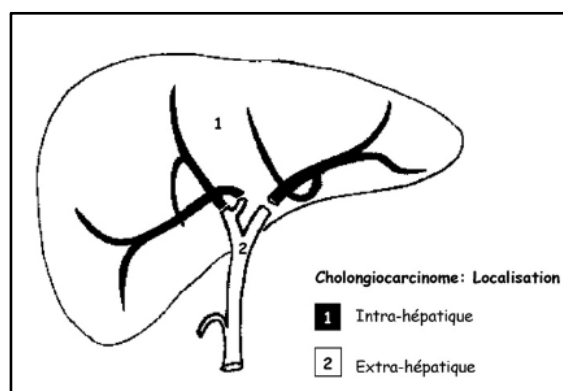
Les TheraSphere[®] vont également donner lieu à deux essais cliniques, YES-P pour comparer avec le sorafenib (Nexavar[®]) dans des CHC avec une thrombose veineuse profonde, et STOP-HCC dans les CHC non résecables [61].

4.1.1.4.3.2. Radiothérapie externe stéréotaxique et radiothérapie conformationnelle focalisée à haute dose

Ces techniques permettent de délivrer de très fortes doses sur la tumeur. Nous ne les détaillerons pas ici [49,54].

4.1.2. Cholangiocarcinome intra-hépatique

Le cholangiocarcinome intrahépatique (CCIH) est une tumeur primitive du foie qui prend naissance dans les voies biliaires intrahépatiques, schématisés [Figure 4.5], le réseau de tubes minces qui acheminent la bile du foie vers l'intestin grêle. Les cholangiocarcinomes sont des cancers qui se développent à partir des cholangiocytes, les cellules biliaires. Ils peuvent atteindre l'arbre biliaire dans différentes localisations et revêtir ainsi différentes formes de diagnostic. Nous ne traiterons que le cholangiocarcinome intrahépatique [45,62].



[Figure 4.5] – Schéma représentant la localisation intrahépatique du cholangiocarcinome d'intérêt.

4.1.2.1. Épidémiologie

Ce sont tous des cancers biliaires et toujours des adénocarcinomes plus ou moins bien différenciés, à partir de l'épithélium des voies biliaires [63]. Ils sont rares avec une incidence d'environ 2000 nouveaux cas par an en France [64]. Les formes extrahépatiques représentent 25 % des cholangiocarcinomes et les tumeurs de Klatskin (péri-hilaires) environ 60 %. Il reste donc 15 % pour les tumeurs intrahépatiques [65].

Le cholangiocarcinome intrahépatique représente 6 à 10 % des tumeurs primitives du foie. C'est une tumeur rare, soit 6 % des tumeurs primitives hépatiques. Son incidence

annuelle est de 0,01 à 0,8 % [63]. L'âge moyen d'apparition se situe généralement après 65 ans avec une légère prépondérance masculine [65,66]. C'est un cancer de très mauvais pronostic [63].

Aucun facteur prédisposant ni aucune population à risque n'a pu être mis en évidence. Certains facteurs reviennent dans la littérature scientifique mais ne sont pas étudiés de manière fiable, et ne sont retrouvés que chez une petite proportion de patient (cholangite sclérosante, lithiase hépatique, parasitoses, VHB, VHC, etc.) [63,66].

4.1.2.2. Diagnostic

Les lésions sont centro-hépatiques et sont le plus souvent peu symptomatiques. La tumeur peut être révélée par des douleurs abdominales, une perte de poids, une altération de l'état général ou un ictère. Le diagnostic est tardif, alourdissant le pronostic en réduisant les possibilités thérapeutiques [63]. Il peut trouver une hépatomégalie, une vésicule biliaire volumineuse ou des signes d'hypertension portale. C'est un syndrome de masse tumorale.

Le diagnostic ne peut être définitivement posé qu'avec une preuve histologique. Le plus souvent la biopsie a lieu sous contrôle échographique. Elle est indispensable dans le cadre d'un traitement palliatif ou néoadjuvant. Cependant compte tenu du risque d'essaimage tumoral le long du trajet de ponction, elle est évitée dans le cas d'une chirurgie curative [63,64]. Le scanner avec injection de produit de contraste apporte d'autres d'informations diagnostiques. A l'échographie, la tumeur n'est pas toujours visible [63,64].

Aucun marqueur tumoral sérique n'est spécifique des cancers biliaires. Cependant la carbohydrate antigène (CA) 19.9 a une spécificité et une sensibilité d'environ 80 %, et peut donc être évocatrice d'un cancer [64].

4.1.2.3. Éléments nécessaires à la discussion thérapeutiques [63,64]

Les cholangiocarcinomes intrahépatiques ont une classification TNM spécifique [Tableau 4.3]. Elle sera différente pour les autres cancers biliaires.

Extension		M0		M1
		N0	N1	
Tis	<i>In situ</i> (carcinome intraductal)	0	-	-
T1	Tumeur solitaire sans invasion vasculaire	I	IVA	IVB
T2a	Tumeur solitaire avec invasion vasculaire	II		
T2b	Tumeurs multiples	III		
T3	Péritoine viscéral (perforation) Organes extra-hépatiques adjacents			
T4	Péri-ductale	IVA		

T : tumeur primitive (TX : non évaluable ; T0 : non décelable).
N : métastases ganglionnaires régionales (NX : non évaluable ; N0 : absence ; N1/N2 : présence).
M : métastases à distance (M0 : absence ; M1 : présence ; N.B. : MX : abandonné).

[Tableau 4.3] – Classification TNM des cholangiocarcinomes intrahépatiques.

En imagerie, l'IRM hépatique permet une évaluation de l'extension aux canaux biliaires. Le cholangio-IRM donne accès à une cartographie biliaire. La TDM est l'examen de référence pour le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique.

La résécabilité de la tumeur doit être évaluée rapidement par une équipe médico-chirurgicale expérimentée chez tout patient jugé opérable. Une volumétrie hépatique doit être évaluée avant hépatectomie majeure grâce à la TDM.

4.1.2.4. Traitement

4.1.2.4.1. Chirurgie

La résection R0, passant à distance de la tumeur et laissant une marge de 1 centimètre de tissu sain, est impérative dès qu'elle est possible. A l'heure actuelle pour le cholangiocarcinome, seul ce traitement chirurgical donne une survie prolongée, mais elle ne dépasse pas 10 à 40 % des cas à 5 ans, et la tumeur n'est résécable que dans 35 % des cas [63,64].

4.1.2.4.2. Traitements médicamenteux

La chimiothérapie conventionnelle est utilisée dans le cadre des cholangiocarcinomes [64]. Des essais randomisés fiables sont en cours et attendus pour apporter des réponses à l'intérêt de la chimiothérapie en traitement adjuvant. Dans le cholangiocarcinome avancé, elle cherche à améliorer la survie globale mais également à maintenir ou améliorer la qualité de vie ou les symptômes (ictère, prurit, douleur) [67].

4.1.2.4.3. Drainage biliaire

Le drainage biliaire est une procédure qui consiste à insérer un cathéter dans le foie pour drainer la bile, sans avoir recours à la chirurgie. Cela peut soulager le patient. Il est indispensable en cas de prurit incontrôlé ou d'angiocholite. Il rallonge la survie des patients [64].

4.1.2.4.4. Radioembolisation avec microsphères marquées à l'Yttrium-90

La radioembolisation avec des microsphères marquées à l'Yttrium-90 cherche sa place dans l'indication du CCIH. En effet, les traitements sont limités et les résultats de cette thérapie novatrice sont intéressants. La Société Européenne d'Oncologie Médicale, a annoncé en Octobre 2016, que la radiothérapie interne sélective associée aux microsphères représentait une option pour le traitement du CCIH. [36] Cette annonce fait suite à la publication en 2015, d'une analyse de 12 études comprenant au total 298 patients [68]. Cette dernière montre une survie moyenne globale de 15,5 mois et un taux de réponse thérapeutique de 28 % chez les patients traités par radioembolisation.

Un essai de phase II multicentrique MispheC, a effectué un recrutement de patients avec un CCIH et clos en 2015, pour évaluer l'efficacité des TheraSphere[®] en association à une chimiothérapie par gemcitabine et cisplatine [69]. En parallèle, l'étude SIRCCA a commencé à recruter des patients à la fin de l'année 2016. C'est un essai clinique randomisé portant sur des patients atteints d'un CCIH, qui comparera l'utilisation de SIR-Spheres[®] suivi de la

chimiothérapie standard par cisplatine puis gemcitabine (CIS-GEM), par rapport à la chimiothérapie CIS-GEM seule [36].

4.2. Tumeurs hépatiques malignes secondaires

4.2.1. Cancer colorectal métastatique

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent en France (deuxième cancer le plus fréquent chez la femme après le cancer du sein et troisième cancer le plus fréquent chez l'homme après cancer de la prostate et bronchique). Il se développe dans 60 à 80 % des cas à partir d'un polype adénomateux. Les cancers colorectaux sont des adénocarcinomes du colon et/ou du rectum, cancers liés à l'épithélium glandulaire, dans 95% des cas [45,70]. Il y a environ 40 000 nouveaux cas par an en France, avec 17500 décès. Il est diagnostiqué aux alentours de 70 ans.

Le cancer colorectal métastatique (CCRM) représente 40 à 60 % des cas. Le foie est le site métastatique le plus fréquent. Les métastases hépatiques se développent chez approximativement un patient sur deux et sont synchrones de la tumeur primaire dans approximativement 20 à 30% des cas. Elles apparaissent ultérieurement (métachrones) dans 30 à 40 % des cas [71].

4.2.1.1. Facteurs de risque et stratégie de dépistage

Le cancer colorectal est de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce. C'est pourquoi une stratégie de dépistage a été mise en place en France. Les populations sont classées [Tableau 4.4], selon le risque de développer un CCR, en fonction des antécédents et pathologies personnels et familiaux.

Risque très élevé	Risque élevé	Risque moyen
1 à 3 % de la population générale	15 à 20 % de la population générale	Hommes et femmes de 50 à 74 ans asymptomatiques
Coloscopies annuelles ou biennales	Coloscopies tous les 2 à 5 ans	Test OC-Sensor® distribué via le médecin traitant
Apparentés porteurs ou susceptibles de porter une mutation : - PAF (polypose adénomateuse familiale) - HNPCC (syndrome de Lynch)	- Antécédent personnel de CCR ou d'adénome - Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique - Acromégalie	Patients asymptomatiques. Dépistage organisé dans la population générale.

[Tableau 4.4] – Stratégie de dépistage dans la population en fonction du risque de développer un CCR.

En France, les hommes et les femmes de plus de 50 ans sont concernés par 94 % des cancers colorectaux qui surviennent. Les pouvoirs publics ont décidé de mettre en place un test de recherche d'un saignement occulte dans les selles pour les personnes asymptomatiques, entre 50 et 74 ans. Si le résultat s'avère positif, il est suivi d'une coloscopie.

Il est théoriquement possible de diminuer la mortalité de 15 à 20 % si la participation est de au moins 50 %. Il faut donc encourager les patients à se soumettre à cette procédure de dépistage pour qu'elle soit utile [45,72,73].

Le test OC Sensor[®] est basé sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux spécifiques de la partie de la globine de l'hémoglobine humaine. Il a une sensibilité de 60 à 65 % et une spécificité de 96 à 97 % pour la présence d'hémoglobine humaine dans les selles. Il est remis par le médecin traitant après réception d'un courrier du programme de dépistage organisé du cancer colorectal [73,74].

D'autres facteurs de risque ont clairement été identifiés notamment l'alimentation (viande rouge, boissons alcoolisées et charcuterie), le surpoids, un exercice physique insuffisant et le tabagisme [70].

4.2.1.2. Le diagnostic

Le diagnostic du CCR est évoqué sur des signes cliniques tels que des douleurs abdominales, une modification du transit (alternance diarrhées/constipation), des rectorragies, une anémie ferriprive, une occlusion digestive, péritonite (dans les cas les plus avancés), une masse à la palpation ou au toucher rectal ou un syndrome rectal (faux besoins, ténésmes, épreintes) [70]. Ces éléments sont à mettre en perspective dans une démarche diagnostique plus globale.

L'interrogatoire et l'examen clinique du patient sont évidemment prépondérants. Les comorbidités et facteurs de risque sont recensés, comme les antécédents personnels et familiaux ainsi que leur âge de survenue (cancer colorectal, adénome colorectal, PAF, syndrome de Lynch). Les antécédents familiaux sont recherchés sur les 3 dernières générations [70].

La réalisation d'une coloscopie totale avec biopsies des lésions suspectes est un examen indispensable pour le diagnostic du cancer colorectal. Le diagnostic du cancer colorectal est établi par l'examen anatomopathologique de prélèvements biopsiques coloscopiques [70].

En imagerie, la TDM avec injection de produit de contraste est l'examen radiologique de référence. En revanche, ce sera l'IRM pelvienne si la localisation se trouve dans le bas ou moyen rectum [70]. Des tests de la fonction rénale et hépatique sont mis en place et un hémogramme est demandé pour le bilan biologique. Le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) a un intérêt pronostique dans les situations métastatiques [70].

4.2.1.3. Éléments nécessaires à la discussion thérapeutique

Il est possible d'attribuer à la tumeur du patient un niveau TNM. La classification concerne les adénocarcinomes, elle repose sur la classification TNM/AJCC 7^{ème} édition (American Joint Committee on Cancer), [Annexe 5] et [Annexe 6]. Une recherche de la mutation RAS est également requise en cas de métastases pour connaître le type de

chimiothérapie utilisable (prescription d'anti-EGFR possible que si gène KRAS ou RAS sauvage) [45].

Il est important d'établir un bilan nutritionnel clinique et biologique car 10 à 15 % des patients sont dénutris au moment du diagnostic et cela impose une prise en charge nutritionnelle spécifique [70].

4.2.1.4. Les différentes stratégies et moyens thérapeutiques

Lors du diagnostic du CCR, en cas d'urgence chirurgicale (occlusion ou péritonite par perforation), celle-ci est prise en charge avant de faire un bilan d'extension et de mettre en place le traitement. En revanche, si l'urgence chirurgicale n'est pas présente, le bilan d'extension est réalisé (biologie, imagerie, etc.) [74]. La démarche diagnostique est illustrée [Annexe 7] et [Annexe 8], respectivement pour le cancer du colon et le cancer du rectum. La prise en charge dépend de l'extension de la maladie au moment du diagnostic ainsi que du siège de la tumeur primaire

Pour le stade IV métastatique, la prise en charge sera discutée en RCP, au cas par cas. Il faudra juger du caractère résécable des métastases en tenant compte de la nature de la tumeur primitive [70,74]. Le patient entre en situation palliative si la résécabilité n'est pas envisageable. Une exérèse chirurgicale des métastases hépatiques a lieu pour 30 à 40 % des patients, en fonction des critères anatomiques, techniques et carcinologiques. L'exérèse n'est indiquée que si elle est complète [70,74].

4.2.1.4.1. Chirurgie

La chirurgie est le traitement curatif de référence du cancer colorectal chaque fois que c'est possible. Elle doit être postérieure à une prise en charge nutritionnelle chez tous les patients. La résection endoscopique d'un cancer du rectum peut être un traitement suffisant mais doit être discutée en RCP [70,75].

Dans le cadre de la chirurgie du rectum, la qualité de vie du patient peut être maintenue en préservant les fonctions urinaires et sexuelles par la conservation sphinctérienne et des nerfs pelviens. Une stomie définitive peut être mise en place, le choix du site doit être discuté avec le patient [70,76].

4.2.1.4.2. Radiothérapie

La radiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, n'est indiquée que pour les tumeurs du rectum car les cancers du colon ne sont pas radiosensibles [57,61].

4.2.1.4.3. Prise en charge médicamenteuse

4.2.1.4.3.1 Médicaments cytotoxiques [74]

Le 5-fluorouracile (5-FU) est le médicament standard dans tous les traitements du cancer colorectal lorsqu'il y a chimiothérapie. C'est un analogue des bases pyrimidiques. Il s'incorpore dans l'ADN et ARN à la place des nucléotides naturels. Il provoque un arrêt de la division cellulaire. Il est injecté avec de l'acide folinique pour augmenter sa concentration

plasmatique. Cette molécule existe également sous forme de pro-drogue par voie orale, la capécitabine (XELODA®), disponible en pharmacie d'officine. La posologie est de un comprimé matin et soir pendant 14 jours tous les 21 jours.

L'oxaliplatine est un sel de platine et un agent alkylant. Il forme des liaisons covalentes avec l'ADN, cela inhibe la division cellulaire.

L'irinotécan est un inhibiteur de Topoisomerase I, enzyme qui intervient dans la réparation de l'ADN. Il provoque un arrêt de la division cellulaire.

Le raltitrexed est un analogue de l'acide folique. Ce médicament est rarement utilisé dans le cancer colorectal, seulement quand il y a contre-indication aux autres anticancéreux. Les trois molécules les plus utilisées (Oxaliplatine, Irinotécan, 5-fluorouracile) peuvent être associées dans un protocole thérapeutique.

4.2.1.4.3.2. Thérapies ciblées : anticorps monoclonaux [74]

La thérapie ciblée à partir d'anticorps monoclonaux est réservée aux stades métastatiques. Ces thérapies provoquent une diminution de la croissance tumorale. Le Bévacizumab n'est utilisé qu'en association avec une chimiothérapie. Le Cétuximab ou le Panitumumab peuvent être utilisés en monothérapie. Nous les présentons dans le [Tableau 4.5]. Deux anticorps monoclonaux ne peuvent être associés, le bénéfice est trop faible par rapport au coût.

<u>Thérapie Ciblée</u>	Anti-HER1 (EGFR)	Anti-VEGF
<u>Ligand / Récepteur</u>	Ligand naturel : EGF Récepteur : EGFR (surexprimé sur cellules cancéreuses du colon)	Ligand naturel: VEGF Récepteurs: VEGFR-1 et 2
<u>Nom de la molécule</u>	Cétuximab ERBITUX ® (chimérique) Panitumumab VECTIBIX ® (humain)	Bévacizumab AVASTIN® (humanisé)
<u>Mode d'Action</u>	Inhibe la cascade de transduction du signal vers le noyau, si le gène RAS est sauvage. Contrôle la progression du cycle cellulaire, de la migration et de l'invasion cellulaire (potentiel métastatique).	Inhibe la liaison VEGF à ses récepteurs à la surface des cellules endothéliales : - Régression et normalisation des vaisseaux tumoraux. - Inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux.

[Tableau 4.5] – Présentation des anticorps monoclonaux indiqués dans le CCR.

Si le gène KRAS est muté, cela induit une activation constitutive, la protéine mutée reste active et donc les anti-HER sont inefficaces. Un gène RAS sauvage (non muté) permet d’agir sur la protéine KRAS et d’inhiber la cascade de transductions de la cellule. La mutation KRAS est recherchée chez l’individu.

4.2.1.4.3.3. Thérapies ciblées : autres thérapies [74]

Le Regorafénib et l'Aflibercept sont utilisés dans les dernières intentions thérapeutiques, comme abordé dans le [Tableau 4.6].

<u>Molécule</u>	Regorafénib	Aflibercept
<u>Mode d’action</u>	Inhibiteur de tyrosine kinase Inhibiteur multicible principalement antiangiogénique	Protéine de fusion anti-VEGF antiangiogénique
<u>Indication</u>	AMM en monothérapie après échec de tous les traitements disponibles (en dernière ligne).	AMM en 2ème ligne en association avec FOLFIRI (protocole de chimiothérapie)

[Tableau 4.6] – Présentation des anticorps monoclonaux indiqués dans le CCR.

4.2.1.4.4. Les protocoles de chimiothérapie

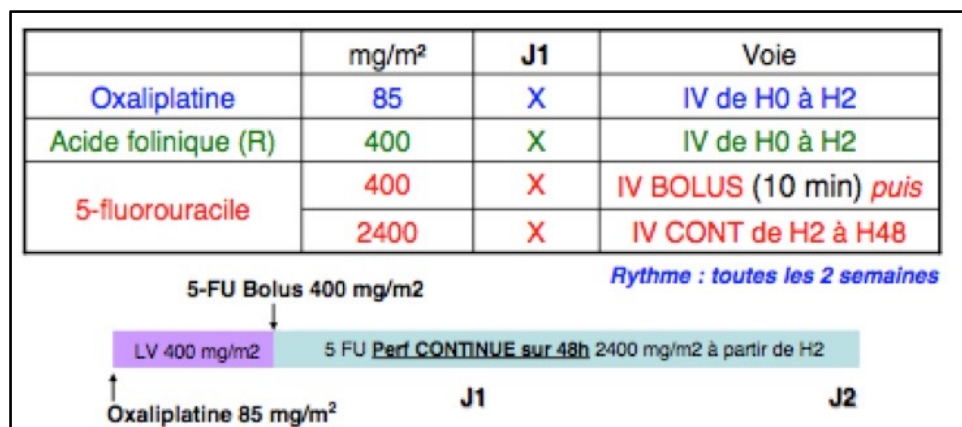
Nous présentons dans le [Tableau 4.7], les 6 protocoles de chimiothérapie conventionnelle élaborés dans le cadre du CCR, auxquels peuvent s’ajouter des anticorps monoclonaux (Cetuximab ou Bevacizumab) sauf avec le FOLFIRINOX (protocole à 3 molécules difficile à supporter pour les patients).

<u>Protocoles</u>	<u>Lieu</u>	<u>Durée des cures</u>	<u>Intervalle entre les cures</u>
LV5FU2 (Acide folinique – 5FU)	Hôpital de jour (HDJ)	2 jours, perfusion continue	14 jours
FOLFIRI (LV5FU2 – irinotécan)	HDJ	2 jours, perfusion continue	14 jours
FOLFOX (LV5FU2 – oxaliplatine)	HDJ	2 jours, perfusion continue	14 jours
FOLFIRINOX (LV5FU2 – irinotécan – oxaliplatine)	HDJ	2 jours, perfusion continue	14 jours
XELOX (capécitabine – oxaliplatine)	HDJ et domicile	Perfusion IV 2h + 1 comprimé 2 fois/jour pendant 14 jours	21 jours
XELIRI (capécitabine – irinotécan)	HDJ et domicile	Perfusion IV 2h + 1 comprimé 2 fois/jour pendant 14 jours	21 jours

[Tableau 4.7] – Présentation des différents protocoles de chimiothérapie indiqués dans le CCR.

4.2.1.4.4.1. Protocole FOLFOX4

Le protocole FOLFOX4 est indiqué dans les stades IIb et III en néoadjuvant puis adjuvant, soit uniquement en tant qu'adjuvant à la chirurgie [Figure 4.6]. C'est le protocole le plus utilisé lorsqu'un cancer colorectal à risque élevé de récurrence est découvert. Il est injecté au patient à l'hôpital tous les 14 jours pendant 6 mois. Le patient va recevoir 12 cures de FOLFOX4. Un infuseur ou la pompe à cassette va diffuser en continue au patient le fluorouracile sur 48 heures.



[Figure 4.6] – Illustration du protocole de chimiothérapie FOLFOX 4 indiqué dans le CCR.

4.2.1.4.4.2. Protocole Bevacizumab +/- FOLFIRI ou FOLFOX

Avant toute chimiothérapie FOLFOX ou FOLFIRI, il est possible d'injecter du Bévacicumab en perfusion sur 30 minutes à 1 heure 30. Dans FOLFIRI, l'irinotécan remplace l'oxaliplatine du protocole FOLFOX.

	Posologie	J1	Voie
Bévacicumab	5 à 10 mg/kg	X	IV perf de 90 à 30 min
Irinotécan	180 mg/m ²	X	IV (perf en Y avec l'A lévo F)
Acide lévofolinique	200 mg/m ²	X	IV (perf en Y avec l'irinotécan)
5-fluorouracile	400 mg/m ²	X	IV bolus (10 min) puis
	2400 mg/m ²	X	IV perf cont 48h

Rythme : toutes les 2 semaines

[Figure 4.7] – Illustration du protocole de chimiothérapie Bevacizumab +/- FOLFIRI ou FOLFOX indiqué dans le CCR.

4.2.1.4.4.3. Critères de choix des protocoles chimiothérapeutiques

Le choix du traitement se fera en fonction du stade de la maladie et de la résecabilité des tumeurs et/ou métastases. Mais la toxicité, les contre-indications ainsi que la gestion des effets indésirables des médicaments sont également prépondérantes dans le choix du protocole de chimiothérapie.

Quand les métastases sont absentes, LV5FU2 ou du FOLFOX seul sont préférés. FOLFOX ou FOLFIRI avec ou sans anticorps sont les protocoles des stades métastatiques. FOLFIRINOX est un protocole qui est très mal toléré, il est utilisé chez les patients qui ont des cancers métastatiques à la limite de la résecabilité parfois pour réduire la taille des métastases.

Le 5-fluorouracile a pour principaux effets indésirables des mucites, pouvant être traitées par des bains de bouche de bicarbonate de sodium et d'antifongiques, (inflammation des muqueuses buccales) ou le syndrome main-pied (éruption cutanée importante).

L'oxaliplatine et les sels de platines sont connus pour leurs effets émétisants, ainsi que des troubles digestifs importants. La prise en charge des nausées et vomissements sera un élément clé dans le confort du patient. La fonction rénale sera également suivie de près.

L'irinotécan peut induire une neutropénie (baisse importante du taux de polynucléaires neutrophiles), qui est également une contre-indication au traitement. Cela implique une baisse du système immunitaire en faveur des infections opportunistes. Une alopecie est retrouvée dans 25 % des cas pour ce traitement.

Le premier effet indésirable des anticorps monoclonaux est l'hypersensibilité, voire le choc anaphylactique ; des antihistaminiques et des corticoïdes sont souvent prescrits en même temps que la thérapie ciblée.

4.2.1.5. Place de la radioembolisation avec microsphères marquées à l'Yttrium-90 dans le cancer colorectal métastaté

Comme pour les précédentes indications, la radioembolisation avec des microsphères marquées l'Yttrium-90 est en cours d'évaluation dans le cas des cancers colorectaux métastatés. Cette technique cherche sa place dans au moins deux situations distinctes. La première se trouve en situation néoadjuvante afin d'obtenir un « downstaging » important des lésions hépatiques et ainsi faciliter une résection chirurgicale. La seconde situation est palliative, afin d'augmenter la survie dans le cas d'une maladie chimiorésistante [77].

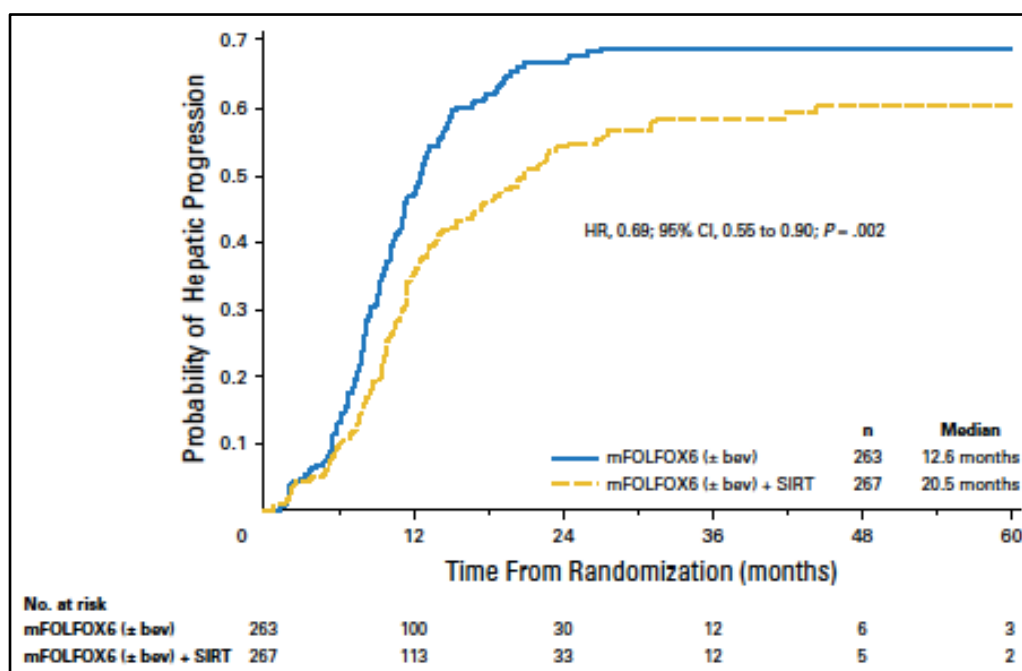
Une étude rétrospective monocentrique australienne a inclus entre 2005 et 2013, 302 patients avec des métastases hépatiques de cancer colorectal non résécables et résistantes à la chimiothérapie. Tous les patients inclus étaient traités avec des SIR-Spheres[®]. Parmi ces 302 patients, les effets indésirables étaient nausées et vomissements (26%), douleurs abdominales (18%), asthénie (17%), anorexie (8%), dyspnée (7%), gastrite (1%), ulcère gastroduodéal chez un patient, et une irradiation pulmonaire chez un autre. 5 patients sont décédés dans les 30 jours après traitement, 2 d'une embolie pulmonaire, 2 de progression de la maladie, et un d'une hépatite radique. Seul un décès était imputable à la radioembolisation soit 0,3%.

Cette étude étant rétrospective et non randomisée, elle ne comporte pas de groupe de contrôle, il existe donc un biais de sélection des patients éligibles à la radioembolisation. Cependant elle montre que la technique à l'Yttrium-90 peut trouver sa place dans le traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal en échappement à la chimiothérapie avec une Survie Globale (SG) prolongée (50 % à 1 an). La médiane de SG après radioembolisation chez des patients en échappement est de 8,3 à 36 mois, avec une survie de 0 à 39 % à 2 ans et un taux de réponse entre 0 à 73%. Ainsi les survies obtenues semblent nettement supérieures à la poursuite d'une chimiothérapie systémique en nième ligne, qui montrent des SG de 4 à 6 mois et des taux de contrôle de la maladie faibles [77,78].

En 2010, un essai randomisé de phase III, a évalué la radioembolisation chez des patients avec des métastases hépatiques dans des cas de cancers colorectaux en échappement. Les patients recevaient alors soit du 5-fluorouracile (5-FU) intraveineux seul, soit en association avec la radioembolisation. Une différence significative de survie sans progression (SSP) ; durée après un traitement pendant laquelle la maladie ne s'aggrave pas ; avec 2,1 mois dans le bras 5-FU contre 5,5 mois dans le bras 5-FU + radioembolisation a pu être constatée, mais pas de différence significative sur la survie globale (7,3 mois contre 10,0 mois). Cependant la tolérance au traitement était excellente [79].

En 2016, l'étude randomisée SIRFLOX menée avec des SIR-Spheres[®], a publié ses résultats de phase III. Elle a comparé les résultats chez 530 patients atteints d'un cancer colorectal non résécable, principalement ou uniquement métastatique dans le foie, recevant une chimiothérapie de première ligne FOLFOX, contre un groupe ayant reçu la même chimiothérapie et les SIR-Spheres[®]. La SSP sur tous les sites de 10,2 mois pour les patients FOLFOX contre 10,7 mois pour les patients FOLFOX+SIR-Spheres[®] n'est pas statistiquement significative. En revanche, la SSP dans le foie, a montré une différence significative avec une médiane de 12,6 mois pour le groupe contrôle, contre 20,5 mois pour le groupe FOLFOX+SIR-Spheres[®] [Figure 4.8], traduisant une réduction du risque de progression de la tumeur dans le foie de 31 %. C'est ce contrôle de la maladie sur le long

terme, qui semble prometteur, car le cancer colorectal métastasé finit par causer le décès du patient en raison des métastases hépatiques non opérables [80].



[Figure 4.8] – Diminution du risque de progression de la tumeur dans le foie dans le groupe SIR-Spheres®+mFOLFOX6+/-bev par rapport au groupe contrôle [80].

Le recrutement des études randomisées FOXFIRE et FOXFIRE Global est à ce jour terminé, les résultats doivent paraître en 2017. Les groupes de patients sont les mêmes que pour l'essai SIRFLOX. Ces études cherchent à évaluer la Survie Générale notamment, mais également à recueillir des données sur la qualité de vie du patient, la sécurité et la tolérance, et l'économie liée à la radioembolisation [81]. Combinées à SIRFLOX, plus de 1100 patients au total auront été intégrés dans ces essais et la puissance statistique sera alors suffisante pour détecter un avantage en termes de survie par rapport aux autres traitements.

4.2.2. Métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines du tube digestif

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont susceptibles de naître en tout point de l'organisme et sont caractérisées par leur capacité à sécréter des hormones [82]. Ces sécrétions sont à l'origine de manifestations cliniques. Toutes les tumeurs ne produisent pas d'hormones.

Les tumeurs neuroendocrines digestives (TNED) sont un groupe de tumeurs hétérogènes avec une présentation clinique, une évolutivité et des pronostics différents. Elles peuvent être aussi bien différenciées que peu différenciées. La thérapie sera donc adaptée en fonction du type de tumeur. Les TNED différenciées sont d'évolution lente alors que les TNED peu différenciées sont agressives avec une évolution rapide [83].

Un faible nombre d'études randomisées pertinentes avec un faible niveau de preuve favorise l'inclusion et l'intérêt pour des essais thérapeutiques avec des techniques innovantes. Ce sera le cas pour la radioembolisation par les microsphères marquées à l'Yttrium-90 [84].

4.2.2.1. Epidémiologie

Les TNED représentent 1 % des cas de tumeurs digestives [84]. Au sein des TNED, ce sont les tumeurs de l'intestin grêle les plus fréquentes avec 38,9 %, puis les tumeurs coliques (27,1 %), les pancréatiques (20,5 %) et les gastriques (6,1 %). Ces tumeurs sont rares avec une incidence d'environ 0,8/10 000 [85]. Une augmentation de l'incidence des TNE a été constatée ces dernières années [83]. Elles sont rares avant l'âge de 40 ans dans les deux sexes.

Les TNED ont des critères morphologiques distincts. En 2010, l'OMS a réactualisé leur classification histologique, comme nous pouvons le voir [Tableau 4.8]. Elle sépare les TNED en fonction de leur différenciation, de l'index mitotique et du facteur de prolifération Ki67, qui sont des marqueurs de prolifération tumorale. Dans la pratique, cette classification est associée à une classification par stades TNM habituellement utilisée pour les tumeurs solides [84].

OMS 2010	OMS 2000
Tumeur neuroendocrine G1	Tumeur endocrine bien différenciée de comportement bénin Tumeur endocrine bien différenciée de comportement incertain à index mitotique < 2 et index Ki67 ≤ 2 % Carcinome endocrine bien différencié à index mitotique < 2 et index Ki67 ≤ 2 %
Tumeur neuroendocrine G2	Tumeur endocrine bien différenciée de comportement incertain à index mitotique compris entre 2 et 20 et/ou index Ki67 compris entre 3 et 20 % Carcinome endocrine bien différencié à index mitotique compris entre 2 et 20 et/ou index Ki67 compris entre 3 et 20 %
Carcinome neuroendocrine à petites cellules	Carcinome peu différencié à petites cellules
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	Pas de catégorie correspondante
Carcinome mixte adéno-neuroendocrine	Tumeur mixte

[Tableau 4.8] – Tableau de correspondance entre la classification histologique de l'OMS de 2000 et sa version réactualisée de 2010.

Les facteurs étiologiques et la pathogénie de ces tumeurs ne sont pas encore clairement définis. Une prédisposition génétique a cependant été mise en évidence, les TNE s'intègrent dans des maladies génétiques [84].

4.2.2.2. Diagnostic

Les circonstances de découvertes sont multiples et dépendent notamment du caractère fonctionnel, c'est à dire sécrétant, ou non de la tumeur.

Une symptomatologie évocatrice d'un syndrome tumoral selon le siège de la tumeur et le type de celle-ci peut amener à suspecter une TNE. Cela peut être des douleurs abdominales, une occlusion, des saignements dans les selles, une masse à la palpation de l'abdomen, etc.

Une fièvre, une perte de l'appétit ou une perte de poids orientent également le diagnostic. Il faudra des examens complémentaires.

Les symptômes peuvent être en rapport avec la sécrétion hormonale de la tumeur. Ces symptômes sont souvent peu évocateurs, inconstants et imputés à de nombreuses autres affections : diarrhées, crampes abdominales, flush cutané, etc. Nous pouvons illustrer ces propos par le [Tableau 4.9], où sont répertoriés les différents syndromes sécrétoires des TNE et leur localisation [82].

Principales sécrétions hormonales	Nom des principaux syndromes sécrétoires	Siège le plus fréquent
Sérotonine	Syndrome carcinoïde	Iléon, Bronche
Insuline	Insulinome	Pancréas
Glucagon	Glucagonome	Pancréas
Gastrine	Gastrinome	Duodénum, Pancréas
VIP	Vipome	Pancréas, Phéochromocytome
Somatostatine	Somatostatinoïde	Pancréas, Duodénum, Bronche
Cortisol	Syndrome de Cushing	Bronche, Thymus, Pancréas

[Tableau 4.9] – Tableau du siège des principaux syndromes sécrétoires dans les tumeurs neuroendocrines.

La découverte peut également être fortuite lors d'examen radiologique, d'intervention chirurgicale notamment l'appendicite, ou d'une endoscopie. Le diagnostic s'établit parfois lors du bilan d'une maladie génétique prédisposant aux TNE.

L'analyse anatomo-pathologique permet d'affirmer le diagnostic de TNE et de déterminer les facteurs histo-pronostiques. Ces résultats sont à mettre en perspective avec la classification de l'OMS 2010 et la TNM, cités précédemment.

4.2.2.3. Traitement des métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines digestives

Etant donné la diversité des TNED, nous n'aborderons que les traitements des métastases hépatiques liées à ces tumeurs. La résection/destruction des métastases et de la tumeur primitive est toujours discutée, car c'est le traitement curatif de référence. La chirurgie est parfois impossible : métastases non résécables, retentissement sur l'état général, symptômes liés à la masse tumorale, etc. En cas de présence de symptômes liés à des sécrétions tumorales, leur traitement est prioritaire.

Pour traiter les métastases hépatiques, plusieurs solutions existent, elles varient selon les types de métastases et leur différenciation. Nous pouvons citer les analogues de la somatostatine avec l'octréotide. Pour réduire la masse tumorale, la chimiothérapie conventionnelle (streptozotocine en association avec 5-FU, FOLFOX, etc.) est la référence si elle permet un geste chirurgical après. Des thérapies ciblées (everolimus, sunitinib) peuvent également être utilisées si la chimiothérapie est contre-indiquée et que le but n'est pas la réduction de la masse tumorale [84].

4.2.2.4. Place de la radioembolisation avec microsphères marquées à l'Yttrium-90 dans la prise en charge des métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines digestives

La place de la radioembolisation dans le traitement des métastases hépatiques liées au TNED est encore à définir, les premiers résultats semblent intéressants et méritent d'être précisés, notamment avec des essais cliniques randomisés pour avoir des résultats statistiques solides.

Une étude américaine menée sur 148 patients [86], a injecté 185 fois des SIR-Spheres®, avec une excellente tolérance et un taux de réponse partielle de 60,5 % incluant 2,7 % de réponses complètes. La médiane de survie dans cet essai était de 70 mois. Un essai australien a inclus 34 patients atteints de métastases hépatiques liées à des TNED et a montré une efficacité clinique à 6 mois dans 50 % des cas [87]. La médiane de survie était de 29,4 mois, la réponse radiologique était partielle dans 50 % des cas dont 18 % étaient complètes. D'autres publications dans la littérature scientifiques font état d'une bonne tolérance au traitement et de résultats encourageants, ce qui laisse à penser que la place de la radioembolisation dans cette indication sera définie dans les prochaines années [85].

5. La pratique bordelaise

Depuis la fin des années 2010, plus d'une centaine de patients se sont déjà vu administrer des microsphères d'Yttrium-90 au CHU de Bordeaux dans le cadre de tumeurs malignes hépatiques. L'exemple bordelais va nous permettre d'illustrer la pratique aussi bien sur le plan humain que logistique et matériel.

5.1. Première phase du traitement

5.1.1. Préparation des MAA-^{99m}Tc

La première phase du traitement requiert la préparation de macroagrégats d'albumine humaine radiomarqués (Pulmocis®) au sein de la salle de préparation de la radiopharmacie. Toute préparation fait l'objet d'un contrôle qualité, si possible libérateur, par un personnel différent de celui qui a réalisé la préparation. La préparation et le contrôle qualité sont réalisés selon les modes opératoires définis par les radiopharmaciens, apposés en [Annexe 9] et [Annexe 10] et dans le respect des règles d'hygiène et de radioprotection définies au sein de la salle de préparation.



[Photographie 5.1] et [Photographie 5.2] – Radiopharmacien préparant des MAA radiomarqués dans une enceinte plombée.



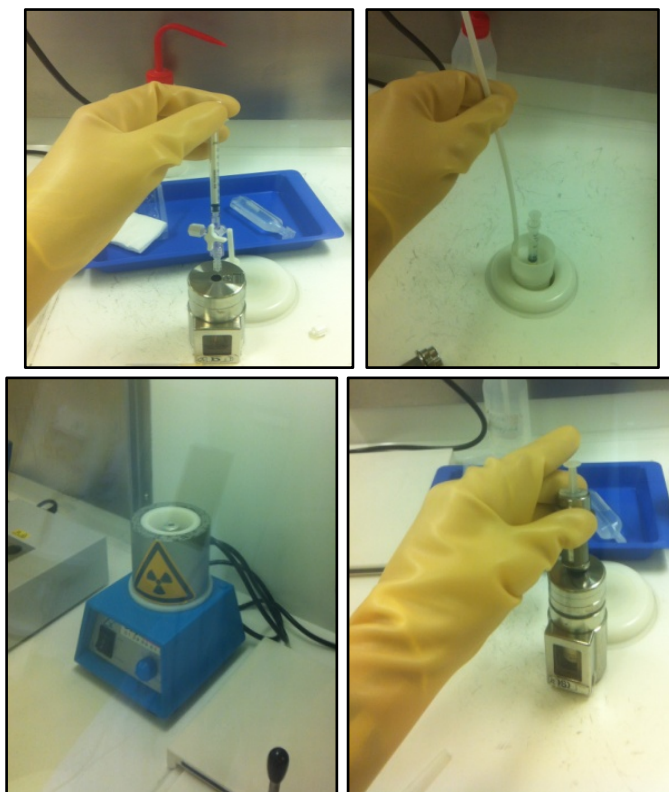
[Photographie 5.3] – Plateau avec produits et matériel nécessaires à la préparation des MAA radiomarquées.

Brièvement, le générateur de molybdène/technétium est élué afin de fournir le pertechnétate-99m nécessaire au radiomarquage de la trousse. Le flacon d'élué est mesuré dans le puits de l'activimètre et la traçabilité est effectuée à l'aide du logiciel de radiopharmacie Venus.



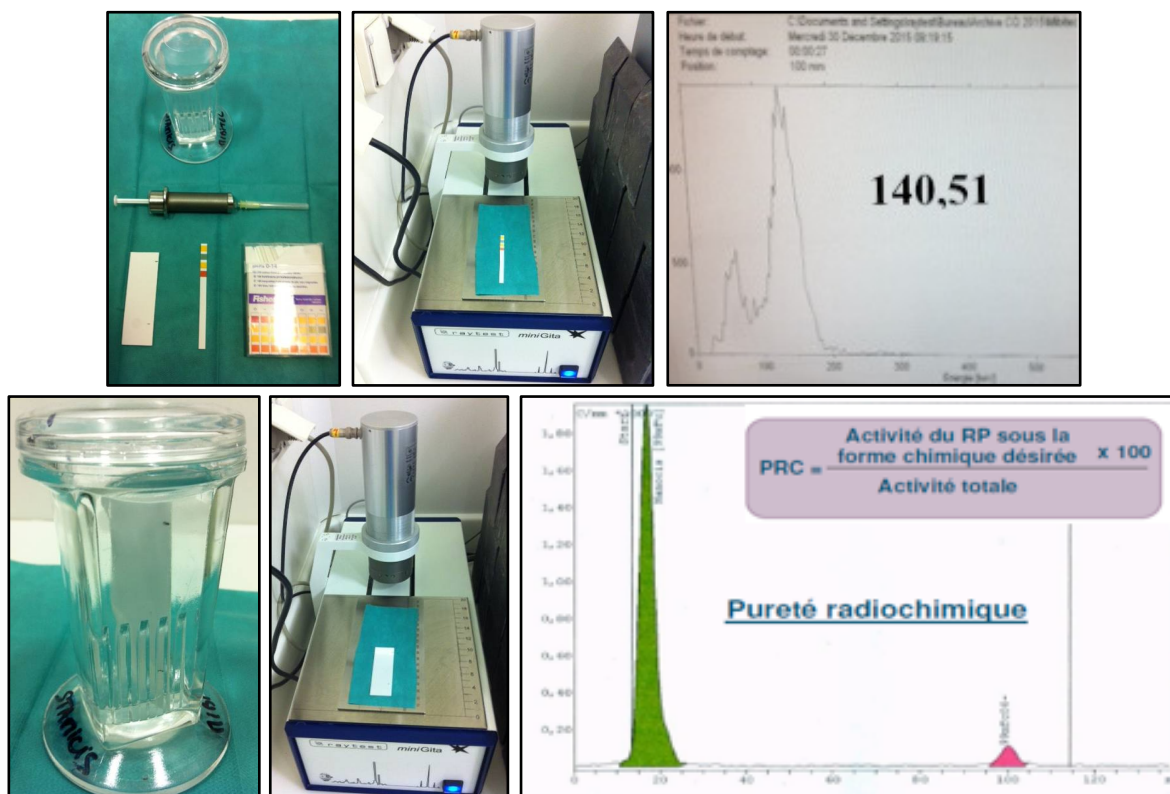
[Photographie 5.4], [Photographie 5.5] et [Photographie 5.6] – Générateur de molybdène/technétium et flacon d'éluion.

Un robinet 3 voies vissé sur une aiguille à ponction lombaire percute le flacon d'éluion afin de prélever sans risque l'activité nécessaire à la réalisation de la préparation. Une fois cette activité prélevée à l'aide d'une seringue de 5 mL, la seringue est mesurée à l'activimètre. Si l'activité est satisfaisante, le volume est ajusté avec du NaCl 0.9%, puis la solution de technétium est ajoutée à la trousse. Le lyophilisat est donc mis en suspension. Après agitation, la préparation repose durant 15 minutes. Elle est alors mesurée à l'activimètre, et tracée informatiquement dans Venus.



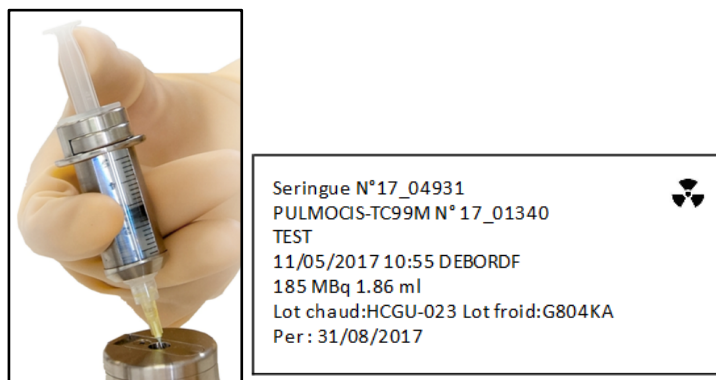
[Photographies 5.7] – Etapes de préparation des MAA radiomarquées.

Après 15 minutes, la seringue dédiée au contrôle qualité est réalisée. Ce contrôle qualité est libératoire. Le contrôle qualité repose sur la validation de la valeur du pH de la suspension, des caractéristiques organoleptiques, l'identification du pic énergétique du ^{99m}Tc à 140,51 keV et une chromatographie sur couche mince pour évaluer la pureté radiochimique [Annexe 9]. Si le radiopharmacien valide les résultats, l'activité nécessaire à la réalisation de l'examen du patient sera prélevée au sein de la suspension, puis conduite au bloc interventionnel.



[Photographies 5.8] – Contrôle qualité des MAA radiomarquées Pulmocis®.

Une fois la préparation libérée par le radiopharmacien, la seringue destinée au shunt peut être prélevée. L'activité prélevée est de 185 MBq.



[Photographie 5.9] et [Photographie 5.10] – Prélèvement de l'activité de 185 MBq de Pulmocis® et étiquette de traçabilité de la seringue.

La prescription du MRP est faite sur 2 supports différents. Comme pour tous les MRP, les MAA font l'objet d'une prescription sur le logiciel Venus. Mais, les MAA sont aussi des MRP dérivés du sang, ils sont donc aussi prescrits et tracés, de leur prescription jusqu'à leur administration, sur des triples feuillets spécifiques aux MDS.

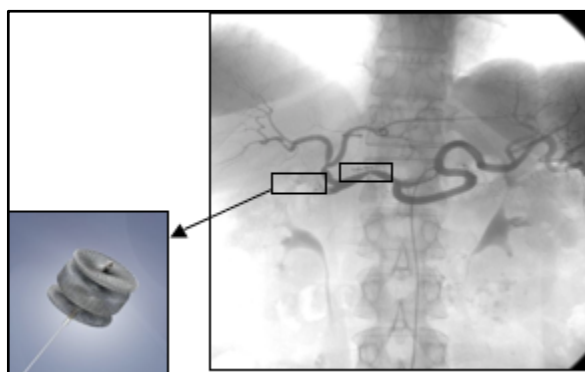
La seringue préparée est disposée dans un champ stérile, lui-même déposé dans une valisette blindée, préalablement mise à disposition au niveau du sas transmural du laboratoire de contrôle qualité par le radiopharmacien. Le transport est effectué sur le plateau supérieur d'un chariot de transport par un radiopharmacien, après appel téléphonique du bloc d'imagerie interventionnelle qui atteste de l'entrée du patient en salle [Annexes 11, 12 et 13].



[Photographie 5.11] – Valisette blindée utilisée pour le transport de la seringue de Pulmocis®.

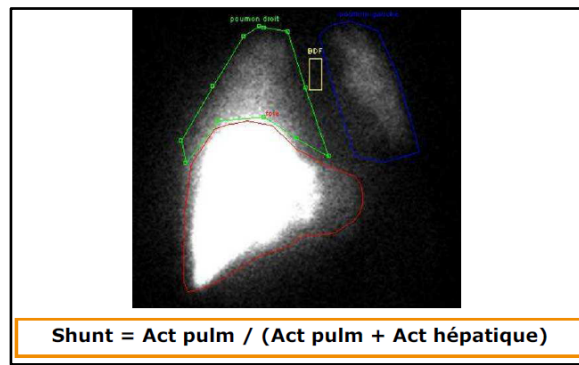
5.1.2. Prescription d'activité et calculs de dose

Nous rappelons que lors de la première phase, la radiologie interventionnelle réalise une cartographie artérielle, circonscrit la région à traiter notamment à l'aide de « coils », et immédiatement après les MAA-^{99m}Tc sont injectés. Les objectifs de cette étape sont donc de trouver un site d'injection adapté, assurer l'embolisation si elle est jugée nécessaire, mettre en place une simulation du traitement ultérieur et prescrire l'activité nécessaire au traitement de la tumeur.

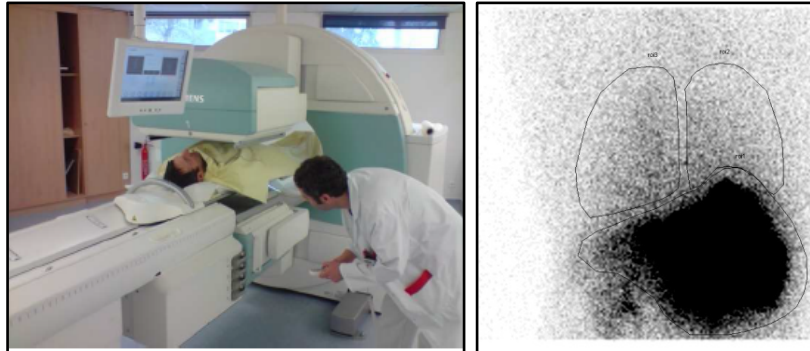


[Photographie 5.12] – Embolisation hépatique par « coiling ».

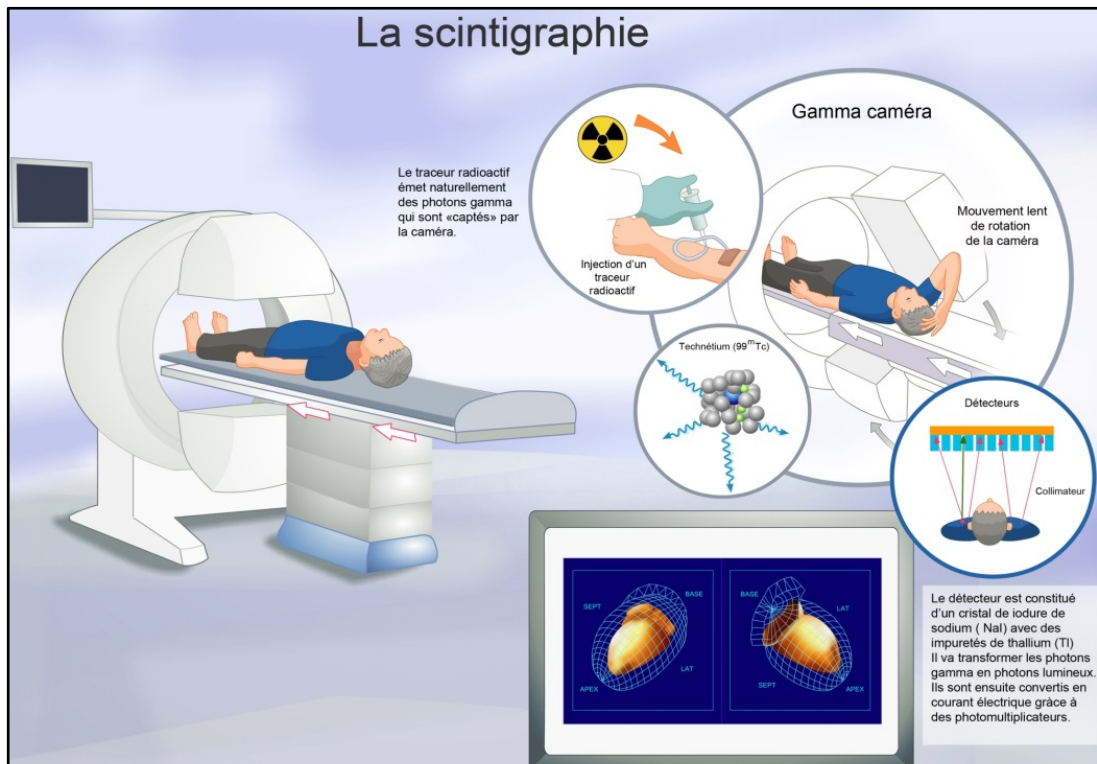
Le médecin nucléaire responsable de la prise en charge du patient doit déterminer l'activité de microsphères marquées à l'Yttrium-90 nécessaire au traitement, en tenant compte des caractéristiques tumorales, mais aussi du pourcentage de shunt hépato-pulmonaire évalué à partir des images obtenues par scintigraphie après l'injection des macroagrégats d'albumine humaine radiomarqués. Il s'assure également de l'absence de fixation extra hépatique délétère. Les ROI (« région of interest ») sont des zones de mesure sur une image. Dans le cas de la [Figure 5.1], les volumes du foie et des poumons sont définis. Ainsi il est possible de calculer le shunt hépato-pulmonaire, en évaluant l'activité des MAA-^{99m}Tc dans chaque ROI.



[Figure 5.1] – Mesure du shunt hépto-pulmonaire en définissant des ROI.



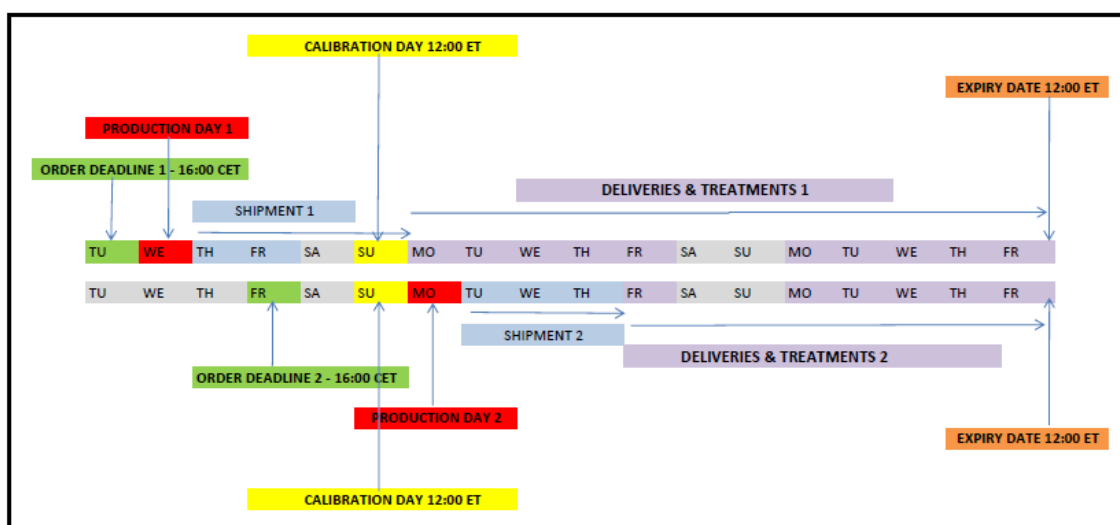
[Photographie 5.13] et [Photographie 5.14] – Scintigraphie monophotonique et définition des ROI.



[Figure 5.2] – Principe général d'une scintigraphie. Une scintigraphie de perfusion hépatique est utilisée pour définir le shunt hépto-pulmonaire.

Les calculs de dose et d'activité nécessaires au traitement ultérieur par les microsphères peuvent donc être établis [Annexe 1 et 2]. Le radiopharmacien et le radiophysicien interviennent également dans la définition et la validation de la posologie de microsphères. Enfin, le médecin demandeur de la thérapie (hépatologue, oncologue, etc) remplit l'ordonnance de traitement spécifique de microsphères en fonction de l'indication ou de l'essai clinique concerné. Des exemples d'ordonnances du CHU de Bordeaux sont placés en [Annexes 14, 15, 16 et 17]. La prescription médicale du dispositif médical radiopharmaceutique devra être également validée à partir du logiciel Venus.

Le délai maximum est de 7 à 15 jours entre la première phase de simulation et la phase d'administration des microsphères. La date de traitement doit être proposée en fonction des dates de livraison possible de microsphères soit le mardi, le mercredi ou le jeudi. L'organisation de la procédure prévoit l'administration des microsphères le même jour que celui de la livraison. La préparation est réalisée en adéquation avec l'organisation du bloc d'imagerie interventionnelle. Des délais de commande sont à respecter en fonction du type de microsphères concerné [Figure 5.3]. La commande des SIR-Spheres® doit être réalisée avant le mercredi 16h de la semaine précédant l'injection des microsphères marquées à l'Yttrium 90. Pour les TheraSphere®, la commande est à transmettre avant le mardi 16h de la semaine précédant l'injection des microsphères marquées à l'Yttrium 90. La commande est également créée et tracée dans le logiciel Venus.



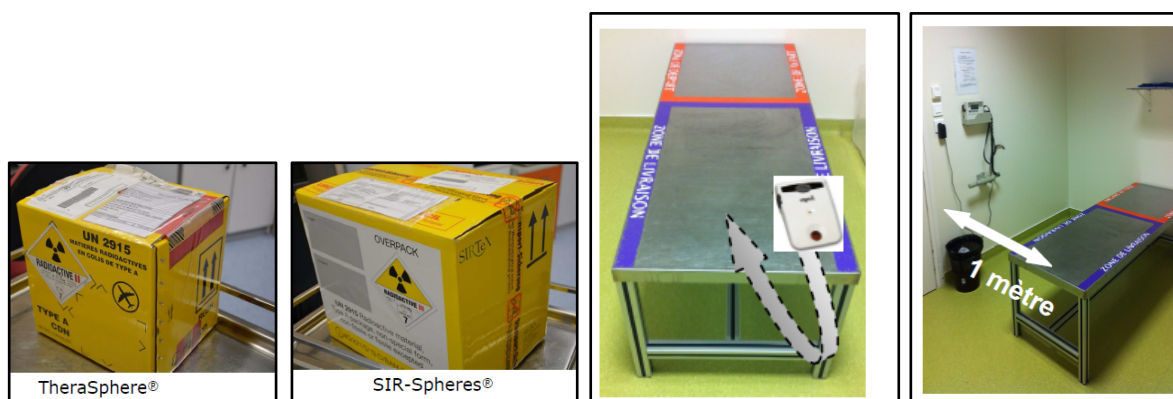
[Figure 5.3] – Informations chronologiques de production et de livraison des TheraSphere® fournies par le fabricant BTG.

5.2. Deuxième phase du traitement

La deuxième phase du traitement représente l'administration des microsphères d'Yttrium-90 au patient et implique des modalités logistiques et des moyens humains.

5.2.1. Réception des microsphères

Les microsphères sont livrées dans la nuit précédant l'injection dans le local de réception de la radiopharmacie du service de médecine nucléaire de l'Hôpital Haut-Lévêque à Pessac. Elles sont alors réceptionnées par le radiopharmacien, le matin de l'injection, et sont amenées dans la salle de préparation des médicaments radiopharmaceutiques. En parallèle, la logistique pour acheminer les microsphères dans le bloc de radiologie interventionnel est organisée, le patient et le bloc sont préparés. La coordination entre les services est primordiale.



[Photographies 5.15] – Colis SIR-Spheres[®] et TheraSphere[®] - Local de réception de la radiopharmacie de Haut Lévêque munie de dosimètres.

Le colis de SIR-Spheres[®] comprend un flacon de microsphères marquées à l'Yttrium 90, une boîte contenant un kit de préparation stérile (une aiguille de prélèvement et un flacon vide en V), un kit d'administration stérile (les tubulures) et un protège-flacon en plexiglas pour flacon en V. L'organisation des TheraSphere[®] est différente. Il n'y a pas de kit de préparation. Il existe uniquement un kit stérile d'administration avec l'ensemble des tubulures nécessaires.

SIR-Spheres®



TheraSphere®



[Photographies 5.16] –SIR-Spheres® et TheraSphere® - Flacons radioprotégés de microsphères et kits de préparation et administration.

5.2.2. Préparation des microsphères

La préparation doit être effectuée dans une enceinte blindée haute énergie, après s'être assuré auprès du bloc de radiologie interventionnelle que l'injection aura lieu. Pour protéger le personnel des rayonnements émis, les microsphères marquées à l'Yttrium-90 sont contenues dans une protection en plexiglas ou en plomb (en fonction du fournisseur). Cette première protection est ensuite placée dans une boîte d'administration en plexiglas (boîte spécifique dédiée pour chaque industriel).

5.2.2.1. Préparation des SIR-Spheres®

Une procédure de préparation des SIR-Spheres® établie par les équipes de la radiopharmacie doit être appliquée. Des documents de préparation et de calcul spécifiques au CHU de Bordeaux sont remplis tout au long de la procédure en parallèle de la traçabilité informatique sur le logiciel Venus. La seringue préparée sera attribuée informatiquement à un patient.

Les microsphères sont livrées dans un flacon d'expédition en suspension dans de l'eau PPI, lui-même placé dans une protection en plomb. Les étapes de préparation suivantes sont réalisées en utilisant une technique aseptique et des moyens de radioprotection standards :

- Retourner plusieurs fois le pot en plomb pour remettre les microsphères en suspension qui ont sédimenté lors du transport.

- Retirer le flacon d'expédition avec des pinces et le placer dans l'activimètre de l'enceinte plombée. Mesurer l'activité totale dans l'activimètre et vérifier que l'activité est conforme ($\pm 10\%$) à la valeur attendue en fonction de l'heure de mesure.
- Le « flacon en V » est desserti de sa capsule d'aluminium, il est placé dans son protège-flacon en plexiglas. Une aiguille de prise d'air est implantée dans le septum du flacon.
- Le volume de SIR-Spheres[®] à prélever est déterminé pour administrer la dose nécessaire au patient.
- Une seringue de 5 ml (protégée par un protège-seringue en plexiglas fourni par SIRTeX) est implantée dans le septum du flacon d'expédition. En prélevant/expulsant vigoureusement au moins 6 fois, les microsphères sont remises en suspension.
- Le volume déterminé est prélevé rapidement. Le capuchon est remis sur son aiguille, et celle-ci est mise de côté.
- Pour vérifier que l'activité prélevée est correcte, le flacon d'expédition est mis dans l'activimètre. La différence avec la mesure précédente lorsque le flacon était plein, correspond à l'activité mise en seringue. Les étapes précédentes peuvent être reproduites si l'activité n'est pas conforme.
- Le volume prélevé dans la seringue protégée doit être au moins de 4 mL, si ce n'est pas le cas, il est possible de compléter avec de l'eau stérile (EPPI).
- Le contenu de la seringue est injecté dans le « flacon en V ». Cette étape ne doit être réalisée qu'une seule fois. Retirer l'aiguille de prise d'air du « flacon en V ». Le flacon d'expédition est remis dans son pot en plomb.
- En fin de préparation, la seringue de préparation est éliminée dans la poubelle radioprotégée de l'enceinte. Le protège seringue en plexiglas sera ensuite nettoyé ainsi que le plateau de préparation à l'aide de détergent 3D.
- Coller les étiquettes du set de matériel de préparation utilisé au dos de la fiche de préparation. Coller une étiquette Venus de la dose préparée sur la fiche de préparation et faire une photocopie pour le bloc de radiologie interventionnelle.
- Coller une étiquette patient de la dose délivrée sur l'ordonnance.

La préparation des SIR-Spheres[®] expose donc le radiopharmacien qui réalise l'ensemble de ces étapes. Il est à noter que des repères sont positionnés sur le flacon V, l'un pour placer l'aiguille de prise d'air et l'autre pour introduire l'aiguille de prélèvement, afin de ne pas utiliser ces emplacements lors de la phase d'administration.



[Photographie 5.17] – « Flacon en V » dans son porte flacon et SIR-Spheres[®] en solution dans de l'eau PPI avec une coloration orangée et opalescente.

5.2.2.2. Préparation des TheraSphere®

Aucune préparation particulière n'est nécessaire pour les TheraSphere®, seule une réception informatique dans Venus et un contrôle de l'activité dans l'activimètre de l'enceinte blindée haute énergie de la salle de préparation sont nécessaires. Le flacon de TheraSphere® est ensuite sorti de sa protection plombée mais maintenu dans sa protection plastique pour être mesuré à 30 cm à l'aide d'un débitmètre LB123 et d'un patron de mesure fourni par BTG (mesure du débit de dose).



[Photographie 5.18] – Débitmètre LB123 pour la mesure à 30 cm du flacon des TheraSphere®.

Ces seuls contrôles d'activité signifient que le radiopharmacien est moins exposé avec Therasphere® qu'avec SIR-Spheres®. Une fois ces mesures effectuées, les microsphères sont repositionnées dans leur protège-flacon en tungstène, lui-même déposé dans la boîte d'administration radioprotégée en plexiglas. Les documents de traçabilité sont remplis (les différentes mesures et étiquettes y sont indiquées et collées). Ces documents de traçabilité et la « check-list » relative aux modalités d'administration sont mis à disposition sur le chariot de transport afin d'être remplis et de guider le personnel de médecine nucléaire lors des différentes étapes du traitement.

5.2.2.3. Transport des microsphères

Comme précédemment pour la première phase du traitement et les MAA technétisés, un chariot de transport spécifique est préparé en radiopharmacie afin d'assurer le transfert des microsphères du bâtiment de médecine nucléaire vers le bâtiment Magellan de Haut-Lévêque où sont situés les blocs d'imagerie interventionnelle [Annexes 12 et 13]. Des champs stériles sont installés sur le chariot afin de maintenir des conditions d'hygiène optimales lors du transport. Les microsphères sont placées dans leur protège-flacon, lui-même déposé dans une boîte radioprotégée en plexiglas. La boîte est ensuite recouverte d'une charlotte de protection. Le set stérile d'injection (tubulures sous blister) est joint à cet ensemble, et transporté enroulé dans un champ stérile sur le chariot. De même sont acheminés au bloc : un autre kit de tubulures complet de secours, nettoyé, un détecteur de radioactivité surfacique pour la vérification de non-contamination à l'issue de l'intervention et un flacon de Détergent-désinfectant-décontaminant (3D) pour permettre une réaction rapide en cas de contamination du bloc. Des documents de contrôle de non-contamination sont apportés afin d'assurer la traçabilité de l'absence de contamination du bloc et du personnel. Le transport est effectué par un médecin nucléaire ou un radiopharmacien.



[Photographie 5.19] – Détecteur surfacique Berthold LB124.

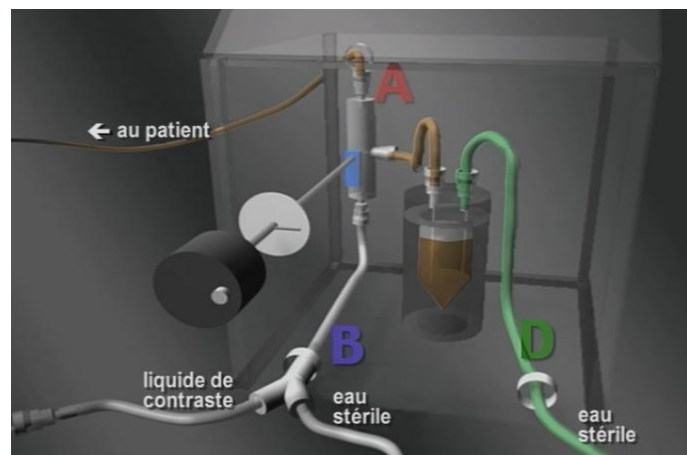
5.2.3. Administration des microsphères pour l’angiographie thérapeutique

5.2.3.1. Administration des SIR-Spheres®

Dans un premier temps, il est nécessaire de mettre en place le kit de tubulures stériles dédiées à l’administration. Vient ensuite l’administration au patient à 4 mains. La traçabilité informatique dans le logiciel Venus sera effectuée au retour dans le service de médecine nucléaire. Les sphères, qui étaient isolées dans une pièce adjacente au bloc en attendant d’être utilisées, sont acheminées dans le bloc par le médecin nucléaire ou le radiopharmacien. Le médecin nucléaire est alors « habillé en stérile » (gants, surblouse, botte, etc) et se positionne sur le ring d’administration (champ absorbant disposé au sol). La boîte en plexiglas est mise à disposition du médecin nucléaire qui va réaliser l’injection des sphères après montage du kit d’administration.

5.2.3.1.1. Montage du kit d’administration des SIR-Spheres®

Le principe du montage est de placer un robinet 3 voies dans son emplacement, il pourra être actionné par une molette à l’extérieur de la boîte pour une meilleure radioprotection. Celui-ci rassemble une tubulure qui joint le cathéter posé au patient, une tubulure alimentée par du liquide de contraste et de l’eau stérile, et une dernière reliée au « flacon en V » [Figure 5.5].

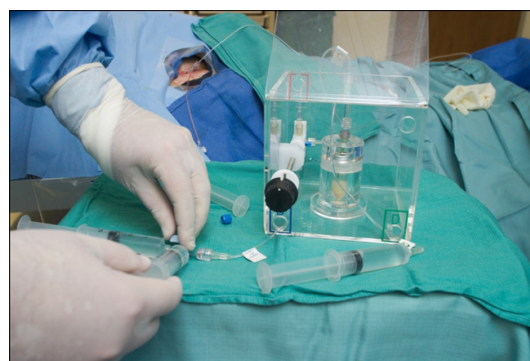


[Figure 5.4] – Schéma du montage du kit d’administration des SIR-Spheres® dans la boîte de radioprotection en plexiglas au bloc interventionnel.

Les tubulures sont purgées de manière stérile avec des seringues d'eau PPI avant d'être raccordée. Le « flacon en V » contenant les microsphères SIR-sphères[®] est positionné dans la bague de retenue de la boîte d'administration. Le septum est désinfecté. Une aiguille reliée au robinet 3 voies via une tubulure est insérée dans le flacon en veillant à ne pas érafler les parois. Une seconde aiguille est insérée dans le « flacon en V ». Elle est reliée à la tubulure qui possède la seringue d'eau PPI qui servira à injecter les microsphères au patient. La dernière tubulure à être raccordée est celle en destination du cathéter du patient. Celui-ci va donc recevoir la dose de radioactivité pour le traitement.

5.2.3.1.2. Injection des microsphères SIR-Spheres[®]

La molette noire de commande du robinet 3 voies est actionnée, l'administration des SIR-Spheres[®] peut débuter. Le médecin nucléaire procède par petites impulsions de 0,25 à 0,5 ml avec une pause tous les 2 mL environ. Lors de la pause, de l'EPPI ou du produit de contraste est injecté au patient en modifiant la position de la molette. Ces étapes précédentes sont reproduites jusqu'à ce que la suspension du « flacon en V » soit limpide. Celui-ci est observé à tout moment afin d'assurer qu'il n'y ait ni fuite, ni blocage, ni bulle d'air. En cas d'interruption de l'administration, pour n'importe quelle raison, il est nécessaire de rincer continuellement les tubulures à l'eau PPI, pour éviter que les microsphères ne sédimentent. Le « flacon en V » est vidé. Les tubulures sont rincées à l'eau PPI. L'administration est terminée. Les tubulures et le flacon sont retirés de la boîte de plexiglas sans déconnection et mis directement dans un réceptacle « poubelle ». L'administration est tracée informatiquement au sein du logiciel Venus une fois revenu dans le bâtiment de médecine nucléaire.



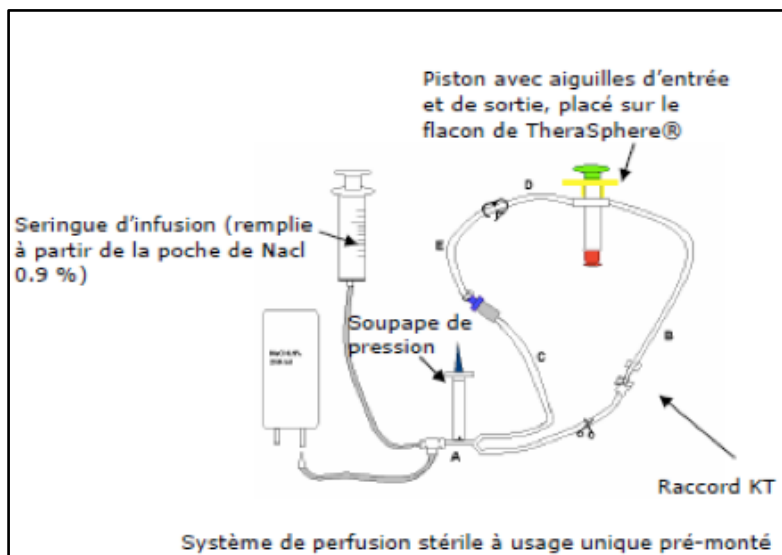
[Photographies 5.20] - Administration des SIR-Spheres[®] au bloc d'imagerie interventionnelle – Bâtiment Magellan – Hôpital Haut-Lévêque.

5.2.3.2. Administration des TheraSphere®

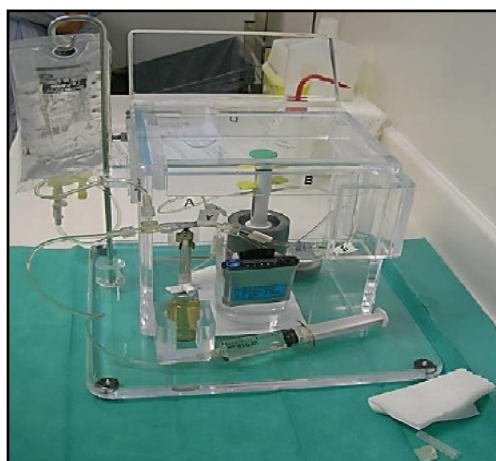
5.2.3.2.1. Montage du kit d'administration des TheraSphere®

Le montage est fait au bloc d'imagerie, mais étant plus complexe, nécessitant plus de temps, il doit donc être anticipé dans l'organisation du traitement. Une « check-list » rigoureusement rédigée en concertation avec les professionnels concernés est suivie [Annexe 18]. Un collecteur de déchets en Nalgene® doit être utilisé de spécifiquement car il permettra ensuite des mesures de débits de dose servant à contrôler et évaluer la dose de microsphères administrée. Ce container à déchet est disposé dans une protection en plexiglas adaptée pour limiter l'exposition du personnel présent lors de l'administration. Une poche de chlorure de sodium NaCl est suspendue à la potence de la boîte de plexiglas. Une seringue est fixée aux tubulures, elle est remplie du NaCl de la poche, elle sert à chasser l'air de l'ensemble des tubulures et à l'injection des sphères de verre. Le dispositif possède également une soupape de surpression pour diminuer la pression appliquée lors de l'injection.

Le flacon des TheraSphere® est connecté à un piston, lui-même relié aux autres tubulures, qui permettra d'introduire le produit dans les tubulures puis dans le cathéter. Le montage suit la configuration de la [Figure 5.5] et illustré par la [Photographie 5.23].



[Figure 5.5] – Montage du système d'administration des TheraSphere®.



[Photographie 5.21] - Système d'administration des TheraSphere®.

Un dosimètre opérationnel est placé dans la boîte dans un logement dédié, cet appareil sera déclenché au début de l'administration au bloc.

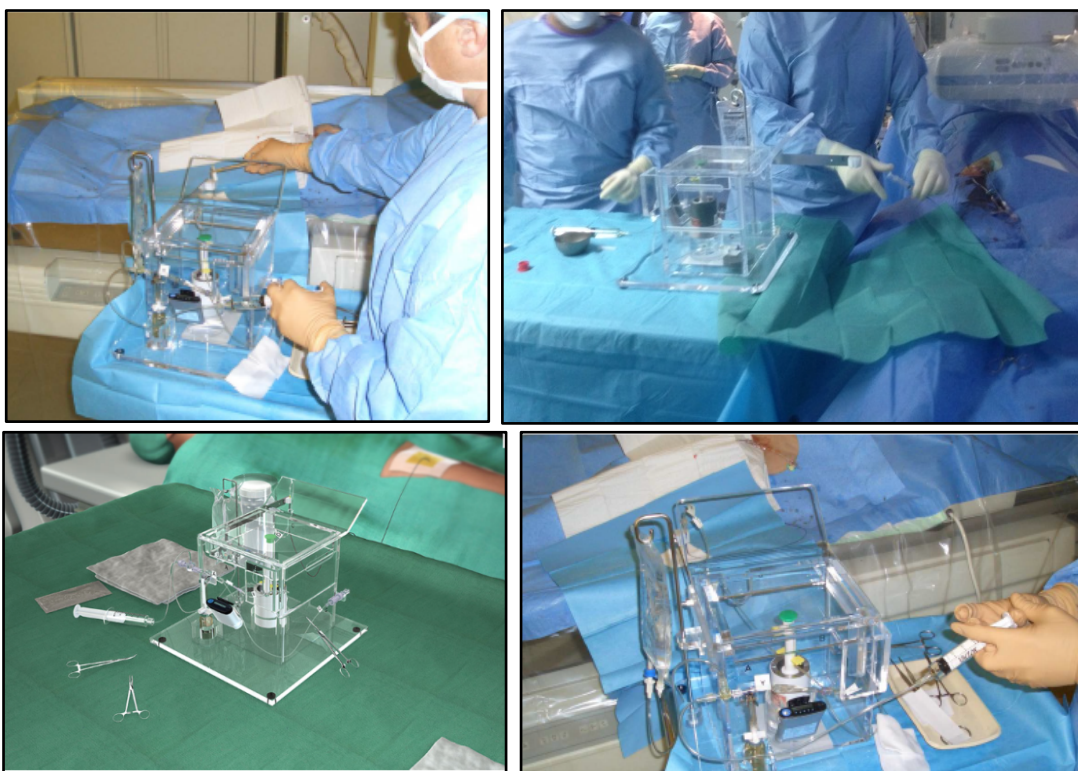
5.2.3.2.2. Injection des TheraSphere®

Les intervenants (médecin nucléaire et radiologue) doivent être équipés de surbottes et d'une double paire de gants. La boîte contenant les TheraSphere® et le montage d'injection est placée près du patient de manière à ne pas gêner la circulation. La valeur du dosimètre opérationnel est lue et notée au début de la procédure. Le radiologue raccorde directement le cathéter à la ligne du montage prévu à cet effet. Il vérifie que celui-ci est bien positionné.

Les deux ailettes du piston sont poussées au maximum. La tubulure est déclampée. L'ensemble des professionnels se recule de la table pour se protéger, sauf le médecin nucléaire. Celui-ci pousse alors 20 mL de NaCl à débit constant en contrôlant la vitesse grâce à la soupape de surpression. Il n'arrête jamais le geste, cela dure entre 45 secondes et 1 minute. Deux rinçages sont effectués grâce à la seringue et au NaCl. Le radiologue vérifie de nouveau la position du cathéter et une lecture finale du dosimètre est enregistrée. L'administration ne dure que quelques minutes en comparaison avec l'administration des SIR-Spheres® qui se fait en moyenne sur 30 à 45 minutes.

Pour le désassemblage, aucun débranchement ne doit être effectué. Le dispositif est coupé à l'endroit prévu à cet effet. Le couvercle de plexiglas est enlevé. L'ensemble du dispositif est mis dans la poubelle en Nalgene®. Il en est de même pour tous les déchets potentiellement contaminés. Une procédure de vérification de contamination du personnel et de gestion des déchets du bloc est lancée.

Le collecteur de déchets est renvoyé en médecine nucléaire au niveau du laboratoire de contrôle des MRP. 4 mesures de débits de dose (à 90° l'une de l'autre) sont effectuées à 30 cm à l'aide du patron BTG. L'ensemble des mesures d'activité et de débits de doses sont reportées sur le document de traçabilité. L'administration est tracée informatiquement au sein du logiciel Venus. Un tableur spécifique est rempli afin d'estimer la dose réellement délivrée au patient et de mesurer la potentiel exposition des organes sains (poumons notamment) [Annexe 19].



[Photographies 5.22] – Administration des TheraSphere® au bloc d'imagerie interventionnelle – Bâtiment Magellan – Hôpital Haut-Lévêque.



[Photographies 5.23] – Désassemblage du dispositif d'administration des microsphères et sa mise en poubelle en Nalgene®.

5.2.4. Gestion des déchets

Avant l'administration, les déchets de préparation sont gérés selon la procédure habituelle en vigueur dans le service de médecine nucléaire. Après l'administration des microsphères radioactives au patient, tout le matériel utilisé est susceptible d'être contaminé par de la radioactivité. De ce fait, il doit être traité comme un déchet radioactif.

Une fois le patient sorti du bloc, les niveaux de radioactivité des déchets sont vérifiés en salle de Radiologie Interventionnelle par le médecin nucléaire ou le radiopharmacien (voire le radiophysicien ou le manipulateur en électroradiologie médicale) à l'aide du détecteur surfacique. Si les niveaux détectés sont inférieurs à deux fois le bruit de fond ambiant, le sac suit le circuit classique des déchets hospitaliers. Dans le cas contraire, ces déchets sont gérés selon la procédure de gestion des déchets radioactifs du service de médecine nucléaire.

5.2.5. Contrôle de l'absence de contamination

Il est à noter que lors des différentes interventions au bloc d'imagerie interventionnelle faisant appel à des MRP des conditions spécifiques de protection vis-à-vis de tout risque de contamination sont mises en place. Le nombre de personnel intervenant est limité, des sacs DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux) sont mis à disposition et un grand champ (« ring ») est installé au sol afin d'empêcher toute contamination du bloc.

A la fin de l'examen, une fois le patient sorti du bloc, le personnel de médecine nucléaire effectue des contrôles à l'aide d'un compteur surfacique Berthold LB 124 (valeur < 2 fois bruit de fond). Un contrôle de la contamination des personnels directement exposés, avant qu'ils ne quittent la salle d'examen (mains, chaussures, surblouse, ...) et un contrôle surfacique de la salle d'examen pour mettre en évidence une éventuelle contamination des surfaces, sont mis en place. Les valeurs des mesures sont tracées sur le document d'enregistrement « EN_SEC_16_753 - Traçabilité du contrôle de non-contamination après une thérapie » en [Annexe 20].

Dans le cas d'une contamination du personnel, les mesures en vigueur dans le service de médecine nucléaire seront appliquées. La personne compétente en radioprotection sera prévenue. Suivant la gravité de l'incident, le médecin du travail et la direction de l'hôpital seront également prévenus.

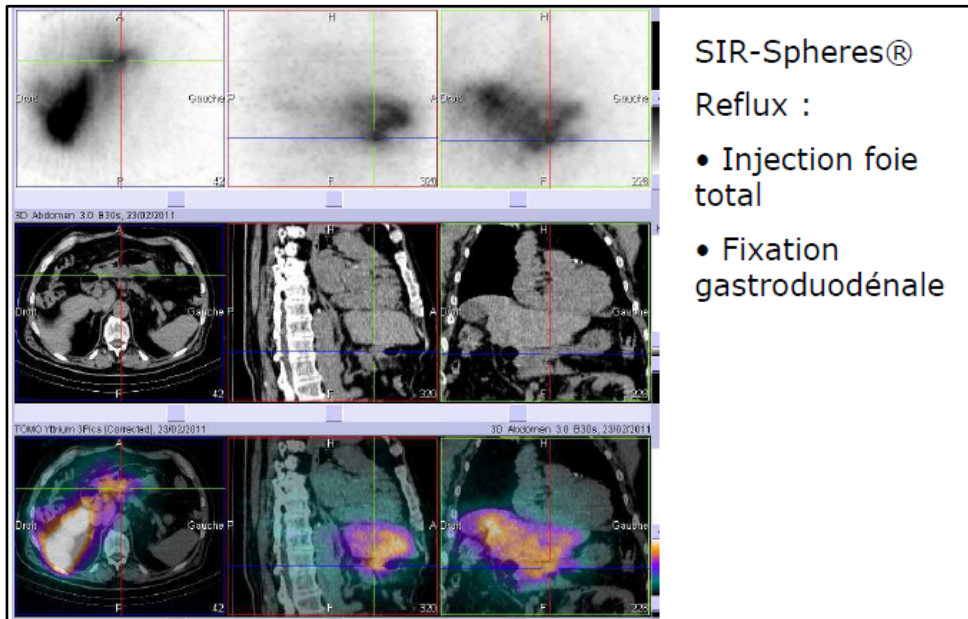
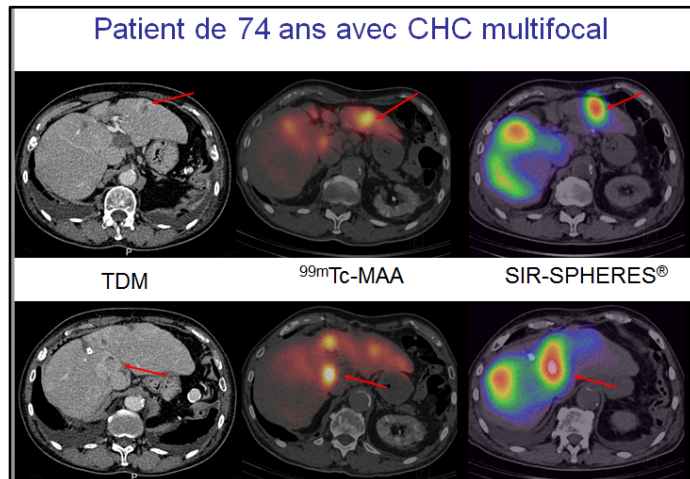
5.3. Prise en charge du patient après l'administration des microsphères

Le patient est transféré dans l'unité d'hospitalisation du service de gastro-entérologie situé au troisième étage du bâtiment pour 24 heures. L'hospitalisation est nécessaire pour la surveillance par imagerie post-thérapeutique avant le retour du patient à son domicile.

Les femmes enceintes membres du personnel ne doivent pas s'occuper du patient. S'il est nécessaire de changer les pansements au niveau du site d'implantation ou d'une plaie, le personnel doit porter des gants. Les pansements usagés et les gants doivent être placés dans un DASRI qui est ensuite stocké dans la chambre du patient (salle de bain). Tous les déchets collectés, s'ils sont considérés comme des déchets radioactifs, ils sont gérés en décroissance par le service de médecine nucléaire. Si une intervention supplémentaire est requise, la personne compétente en radioprotection doit en être informée.

Au CHU de Bordeaux, les recommandations des sociétés savantes sont appliquées. Le contact prolongé avec les jeunes enfants et les femmes enceintes est donc à éviter pendant 2 semaines. L'allaitement des nourrissons par les mères allaitantes est arrêté après traitement. Un délai de 1 an est préconisé en cas de désir de grossesse. Une hydratation importante et une hygiène de base (lavage fréquent des mains, tirer deux fois la chasse aux toilettes, uriner assis pour les hommes) sont recommandées pendant 72 heures. Les fiches de recommandations au patient sont apposées en [Annexe 21].

Un contrôle de la mise en place des microsphères marquées à l'Yttrium-90 est réalisé par TEMP/TDM. La distribution intrahépatique des microsphères est ainsi visualisée et une activité extrahépatique peut être détectée.



[Photographies 5.24] – Imagerie post-thérapeutique chez un patient ayant reçu des SIR-Spheres®.

Conclusion :

L'innovation et la recherche contre le cancer sont lancées dans de grands projets qui cherchent à améliorer sans cesse les traitements disponibles pour lutter contre cette pathologie. Les taux de mortalité élevés des tumeurs hépatiques interpellent, et de nouvelles solutions de prises en charge sont recherchées.

La radiothérapie interne sélective avec des microsphères marquées à l'Yttrium-90 s'inscrit dans ce processus d'innovation au sein de la médecine nucléaire et la radiopharmacie. Pendant longtemps, ces domaines n'ont proposé des techniques qu'en majorité diagnostiques. Aujourd'hui ces spécialités sont en mesure d'apporter des thérapies nouvelles faisant leur apparition grâce à l'intégration de nouveaux radionucléides et de nouveaux vecteurs, l'approfondissement du savoir-faire, le développement de leur utilisation en routine et la recherche expérimentale associée.

C'est dans ce contexte que la radioembolisation avec les microsphères marquées à l'Yttrium-90 a déjà présenté des résultats encourageants. Ce traitement *in situ* des tumeurs hépatiques présente une bonne tolérance ainsi qu'une faisabilité et une reproductibilité évidentes dans les différents centres d'essais. L'utilisation de radionucléide avec une zone d'activité thérapeutique réduite, couplé aux microsphères permet une sélectivité des tissus cancéreux en épargnant les tissus sains. Les effets indésirables recensés sont de ce fait peu nombreux. Les durées d'hospitalisation sont courtes et cela contribue à améliorer le confort du patient. Les premières données fiables dans des essais randomisés dans le cadre du cancer colorectal métastaté ont notamment montré une diminution du risque de progression de la tumeur dans le foie et une augmentation du temps de progression de la tumeur dans le cadre d'un carcinome hépatocellulaire, les deux indications représentant la majorité des patients traités pour des tumeurs hépatiques. Ces deux indications ont déjà fait l'objet de nombreux travaux de qualité et les perspectives semblent très intéressantes.

En France, l'indication du cancer colorectal métastaté en échappement thérapeutique fait l'objet d'une prise en charge par la Sécurité sociale depuis février 2017 pour l'utilisation des microsphères, mais c'est aujourd'hui la seule. Cela va en revanche permettre à un plus grand nombre de patients de bénéficier de cette alternative thérapeutique. La majeure partie des patients bénéficiait pour le moment du traitement dans des essais initiés principalement par les fabricants. Le financement de ce protocole coûteux est un enjeu majeur pour les hôpitaux publics. Mais des essais cliniques randomisés d'une ampleur importante ont commencé voire terminé leur recrutement de patients qui recevront leur traitement dans les mois à venir. Des publications majeures sont ainsi attendues dans les prochains mois. Les résultats obtenus permettront de préciser la place de cette procédure dans la stratégie thérapeutique des tumeurs hépatiques, notamment dans le cadre du carcinome hépatocellulaire et du cancer colorectal métastaté.

Nous ne sommes donc qu'au balbutiement de l'utilisation des microsphères d'Yttrium-90 et leur place est susceptible d'évoluer dans la stratégie thérapeutique des tumeurs hépatiques. Cette technique a le mérite d'insuffler un vent nouveau, notamment dans le domaine de la radiothérapie interne vectorisée, avec l'apparition de nouveaux protocoles de traitement dans le cadre des maladies cancéreuses.

Bibliographie :

- [1] Collège des Enseignants de Radiologie de France - Collège National des Enseignants de Biophysique et Médecine nucléaire. *Imagerie Médicale, Radiologie et Médecine nucléaire*. 2ème édition : Elsevier Masson, 2015. (Les référentiels des Collèges).
- [2] ZIMMERMANN. *Médecine nucléaire - La radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie* : EDP Science, 2006.
- [3] GIAMMARILE F. et al. *UE 3A - Organisation des appareils et des systèmes - Bases physiques des méthodes d'exploration* : Elsevier Masson, 2010.
- [4] BELAZREG, PERDRISOT, BOUNAUD. *PACES - Biophysique - UE3*. 3ème édition: EdiScience, 2014.
- [5] BLANC D. *Précis de physique nucléaire*. 2ème édition, revue et corrigée : Editions Dunod, 2003. ISBN : 2 10 007528 4.
- [6] GALY Gérard, FRAYSSE Marc. *Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques* : Editions TEC et DOC, 2012. (Lavoisier). ISBN : 978-2-7430-1443-8.
- [7] DABADIE M. *Radiobiologie, radioprotection, radiothérapie*. 2016.
- [8] CIPR, IRSN. *Publication 105 de la CIPR - Protection radiologique en médecine*. Edition Originale : Elsevier, 2011. (Collection Lignes Directrices).
- [9] BORDENAVE Laurence. *Applications thérapeutiques des rayonnements*. 2016.
- [10] AFSSAPS. *Commission Nationale de Pharmacovigilance - Compte rendu de la réunion du mardi 28 Septembre 2010*. 23 novembre 2010.
- [11] AFSSAPS. *Bonnes pratiques de préparation*. 12 mars 2007.
- [12] DAJ (Direction des Affaires Juridiques). *Ordonnance n° 2016 - 1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur*. 15 décembre 2016.
- [13] SIRTeX. *SIR-Spheres Microspheres - Package Insert*. 2016.
- [14] BTG Interventional Medicine. *Microsphères de verre d'yttrium-90 TheraSphere™ - Mode d'emploi*. 2016.
- [15] SIRTeX. *Microsphères SIR-Spheres - Programme de formation - Médecins et établissements hospitaliers*. 2016.
- [16] ANSM. « L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », 2017. Disponible sur : < <http://ansm.sante.fr/> > (consulté le 4 janvier 2017).
- [17] CNEDiMTS, HAS. *Avis de la CNEDiMTS du 31 mai 2011*. 31 mai 2011.
- [18] CNEDiMTS, HAS. *Avis de la CNEDiMTS du 24 mars 2015*. 24 mars 2015.
- [19] CNEDiMTS, HAS. *Avis de la CNEDiMTS du 21 décembre 2010*. 21 décembre 2010.

- [20] Légifrance. *Arrêté du 14 février 2017 portant inscription de SIR-SPHERES de la société SIRTEX MEDICAL EUROPE GmbH au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale*. 14 février 2017.
- [21] SIRTeX. *Integrating radioembolisation in the multi-modal treatment paradigms for liver-dominant metastatic disease and primary liver cancer*. 25 juin 2009.
- [22] APHP. « Traitement du cancer primitif du foie : Recrutement terminé pour l'étude SARAH et résultats attendus fin 2016 », 2016. Disponible sur : < <http://www.aphp.fr/> > (consulté le 23 octobre 2016).
- [23] The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Yttrium-90 Microspheres (TheraSphere and SIR-Spheres) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma*. septembre 2007.
- [24] LLOVET J.M. et al. « Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma ». *N. Engl. J. Med.* 24 juillet 2008. n°90, p. 359-378.
- [25] Bayer Healthcare. *Sorafenib - Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)*. 15 mars 2016.
- [26] BERNARDINI Michela et al. *Présentation de l'IRSN - SIRT : Radiothérapie Interne Sélective - Radioprotection des patients*. Juin 2014.
- [27] GIAMMARILE F. et al. « EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds ». *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 15 avril 2011.
- [28] JAMES C. et al. « Hepatic Radioembolization with Yttrium-90 Containing Glass Microspheres : Preliminary Results and Clinical Follow-Up ». *J. Nucl. Med.* 20 janvier 1994. Vol. 35, n°10, p. 1637-1644.
- [29] GARIN E. *Radioembolisation des tumeurs hépatiques - 10^{ème} Colloque Francophone d'Oncologie Digestive*. 9 mai 2013.
- [30] FONTAINE Pierre-Antoine et al. *Présentation Congrès SNRPH Tours - Evaluation de l'élimination urinaire de l'Yttrium-90 après administration de TheraSphere et de SIR-Spheres*. Septembre 2011.
- [31] LAFFONT S., ARDISSON V., GARIN E. *Radioprotection du personnel lors des traitements par Microsphères Y90*. 28 mai 2014.
- [32] EDELIN Julien. *Radiothérapie interne sélective et traitements systémiques dans les tumeurs hépatiques primitives : associations et comparaison des résultats* : Rennes 1, 2015. 78 p.
- [33] SHUSTER M. *Practical SIRT for 90Y Liver Radio-embolic Therapy - Dose*

calculation and post-Therapy Imaging. 2012.

[34] AHMADZADEHFAR H. et al. « Evaluation of the delivered activity of yttrium-90 resin microspheres using sterile water and 5 % glucose during administration ». *EJNMMI Res.*

[35] HAS, Commission d'Evaluation des Produits et Prestations. *Avis de la commission - 07 juillet 2009*. 7 juillet 2009.

[36] SIRTEx. *Les nouvelles directives de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) en matière de cancer des voies biliaires indiquent une radiothérapie interne sélective (SIRT) avec des microsphères marquées à l'Yttrium 90 comme option pour le traitement post-chimiothérapie d'un cholangiocarcinome intra-hépatique (CCI)*. 10 novembre 2016.

[37] KENNEDY A. et al. « Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy : a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium ». *Int J Radita Oncol Biol Phys*. 2007. Vol. 68, p. 13-63.

[38] BRAAT A. et al. « 90Y Hepatic Radioembolization : An update on Current Practice and Recent Developments ». *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 56, p. 1079-1087.

[39] PREVOT N., CUILLERON M. *Oncologie Digestive - ACOMEN*. 2015.

[40] CHICART M. *Radioembolisation hépatique : modalités, expérience au CHU*. 17 mars 2016.

[41] ROLLAND Y. et al. *Radioembolisation à l'Yttrium-90 : le coiling des branches extra hépatiques est-il nécessaire ?*. 2013.

[42] LENOIR L., LECOURSONNAIS T. *Radioembolisation des tumeurs hépatiques par microsphères marquées à l'Yttrium-90*. 2012.

[43] SALEM R. et al. « Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Using Yttrium-90 Microspheres : A Comprehensive Report of Long-term Outcomes ». *Gastroenteroly.* 2010. Vol. 138, p. 52-64.

[44] SIRTEx. *Overview of Clinical Trials, Studies and Reports using - SIR-Spheres*. 2016.

[45] Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie. *Hépatogastro-entérologie Chirurgie digestive*. 3ème édition.[s.l.] : Elsevier Masson, 2015.

[46] FORNER A., LLOVET J. M., BRUIX J. « Hepatocellular carcinoma ». *Lancet Lond. Engl.* 31 mars 2012. Vol. 379, n°9822, p. 1245-1255. [47] LENCIONI R. et al. « EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma - Journal of Hepatology ». *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56, p. 908-943.

[48] HAS. *ALD 30 - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer primitif du foie*. novembre 2010.

- [49] SNFGE, FFCD, Unicancer, GERCIR, SFCD, SFED, SFRO. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive - Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie)*. 30 juillet 2015.
- [50] Ruiz I., Féray C. « Prise en charge du carcinome hépatocellulaire ». *Cancer/Radiothérapie*. Octobre 2015. Vol. 19, n°6-7, p. 410-415.
- [51] MERLE P., MORNEX F. « Prise en charge non chirurgicale du carcinome hépatocellulaire ». *Cancer/Radiothérapie*. Octobre 2010. Vol. 14, n°6-7, p. 469-473.
- [52] BLANC J.F. « Traitement du carcinome hépatocellulaire : un tournant ? ». *Hépatogastro & Oncologie Digestive* - Janvier 2016. Vol. 23, n°1, p. 79-85.
- [53] RUIZ I., FERAY C. « Prise en charge du carcinome hépatocellulaire ». *Cancer/Radiothérapie*. Octobre 2015. Vol. 19, n°6-7, p. 410-415.
- [54] FARES N. et al. « Carcinome hépatocellulaire : dépistage, diagnostic et traitement ». *Hépatogastro Oncol. Dig.* 1 janvier 2016. Vol. 23, n°1, p. 46-64.
- [55] LLOVET J. M., BRUIX J. « Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival ». *Hepatology*. 1 février 2003. Vol. 37, n°2, p. 429-442.
- [56] HILGARD P. et al. « Radioembolization with Yttrium-90 Glass Microspheres in Hepatocellular Carcinoma : European Experience on Safety and Long-Term Survival ». *Hepatology*. 2010. Vol. 52, n°5, p. 1741-1749.
- [57] SANGRO B. et al. « Survival After Yttrium-90 Resin Microsphere Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma Across Barcelona Clinic Liver Cancer Stages : A European Evaluation ». *Hepatology*. 2011. Vol. 54, n°3.
- [58] SALEM R. et al. « Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma ». *Gastroenterology*. 2016. Vol. 151, n°6, p. 1155-1163.
- [59] SIRTeX. *SIRveNIB, une étude majeure sur le cancer primitif du foie réalisée dans la région Asie - Pacifique, a terminé ses recrutements*. 6 juin 2016.
- [60] U.S. National Institutes of Health. « Sorafenib and Micro-therapy Guided by Primovist Enhanced MRI in Patients With Inoperable Liver Cancer », 2016. Disponible sur : < <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01126645> > (consulté le 23 janvier 2017).
- [61] BTG Interventional Medicine. « Therasphere, Products, Clinical Trials », 2016. Disponible sur : < <https://www.btg-im.com/en-FR/TheraSphere/Products/Clinical-Trials> > (consulté le 1 février 2017).
- [62] Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. « Les Cholangiocarcinomes ». 2014. Disponible

sur : < <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/cancers-foie/cholangiocarcinome.html> > (consulté le 20 janvier 2017).

[63] METAIRIE S., LUCIDI V., CASTAING D. *Le cholangiocarcinome intra-hépatique*. 2004.

[64] SNFGE - FFCD - GERCOR - UNICANCER - SFCD - SFRO. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive - Cancer des voies biliaires*. 24 janvier 2014.

[65] HAMZA Samia, PHELIP Jean-Marc, LEPAGE Côme. « Epidémiologie des cancers des voies biliaires ». *Cancéro Dig.* 2012. Vol. Volume 4, n°Numéro 1, p. 22-25.

[66] DREYER C., LE TOURNEAU C., FAIVRE S. *Cholangiocarcinomes : épidémiologie et prise en charge globale*. 2008.

[67] MARCET G. et al. « Traitement médicaux des cholangiocarcinomes en 2015 ». *Bull. Cancer (Paris)*. 2016. Vol. 103, n°4.

[68] AL-ADRA D.P. et al. « Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization : A systematic review and pooled analysis ». *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO*. 2015. n°41, p. 120-127.

[69] BOUCHER E. « Essai clinique cancer Foie et voies biliaires/Primitif du foie ouvert aux inclusions | Institut National Du Cancer », 2013. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques.com> > (consulté le 20 mars 2017)

[70] HAS Santé. *ALD n°30 - Guide médecin sur le cancer colorectal*. Janvier 2012.

[71] Institut National Du Cancer. « Cancers digestifs - Recommandations et outils d'aide à la pratique », 2016. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-digestifs> > (consulté le 1 novembre 2016).

[72] PERRENOT et al. *Hépto-gastro-entérologie*. Première édition : Editions Médicilline, 2012.

[73] Institut National Du Cancer. « Se faire dépister - Comprendre, prévenir, dépister ». 2016. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister> > (consulté le 31 octobre 2016)

[74] VIDAL. « eVIDAL », 2017. Disponible sur : < <http://www.evidal.fr/> >.

[75] SNFGE - FFCD - GERCOR - UNICANCER - SFCD - SFRO. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive - Cancer du colon*. 2011.

[76] GERARD J.P. et al. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive - Cancer du rectum*. Février 2016.

- [77] SINGLY A., TOUGERON D. « La radioembolisation, un nouveau traitement de référence des métastases hépatiques non opérables et chimiorésistantes de cancer colorectal ». *Hépto-Gastro Oncol. Dig.* 1 avril 2015. Vol. 22, n°5, p. 416-422.
- [78] SAXENA A. et al. « Is Yttrium-90 Radioembolization a Viable Treatment Option for Unresectable, Chemorefractory Colorectal Cancer Liver Metastases? A large single-center Experience of 302 Patients ». *Ann. Surg. Oncol.* 2014. n°22, p. 794-802.
- [79] HENDLISZ A. et al. « Phase III Trial Comparing Protracted Intravenous Fluorouracil Infusion Alone or With Yttrium-90 Resin Microspheres Radioembolization for Liver-Limited Metastatic Colorectal Refractory to Standard Chemotherapy ». *J. Clin. Oncol.* 8 octobre 2010. Vol. 28, n°23, p. 3687-3694.
- [80] VAN HAZEL G.A. et al. « SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer ». *J. Clin. Oncol.* 20 mai 2016. Vol. 34, n°15, p. 1723-1731.
- [81] SIRTEx. « FOXFIRE Global ». 2017. Disponible sur : <
<http://foxfireglobal.sirtex.com/>>.
- [82] Gustave Roussy - Cancer Campus - Grand Paris. *Informations patients - tumeurs neuro-endocrines.* 2016.
- [83] MITRY E. « Tumeurs neuroendocrines digestives ». *EMC - Gastro-Entérologie.* 2013. Vol. 8, n°4.
- [84] SNFGE - FFCD - GERCOR - UNICANCER - SFCD - SFRO. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive - Carcinome hépatocellulaire - Chapitre 11 - Tumeurs neuroendocrines digestives - sous l'égide du Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE).* 2015.
- [85] RAOUL J.L., GILABERT M., SARRAN A. « Modalités et indications des traitements locorégionaux dans les tumeurs neuroendocrines ». *Cancéro Dig.* 2012. Vol. 4, n°2, p. 83-87.
- [86] KENNEDY A. et al. « Radioembolization for Unresectable Neuroendocrine Hepatic Metastases Using Resin 90Y-Microspheres: Early Results in 148 Patients ». *Am. J. Clin. Oncol.* juin 2008. Vol. 31, p. 271-279.
- [87] KING J. et al. « Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases ». *Cancer.* 7 octobre 2008. Vol. 113, p. 921-930.

Annexe 1 : Tableur fourni par BTG pour sélectionner la dose nécessaire de TheraSphere®

Patient Name:	Mr B	Patient ID:	### (enter data)	Target Tissue:	Lobe Gauche								
Target Volume (cc):	1073.0	Target Liver Mass (kg):	1,105										
Desired Dose (Gy):	120												
Time Zone Variance (h):	-6	(see Time Zones tab for details) Places in this Time Zone: France, Germany Italy, Spain Algeria, Cameroon											
Lung Shunt Fraction (% LSF):	7.66%												
Anticipated Residual Waste (%):	1.00%	Optional estimated value											
Previous Dose to the Lungs (Gy):	0												
Required Activity at Administration (GBq):	2,90 This value is corrected for LSF and Residual Waste if values are entered above.												
Calculated Dose to Lungs (Gy):		11,00	Dose Limit to the Lungs per treatment (Gy):		30								
		Lung Dose within recommended limit for treatment		See Package Insert or Instructions for Use									
Cumulative Dose to Lungs (Gy):		11,00	Cumulative Dose Limit to the Lungs (Gy):		50								
		Lung Dose within recommended cumulative limit for treatment											
<i>Use the following tables to select a dose size where the Desired Dose (above) is at a suitable treatment time.</i>													
Dose Size Selected (GBq):	Optional field for Medical Professional to document treatment dose selected												
Date & Time for Administration:	Optional field for Medical Professional to document treatment window selected												
<i>Tables below show the dose to perfused target tissue, accounting for target mass, time zone variance, lung shunt fraction and residual waste.</i>													
Dose Delivered (Gy) for:	3 GBq dose size			Week 2 treatment									
Time	Sunday	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday	Sunday	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday
8:00 AM		107	82	63	49	38	29	22	17	13	10	8	6
12:00 PM	Calibration Day @ 12:00 Eastern Time	102	79	61	47	36	28	22	17	13	10	8	6
4:00 PM		98	75	58	45	35	27	21	16	12	9	7	6

Annexe 2 : Application SMAC fournie par SIRTEx pour calculer l'activité nécessaire de SIR-Spheres®

Activity Calculator



Date: Auto Generated User reference:

Patient Data

Patient height: cm Total liver volume (cc/cm³):

Patient weight: kg

Target Region

Volume of liver to be treated (cc/cm³):

Volume of tumour in treated region (cc/cm³):

Lung Shunt

Lung shunt (%):

Estimated lung mass: kg

Calculated activity (GBq):

Activity reduction (%):

Activity after reduction (GBq):



Version 1.1.2

Sirtex Medical Limited
Level 33, 101 Miller Street
North Sydney NSW 2060
Australia
+61 2 9964 8400,

©SIR-Spheres is a registered trademark of Sirtex SIR-Spheres Pty Ltd

Annexe 3 : Méthode de calcul BSA

3 régions : Poumons, Foie sain et Tumeur

BSA \equiv Body Surface Area : $BSA(m^2) = 0,20247 \times Taille^{0,725} \times Poids^{0,425}$

$$Activité (GBq) = \left[(BSA - 0,2) + \frac{V_{tumeur}}{V_{foie}} \right] +$$

LSF (%)	Diminution d'activité (%)
<10	aucune
10-20	20
15-20	40
>20	pas de traitement

Annexe 4 : Méthode de calcul basée sur le « modèle à partition »

$$Dose\ au\ Tissu\ (Gy) = \frac{49670\ (Gy/GBq/g) \times Activité\ totale\ dans\ l'organe\ ou\ tissu\ (GBq)}{Masse\ de\ l'organe\ ou\ tissu\ (g)}$$

On considère la *différence de fixation entre le foie sain et les lésions tumorales*

2 critères limitants sur la dose absorbée aux organes à risque :

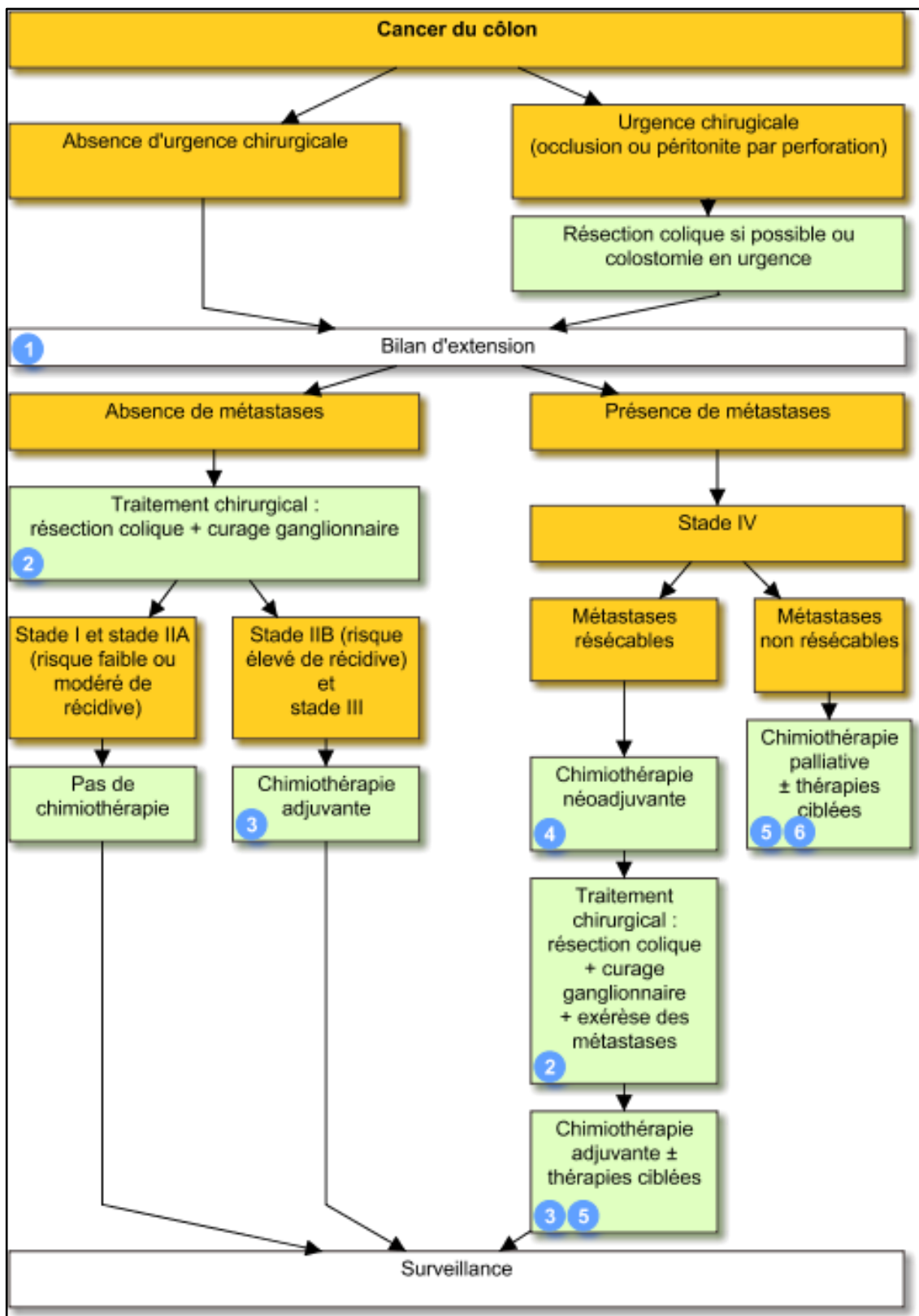
$$D_{Poumons} < 30\ Gy \quad \& \quad D_{Foie\ sain} < 30\ Gy \quad (HEGP)$$

Annexes 5 et 6 : classification TNM/AJCC 7^{ème} édition du Cancer colorectal

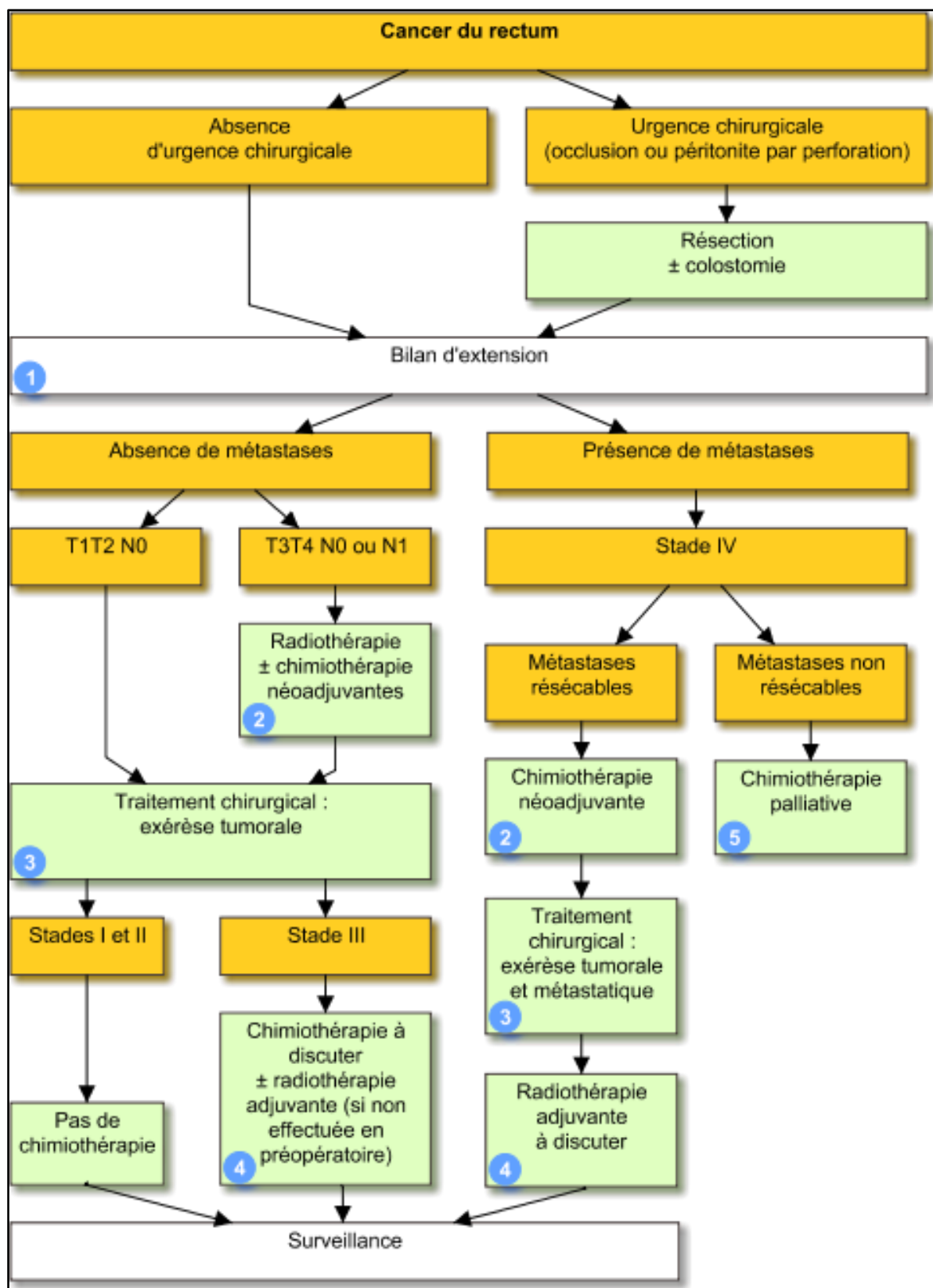
T Tumeur primitive	
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signes de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péricoliques et péri-rectaux non péritonéalisés
T4	T4a : Tumeur perforant le péritoine viscéral T4b : Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures
N Adénopathies régionales	
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1a	Métastase dans 1 ganglion lymphatique régional
N1b	Métastase dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N1c	Nodule(s) tumoraux, c-à-d satellite(s) dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non péritonéalisés péricoliques ou péri-rectaux sans métastase ganglionnaire régionale
N2a	Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux
N2b	Métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
M Métastases à distance	
M0	Pas de métastases à distance
M1a	Métastase localisée à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s), autre que régional)
M1b	Métastases dans plusieurs organes ou péritonéales

Stade	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T2	N0	M0
Stade IIB	T3	N0	M0
Stade IIC	T4a	N0	M0
Stade III	T4b	N0	M0
Stade IIIA	Tous T	N1, N2	M0
	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Stade IIIB	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
Stade IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IVA	Tous T	Tous N	M1a
Stade IVB	Tous T	Tous N	M1b


Annexe 7 : Algorithme de la stratégie thérapeutique du cancer du colon



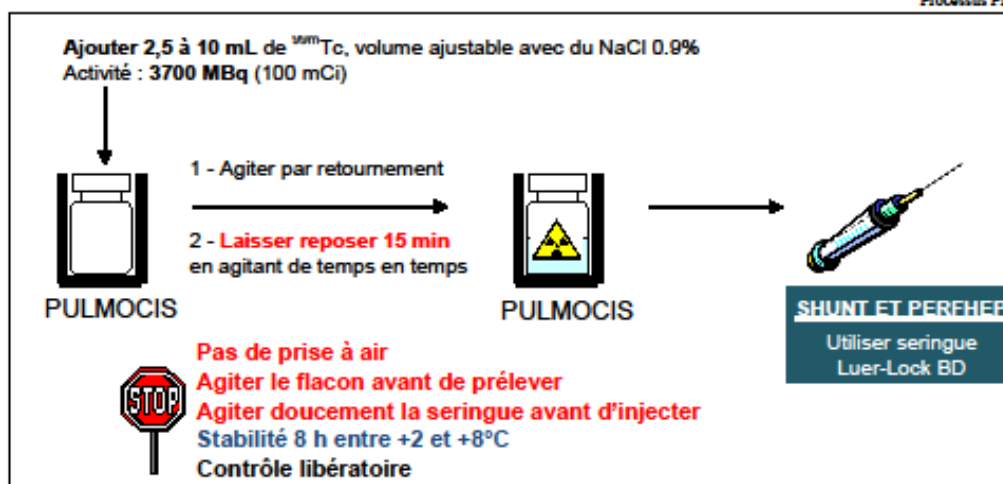
Annexe 8 : Algorithme de la stratégie thérapeutique du cancer du rectum



Annexe 9 : Protocole de préparation du Pulmocis® à la radiopharmacie du CHU Haut-Lévêque de Bordeaux

	Entité d'application : 3516 HL MED. nucléaire In-vivo diagnostic	IN_PHA_17_1058
	Emetteur : Pôle Produits de Santé – P1G Préparations stériles radiopharmacie	Ind : 0.5
INSTRUCTION		Page : 1/1
PREPARATION DU PULMOCIS® (Macroagrégats d'albumine humaine)		MODE OPERATOIRE SCHEMATIQUE

Processus PIM : P2D



PERFUSION (PSPERF) Adulte : 222 MBq soit 6 mCi	ADULTE : nombre de MAA												
PERFUSION APRES VENTILATION (PSVENT) Adulte : 296 MBq soit 8 mCi	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Spécifications</th> <th>Min</th> <th>Max</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>perfusion</td> <td>60 000</td> <td>700 000</td> </tr> <tr> <td>shunt droite gauche</td> <td>30 000</td> <td>350 000</td> </tr> <tr> <td>HTAP</td> <td>30 000</td> <td>350 000</td> </tr> </tbody> </table>	Spécifications	Min	Max	perfusion	60 000	700 000	shunt droite gauche	30 000	350 000	HTAP	30 000	350 000
Spécifications	Min	Max											
perfusion	60 000	700 000											
shunt droite gauche	30 000	350 000											
HTAP	30 000	350 000											
SHUNT PULMONAIRE (SHUNT) Adulte : 167 MBq soit 4.5 mCi													
RHINOSCINTIGRAPHIE (RHINSCIN) Adulte : 1.85 MBq soit 0.05 mCi sous un volume de 0,03 mL + bulle d'air													
CIP ET CATHETER ARTERIEL (PERFHEP) Adulte : 74 MBq soit 2 mCi sous un volume de 3 mL, puis rinçage CIP/KT part 4 x 20 mL de NaCl 0.9%													

Recommandations :

- **Shunt** : Seringue de 5 mL BD luer lock (réserve radiopharmacien). Seringue à placer dans sa protection blindée, puis ajuster un robinet 3 voies et le purger
- **Rhinoscintigraphie** : ajuster le volume avec une goutte de NaCl 0.9% pour obtenir un volume final de 0.03 mL. Placer de l'air (0.1 mL) entre le liquide et le piston
- **CIP et cathéter artériel** : Seringue de 5 mL BD luer lock (réserve radiopharmacien). Volume à ajuster à 3 mL avec NaCl 0.9%.
- Préparer les seringues de façon extemporanée (adhérence de l'albumine humaine sur les parois de la seringue)
- Réaliser l'injection chez un patient en décubitus.
- Interactions médicamenteuses : héparine, bronchodilatateur, methotrexate, cyclophosphamide, busulfan, bléomycine, sulfate de magnésium, nitrofurantoïne et méthysergide

TRACABILITE MDS

* Barbier Y, Blechlin-Chassel ML, Galy G, Lao S. Les radiopharmaceutiques ; Guide pratique du contrôle de qualité en Radiopharmacie. Acomen. Ed. EP Sciences, 2009.

* Dossier du CNHM, octobre 2015, Médicaments radiopharmaceutiques et dispositifs médicaux implantables radioactifs, 3^{ème} édition


* Résumé Caractéristiques Produits, 25 avril 2016

Date d'application : 03/04/2017

TABLEAU D'APPROBATION						
	POUR LE GROUPE D'ELABORATION	VALIDATION (fonction qualité)	AVIS EXPERT (scubett)	APPROBATION (responsable d'activité)		
Nom :	FREDERIC DEBORDEAUX	DELPHINE FREMY	LAURENCE BORDENAVE	JULIE MIGUEL	SYLVIE CRAUSTE-MANCIET	DOMINIQUE BREILH
Fonction :	RADIOPHARMACIEN	ASSISTANTE QUALITE	MEDECIN	RADIOPHARMACIEN	PHARMACIEN	CHEF DE POLE GERANT PUJ
Signature :	DOCUMENT VALIDE NUMERIQUEMENT					

A VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI, ASSUREZ-VOUS DE LA BONNE VERSION EN VIGUEUR

Annexe 10 : Protocole du contrôle qualité du Pulmocis® à la radiopharmacie du CHU Haut-Lévêque de Bordeaux

	Entité d'application : Service de médecine nucléaire Sud et Pellegrin Emetteur : Pôle Produits de Santé – P1G Préparations stériles radiopharmacie	IN_PHA_16_2916 Ind : 01
	INSTRUCTION	Page : 1/1
PULMOCIS® (Macroagrégats d'albumine humaine)		CONTROLE QUALITE SCHEMATIQUE

PROCESSUS PIM : P2D

Stabilité 8 h

Contrôle libératoire

Contrôle du PH

5,0



7,0

Caractères organoleptiques

Suspension opalescente, blanchâtre, uniforme

Contrôle de la pureté radiochimique

Chromatographie Couche Mince

Dépôt à 1,5 cm du bord, migration sur 10 cm

Matériel et réactifs :

Support : ITLC-SG

Phase mobile : Méthyléthylcétone

Migrations relatives :

MAA-^{99m}Tc → Rf = 0

Tc-réduit → Rf = 0

Tc libre → Rf = 1

Filtration sur membrane

A chaque nouveau lot

Matériel et réactifs :

Support : filtre membrane en polycarbonate (pores circulaires $\varnothing = 3 \mu\text{m}$)

Phase mobile : NaCl 0.9%

Protocole :

Filtrer 1 mL de suspension sur la membrane puis rincer avec 2 ml de NaCl 0,9%

MAA-^{99m}Tc → sur le filtre

Impuretés → filtrées

Spécifications :

% MAA-[^{99m}Tc] > 90%

% [^{99m}Tc] hydrolysé + [^{99m}Tc] libre < 10%

Identification du radionucléide

Mise en évidence du pic énergétique gamma du ^{99m}Tc à 140,51 keV ± 10%

* Barbier Y, Blechlin-Chassel ML, Galy G, Lao S. Les radiopharmaceutiques ; Guide pratique du contrôle de qualité en Radiopharmacie. Acomen. Ed. EP Sciences, 2009.

* Dossier du CNHM, octobre 2015, Médicaments radiopharmaceutiques et dispositifs médicaux implantables radioactifs, 3^{ème} édition

* Résumé Caractéristiques Produits 27 avril 2016

Date d'application : 28/02/2017

	TABLEAU D'APPROBATION					
	POUR LE GROUPE D'ELABORATION	VALIDATION (fonction qualité)	AVIS EXPERT (facultatif)	APPROBATION (responsable d'activité)		
Nom :	FREDERIC DEBORDEAUX	DELPHINE FREMY	LAURENCE BORDENAVE	JULIE MIGUEL	SYLVIE CRAUSTE-MANCIET	DOMINIQUE BREILH
Fonction :	RADIOPHARMACIEN	ASSISTANTE QUALITE	MEDECIN	RADIOPHARMACIEN	PHARMACIEN	CHEF DE POLE GERANT PUI
Signature :	DOCUMENT VALIDE NUMERIQUEMENT					

SEULE LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI, ASSUREZ VOUS DE LA BONNE VERSION EN VIGUEUR

Annexe 11 : Logistique pour l'acheminement des MAA et des microsphères radiomarquées à l'Yttrium-90 dans le CHU de Haut Lévêque à Bordeaux

- Suite à l'appel téléphonique du bloc d'imagerie interventionnelle, la valisette blindée est alors disposée sur le champ stérile du plateau supérieur du chariot de transport.
- Sont aussi emmenés, un détecteur surfacique LB124 Berthold, du détergent – décontaminant-désinfectant (3D) et un double de l'étiquette de la seringue pour la traçabilité de l'administration au bloc d'imagerie.
- Le trajet emprunté est le suivant, et est détaillé sur le plan des annexes 10 et 11 :
 - Emprunter la sortie du service de Médecine Nucléaire.
 - Utiliser la galerie couverte reliant le bâtiment USN au hall d'accueil du bâtiment Magellan.
 - Se diriger sur la gauche vers la partie la plus récente du bâtiment Magellan (Accès 2).
 - Traverser le hall principal du bâtiment Magellan, puis prendre sur la droite la « rue principale ».
 - Après les ascenseurs publics, tourner à gauche puis encore à gauche afin d'emprunter les ascenseurs de la logistique.
 - Monter au premier étage à l'aide des ascenseurs de service non autorisés au public.
 - En sortant des ascenseurs prendre à droite, puis tout de suite à gauche
 - Rejoindre l'accès au sas d'accès sécurisé aux blocs d'imagerie
- Un personnel d'imagerie interventionnel est là pour réceptionner le chariot
- Le manipulateur du bloc d'imagerie est muni d'un chariot de transport dédié au secteur stérile et recouvert d'un champ stérile
- La valisette est transférée sur le champ stérile par le personnel de médecine nucléaire. Le reste du matériel est disposé, si nécessaire, sur le plateau inférieur de ce nouveau chariot.
- Le chariot est alors laissé dans ce sas d'accès sécurisé
- Le personnel de médecine nucléaire accède aux vestiaires et se change en tenue stérile au sein des vestiaires des blocs afin de rejoindre ensuite le secteur stérile
- Le personnel de médecine nucléaire rejoint le manipulateur du bloc d'imagerie en secteur stérile au niveau du sas précédemment cité.
- Ce chariot est enfin acheminé vers bloc d'imagerie 11A ou 11B.

Annexes 12 et 13 : trajet emprunté par le chariot des microsphères au CHU de Haut-Lévêque

Hôpital Haut-Lévêque

Groupe hospitalier Sud

Avenue de Magellan 33604 Pessac cedex - Tél. 05 56 79 56 79

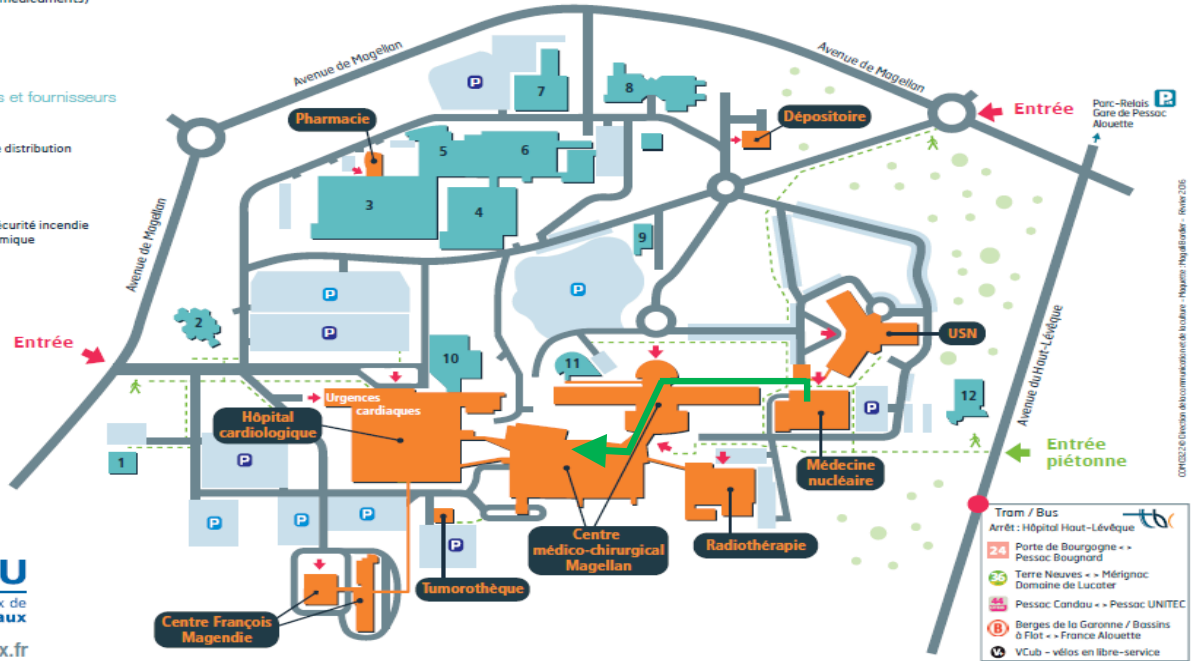
Accès usagers

Centre François Magendie
 Centre médico-chirurgical Magellan
 Dépotoire
 Hôpital cardiologique
 Médecine nucléaire
 Pharmacie (délivrance de médicaments)
 Radiothérapie
 USN
 Tumorothèque

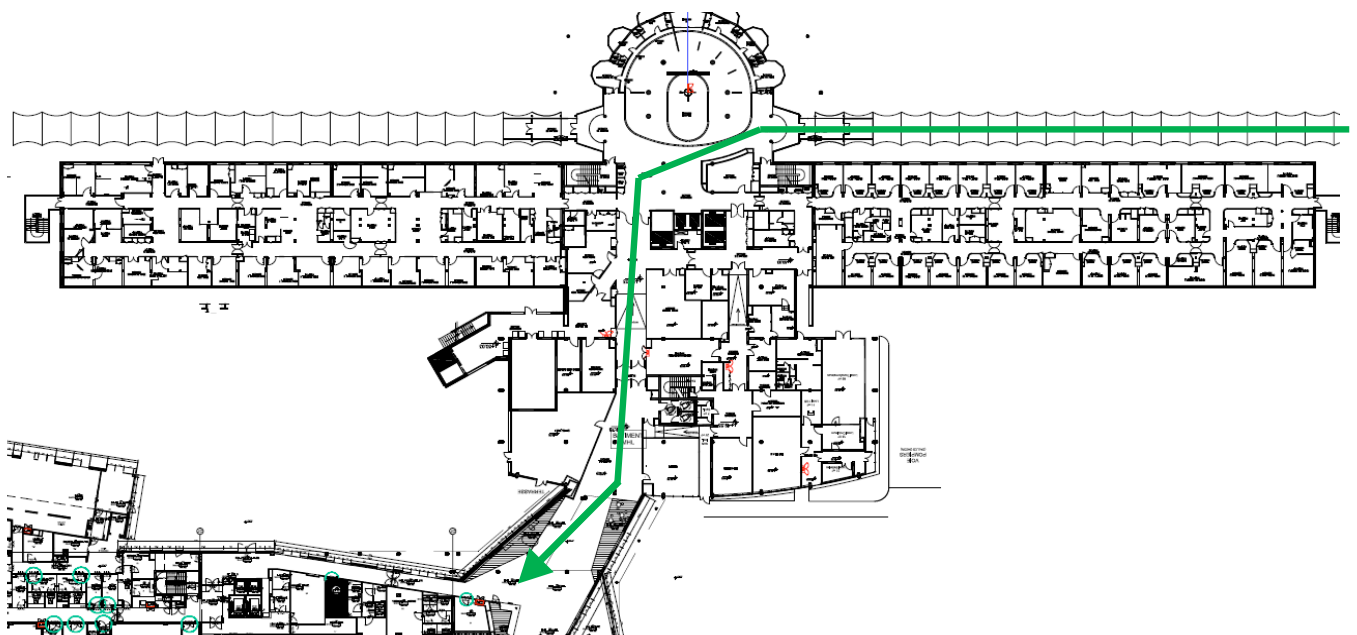
Accès professionnels et fournisseurs

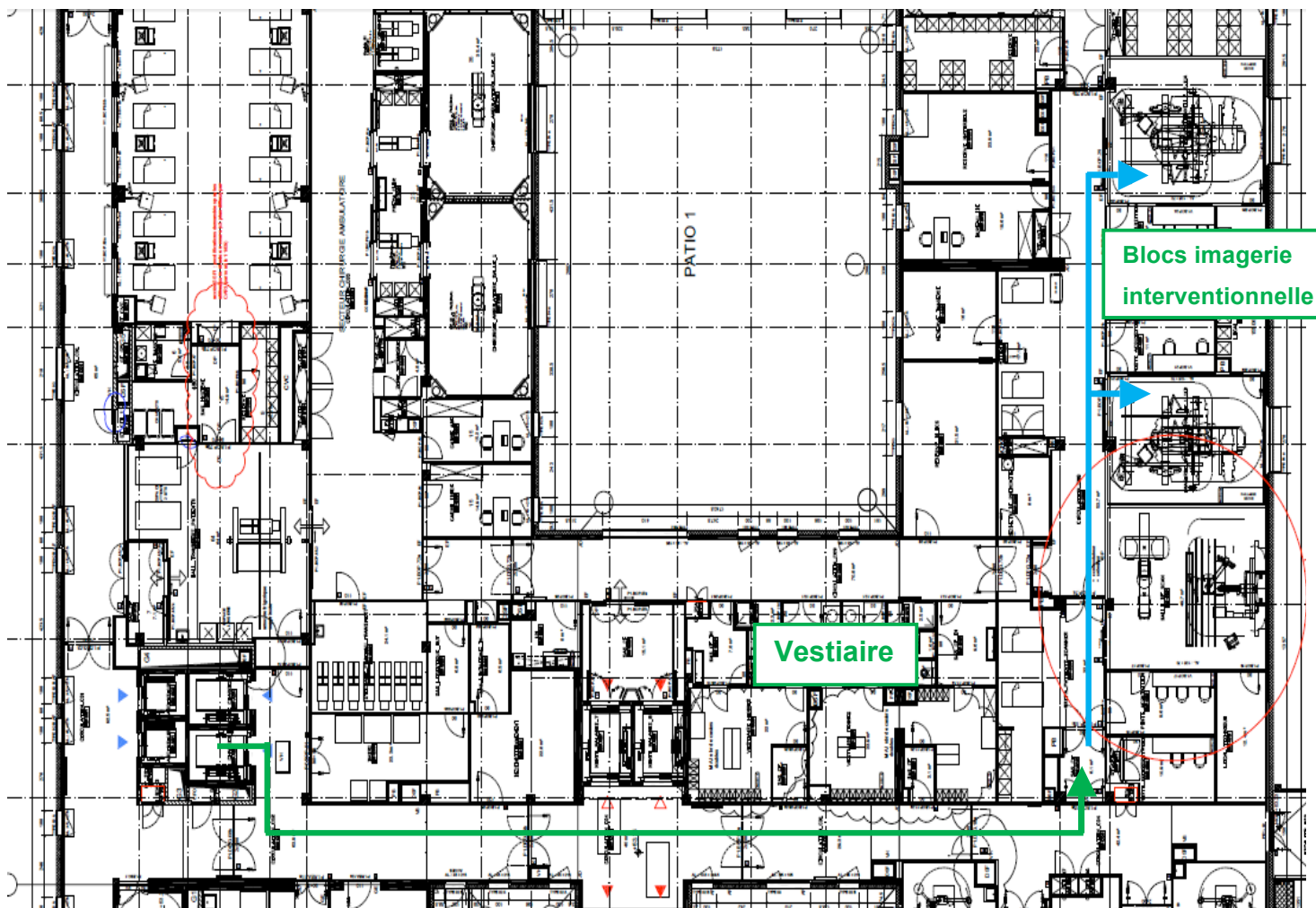
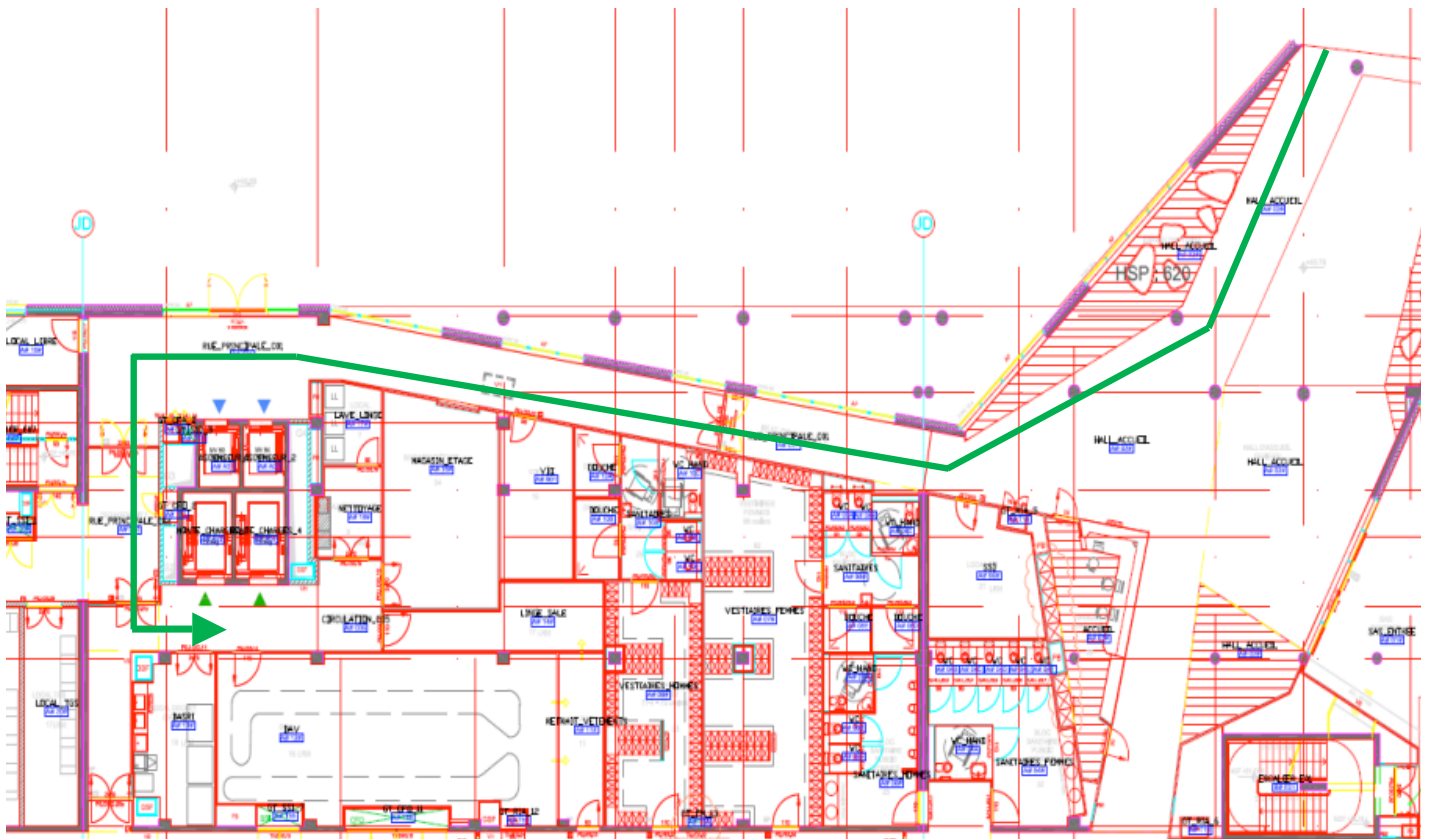
- 1 Direction
- 2 Crèche
- 3 Pharmacie - Plateforme distribution hospitalière (PDH)
- 4 Cuisines
- 5 Stérilisation
- 6 Blanchisserie
- 7 Ingénierie - Garage - Sécurité incendie
- 8 Centrale électrique thermique
- 9 Espace social
- 10 Logistique
- 11 Biomédical
- 12 Inserm

- Parking visiteur
- Parking professionnel
- Accès piéton
- Accès véhicule
- Entrée




- Tram / Bus
 Arrêt : Hôpital Haut-Lévêque
- 24 Porte de Bourgogne -> Pessac Bougnard
 - 55 Terre Neuves -> Mérignac / Domaine de Luceter
 - 56 Pessac Candau -> Pessac UNITEC
 - B Berges de la Garonne / Bassins à Flot -> France Alouette
 - VClub - vélos en libre-service





Trajet emprunté en secteur stérile

Annexes 14, 15, 16 et 17 : Ordonnances de prescription des microsphères d'Yttrium-90 au CHU de Bordeaux

	Entité d'application : Services de soins	EN_PHA_16_2887
	Emetteur : Médecine Nucléaire Secteur In-Vivo GHS - Processus P2d	Ind : 0.4
DOCUMENT D'ENREGISTREMENT		Page : 1/2
ORDONNANCE POUR RADIOEMBOLISATION HEPATIQUE AVEC SIRSPHERES		


IDENTIFICATION PATIENT	<i>Étiquette patient ou</i>
NOM :	Prénom :
Date de naissance :	Poids :
N° d'identification :	Taille :

MEDECIN DEMANDEUR	
Nom :	<i>Tampon médecin demandeur</i>
Date :	
Signature :	

INDICATION
SIR-Spheres® peut être utilisé dans le traitement des tumeurs du foie non résécable – d'origine primaire ou secondaire (marquage CE, 2002).
<input type="checkbox"/> Carcinome hépatocellulaire non résécable, en échec ou présentant une contre-indication à la chemoembolisation <input type="checkbox"/> Métastases exclusivement hépatiques ou à dominante hépatique et non résécables (ablation ou résection chirurgicale impossibles) du cancer colorectal en échappement thérapeutique - chez des patients qui ont répondu à la chimiothérapie systémique dans un premier temps mais dont les métastases sont définitivement non résécables et devenues résistantes - chez des patients résistants d'emblée à la chimiothérapie. La progression sous chimiothérapie doit être documentée <input type="checkbox"/> Métastases hépatiques non résécables des tumeurs neuroendocrines, après échec d'un traitement par radiofréquence, en cas de contre-indication à la chemoembolisation ou en alternative à la chemoembolisation ou embolisation seule.
Date de la validation en RCP :

BILAN BIOLOGIQUE et ANTECEDENTS
Contrôle biologique et antécédents validés : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<i>Valeurs attendues :</i> Fonction hépatique normale : albumine, facteurs de coagulation, bilirubine Fonction rénale bonne pour tolérer une chimiothérapie concomitante
<i>Absence de contre-indication :</i> - Radiothérapie externe du foie antérieure - Ascite ou insuffisance hépatique clinique - Shunt pulmonaire supérieure à 20 % - Tumeurs malignes extra-hépatiques disséminées - Patient traité par capécitabine dans les 2 mois précédents l'intervention ou qui sera traité avec de la capécitabine après le traitement par SIR-Spheres - Anomalie vasculaire pouvant générer un reflux sanguin vers l'estomac, le pancréas ou l'intestin

VALIDATION PAR UN MEDECIN NUCLEAIRE	
Nom :	Signature :
Date :	

 CHU Hôpitaux de Bordeaux	Entité d'application : Services de soins	EN_PHA_16_2414
	Emetteur : Médecine Nucléaire Secteur In-Vivo GHS - Processus P2d	Ind : 01.8
DOCUMENT D'ENREGISTREMENT		Page : 1/2

ORDONNANCE POUR RADIOEMBOLISATION HEPATIQUE AVEC THERASPHERE, STOP HCC

IDENTIFICATION PATIENT

Étiquette patient ou

NOM : Prénom :
 Date de naissance : Poids :
 N° d'identification : N° de randomisation :

MEDECIN DEMANDEUR

Nom :
 Date :
 Signature :

*Tampon médecin
demandeur*

INDICATION

- Protocole TS-103 (STOP HCC) : Traitement des patients présentant un carcinome hépatocellulaire non résécable avec fonction hépatique préservée

Date de la validation en RCP : Date de traitement :

BILAN BIOLOGIQUE

Contrôle biologique validé : oui non

Valeurs attendues :


Plaquettes : > 50 G/L ou PTA > 50%	Bilirubine : ≤ 2,5 mg/dL	Hb : > 8.5 g/dL
ASAT, ALAT : < 5N	Amylase, lipase : ≤ 2 N	Créatininémie : ≤ 1.5N
INR : ≤ 2,0	Albumine : > 3 g/dL (si envahissement tumoral > 50%)	

VALIDATION PAR UN MEDECIN NUCLEAIRE

Nom : Signature :
 Date :

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES (à compléter suite à l'examen de shunt pulmonaire)

Lobe à traiter : Volume tumoral :
 Shunt pulmonaire (%) : (Invasion tumorale < 70% volume hépatique total)

	Entité d'application : Services de soins	EN_PHA_16_2331
	Emetteur : Médecine Nucléaire Secteur In-Vivo GHS - Processus P2d	Ind : 01.6
DOCUMENT D'ENREGISTREMENT		Page : 1/2
ORDONNANCE POUR RADIOEMBOLISATION HEPATIQUE AVEC THERASPHERE		

IDENTIFICATION PATIENT	<i>Étiquette patient ou</i>
NOM :	Prénom :
Date de naissance :	Poids :
N° d'identification :	


MEDECIN DEMANDEUR	
Nom :	<i>Tampon médecin demandeur</i>
Date :	
Signature :	

INDICATION
<input type="checkbox"/> Traitement des néoplasies hépatiques
Date de la validation en RCP : Date de traitement :

BILAN BIOLOGIQUE
Contrôle biologique validé : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Valeurs attendues : Bilirubine : ≤ 2 mg/dL Albumine : > 3 g/dL (si envahissement tumoral > 50%) ASAT, ALAT : < 5N

VALIDATION PAR UN MEDECIN NUCLEAIRE	
Nom :	Signature :
Date :	

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES (à compléter suite à l'examen de shunt pulmonaire)	
Lobe à traiter :	Volume tumoral :
Shunt pulmonaire (%) :	(Invasion tumorale < 70% volume hépatique total)

 CHU Hôpitaux de Bordeaux	Entité d'application : Services de soins	EN_PHA_16_2388
	Emetteur : Médecine Nucléaire Secteur In-Vivo GHS - Processus P2d	Ind : 01.8
DOCUMENT D'ENREGISTREMENT		Page : 1/2
ORDONNANCE POUR RADIOEMBOLISATION HEPATIQUE AVEC THERASPHERE, EPOCH		

IDENTIFICATION PATIENT <i>Étiquette patient ou</i>
NOM : Prénom :
Date de naissance : Poids :
N° d'identification : N° de randomisation :

MEDECIN DEMANDEUR	
Nom :	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <i>Tampon médecin demandeur</i> </div>
Date :	
Signature :	

INDICATION	
<input type="checkbox"/> Protocole TS-102 (EPOCH): Traitement des patients présentant un carcinome colorectal avec métastases hépatiques avec échec après chimiothérapie de 1ere ligne	
Date de la validation en RCP : Date de traitement :	

BILAN BIOLOGIQUE	
Contrôle biologique validé : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Valeurs attendues :</i>	
Créatinémie : ≤ 2 mg/dL	Bilirubine : ≤ 1.2 N
Albumine: ≥ 2 g/dL	Polynucléaires neutrophiles : > 1.2 G/L

VALIDATION PAR UN MEDECIN NUCLEAIRE	
Nom :	Signature :
Date :	

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES (à compléter suite à l'examen de shunt pulmonaire)	
Lobe à traiter :	Volume tumoral :
Second lobe à traiter : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Volume tumoral :
Shunt pulmonaire (%) :	(Invasion tumorale < 50% volume hépatique total)

Annexe 18 : « Check-list » pour l'administration des TheraSphere® réalisée par les équipes de Haut-Lévêque

Préparation du matériel et amorçage (bloc de radiologie interventionnelle)

- Faire rentrer le chariot au sein du bloc
- Préparer le matériel fourni par le bloc de radiologie : 1 poche de NaCl 0.9%, 2 pinces, 1 paire de ciseaux, stéri-strips, compresses stériles + alcool isopropylique
- Rapprocher du ring le chariot du bloc radio capable de supporter un poids important

Stérilement

- Placer 2 champs stériles sur le chariot
- Disposer sur le chariot la boîte en plexiglas : étendre entièrement le bras en inox et installer la potence pour la poche de NaCl 0,9%
- Placer stérilement sur le champ le matériel nécessaire : les lingettes désinfectantes, pinces, ciseaux, poche de NaCl 0.9% 250 ml, stéri-strips, compresses stériles + alcool isopropylique
- Installer la poche de NaCl 0,9% sur la potence
- Placer (**non stérile**) à proximité et **ouvrir** le container déchets 2L Nalgene dans sa protection en plexiglas
- Allumer le Dosimètre (RADOS RAD 60R ou équivalent) devant le pot de TheraSphere à l'extérieur de la boîte acrylique
- Personnel (**non stérile**) pelle le set d'administration sur le champ stérile (blister stérile contenant la seringue de 20 ml, les tubulures, et le flacon de 20 ml)
- Boîte en plexiglas : enlever la protection du dessus
- Insérer la grande aiguille blanche **avec le capuchon transparent** dans la Poche de NaCl 0,9%
- Insérer l'aiguille blanche **avec le capuchon bleu** dans le flacon vide de 20mL et placer ce dernier dans l'emplacement extérieur de la boîte acrylique. Insérer la ligne soupape de surpression « A » dans la pince fixante [A] située au-dessus du flacon.
- Enlever le capuchon rouge du système à piston et placer l'ensemble sur une coupelle fournie par le bloc**
- Prendre la seringue, la remplir avec du NaCl 0.9%, puis la verticaliser (piston vers le bas), chasser les bulles d'air en la tapotant.
- Vider **lentement** la seringue pour enlever l'air des lignes de perfusion et de la seringue. Continuez jusqu'à qu'il n'y ait plus aucune bulle d'air et que la solution de NaCl 0.9% sort par le piston d'injection au niveau **des deux trous du piston**.
- Remplir la seringue
- CLAMPER la tubulure D avec l'ergot du clamp**

Préparation du flacon de Theraspheres

- Lentement agiter par rotation le flacon de Theraspheres, dans sa protection de plomb, afin d'agiter et faire descendre les sphères (Ne pas retourner). Replacer le pot plombé de Theraspheres dans l'emplacement central de la boîte acrylique.
- Personnel (**non stérile**) enlever le couvercle du flacon de Theraspheres
- Utiliser une pince pour enlever le papier violet du sommet de la fiole de Theraspheres, puis jeter ce papier dans le conteneur à déchets Nalgene.
- Utiliser une bandelette de Stéri-strip pour enlever le petit bouchon en acrylique du sommet de la fiole de Therasphere, et les jeter dans le conteneur à déchets Nalgene

- Utiliser une compresse d'isopropanol et une pince pour désinfecter le bouchon du flacon de Therasphere. Placer le tout dans le conteneur à déchets Nalgene

Mise en place des tubulures (stérile)

- Avec la main droite, enrouler la ligne autour du boîtier acrylique de sorte que le raccord « C » repose sur le support [C] côté droit de la boîte acrylique dans l'encoche prévue à cet effet
- Avec la main gauche, placer le piston à aiguille sur le flacon de TheraSphere
- Enfoncer le piston, en appuyant sur le bouchon vert, dans le bouchon du flacon de Therasphere jusqu'à perception **d'un « clic »**
- Faire passer l'ensemble des tubulures à travers les ouvertures appropriées dans la boîte acrylique :
- Passer la ligne d'entrée « B » par la fente [B] du boîtier acrylique' située face avant à droite
- Passer la ligne de sortie par la fente ' D' en forme de U situé à l'arrière de la boîte.
- Insérez les aiguilles d'entrée et de sortie dans la fiole de TheraSphere en abaissant les « ailettes jaunes » du piston. Exercer une pression suffisante jusqu'à la perception de **DEUX clics**.
- Placer le couvercle de protection supérieur en plexiglas sur le système d'injection, **partie relevée vers le patient**. Vérifier qu'aucune des lignes ne soit comprimée ou ne présente de torsion visible, y compris le cathéter.

Préparation de l'administration

- Enregistrer la lecture initiale du dosimètre : *entre 5 et 9 mR/h en fonction de la dose*
- Déplacer le chariot près du patient. Baissez le lit à la position la plus basse.
- Installer un champ partant de sous la boîte en plexiglas et couvrant le patient jusqu'au site d'administration
- Placer des compresses stériles sous le bras d'extension [E]
- Débrancher la ligne de sortie [E] de la ligne de perfusion « C » ; Le médecin nucléaire maintient l'extrémité C pendant que le radiologue saisie ligne de sortie [E]
- Joignez fermement la ligne de sortie [E] au cathéter. Vérifier si le raccord est solide
- Placer la connexion cathéter -ligne [E] à l'extrémité du bras d'extension. La ligne de sortie [E] sera au-dessus et le cathéter en dessous en position verticale.
- Déclipser le CLAMP**
- Masser doucement les tubulures autour de la zone du clamp pour s'assurer de la bonne perméabilité de la tubulure
- Vérification de la position du cathéter par le radiologue

Administration des TheraSphere

- Vérifier que le clamp est déclipé**
- Injecter les microsphères de verre au patient en poussant approximativement 20 ml de solution stérile à l'aide de la seringue. Si une pression excessive de plus de 30 psi est appliquée sur la seringue, du fluide sera transféré à travers la soupape de surpression dans la fiole vide. Dans ce cas, réduire la pression appliquée sur la seringue de perfusion jusqu'à que le fluide n'arrive plus dans la fiole vide.
- Remplir la seringue de nouveau.
- Recommencer le rinçage du flacon jusqu'à que le dosimètre électronique indique 0.00 mRh/h. Il est recommandé d'effectuer 2 rinçages de 20 ml.
- Enregistrer la lecture finale du dosimètre : *entre 5 et 9 mR/h en fonction de la dose*
- Tracer l'heure d'administration sur le document d'enregistrement

Le flacon de TheraSphere et les tubulures peuvent être tapotés ou agités pour faire tomber les microsphères des parois ou du bouchon.

Désassemblage

- Couper la ligne d'admission à la position indiquée (sigle ciseau) en amont de la vanne de contrôle.
- Enlever le couvercle de la boîte acrylique et la paroi de protection du côté droit.
- Soulever la connexion du cathéter à la tubulure de sortie « E ». **Ne débranchez pas le cathéter de la ligne de sortie.** Enlever le cathéter à l'intérieur du guide cathéter. Mettre l'ensemble dans le champ stérile situé entre le patient et le kit d'injection.
- Placer tous les déchets potentiellement contaminés dans le pot à déchets Nalgene dans sa protection en plexiglas : le cathéter et les lignes de perfusion dans le champ, le flacon Therasphère avec le piston, les compresses et les gants extérieurs.
- Retirer la partie froide du kit d'injection (seringue, flacon de régulation de pression, tubulures) et les jeter dans les conteneur à déchets du bloc
- Une fois le patient sorti de la pièce
- Examiner tout le personnel quittant la pièce avec le compteur surfacique LB124, et contrôler l'absence de contamination de la pièce et des poches à déchets du bloc
- Tracer ce contrôle de recherche de contamination sur le document d'enregistrement

Nettoyage

- Décontaminer si nécessaire.
- Fermer le couvercle du pot à déchets sans la protection plexiglas.
- Rétracter le bras d'extension de la boîte en plexiglas
- Remettre sur les champs « stériles » du chariot de médecine nucléaire, la boîte d'administration en plexiglas, la boîte à déchets dans sa protection.
- Retourner l'ensemble du matériel apporté vers la médecine nucléaire
- Parquer le chariot dans le laboratoire de contrôle qualité et informer les radiopharmaciens

Annexe 19 : Tableur de mesure de l'activité des TheraSphere®

Mesure de l'activité des Therasphere

Nom patient	test	t	Masse foie ciblée (kg)	0,567
			Lung shunt fraction	0,03

Entrer les valeurs dans les cases grisées

Fabrication : Entrer l'activité, la date et heure de calibration, notées sur le flacon de Therasphere ou sur la fiche de calibration envoyé par Nordion

Date CALIBRATION	17/05/2015	
Heure CALIBRATION France	12:00	heure canada
Flacon Therasphere : Activité COMMANDEE à calibration	3	GBq
Activité fiche de calibration	3,09	GBq

Réception

Date	20/05/2015
Heure de mesure	09:40

	Heure française	(+/- 1h lors des semaines de chgt d' heure)
	18:00	
Activité théorique du flacon à réception (Etiquette flacon)	1,52	
Activité théorique du flacon à réception (fiche de calibration)	1,56	

Activimètre cal 30 (Labo recherche)	1,48	GBq	réelle/calc	94,6%
-------------------------------------	------	-----	-------------	-------

Babyline (valeur réelle : chiffre lu x facteur multiplicatif) en $\mu\text{Sv/h}$	$\mu\text{sv/h}$	GBq
Mesure 30 cm	22,84	2,284
Bruit de fond	1,3	0,13

Mesure en GBq	2,154	GBq	le	20/05/2015	à	09:40
---------------	-------	-----	----	------------	---	-------

Activité injectée

Injection : inscrire la date et heure d'injection

Date	20/05/2015
Heure	12:40

Activité à l'heure d'injection (Fiche calibration)	1,51	GBq
--	------	-----

Activité résiduelle : mesure de l'activité restante dans le flacon déchet à la Babyline

Date	20/05/2015
Heure	17:30

Babyline/ Flacon déchet Nalgène 2L + plexiglas	Débit de dose lu à la babyline en $\mu\text{sv/h}$	GBq
à 0° n° 1	0,55	0,055
à 90° n° 2	0,58	0,0584
à 180° n° 3	0,54	0,0535
à 270° n° 4	0,54	0,054
moyenne	0,55	0,055225
BF	0,16	0,016
Activité résiduelle	0,39	0,039225

Activité du pot déchet 0,039225 GBq

Activité à l'heure d'injection 0,041 GBq


% de récupération 1,92%

Dose correspondante
127,1 Gy

Activité réelle injectée	1,49 GBq
--------------------------	----------

% de récupération	98,08%
-------------------	--------

Annexe 20 : Fiche de contrôle de non- contamination après administration des MAA réalisée par les équipes du CHU de Bordeaux

 CHU Hôpitaux de Bordeaux	Entité d'application : Service de Médecine Nucléaire – Bloc interventionnel Émetteur : Service de Médecine Nucléaire	EN-SEC-012
	DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	Ind : 02 Page : 1/1
Fiche de contrôle de non-contamination après injection intra-hépatique de macroaggrégats de SAH technétiés		

OPERATEUR CONTROLES - NOM :

DATE :

OPERATEUR DECONTAMINATION - NOM :

DATE :

BRUIT DE FOND (en Cps) :

	CONTAMINATION		DECONTAMINATION	
	NON	OUI	cps AVANT	cps APRES
PERSONNEL				
Table d'examen				
Sol				
Charriot n°1				
Charriot n°2				
Charriot n°3				

Annexe 21 : Fiche de recommandations aux patients après administration des microsphères radiomarquées à l'Yttrium-90 réalisée par les équipes du CHU de Bordeaux



Pôle imagerie médicale
Service de médecine nucléaire

FICHE DE RECOMMANDATIONS après :

Les délais mentionnés étant passés, toutes les recommandations décrites ci-dessus sont levées.

☐ Traitement par injection en intra artériel de microsphères marquées à l'YTRITIUM 90

Fiche à l'attention des patients ADULTES

Pour toutes questions ou informations complémentaires, n'hésitez pas à nous contacter au 05 57 65 65 65, poste 56408 ou 34223 ou 75318 ou 76036 ou 76002 ou 76037

Nom du patient :

Examen réalisé à l'hôpital HAUT-LEVEQUE le :

Nom et statut du professionnel assurant les recommandations :
Nom :
Statut professionnel :

CHU0041

www.chu-bordeaux.fr

V1 10/08/2015

RETOUR A LA MAISON

Compte tenu du produit qui vous a été injecté, nous vous recommandons de suivre les instructions ci-dessous.

ALLAITEMENT : ARRET DEFINITIF

Afin de préserver le nourrisson, l'allaitement doit être arrêté définitivement après l'examen scintigraphique.
Le maintien de l'allaitement aurait pour conséquence une double exposition du nourrisson : par le contact avec sa mère et par l'ingestion de la radioactivité présente dans le lait maternel.

RECOMMANDATIONS À APPLIQUER PENDANT L'ANNEE QUI SUIT L'INJECTION

Dans le cas d'un désir de grossesse, un délai de **1 an** est préconisé à partir du jour de l'injection.

RECOMMANDATIONS À APPLIQUER PENDANT LES 72 HEURES QUI SUIVENT L'INJECTION

HYDRATATION

Afin d'éliminer le produit radioactif injecté, nous vous recommandons une hydratation importante (sauf contre-indication) : Buvez 1 à 1,5 litres d'eau par jour.

SOINS D'HYGIENE

- Lavez-vous fréquemment les mains tout au long de la journée.
- Après chaque passage aux toilettes, tirez 2 fois la chasse d'eau et lavez vous systématiquement les mains.
- Pour les messieurs, urinez en position assise afin d'éviter des projections d'urines qui pourraient augmenter les risques de contamination.
- Pas de recommandations particulières pour les déchets.
- Isolez le linge souillé uniquement par des urines, matières fécales ou du sang, du reste du linge familial et lavez le séparément en machine.

RECOMMANDATIONS À APPLIQUER PENDANT LES 2 SEMAINES QUI SUIVENT L'INJECTION

CONTACT AVEC L'ENTOURAGE

- Evitez tout contact rapproché et prolongé avec une femme enceinte ou les jeunes enfants de moins de 10 ans (ex : les porter sur les genoux, leur donner un biberon, rester assis longuement côte à côte, dormir dans la même chambre qu'un enfant,...).
- Si vous avez une profession en lien avec la petite enfance, signalez-le au professionnel qui vous a pris en charge pour votre examen.
- Nous vous conseillons de faire chambre à part durant cette période.
- Dans le cas d'un trajet en avion dans **les 2 semaines** qui suivent votre examen scintigraphique, signalez le aux professionnels vous prenant en charge afin qu'une attestation vous soit délivrée pour l'aéroport.

RECOMMANDATIONS À APPLIQUER PAR LE PERSONNEL SOIGNANT EN CAS DE SOINS A DOMICILE

- Toute professionnelle enceinte devra éviter d'être en contact prolongé avec le patient **pendant 2 semaines**.
- La présence des professionnels à moins d'un mètre doit être limitée **pendant 72 heures**.
- Pour le nettoyage-désinfection de la chambre et pour tous les soins apportés au patient (soins d'hygiène et soins techniques), **pendant 72 heures** :
 - Mettre une tenue professionnelle qui sera réservée aux soins du patient.
 - Mettre des gants à usage unique.
 - Privilégier le lavage des mains à la friction par solution hydro-alcoolique. Les produits utilisés (savon, détergent-désinfectant) restent identiques à ceux que vous utilisez habituellement.
 - Vider régulièrement les poches à urines dans les WC et tirer 2 fois la chasse.
- Pas de recommandations particulières pour les déchets.

Les soins doivent être réalisés avec rapidité et dextérité afin de limiter le temps passé auprès du patient.

- Reporter à **72 heures**, si possible et sauf urgence, tout prélèvement biologique.
- En cas d'actes interventionnels urgents, transmettre ces recommandations au service prestataire.

.../...

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Titre :

Radioembolisation hépatique avec les microsphères radiomarquées à l'Yttrium-90 : Présentation générale et exemple de la pratique bordelaise

**Thèse soutenue le 4 juillet 2017
par Etienne COUNILH**

Résumé :

Traiter le cancer directement au siège de la tumeur en préservant les tissus sains paraît être une alternative idéale au traitement des néoplasies. Les tumeurs du foie présentent une mortalité élevée et les thérapies actuelles proposées n'ont pas donné des résultats entièrement satisfaisants. En médecine nucléaire, les radiothérapies internes vectorisées ou sélectives visent à traiter le cancer directement au siège de la tumeur en préservant les tissus sains. Parmi elles, la radiothérapie interne sélective ou radioembolisation, avec les microsphères marquées à l'Yttrium-90 est un protocole novateur, sélectif des tumeurs hépatiques. Il s'agit d'introduire des sphères d'un diamètre de quelques dizaines de microns, radiomarquées avec un radionucléide, directement dans le foie afin de détruire la tumeur *in situ*.

Les premiers résultats sont prometteurs et des essais cliniques randomisés dont les conclusions sont attendues pour les prochaines années, ont été lancés afin de recueillir des données robustes et optimiser la place de cette thérapie dans la prise en charge des néoplasies hépatiques.

Mots-clés :

Radiopharmacie, Médecine nucléaire, Tumeurs hépatiques, Yttrium-90, Microsphères radiomarquées, Radioembolisation.

Treating cancer directly at the tumor site while preserving healthy neighbouring tissues seems to be an ideal alternative for neoplasia treatment. Liver tumors show a high mortality rate and the existing therapies proposed have not achieved entirely satisfactory results. In nuclear medicine, selective or vectored internal radiotherapies treat cancer while preserving the healthy tissues. Among them, selective internal radiotherapy, also called radioembolization, with Yttrium-90-labelled microspheres is an innovative selective hepatic tumor protocol, selective of hepatic tumors. It is about introducing spheres with a diameter of a few tens of microns radiolabelled with a radionuclide directly into the liver to destroy the tumor *in situ*.

The first results are encouraging and randomized clinical trials whose conclusions are expected for the next few years have been launched in order to collect robust data and optimize the place of this therapy in the hepatic neoplasias management.

Directeur de thèse	Adresse de l'unité	Nature
Dr Frédéric Debordeaux	Radiopharmacie – Haut Lévêque – CHU de Bordeaux	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>