



HAL
open science

Apport de la dosimétrie personnalisée dans l'adaptation de la posologie d'une radiothérapie interne sélective : étude rétrospective des patients traités par microsphères marquées à l'yttrium-90

Céline Subreville

► To cite this version:

Céline Subreville. Apport de la dosimétrie personnalisée dans l'adaptation de la posologie d'une radiothérapie interne sélective : étude rétrospective des patients traités par microsphères marquées à l'yttrium-90. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02296784

HAL Id: dumas-02296784

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02296784v1>

Submitted on 25 Sep 2019

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 2019

Thèse n° 18

Thèse pour l'obtention du

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

Présentée et soutenue publiquement le 08/02/2019 à Bordeaux

Par **Céline SUBREVILLE**

Née le 11 Juillet 1990 à Évreux

**Apport de la dosimétrie personnalisée dans l'adaptation de
la posologie d'une radiothérapie interne sélective :
Étude rétrospective des patients traités par microsphères
marquées à l'yttrium-90**

Directeur de thèse

Dr Frédéric Debordeaux

Jury

| | | |
|---------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Pr Sylvie Crauste-Manciet | PU-PH – Université de Bordeaux | Présidente du jury |
| Pr Laurence Bordenave | PU-PH – Université de Bordeaux | Jury |
| Dr Jean-Baptiste Pinaquy | PH - CHU de Bordeaux | Jury |
| Dr Julie Vialard-Miguel | PH – CHU de Bordeaux | Jury |
| Sébastien Buj | Radiophysicien - CHU de Bordeaux | Jury |
| Dr Mathieu Tafani | MCU-PH – Université de Toulouse | Jury |

REMERCIEMENTS

A ma présidente de jury :

Madame le Professeur Sylvie Crauste-Manciet

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

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 mon directeur de thèse

Monsieur le Docteur Frédéric Debordeaux

Praticien hospitalier

Merci pour ton aide, ton soutien, tes conseils et ta disponibilité. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer le monde de la radiopharmacie. Ce fut un réel plaisir d'avoir travaillé avec toi. Je tiens à t'exprimer ma profonde reconnaissance.

A mes juges :

Madame le Professeur Laurence Bordenave

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. J'ai été très heureuse de découvrir la médecine nucléaire dans votre service. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Pinaquy

Praticien hospitalier

Merci pour ta disponibilité et ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail. Cela a été un plaisir de travailler avec toi. Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Julie Vialard-Miguel

Praticien hospitalier

Merci pour ta gentillesse, ton soutien, tes conseils et ta disponibilité. Je tiens à t'exprimer mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance.

Monsieur Sébastien Buj

Radiophysicien

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger ce travail. Trouve, dans ces quelques mots, le témoignage de ma reconnaissance. Merci pour tes conseils.

Monsieur le docteur Mathieu Tafani

Maitre de conférencier, Praticien hospitalier

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Soyez assurée de ma reconnaissance et je tiens à vous adresser mes sincères remerciements.

Enfin, je souhaiterais dédier cette thèse :

A mes parents,

Merci de m'avoir soutenu tout au long de ces années d'études, pour vos encouragements et le réconfort que vous m'apportez malgré la distance.

A mon frère Thibault,

Merci pour ton aide et ton soutien malgré la distance qui nous sépare.

A toute l'équipe du service de médecine nucléaire de Haut-Lévêque,

Merci pour l'accueil et surtout votre bonne humeur, j'ai été très heureuse de travailler avec vous. Je n'oublierai jamais cette année passée à vos côtés. Merci également à Quentin et à Barbara pour l'aide qu'ils m'ont apporté et leurs conseils.

A toute l'équipe du service de médecine nucléaire de l'institut Bergonié,

A Philippe Stein, merci pour ton soutien et ton aide. C'est un plaisir de travailler avec toi. A Jérôme Caron et Émilie Rich, merci pour votre aide précieuse en « dosimétrie ».

A mes amis et à mes co-internes,

Elodie, Lucie, Ingrid, Mélissa merci pour votre soutien et pour les bons moments, passés et à venir ensemble. A mes deux externes préférés, Laure et Grégoire !

A tous ceux qui me sont chers et qui ne sont pas cités.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| RECAPITULATIF DES FIGURES | 7 |
| RECAPITULATIF DES TABLEAUX | 10 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 11 |
| INTRODUCTION..... | 13 |
| ETAT DES CONNAISSANCES..... | 15 |
| 1 INITIATION AU MONDE DE LA RADIOACTIVITE, DE LA RADIOPHARMACIE ET DE LA MEDECINE NUCLEAIRE | 15 |
| 1.1 BASES PHYSIQUES ET RADIOACTIVITE..... | 15 |
| 1.1.1 <i>Composition du noyau atomique</i> | 15 |
| 1.1.2 <i>Stabilité nucléaire</i> | 17 |
| 1.1.3 <i>Nucléides instables et radioactivité</i> | 17 |
| 1.1.4 <i>Décroissance radioactive</i> | 21 |
| 1.2 RADIOBIOLOGIE ET RADIOPROTECTION | 24 |
| 1.2.1 <i>Unités et grandeurs physiques</i> | 24 |
| 1.2.2 <i>L'effet des rayonnements ionisants : radiobiologie</i> | 26 |
| 1.2.3 <i>La radioprotection</i> | 35 |
| 1.3 MEDECINE NUCLEAIRE ET RADIOPHARMACIE | 39 |
| 1.3.1 <i>La médecine nucléaire</i> | 39 |
| 1.3.2 <i>Les missions radiopharmaceutiques</i> | 39 |
| 1.3.3 <i>Les médicaments radiopharmaceutiques</i> | 40 |
| 1.3.4 <i>Les applications diagnostiques</i> | 40 |
| 1.3.5 <i>Radiothérapie interne vectorisée et radiothérapie interne sélective</i> | 41 |
| 1.3.6 <i>Planification du traitement</i> | 42 |
| 1.4 FORMALISME DE LA DOSIMETRIE INTERNE | 44 |
| 1.4.1 <i>Principes généraux de la dosimétrie interne</i> | 44 |
| 1.4.2 <i>Modèles géométriques</i> | 48 |
| 1.4.3 <i>Détermination de l'activité cumulée</i> | 49 |
| 1.4.4 <i>Calcul des dépôts d'énergie</i> | 52 |
| 1.4.5 <i>Cas particulier des microsphères marquées à l'Yttrium-90</i> | 53 |
| 2 LA RADIOTHERAPIE INTERNE SELECTIVE (SIRT) | 54 |
| 2.1 LE FOIE | 54 |
| 2.2 PRESENTATION DES MICROSPHERES MARQUEES A L'YTTRIUM-90..... | 57 |
| 2.2.1 <i>Statut particulier de DMIA</i> | 57 |
| 2.2.2 <i>Propriétés physiques de l'yttrium-90</i> | 58 |

| | | |
|-----------------------------------|---|------------|
| 2.2.3 | <i>Les caractéristiques techniques et dosimétriques</i> | 59 |
| 2.3 | LES PRINCIPALES INDICATIONS ET LA PLACE DE LA SIRT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE..... | 63 |
| 2.3.1 | <i>Tumeurs hépatiques malignes primitives</i> | 64 |
| 2.3.2 | <i>Tumeurs hépatiques malignes secondaires</i> | 78 |
| 2.3.3 | <i>L'état actuel</i> | 87 |
| 2.4 | LES PRINCIPALES ETAPES DU TRAITEMENT..... | 88 |
| 2.4.1 | <i>Approche pluridisciplinaire</i> | 90 |
| 2.4.2 | <i>Sélection des patients</i> | 90 |
| 2.4.3 | <i>Simulation (1^{ère} phase du traitement)</i> | 92 |
| 2.4.4 | <i>Traitement (2^{ème} phase du traitement)</i> | 106 |
| MATERIELS ET METHODE | | 111 |
| 1 | CARACTERISTIQUES DES PATIENTS | 111 |
| 2 | PLANIFICATION DU TRAITEMENT | 112 |
| 3 | ÉVALUATION DOSIMETRIQUE | 113 |
| 3.1 | ÉVALUATION DOSIMETRIQUE RETROSPECTIVE A PARTIR DES DISTRIBUTIONS PRE ET POST-TRAITEMENT. 113 | |
| 3.1.1 | <i>Importation des imageries</i> | 113 |
| 3.1.2 | <i>Recalage des TEMP/TDM ^{99m}Tc-MAA et ⁹⁰Y-microsphères</i> | 113 |
| 3.1.3 | <i>Segmentation des volumes d'intérêts</i> | 114 |
| 3.1.4 | <i>Dosimétrie multi compartimentale</i> | 114 |
| 3.2 | COMPARAISON DOSIMETRIQUE DE LA PHASE PRE ET POST-TRAITEMENT A PARTIR DE L'ACTIVITE REELLEMENT INJECTEE..... | 115 |
| 3.3 | OPTIMISATION DE L'ACTIVITE A INJECTER A PARTIR DU LOGICIEL SIMPLICIT ⁹⁰ Y® | 116 |
| 4 | CONTROLE TUMORAL | 116 |
| 4.1 | ÉVALUATION DU CONTROLE TUMORAL | 116 |
| 4.2 | DETERMINATION D'UN SEUIL TUMORAL PREDICTIF | 117 |
| 4.3 | ANALYSE DE SURVIE SELON LES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS | 117 |
| 4.4 | PREDICTIBILITE DE LA CINETIQUE DE L'AFP POST-TRAITEMENT DANS L'EVALUATION DU CONTROLE TUMORAL..... | 117 |
| RESULTATS | | 119 |
| 1 | CARACTERISTIQUES DES PATIENTS | 119 |
| 2 | PLANIFICATION DU TRAITEMENT | 122 |
| 3 | ÉVALUATION DOSIMETRIQUE | 124 |
| 3.1 | ÉVALUATION DOSIMETRIQUE RETROSPECTIVE A PARTIR DES DISTRIBUTIONS PRE ET POST-TRAITEMENT. 124 | |
| 3.2 | COMPARAISON DOSIMETRIQUE DE LA PHASE PRE ET POST-TRAITEMENT A PARTIR DE L'ACTIVITE REELLEMENT INJECTEE..... | 125 |
| 3.2.1 | <i>Microsphères en résine marquées à l'yttrium-90</i> | 125 |
| 3.2.2 | <i>Microsphères en verre marquées à l'yttrium-90</i> | 127 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 3.3 | OPTIMISATION DE L'ACTIVITE A INJECTER A PARTIR DU LOGICIEL SIMPLICIT ^{90Y} | 128 |
| 3.3.1 | <i>Microsphères en résine marquées à l'Yttrium-90</i> | 128 |
| 3.3.1 | <i>Microsphères en verre marquées à l'Yttrium-90</i> | 129 |
| 4 | CONTROLE TUMORAL | 131 |
| 4.1 | ÉVALUATION DU CONTROLE TUMORAL | 131 |
| 4.2 | DETERMINATION D'UN SEUIL TUMORAL PREDICTIF | 134 |
| 4.3 | ANALYSE DE SURVIE SELON LES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS | 136 |
| 4.4 | PREDICTIBILITE DE LA CINETIQUE DE L'AFP POST-TRAITEMENT DANS L'EVALUATION DU CONTROLE TUMORAL | 137 |
| | DISCUSSION | 139 |
| | CONCLUSION | 148 |
| | ANNEXES | 150 |
| | BIBLIOGRAPHIE | 156 |
| | SERMENT DE GALIEN | 166 |

RECAPITULATIF DES FIGURES

| | |
|---|----|
| [Figure 1] - Représentation schématique de l'atome d'Hélium-4..... | 16 |
| [Figure 2] - Représentation symbolique d'un nucléide et exemples. | 16 |
| [Figure 3] - Diagramme de stabilité des nucléides..... | 17 |
| [Figure 4] - Schéma des différents états énergétiques d'un noyau et du phénomène de désexcitation nucléaire..... | 21 |
| [Figure 5]- Représentation graphique de la loi de désintégration radioactive..... | 22 |
| [Figure 6] - Chronologie des événements lors de l'interaction RI avec la matière biologique. | 26 |
| [Figure 7] - Représentation spatiale du faible TLE versus le fort TLE..... | 27 |
| [Figure 8] - Interaction des particules β^- avec la matière. | 28 |
| [Figure 9]- Interaction des particules β^+ avec la matière (réaction d'annihilation). | 29 |
| [Figure 10] - Interaction des photons γ avec la matière..... | 30 |
| [Figure 11] - Réactions radiochimiques et phénomène de radiolyse de l'eau..... | 31 |
| [Figure 12] - Illustration des effets directs et indirects d'un rayonnement ionisant sur une molécule d'ADN..... | 32 |
| [Figure 13] - Différents types d'effets biologiques possibles suite à l'induction de lésions nucléaires et à l'intervention des mécanismes de réparation cellulaire..... | 33 |
| [Figure 14] - Décroissance de la radioactivité au cours du temps..... | 46 |
| [Figure 15] - Les différents paramètres nécessaires à la détermination de la dose absorbée dans un volume cible selon le formalisme de la dosimétrie interne. | 47 |
| [Figure 16] - Des modèles simplistes vers des modèles spécifiques des patients..... | 48 |
| [Figure 17] - Représentation schématique du voxel. | 49 |
| [Figure 18] - Principe de détection des photons en coïncidence par l'anneau de détecteurs (A) ; Exemple d'une TEP (B) ; Vues d'une acquisition TEP/TDM après injection de ^{18}F -FDG : image TDM (gauche), image fonctionnelle (centre) et fusion des deux images (droite) (C)..... | 50 |
| [Figure 19] - Principe et composants d'une gamma caméra(A) ; exemple de γ caméra (B) ; vues d'une acquisition TEMP/TDM après injection de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI : image fonctionnelle (haut), image tomographique (centre) et fusion des 2 images(C)..... | 51 |
| [Figure 20] - Vue antérieure éclatée du foie décrivant la segmentation hépatique..... | 55 |
| [Figure 21] - Vue antérieure du foie décrivant la vascularisation artérielle hépatique. | 56 |
| [Figure 22] - Schéma de désintégration du Strontium-90 en Yttrium-90, pour aboutir au Zirconium-90 stable..... | 58 |
| [Figure 23] - SIR-Spheres® au microscope électronique..... | 59 |

| | |
|--|-----|
| [Figure 24] – Représentation schématique des 3 types de TVP en fonction de l'étendue de la thrombose..... | 66 |
| [Figure 25] – Système de classification BCLC pour la prise en charge du CHC | 67 |
| [Figure 26] – Comparaison de la survie sans progression de la tumeur chez un groupe recevant des TheraSphere® et un groupe traité par TACE..... | 72 |
| [Figure 27] – Survie globale chez les patients ayant reçu des microsphères de résine SIR-Spheres Y-90 ou du sorafenib conformément au protocole SARAH. | 74 |
| [Figure 28] – Schéma représentant la localisation intrahépatique du cholangiocarcinome..... | 76 |
| [Figure 29] – Diminution du risque de progression de la tumeur dans le foie dans le groupe SIR-Spheres® + mFOLFOX6 (± bevacizumab) par rapport au groupe mFOLFOX6 (± bevacizumab) seul. | 82 |
| [Figure 30] – Différence non significative de la survie globale lors de l'analyse combinée des études SIRFLOX, FOXFIRE et FOXFIRE Global. | 83 |
| [Figure 31] – Algorithme de présentation des différentes étapes d'un traitement par SIRT..... | 89 |
| [Figure 32] – Positionnement du cathéter dans l'artère fémorale jusque dans l'artère hépatique. | 94 |
| [Figure 33] - Identification du territoire cible (TDM en A) comparé au territoire perfusé (CBCT en B et TEMP/TDM en C)..... | 95 |
| [Figure 34] – Exemple de l'évaluation du shunt pulmonaire par scintigraphie de perfusion hépatique planaire..... | 96 |
| [Figure 35] – Corrélation entre les lésions tumorales et la fixation des ^{99m} Tc-MAA d'après Bernadini et al. | 98 |
| [Figure 36] – Région cible dans le modèle MIRD non compartimentale (Volume perfusé). | 100 |
| [Figure 37] - Régions cibles dans le modèle par partition (tumeur en rouge et foie sain perfusé en bleue et foie sain non perfusé en jaune)..... | 102 |
| [Figure 38] – Dispositifs d'administration avec protection en plexiglas fournis par les fabricants-BTG (A) et SIRTex (B). | 107 |
| [Figure 39] – Pose d'un système Angioseal® pour la fermeture vasculaire..... | 107 |
| [Figure 40] – En (A) : vue d'une acquisition TEP/TDM après injection de ¹⁸ F-FDG : image TDM (haut), image fonctionnelle (centre) et fusion des deux images (bas). En (B) : vue d'une acquisition TEP/TDM après injection 90Y-microsphères : image TDM (haut), image fonctionnelle (centre) et fusion des deux images (bas) ; En (C) : vue d'une acquisition TEMP/TDM après injection 90Y-microsphères : image TDM (haut), image tomographique (centre) et fusion des deux images (bas). | 108 |
| [Figure 41] – Comparaison des effets indésirables des microsphères marquées à l'Yttrium-90 versus TACE. | 109 |

| | |
|--|-----|
| [Figure 42] – Captures d’écran du logiciel Simplicit ^{90Y} ® : après recalage du fantôme personnalisé à partir de la TDM (A) et de la TEMP (B) de la TEMP/TDM ; VOI de la tumeur et du volume perfusé (C) ; méthode seuillage adaptatif pour définir le volume perfusé (D) ; exemple de courbes isodoses superposées (E)..... | 115 |
| [Figure 43] – Causes d’hépatopathie..... | 120 |
| [Figure 44] – Analyse de corrélation de la dose absorbée moyenne à la tumeur planifiée versus délivrée (A) ; graphique de Bland et Altman de la dose absorbée moyenne à la tumeur pour les ⁹⁰ Y-microsphères en résine (B)..... | 126 |
| [Figure 45] – Analyse de corrélation de la dose absorbée moyenne au foie sain perfusé planifiée versus délivrée (A) ; graphique de Bland et Altman de la dose absorbée moyenne au foie sain perfusé pour les ⁹⁰ Y-microsphères en résine (B). | 126 |
| [Figure 46] – Analyse de corrélation de la dose absorbée moyenne à la tumeur planifiée versus délivrée (A) ; graphique de Bland et Altman de la dose absorbée moyenne à la tumeur pour les ⁹⁰ Y-microsphères en verre (B). | 127 |
| [Figure 47] – Analyse de corrélation de la dose absorbée moyenne au foie sain planifiée versus délivrée (A) ; graphique de Bland et Altman de la dose absorbée moyenne au foie sain pour les ⁹⁰ Y-microsphères en verre (B). | 128 |
| [Figure 48] – Écart relatif entre l’activité réellement injectée et l’activité optimisée en GBq pour 24 traitements avec des ⁹⁰ Y-microsphères en résine..... | 129 |
| [Figure 49] – Écart relatif entre l’activité réellement injectée et l’activité optimisée en GBq pour les 13 traitement avec des ⁹⁰ Y-microsphères en verre. | 130 |
| [Figure 50] – Estimations de survie selon la méthode de Kaplan-Meier par type de ⁹⁰ Y-microsphères : survie sans progression lésionnelle (A), et survie globale (B). | 133 |
| [Figure 51] – Estimations de survie selon la méthode de Kaplan-Meier par la dose absorbée tumorale planifiée : survie sans progression lésionnelle (A) et survie globale (B)..... | 135 |
| [Figure 52] – Variation du taux sérique de l’AFP après la SIRT par rapport à la valeur de référence (%)..... | 138 |

RECAPITULATIF DES TABLEAUX

| | |
|--|-----|
| [Tableau 1] – Facteurs de pondération des rayonnements <i>WR</i> | 24 |
| [Tableau 2] – Facteurs de pondération tissulaires <i>WT</i> | 25 |
| [Tableau 3] – Limites annuelles d'exposition pour les travailleurs et le public. | 37 |
| [Tableau 4] - Comparaison technique des 2 types de microsphères marquées à l'yttrium-90..... | 60 |
| [Tableau 5] – Comparaison des caractéristiques dosimétriques relatives au radiopharmacien. ... | 62 |
| [Tableau 6] – Comparaison des caractéristiques dosimétriques relatives à l'administration des 90Y-microsphères..... | 62 |
| [Tableau 7] – Score de Child-Pugh - Évaluation pronostique du foie cirrhotique. | 65 |
| [Tableau 8] – Classification pronostique CLIP..... | 68 |
| [Tableau 9] – Les principaux essais de radioembolisation en phase III prospectif dans le CHC. | 73 |
| [Tableau 10] – Classification TNM des cholangiocarcinomes intrahépatiques. | 77 |
| [Tableau 11] – Les principaux essais de phase III randomisé dans le CCRm..... | 81 |
| [Tableau 12] – Correspondance entre la classification de l'OMS de 2010 et sa version réactualisée pour les TNE pancréatiques de 2017..... | 85 |
| [Tableau 13] – Indications, contre-indications relatives et absolues à la SIRT..... | 91 |
| [Tableau 14] – Correction de l'activité en fonction du LSF..... | 101 |
| [Tableau 15] – Tableau comparatif de la méthode de planification préconisée selon le type de microsphères. | 105 |
| [Tableau 16] – Caractéristique des patients et de la tumeur de la cohorte CHC avec et sans TVP – N (%) ou médiane (IQR)..... | 121 |
| [Tableau 17] – Caractéristiques du traitement par patient et selon le type de 90Y-microsphères – N (%) ou médiane (IQR)..... | 123 |
| [Tableau 18] – Doses absorbées moyennes à la tumeur et au foie sain par traitement selon le type de 90Y-microsphères et la phase de traitement - médiane (IQR). | 124 |
| [Tableau 19] – Évaluation du contrôle à la SIRT à 3 mois et à 6 mois en fonction du type de 90Y-microsphères utilisé. | 132 |
| [Tableau 20] – Estimations de survie selon la méthode de Kaplan-Meier par variable analysée. | 136 |

LISTE DES ABBREVIATIONS

| | |
|-----------------|---|
| ACE | Antigène carcino-embryonnaire |
| AFP | Alpha-foetoprotéine |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| ANSM | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé |
| ASN | Autorité de sûreté nucléaire |
| BCLC | Barcelona clinic liver cancer |
| CBCT | Cone beam computed tomography |
| CCIH | Cholangiocarcinome intra-hépatique |
| CCR | Cancer colorectal |
| CCRm | Cancer colorectal métastatique |
| CHC | Carcinome hépatocellulaire |
| CLIP | Cancer of the liver Italian program |
| CNEDiMTS | Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé |
| CSP | Code de la santé publique |
| CT | Computed tomography |
| DM | Dispositif médical |
| DMIA | Dispositif médical implantable |
| ECOG PS | Eastern cooperative oncology group Performance status |
| HAS | Haute autorité de santé |
| HDV | Histogramme dose-volume |
| IQR | Interquartile range |
| INR | Rapport international normalisé |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| IRSN | Institut national de radioprotection et de sûreté nucléaire |
| LPPR | Liste des produits et prestations remboursables |
| LSF | Lung shunt fraction |
| MDS | Médicaments dérivés du sang |
| MIRD | Medical internal radiation dose |
| MRP | Médicaments radiopharmaceutiques |
| NASH | Nonalcoholic steatohepatitis |
| NFS | Numération formule sanguine |
| PUI | Pharmacie à usage intérieure |
| RI | Rayonnement ionisant |
| RIV | Radiothérapie interne vectorisée |
| RCP | Réunion de concertation pluridisciplinaire |
| REILD | Radioembolization induced liver disease |
| RECIST | Response evaluation criteria in solid tumors |

| | |
|-----------------------------|---|
| RF | Radiofréquence |
| ROI | Region of interest |
| SG | Survie globale |
| SIRT | Selective internal radiation therapy |
| SSP | Survie sans progression |
| SSPG | Survie sans progression globale |
| SSPL | Survie sans progression lésionnelle |
| ^{99m}Tc-MAA | Macroagréats d'albumine humaine marqués au Technétium-99 métastable |
| TDM | Tomodensitométrie |
| TACE | Transarterial chemoembolization |
| TEL | Transfert d'énergie linéique |
| TEMP | Tomographie par émission mono-photonique |
| TEP | Tomographie par émission de positons |
| TNE | Tumeur neuroendocrine |
| TNED | Tumeur neuroendocrine digestive |
| TNM | Tumeur primitive, ganglions lymphatiques voisins, métastases (Tumor, nodes, metastasis) |
| T/N | Différentiel de fixation entre les lésions hépatiques et le foie sain |
| TP | Taux de prothombine |
| TVP | Thrombose veineuse portale |
| VHB | Virus de l'hépatite B |
| VHC | Virus de l'hépatite C |
| VOI | Volume of interest |
| Voxel | Volume X Element |

INTRODUCTION

Le cancer est une cause majeure de morbidité et mortalité. Au niveau mondial en 2012, 14 millions de nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués et le cancer a conduit à 8 millions de décès. C'est la première cause de mortalité en France devant les maladies cardiovasculaires. Dans ce contexte, de nouvelles thérapies ont fait leur apparition sur le marché mondial. Les techniques diagnostiques ont également dû évoluer et s'améliorer afin de répondre à ce nouveau challenge. La médecine nucléaire est aujourd'hui devenue incontournable dans ce domaine.

La médecine nucléaire est une spécialité médicale qui utilise des produits radiopharmaceutiques à des fins d'imagerie diagnostique ou de thérapie. Ce produit radiopharmaceutique est constitué d'un radionucléide éventuellement couplé à un vecteur se fixant spécifiquement sur des cibles biologiques d'intérêt. Ce produit a été développé dans l'objectif d'être le plus sélectif possible au niveau de la tumeur (efficacité) tout en préservant au maximum les tissus sains (tolérance). Dans les applications diagnostiques, le rayonnement γ émis par le radionucléide est utilisé pour étudier la biodistribution du radiopharmaceutique dans l'organisme. Pour les applications thérapeutiques, le rayonnement β ou α émis par le radionucléide sera utilisé pour tuer les cellules ciblées ; nous parlons alors de radiothérapie interne vectorisée (RIV). Pendant plusieurs décennies, la RIV a majoritairement été limitée à l'utilisation de l'iode-131 dans les pathologies thyroïdiennes. Depuis ces dernières années, la médecine nucléaire a connu un plein essor avec l'apparition de nouveaux vecteurs (anticorps, peptides) et la disponibilité de nouveaux radionucléides. L'offre thérapeutique isotopique dépasse désormais le seul cadre de la RIV avec le développement de la radiothérapie interne sélective (Selective Internal Radiation Therapy - SIRT).

À l'heure actuelle, les tumeurs du foie présentent une mortalité élevée et les traitements curatifs, ablation chirurgicale et transplantation, ne sont pas envisageables pour tous les patients. Différentes thérapies, utilisant des mécanismes d'action différents, font l'objet d'essais cliniques ou sont en cours de développement.

La radiothérapie interne sélective des tumeurs hépatiques, aussi appelée radioembolisation, met en jeu des microsphères radiomarquées à l'yttrium-90 (SIR-Spheres® et TheraSphere®). Cette technique innovante trouve son indication dans le traitement des tumeurs hépatiques primitives et secondaires. La radiothérapie sélective à « flux dirigé » consiste à introduire, directement dans le foie par voie intra-artérielle, des microsphères de quelques dizaines de micromètres et radiomarquées avec de l'yttrium-90, afin de conduire à l'apoptose des cellules tumorales et aussi permettre la réduction de la charge tumorale.

L'objectif de la SIRT est de délivrer localement et sélectivement une irradiation, dose tumoricide, à la tumeur tout en épargnant le tissu sain hépatique. Afin d'atteindre un profil optimal autrement dit la meilleure efficacité thérapeutique et la toxicité la plus faible, la dose

absorbée tumorale et la dose absorbée par le tissu sain perfusé hépatique doivent être évaluées avant de commencer la thérapie. Pour cela, une phase de pré-traitement est effectuée afin de simuler la biodistribution des microsphères lors de la phase ultérieure de traitement. Cette simulation nécessite une angiographie diagnostique et un scanner de perfusion du foie après injection intra-artérielle d'un médicament radiopharmaceutique diagnostique, des macroagrégats d'albumine humaine radiomarqués, afin d'évaluer le risque de localisation extra-hépatique et de déterminer le pourcentage de passage pulmonaire.

Malgré des résultats cliniques prometteurs, il n'existe actuellement pas de consensus en ce qui concerne les relations dose/réponse et dose/toxicité pour cette thérapie. De nombreuses études ont été menées à ce sujet mais les méthodes dosimétriques utilisées sont variables. Cependant, il est nécessaire de tenir compte des critères de tolérance des tissus sains et des objectifs de réponse au cas par cas. L'évaluation doit donc être la plus personnalisée possible afin d'optimiser au mieux la planification. Au-delà de cette planification de la SIRT, l'estimation dosimétrique post-traitement est également importante pour évaluer la réponse à la SIRT aussi bien en termes de toxicité que d'efficacité au traitement.

L'objectif de ce travail est de montrer l'apport d'une dosimétrie précise et personnalisée afin d'optimiser la planification (dosimétrie prédictive) et l'évaluation de la SIRT (dosimétrie post-traitement). De nombreux facteurs peuvent influencer le contrôle tumoral des patients traités par SIRT. L'objectif secondaire est l'identification de facteurs influençant ce contrôle pour améliorer la sélection des patients.

La première partie de ce mémoire sera consacrée à l'état des connaissances afin de mieux aborder la SIRT. Dans un premier temps, il nous faut rappeler les bases de la radioactivité et les effets des rayonnements ionisants. Ce sera l'occasion d'aborder l'exercice de la médecine nucléaire et de la radiopharmacie. Le formalisme de la dosimétrie interne sera développé pour mieux appréhender la planification du traitement en SIRT. Ensuite, nous présenterons les 2 types de microsphères disponibles sur le marché (SIR-Spheres® et TheraSphere®). Puis, nous nous attarderons sur les principales indications et la place de la SIRT dans la stratégie thérapeutique. Enfin, nous présenterons les différentes étapes d'utilisation des microsphères marquées à l'yttrium-90.

Une deuxième partie sera dédiée à l'étude rétrospective menée au CHU de Bordeaux sur les patients atteints de carcinome hépatocellulaire traités par SIRT entre 2013 et 2018. Nous présenterons l'analyse dosimétrique de la phase pré et post-traitement à partir d'un logiciel de dosimétrie personnalisée, Simplicit^{90Y}®, utilisé pour la planification du traitement en SIRT. Par la suite, l'évaluation du contrôle tumoral des patients traités par la SIRT sera abordée et analysée à partir de données dosimétriques qui n'étaient pas disponibles au moment du traitement mais aussi de données cliniques.

ETAT DES CONNAISSANCES

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

Depuis la naissance de l'univers, la radioactivité est présente dans toute la matière. La radioactivité naturelle a été découverte, il y a un peu plus d'un siècle, en 1896, par le physicien français Henri Becquerel à Paris. La matière est composée d'atomes dont la plupart sont stables et d'autres sont instables. Afin de revenir vers un état stable, ils sont obligés de se transformer en expulsant de l'énergie sous forme de rayonnements : c'est le phénomène de radioactivité. Les atomes qui possèdent cette propriété de transformation spontanée en d'autres éléments en émettant de l'énergie sous forme de rayonnements sont appelés « radio-isotopes » ou « radionucléides » (1).

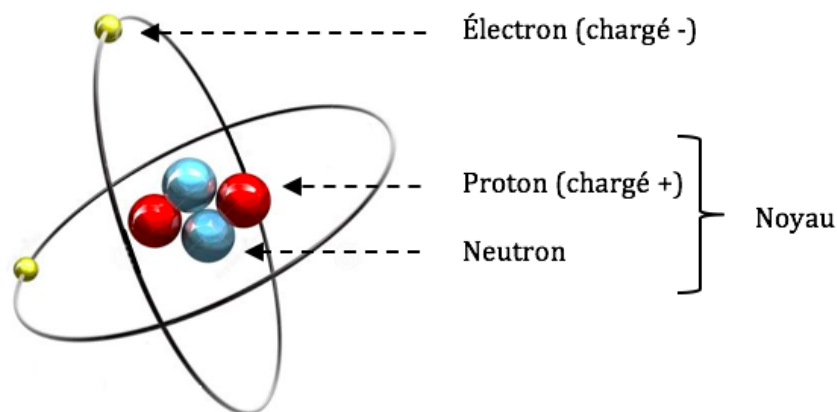
Le développement d'isotopes radioactifs dans le domaine médical a conduit à l'émergence de la médecine nucléaire et de la radiopharmacie. La radiopharmacie concerne les médicaments radiopharmaceutiques ainsi que leur environnement. La médecine nucléaire est une spécialité médicale dont le champ d'application est l'utilisation des radionucléides à des fins de diagnostic et de thérapie (2).

1.1 Bases physiques et radioactivité

Les caractéristiques physiques des radionucléides (nature, énergie du rayonnement, période) conditionnent la dosimétrie, la gestion des déchets et la radioprotection à mettre en œuvre.

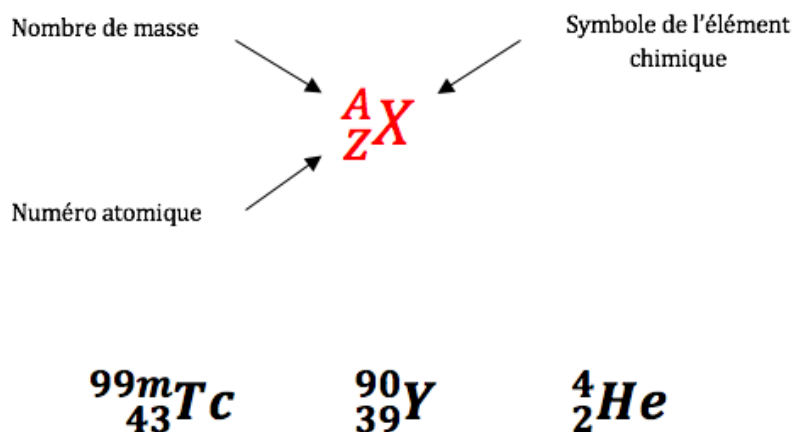
1.1.1 Composition du noyau atomique

Les atomes sont les constituants de base de la matière. En son centre, l'atome est formé d'un noyau chargé positivement. En périphérie, des électrons chargés négativement gravitent autour du noyau formant le cortège électronique. Le noyau est constitué de nucléons, les neutrons et les protons [Figure 1].



[Figure 1] - Représentation schématique de l'atome d'Hélium-4.

Un nucléide est une espèce atomique caractérisée par le couple (A, Z). Le nombre de masse A symbolise le nombre de nucléons du noyau de l'atome et le numéro atomique Z représente son nombre de protons ou d'électrons dans l'atome [Figure 2]. L'élément chimique (X) représente l'ensemble des nucléides qui possèdent le même Z et l'isotope correspond à des nucléides d'un même élément qui ont un nombre de neutrons différent. Nous parlons également d'isobares, nucléides qui ont le même nombre de nucléons (même valeur de A), et d'isotones qui ont le même nombre de neutrons (même valeur de N) (2,3).

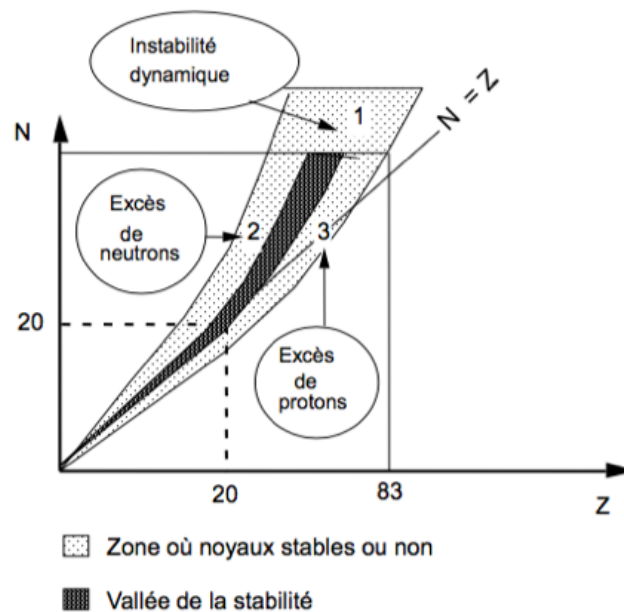


[Figure 2] - Représentation symbolique d'un nucléide et exemples.

La [Figure 2] représente le technétium-99 métastable (43 protons + 56 neutrons), l'yttrium-90 (39 protons + 51 neutrons) et l'hélium-4 (2 protons + 2 neutrons).

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. Il est possible de représenter un diagramme de stabilité des nucléides (N en fonction de Z) [Figure 3]. Pour les noyaux légers ($Z < 30$), la stabilité se situe autour d'une courbe régulière qui se confond avec la première courbe bissectrice ($N \cong Z$). Lorsque Z devient supérieur à 30, la stabilité se rencontre lorsque $N > Z$. Enfin, pour $Z > 83$, il n'y a plus de nucléides stables. En dehors de cette courbe de stabilité se répartissent les nucléides instables ou radioactifs. Ces derniers se transforment spontanément par désintégration radioactive pour tendre vers la stabilité (2,3).



[Figure 3] - Diagramme de stabilité des nucléides.

1.1.3 Nucléides instables et radioactivité

1.1.3.1 Radioactivité

La radioactivité est un phénomène physique caractérisé par une transformation d'un nucléide avec émission de rayonnement(s). C'est un processus nucléaire, spontané, probabiliste, irréversible et exo-énergétique. Lors d'une désintégration, un radionucléide peut émettre simultanément des particules et des photons (2,3). Il existe deux types de rayonnements :

- rayonnements particulaires : émission de particules directement ionisantes (α , β),
- rayonnements électromagnétiques : ondes électromagnétiques indirectement ionisantes (les photons γ).

1.1.3.2 Transformations radioactives

Les transformations radioactives sont des réactions nucléaires spontanées qui obéissent à des lois de conservation (loi de Soddy). Parmi ces lois, nous retiendrons :

- conservation de la charge électrique Z,
- conservation du nombre de nucléons,
- conservation de l'énergie totale.

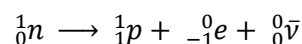
Par conséquent, une transformation radioactive ne sera possible que si l'énergie du noyau père est supérieure à la somme de l'énergie du noyau fils, de l'énergie des particules émises et éventuellement des énergies de liaison (2,3).

1.1.3.3 Radioactivité par interaction faible

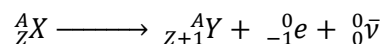
Ce sont des transformations radioactives au cours desquelles le nombre de masse A reste constant et sont pour cela appelées isobariques. Ces réactions sont causées par un déséquilibre trop important entre les neutrons et les protons du noyau. C'est le numéro atomique Z qui varie. Ce phénomène concerne l'émission β^- , β^+ , et la capture électronique (CE).

1.1.3.3.1 Désintégration β^-

La radioactivité β^- est provoquée par le réarrangement interne d'un noyau instable excédentaire en neutrons. Au niveau du noyau, un neutron se transforme en proton avec émission d'une particule β^- (électron issu du noyau) et d'un antineutrino électronique ($\bar{\nu}$) tel que :

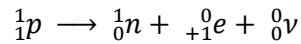


La particule élémentaire, l'antineutrino, est électriquement neutre et de masse infiniment petite. Cette particule permet d'assurer le principe de conservation de l'énergie. De façon générale, lors de la transformation d'un nucléide X en un nucléide Y :

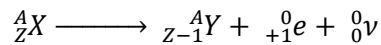


1.1.3.3.2 Désintégration β^+

La radioactivité β^+ est provoquée par le réarrangement interne d'un noyau instable excédentaire en protons. Au niveau du noyau, un proton se transforme en neutron avec émission d'une particule β^+ (électron positif issu du noyau) et d'un neutrino électronique (ν) tel que :



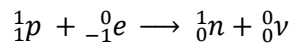
De façon générale, lors de la transformation d'un nucléide X en un nucléide Y :



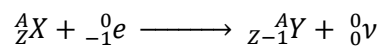
Dans la matière, le positon va s'annihiler avec un électron en émettant deux photons γ à 180° l'un de l'autre. Nous parlons alors de réaction d'annihilation ou de dématérialisation.

1.1.3.3.3 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 pas de seuil énergétique. Dans le noyau, un proton se transforme en neutron par capture d'un des électrons des couches les plus internes du cortège électronique de l'atome (K le plus souvent, plus rarement L) avec l'émission d'un neutrino électronique tel que :



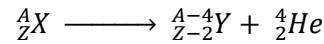
De façon générale, lors de la transformation d'un nucléide X en un nucléide Y :



Après la capture électronique, l'atome revient à son état électronique fondamental par réorganisation du cortège électronique en émettant un rayonnement X de fluorescence (par transition $L \rightarrow K$ par exemple) ou en transférant l'énergie de la transition à un électron plus périphérique (M le plus souvent) se trouvant ainsi expulsé du cortège, ce qui provoque ainsi l'ionisation de l'atome.

1.1.3.4 Radioactivité par interaction forte

L'émission α est une transformation par partition. La particule α est un noyau d'hélium-4, particule très stable constituée de 2 neutrons et de 2 protons, expulsée lors de la transformation du nucléide X, trop riche en nucléons, en nucléide Y. Cette réaction de radioactivité s'écrit de la façon suivante :

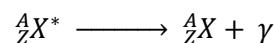


1.1.3.5 Radioactivité par interaction électromagnétique

Ce sont des phénomènes de désexcitation nucléaire suite à une désintégration. Les valeurs de A et Z restent conservées, seul l'état énergétique du noyau change. Nous distinguons trois modes de radioactivité de type électromagnétique : l'émission γ , la conversion interne et la création de paires.

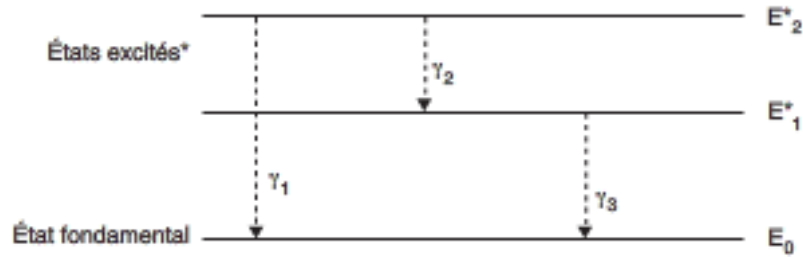
1.1.3.5.1 *Émission γ spontanée*

Les états d'énergie du noyau sont quantifiés comme ceux de l'atome. Le rayonnement γ est un rayonnement électromagnétique émis par le noyau. Il traduit la désexcitation du noyau permettant le retour à l'état fondamental non excité. La durée de vie des états excités est de quelques picosecondes. 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).



1.1.3.5.2 *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 4].



[Figure 4] – Schéma des différents états énergétiques d'un noyau et du phénomène de désexcitation nucléaire.

1.1.3.5.3 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 sous forme d'énergie cinétique. Cet électron de conversion est alors éjecté du cortège électronique. La perte d'électron est compensée par la capture d'un électron libre du milieu pour maintenir la neutralité électronique.

1.1.3.5.4 Création de paires

La création de paires est un phénomène rare (probabilité inférieure à 1/1000 par rapport à l'émission γ) qui n'apparaît que lorsque l'énergie disponible pour la réaction dépasse le seuil énergétique E_s (1,022 MeV) correspondant à la masse au repos de deux électrons. Ce phénomène crée par matérialisation une paire électron-positon.

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. Autrement dit, il est nécessaire de raisonner en termes de probabilité de désintégration et sur une population de radionucléides (2,3).

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 au cours du temps. Elle s'exprime en s^{-1} , caractérise ce radionucléide. Elle est indépendante des conditions physiques et chimiques.

1.1.4.2 Loi de décroissance radioactive

Soit une population $N(t)$ de noyaux radioactifs d'un même isotope présents à l'instant t . Le nombre de noyaux radioactifs N restant à l'instant t décroît exponentiellement de la façon suivante :

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda \Delta t}$$

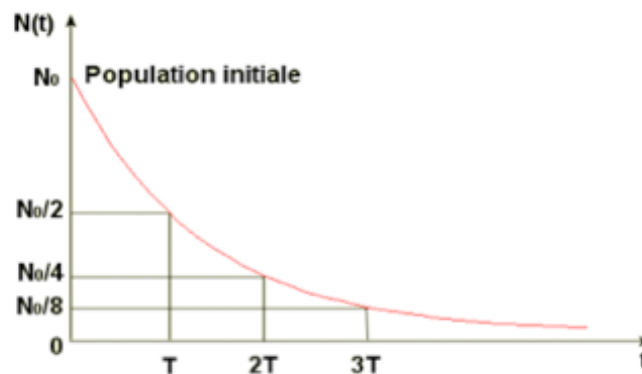
Soit N_0 le nombre de noyaux radioactifs au temps t_0 et Δt le temps écoulé entre t_0 et t .

1.1.4.3 Période physique

Les radionucléides se caractérisent par leur période physique T_p qui correspond au temps nécessaire pour que la moitié des noyaux radioactifs de l'échantillon initial se soient désintégrés. Ce temps dépend de λ et des caractéristiques du radio-isotope :

$$T_p = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

La loi de la décroissance radioactive est représentée graphiquement par la [Figure 5].



[Figure 5]- Représentation graphique de la loi de désintégration radioactive.

Par exemple, le Technétium-99 métastable se caractérise par une période physique de 6 heures, et celle de l'Yttrium-90 est de 2,7 jours. Dans le système international, la période radioactive T_p est exprimée en seconde.

1.1.4.4 Période biologique

Après l'administration de molécules radioactives, l'activité contenue dans l'organisme décroît pour 2 raisons. D'une part, pour une raison d'ordre physique due à la décroissance de la radioactivité. Nous parlons alors de la période physique T_P . D'autre part, pour une cause d'ordre biologique. La période biologique T_B est définie comme étant le temps nécessaire pour que la moitié des molécules administrées soit éliminée.

La période effective T_E est la résultante des périodes physique et biologique. C'est le temps nécessaire pour que la radioactivité diminue de moitié dans l'organisme.

$$\frac{1}{T_E} = \frac{1}{T_P} + \frac{1}{T_B}$$

1.1.4.5 Notion d'activité

L'activité d'une source radioactive représente le nombre de noyaux qui se désintègrent par unité de temps. La relation suivante est établie :

$$A(t) = \lambda \cdot N(t)$$

La relation suivante sera également retenue :

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

L'unité en vigueur est le becquerel (Bq). Cette unité correspond à la désintégration d'un atome par seconde. Il est à noter que le becquerel remplace le curie (Ci), qui équivaut à 37 gigabecquerels (GBq).

1.2 Radiobiologie et radioprotection

1.2.1 Unités et grandeurs physiques

Deux unités sont utilisées afin de comprendre les effets des rayonnements ionisants (radiobiologie) et les moyens destinés à s'en protéger (radioprotection).

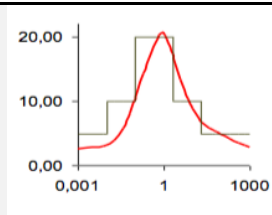
1.2.1.1 La dose absorbée

La dose absorbée D (en gray) 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 reçue (en joules) par unité de masse (en kg). Soit $D_{T,R}$, la dose absorbée du rayonnement R par l'organe ou le tissu T est définie comme :

$$D_{T,R} = \frac{dE}{dm}$$

1.2.1.2 La dose équivalente

La dose équivalente H permet de comparer l'effet biologique d'une même dose délivrée par des rayonnements de natures différentes. La dose équivalente à un organe ou tissu T prend en compte la nocivité (ou dangerosité) des divers types de rayonnement (nature du rayonnement). Pour cela, W_R le facteur de pondération (ou coefficient de toxicité) du rayonnement sera considéré. Ce dernier est indépendant de la nature du tissu ou de l'organe irradié mais dépend des caractéristiques du rayonnement, comme illustré dans le [Tableau 1].

| Nature du rayonnement | W_R CIPR 103 |
|--|--|
| Photons X et γ , toutes énergies | 1 |
| Électrons (dont β), toutes énergies | 1 |
| Neutrons, en fonction de l'énergie |  |
| Protons | 5 |
| α , fragments de fission, noyaux lourds | 20 |

[Tableau 1] – Facteurs de pondération des rayonnements W_R .

Soit $H_{T,R}$, la dose équivalente au tissu T due au rayonnement R (en sievert) tel que :

$$H_{T,R} = W_R \cdot D_{T,R}$$

La dose efficace E est une « grandeur de radioprotection » dont l'intérêt est la mise en conformité avec la réglementation. C'est une dose fictive qui, administrée de façon homogène au corps entier, induit le même effet stochastique que l'ensemble des doses reçues par les différents organes. Elle s'exprime en sievert (Sv) et est définie de la façon suivante :

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

W_T un facteur de pondération tissulaire qui prend en compte la sensibilité propre de chaque organe ou tissu [Tableau 2].

| Tissu ou organe | W_T CIPR 103 |
|--------------------------|----------------------------------|
| Gonades | 0,08 |
| Moelle osseuse | 0,12 |
| Colon | 0,12 |
| Poumon | 0,12 |
| Estomac | 0,12 |
| Vessie | 0,04 |
| Sein | 0,12 |
| Foie | 0,04 |
| Œsophage | 0,04 |
| Thyroïde | 0,04 |
| Peau | 0,01 |
| Surface des os | 0,01 |
| Autres tissus ou organes | 0,12 |
| TOTAL | 1 |

[Tableau 2] – Facteurs de pondération tissulaires W_T .

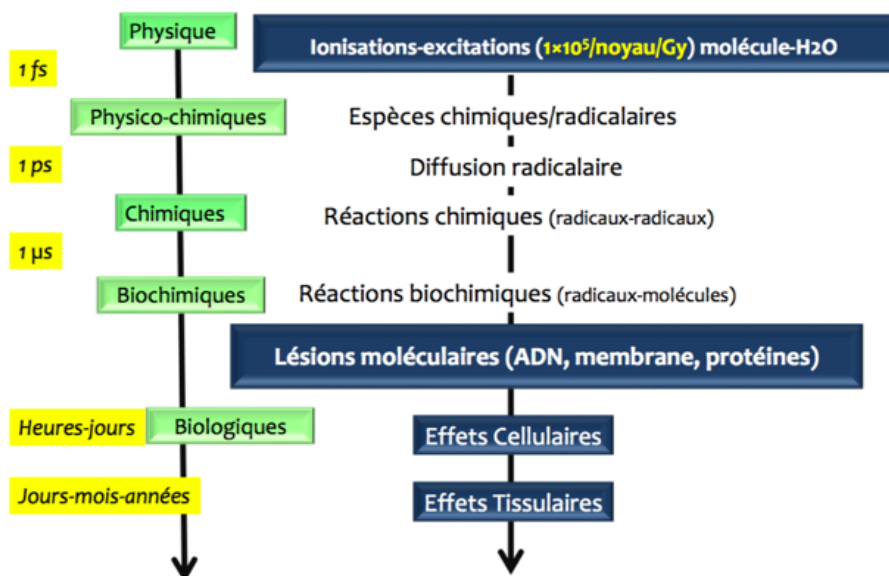
1.2.2 L'effet des rayonnements ionisants : radiobiologie

Nous sommes en permanence exposés à des rayonnements naturels ou artificiels, des modifications biologiques ainsi que des lésions à court, moyen et long terme peuvent donc apparaître.

Les rayonnements interagissent avec la matière. Ils sont dits ionisants (RI) lorsqu'ils possèdent une énergie suffisante pour ioniser la matière. Il s'agit alors d'un phénomène d'ionisation. Inversement, si l'énergie apportée à l'atome n'est pas suffisante pour lui arracher un électron, l'électron n'est pas éjecté mais passe sur une orbitale moins liée, l'atome est alors excité. Le rayonnement incident est soit directement ionisant, si le rayonnement primaire est chargé (électrons, protons, particules α), soit indirectement ionisant, si le rayonnement primaire est non chargé (photons X et γ). Dans ce cas, l'ionisation a lieu *via* la mise en mouvement d'électrons dit « secondaires » lors de l'interaction du rayonnement incident.

La radiobiologie, ou biologie des radiations ionisantes, représente l'ensemble des phénomènes impliqués dans la réponse cellulaire et tissulaire aux rayonnements ionisants. De ce fait, la radiobiologie est indissociable de la physique et chimie des radiations et cela concerne aussi bien le domaine thérapeutique que le diagnostic [Figure 6]. Le terme de radiopathologie est utilisé pour décrire les effets tissulaires accompagnés ou non de signes cliniques (4).

De nombreux paramètres influent sur la réponse biologique des tissus à l'irradiation. En effet, la dose absorbée totale délivrée au niveau des tissus n'est pas le seul paramètre à influencer cette réponse. Effectivement, de nombreux autres paramètres ont un impact : le débit de dose absorbée, le degré d'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées et cinq facteurs radiologiques, « the 5 Rs of radiobiology » avec la radiosensibilité, la réparation cellulaire, le repeuplement cellulaire, la ré-oxygénation et la redistribution du cycle cellulaire.



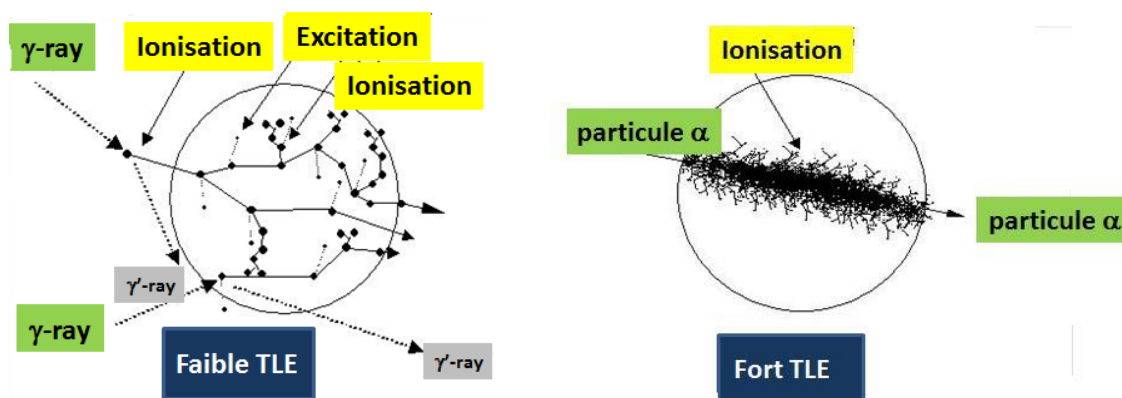
[Figure 6] - Chronologie des événements lors de l'interaction RI avec la matière biologique.

1.2.2.1 Le transfert linéique d'énergie

Le transfert linéique d'énergie (TLE), ou pouvoir d'arrêt linéique, reflète la nuisance biologique des rayonnements. Le TLE représente la distribution spatiale des dépôts d'énergie sur le parcours de la particule. Soit \bar{S} le pouvoir linéique moyen s'exprime en keV/ μm de la façon suivante :

$$\bar{S} = \frac{E_0}{R}$$

Autrement dit, le rayonnement perd toute son énergie initiale E_0 sur le parcours R . Il existe deux grandes familles : faible et fort TLE. Plus le TLE est grand, plus le pouvoir et la densité d'ionisation sont élevés et le parcours réduit. Les rayonnements α (TLE = 20-300 keV/ μm) et les neutrons ont un TLE élevé. A l'inverse, les rayonnements à TLE faible sont peu ionisants avec une faible densité d'ionisation, puisqu'ils produisent peu d'événements sur un parcours long (TLE= 0,2 keV/ μm). Les rayonnements à particules β , ainsi que les rayonnements γ et X, ont un TLE plus faible [Figure 7] (2,4).



[Figure 7] – Représentation spatiale du faible TLE versus le fort TLE.

1.2.2.2 Interaction des rayonnements avec la matière

Tout rayonnement qui pénètre dans la matière y dépose peu à peu son énergie. Ce transfert d'énergie dépend des interactions qui ont lieu entre les particules constituant le rayonnement et les atomes du milieu atténuant. Les interactions entre rayonnement de particules et matière peuvent avoir lieu avec les électrons atomiques ou les noyaux des atomes. Ces interactions peuvent être élastiques ou inélastiques. Les 4 types de rayonnements qui trouvent leur utilité en médecine nucléaire sont les rayonnements α , β^- , β^+ et γ (1,2,4).

1.2.2.2.1 Rayonnements α

Les émetteurs α génèrent une irradiation localisée utilisée en thérapeutique. C'est un rayonnement particulaire fait d'un noyau d'hélium (${}^4_2\text{He}$) (composé de 2 protons et de 2 neutrons), très ionisant avec un TEL très élevé et peu pénétrant. Autrement dit, ce rayonnement est susceptible de délivrer une énergie importante aux tissus sur une courte distance (6-7 MeV sur quelques dizaines de micromètres).

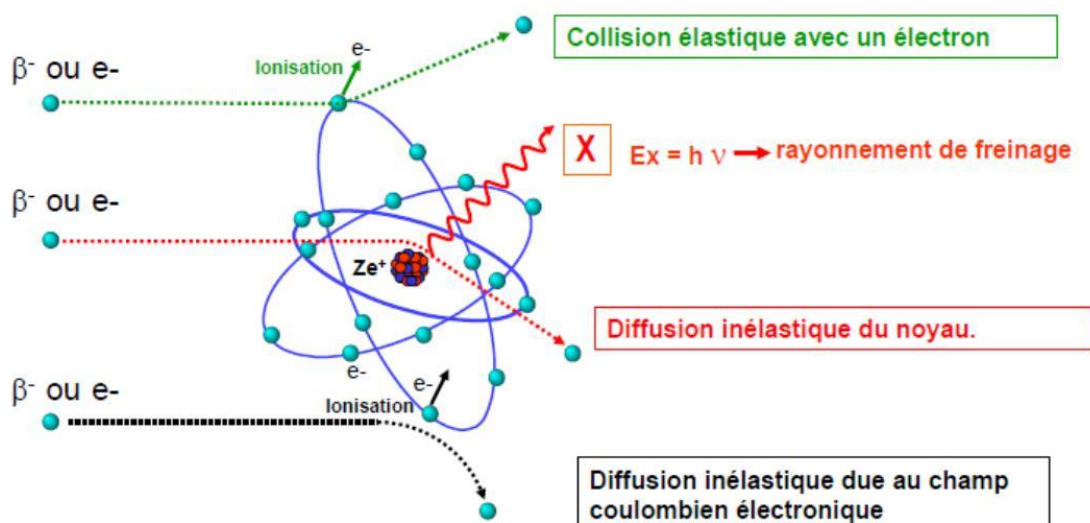
Ces particules sont suffisamment lourdes pour avoir des trajectoires rectilignes dans la matière. Le transfert d'énergie conduit le plus souvent à de très nombreuses ionisations et excitations à faible transfert d'énergie. Il se fait aux dépens de l'énergie cinétique des particules α du rayonnement conduisant ainsi à son ralentissement (1,2,4).

1.2.2.2.2 Rayonnements β^-

Les émetteurs β^- ont un TLE plus faible que les émetteurs α mais ont un pouvoir pénétrant plus élevé. La particule β^- (ou e^-) étant une particule légère, sa trajectoire peut être assimilée à une ligne brisée due aux nombreux changements de direction.

En effet, la particule β^- va interagir par :

- ionisation : *via* la collision élastique ou la diffusion inélastique avec un électron du milieu,
- freinage : *via* l'interaction à distance de l'électron à grande vitesse avec le champ électrostatique du noyau créé par les protons. Cette interaction va induire l'infléchissement de la trajectoire de l'électron avec perte d'énergie et de vitesse responsable de la production de photons X; c'est le rayonnement de freinage ou Bremsstrahlung [Figure 8].

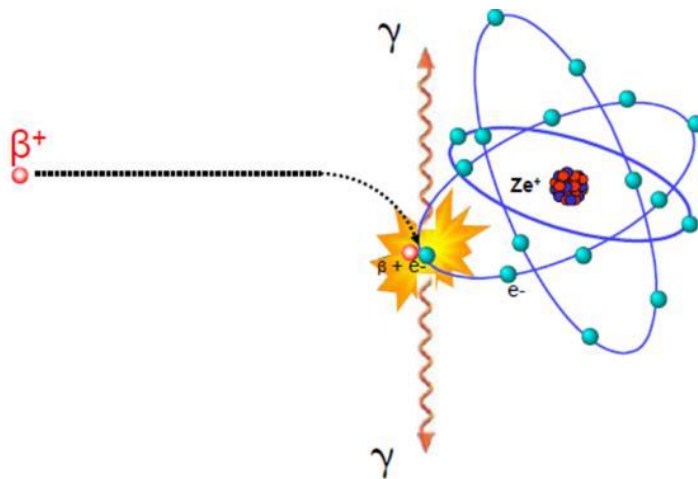


[Figure 8] – Interaction des particules β^- avec la matière.

Le parcours des particules β^- dans la matière est plus long que celui des émetteurs α de même énergie (de quelques centaines de micromètres à quelques millimètres) mais la trajectoire en ligne brisée limite la pénétration dans la matière. Les émetteurs β^- génèrent ainsi une irradiation localisée qui est utilisée en thérapeutique (1,2,4).

1.2.2.2.3 Rayonnements β^+

Les particules β^+ interagissent avec les électrons du milieu traversé et s'annihilent en émettant deux photons γ de 511 keV de même direction et de sens opposé. Nous parlons alors de phénomène de dématérialisation [Figure 9] (1,2,4).



[Figure 9]- Interaction des particules β^+ avec la matière (réaction d'annihilation).

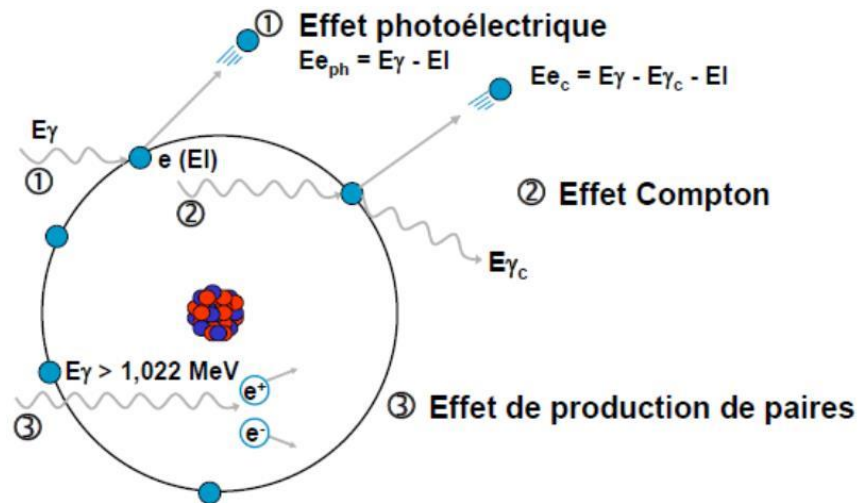
1.2.2.2.4 Rayonnements γ

Ce rayonnement est constitué de photons de haute énergie à fort pouvoir pénétrant (long parcours dans les tissus biologiques) mais de transfert d'énergie linéique faible. Ce rayonnement présente les meilleurs avantages pour une utilisation dans le domaine diagnostique. En effet, si l'énergie est comprise dans la plage de fonctionnement des gamma caméras (de 100 à 400 keV, avec un maximum d'efficacité autour de 150 keV), il est possible d'acquérir des images scintigraphiques.

Les différents modes d'atténuation d'un rayonnement γ avec la matière sont fonction de l'énergie et du numéro atomique Z du matériau traversé. Le rayonnement γ va interagir avec les électrons par diffusion élastique (type Compton), diffusion inélastique (type Thomson-Rayleigh) ou par absorption totale (effet photoélectrique). Lorsque l'énergie du rayonnement γ (E_γ) est supérieure à 1,022 MeV, ce rayonnement peut interagir avec le champ électrique du noyau

atomique et être absorbé avec création de paires. Ce phénomène de matérialisation engendre deux particules, un électron e^- et un positon e^+ [Figure 10].

Les phénomènes de diffusion sont responsables d'un flou dans les images médicales et limitent ainsi la résolution des appareils de médecine nucléaire (1,2,4).



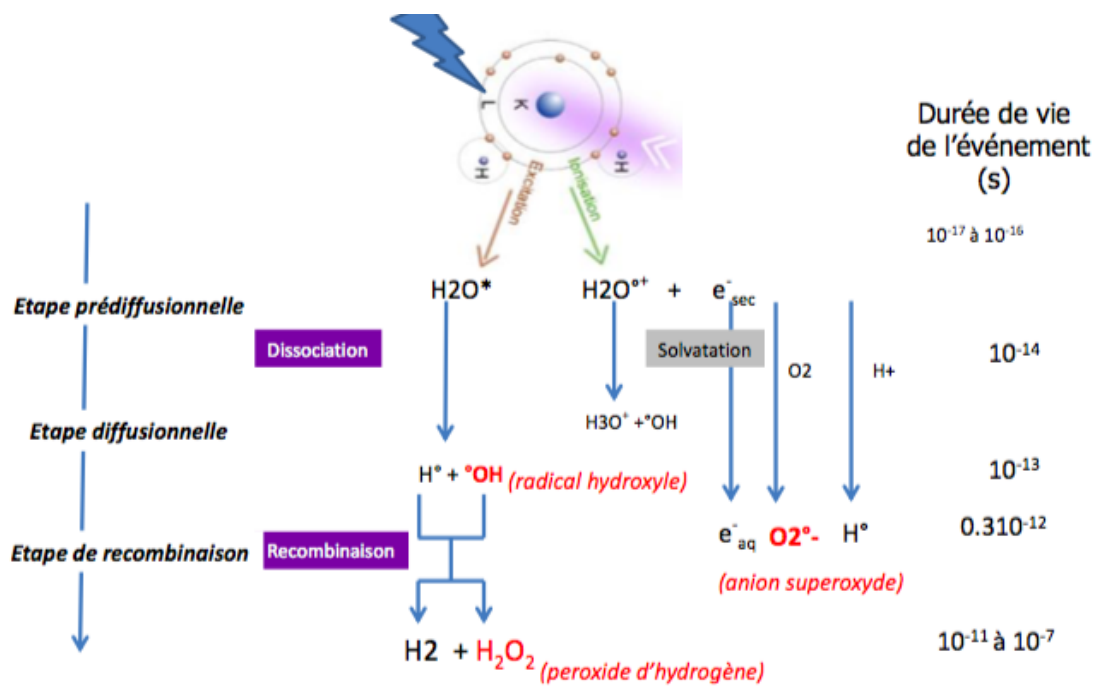
[Figure 10] - Interaction des photons γ avec la matière.

1.2.2.3 Réactions radiochimiques et phénomène de radiolyse de l'eau (1^{ère} catégorie)

L'effet biologique des rayonnements ionisants découle d'actions radiochimiques directes ou indirectes des rayonnements sur la cellule. Ces actions interviennent dans un délai très court après l'irradiation ($< 10^{-5}$ seconde).

L'organisme étant constitué majoritairement d'eau, les rayonnements ionisants vont préférentiellement, selon leur nature, interagir avec celle-ci. Il est considéré que 75 à 80% de l'action des rayonnements ionisants de faible TEL amplifient la radiolyse de l'eau [Figure 11]. Il s'agit du phénomène de formation de radicaux libres après action des rayonnements ionisants sur les molécules d'eau (radical hydroxyle OH° , peroxyde d'hydrogène H_2O_2). Ce sont des entités chimiques très réactives mais il existe des systèmes enzymatiques qui les inactivent. Lorsque ces défenses anti-oxydantes sont dépassées, les radicaux libres subsistent et interagissent ensuite avec des molécules biologiques.

L'oxygène a également un rôle important puisqu'il potentialise le phénomène de radiolyse en générant des composés très oxydants (Anion superoxyde $\text{O}_2^{\circ-}$) lors de la réaction entre les molécules d'oxygène et les radicaux libres produits par l'irradiation. Ce phénomène est appelé « effet oxygène ». Il repose donc sur l'augmentation des lésions indirectes. Par conséquent, cette influence est plus faible pour les rayonnements à TEL élevé (2,4).



[Figure 11] – Réactions radiochimiques et phénomène de radiolyse de l'eau.

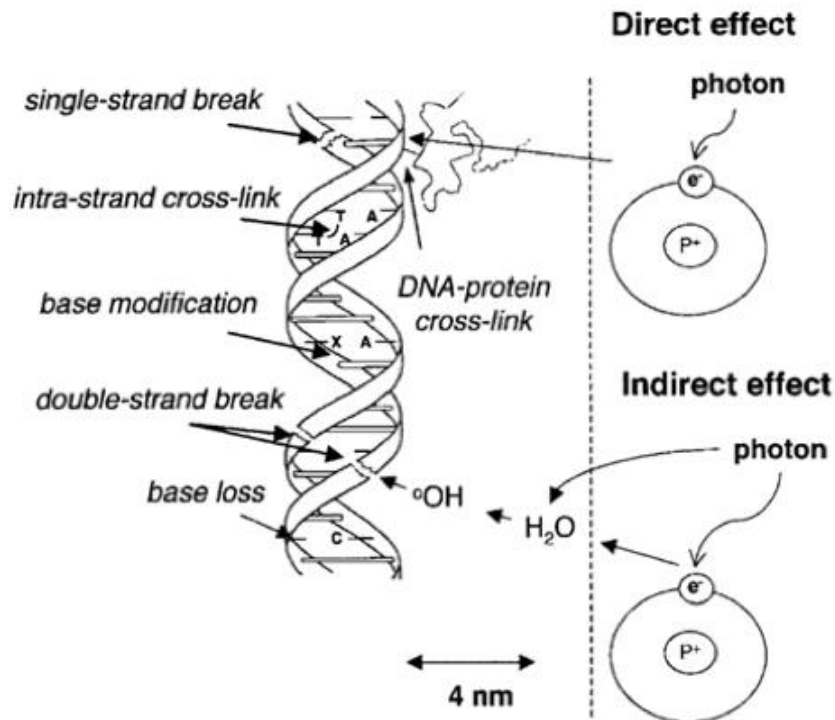
1.2.2.4 Effets moléculaires (2^{ème} catégorie)

Les lésions produites par les deux classes d'effets, fort et faible TLE, ne sont pas identiques. En effet, les rayonnements de fort TLE privilégieraient un mode d'action direct alors que les faibles TLE auraient une action indirecte en passant par le phénomène de radiolyse de l'eau. L'irradiation *via* son action directe ou indirecte conduit à une oxydation des constituants cellulaires, c'est-à-dire à une perte d'un électron ou d'un atome d'hydrogène. Les rayonnements ionisants ont des effets sur toutes les macromolécules cellulaires que ce soit les acides nucléiques nucléaires ou mitochondriaux (cible majeure), les lipides constituant les membranes cellulaires, les glucides et les protéines.

C'est l'atteinte de l'ADN qui aura le plus de répercussions biologiques. Les lésions nucléaires engendrées peuvent être de différentes natures, présentées en [Figure 12] :

- ruptures de chaînes, simples ou doubles brins,
- altérations des constituants (bases, sucres),
- changements de conformation (pontages intra-brins et inter-brins)
- liaisons avec des protéines.

Ces lésions ne sont pas spécifiques à l'action des rayonnements ionisants, elles apparaissent également de façon naturelle. Cependant, leur incidence augmente lors de l'exposition aux rayonnements et à défaut de réparation fidèle, nous allons observer des effets au niveau cellulaire (2,4).



[Figure 12] – Illustration des effets directs et indirects d'un rayonnement ionisant sur une molécule d'ADN.

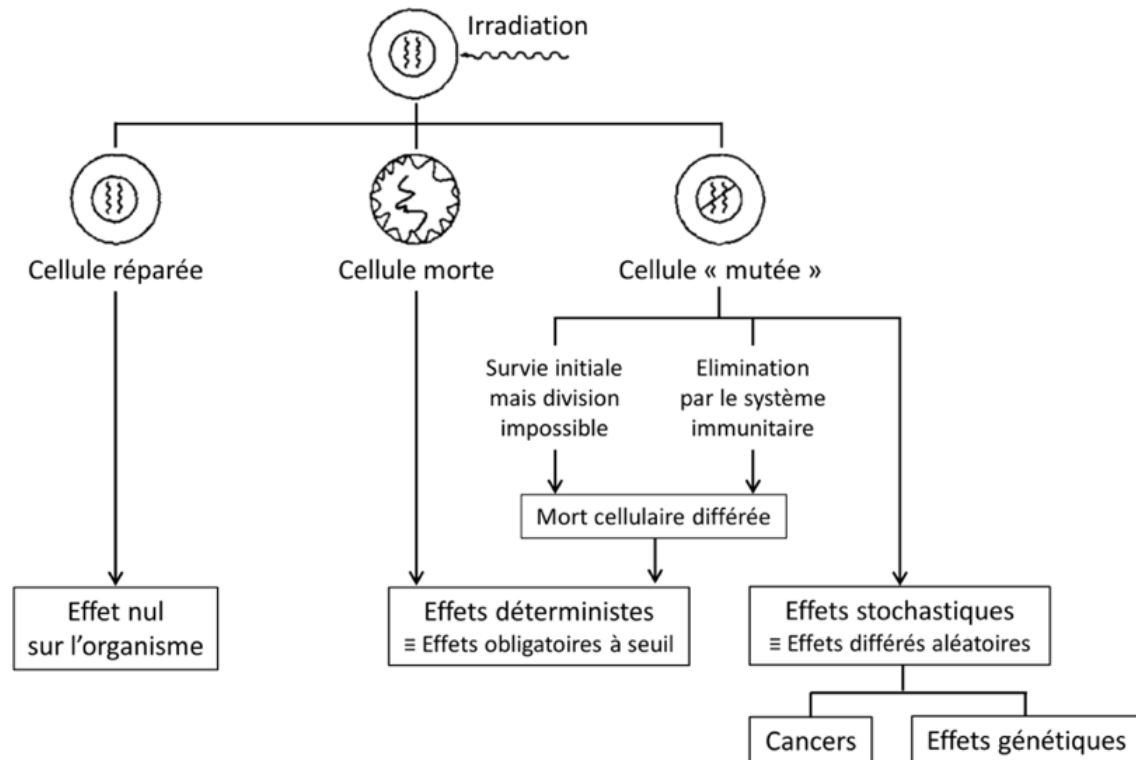
1.2.2.5 Réparation des lésions et dommages cellulaires radio-induits

Suite à l'apparition de lésions de l'ADN, des mécanismes de réparation de l'ADN interviennent. Cependant, cette réparation de l'ADN peut être fidèle ou fautive et les conséquences peuvent être soit génétiques ou cellulaires [Figure 13]. Tout d'abord en cas de réparation fidèle, les réparations seront efficaces et la cellule survit. Au contraire, une réparation fautive peut être responsable de la mort cellulaire intervenant plus ou moins longtemps après l'irradiation soit par :

- mort cellulaire immédiate ; qui intervient pour de très fortes doses (> 100 Gy). Les systèmes de réparation seront débordés et la mort cellulaire non contrôlée. Il s'agit d'une mort par nécrose.
- mort cellulaire différée par mutation ; qui correspond à la mort mitotique ou l'apoptose. La mort mitotique se définit comme la perte irréversible de la capacité de prolifération de la cellule. L'apoptose est un mécanisme de défense permettant à l'organisme d'éliminer des cellules porteuses d'anomalies génétiques (mécanisme de contrôle de la cancérisation).

Nous parlons alors d'effets déterministes qui sont d'autant plus fréquents lorsque la dose et/ou le débit de dose sont élevés du fait de la saturation des mécanismes de réparation fidèles.

De plus, la réparation fautive peut-être responsable de mutations non létales à l'origine d'effets stochastiques à long terme. Ces mutations peuvent se produire au niveau des cellules somatiques qui engendreront des cancers, ou au niveau des cellules germinales qui seront responsables d'anomalies héréditaires (2,4).



[Figure 13] – Différents types d'effets biologiques possibles suite à l'induction de lésions nucléaires et à l'intervention des mécanismes de réparation cellulaire.

Le devenir d'une cellule irradiée dépend de nombreux facteurs qu'ils soient propres à la cellule (équipement enzymatique), fonction du rayonnement ou de son environnement.

La sensibilité aux rayonnements ionisants diffère selon les types cellulaires ainsi que du type de rayonnement. En effet, la forte activité mitotique, la durée de vie courte et le faible niveau de différenciation sont autant de facteurs en faveur d'une forte radiosensibilité.

Le débit de dose et le fractionnement de la dose sont également des facteurs de sensibilité cellulaire. En général, une dose fractionnée génère moins d'incidents sur la cellule qu'une même dose délivrée en une seule fois. Ceci s'explique par l'existence de mécanismes de réparation cellulaire et de repeuplement cellulaire. Ce phénomène existe également dans le cas d'une dose délivrée à faible débit. En effet, l'effet biologique de la dose totale délivrée par la source au cours du temps sera plus faible comparativement à une même dose délivrée en une fraction « instantanée », c'est-à-dire à très haut débit.

La radiosensibilité des cellules dépend également du stade du cycle cellulaire.

Comme décrit précédemment, l'oxygène dans l'environnement cellulaire accroît fortement la réponse à l'irradiation (2,4).

1.2.2.6 Les dommages à l'échelle tissulaire ou des organes

Au même titre que la sensibilité varie selon le type cellulaire, il en va donc de même pour les tissus. La radiosensibilité est liée à l'organisation tissulaire, au volume irradié et au débit de dose.

Tout d'abord, les tissus sont divisés en deux groupes : les tissus compartimentaux, comme la moelle osseuse, et les tissus non compartimentaux, tels que le foie. Les tissus compartimentaux sont formés de plusieurs compartiments organisés en « série » : le compartiment souche contenant les cellules indifférenciées très radiosensibles, le compartiment de maturation dans lequel les cellules sont moyennement radiosensibles et le compartiment fonctionnel contenant les cellules différenciées peu radiosensibles. De ce fait, en cas d'irradiation, ce sont les cellules souches qui sont endommagées et le délai d'apparition du déficit fonctionnel va dépendre de la durée de vie des cellules différenciées. Les tissus non compartimentaux ne contiennent pas de cellules souches. Ce sont les cellules avoisinantes qui en se divisant vont remplacer la cellule mourante. Lors d'une irradiation, la diminution du nombre de cellules va être tolérée jusqu'à un certain seuil. C'est donc lorsque ce seuil est dépassé que les effets tissulaires et la défaillance de l'organe vont apparaître.

Ensuite, le volume irradié va avoir un impact sur la sévérité de l'atteinte de l'organe. Nous allons distinguer deux types d'organes : les organes en ligne et les organes en parallèle. Concernant les organes en ligne, comme la moelle osseuse et le tube digestif, une altération d'une partie de l'organe peut provoquer la défaillance de celui-ci. Au contraire, pour les organes en parallèle, tels que le foie, formés d'unités fonctionnelles indépendantes, seule l'atteinte d'un certain nombre d'entre elles va provoquer un dysfonctionnement de l'ensemble de l'organe.

Le débit de dose a également un impact important sur l'effet biologique dû à l'existence de mécanisme de réparation cellulaire et du repeuplement cellulaire.

Par exemple, 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 (2,4).

1.2.2.7 Effets des rayonnements ionisants chez l'homme

1.2.2.7.1 Effets déterministes

Les effets déterministes (ou non stochastiques) sont liés à la mort cellulaire. Ils apparaissent pour de fortes doses et leur gravité est proportionnelle à la dose et au débit de dose ; nous parlons alors d'effet seuil. Ce seuil est le signe de lésions cellulaires létales, c'est-à-dire que le tissu perd sa fonctionnalité. Ces effets se caractérisent par un délai d'apparition généralement précoce et ce délai est d'autant plus court que la dose est forte. Ce sont des effets obligatoires puisque toutes les personnes exposées sont concernées par ces effets. Ils 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.

Selon l'étendue de l'irradiation, globale ou localisée à une région, les effets pourront être simplement fonctionnels ou alors vitaux. Dans le cas des irradiations globales, les tissus les plus touchés sont la peau (syndrome cutané), la moelle osseuse (syndrome hématopoïétique), l'intestin (syndrome gastro-intestinal) et le cristallin (cataracte).

Dans le cas des RIV, les effets déterministes sont des effets biologiques recherchés au niveau des lésions et à limiter au niveau des tissus sains (1,2,4).

1.2.2.7.2 Effets stochastiques

Les effets stochastiques (ou aléatoires) sont des effets tardifs des rayonnements ionisants. Cependant, il n'existe pas de dose seuil et cela concerne les faibles doses. La fréquence est dépendante de la dose et du débit de dose, existence d'une relation dose/probabilité d'effet. Par conséquent, la probabilité d'apparition augmente avec la dose d'irradiation. La gravité est indépendante de la dose et n'est pas caractéristique de l'irradiation. Ces effets sont initiés par les cellules porteuses de mutations. Si ces mutations concernent les cellules somatiques, elles sont susceptibles d'être à l'origine de cancers radio-induits pour l'individu exposé. Cependant, si ces mutations touchent les cellules germinales, des effets génétiques héréditaires sont à craindre pour la descendance. Par exemple, lors d'une radio-immunothérapie des effets cancérigènes, myélodysplasie ou leucémie aiguë, peuvent apparaître dans 1 à 3 % des cas (1,2,4).

1.2.3 La radioprotection

L'utilisation des différents types de sources de rayonnements ionisants entraîne une exposition du personnel, à la fois par irradiation externe, mais aussi parfois par contamination interne. La radioprotection est la protection contre les rayonnements, c'est-à-dire 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 les patients dans le domaine médical, ainsi que l'environnement (art 1^{er} -I de la loi n°2066-696 du 13 Juin 2006). L'utilisation de sources non

scellées entraîne la production de déchets et d'effluents contaminés, qui doivent être gérés et éliminés dans le respect des exigences réglementaires applicables.

Il existe de nombreux textes réglementaires liés au nucléaire. Les recommandations proviennent souvent d'organismes internationaux, comme la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique). Ils sont sous forme de règlements, directement obligatoires pour les états, ou de directives, définissant des résultats à atteindre dans chaque état. Ces recommandations visent à assurer un niveau de protection adéquat pour l'Homme sans pour autant pénaliser indument les pratiques bénéfiques qui entraînent des expositions aux RI. Ensuite, ces recommandations sont reprises et adaptées au cadre réglementaire national. Nous pouvons citer deux organismes importants en France :

- l'ASN (Autorité de Sûreté Nucléaire) : propose, met en œuvre et contrôle la politique de sûreté nucléaire et de radioprotection afin de protéger les travailleurs, le public et l'environnement, mais également d'informer le public,
- l'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire) : apporte un appui et une expertise technique à l'ASN.

1.2.3.1 Principes fondamentaux

En radioprotection, trois principes fondamentaux sont à respecter :

- la justification : une activité nucléaire ou une intervention ne peut être entreprise que si elle est justifiée par les avantages qu'elle procure rapportés aux risques inhérents à l'exposition aux RI auxquels elle est susceptible de soumettre les personnes,
- l'optimisation : c'est le principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable) qui consiste à maintenir l'exposition aux radiations et la libération de matières radioactives dans l'environnement à des niveaux aussi faibles que possibles compte tenu de l'état des techniques, des facteurs économiques et sociaux ainsi que de l'objectif médical recherché,
- la limitation : l'exposition d'une personne aux RI résultant d'une de ses activités ne peut porter la somme des doses reçues au-delà des limites fixées par la voie réglementaire, sauf lorsque cette personne est l'objet d'une exposition à des fins médicales ou de recherche biomédicale.

1.2.3.2 Les limites d'exposition

Les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants sont classés en deux types : catégorie A et catégorie B. Les limites annuelles d'exposition de la catégorie A sont plus élevées que ceux de la catégorie B en raison de leurs conditions normales de travail. Ce classement est réalisé par l'intermédiaire de l'analyse dosimétrique du poste. En revanche, les limites d'exposition liées au public 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. Les limites d'exposition sont illustrées dans le [Tableau 3].

| | Travailleurs exposés | | Travailleurs non exposés / public |
|---|----------------------|-------------|-----------------------------------|
| | Catégorie A | Catégorie B | |
| Dose efficace (E) | 20 mSv | 6 mSv | 1 mSv |
| Dose équivalente extrémités – peau (Hp) | 500 mSv | 150 mSv | 50 mSv |
| Dose équivalente cristallin (Hc) | 20 mSv | 15 mSv | 15 mSv |

[Tableau 3] – Limites annuelles d'exposition pour les travailleurs et le public.

1.2.3.3 Les moyens de protection

En radioprotection, il existe trois principes de base utilisés comme moyen de protection.

Tout d'abord, l'exposition au rayonnement, et donc la dose reçue est directement proportionnelle au temps d'exposition. Le but étant de limiter la durée d'exposition en optimisant la pratique ou en partageant le travail.

Ensuite, la distance à la source produisant le rayonnement permet de limiter une exposition. Cette distance diffère selon les types de rayonnement. Par exemple, elle est de quelques centimètres pour les particules α ou quelques mètres pour les particules β .

Enfin pour se protéger, les écrans présentent un moyen simple s'il est adapté aux rayonnements auxquels l'individu est soumis. Par exemple, les particules α sont surtout dangereuses lors de l'ingestion. Autrement, le rayonnement α , non pénétrant, peut être arrêté par une simple feuille de papier. Concernant les particules β , le rayonnement émis peut être arrêté par des matériaux légers (verre, plastique, plexiglas). Par exemple, pour l'yttrium-90 avec une énergie maximale de 2,3 MeV, une épaisseur de 5 mm de plexiglas permet de réduire d'un facteur de l'ordre de 300 la dose au contact. Le plomb est le plus efficace pour réaliser un écran vis-à-vis des photons γ compris ceux issus du phénomène d'annihilation des rayonnements β^+ . L'épaisseur est à adapter à l'énergie du photon (2).

1.2.3.4 La radioprotection des patients exposés à des fins médicales

La radioprotection du patient est une préoccupation récente du législateur. En France, le décret 2003-462 du code de la santé publique est la transcription française de la directive 97/43/EURATOM. Le patient est lui-même le bénéficiaire de la technique qui lui fait courir le risque et les irradiations sont nécessaires d'où l'introduction de la notion de dose utile voir de dose élevée. Par conséquent, la notion de limite réglementaire de dose est inadaptée et la « limitation » des doses passe par la justification et l'optimisation des actes. Ainsi, seulement deux principes président :

- la justification d'une exposition médicale aux rayonnements ionisants. Elle constitue la base essentielle de la radioprotection en médecine nucléaire et prend en compte la balance bénéfice/risque à évaluer au cas par cas,
- l'optimisation de l'exposition. Elle est un outil complémentaire et est la responsabilité du médecin en charge de l'acte. En diagnostic, les doses délivrées au cours de ces actes doivent être maintenues « *au niveau le plus faible qu'il soit raisonnable d'atteindre tout en permettant d'obtenir l'information médicale requise, compte tenu des facteurs économiques et sociétaux* ». Concernant les actes à visées thérapeutiques, les doses absorbées étant plus élevée, « *les expositions des volumes cibles sont programmées au cas par cas et leur mise en œuvre est contrôlée de manière appropriée, en tenant compte du fait que les doses pour les volumes et tissus autres que ceux de la cible sont maintenues au niveau le plus faible qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre tout en étant conformes à l'objectif radiothérapeutique de l'exposition* ».

A noter que cette directive souligne, pour la thérapie, l'importance du calcul de la dose absorbée aux tissus ciblés et non ciblés afin de concilier à la fois la radioprotection du patient et l'optimisation de l'efficacité du traitement.

1.3 Médecine nucléaire et radiopharmacie

La radiopharmacie et la médecine nucléaire sont en étroite collaboration au sein de l'hôpital. Depuis la directive européenne 89/343/CEE intégrée à la loi française du 8 décembre 1992, le médicament radiopharmaceutique est passé du statut de produit chimique à celui de médicament avec un transfert de sa gestion du médecin nucléaire au radiopharmacien par délégation écrite du pharmacien gérant de la pharmacie à usage intérieure (PUI) (5)(6). Les médicaments radiopharmaceutiques (MRP) sont donc soumis aux bonnes pratiques (les bonnes pratiques de préparation et les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière) qui règlementent la qualité du médicament et de son environnement (7).

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 (8)(9). Le radiopharmacien est autorisé à commander les radionucléides, de par leur qualité de médicaments (10)(11).

Actuellement, le développement de nouveaux médicaments radiopharmaceutiques associant des vecteurs originaux à différents radionucléides permet d'importantes avancées sur le plan diagnostique mais aussi thérapeutique.

1.3.1 La médecine nucléaire

La médecine nucléaire est une spécialité médicale qui utilise des isotopes radioactifs à des fins d'imagerie diagnostique ou de thérapie.

Dans les applications diagnostiques, le rayonnement γ émis par le radionucléide est utilisé pour étudier la biodistribution du MRP dans l'organisme, soit à un temps précis après administration soit de façon dynamique au cours du temps, que ce soit par imagerie ou par prélèvement (urinaire, sanguin...).

Pour les applications thérapeutiques, le rayonnement β ou α émis par le radionucléide sera utilisé pour tuer les cellules ciblées.

1.3.2 Les missions radiopharmaceutiques

Le radiopharmacien est responsable du circuit du MRP. Il est en charge de l'approvisionnement et du stockage des précurseurs, générateurs, trousse et des MRP prêts à l'emploi. Il est le garant de la qualité et de la sécurité de la préparation des MRP. Le radiopharmacien doit assurer l'acte de dispensation du MRP. Selon la règle des 5B de l'HAS, la prescription a pour but d'administrer le bon médicament, à la bonne dose, selon la bonne voie, au bon moment, au bon patient. La prescription 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 notamment 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, de formation et de diffusion d'informations relatives au respect du bon usage du MRP auprès des autres professionnels de santé, des personnes sous sa responsabilité (pharmaciens, internes, préparateurs en pharmacie hospitalière et manipulateur en radiologie) et des patients (conciliation).

1.3.3 Les médicaments 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, les gélules d'Iode-131. Ces médicaments sont livrés dans le service et après contrôle de leur posologie en becquerel à l'activimètre, ils sont directement utilisables sans préparation. D'autres MRP sont au contraire des préparations radiopharmaceutiques réalisées de façon extemporanée. Elles correspondent au radiomarquage de vecteur contenu dans des trousse par des radionucléides sous forme de précurseurs 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 tomographie par émission monophotonique (2).

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 isotopique pour marquer des éléments figurés du sang.

Les trousse se présentent sous forme de lyophilisats. Elles contiennent la molécule vectrice et tout un ensemble d'excipients lui permettant d'être combinée avec des radionucléides au sein de la préparation radiopharmaceutique finale. Le Pulmocis®, par exemple, est une trousse pour la préparation de macroagrégats d'albumine humaine radiomarkés au technétium-99m (^{99m}Tc-MAA) (2).

1.3.4 Les applications diagnostiques

Les applications diagnostiques de médecine nucléaire permettent d'établir un diagnostic précoce pour une pathologie donnée par l'intermédiaire d'une imagerie d'émission décrivant la

biodistribution du MRP dans l'organisme. Cette imagerie obtenue apporte des informations fonctionnelles et métaboliques sur les tissus ciblés par le MRP (2).

Il existe deux modes d'imagerie utilisés en médecine nucléaire :

- la camera de Anger : acquisition planaire en deux dimensions, qui pose le problème de la superposition des sources, et la tomographie par émission mono-photonique (TEMP) permettant une description tridimensionnelle (3D) de la distribution du MRP dans l'organisme,
- la tomographie par émission de positons (TEP) en 3D.

L'apparition de systèmes hybrides (TEMP/TDM ou TEP/TDM), couplant un système d'acquisition fonctionnelle (TEMP ou TEP) à un scanner à rayons X (TDM), permettent de superposer les informations anatomiques et fonctionnelles, et de localiser l'emplacement exact des foyers anormaux de fixation. Ces systèmes apportent des informations complémentaires essentielles pour établir un diagnostic précis (2).

Les principaux isotopes radioactifs émetteurs de rayonnement γ utilisés pour les actes diagnostiques de médecines nucléaires sont le technetium-99m, l'iode-123, le thallium-201 et l'indium-111.

Les indications cliniques sont extrêmement diversifiées. Parmi les examens les plus souvent pratiqués (12), nous retrouvons notamment :

- la scintigraphie osseuse (^{99m}Tc -HMDP)
- la scintigraphie de perfusion pulmonaire (^{99m}Tc -MAA)
- la scintigraphie de la thyroïde (^{123}I ou ^{99m}Tc -Pertechnétate de sodium)
- la scintigraphie myocardique avec épreuve d'effort et de repos (^{99m}Tc -Tétrofosmine, ^{99m}Tc -Sestamibi ou ^{201}Tl -Chlorure)
- la scintigraphie rénale dynamique (^{99m}Tc -MAG3 ou ^{99m}Tc -DTPA)
- la TEP au ^{18}F -FDG pour la détection des régions consommatrices de glucose comme par exemple de nombreuses lésions tumorales.

1.3.5 Radiothérapie interne vectorisée et radiothérapie interne sélective

La radiothérapie interne est une approche thérapeutique basée sur l'utilisation de produits radiopharmaceutiques (médicaments ou dispositifs médicaux) à tropisme tumoral, éventuellement couplés à un vecteur leur permettant de se fixer sur des cibles biologiques. Depuis plusieurs décennies, la radiothérapie interne est utilisée en endocrinologie dans le traitement des affections thyroïdiennes, hyperthyroïdies et cancers thyroïdiens, par de l'iode-131. Dans ce cas, le radioélément est lui-même intégré dans la chaîne métabolique du processus pathologique à traiter (2,13).

Depuis plus de 50 ans, les progrès de la biologie moléculaire et l'identification de nouvelles cibles moléculaires ont permis le développement de cette thérapie ciblée dans la prise en charge de nombreuses pathologies cancéreuses. De nouveaux modes de ciblage des tumeurs (peptides et anticorps) et de nouveaux radionucléides (yttrium-90, lutétium-177) ont fait leur apparition. Par

exemple, des peptides analogues des récepteurs de la somatostatine marqués au lutétium-177 ont montrés des résultats très encourageants dans le traitement des tumeurs neuroendocrines bien différenciées (2,13).

L'efficacité de la radiothérapie interne vectorisée provient essentiellement des rayonnements émis mais la molécule vectrice peut également contribuer à l'effet tumoricide. Ainsi, dans le cadre de la radio-immunothérapie, le radioélément est couplé à un anticorps monoclonal capable de reconnaître les antigènes tumoraux. Le radiomarquage augmente ainsi l'effet anti-tumoral avec l'association des effets des mécanismes immunologiques et de la cytotoxicité radiologique. En hématologie, un anticorps anti-CD20 marqué à l'yttrium-90, le ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan commercialisé sous le nom de spécialité Zevalin®, est proposé dans le traitement des lymphomes malins non hodgkiniens à cellules CD20 positifs (2,13).

L'alpha-thérapie se développe également. Les émetteurs α déposent une énergie importante sur à peine une dizaine de micromètres de distance. Par exemple, le Xofigo® au radium-223 est utilisé dans le traitement du cancer de la prostate (2,13).

La radiothérapie interne sélective (SIRT) est le sujet de cette thèse. Cette technique consiste en une injection par voie intra-artérielle permettant ainsi une délivrance de la radioactivité directement au site tumoral et ciblant préférentiellement les lésions tumorales hyper artérialisée. Un des premiers traitements était le Lipiodol® marqué à l'iode-131 (Lipiocis®, Cis Bio International, France) utilisé dans le traitement des tumeurs hépatiques. Des études prospectives ont montré une efficacité de cette approche thérapeutique comparable à la chimioembolisation ainsi qu'une efficacité pertinente chez les patients atteints de thrombose veineuse portale, pour lesquels la chimioembolisation est contre-indiquée (14). Cependant, l'utilisation de l'iode-131, qui engendre des rayonnements γ de haute énergie, entraîne des contraintes de radioprotection, en particulier une hospitalisation en chambre radioprotégée de plusieurs jours. De plus, la commercialisation de ce médicament a été arrêtée suite à l'apparition de pneumopathies interstitielles dont certaines mortelles suite à l'absence de vérification du shunt hépato-pulmonaire. Les techniques actuelles utilisent des microsphères marquées à l'yttrium-90 (2,13).

1.3.6 Planification du traitement

Depuis l'apparition des premières applications de médecine nucléaire à visée thérapeutique, des essais cliniques ont été mis en œuvre. Des activités standard sont déterminées et éventuellement ajustées au poids des patients. Cependant, le ciblage des cellules tumorales est complexe. En effet, la distribution spatiale et les cinétiques de fixation et d'élimination sont dépendantes du patient. Par conséquent, les effets biologiques, à la fois en termes de toxicité et d'efficacité, sont principalement dépendants des doses absorbées aux tissus plutôt que de l'activité administrée. L'évaluation de la dose absorbée aux tissus ciblés (efficacité) et non ciblés (toxicité) au cas par cas est indispensable pour optimiser la thérapie. C'est grâce aux progrès

technologiques, tant en termes d'imagerie que de calculs, que des estimations tridimensionnelles personnalisées de la distribution des doses absorbées ont pu être rendues possible (13).

L'impossibilité de maîtriser la distribution du produit radiopharmaceutique après son injection constitue un défi majeur dans la planification de la radiothérapie interne. En effet, la prédiction des doses absorbées délivrées aux tissus nécessite la connaissance *a priori* de la distribution du produit radiopharmaceutique. Pour cela, l'injection d'un produit radiopharmaceutique similaire peut être utilisée. Ce produit radiopharmaceutique, dit d'évaluation, est marqué avec un isotope radioactif permettant l'acquisition d'une imagerie (TEMP ou TEP) et ayant les mêmes propriétés de fixation que le produit radiopharmaceutique thérapeutique. Cette étape est appelée évaluation pré-traitement.

De plus, au-delà de la planification du traitement, l'estimation dosimétrique post-thérapeutique est également importante afin d'évaluer l'efficacité du traitement. L'estimation des doses absorbées réellement délivrées est intéressante pour valider le caractère prédictif de la dosimétrie pré-traitement et pour chercher des corrélations entre les doses absorbées et les effets biologiques toxiques et de réponse thérapeutique.

1.4 Formalisme de la dosimétrie interne

L'estimation des doses absorbées en médecine nucléaire dépend de plusieurs facteurs : l'activité administrée, la distribution spatiale et temporelle de l'activité dans le corps du patient, l'anatomie du patient et les caractéristiques des radiations émises (type, fréquence et énergie). La dosimétrie des produits radiopharmaceutiques a été considérée par le formalisme du MIRD (Medical Internal Radiation Dose Committee) en 1968 (15). Ce comité est composé de médecins et de physiciens. C'est une référence essentielle dans le domaine de la dosimétrie des produits radiopharmaceutiques. Le formalisme du MIRD a pour objectif d'estimer les doses absorbées lors de l'administration de produits radiopharmaceutiques. En effet, la détermination de la dose absorbée moyenne est indispensable à l'évaluation des effets liés à l'utilisation des rayonnements ionisants aussi bien pour les procédures diagnostiques dans le cadre de l'évaluation des risques, que dans les procédures thérapeutiques afin d'évaluer la relation « dose-effet ». Par ailleurs, les hypothèses simplifiées du MIRD, publiées sous forme de pamphlets, permettent une utilisation pratique et des comparaisons possibles entre les services de médecine nucléaire.

1.4.1 Principes généraux de la dosimétrie interne

La dosimétrie interne consiste à calculer la dose absorbée déposée dans des volumes cibles par les radiations émises depuis des volumes sources au cours du temps. Le formalisme du MIRD a été développé afin de permettre l'estimation des dépôts d'énergie dans la matière.

1.4.1.1 Dose absorbée moyenne

La dose absorbée moyenne \bar{D} , dans un volume cible T correspond à la totalité de l'énergie E_T déposée dans ce volume par les rayonnements ionisants émis par un ou plusieurs volume(s) sources S , par unité de masse m_T du volume cible T . Cette dose est alors définie telle que :

$$\bar{D}_T = \frac{E_T}{m_T}$$

\bar{D}_T s'exprime en gray (Gy). Dans le système international, $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J} \cdot \text{kg}^{-1}$.

1.4.1.2 Fraction absorbée et fraction absorbée massique

Soit un volume source r_s émettant un rayonnement mono-énergétique d'énergie initiale E_0 dans un milieu isotrope et E l'énergie absorbée dans un volume cible r_T . La fraction absorbée $\phi_{(r_T \leftarrow r_s)}$ est la fraction de l'énergie émise par le volume source r_s qui est absorbée dans le volume cible r_T . Elle est définie comme :

$$\phi_{(r_T \leftarrow r_S)} = \frac{E}{E_0}$$

La fraction absorbée $\phi_{(r_T \leftarrow r_S)}$ est une grandeur sans dimension. Si nous divisons $\phi_{(r_T \leftarrow r_S)}$ par la masse m_T du volume cible, on obtient la fraction absorbée massique en kg^{-1} définie telle que :

$$\Phi_{(r_T \leftarrow r_S)} = \frac{\phi_{(r_T \leftarrow r_S)}}{m_T}$$

$\Phi_{(r_k \leftarrow r_s)}$ est la fraction absorbée massique (SAF) et s'exprime en g^{-1} .

1.4.1.3 Énergie moyenne par transition nucléaire : généralisation aux radioéléments

L'énergie moyenne émise par transition nucléaire, Δ_i , permet de tenir compte des différents types de rayonnements émis lors d'une désintégration. Soit i un type de particule (photons ou électrons), Y_i est le nombre de particules de type i émis par désintégration et E_i l'énergie moyenne par particule de type i , Δ_i s'écrit comme :

$$\Delta_i = Y_i \cdot E_i$$

L'énergie totale émise par transition nucléaire est alors : (Proportion du rayonnement considéré)

$$\Delta = \sum_i \Delta_i = \sum_i Y_i \cdot E_i$$

Δ_i et Δ s'expriment en $J \cdot Bq^{-1} \cdot s^{-1}$.

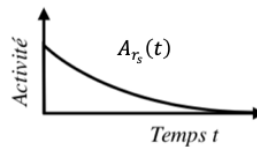
1.4.1.4 Activité cumulée

Après l'administration d'un produit radiopharmaceutique, le nombre de désintégrations radioactives qui a lieu dans le volume source r_s varie au cours du temps, du fait de la décroissance physique du radionucléide (période physique) et de la cinétique d'élimination du produit radiopharmaceutique (période biologique) [Figure 14]. Il est alors nécessaire de considérer l'activité cumulée \tilde{A}_s , exprimée en $Bq \cdot s$ dans l'intervalle de temps considéré. L'activité cumulée

\tilde{A}_s se calcule en intégrant l'activité présente dans la source au cours du temps et est définie telle que :

$$\tilde{A}_{r_s} = \int_0^{t_1} A_{r_s}(t) \cdot dt$$

Dans le cas de la radiothérapie, t_1 est considéré comme suffisamment long pour intégrer toutes les désintégrations émanant de la radioactivité présente lors du traitement (dans la plupart des cas, $t = \infty$).



[Figure 14] – Décroissance de la radioactivité au cours du temps.

1.4.1.5 Facteur S

Le facteur $S_{(r_T \leftarrow r_s)}$ correspond à la dose absorbée moyenne dans le volume cible r_T par unité d'activité présente dans le volume source r_s . Cette grandeur dépend de la géométrie et des caractéristiques physiques propres au radionucléide. Ce facteur S ($Gy \cdot Bq^{-1} \cdot s^{-1}$) est défini tel que :

$$S_{(r_T \leftarrow r_s)} = \sum_i \Delta_i \cdot \Phi_{i(r_T \leftarrow r_s)}$$

1.4.1.6 Équation simplifiée du formalisme du MIRD

La dose moyenne absorbée $\bar{D}_{(r_T \leftarrow r_s)}$ est alors donnée par l'expression suivante :

$$\bar{D}_{(r_T \leftarrow r_s)} = \tilde{A}_{r_s} \cdot \sum_i \Delta_i \cdot \Phi_{i(r_T \leftarrow r_s)}$$

Δ_i : Données physiques (radionucléide)

$\Phi_{i(r_T \leftarrow r_s)}$: Géométrie et données physiques (radionucléide)

\tilde{A}_s : Cinétique du produit radiopharmaceutique

En regroupant les termes indépendants du temps :

$$S_{(r_T \leftarrow r_s)} = \sum_i \Delta_i \cdot \Phi_{i(r_T \leftarrow r_s)}$$

L'équation se simplifie telle que :

$$\bar{D}_{(r_T \leftarrow r_s)} = \tilde{A}_{r_s} \cdot S_{(r_T \leftarrow r_s)}$$

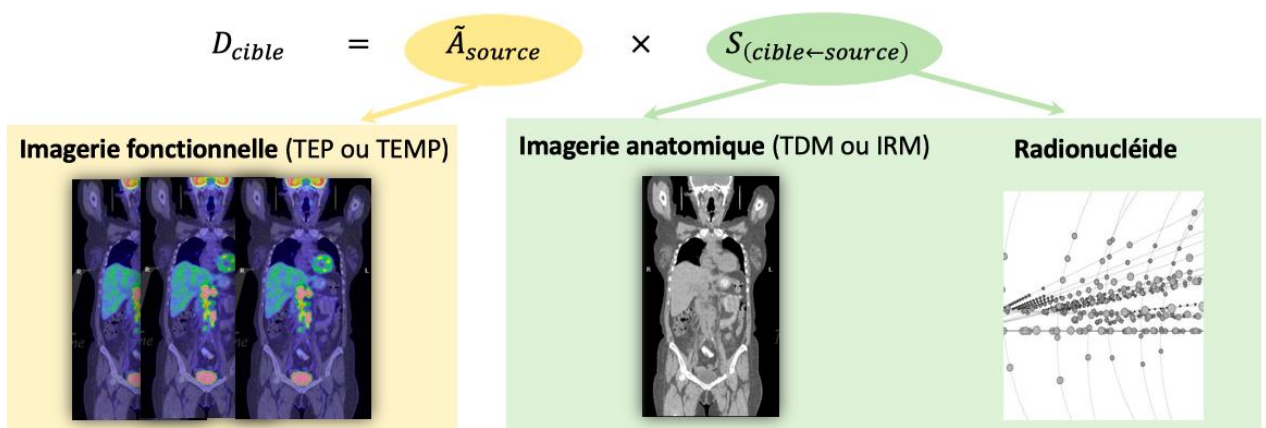
Dans le cas général où un volume cible r_T est irradié par plusieurs volumes sources r_s , la dose absorbée moyenne dans le volume cible r_T correspondra à la sommation des contributions en provenance de chaque volume source r_s tel que :

$$\bar{D}_{(r_T \leftarrow r_s)} = \sum_{r_s} \tilde{A}_{r_s} \cdot S_{(r_T \leftarrow r_s)}$$

D'après ce formalisme, la dose absorbée dans une région cible est le produit de 2 grandeurs [Figure 15]. Tout d'abord, le facteur $S_{(r_T \leftarrow r_s)}$ dépend :

- du modèle géométrique qui est soit standard soit personnalisé,
- du radionucléide (transport des particules dans la matière).

Ensuite, l'activité cumulée \tilde{A}_s , ou le nombre de désintégrations radioactives qui a lieu dans le volume source r_s , est liée à la distribution spatiale de l'activité au cours du temps dans le corps du patient.

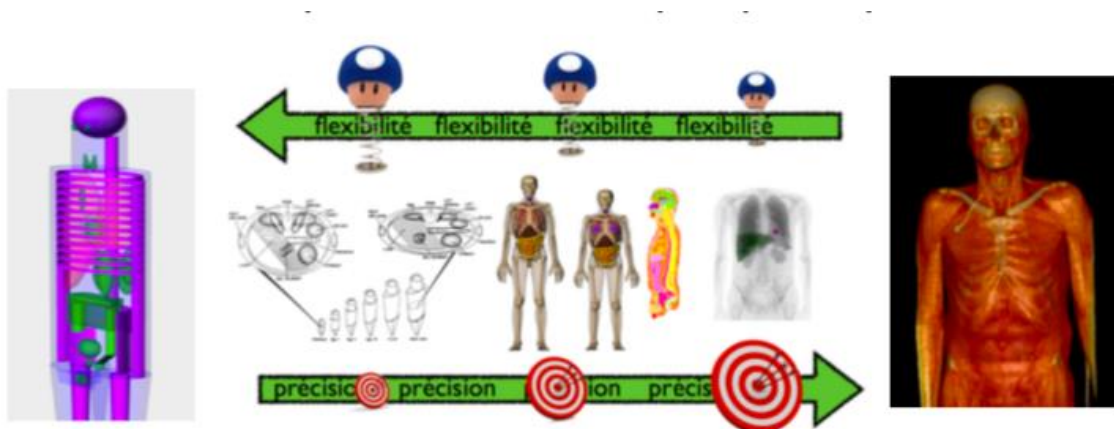


[Figure 15] – Les différents paramètres nécessaires à la détermination de la dose absorbée dans un volume cible selon le formalisme de la dosimétrie interne.

1.4.2 Modèles géométriques

La description de l'anatomie du patient a fortement évolué au cours de ces dernières décennies pour aller vers plus de réalisme et plus de personnalisation [Figure 16]. Ces évolutions ont été rendues possible grâce aux développements réalisés en informatique, en imagerie ainsi qu'à la puissance de calcul des ordinateurs.

Il existe différents types de modèles, appelés fantômes, développés pour la modélisation de l'anatomie en dosimétrie interne.



[Figure 16] – Des modèles simplistes vers des modèles spécifiques des patients.

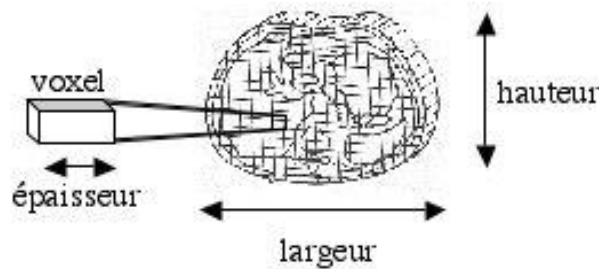
1.4.2.1 Fantômes mathématiques

Initialement, les modèles anatomiques anthropomorphes, aussi appelés fantômes « mathématiques » ou « analytiques », ont été développés pour les applications de radioprotection et de diagnostic en médecine nucléaire. Ces fantômes représentent le corps humain sous forme de régions définies à partir d'équations mathématiques complexes.

L'avantage de la définition à partir d'équations est que cela permet une grande flexibilité de ces fantômes. Cependant, leur représentation de l'anatomie humaine est peu réaliste.

1.4.2.2 Fantômes Voxélisés

Par la suite, une nouvelle classe de fantômes, appelés fantômes « voxélisés », a été développée afin d'obtenir des représentations plus spécifiques des patients. Ces fantômes sont des modèles numériques tridimensionnels composés d'éléments parallélépipédiques, appelés voxels pour Volume X Elements, par analogie aux pixels (Picture X Elements) [Figure 17].



[Figure 17] – Représentation schématique du voxel.

Ces modèles sont créés à partir de l'imagerie morphologique. Ce type d'imagerie permet l'étude de la structure et de la morphologie de l'organisme et est de 2 types :

- l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique non irradiante utilisée dans le bilan d'extension locale de cancers et l'utilisation d'agent de contraste est possible,
- la tomodensitométrie (TDM) par rayons X (ou scanner X, computed tomography CT) est une technique irradiante même si les paramètres d'acquisition et les algorithmes de reconstruction tendent à limiter l'irradiation aujourd'hui. L'injection de produits de contraste iodés est possible et a pour but d'améliorer la distinction entre des tissus de densité proche.

Le format des images anatomiques conduit à définir des géométries anthropomorphes voxelisées. La résolution spatiale des géométries voxelisées est donc fixée par la taille de ses voxels.

Actuellement, les fantômes existants ont été créés pour représenter des anatomies standards afin d'estimer les doses absorbées délivrées en médecine nucléaire. Cette approche est acceptable pour les applications de médecine nucléaire à visée diagnostique du fait que les activités administrées sont faibles. Par contre, pour les applications à visées thérapeutiques, l'utilisation d'une géométrie standard n'est pas satisfaisante du fait des fortes activités administrées et de la grande variabilité de l'anatomie d'un patient à l'autre. Grâce aux progrès des techniques au cours de ces dernières décennies, il est désormais envisageable de créer des fantômes voxelisés personnalisés à partir des images TDM ou IRM du patient.

1.4.3 Détermination de l'activité cumulée

L'objectif est de quantifier et localiser la distribution du produit radiopharmaceutique dans le corps du patient au niveau des cibles tumorales et des tissus sains.

La distribution spatiale de la radioactivité dans le corps du patient varie au cours du temps du fait de la décroissance radioactive de l'isotope (période physique) et de l'élimination biologique du produit radiopharmaceutique. Il est donc nécessaire de quantifier cette distribution à différents temps et d'utiliser ensuite un modèle pour en déduire la cinétique d'élimination.

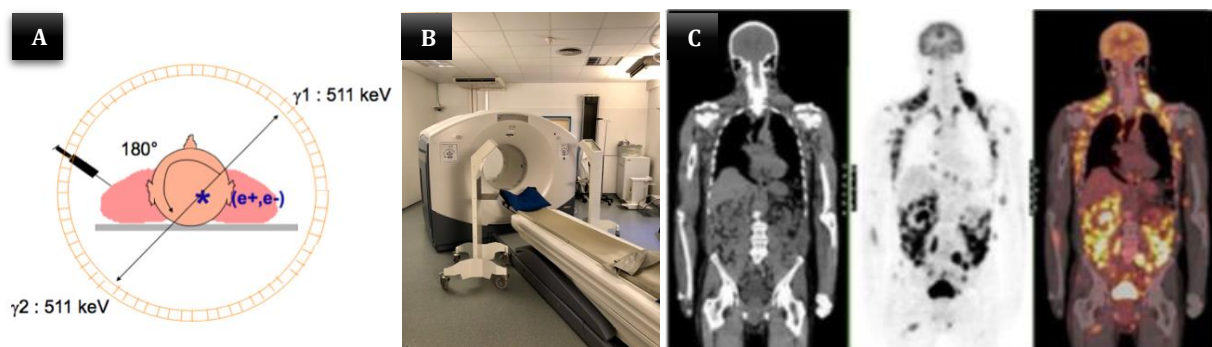
Celle-ci peut être déterminée à différentes échelles (organes ou voxels). Il existe des méthodes d'imagerie et également des techniques sans imagerie, comme les méthodes de comptage externe et le comptage de prélèvements sanguins ou biopsies, qui ne seront pas développées ici.

1.4.3.1 Détection des émissions de positons (1,2)

La tomographie par émission de positons repose sur l'administration d'un médicament radiopharmaceutique émetteur de positons (rayonnement β^+). Un positon par annihilation avec un électron (e^-), donne naissance à deux photons de 511 keV émis à 180° l'un de l'autre. Ces photons sont détectés en coïncidence par une couronne de détection permettant ainsi la visualisation de l'organe d'intérêt en trois dimensions [Figure 18].

Le système d'acquisition est constitué d'une couronne de détecteurs individuels positionnée autour du patient. Une électronique d'acquisition va permettre d'identifier les photons d'annihilation en coïncidence. Ensuite, un algorithme de reconstitution permet de reconstituer la distribution tridimensionnelle de l'activité à partir de l'ensemble des évènements détectés.

La TEP se caractérise par une meilleure résolution spatiale (3-5 mm) et une meilleure sensibilité que la TEMP. Les radio-isotopes émetteurs de positons sont incorporés aux molécules biologiques ou organiques sans altérer leurs caractéristiques physico-chimiques et biologiques. Le ^{18}F -FDG est actuellement le plus utilisé des produits radiopharmaceutiques destinés à la TEP. Ces médicaments ou sucres se distribuent dans l'organisme puis sont utilisés par les cellules comme leurs analogues non marqués. Ainsi, la tomographie par émission de positons permet d'étudier quantitativement la distribution tridimensionnelle dans le corps humain de molécules couplées à des émetteurs de positons.

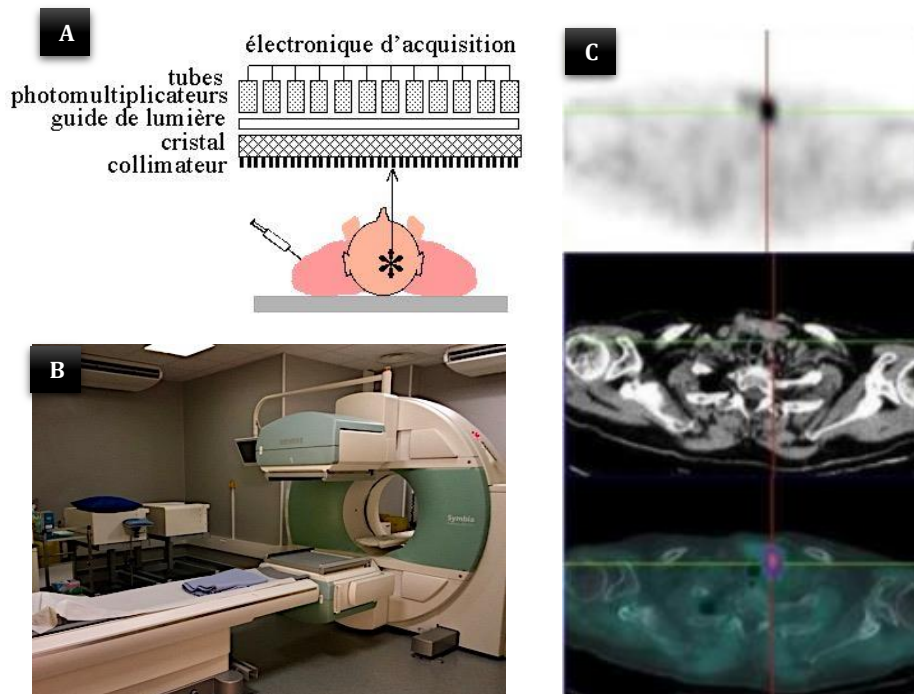


[Figure 18] – Principe de détection des photons en coïncidence par l'anneau de détecteurs (A) ; Exemple d'une TEP (B) ; Vues d'une acquisition TEP/TDM après injection de ^{18}F -FDG : image TDM (gauche), image fonctionnelle (centre) et fusion des deux images (droite) (C).

1.4.3.2 Détection des émissions mono-photoniques (1,2)

La scintigraphie nécessite l'utilisation de produits radiopharmaceutiques émetteurs de photons γ . Ces photons avec une énergie suffisante sont susceptibles de sortir de l'organisme pour ensuite être détectés par la γ -caméra. L'essentiel des examens est réalisé à l'aide de technétium-99 métastable (^{99m}Tc). Ses caractéristiques physiques sont idéales. En effet, c'est un émetteur γ pur dont l'énergie des photons (140,7 keV) est comprise dans la fenêtre de détection des caméras. Enfin, sa période physique de 6 heures le rend peu irradiant.

Les détecteurs utilisés fonctionnent sur le principe de la caméra de Anger. Les γ caméras sont généralement formées de deux têtes d'acquisition. La [Figure 19] présente le principe général de fonctionnement d'une tête d'acquisition de γ caméra. Le collimateur, formé de canaux ou septas parallèles permet de ne comptabiliser que les photons arrivant de façon parallèle aux septas. Le cristal scintillant convertit l'énergie des photons γ en photons visibles ou ultraviolets. Les photomultiplicateurs transforment ces photons issus du cristal, et conduits par le guide de lumière, en signal électrique amplifié. Les signaux sont recueillis et traités par une électronique d'acquisition. Les γ caméras de ce type sont utilisées dans les services de médecine nucléaire en mode planaire ou en mode tomographique.



[Figure 19] – Principe et composants d'une gamma caméra (A) ; exemple de γ caméra (B) ; vues d'une acquisition TEMP/TDM après injection de ^{99m}Tc -MIBI : image fonctionnelle (haut), image tomographique (centre) et fusion des 2 images (C).

1.4.3.2.1 *Mode planaire ou scintigraphie (2D)*

Les scintigraphies planaires corps entier correspondent à l'acquisition d'images planaires incluant la totalité du corps du patient. Ce mode d'acquisition est le plus simple et le plus rapide. Le plus souvent, les images correspondent aux projections antérieures et postérieures de la biodistribution. Ensuite, la quantification est généralement réalisée à partir de la moyenne géométrique sur ces deux images ce qui permet de s'affranchir de la profondeur de la source au sein du patient. En mode planaire, les activités cumulées sont déterminées pour des régions d'intérêt (2D), correspondant généralement aux organes sources.

1.4.3.2.2 *Tomographie d'émission mono photonique (3D)*

L'imagerie quantitative en tomographie d'émission monophotonique est plus complexe et plus longue qu'en mode planaire. Cependant, elle présente un avantage majeur par rapport au mode planaire : elle s'affranchit du problème de superposition des sources. Afin de contourner ce problème, les γ caméras peuvent être utilisées en mode tomographique. Cela consiste à acquérir des projections planaires sous différentes incidences en faisant tourner les têtes d'acquisition autour du patient. Ensuite, la reconstitution de la distribution tridimensionnelle de l'activité dans le corps du patient nécessite un algorithme de reconstitution adapté.

La résolution spatiale des images TEMP est comprise entre 10 et 15 mm, ce qui permet la quantification de l'activité à l'échelle des organes et des voxels. Cette activité à l'échelle du voxel permet la prise en compte de la distribution hétérogène au sein des tumeurs et organes cibles mais également, dans le cas de la radiothérapie interne, la réalisation d'évaluation dosimétrique de manière personnalisée à l'échelle du voxel.

1.4.4 Calcul des dépôts d'énergie

La dernière étape est l'estimation des dépôts d'énergie. Cette étape consiste à convertir la distribution spatiale de l'activité cumulée, pour une géométrie donnée, en dose absorbée.

En radiothérapie interne, la dosimétrie comprend 2 types d'approches :

- Une approche standard avec l'utilisation de géométries standards mathématiques ou voxelisées. Le facteur S est pré-calculé par les estimations Monte-Carlo pour cette géométrie et est utilisé pour convertir l'activité en dose absorbée moyenne. Cette approche standard n'est pas représentative d'un patient donné. Par conséquent, les calculs dosimétriques ne sont pas précis même si de nombreux ajustements ont été proposés.
- Une approche personnalisée avec l'utilisation de la géométrie voxelisée du patient.

- La dosimétrie basée sur la simulation Monte-Carlo est la plus précise. L'estimation des dépôts d'énergie est calculée directement par l'intermédiaire d'une simulation du transport des particules. Cependant, l'importance des temps de calcul limite l'application de cette méthode en routine clinique.
- Les Doses Points Kernels : cette approche considère des dépôts d'énergies élémentaires pré calculés pour chaque isotope par Monte-Carlo. Ensuite, c'est par l'intégration des dépôts d'énergie du voxel source et des contributions des voxels avoisinant que la distribution de l'activité va être convertie en dose absorbée.
- Voxel S value : cette approche consiste à calculer des facteurs S à l'échelle du voxel. La méthode du dépôt d'énergie local a été proposée pour les émetteurs β purs (yttrium-90) et suppose que toute l'énergie libérée est déposée localement dans le voxel source. Ainsi, la dose absorbée peut être calculée en multipliant simplement l'activité cumulée dans un voxel avec un facteur S dosimétrique unique.

1.4.5 Cas particulier des microsphères marquées à l'yttrium-90

Dans le cas particulier des ^{90}Y -microsphères, la dosimétrie présente 3 approximations qui permettent la simplification des calculs :

- une fois les microsphères injectées par voie intra-artérielle, elles ne se redistribuent pas. De ce fait, la disparition de la radioactivité dans le volume cible dépendra uniquement de la période physique. Par conséquent, une seule imagerie sera nécessaire pour quantifier l'activité cumulée dans le corps du patient,
- l'évaluation dosimétrique se limite à 3 compartiments : poumons, foie tumoral et le foie sain,
- les particules émises sont non pénétrantes et déposent localement une dose absorbée de 50 Gy.kg/GBq (1 GBq distribué de façon homogène délivre 50 Gy à une masse de 1 kg).

Par conséquent, la dose absorbée peut être calculée en multipliant simplement l'activité cumulée par ce facteur S dosimétrique unique. Deux approches dosimétriques sont couramment utilisées. Tout d'abord, la dose absorbée peut être calculée à l'échelle de l'organe (ou compartiment). Cependant, cette méthode dosimétrique ne prend pas en compte l'hétérogénéité de distribution de la dose absorbée au sein du compartiment. Ensuite, la dosimétrie à l'échelle du voxel permet, pour sa part, une estimation personnalisée et précise des doses absorbées en 3 dimensions au niveau du compartiment considéré.

2 La radiothérapie interne sélective (SIRT)

La radiothérapie interne sélective des tumeurs hépatiques, aussi appelée radioembolisation, implique des microsphères marquées à l'yttrium-90 et a été introduite en pratique clinique en Australie dans les années 90. C'est une thérapie alternative dans le traitement des tumeurs hépatiques non résécables les plus courantes qu'elles soient d'origine primaire ou secondaire **Le principe actif est ici dominé par l'irradiation et non l'embolisation.** L'objectif est de délivrer une dose absorbée tumoricide à une tumeur hyper-vascularisée. Les ⁹⁰Y-microsphères suivent sélectivement le flux sanguin jusqu'aux micro-artères nourrissant la zone tumorale hyper-artérialisée permettant ainsi le ciblage préférentiel tumoral tout en préservant le foie non tumoral. Cette technique innovante consiste en l'administration d'une dose de radioactivité directement dans l'artère hépatique soit à l'ensemble du foie ou de façon plus sélective, lobaire ou segmentaire, afin de préserver la fonction hépatique (16).

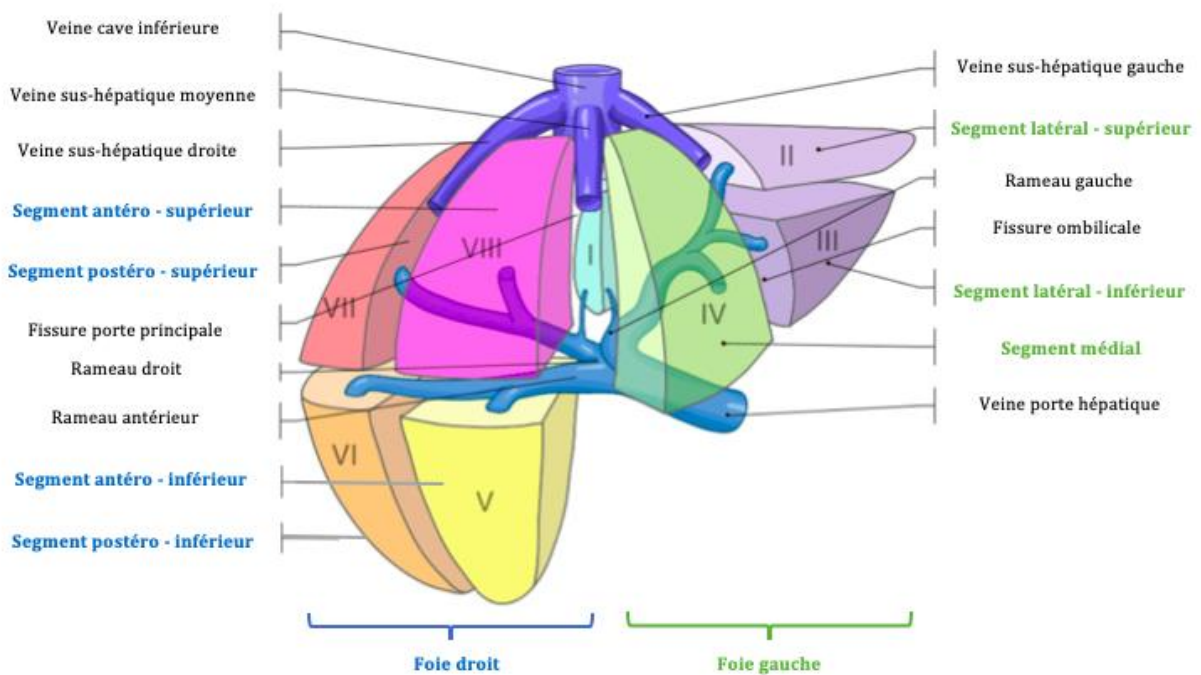
2.1 Le foie

Organe situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, le foie est la plus volumineuse glande de l'organisme et est indispensable à la vie en assurant au total plus de 500 fonctions. Les fonctions principales sont le métabolisme des glucides et des lipides, la synthèse de la majorité des protéines sanguines (albumine, globines et facteurs de la coagulation). De plus, le foie participe au nettoyage du sang avec notamment la dégradation de l'alcool ingéré ou une partie des principes actifs des médicaments.

Le foie est, avec plus de 10% du volume sanguin total du corps humain, l'un des organes les plus densément vascularisés. L'apport en sang est assuré par deux vaisseaux majeurs : l'artère hépatique provenant de l'aorte, et la veine porte, formée par la confluence de veines issues provenant du système digestif. Dans les conditions physiologiques, le parenchyme hépatique est alimenté à 25 % par l'artère hépatique, source de sang oxygéné, et à 75% par la veine porte, source de nutriments provenant de la rate, de l'estomac, du pancréas et des intestins. A l'inverse, le flux sanguin qui alimente les lésions hépatiques provient quasi exclusivement de l'artère hépatique, à hauteur de 80%. De ce fait, cette double vascularisation représente un intérêt pour les techniques embolisantes (embolisation, chimioembolisation et radioembolisation). La délivrance des particules dites embolisantes par l'artère hépatique permet ainsi une distribution et irradiation préférentielle vers les lésions hépatiques tout en préservant le foie sain. L'injection des microsphères est réalisée par voie intra-artérielle et celles-ci transitent *via* le flux sanguin jusqu'aux micro-vaisseaux de la tumeur ou de l'environnement tumoral (17,18).

La connaissance des divisions du foie est primordiale pour permettre une chirurgie d'exérèse plus conservatrice ou une chirurgie de greffe mais également afin de cibler une région

hépatique lors de la SIRT. Le foie peut être divisé de façon anatomique ou fonctionnelle (19). Tout d'abord, le foie est divisé en deux lobes droit et gauche par l'insertion du ligament falciforme et par les fissures des ligaments rond et veineux du foie. Le lobe droit est le plus volumineux, et présente deux parties saillantes : le lobe caudé, sur sa face diaphragmatique, le lobe carré, sur sa face viscérale. Ensuite, la segmentation hépatique est une division fonctionnelle. Elle est définie à partir de plans empruntés par les veines sus-hépatiques et les bifurcations portes. Cette division fonctionnelle est adaptée à la chirurgie et au ciblage de la SIRT. Le foie est ainsi divisé en 8 unités fonctionnelles et chaque unité reçoit une artère et une veine porte et est drainée par une veine sus-hépatique. Les veines hépatiques délimitent le foie en secteurs et les divisions de la veine porte délimitent les secteurs en segments. Le segment I, ou lobe caudé, correspond à la partie du foie située en avant de la veine cave. Ainsi, le foie droit contient les segments V, VI, VII et VIII et le foie gauche comprend les segments II, III et IV. Le segment I ayant la particularité d'être vascularisé par des ramifications des veines porte gauche et droite, appartient à la fois au foie droit et au foie gauche. La [Figure 20] présente une vue éclatée du foie décrivant la segmentation hépatique. D'un point de vue anatomique, le lobe droit comprend le foie droit plus le segment IV et le lobe gauche comprend le foie gauche moins le segment IV.



[Figure 20] – Vue antérieure éclatée du foie décrivant la segmentation hépatique.

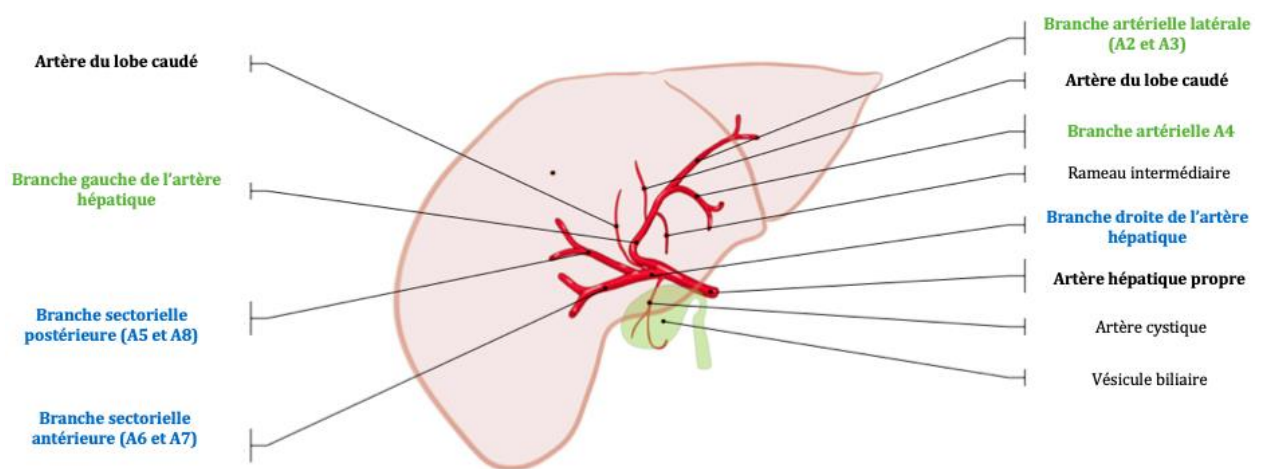
La vascularisation artérielle hépatique segmentaire est complexe et les variations anatomiques sont très fréquentes (17). L'artère hépatique commune est issu du tronc cœliaque et se divise en artère gastro-duodénale et en artère hépatique propre. Ensuite, cette dernière se divise en branche droite et branche gauche [Figure 21].

Tout d'abord, la vascularisation hépatique droite est issue de la branche hépatique droite. Cette branche va se diviser en deux branches : une branche sectorielle antérieure et une branche sectorielle postérieure. Chaque branche artérielle sectorielle va se diviser en deux afin de

vasculariser un segment hépatique. Ainsi, la branche sectorielle postérieure donne un rameau inférieur A6 et un rameau supérieur A7 destinés respectivement aux segments hépatiques VI et VII. De même, la branche sectorielle antérieure va se diviser en rameau inférieur A7 (segment V) et en rameau supérieur A8 (segment VIII).

Ensuite, la vascularisation du segment I est extrêmement variable. Il est vascularisé par de multiples petites branches droite et gauche.

Enfin, la vascularisation du foie gauche est issue de la branche gauche de l'artère hépatique. La vascularisation artérielle du segment IV est assurée par la branche artérielle A4 issue de la branche gauche de l'artère hépatique. Les branches artérielles A2 et A3, vascularisant respectivement les segments II et III, sont issues de la portion terminale de la branche gauche de l'artère hépatique.



[Figure 21] – Vue antérieure du foie décrivant la vascularisation artérielle hépatique.

L'optimisation du traitement par la SIRT requiert la parfaite connaissance de l'imagerie en coupe ainsi que des images angiographiques afin de cibler au mieux la zone tumorale et pour éviter les artères non ciblées qui sont sources de complications parfois sévères (17).

2.2 Présentation des microsphères marquées à l'yttrium-90

A l'heure actuelle, il existe deux fabricants de microsphères sur le marché : BTG International Medecine (Londres, Royaume-Uni) avec les TheraSphere® et SIRTeX (Sydney, Australie) pour les SIR-Spheres®. Ce sont des Dispositifs Médicaux Implantables Actifs (DMIA) marqués à l'yttrium-90, utilisés à des fins thérapeutiques dans des pathologies cancéreuses hépatiques. Leur utilisation est similaire mais des points de comparaison mettent en évidence des différences entre les deux produits.

2.2.1 Statut particulier de DMIA

Les microsphères marquées à l'yttrium-90 ne sont pas des médicaments avec une autorisation de mise sur le marché (AMM), elles ont le statut de Dispositif Médical (DM) (20,21). Un DM, selon article L.5211-1 du code de la santé publique (CSP), est un instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, destiné par son fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins, notamment de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, d'atténuation d'une maladie ou d'une blessure.

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 CSP. 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 (19).

Le marquage CE est 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 de 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.

Ensuite, les autorités de tutelles des états 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 la 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 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 marquées à l'yttrium-90 qui émettent un rayonnement ionisant. Ils sont également destinés à être implantés en entier ou en partie. De ce fait, les microsphères marquées à l'yttrium-90 sont soumises à des réglementations relatives à leur réception, stockage, manipulation, utilisation et élimination.

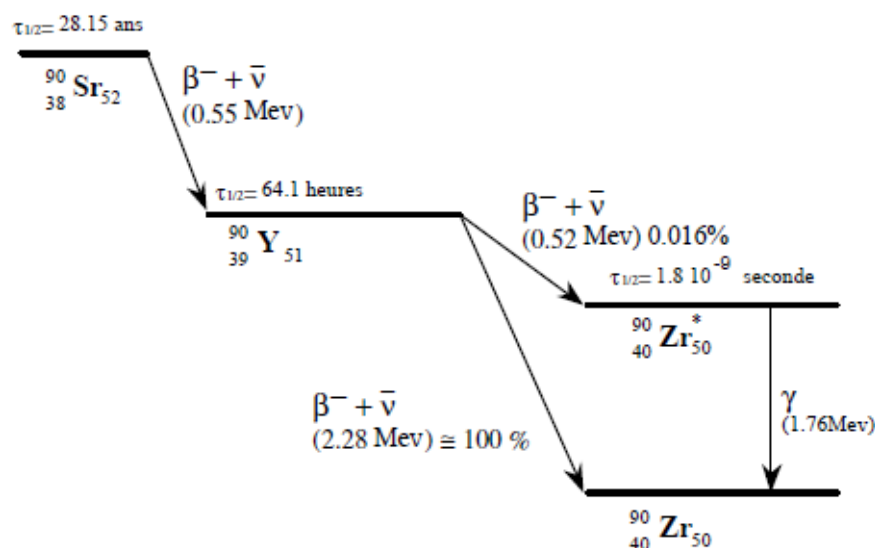
Les ^{90}Y -microsphères ne sont disponibles que pour les PUI autorisées par l'agence régionale de santé (ARS) pour l'activité de radiopharmacie. La radiopharmacie doit être autorisée par l'ASN afin de détenir et d'utiliser l'yttrium-90 en source non scellée pour les activités thérapeutiques correspondant aux microsphères marquées à l'yttrium-90 (22).

2.2.2 Propriétés physiques de l'yttrium-90

L'yttrium-90 est un élément radioactif bêta moins « quasi » pur, c'est-à-dire que sa désintégration s'effectue essentiellement par l'émission β^- . Comme indiqué dans la [Figure 22], le strontium-90 se désintègre en yttrium-90 lors d'une désintégration β^- . L'yttrium-90 se désintègre lui-même en zirconium-90. Lors de cette désintégration, il existe deux possibilités. Dans les 2 cas, il s'agit de désintégrations β^- qui va aboutir soit :

- directement en zirconium-90 stable dans la majorité des cas,
- à hauteur de 0,016% en zirconium-90 excité qui va perdre son excès d'énergie et à l'origine d'une création de paires (23). Ce phénomène de désexcitation va être à l'origine de l'émission de positons qui va présenter un intérêt pour l'imagerie TEP (24).

La période radioactive du strontium-90 est d'environ 29 ans, et celle de l'yttrium-90 est de 64,10 heures (25).



[Figure 22] – 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 du β^- est de 0,9367 MeV. La pénétration maximale dans l'eau est de 1,14 cm et la pénétration moyenne dans les tissus est de 2,5 mm avec un maximum de 11 mm, contre 9 mètres dans l'air. Environ 94% du rayonnement est émis en 11 jours (26). 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. Par ailleurs, cette propriété limite les mesures de radioprotection (2).

Lors de l'interaction des particules β^- avec la matière, les électrons incidents peuvent interagir de deux façons soit :

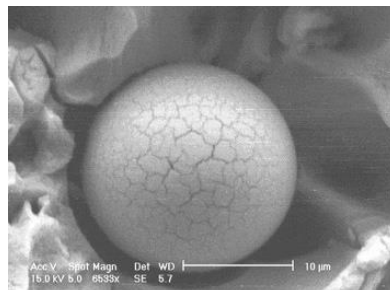
- directement avec un électron, on parle alors d'un phénomène d'excitation-ionisation. Ce phénomène est responsable du haut dépôt d'énergie qui est à l'origine de l'effet biologique,
- à distance de l'électron avec le champ magnétique du noyau. Cette interaction engendre un rayonnement de freinage (ou Bremsstrahlung) qui est à l'origine d'un faible dépôt d'énergie, rayon X, utilisé pour la détection.

L'yttrium-90 est l'un des principaux radionucléides utilisé 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.

2.2.3 Les caractéristiques techniques et dosimétriques

2.2.3.1 *Caractéristiques techniques*

Deux types de microsphères marquées à l'yttrium-90 stériles et biocompatibles sont donc actuellement disponibles sur le marché : des microsphères en résine (SIR-Spheres®) [Figure 23] et des microsphères en verre (TheraSphere®).



[Figure 23] - SIR-Spheres® au microscope électronique.

Comme présenté dans le [Tableau 4], les microsphères diffèrent sur de nombreux points techniques (20,21,27). Par exemple, la taille et le support sont différents ce qui a pour conséquence une gravité spécifique des microsphères plus importante pour TheraSphere® que pour SIR-Spheres®. En outre, une différence essentielle entre ces 2 types de microsphères est la plus forte activité (50 fois supérieure) associée à chaque microsphère en verre par rapport aux microsphères en résine (28).

| Paramètres | TheraSphere® | SIR-Spheres® |
|---|--|--|
| Fabricant | BTG, Canada | SIRTeX, Australie |
| Support | ⁹⁰ Y incorporé dans une matrice en verre | ⁹⁰ Y sur une surface en résine |
| Diamètre | 20-30 µm | 20-60 µm |
| Gravité spécifique | 3,6 g/dl | 1,6 g/dl |
| Activité par sphère (à l'étalonnage) | 2 500 Bq | 50 Bq |
| Activité spécifique | 0,013-0,153 GBq/mL | 0,6 GBq/mL |
| Nb de sphères/flacon | 1,2-8 millions | 40-80 millions |
| Format de dose | 6 formats de dose : (3 5 7 10 15 20 GBq) + doses personnalisées | 1 format de dose : (3 GBq± 10%) |
| Durée de vie | 12 jours à partir de la date de calibration | 24 heures à partir de la date de calibration |
| Conditionnement | Prêt à injecter (dispositif d'administration), configuration de dose standardisée | Eau stérile en flacon de 5 mL ; dose aliquotée à l'hôpital |
| Injection | Solution saline ; aucun agent de contraste utilisé ou nécessaire pendant la perfusion ; moins de charge rénale | Eau stérile ; avec contrôle angiographique pour l'évaluation de la stase ; arrêt de la perfusion si atteinte de la stase |
| Durée de l'injection | Rapide : ≤ 5 min | Lente : ≅ 20 minutes |

[Tableau 4] - Comparaison technique des 2 types de microsphères marquées à l'yttrium-90.

Par ailleurs, la fixation de l'yttrium-90 sur les microsphères est différente. Le laboratoire BTG incorpore de l'yttrium-89 dans la matrice de verre qui est converti en yttrium-90 par

bombardement de neutrons dans un réacteur nucléaire (29). A la différence, SIRTeX fixe l'isotope par des liaisons ioniques à la surface de la résine. Cette différence galénique pose la question du relargage de l'yttrium-90. 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. 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).

Les microsphères en résine ont une activité spécifique stable lors de la durée de conservation de 24h. En revanche, les microsphères en verre avec une durée de conservation maximale de 14 jours, leur activité spécifique peut varier. Selon *Walrand et al.* (31), il a été postulé qu'une distribution plus hétérogène des microsphères en verre conduisait à un profil de toxicité préférable mais qu'inversement une distribution plus homogène des microsphères en résine pouvait conduire à un profil d'efficacité préférable. Le groupe de la Northwestern University à Chicago a donc préconisé l'utilisation de microsphères en verre à durée de conservation prolongée (32).

Les caractéristiques des microsphères sont importantes à prendre en compte lors de l'analyse de la relation dose réponse. Actuellement, il n'est pas certain que l'effet anti-tumoral soit simplement un effet dû au rayonnement ou à la combinaison du rayonnement et de l'effet ischémique.

2.2.3.2 Caractéristiques dosimétriques

Les SIR-Spheres® sont conçues pour être utilisées jusqu'à 24 h après l'étalonnage et n'existent que sous un seul format de dose de 3 GBq +/- 10 %. A leur arrivée dans la radiopharmacie de l'établissement de santé, compte tenu de leur calibration, l'activité peut alors être plus importante, pour anticiper le jour de l'injection. 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®. Cela consiste, après remise en suspension des microsphères, à prélever un volume de microsphères dans le flacon initial, correspondant à l'activité prescrite, puis l'activité en yttrium-90 est ensuite mesurée à l'activimètre. Le volume est ensuite ajusté avec de l'eau pour préparation injectable (EPI) et la dose de traitement est conditionnée dans un flacon en V spécifique (26,33).

La spécialité TheraSphere® existe en 6 formats de doses listés [Tableau 4], ainsi que dans des formats de doses personnalisés. C'est un DM prêt à l'emploi directement utilisable après contrôle de l'activité livrée par la radiopharmacie (20).

De ce fait, l'exposition aux radiations sera alors plus importante pour le radiopharmacien en charge de la préparation des SIR-Spheres®. C'est pourquoi les doses absorbées par l'opérateur à la radiopharmacie à 1 cm (H_p^*10), à 70 μ m ($H_p^*0,07$) et aux extrémités sont plus importantes

que pour les TheraSphere®, et ce bien que l'activité manipulée puisse être plus importante pour ces dernières [Tableau 5] (34).

| | TheraSphere® | SIR-Spheres® |
|---|-------------------------|---------------------------|
| Dosimétrie opérationnelle Hp(10) | 2,1 +/- 0,9 µSv/patient | 5,7 +/- 3,5 µSv/patient |
| Dosimétrie opérationnelle Hp(0,07) | 4,3 +/- 3,6 µSv/patient | 11,2 +/- 9,8 µSv/patient |
| Extrémités | < 50 µSv/patient | 1533 +/- 1098 µSv/patient |

[Tableau 5] – Comparaison des caractéristiques dosimétriques relatives au radiopharmacien.

La différence d'activité par microsphères 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 microsphères en résine pour la même activité et donc un volume plus important pour SIR-Spheres®. Par conséquent, les SIR-Spheres® seront environ donc 50 fois plus emboligènes que les TheraSphere®, et le risque de reflux intrahépatique ou digestif est alors plus important.

Cette différence de vitesse d'injection des microsphères ramène au besoin d'adapter les modèles dosimétriques à chaque type de microsphère. 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 6]. 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 (34).

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

[Tableau 6] – Comparaison des caractéristiques dosimétriques relatives à l'administration des ⁹⁰Y-microsphères.

2.3 Les principales indications et la place de la SIRT dans la stratégie thérapeutique

Les tumeurs malignes du foie se distinguent en tumeurs primitives et tumeurs secondaires. Un cancer primitif se définit par un développement à partir de cellules du foie. Le foie peut également être le siège de métastases issues d'une tumeur située ailleurs dans l'organisme, il s'agira alors d'une tumeur hépatique secondaire (35).

Les indications revendiquées par les fabricants des ⁹⁰Y-microsphères sont les néoplasies hépatiques pour TheraSphere®, et les cancers du foie à un stade avancé et non opérable pour SIR-Spheres®. L'utilisation peut se faire aussi bien seule qu'en association avec les chimiothérapies disponibles (20,21,33). Les quatre indications majeures qui font l'objet du plus grand nombre de publications dans la littérature scientifique seront traitées. Il s'agit de deux tumeurs hépatiques primaires, le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome intrahépatique ainsi que deux tumeurs hépatiques secondaires, les métastases hépatiques du cancer colorectal et des tumeurs neuroendocrines (36,37). Présenter les indications des microsphères permet de mieux situer le contexte clinique de l'utilisation de la SIRT.

Les objectifs de traitement avec les microsphères chargées d'yttrium-90 sont variés. Le traitement peut être proposé dans l'attente de la transplantation (« bridging therapy »), afin de réduire la lésion tumorale pour rendre le patient éligible à la résection/transplantation hépatique (« downstaging »), dans le cadre d'une thérapie définitive ou afin d'atténuer la douleur.

L'enjeu actuel des microsphères marquées à l'yttrium-90 est de prouver que leur efficacité thérapeutique et leur tolérance sont supérieures aux lignes de traitements actuels ou que le coût et frais médicaux sont inférieurs aux autres thérapeutiques du marché, pour que leur utilisation puisse devenir pérenne dans le cadre des tumeurs hépatiques. L'impact économique est également à considérer, et le coût de la prise en charge thérapeutique par microsphères ne doit pas excéder ceux des alternatives thérapeutiques. Ce n'est qu'à partir de 2017 que les résultats des premiers essais de phase III ont été présentés dans les indications de carcinome hépatocellulaire (CHC) (38) et de métastases hépatiques de carcinomes colorectaux (CCRm) (39).

De nombreux essais cliniques internationaux ont lieu, et pour certains les centres français peuvent participer. Ces essais permettent d'évaluer l'efficacité et la tolérance ou de comparer différentes thérapies pour faire avancer la prise en charge des cancers hépatiques. Selon l'Institut du Cancer, 78 essais cliniques ont été recensés en France pour le cancer primitif du foie dont 20 sont en cours d'inclusion. Concernant les métastases hépatiques, 22 essais sont clos et 2 sont ouverts aux inclusions. Les résultats de ces essais cliniques apporteront des informations précieuses pour l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancers hépatiques.

2.3.1 Tumeurs hépatiques malignes primitives

Le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome sont les deux cancers primitifs du foie les plus fréquents et font l'objet de grand nombre de publications impliquant les microsphères marquées à l'yttrium-90.

2.3.1.1 *Carcinome hépatocellulaire*

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer primitif du foie le plus fréquent (80%) et se développe à partir des hépatocytes. C'est la 5^{ème} cause de cancer en termes d'incidence et la 3^{ème} cause de mortalité en termes de décès (40).

2.3.1.1.1 *Caractères généraux et épidémiologie*

Le CHC survient dans plus de 90% des cas dans le cadre d'une hépatopathie chronique sous-jacente. L'existence d'un terrain prédisposant a pu rendre possible la mise en place d'une surveillance des patients à risque dans l'objectif de découvrir le CHC à un stade précoce dont les caractéristiques permettent de proposer un traitement curatif. Il est possible de distinguer les CHC survenant sur cirrhose ou sans cirrhose.

Premièrement, le principal facteur prédisposant est la cirrhose hépatique qui est essentiellement à l'origine alcoolique ou virale (Hépatites C). La cirrhose peut être la résultante d'autres pathologies, c'est par exemple le cas de l'hémochromatose, de la cirrhose biliaire primitive et de la stéatose hépatique non alcoolique (NASH). Cette dernière traduit l'augmentation de l'incidence du surpoids dans la population, dans un contexte d'un syndrome dysmétabolique. Enfin, d'autres facteurs favorisent le développement de CHC, sans présence de cirrhose, c'est notamment le cas de l'hépatite B ainsi que des toxines alimentaires, telles que l'aflatoxine (35).

2.3.1.1.2 *Éléments nécessaires à la discussion thérapeutique*

- **Bilan d'extension tumorale**

L'alpha-foetoprotéine (AFP), est une glycoprotéine fabriquée par le foie. Elle est la principale protéine du sérum fœtal, mais est normalement absente chez l'adulte (< 20 ng/mL). C'est un marqueur tumoral, mais qui même à des taux supérieurs à 400 ng/mL, n'est pas suffisante pour poser un diagnostic de CHC, car sa présence peut être liée à des tumeurs germinales ou d'autres tumeurs digestives. De plus, l'AFP est normale dans 30% des cas de CHC. Néanmoins, son dosage présente un intérêt dans la surveillance des CHC producteurs déjà connus et traités (35).

De plus, l'imagerie TDM et/ou IRM permet de mettre en évidence les signes évocateurs de CHC. En temps artériel et précoce, le caractère hyper vasculaire des lésions tumorales est mis en évidence par un rehaussement au temps artériel et un *Wash out* au temps portal. L'IRM caractérise avec davantage de précision les lésions hépatiques par rapport au TDM (35).

- **Évaluation du foie non tumoral** :

En cas de cirrhose, la classification de Child-Pugh doit être réalisée afin d'évaluer la fonction hépatique (41). Cette classification est basée sur la présence ou non d'encéphalopathie, sur l'existence d'une ascite, la bilirubinémie, le taux de prothrombine et l'albuminémie [Tableau 7].

| Score de Child-Pugh | | | |
|-------------------------------|---------|-----------|-----------|
| | 1 point | 2 points | 3 points |
| Encéphalopathie | Absente | Confusion | Coma |
| Ascite | Absente | Minime | Abondante |
| Bilirubinémie (µmol/L) | < 35 | 35 à 50 | > 50 |
| Albuminémie (g/L) | > 35 | 28 à 35 | < 28 |
| TP (%) | > 50 | 40 à 50 | < 40 |

| Score | Classe |
|---------------|--------|
| Entre 5 et 6 | A |
| Entre 7 et 9 | B |
| Entre 10 à 15 | C |

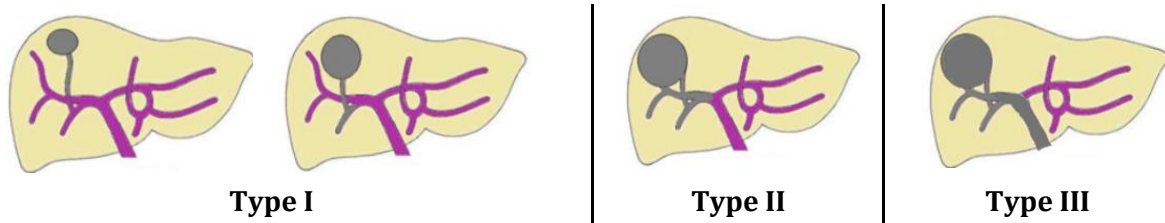
[Tableau 7] - Score de Child-Pugh - Évaluation pronostique du foie cirrhotique.

- **Classification de la TVP tumorale**

Le CHC a une prédisposition à envahir le système veineux porte provoquant ainsi une thrombose tumorale de la veine porte (TVP). La TVP tumorale est un facteur significatif de mauvais pronostic (42). En effet, sans traitement, le temps de survie médian des patients atteints de TVP tumorale est de 2,5 à 4 mois, comparativement à 10 à 24 mois pour les patients sans TVP tumorale (43). S'attaquer efficacement à l'invasion du thrombus tumoral de la veine porte peut améliorer les résultats du traitement du CHC. Dans les pays occidentaux, le sorafenib est la seule stratégie thérapeutique recommandée.

La classification de Cheng (44) permet de définir 3 types de TVP en fonction de l'étendue de la thrombose [Figure 24] :

- Type I : TVP tumorale impliquant les branches segmentaires ou sectorielles de la veine porte ou plus proximale,
- Type II : TVP tumorale avec atteinte de la branche (droite ou gauche) de la veine porte,
- Type III : Invasion du tronc principal de la veine porte.



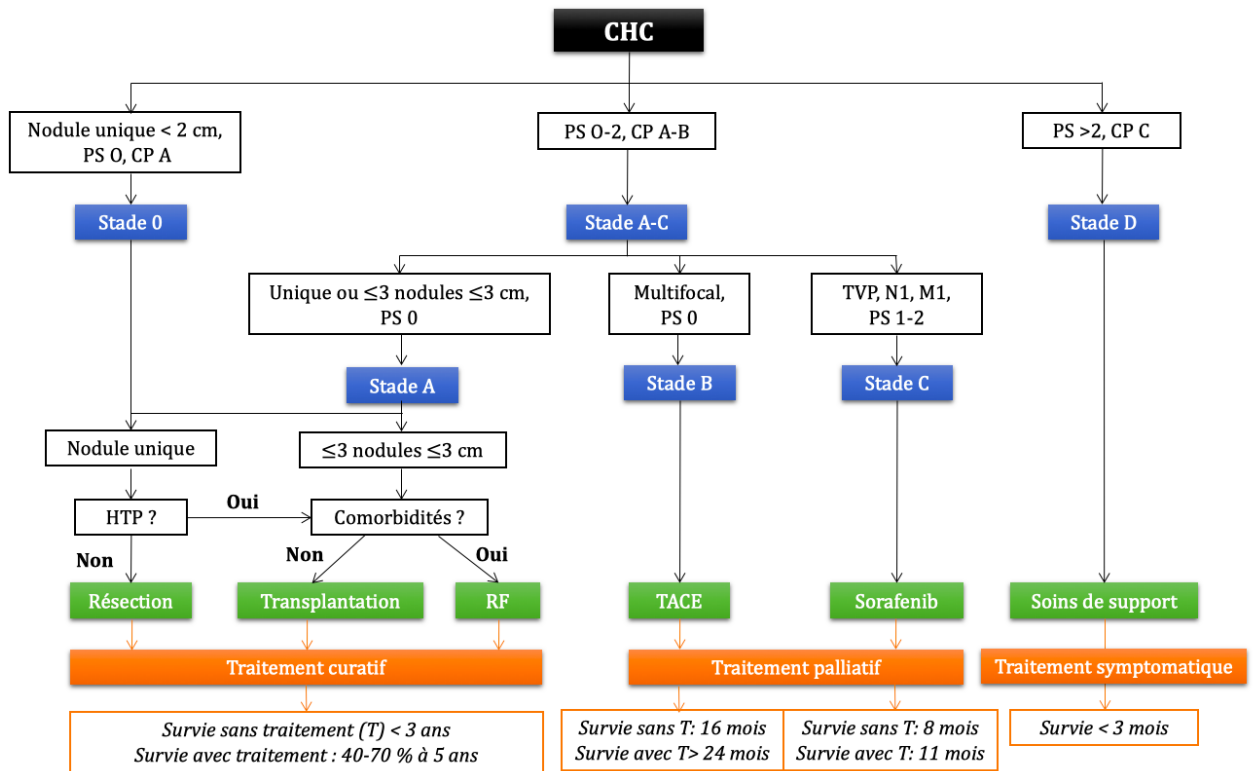
[Figure 24] – Représentation schématique des 3 types de TVP en fonction de l'étendue de la thrombose.

- **Classification pronostique BCLC du CHC**

Un diagnostic précoce et une thérapie agressive améliorent les résultats du traitement du CHC. Plusieurs options thérapeutiques, à la fois curatives et palliatives, sont disponibles pour les patients. Le choix est influencé par de nombreux facteurs, l'étendue de la tumeur et la gravité du dysfonctionnement hépatique sous-jacent. Une approche algorithmique est utile pour définir la stratégie thérapeutique à adopter dans la prise en charge des CHC. Le système de classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) est utilisé pour la planification du traitement et est utile pour prédire ses résultats (45). Cette classification divise les patients atteints de CHC en 5 catégories : très précoce (stade 0), précoce (stade A), intermédiaire (stade B), avancé (stade C) et terminal (stade D). Le système BCLC intègre :

- le stade de la tumeur évalué à partir du nombre et de la taille des nodules, de l'invasion vasculaire et de l'étendue du cancer (N1 : présence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux, M1 : présence de métastases à distance)
- la fonction hépatique évaluée à partir du score Child Pugh,
- l'état général du patient évalué à partir de l'ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, compris entre 0 et 5)) [Annexe I].

Cette classification recommande un traitement pour chaque groupe de patients en tenant compte également d'autres facteurs de risque, comme la présence d'une hypertension portale ou d'autres pathologies associées [Figure 25].



[Figure 25] – Système de classification BCLC pour la prise en charge du CHC

Légende : CHC : Carcinome Hépatocellulaire ; PS : Performance Status ; CP : Child-Pugh ; TVP : Thrombose Veineuse Portale ; HTP : Hypertension Portale ; N1 : Envahissement Ganglionnaire ; M1 : Métastases Viscérale ; RF : Radio-fréquence ; TACE : Chimioembolisation.

A noter que pour les stades A et B, tous les critères doivent être remplis. A la différence, seul un critère suffit pour les stades C et D.

Les CHC de stade intermédiaire (BCLC B), multifocaux mais sans extension vasculaire (TVP tumorale) ou extra-hépatique, ont un traitement par chimioembolisation (TACE) recommandé. Par contre, les CHC avancés, métastatiques ou avec invasion vasculaire (BCLC C) ont un traitement recommandé par sorafenib. La SIRT semble trouver sa place dans les BCLC B et C.

- **La classification pronostique CLIP**

La classification CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) a été réalisée à partir de l'analyse rétrospective de facteurs qui ont influencé la survie de patients atteints de CHC. L'analyse multivariée a permis de mettre en évidence des facteurs indépendants prédictifs de la survie qui sont le stade de Child-Pugh, l'AFP et la présence d'une TVP tumorale (46) [Tableau 8].

| Variables | 0 | 1 | 2 |
|----------------------|------------------------|----------------------------|-----------------|
| Child-Pugh | A | B | C |
| Morphologie tumorale | Nodule unique et < 50% | Nodules multiples et < 50% | Massif ou ≥ 50% |
| AFP (g/L) | < 400 | ≥ 400 | |
| Thrombose portale | Non | Oui | |

[Tableau 8] – Classification pronostique CLIP.

- **Les critères RECIST**

Les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) sont des critères d'évaluation de la réponse tumorale en imagerie et permettent de classer les patients en trois catégories principales (47):

- les patients ayant une réponse objective, complète ou partielle (CR et PR),
- les patients ayant une progression tumorale (PD),
- les patients n'ayant ni réponse ni progression, généralement appelés « SD », ou malade stable.

2.3.1.1.3 Place de la SIRT dans la stratégie thérapeutique

➤ **Traitements chirurgicaux :**

La transplantation est indiquée uniquement chez les patients atteints de CHC sur cirrhose. L'indication est consensuelle sur un CHC strictement localisé au foie, soit unique et mesurant de 2 à 5 cm de diamètre, soit sous forme de 2 ou 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose portale ; ce sont les critères de Milan. 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%. Néanmoins, la transplantation est soumise à de nombreuses contre-indications telles que l'âge avancé, l'état physiologique, les comorbidités, l'alcoolisme actif ainsi que le refus d'un traitement au long cours. En France, le CHC représente 30% des 1400 transplantations hépatiques réalisées chaque année. Par ailleurs, la pénurie de greffons limite ce recours et l'allongement du délai d'attente sur la liste pose la question d'un traitement d'attente afin de contrôler le risque de progression tumorale (48,49). Actuellement, les meilleurs résultats en termes de survie est la transplantation avec environ 75% de survie à 5 ans dans les bonnes indications.

Après la transplantation, la résection est la meilleure option. Cette technique est indiquée pour les CHC sur cirrhose chez des patients ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et sans signe d'hypertension portale. Par ailleurs, le volume du futur foie restant doit représenter au moins 40% du volume du foie total. Dans le cas d'une hépatectomie droite, celle-ci ne peut être réalisée que si une embolisation portale droite préalable a hypertrophié le foie gauche. Du fait de l'amélioration du bilan préopératoire, 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. Actuellement, le meilleur candidat à la résection présente un seul nodule de moins de 5 cm (48,49). En général la survie à 5 ans en cas de résection chirurgicale est de 20% du fait de l'apparition d'autres lésions de CHC sur le foie restant.

➤ **Traitements locorégionaux :**

La destruction percutanée est réalisée par radiofréquence et remplace l'alcoolisation anciennement utilisée. Cette méthode utilise un courant, induit par une sonde, qui engendre une nécrose tout en préservant le parenchyme non tumoral. Cette alternative à la chirurgie est une méthode simple et habituellement bien tolérée. Cette méthode est en concurrence avec la résection pour les tumeurs en faible nombre (moins de 3) et de petites tailles (moins de 3 cm). Elle est préférée lorsqu'il existe une hypertension portale notable ou que la fonction hépatique est limitée (score Child-Pugh B). Une destruction percutanée doit être proposée aux malades ne relevant pas d'une résection. De ce fait, les critères de choix entre la radiofréquence et la résection sont discutés lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (48,49).

La TACE repose sur la vascularisation hyper artérialisée des lésions de CHC, par opposition au parenchyme non tumoral. Elle consiste en l'association d'une chimiothérapie intra-artérielle (doxorubicine) et d'une embolisation artérielle, le plus souvent par gélatine résorbable ou par microparticules. L'ischémie tumorale ainsi provoquée par l'embolisation augmente le temps de contact de la chimiothérapie avec les cellules tumorales et potentialise la nécrose. En 2002, deux essais de phase III et deux méta-analyses ont rapporté une prolongation de survie (plus 20% de survie à 2 ans) chez les malades traités. Son effet est indéniable par rapport aux soins purement symptomatiques. L'indication consensuelle pour la CE est le « traitement palliatif de première ligne des CHC évolués (en pratique multinodulaires), en l'absence de métastases et d'anomalie significative du flux portal, chez les malades Child-Pugh A ou B7 » (48,49).

➤ **Traitement systémique**

Le sorafenib (Nexavar®) est une thérapie moléculaire ciblée administrée de façon systémique. C'est un agent anti-angiogénique qui inhibe la prolifération cellulaire. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de kinases, la vascular endothelial growth factor et la platelet-derived growth factor notamment, exprimée par certaines tumeurs malignes, dont les tumeurs hépatiques.

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 (50). Un groupe de patients recevait sorafenib alors que l'autre groupe recevait 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 *versus* 2,8 mois) chez les patients traités par sorafénib (Nexavar®). Cependant, ce médicament présente de nombreux effets indésirables (asthénie, hypertension artérielle, etc.) et des effets indésirables sévères ont été observés chez 8% des malades traités par sorafénib : diarrhée, syndrome mains-pieds, etc. La conduite du traitement n'est donc pas aisée avec un effet modeste, un coût important, de nombreux effets indésirables, et une perte de qualité de vie des patients traités. Mais le sorafénib est le seul et premier traitement systémique qui ait démontré un allongement significatif de la survie globale dans le CHC avancé. Dans la suite de cet essai, l'indication reconnue du Sorafénib dans le CHC par la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé en 2008 : « traitement palliatif du CHC non éligible pour un traitement spécifique (transplantation hépatique, résection chirurgicale, destruction percutanée, chimioembolisation), ou en récurrence après traitement spécifique, chez les malades en état général conservé ».

➤ **La SIRT est une nouvelle approche en cours d'évolution**

De nombreuses études non comparatives sur la SIRT dans le CHC ont été publiées. L'étude prospective monocentrique de Hilgard *et al.* (51) comprenait 108 patients. Le taux de réponse était de 16% selon les critères de la réponse tumorale en imagerie (RECIST). La survie sans progression (SSP) médian était de 10 mois et la survie globale médiane (SG) était de 16,4 mois. L'étude rétrospective multicentrique de Sangro *et al.* (52) comprenait 326 patients. La valeur médiane de la SG était globalement de 12,8 mois. Elle était de 24,4 mois pour les patients BCLC A, de 16,9 mois pour les patients BCLC B et de 10,0 mois pour les patients BCLC C. L'étude Salem *et al.* (53) est une étude monocentrique prospective portant sur 291 patients. Le taux de réponse était de 42%. La SSP médian était de 7,9 mois. La SG était différente selon la classification BCLC (BCLC A de 26 mois, BCLC B de 17,2 mois et BCLC C de 7,3 mois). Ces publications ont montré que la SIRT a des résultats similaires avec ceux de la TACE dans le CHC intermédiaire (BCLC B). De plus, la survie globale était comparable à celle du Sorafénib chez les patients atteints de CHC avancé.

Par ailleurs, différentes études ont comparé rétrospectivement les résultats de la TACE à la SIRT. La plupart de ces études ont un nombre de patients réduit. A la différence de l'étude de Salem *et al.* (54) est une étude rétrospective qui a comparé 123 patients traités par SIRT à 122 patients traités par la TACE. Les patients ayant bénéficiés de la SIRT ont présenté une SSP plus longue (médiane de 13,3 mois) par rapport à la TACE (médiane de 8,4 mois). La SG n'était statistiquement pas différente (médiane de 20,5 mois *versus* 17,4 mois). Cependant, une meilleure tolérance de la SIRT a été mise en évidence lors de cette étude. Par ailleurs, une autre étude a mis en évidence une meilleure qualité de vie après la SIRT comparativement à la TACE.

Une vaste étude monocentrique prospective a comparé les résultats de la SIRT (n=63) au sorafénib (n=73) dans le traitement du CHC à un stade avancé (BCLC B et C) (55). La SG n'était pas significativement différente (13,2 mois *versus* 11,2 mois pour le Sorafénib). Selon les critères

RECIST, le taux de réponse était bien supérieur pour la SIRT (62,5%) comparativement au sorafenib (9,4%). La SIRT était mieux tolérée que le sorafenib. De plus, deux patients post SIRT ont été transplantés à la suite d'une excellente réponse.

La SIRT est une thérapie intéressante lors de la présence d'une TVP et peut être utilisée en toute sécurité. Plusieurs études se sont intéressées aux patients atteints de CHC avec TVP. La SG, bien qu'inférieure par rapport à la population sans TVP, était comprise entre 10 et 18 mois sans toxicité supplémentaire. En outre, les résultats du sorafenib dans l'essai clinique SHARP de phase III ont montré que la SG n'était que de 8,3 mois pour les patients atteints de CHC avec TVP (50).

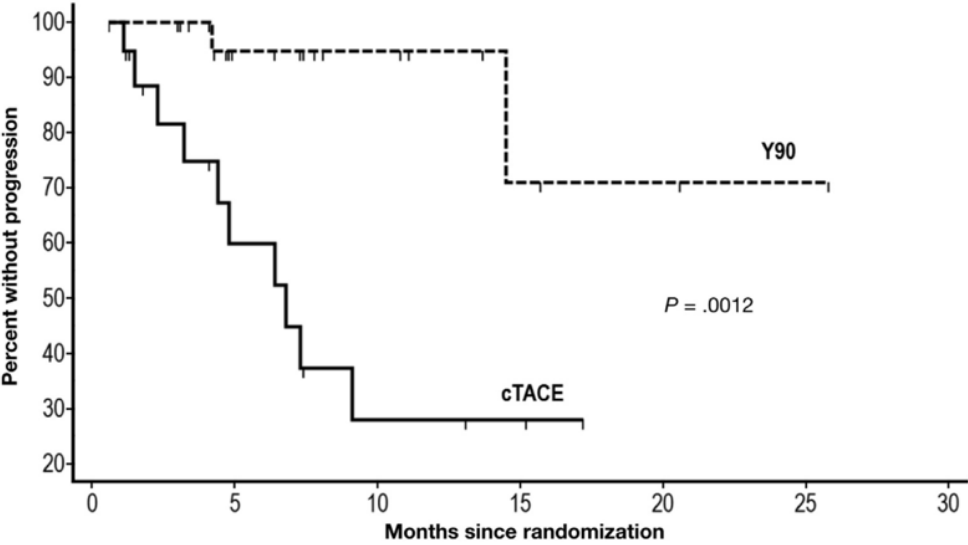
La SIRT a montré des résultats prometteurs dans d'autres situations cliniques. Tout d'abord, la segmentectomie par irradiation est une alternative intéressante chez les patients atteints d'une maladie focale ou limitée à 2 segments, non éligible à la résection chirurgicale ou à l'ablation par radiofréquence. Cette technique consiste à administrer une dose absorbée supérieure à 200 Gy au volume perfusé par cathétérisme sélectif ou hyper sélectif à l'aide de microsphères en verre. De ce fait, la nécrose ainsi induite va se limiter à une portion du foie limitée comprenant la tumeur tout en préservant le foie sain. Vouche *et al.* a utilisé ce ciblage sélectif chez des patients ayant une lésion unique de moins de 5 cm à l'aide de microsphères en verre marquées à l'yttrium-90. Les patients ont reçu une dose absorbée médiane de 242 Gy, le taux de réponse décrit était élevé (88%) et une SG médiane était de 53,4 mois. De plus, 32% des patients ont ensuite pu bénéficier d'une transplantation (59). Ensuite, la SIRT est également intéressante dans le cadre du « downstaging » (60) mais aussi chez les patients en attente de greffe afin de stabiliser la taille de la tumeur (61).

Une nouvelle application de la SIRT avant la résection chirurgicale est l'induction d'une hypertrophie du lobe controlatéral en traitant le lobe porteur du ou des lésions tumorale(s). Après l'embolisation de la veine porte, 17,5% des patients ne sont plus éligibles à la résection chirurgicale en raison de la progression tumorale. De plus, 4,8% des patients ont une induction par hypertrophie du futur foie restant insuffisante. L'induction de l'hypertrophie par la SIRT est similaire à celle induite par embolisation de la veine porte. Cependant, cette hypertrophie est plus longue à obtenir pour la SIRT. En effet, un degré d'hypertrophie d'environ 35% peut être obtenu en 3-4 mois (62). Par conséquent, la SIRT utilisée avant la résection à un effet double, hypertrophie et traitement de la tumeur, pouvant ainsi réduire le nombre d'abandons de la résection en raison de la progression de la maladie (63).

Des essais randomisés ont été débutés afin de prouver l'efficacité de la SIRT par rapport aux traitements actuels, le sorafenib (Nexavar®) et la chimioembolisation, notamment dans les situations palliatives. L'objectif est de déterminer le rôle et le positionnement des microsphères marquées à l'yttrium-90 dans le paradigme de traitement du CHC non résécable.

Une étude randomisée de phase II menée de 2009 à 2015, compare un groupe de patients recevant des TheraSphere® (n=24) à un groupe traité par TACE (n=21). Les patients atteints de CHC de stade BCLC A ou B avaient une survie sans progression de la tumeur significativement plus long que le groupe traité par TACE (> 26 mois *versus* 6,8 mois) [Figure 26]. Ainsi, la SIRT permet

un meilleur contrôle de la tumeur et pourrait réduire le nombre d'abandons des patients inscrits sur la liste d'attente pour les greffes.



[Figure 26] – Comparaison de la survie sans progression de la tumeur chez un groupe recevant des TheraSphere® et un groupe traité par TACE.

Actuellement, la plupart des essais prospectifs se focalisent sur le CHC avancé, BCLC C, en comparaison ou en association au sorafenib [Tableau 9].

| Acronyme | Nombre de patients | Population cible | Bras de traitement | Critère principal | Résultats |
|-----------------|--------------------|-------------------------------------|---|-------------------|-------------------------|
| SARAH | 467 | CHC non résecable BCLC stade B ou C | > SIR-Spheres® > Sorafenib | Survie globale | Présentée à l'EASL 2017 |
| SIRveNIB | 360 | CHC non résecable BCLC stade B ou C | > SIR-Spheres® > Sorafenib | Survie globale | Présentée à l'ASCO 2017 |
| SORAMIC | 430 (attendus) | CHC non résecable BCLC stade B ou C | > SIR-Spheres® puis Sorafenib > Sorafenib seul | Survie globale | 2019 ? |
| STOP-HCC | 400 (attendus) | CHC non résecable BCLC stade B ou C | > TheraSphere® puis Sorafenib > Sorafenib seul | Survie globale | 2019 ? |
| YES | 360 (attendus) | CHC avec thrombose veineuse porte | > TheraSphere® > Sorafenib seul | Survie globale | Arrêt prématuré |

[Tableau 9] – Les principaux essais de radioembolisation en phase III prospectif dans le CHC.

Les TheraSphere® ont donné lieu à deux essais cliniques randomisés de phase III, YES-P et STOP-HCC, dont le critère principal était la survie globale.

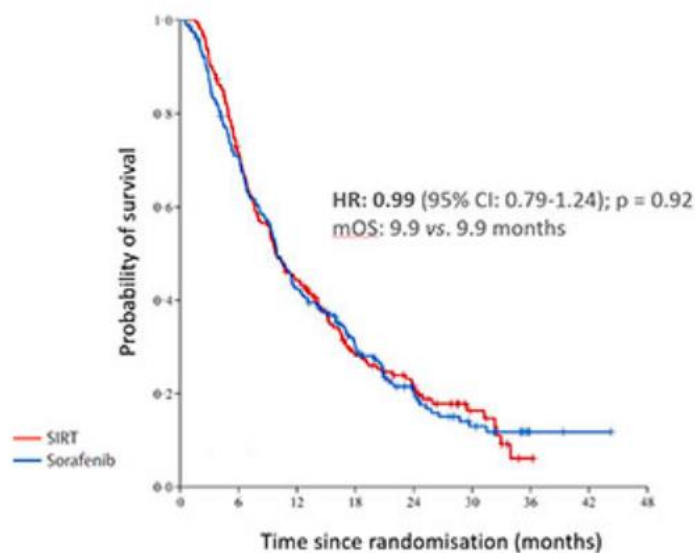
L'objectif de l'essai **STOP-CHC** était d'évaluer l'efficacité de la SIRT à l'aide de microsphères en verre marquées à l'yttrium-90 associée à une chimiothérapie standard, chez des patients atteints de CHC non résecables. Un bras recevait des microsphères en verre marquées à l'yttrium-90 avant le début du traitement de référence par sorafenib contre un bras recevant le sorafenib seul. Les résultats sont attendus pour 2019 (64).

L'étude **YES-P** a ciblé son recrutement sur les patients atteints de CHC avec thrombose veineuse portale (TVP). L'objectif était de comparer l'efficacité de la radioembolisation par des microsphères en verre marquées à l'yttrium-90 *versus* le Sorafenib dans cette population ciblée.

Les SIR-Spheres® sont eu cœurs de 4 essais randomisés de phase III dont le caractère principal est la survie globale.

L'étude française **SARAH** (SorAfenib *versus* Radioembolization in Advanced Hepatocellular carcinoma), lancée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris en décembre 2011, cherche à comparer l'efficacité et la tolérance de SIR-Spheres® à la chimiothérapie systémique avec sorafenib. C'est un essai de phase III, prospectif, multicentrique, ouvert et randomisé effectué chez des patients ayant un CHC non résecable. Un groupe de patients recevait des microsphères en résine marquées à l'yttrium-90 (n= 174) contre un groupe recevant du

sorafénib (n=206). La survie globale par rapport au sorafénib n'était pas significativement différente (9,9 versus 9,9 mois) [Figure 27]. Cependant, les SIR-Spheres® réduisaient la fréquence et la gravité des effets indésirables et maintenaient une meilleure qualité de vie par rapport au traitement standard (65).



[Figure 27] – Survie globale chez les patients ayant reçu des microsphères de résine SIR-Spheres Y-90 ou du sorafénib conformément au protocole SARAH.

Par ailleurs, l'Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group (AHCC) a mis en place l'essai multicentrique prospectif et randomisé, **SIRveNIB**, dont l'objectif est également de comparer les SIR-Spheres® au sorafénib chez des patients atteints de CHC non résécables, mais cette fois-ci dans la population de l'Asie pacifique et lancé en 2010. Cette étude asiatique n'a pas montré d'amélioration significative de la survie globale par rapport au traitement de standard du sorafénib (66).

Ces deux grandes études randomisées, SARAH et SIRveNIB, ont fait l'objet d'une méta-analyse prospective qui a combiné l'ensemble des résultats au cours de l'étude **VESPRO** (66). Les deux études se sont basées sur des plans de recherche similaires afin de comparer l'efficacité et la tolérance des microsphères en résine marquées à l'yttrium-90 et du sorafénib. Au total, plus de 800 patients ont été recrutés et la combinaison des résultats a permis d'augmenter la puissance diagnostique pour permettre des analyses plus solides. Cette méta-analyse a montré qu'il n'y avait pas d'amélioration significative de la survie globale. Cependant, le traitement par les SIR-Spheres® a été nettement mieux toléré avec une réduction significative de la fréquence et de la gravité des effets indésirables.

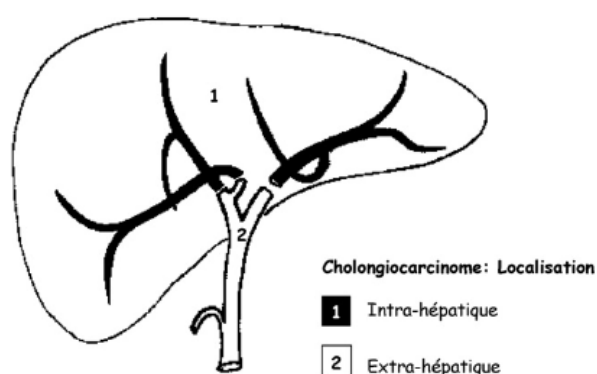
Enfin, l'étude **SORAMIC** est la première étude à comparer l'efficacité et la tolérance de la combinaison du sorafénib et des microsphères en résine marquées à l'yttrium-90 par rapport au sorafénib seul pour le traitement du CHC non résécable en situation palliative. L'étude a débuté en 2010 et a inclus plus de 420 patients. Les résultats devraient être publiés en 2019.

Plusieurs aspects peuvent expliquer la négativité des essais cliniques. Principalement, les populations incluses étaient hétérogènes et les essais ne se focalisaient pas sur les situations à bénéfice probable (TVP) et se concentraient principalement sur les patients en situation palliative ayant déjà reçue plusieurs lignes de traitements. Les différentes étapes du traitement par microsphères étaient hétérogènes d'un centre à l'autre, aussi bien pour le shunt, la détermination de l'activité à injecter en allant jusqu'à l'injection des microsphères au patient. Par ailleurs, il n'y avait pas actuellement d'étude dosimétrique publiées vérifiant la dose reçue à la tumeur et au foie sain.

L'essai prospectif **TARGET** (TheraSphere Advanced dosimetry Retrospective Global study Evaluation in Hepatocellular Carcinoma Treatment) repose sur le concept de l'analyse avancée de la dosimétrie (68). Cette étude consiste à administrer des microsphères marquées à l'yttrium-90 dans le CHC avec des tumeurs bien définies de 5 cm maximum avec ou sans TVP. Les objectifs sont d'évaluer la précision et la reproductibilité de la dosimétrie dans plusieurs centres et de recueillir des données cliniques pour générer des modèles prédictifs, corrélant la dose absorbée aux effets indésirables spécifiques de la SIRT et à la réponse objective afin de développer une dosimétrie bicompartimentale. Le critère principal est la dose moyenne absorbée par les tissus sains à partir de la TEMP/TDM au ^{99m}Tc -MAA.

2.3.1.2 Cholangiocarcinome intra-hépatique

Le cholangiocarcinome est le second cancer primitif du foie, en termes de fréquence, après le CHC. Il se développe aux dépens des cellules biliaires, les cholangiocytes, qui tapissent la paroi des voies biliaires. Il est possible de distinguer deux types de cholangiocarcinome selon la localisation de l'atteinte de ces voies biliaires c'est-à-dire le réseau de tubes minces qui acheminent la bile du foie vers l'intestin grêle [Figure 28]. Le cholangiocarcinome intra-hépatique (CCIH) prend naissance dans les voies biliaires intra-hépatiques. Le cholangiocarcinome extra-hépatique se développe au niveau de la voie biliaire extra-hépatique. Par la suite, seul le CCIH sera abordé (69).



[Figure 28] – Schéma représentant la localisation intra-hépatique du cholangiocarcinome.

2.3.1.2.1 *Caractères généraux et épidémiologie*

Les cholangiocarcinomes sont des tumeurs rares avec une incidence d'environ 2000 nouveaux cas par an en France. Ce sont des tumeurs de mauvais pronostic. En effet, en situation curative la survie à 5 ans n'est que de 30 à 40%. Le CCIH représente seulement 6 % des cancers primitifs du foie. L'âge moyen d'apparition se situe généralement après 65 ans avec une légère prépondérance masculine. La présence d'une maladie chronique du foie, notamment les hépatites chroniques d'origine virale (VHB et VHC) et plus largement la cirrhose, sont des facteurs de risque d'apparition des CCIH. Néanmoins, la maladie peut se développer en l'absence de tout facteur de risque identifié et sur un foie histologiquement sain (69).

2.3.1.2.2 *Éléments nécessaires à la discussion thérapeutique*

Les CCIH ont une classification TNM spécifique qui est différente pour les autres cancers biliaires [Tableau 10] (70). Le système de classification des tumeurs est défini selon trois critères qualifiant l'évolution de la maladie : T = taille de la tumeur primaire N = atteinte éventuelle des ganglions lymphatiques (« Nodes » en anglais) et M = présence éventuelle de métastases.

| Extension | | M ₀ | | M ₁ |
|-----------------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | N ₀ | N ₁ | |
| T_{is} | <i>In situ</i> (carcinome intraductal) | 0 | - | - |
| T₁ | Tumeur solitaire sans invasion vasculaire | I | | |
| T_{2a} | Tumeur solitaire avec invasion vasculaire | II | | |
| T_{2b} | Tumeurs multiples | | IV _A | IV _B |
| T₃ | Péritoine viscéral (perforation) Organes extra-hépatiques adjacents | III | | |
| T₄ | Péri-ductale | IV _A | | |

[Tableau 10] – Classification TNM des cholangiocarcinomes intrahépatiques.

T : tumeur primitive (TX : non évaluable ; T0 non décelable)

N : métastases ganglionnaires régionales (NX : non évaluables ; N0 : absence ; N1/N2 : présence)

M : métastases à distance (M0 : absence ; M1 : présence ; MX : abandonné)

En imagerie, l'IRM hépatique avec séquences biliaires permet de réaliser un bilan d'extension hépatique afin de visualiser l'atteinte des voies biliaires. La TDM est l'examen de référence pour le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique.

Par ailleurs, aucun marqueur tumoral n'est spécifique du cholangiocarcinome. Cependant, la carbohydre antigène 19,9 (CA 19,9) malgré une performance diagnostic peu satisfaisante (sensibilité et spécificité de 80%) mais est utilisée dans le cadre de la surveillance en complément de l'imagerie.

2.3.1.2.3 Place de la SIRT dans la stratégie thérapeutique

La chirurgie carcinologique est le seul traitement à visée curative actuellement validé. 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 10-40% des cas à 5 ans, et la tumeur n'est résécable que dans 35% des cas (70). Dans certains cas particuliers, une transplantation hépatique peut être proposée.

Pour les patients diagnostiqués à un stade plus avancé de la maladie, la chimiothérapie conventionnelle associant classiquement la gemcitabine à un sel de platine (cisplatine ou oxaliplatine) reste l'option thérapeutique initiale. L'objectif est d'améliorer la survie globale mais également de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie ou les symptômes (ictère, prurit, douleur) (71).

En situation palliative, le drainage biliaire peut s'avérer indispensable pour traiter un ictère et est efficace sur le prurit. C'est une procédure qui consiste à insérer un cathéter dans le

foie afin de drainer la bile, sans avoir recours à la chirurgie. De plus, il rallonge la survie des patients (70).

Actuellement, les traitements des CCIH non résécables sont limités, la SIRT avec des microsphères marquées à l'yttrium-90 offre une alternative de traitement intéressante. Devant la rareté du CCIH, une publication de 2015 a analysé 12 études comprenant au total 298 patients (72). Cette dernière montre une SG de 15,5 mois comparable à celle des patients traités par chimiothérapie et/ou chimioembolisation. De plus, la réponse tumorale évaluée sur des critères radiologiques a montré une réponse partielle chez 28% des patients et une stabilisation de la maladie chez 58% des patients à 3 mois. Par ailleurs, 7 patients ont pu bénéficier d'une résection chirurgicale à la suite de la SIRT. Dans les suites de cette publication, la société Européenne d'Oncologie Médicale a annoncé en octobre 2016 que la radiothérapie interne sélective par microsphères marquées à l'yttrium-90 représente une option pour le traitement du CCIH inopérable, habituellement après une chimiothérapie de 1^{ère} intention (73).

L'étude prospective de Bourien *et al.* (74), publiée en 2018, a étudié rétrospectivement 64 patients atteints de CCIH et traités par des microsphères en verre. La SSP et la SG étaient respectivement de 7,6 et de 16,4 mois. Par ailleurs 12 patients ont été opérés suite à la SIRT. Une évaluation dosimétrique a également été réalisée et a montré que la SG était significativement plus élevée chez les patients recevant une dose délivrée à la tumeur supérieure à 260 Gy.

MispheC est un essai de phase 2 multicentrique en ouvert. Cette étude a consisté en l'inclusion prospective d'un groupe unique de patients atteints de CCIH non résécable (localisation hépatique seule ou extra hépatique limitée) dans 7 centres. L'objectif de cet essai est d'évaluer l'efficacité de TheraSphere® associée à une chimiothérapie systémique par Cisplatine-Gemcitabine (CIS-GEM) (75). Quarante-et-un patients ont été inclus dans l'étude. Le taux de réponse est favorable par rapport à la chimiothérapie seule. Une part importante de patients a pu être rendue opérable (22%).

En parallèle, SIRCCA (Selective Internal Radiation Therapy in Cholangiocarcinoma) est un essai international, randomisé et multicentrique, débuté à la fin de l'année 2016. L'objectif de cet essai est d'évaluer l'effet de l'ajout d'une radiothérapie interne par SIR-Spheres® à la chimiothérapie standard CIS-GEM, par rapport à la chimiothérapie CIS-GEM seule (73).

La plupart des patients atteints de CCIH sont diagnostiqués le plus souvent à un stade avancé. De ce fait, initialement ces patients sont rarement éligibles à une résection chirurgicale qui est la seule modalité thérapeutique potentiellement curative. En outre, même si une faible proportion de ces patients devient éligible à une chirurgie au décours de la SIRT, cette thérapie représente une alternative encourageante dans le CCIH non résécable.

2.3.2 Tumeurs hépatiques malignes secondaires

Les métastases hépatiques sont la pathologie maligne du foie la plus fréquente en raison de sa vascularisation et de ses fonctions. Le foie est la cible de nombreuses métastases provenant

de tumeurs primitives de nature histologique extrêmement variée (35). La plupart des métastases hépatiques sont observées dans les cas de cancers gastro-intestinaux. Des lésions métastatiques sont également observées dans les cancers du poumon, du sein, de la thyroïde, du rein et du pancréas. L'un des moyens des plus connus et les plus efficaces de traiter les métastases est la résection chirurgicale (35). Cependant, les lésions sont souvent inopérables. Les métastases hépatiques du cancer colorectal et des tumeurs neuroendocrines du tube digestif font actuellement l'objet d'un plus grand nombre de publication.

2.3.2.1 Métastases hépatiques du cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) est la deuxième cause de cancer la plus répandue dans le monde (76). Il se développe dans 60 à 80% des cas à partir d'un polype adénomateux. Dans la plupart des cas, le CCR prend naissance à partir des glandes de Lieberkühn qui tapissent l'intérieur de la paroi du côlon et du rectum. Cette forme de cancer est appelée adénocarcinome et représente 95% des cas (35).

2.3.2.1.1 Caractères généraux et épidémiologie

La survie globale à 5 ans des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) est de 11% et la principale cause de décès est l'insuffisance hépatique due aux métastases (77). Près d'un tiers des patients atteints de CCR ont une métastase hépatique au moment du diagnostic. La moitié des patients restant développent des métastases au cours de l'évolution de la maladie (78). Par ailleurs, malgré les taux de survie élevés atteints par la chirurgie, environ 70% des patients développent une récurrence en 3 ans (79).

Les progrès récents en matière de chimiothérapie conventionnelle et l'introduction de thérapies ciblées ont permis l'amélioration de la survie globale. Cependant, les métastases hépatiques non résécables restent une cause importante de mortalité et de morbidité.

2.3.2.1.2 Éléments nécessaires à la discussion thérapeutique

La classification du CCR est cruciale pour le choix du traitement et l'estimation du taux de survie. Elle repose sur la classification TNM/AJCC 7^{ème} édition (American Joint Committee on cancer) [Annexe II]. La présence de métastases hépatiques fait classer le patient en M1 du TNM et au stade IV de l'AJCC (80).

Une recherche de la mutation RAS est également requise en cas de métastases pour connaître le type de chimiothérapie utilisable. En effet, la prescription d'anti-EGFR n'est possible que si le gène KRAS ou RAS est sauvage. Par ailleurs, le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) a un intérêt pronostique dans les situations métastatiques (80).

2.3.2.1.3 Place de la SIRT dans la stratégie thérapeutique

Pour le stade IV métastatique, la prise en charge sera discutée en RCP, au cas par cas. Le traitement standard du CCRm comprend différents schémas de chimiothérapies, avec ou sans thérapie ciblée, et des procédures chirurgicales pour les métastases résécables. Le patient sera en situation palliative si la résection n'est pas envisageable (80).

La résection des lésions hépatiques est le seul traitement curatif. Par ailleurs, sa faisabilité dépend de nombreux facteurs tels que la présence de métastases extra-hépatique, le nombre, l'emplacement et la taille des tumeurs. De ce fait, seulement 19% des patients peuvent être éligibles à la résection chirurgicale (81).

Dans le cadre du traitement des métastases du CCR, les protocoles chimiothérapeutiques utilisés en première intention sont FOLFOX (Acide folinique – 5-fluorouracile (5FU) – Oxaliplatine) et FOLFIRI (Acide folinique – 5FU – Irinotecan). Ces protocoles peuvent être associés avec un anticorps monoclonal (bevacizumab, Avastin®). La durée des cures est de 2 jours en perfusion continue avec un intervalle de 14 jours entre les cures. Concernant les médicaments cytotoxiques utilisés dans les protocoles, le 5-fluorouracile (5FU) est le médicament standard dans les protocoles de chimiothérapie du CCR. C'est un analogue des bases pyrimidique. Il s'incorpore dans l'ADN et l'ARN à la place des nucléotides naturels. Il est injecté avec de l'acide folinique pour augmenter sa concentration plasmatique. L'oxaliplatine est un sel de platine et un agent alkylant. Il forme des liaisons covalentes avec l'ADN. De plus, l'irinotecan est un inhibiteur de la topoisomérase I, enzyme qui intervient dans la réparation de l'ADN.

La thérapie ciblée à partir d'anticorps monoclonaux est réservée au stade métastatique. Cette thérapie provoque une diminution de la croissance tumorale. Le bevacizumab (Avastin®), anticorps monoclonal anti-VEGF, n'est utilisé qu'en association dans le cadre d'un protocole. Le cetuximab (Erbix®) et le panitumumab (Vectibix®) sont des anticorps anti-EGFR et sont utilisés en monothérapie.

Comme pour les indications précédentes, la SIRT est en cours d'évolution dans les CCRm. Cette technique cherche notamment sa place dans deux situations thérapeutiques. La première se trouve en situation néo adjuvante afin d'obtenir un downstaging important des lésions hépatiques et ainsi faciliter une résection chirurgicale (62). La seconde situation est palliative et vise à augmenter la survie dans le cas d'une maladie chimio réfractaire. En effet, la Société européenne d'oncologie médicale reconnaît que pour les patients avec des métastases hépatiques limitées et non résécables et échouant aux chimiothérapies disponibles, les microsphères en résine peuvent limiter le délai de progression de la tumeur (82). De plus, en l'absence de traitement, les patients atteints de métastases hépatiques chimio réfractaires ont une survie médiane de seulement 5-7 mois (83-85).

Une revue systématique des études cliniques portant sur 979 patients a été publiée en 2014 (86). Les patients ont reçu plusieurs lignes de chimiothérapie, avec une médiane de 3, avant la SIRT. Après le traitement par microsphères, la valeur moyenne rapportée des patients présentant une réponse radiologique complète, une réponse partielle et une maladie stable était

de 0%, 31% et 40,5% respectivement. La SSP était de 9 mois et la SG était de 12 mois. Cependant, les populations incluses sont très hétérogènes en ce qui concerne notamment les traitements antérieurs ainsi que les profils des patients. Les résultats apparaissent évidemment meilleurs lorsque les patients ont peu de ligne de traitement et lorsque les patients avec métastases extra-hépatiques étaient inclus.

En 2010, un essai randomisé de phase III, a évalué la SIRT chez des patients avec des métastases hépatiques dans le cas de cancers colorectaux en échappement (n=46). Les patients recevaient alors soit du 5FU intraveineux seul, soit en association avec la SIRT. La SSP était significativement différente, avec 2,1 mois dans le bras 5FU contre 5,5 mois dans le bras 5FU + SIRT. Cependant, il n'y a pas été constaté de différence significative sur la SG (7,3 mois *versus* 10,0 mois). Par ailleurs, la tolérance à la SIRT était excellente. Toutefois, cette étude a été menée à une époque précédant l'utilisation des thérapies ciblées (87).

| Acronyme | Nombre de patients | Population cible | Bras de traitement | Critère principal | Résultats |
|------------------------|----------------------------|--|--|-------------------------|-----------|
| EPOCH | Inclusion terminée en 2018 | CCRM en 2 ^{ème} ligne de traitement | > TheraSphere® puis FOLFOX ou FOLFIRI /> FOLFOX ou FOLFIRI | Survie sans progression | En cours |
| SIRFLOX | 530 | CCRM en 1 ^{ère} ligne de traitement | > SIR-Spheres® + mFOLFOX6± bevacizumab /mFOLFOX6± bevacizumab | Survie globale | 2016 |
| FOXFIRE | 364 | CCRM en 1 ^{ère} ligne de traitement | > SIR-Spheres® + OxMdG /OxMdG | Survie globale | 2017 |
| FOXFIRE Globale | 209 | CCRM en 1 ^{ère} ligne de traitement | > SIR-Spheres® + mFOLFOX6± bevacizumab /mFOLFOX6± bevacizumab | Survie globale | 2017 |

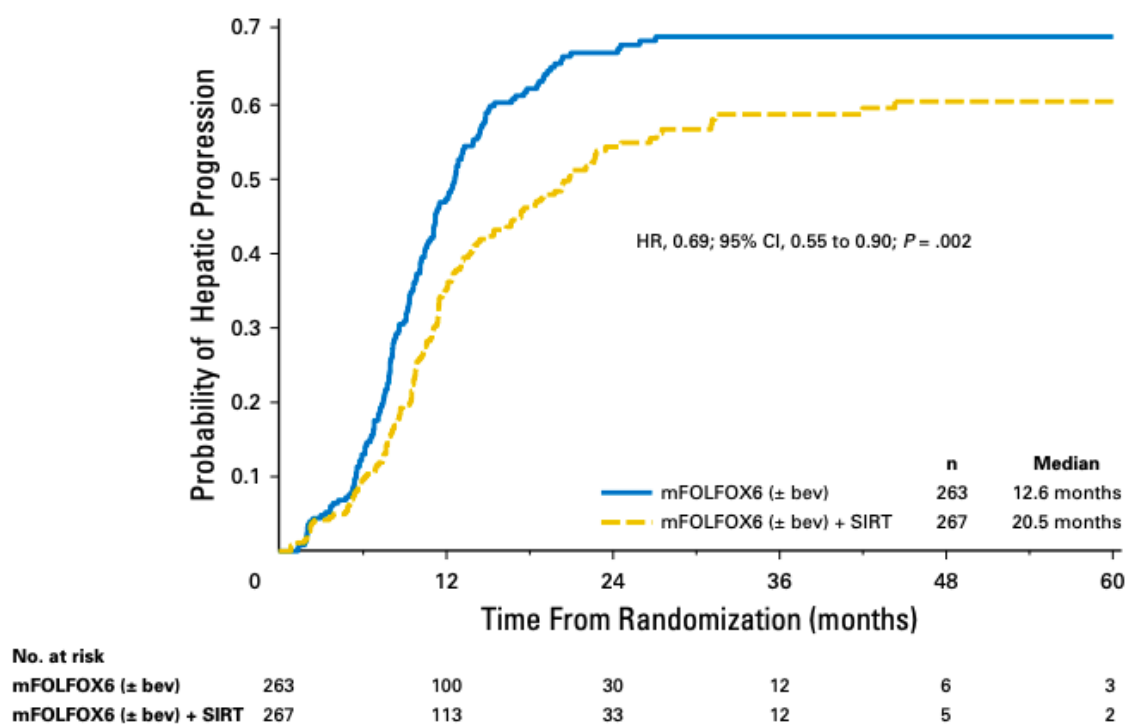
[Tableau 11] – Les principaux essais de phase III randomisé dans le CCRM.

Abréviations : OxMdG : Oxaliplatine + Modified De Gramont 5FU/Acide folinique ; mFOLFOX6 : protocole FOLFOX modifié.

Les essais cliniques randomisés utilisant les microsphères en résine, SIRFLOX, FOXFIRE et FOXFIRE Global, évaluent l'ajout de la SIRT aux traitements de chimiothérapie de première intention chez des patients en 1^{ère} ligne de traitement. C'est après un échec de première ligne que l'essai EPOCH a randomisé les patients entre chimiothérapie de deuxième intention avec ou sans la SIRT (microsphères en verre).

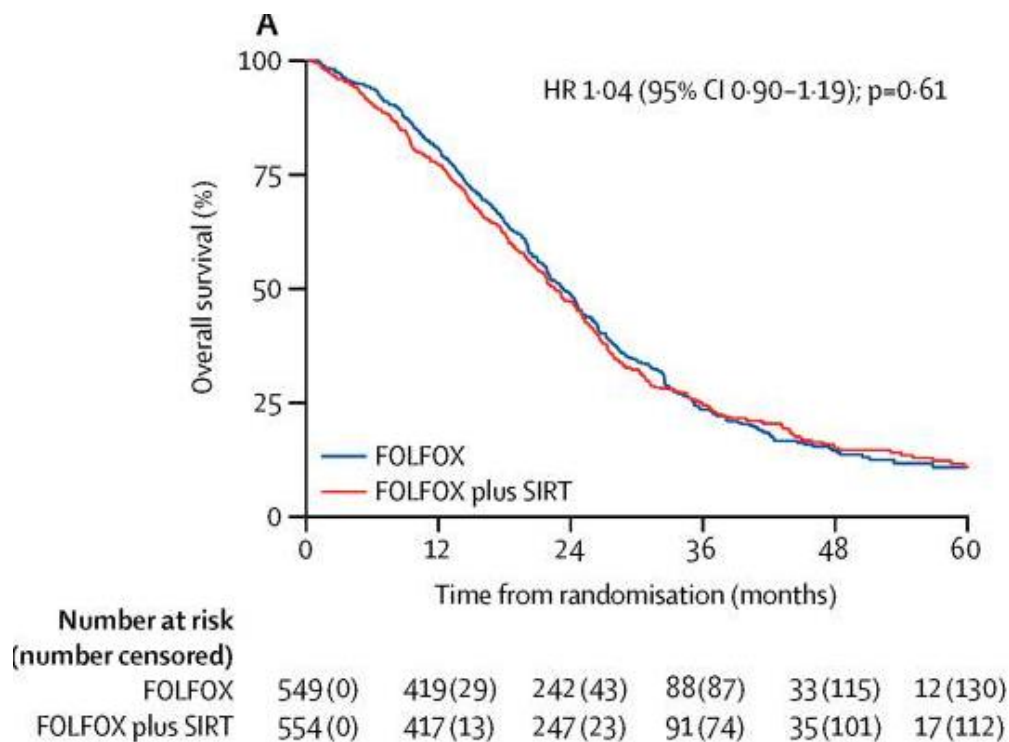
L'étude **SIRFLOX** représente le plus grand essai randomisé multicentrique et publié chez les patients atteints de CCR métastatiques au foie (n=530). Cette étude cherche à évaluer

l'efficacité et la tolérance de l'association de SIR-Spheres® à un protocole de chimiothérapie, mFOLFOX6 (± bevacizumab), comparée à mFOLFOX6 (± bevacizumab) seul. C'est un essai prospectif de phase III, multicentrique, ouvert et randomisé effectué chez les patients atteints de CCR, principalement ou uniquement métastatique dans le foie, et non résecable. La survie globale de 10,2 mois pour les patients recevant le mFOLFOX6 (± bevacizumab) seul contre 10,7 mois pour les patients recevant SIR-Spheres® + mFOLFOX6 (± bevacizumab) n'était pas significativement différente. Cependant, la survie globale sans progression au niveau hépatique s'est révélée significativement différente (12,6 mois *versus* 20,5 mois) [Figure 29]. C'est le contrôle de la maladie sur le long terme, qui semble prometteur, car le cancer colorectal métastaté finit par causer le décès du patient en raison des métastases hépatiques non opérables (39).



[Figure 29] – Diminution du risque de progression de la tumeur dans le foie dans le groupe SIR-Spheres® + mFOLFOX6 (± bevacizumab) par rapport au groupe mFOLFOX6 (± bevacizumab) seul.

Les résultats des études **FOXFIRE** et **FOXFIRE Global** ont également été publiés (88). Ces 2 études ainsi que SIRFLOX présentent un design similaire et une analyse combinée a pu être réalisée. Le critère principal était la SG, qui n'a pas été atteinte malgré l'amélioration significative et importante de la SSP intra-hépatique [Figure 30]. En effet, malgré un contrôle de la maladie hépatique par la SIRT, l'effet sur la maladie systémique n'a pas été suffisant pour améliorer le pronostic de ces patients.



[Figure 30] – Différence non significative de la survie globale lors de l'analyse combinée des études SIRFLOX, FOXFIRE et FOXFIRE Global.

L'étude **EPOCH** est un essai clinique ouvert, prospectif, multicentrique, randomisé de phase III évaluant la SIRT avec des microsphères en verre chez des patients atteints de CCR métastatique au foie et après échec de la chimiothérapie de première ligne. L'objectif est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ajout de TheraSphere® chez des patients devant recevoir une chimiothérapie de deuxième intention à base d'oxalipaline ou d'irinotécan (89).

2.3.2.1 *Métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines du tube digestif*

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont susceptibles de se développer en tout point de l'organisme et sont caractérisées par leur capacité à sécréter des hormones. Ces sécrétions sont à l'origine de nombreuses manifestations cliniques. Toutes les TNE ne produisent pas d'hormones. Les tumeurs de l'intestin grêle sont les plus fréquentes, suivies par le colon et le pancréas (35).

Les tumeurs neuroendocrines digestives (TNED) sont un groupe de tumeurs hétérogènes avec des caractéristiques fonctionnelles et morphologiques communes. Elles peuvent être aussi bien différenciées que peu différenciées. Les TNED différenciées sont d'évolution lente alors que les TNED peu différenciées sont agressives avec une évolution rapide. Les dernières avancées thérapeutiques ont permis l'amélioration du pronostic des patients (90).

2.3.2.1.1 *Caractères généraux et épidémiologie*

Les TNED sont des tumeurs rares et représentent 1% des cas de tumeurs digestives. 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 %) (35). Ces tumeurs sont rares avec une incidence d'environ 0,8/10 000. Une augmentation de l'incidence des TNED a été constatée ces dernières années. Par ailleurs, plus de la moitié des TNED sont diagnostiquées au stade métastatique principalement au niveau hépatique. De plus, la prévalence des formes métastatiques ne cesse d'augmenter avec l'allongement de la survie des patients. Le degré de différenciation, le grade histologique et le stade sont les principaux facteurs du pronostiques (91).

2.3.2.1.2 *Éléments nécessaires à la discussion thérapeutique*

La classification des TNED repose sur la différenciation morphologique et le grade histologique. Le grade histologique évalue les capacités prolifératives des cellules tumorales. Il est fondé sur la combinaison de l'index mitotique et de l'index Ki-67. La classification établie par l'OMS en 2010 définit 4 catégories : deux pour les tumeurs bien différenciées, G1 et G2, une pour les carcinomes neuroendocriniens de morphologie peu différenciée et une pour les tumeurs mixtes. Par ailleurs, une évolution de cette classification a été proposée en 2017 pour les TNE pancréatiques et sera probablement étendue à l'ensemble des TNED. La principale modification concerne l'introduction d'une 3^{ème} catégorie de TNED bien différenciée, les TNE G3 [Tableau 12] (92).

Le réseau TENpath (Réseau national d'expertise pour le diagnostic anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines de l'adulte, familiales et sporadiques) a été mis en place afin de rectifier ou de confirmer la classification qui est primordiale dans le choix du traitement (92).

| Classification OMS 2017 | Classification OMS 2010 |
|---|---|
| Tumeur neuroendocrine G1 Morphologie bien différenciée Index mitotique < 2 et index Ki-67 ≤ 3% | Les critères de diagnostic ont été légèrement modifiés par rapport à la classification OMS 2010 ; le grade G1 est défini par un index Ki-67 strictement inférieur à 3 % et non plus ≤ 2 % |
| Tumeur neuroendocrine G2 Morphologie bien différenciée Index mitotique : 2-20 et/ou index Ki-67 : 3-20% | Les critères de diagnostic n'ont pas été modifiés par rapport à la classification OMS 2010 |
| Tumeur neuroendocrine G3 Morphologie bien différenciée Index mitotique > 20 et/ou index Ki-67 >20% | Cette catégorie n'existait pas dans la classification OMS 2010 |
| Carcinome neuroendocrine Morphologie peu différenciée Type à grandes cellules Type à petites cellules Index mitotique > 20 et/ou index Ki-67 > 20% | Les critères de diagnostic n'ont pas été modifiés par rapport à la classification OMS 2010 |
| Tumeur mixte neuroendocrine-non neuroendocrine (Mixed Neuroendocrine non neuroendocrine Neoplasm, MiNEN) | La terminologie a été modifiée par rapport à la classification OMS 2010, où le terme utilisé était celui de tumeur mixte adénoneuroendocrine (MANEC) |

[Tableau 12] – Correspondance entre la classification de l'OMS de 2010 et sa version réactualisée pour les TNE pancréatiques de 2017.

Concernant le bilan d'extension, l'endoscopie est primordiale dans la prise en charge des TEND intestinales. Par ailleurs, les avancés de la médecine nucléaire ont permis l'amélioration du bilan d'extension avec la TEP au ⁶⁸Ga-DOTATOC. Ce médicament radiopharmaceutique, qui remplace progressivement l'¹¹¹In-Octreoscan® en scintigraphie, est utilisé pour vérifier si les patients atteints de TNED bien différenciée surexpriment les récepteurs à la somatostatine. Dans ce cas, le patient est éligible à la RIV au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera®). L'imagerie conventionnelle, TDM et IRM, est également utilisée dans le bilan d'extension. Actuellement, il n'existe pas de biomarqueur pronostique ou prédictif validé pour les TNED (90).

2.3.2.1.3 *Place de la SIRT dans la stratégie thérapeutique*

C'est lors de la RCP RENATEN (REseau National de prise en charge des Tumeurs neuroendocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires) que la stratégie thérapeutique est discutée. La prise en charge des TNED s'est complexifiée, suite à l'amélioration des traitements chirurgicaux et radiologiques interventionnels (embolisations hépatiques, destruction percutanée...) mais aussi suite à l'apparition de nouveaux traitements (everolimus, RIV et la SIRT). Des essais thérapeutiques sont nécessaires afin d'évaluer les différentes stratégies thérapeutiques disponibles.

Seuls les traitements des métastases hépatiques liées aux TNED seront abordés ici. 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 non résécables, plusieurs solutions existent, elles varient selon le type de métastases et leur degré de différenciation. Les analogues de la somatostatine avec l'octreotide peuvent être utilisés. Pour réduire la masse tumorale, la chimiothérapie conventionnelle est proposée. Des thérapies ciblées (everolimus, sunitinib) peuvent être utilisées si la chimiothérapie est contre-indiquée et que le but n'est pas la réduction tumorale. Des produits radiopharmaceutiques, le Lutathera® et les microsphères marquées à l'yttrium-90, peuvent être également des solutions proposées (90).

La place de la SIRT dans le traitement des métastases hépatiques liées au TNED est encore à définir, les premiers résultats semblent intéressants et méritent d'être précisés, notamment par des essais cliniques.

Une étude américaine menée sur 148 patients atteints de TNED traités par SIR-Spheres® a été publiée en 2007 (93). Cette étude a montré une excellente tolérance et un taux de réponse partielle de 60,5% et 2,7% de réponses complètes. La médiane de survie était de 70 mois. Une étude australienne a inclus 36 patients de 2006 à 2015 atteints de TNE avec métastases hépatiques non résécables (94). Les patients ont été traités par des microsphères marquées à l'yttrium-90 en verre ou en résine. Le taux de réponse globale était de 86% à 3 mois après le traitement et la médiane de survie était de 41 mois.

Une revue de la littérature publiée en 2018 a inclus 870 patients atteints de métastases hépatiques non résécables dans le but d'évaluer la place de la SIRT dans cette indication (95). Le taux de contrôle médian était de 86% à 3 mois. La médiane de survie des patients traités par des microsphères en résine et en verre était respectivement de 27,6 et de 31,7 mois. Ainsi, cette analyse indique bien que la SIRT peut être utilisée comme thérapie alternative pour les métastases hépatiques non résécables des TNE avec un taux de survie et une réponse tumorale améliorée. Des essais cliniques randomisés restent cependant nécessaires afin de positionner cette thérapie innovante dans la stratégie thérapeutique actuelle.

2.3.3 L'état actuel

Du fait de son statut de DMIA, les processus d'autorisation de mise sur le marché sont différents de celles des médicaments. L'utilisation des microsphères en verre ou en résine est autorisée en France dans le cadre des tumeurs hépatiques secondaires ou primitives. Cette autorisation ne s'appuie pas sur des essais cliniques de phase III comme pour les médicaments. En revanche, le remboursement des traitements est obtenu lorsque le DM a démontré son bénéfice par rapport aux thérapeutiques standards dans le cadre d'essais randomisés. Un DM remboursé est inscrit sur la Liste des Produits et prestations remboursables (LPPR) par la sécurité sociale.

Actuellement, la spécialité SIR-Spheres® a obtenu le remboursement dans une seule indication. Selon l'avis de la CNEDiMTS (Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé) du 24 mars 2015 (46), les SIR-Spheres® ont un service attendu (SA) jugé suffisant en raison de l'intérêt thérapeutique dans les métastases hépatiques du CCRm en échappement thérapeutique et de l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie. Le remboursement a été obtenu en février 2017 (97) et est possible dans l'indication suivante : « Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique ». De plus, les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :

- état général conservé (Score ECOG ou performance status ≤ 2)
- envahissement hépatique < 25%
- absence de lésion extra hépatique
- en échappement ou intolérants à toutes les chimiothérapies et thérapies ciblées indiquées disponibles, y compris orales. De plus, la progression sous chimiothérapie doit être documentée.

Par ailleurs, la prise en charge des SIR-Spheres® dans le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire s'annonce imminente. Selon l'avis de la CNEDiMTS du 6 novembre 2018 (98), le SA a été jugé suffisant avec un ASA de niveau IV dans les CHC de stade BCLC B/C, sans occlusion complète du tronc porte, chez les patients ayant un état général conservé (score ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et qui ne sont pas éligibles ou en échec au sorafénib.

En outre, la spécialité TheraSphere® a obtenu son remboursement dans le traitement palliatif de carcinome hépatocellulaire, de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé (score ECOG 0-1), une fonction hépatique conservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib (99). Dans cette indication, les microsphères en verre marquées à l'yttrium-90 offrent un SA suffisant et une amélioration du Service Attendu de niveau IV par rapport au traitement symptomatique adapté selon l'avis de la CNEDiMTS du 20 février 2018 (100).

Comme décrit précédemment, la SIRT est une alternative intéressante dans de nombreuses autres indications. Notamment, le CHC en attente de transplantation ou en downstaging (ou déclassement) vers la transplantation ou a résection, le cholangiocarcinome unifocal non résécable particulièrement en intention de downstaging. Par conséquent, les

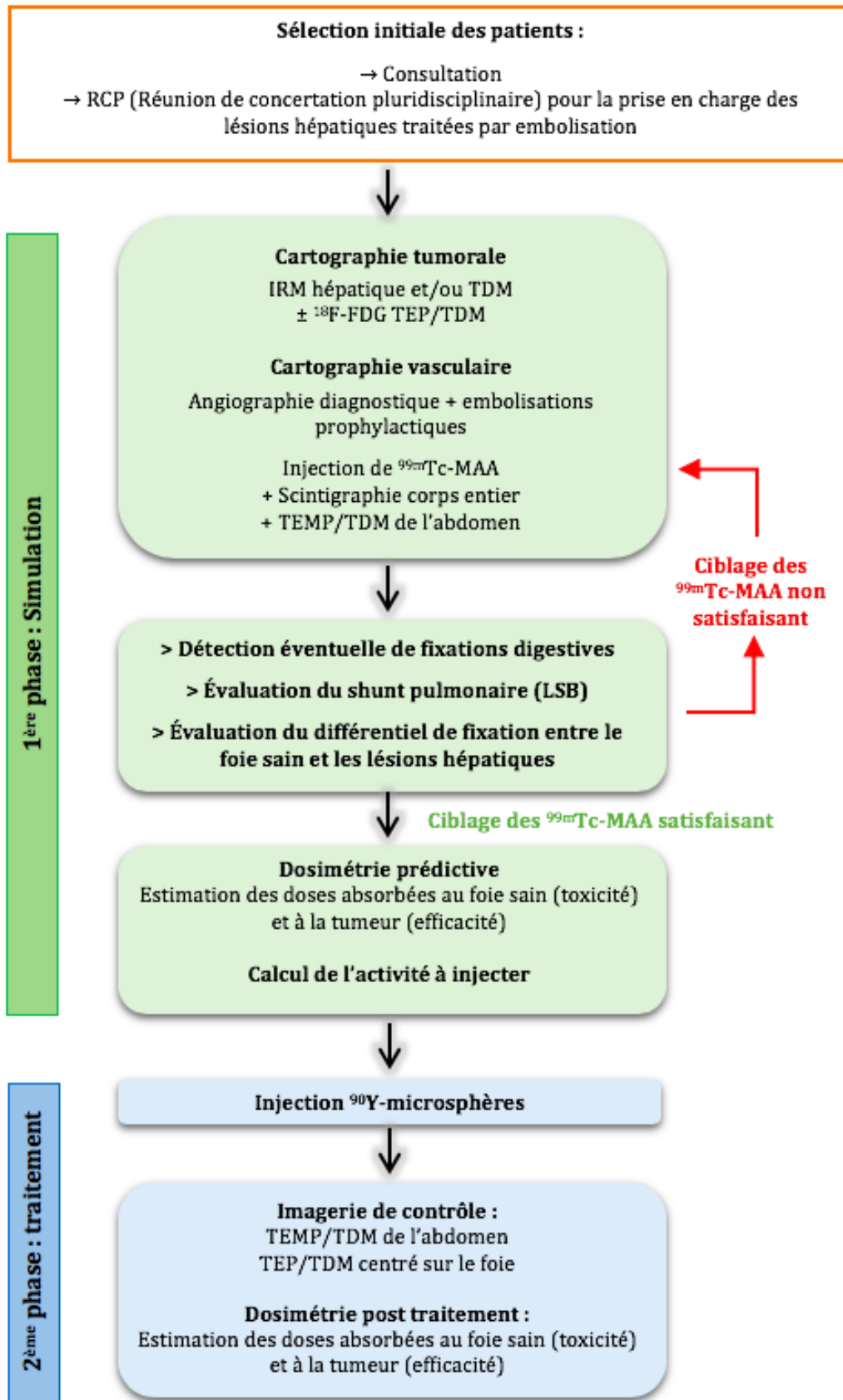
publications des résultats des essais randomisés dans ces indications devraient conduire à une évolution de la prise en charge.

2.4 Les principales étapes du traitement

La radiothérapie interne sélective des tumeurs hépatiques est une thérapie innovante dont l'approche pluridisciplinaire est importante à considérer. La sélection des patients est le principal critère de réussite de cette thérapie.

La [Figure 31] représente les différentes étapes du traitement, de la RCP au traitement. La SIRT nécessite une simulation qui est toujours effectuée avant l'injection des microsphères. Cela consiste en deux procédures obligatoires et complémentaires : l'angiographie diagnostique et l'injection de macroagregats d'albumine humaine marqués au technétium-99 métastable (^{99m}Tc -MAA). L'évaluation dosimétrique pré-thérapeutique à partir de la TEMP/TDM présente l'avantage d'être aisément disponible avant l'injection des microsphères et permet également d'influencer directement le traitement. Une à deux semaines plus tard, la seconde phase correspond à l'injection par ^{90}Y -microsphères à proprement parler. L'évaluation dosimétrique post-thérapeutique permet ainsi de vérifier la concordance entre la phase pré et post-traitement mais aussi de prédire la survenue d'effets indésirables et de vérifier que les objectifs dosimétriques sont bien atteints.

La SIRT est une procédure qui peut être répétée chez un patient en cas de progression secondaire d'une lésion ayant bien répondu initialement ou en cas d'apparition de nouvelles lésions à distance.



[Figure 31] – Algorithme de présentation des différentes étapes d'un traitement par SIRT.

2.4.1 Approche pluridisciplinaire

L'approche pluridisciplinaire est ici fondamentale, devant la complexité de la mise en œuvre, pour améliorer l'efficacité et optimiser la sécurité. En effet, cela implique la collaboration étroite entre les cliniciens, radiologues interventionnels, médecins nucléaires, radiopharmaciens et radiophysiciens. Ils se regroupent au CHU de Bordeaux lors de RCP permettant une évaluation globale des risques et des bénéfices pour le patient à partir des données cliniques, biologiques et d'imageries disponibles. La RCP vise aussi à définir l'organisation du traitement et de son suivi (101).

Le clinicien (hépatogastro-entérologues, oncologues, chirurgiens) est à l'initiative de la sélection initiale des « bons candidats » mais aussi le garant de la prise en charge globale du patient.

Le radiologue interventionnel affine la sélection des candidats en vérifiant si l'angiographie et le traitement sont réalisables. Pour ce faire, il réalise une cartographie artérielle, sélectionne la position optimale du cathéter, injecte les macroagrégats d'albumine humaine radiomarqués et participe à l'injection des microsphères. Pour une expérience initiale, les cas difficiles sont à éviter : pathologies artérielles (sténose, occlusion), patients avec fragilité artérielle (thérapies intra-artérielles multiples).

Le médecin nucléaire réalise la sélection finale des candidats à partir du calcul du shunt pulmonaire et de la recherche d'éventuelles localisations extra-hépatiques. L'injection des microsphères et les responsabilités de ce geste sont partagées avec le radiologue interventionnel. Il analyse la qualité de l'injection à partir de la scintigraphie post-thérapeutique afin de vérifier le ciblage tumoral et la recherche de fixation extra-hépatique.

Le médecin nucléaire et radiophysicien réalisent des études dosimétriques et le calcul de l'activité à délivrer. Ils s'assurent également de la gestion du risque de contamination et des déchets.

Le radiopharmacien intervient également pour valider la prescription, commander les microsphères au fabricant, les préparer à l'injection et gérer la traçabilité relative aux dispositifs médicaux implantables onéreux hors GHS et aux médicaments dérivés du sang (MDS).

2.4.2 Sélection des patients

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). La décision d'opter pour la SIRT est prise après discussion pluridisciplinaire des praticiens impliqués dans la prise en charge du patient lors de RCP. Tout d'abord, un patient pourra être éligible à un traitement par la radiothérapie interne sélective aux microsphères marquées à l'yttrium-90 s'il répond à un bilan pré-thérapeutique conforme afin de diminuer les risques de toxicité et d'améliorer les probabilités de bénéfice.

Ce bilan va inclure les antécédents du patient ainsi que les traitements, les anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires notamment sont réévalués. L'examen clinique comporte l'évaluation de l'état général du patient, la recherche de signes de décompensation

hépatocellulaire et la mesure des pouls fémoraux ainsi que le poids. L'évaluation de la fonction hépatique avec notamment le dosage d'un marqueur tumoral, des transaminases, phosphatases alcalines, γ -glutamyl-transférase (GT), de la bilirubine libre et conjuguée, et de l'albumine. Un bilan hématologique est également réalisé comportant notamment : numération formule sanguine (NFS), plaquettes, ionogramme et taux de prothrombine (TP). Par ailleurs, la détermination du stade clinique est également importante (BCLC, Child-Pugh) ainsi que le score de performance (ECOG) pour évaluer la capacité du patient à supporter la thérapie.

Une imagerie récente est réalisée, par TDM hépatique, thorax abdomen pelvis, ou IRM à contraste améliorée, afin d'établir une cartographie anatomique précise des lésions tumorales et d'étudier en phase artérielle le chemin à emprunter jusqu'à la lésion. Ces images doivent être réalisées moins d'un mois avant l'injection des microsphères.

Une TEP/TDM après injection de ^{18}F -FDG peut se révéler nécessaire notamment pour les métastases, cholangiocarcinomes et les carcinomes hépatocellulaires avec une TVP. La TEP va également permettre d'évaluer l'extension locale de la tumeur hépatique en termes de nombre, taille et localisation des lésions ainsi que l'intensité de fixation. La recherche d'autres foyers hyper-métaboliques extra-hépatiques pourra être réalisée dans l'objectif d'évaluer la pertinence d'un traitement local (20,26,33,37).

Le [Tableau 13] regroupe les indications, contre-indications relatives et absolues liées à la SIRT (37).

| Indications | Contre-indications relatives | Contre-indications absolues |
|---|---|--|
| Patient ne pouvant être éligible à la résection chirurgicale, transplantation hépatique ou Radiofréquence | Thrombose veineuse porte de la branche principale | Hypertension portale importante ou non traitée |
| Patient non éligible ou réfractaire aux alternatives chimiothérapeutiques | Anomalies des conduits biliaires | Espérance de vie < 3 mois |
| Score de performance (ECOG) ≤ 2 | Taux de filtration glomérulaire < 35 mL/min | Hépatite active |
| Child-Pugh $\leq B7$ | Bilirubine > 34,2 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) | Fixation extra-hépatiques sur simulation ne pouvant être corrigée |
| Maladie exclusivement hépatique ou à prédominance hépatique | Plaquettes < 60.10 ⁹ /L Leucocytes < 2.10 ⁹ /L | Shunt pulmonaire non acceptable (Dose pulmonaire > 30 Gy ou 50 Gy en dose cumulée) |
| Indications pré-opératoires | INR > 1,5 | |

[Tableau 13] – Indications, contre-indications relatives et absolues à la SIRT.

Il est important de renouveler le bilan biologique juste avant la thérapie puisque le parcours du patient avant le traitement peut être prolongé et l'évolution du cancer hépatique peut rapidement progresser.

Une fonction hépatique conservée est primordiale. En pratique, les patients avec un score de Child-Pugh supérieur à 7 sont exclus voire une limitation prudente aux patients avec un Child-Pugh A sera envisagée. La présence de TVP n'est pas considérée comme une contre-indication contrairement à la TACE. Du fait de leur petite taille, de l'ordre du micromètre, les microsphères ont un très faible effet emboligène. Dans le cadre de la TVP, la SIRT est donc sûre et peut parfois conduire à une revascularisation complète de la veine porte (63). Contrairement à d'autres modalités de traitement, l'âge ne constitue pas une contre-indication et n'impacte pas négativement le pronostic (103). Par ailleurs, une résection hépatique préalable ne constitue pas non plus une contre-indication (37).

Certaines indications sont à éviter afin de tirer au mieux un bénéfice de cette thérapie. En effet, un envahissement hépatique majeur (>50% du foie en cas de cirrhose, > 70% du foie sans cirrhose) pourrait conduire à un risque de toxicité hépatique trop important. De plus, les patients avec une maladie extra-hépatique significative ne semblent pas tirer bénéfice de la SIRT (37).

2.4.3 Simulation (1^{ère} phase du traitement)

Lors de cette 1^{ère} phase de traitement, le radiologue interventionnel réalise une cartographie artérielle, aussi appelée angiographie diagnostique, afin d'identifier les artères digestives émergentes issues de l'artère hépatique et de sélectionner la meilleure position du cathéter pour le ciblage tumoral. Immédiatement après les ^{99m}Tc-MAA sont injectés. La scintigraphie aux ^{99m}Tc-MAA permet l'évaluation du shunt pulmonaire et du ciblage tumoral mais participe également à l'identification d'un éventuel shunt digestif et à l'évaluation dosimétrique. C'est à partir de cette évaluation que la prescription de l'activité nécessaire au traitement de la tumeur pourra être réalisée (20,26,33).

2.4.3.1 Préparation des ^{99m}Tc-MAA

Les macroagrégats d'albumine humaine marqués au technétium-99m (^{99m}Tc-MAA) sont un MRP à usage diagnostique (LyoMAA®, Pulmocis®) qui vont permettre de réaliser une scintigraphie de perfusion hépatique pré-traitement. Les MAA présentent une forme géométrique et une taille similaire à celles des microsphères, ce qui permet d'appréhender la biodistribution des microsphères lors de la phase de traitement.

La préparation de ^{99m}Tc-MAA a lieu au sein de la salle de préparation de la radiopharmacie. La préparation et le contrôle qualité sont réalisés selon les modes opératoires définis selon le RCP et validés par le radiopharmacien ainsi que dans le respect des règles d'hygiène et de radioprotection. L'activité nécessaire à la réalisation du shunt est située entre 150

et 200 MBq diluée dans 5 mL. La seringue ainsi préparée va être conduite au bloc d'imagerie interventionnel.

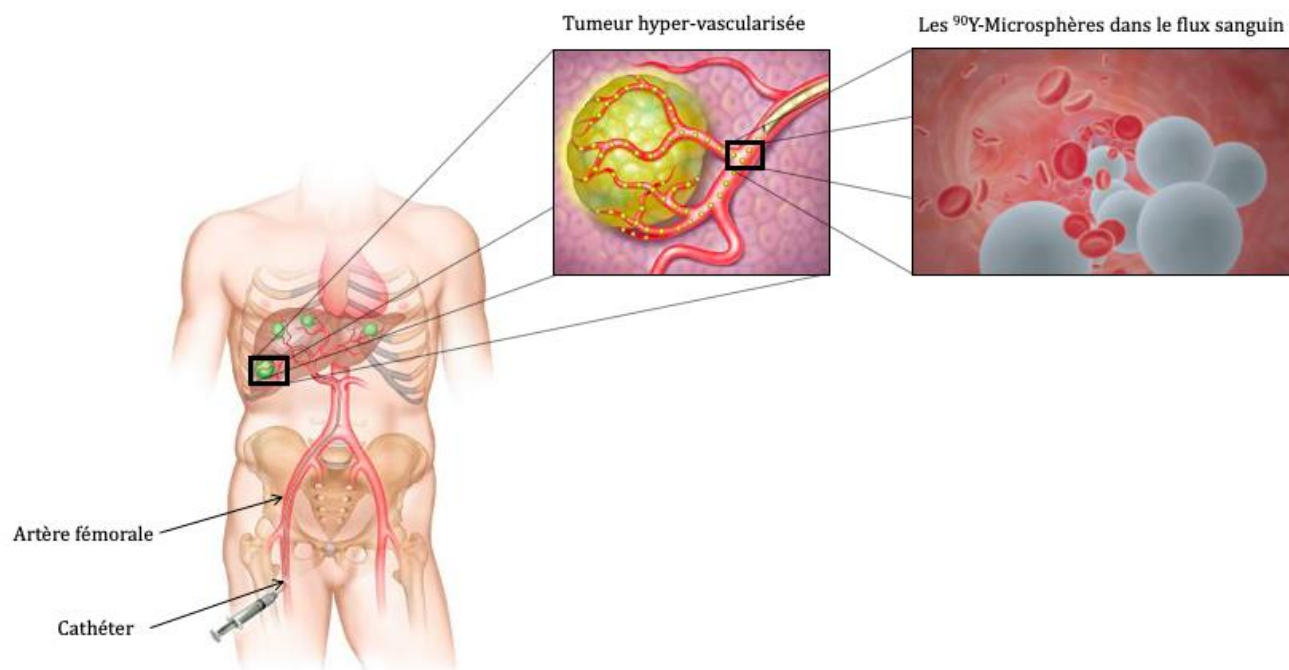
La prescription du MRP est faite sur 2 supports différents. Comme pour tous les MRP, les ^{99m}Tc -MAA font l'objet d'une prescription sur un logiciel de traçabilité informatique. Les ^{99m}Tc -MAA sont aussi des MRP dérivés du sang, ils font donc l'objet d'une traçabilité spécifique, de leur prescription jusqu'à leur administration, selon la réglementation relative aux médicaments dérivés du sang.

2.4.3.2 Artériographie diagnostique avec injection de ^{99m}Tc -MAA

L'angiographie diagnostique a lieu au bloc d'imagerie interventionnelle. Cette salle est agréée pour les radioéléments, zone à risque 3 en matière d'asepsie (zone à risques infectieux modérés) et classée ISO 7 (équivalente bloc opératoire).

2.4.3.2.1 Artériographie diagnostique

La vascularisation hépatique peut présenter d'importantes variations anatomiques d'un patient à l'autre et leur identification correcte est essentielle car elles peuvent augmenter le risque de localisations extra-hépatiques (104). Une angiographie diagnostique est réalisée en vue de cartographier la vascularisation hépatique du patient [Figure 32]. Cette étape est cruciale afin de repérer les vaisseaux participant à la vascularisation tumorale et de déterminer la meilleure stratégie d'injection entre un traitement foie total ou plus sélectif au niveau lobaire ou segmentaire. 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 par sonde et le produit de contraste est injecté afin d'observer la cartographie artérielle. L'objectif est de trouver le site d'injection adapté pour le traitement mais également d'identifier d'éventuelles artères pouvant conduire à une exposition extra-hépatique. Le Cone-beam computed tomography (CBCT) est une nouvelle procédure qui peut être exécutée pendant l'angiographie pour aider à l'identification de la vascularisation digestive ainsi qu'à l'évaluation du tissu perfusé et du ciblage de la tumeur. Le choix du site d'injection est posé en collaboration entre le radiologue interventionnel et le médecin nucléaire (37).



[Figure 32] – Positionnement du cathéter dans l'artère fémorale jusque dans l'artère hépatique.

Lorsque ces artères extra-hépatiques sont identifiées, le radiologue procède à leur embolisation prophylactique. Cette manipulation consiste à obstruer les collatérales de l'artère hépatique ne vascularisant pas le foie, situées en aval du site d'injection, afin d'éviter un reflux extra-hépatique accidentel, notamment gastro-intestinal lors du traitement. 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 (105). C'est à l'appréciation de l'équipe médicale.

2.4.3.2.2 Injection intra-artérielle de ^{99m}Tc -MAA

Après la sélection de la position optimale du cathéter, le radiologue injecte les ^{99m}Tc -MAA. Avant l'injection, une remise en suspension des ^{99m}Tc -MAA est nécessaire afin d'éviter que les molécules radiomarquées ne sédimentent et ne restent dans le corps de la seringue. L'administration est lente (20-30 secondes) afin d'imiter l'injection des microsphères. Un cliché unique (CBCT) est alors réalisé pour mémoriser le site d'injection (artère, distance de la pointe du cathéter et des bifurcations, orientation de la lumière vasculaire).

2.4.3.2.3 Scintigraphie de perfusion hépatique

Suite à cette injection des ^{99m}Tc -MAA, le patient est conduit dans le service de médecine nucléaire, une scintigraphie planaire corps entier et une acquisition TEMP/TDM thoraco-abdominale sont réalisées afin de visualiser leur distribution. La fenêtre temporelle optimale pour l'imagerie doit être inférieure à 1 heure après l'injection (106). C'est une étape clé qui permet d'évaluer la fraction de fixation pulmonaire et de détecter des fixations extra-hépatiques, en particulier gastro-intestinales, qui peuvent contre-indiquer le traitement. De plus, le ciblage tumoral est apprécié et des calculs de dosimétrie prédictive sont réalisés [Figure 33].



[Figure 33] - Identification du territoire cible (TDM en A) comparé au territoire perfusé (CBCT en B et TEMP/TDM en C).

2.4.3.2.3.1 Quantification du shunt hépato pulmonaire

Un shunt excessif hépato-pulmonaire (>20%) est causé par des anastomoses ou des shunts artério-veineux et est une contre-indication absolue, du fait de risque de survenue de pneumopathie radique (107). Lorsque la fixation pulmonaire est suffisamment faible pour ne pas contre-indiquer la thérapie, cette fixation est prise en compte lors du calcul de l'activité des microsphères à injecter quel que soit la méthode de calcul utilisée. Le LSF (Lung Shunt Fraction) ou shunt hépato-pulmonaire est le pourcentage de ^{99m}Tc -MAA qui vont passer du foie aux poumons. Soit A_{poumons} et A_{foie} les activités respectivement présentes dans les poumons et le foie, le LSF est définie tel que (108) :

$$LSF (\%) = \frac{A_{\text{poumons}}}{A_{\text{poumons}} + A_{\text{foie}}}$$

Afin d'estimer la LSF, la quantification de A_{poumons} et A_{foie} est réalisée à partir d'une acquisition planaire centrée sur le foie et les poumons en vues antérieures et postérieures. Pour cela, les ROI (« Region of interest »), zones de mesure sur une image, sont délimitées afin de définir les surfaces du foie et des poumons. Le nombre total d'événements détectés dans chaque ROI (N_{ROI}) est obtenu en calculant la moyenne géométrique des images statiques antérieures ($N_{\text{ROI,ant}}$) et postérieures ($N_{\text{ROI,post}}$) de la façon suivante :

$$N_{ROI} = \sqrt{N_{ROI,ant} \times N_{ROI,post}}$$

Ainsi, il est possible de calculer le LSF :

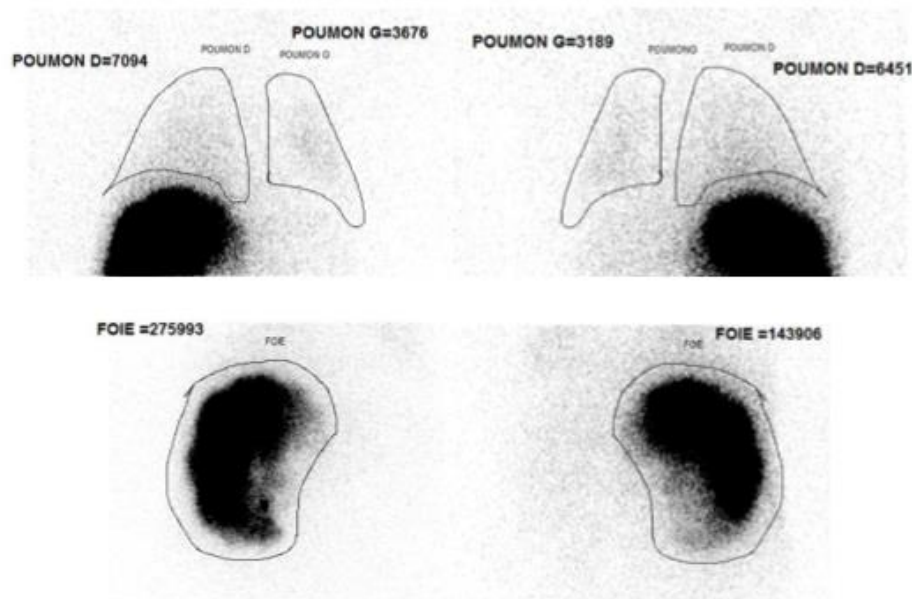
$$LSF (\%) = \frac{N_{poumons}}{N_{poumons} + N_{foie}}$$

Soit $A_{injectée}$ l'activité totale injectée au patient, l'activité présente au sein des poumons et du foie est définie telle que :

$$A_{poumons} = LSF \times A_{injectée}$$

$$A_{foie} = (1 - LSF) \times A_{injectée}$$

La [Figure 34] représente un exemple d'images scintigraphiques planaires avec les ROI et de calcul de LSF :



$$N_{Foie} = \sqrt{N_{Foie,ant} \times N_{Foie,post}} = \sqrt{275\,993 \times 143\,906} = 199\,291$$

$$N_{Poumons} = \sqrt{N_{Poumons,ant} \times N_{Poumons,post}} = \sqrt{10\,770 \times 9\,640} = 10\,189$$

$$LSF (\%) = \frac{N_{poumons}}{N_{poumons} + N_{foie}} = \frac{10\,189}{10\,189 + 199\,291} = 4,9 \%$$

[Figure 34] – Exemple de l'évaluation du shunt pulmonaire par scintigraphie de perfusion hépatique planaire.

Cette méthode est basée sur une acquisition planaire et est dépendante de l'opérateur. Globalement, un seuil absolu (en Gy) est préféré à un seuil relatif. Par ailleurs, une TEMP/TDM permet un calcul plus précis de la dose absorbée par shunt pulmonaire que l'imagerie planaire. En effet, une surestimation pouvant atteindre jusqu'à 170% peut survenir lorsque la dose absorbée est calculée sur une acquisition planaire par rapport à une TEMP/TDM (109).

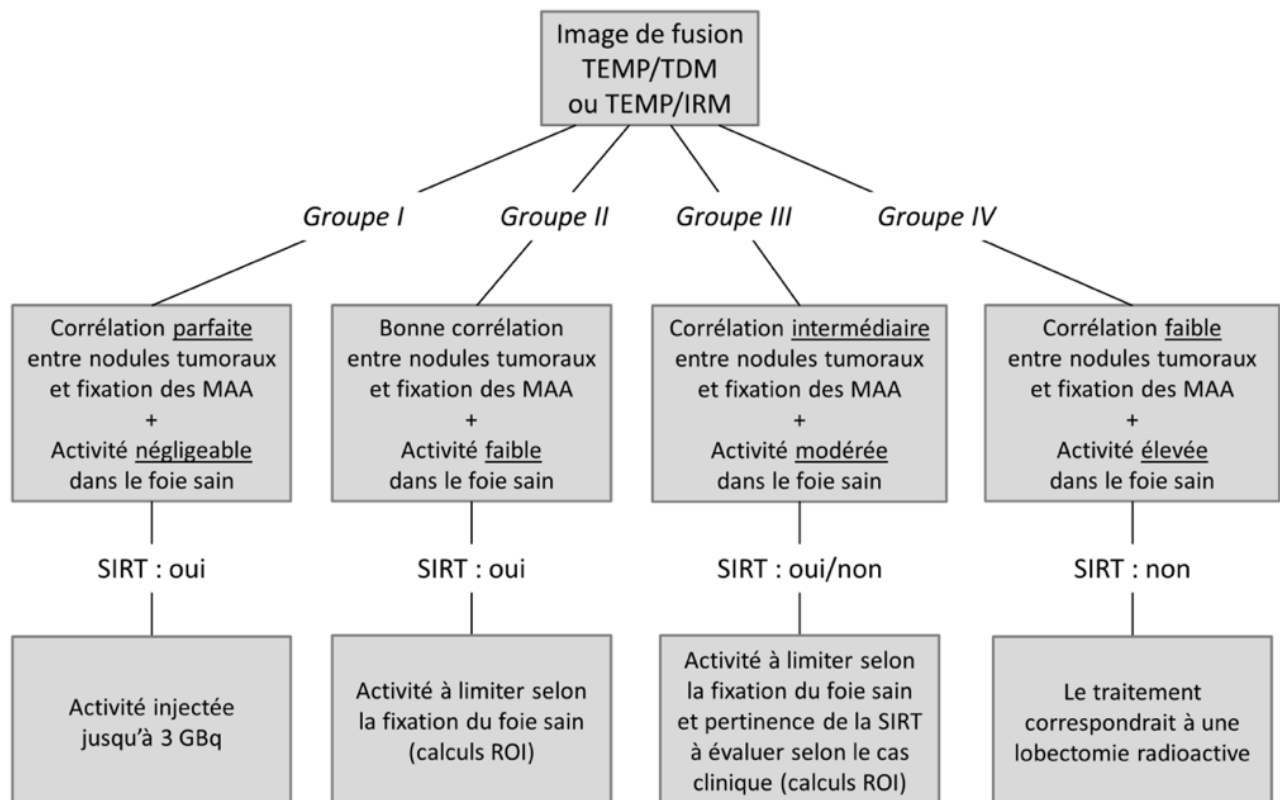
2.4.3.2.3.2 Vérification de l'absence de fixation extra-hépatique

Une tomographie couplée au scanner permet de vérifier le bon ciblage tumoral mais aussi l'absence de fixation extra-hépatique. En cas de fixation gastro-intestinale, un ulcère peut apparaître. De ce fait, de nouvelles embolisations prophylactiques et une nouvelle angiographie avec recherche de shunt sont nécessaires. Lorsqu'aucune cause n'est identifiée pour expliquer cette fixation, l'artère identifiée est contre-indiquée. Une fixation au niveau de la vésicule biliaire n'est pas une contre-indication car peut être tolérée voire à l'origine d'un tableau de cholécystite qui est en général contrôlé médicalement. Cependant, dans le cas d'une fixation élevée, des solutions doivent être envisagées pour limiter son exposition lors de la phase de traitement ultérieure. Par exemple, une injection plus distale est réalisée si possible, ou l'embolisation de l'artère cystique. L'artère falciforme naît de l'artère du segment 4. En cas de fixation intense de ^{99m}Tc -MAA, une douleur intense peut-être provoquée rendant ainsi impossible l'embolisation. Dans ce cas, un coiling de cette artère est recommandé (110).

2.4.3.2.3.3 Appréciation du ciblage tumoral

Le ciblage des lésions tumorales par les ^{99m}Tc -MAA est évalué à partir de l'analyse des images anatomiques et fonctionnelles ainsi que de leur fusion (TEMP/TDM ou TEMP/IRM). Dans le cas d'un ciblage peu satisfaisant, une nouvelle injection de ^{99m}Tc -MAA peut être réalisée afin de trouver la position du cathéter permettant un ciblage optimal.

La [Figure 35] représente les différentes situations possibles selon le niveau de corrélation entre les lésions tumorales et le foie sain de même que la décision de la poursuite ou non du traitement qui en découle (111). Ainsi, les patients sont répartis en quatre groupes tels que :



[Figure 35] – Corrélation entre les lésions tumorales et la fixation des ^{99m}Tc -MAA d'après Bernadini et al.

Les patients sont rassemblés au sein de 4 groupes. Le groupe I représente la corrélation parfaite entre les nodules tumoraux et la fixation des ^{99m}Tc -MAA avec une activité négligeable dans le foie sain ; une activité de ^{90}Y -microsphères jusqu'à 3 GBq pourra alors être envisagée. Ensuite, le groupe II présente une bonne corrélation nodules tumoraux/fixation ^{99m}Tc -MAA et une activité faible dans le foie sain. Par conséquent, l'activité sera limitée selon la fixation dans le foie sain. Le groupe III sera rediscuté de manière pluridisciplinaire selon le cas clinique. L'activité au foie sain étant modérée et la corrélation dite intermédiaire, les calculs dosimétriques vont permettre d'évaluer les effets indésirables et l'opportunité de la radioembolisation. Pour finir, le groupe IV ne sera pas éligible à la SIRT. En effet, les effets indésirables ont une probabilité trop élevée de survenir et cela représenterait un risque thérapeutique.

Lorsque l'ensemble des éléments clés ont été validés suite à la simulation du traitement (LSF, absence de fixation extra-hépatique, ciblage tumoral), le sujet est jugé candidat à la radioembolisation par ^{90}Y -microsphères. Ainsi, les données dosimétriques recueillies vont permettre la prescription de la posologie en activité exprimée en MBq.

2.4.3.2.4 Calcul de dose et prescription de l'activité à injecter

Le médecin nucléaire et radiophysicien interviennent dans la détermination de l'activité des ^{90}Y -microsphères à injecter et le radiopharmacien valide cette posologie. Cela passe par l'évaluation de la dose physique absorbée. L'objectif commun étant de trouver un équilibre entre une dose qui irradie de manière efficace le foie tumoral avec une toxicité la plus limitée possible pour le foie sain. Plusieurs méthodes ont été proposées par les fournisseurs des 2 types de microsphères marquées à l'yttrium-90 afin de calculer l'activité à injecter au patient. Une des méthodes proposées repose uniquement sur des critères anatomiques et sur l'estimation de la fixation pulmonaire sans prendre en compte les doses absorbées délivrées aux différents compartiments. Dans un second cas, lorsque le calcul de l'activité à injecter utilise des méthodes basées sur le formalisme du MIRD, le calcul de la dose physique absorbée diffère selon les recommandations des 2 types de microsphères.

Quelle que soit la méthode utilisée, c'est à partir de l'IRM ou TDM injecté que le radiologue segmente le foie afin d'estimer les volumes totaux tumoraux V_T et du foie sain V_N . L'envahissement tumoral ou TB_{global} , exprimé en pourcentage (%), sera déterminé à l'aide de l'équation suivante :

$$TB_{global} = \frac{V_T}{V_T + V_N} \times 100$$

Par la suite, différentes régions d'intérêt ou ROI (region of interest) sont considérées. La notation T est associée à la région tumorale, N au foie sain, aussi appelé foie non tumoral. Le terme « foie » comprend la totalité du foie (foie tumoral et non tumoral). Par ailleurs, le terme de « foie ciblé » est utilisé lorsque la totalité du foie n'est pas traitée et est défini soit de façon anatomique ou à partir du volume perfusé réel estimé par les ^{99m}Tc -MAA.

2.4.3.2.4.1 Modèle dosimétrique pour les microsphères en verre

Le laboratoire BTG propose une seule méthode de planification du traitement pour l'administration des microsphères en verre marquées à l'yttrium-90 (20). **La méthode dosimétrique MIRD non compartimentale** consiste à calculer l'activité cible afin de délivrer une dose absorbée moyenne au volume perfusé de 120 Gy [Figure 36]. La dose absorbée limite aux poumons est de 30 Gy par traitement et 50 Gy en cumulatif.

Selon ce modèle, l'activité cible est calculée en fonction de la dose cible en tenant compte du taux de shunt pulmonaire (LSF), et de la masse du foie ciblé. L'activité est calculée à partir d'une formule MIRD simplifiée comme telle :

$$A_{cible}[GBq] = \frac{D_{cible}[Gy] \times M_{foie\ cible}[kg]}{50}$$

Par ailleurs, l'activité cible ne prend pas en compte le LSF, ce qui implique donc que la dose absorbée délivrée au foie ciblé sera *in fine* inférieure à la prescription. Ainsi, l'activité à injecter est calculée à partir de l'équation suivant :

$$AI[GBq] = \frac{A_{cible}[GBq]}{1 - (LSF)/100}$$



[Figure 36] – Région cible dans le modèle MIRD non compartimental (Volume perfusé).

Par exemple, si l'on considère un lobe à traiter de 1250 mL avec un shunt pulmonaire de 5% et qu'il est choisi pour objectif d'atteindre 120 Gy au volume perfusé, l'activité à injecter (AI) en GBq se calcule de la façon suivante :

$$M_{foie\ cible}[kg] = V_{foie\ cible} [L] \times 1,03$$

$$AI[GBq] = \frac{D_{cible}[Gy] \times M_{foie\ cible}[kg]}{50 \times (1 - LSF)} = \frac{120 \times 1,03 \times 1,25}{50 \times (1 - 0,05)} = 3,25\ GBq$$

Nous évaluons la dose absorbée aux poumons telle que :

$$D_L = AI[GBq] \times LSF \times 50 = 8,1\ Gy \Rightarrow OK$$

En [Annexe III], le tableur de calcul fourni par le laboratoire BTG pour sélectionner la dose nécessaire de TheraSphere®.

2.4.3.2.4.1 Modèles dosimétriques pour les microsphères en résine

Deux approches sont disponibles pour les microsphères en résine afin de définir l'activité : la méthode BSA et le modèle par partition développé dans le cadre de tumeurs non diffuses (112).

La méthode de surface corporelle ou la méthode BSA (Body Surface Area) (33), est une méthode semi-empirique, qui est fonction de la surface corporelle (BSA) et de l'envahissement tumoral global du foie (TB_{global}). Le TB_{global} , est défini à partir des volumes de la tumeur (V_T) et du foie ciblé ($V_{foie\ ciblé}$) ou du volume perfusé par les ^{99m}Tc -MAA. Le volume du foie ciblé peut correspondre au foie total lors du traitement du foie dans sa totalité mais également au volume d'un lobe ou d'un segment en cas de traitement plus sélectif, lobaire ou segmentaire.

La BSA en m^2 est fonction de la taille, exprimée en m, et du poids du patient, exprimée en kg, et est définie de la façon suivante :

$$BSA = 0,20247 \times Taille^{0,725} \times Poids^{0,425}$$

Cette méthode repose sur l'hypothèse qu'il existe une corrélation entre le volume du foie et la surface corporelle.

L'activité à injecter (AI) en GBq est calculée en utilisant la formule suivante :

$$AI = \left[(BSA - 0,2) + \frac{V_T}{V_{foie\ ciblé}} \right] \times \frac{V_{foie\ ciblé}}{V_T + V_N}$$

Lorsque la totalité du foie est traitée, l'équation se simplifie de la façon suivante :

$$AI = (BSA - 0,2) + \frac{V_T}{V_T + V_N} = (BSA - 0,2) + TB_{global}$$

En fonction du LSF, l'activité peut être réduite dans les proportions indiquées dans le [Tableau 14].

| LSF (%) | Diminution de l'activité à injecter (%) |
|---------|---|
| < 10 | Aucune |
| 10-15 | 20 |
| 15-20 | 40 |
| > 20 | Contre-indication du traitement |

[Tableau 14] – Correction de l'activité en fonction du LSF.

Au-delà de l'estimation de la fixation pulmonaire, l'application de cette méthode nécessite uniquement la connaissance du poids et de la taille du patient ainsi que de l'estimation des volumes totaux de la tumeur, du foie ciblé et du foie total. (113). En [Annexe IV], l'application

SMAC (SIR-Spheres® Microspheres Activity Calculator) fournie par SIRTEx pour calculer l'activité nécessaire de SIR-Spheres®

Le modèle par partition est la seule méthode de planification proposée par SIRTEx qui se base sur des critères dosimétriques (33,114). Les calculs de doses absorbées sont basés sur le modèle dosimétrique du MIRd compartimental et prend en compte la différence de fixation entre les lésions tumorales et le foie sain. De ce fait, 3 compartiments (3 ROI), sont ici à considérer et définis par le médecin nucléaire à partir de la TEMP/TDM : la tumeur (T), le foie sain perfusé (N) et les poumons (L) [Figure 37]. Le principe consiste à injecter une activité maximale tout en garantissant le maintien des doses absorbées moyennes reçues par les tissus à risque (les poumons et le foie sain) à un niveau acceptable en termes de radioprotection.

L'évaluation de la dose absorbée moyenne délivrée dans une ROI est définie par :

$$D_{ROI} = \frac{49670 \times A_{ROI}}{M_{ROI}}$$

D_{ROI} est la dose absorbée moyenne délivrée à la ROI en Gy et A_{ROI} est l'activité présente dans la ROI en GBq. M_{ROI} représente la masse de la ROI en g. Une masse volumique de 1 g/cm³ est à prendre en compte pour le foie sain et les tumeurs hépatiques et de 0,3 g/cm³ est préconisée pour les poumons. En pratique, si le volume des poumons ne peut être estimé à partir d'un examen TDM, une masse de 1000 g est utilisée chez l'homme et 800 g chez la femme. Par ailleurs, le facteur 49 670 est une estimation de la dose absorbée par unité de masse et par unité d'activité d'yttrium-90.

Cette équation suppose que l'activité est distribuée de façon homogène dans chaque compartiment et que l'énergie est déposée intégralement dans le compartiment. Par ailleurs, ces hypothèses sont basées sur les propriétés de l'yttrium-90.



[Figure 37] - Régions cibles dans le modèle par partition (tumeur en rouge foie sain perfusé en bleu et foie sain non perfusé en jaune).

Le ratio T/N (r) représente la différence de fixation (ou d'absorption) de la tumeur par rapport au tissu sain hépatique. Ce rapport est mesuré à partir de la scintigraphie planaire aux ^{99m}Tc -MAA (TEMP/TDM) en comptabilisant le nombre d'événements détectés au sein des surfaces de chaque ROI (N_{ROI}). Le rapport r est défini comme tel :

$$r = \frac{N_T}{N_N} = \frac{A_T/M_T}{A_N/M_N}$$

A_T et A_N représentent l'activité en GBq respectivement dans la région tumorale et du foie sain, et de même M_T et M_N représentent la masse de ces deux ROI. Ainsi, pour une activité cible (A_{cible}), les activités dans la tumeur, le foie sain et les poumons sont définies respectivement par les équations suivantes :

$$A_T = \frac{N_T}{N_L + N_T + N_N} \times A_{cible} = \frac{1 - LSF}{1 + r \times \frac{M_N}{M_T}} \times A_{cible}$$

$$A_N = \frac{N_N}{N_L + N_T + N_N} \times A_{cible} = \frac{1 - LSF}{1 + \frac{1}{r} \times \frac{M_T}{M_N}} \times A_{cible}$$

$$A_L = \frac{N_L}{N_L + N_T + N_N} \times A_{cible} = LSF \times A_{cible}$$

Enfin, l'activité injectable maximale (AI_{max}) est définie comme étant l'activité qui entraînerait des doses absorbées moyennes aux poumons et au foie sain égales aux doses de tolérance préalablement choisies (D_{max}). La AI_{max} est égale à la plus faible valeur entre $AI_{L,max}$ et $AI_{N,max}$. Ainsi, la combinaison des équations précédentes de calcul d'activité permet de définir $AI_{L,max}$ et $AI_{N,max}$. Dans les équations qui résultent ci-dessous, les activités sont exprimées en GBq, les doses absorbées moyennes maximales en Gy et les masses en g.

$$AI_{L,max} = \frac{D_{L,max} \times m_L \times \frac{1}{LSF}}{49670}$$

$$AI_{N,max} = \frac{D_{N,max} \times m_L \times \frac{1}{LSF}}{49670}$$

En [Annexe V], un exemple de calcul de la dose absorbée avec les microsphères en résine marquées à l'yttrium-90.

Les experts recommandent une dose absorbée à la tumeur d'au moins 120 Gy sans dépasser 70 Gy au tissu sain ou 50 Gy si le foie est cirrhotique et 25 Gy aux poumons. Selon les

recommandations du laboratoire SIRTex, une correction de l'activité à injecter est effectuée en fonction du LSF [Tableau 15] (33). La méthode par partition ne peut être utilisée que pour des lésions discrètes bien délimitées. Dans le cas contraire, la méthode BSA est préférée pour les lésions diffuses. Un algorithme a été proposé par Lau *et al.* afin de synthétiser la planification de la SIRT (112) [Annexe VI].

La méthode utilisée pour les essais cliniques est la méthode BSA qui se base sur les caractéristiques du patient (poids, taille et envahissement tumoral global). Par ailleurs, quelques centres ont utilisé le modèle par partition pour les patients non inclus dans les essais cliniques.

| Type de microsphères | SIR-Spheres® | | TheraSphere® |
|---|--|---|---|
| Méthode | BSA | Modèle à partition | MIRD simplifié |
| Prescription activité | Selon la taille de la tumeur et du patient | Activité la plus élevée possible avec contraintes aux OAR et comme objectif d'atteindre 120 Gy à la tumeur | Dépend de la dose au foie perfusé = 120 Gy |
| Conditions d'utilisation | Lésions diffuses | Bonne corrélation lésion anatomique/fixation TEMP | ∅ |
| Calcul de l'activité | $AI = \left[(BSA - 0,2) + \frac{V_T}{V_{foie\ cibl\acute{e}}} \right] \times \frac{V_{foie\ cibl\acute{e}}}{V_T + V_N}$ | $AI_{L,max} = \frac{D_{L,max} \times m_L \times \frac{1}{LSF}}{49670}$ $AI_{N,max} = \frac{D_{N,max} \times m_L \times \frac{1}{LSF}}{49670}$ | $AI \text{ [GBq]} = \frac{D_{cible} [Gy] \times M_{foie\ cibl\acute{e}} [kg]}{50 \times (1 - LSF)}$ |
| Contraintes de dose aux poumons | $D_L < 25 \text{ Gy}$ et réduction de l'activité si $LSF > 10 \%$ | | $D_L < 30 \text{ Gy}$ ou $< 50 \text{ Gy}$ si traitements cumulés |
| Contraintes de dose absorbée au foie sain | ∅ | $D_N < 70 \text{ Gy}$ (foie non-cirrhotique) ou $D_N < 50 \text{ Gy}$ (foie cirrhotique) | ∅ |

[Tableau 15] – Tableau comparatif de la méthode de planification préconisée selon le type de microsphères.

2.4.4 Traitement (2^{ème} phase du traitement)

Le délai maximum est de 7 à 15 jours entre la première phase de simulation et la phase de traitement. La préparation de cette étape est réalisée en adéquation avec l'organisation du bloc d'imagerie interventionnelle.

2.4.4.1 Conditionnement des microsphères

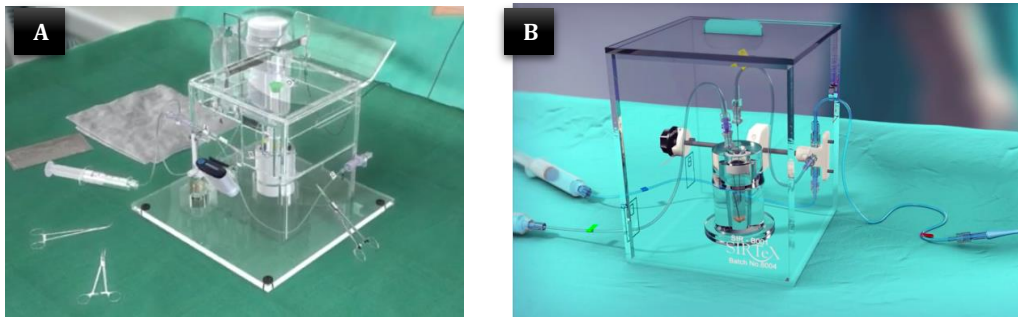
Les TheraSphere® sont des DM prêts à l'emploi directement utilisables après contrôle de l'activité livrée. La mesure du débit de dose à 30 cm va servir de valeur de référence pour évaluer l'activité résiduelle dans les déchets et en déduire une approximation de la dose réelle administrée (20).

Les SIR-Spheres® ne sont pas des DM prêts à l'emploi. Elles nécessitent une étape de préparation supplémentaire et préalable par rapport aux TheraSphere®. Cela consiste à mettre en suspension les billes de résine en effectuant 5 allers-retours, puis contrôler visuellement que la solution devienne opalescente et orangée (solution limpide au départ avec un agglutinat de microsphères radiomarquées). Ensuite le prélèvement du volume nécessaire à partir du flacon initial est effectué, ce volume est préalablement calculé et permet de recueillir la quantité de microsphères correspondant à l'activité prescrite. Le contrôle de l'activité restante dans le flacon est réalisé à l'activimètre. Le volume est complété avec de l'eau PPI à 5 mL avant d'être injecté dans le flacon en v stérile. Deux repères au feutre sont à réaliser identifiant ainsi pour le radiologue la position de l'aiguille liée à l'injection des SIR-Spheres® et la position de l'aiguille de la prise d'air. La suspension est ainsi prête pour l'injection (26,33).

Après validation, le transport du flacon s'effectue dans une boîte en plexiglas, sur un chariot roulant, vers la radiologie interventionnelle.

2.4.4.2 Artériographie thérapeutique avec injection de ⁹⁰Y-microsphères

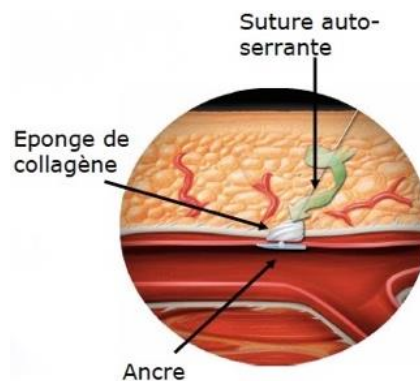
Chaque type de microsphères dispose d'une boîte radioprotégée d'administration ainsi que des consommables spécifiques nécessaires à leur administration [Figure 38]. Ce matériel est acheminé avec les microsphères radiomarquées vers le bloc d'imagerie interventionnelle où tout est mis en place pour permettre l'injection des microsphères par voie d'abord fémorale.



[Figure 38] – Dispositifs d'administration avec protection en plexiglas fournis par les fabricants- BTG (A) et SIRTeX (B).

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 (20,26,33).

En fin d'intervention, lorsque les microsphères d'yttrium ont bien été injectées et que le système d'administration est retiré, le radiologue pose un système Angioseal®. 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 [Figure 39].



[Figure 39] – 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.

2.4.4.3 Imagerie de contrôle post-thérapeutique

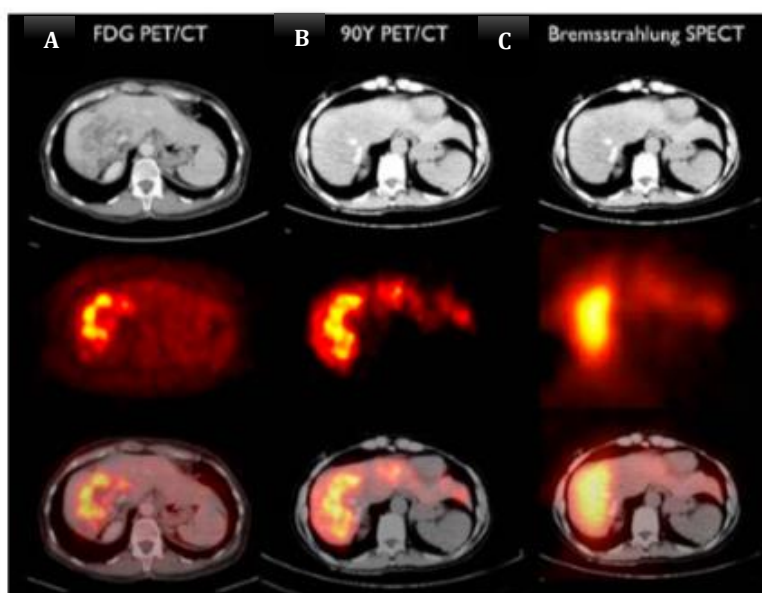
Un contrôle qualité de la mise en place des microsphères marquées à l'yttrium-90 est réalisé soit par TEMP/TDM ou TEP/TDM environ 30 heures après leur l'injection. Une évaluation de la concordance yttrium-90 et ^{99m}Tc -MAA est effectuée. En effet, la distribution intra-hépatique des ^{90}Y -microsphères est ainsi visualisée (ciblage tumoral optimal, corrélation avec le pré-traitement), une activité extra-hépatique peut être détectée et une évaluation dosimétrique peut être réalisée.

En imagerie TEMP, c'est le rayonnement de freinage ou Bremsstrahlung qui est détecté. Ce rayonnement est émis par les particules β^- suite à l'interaction avec l'organisme. La fraction de l'énergie β^- émise sous forme de rayonnement de freinage est inférieure à 1 %.

Ce contrôle peut également être réalisé par l'imagerie TEP, l'yttrium-90 émettant un rayonnement β^+ ($32 \beta^+$ pour $10^6 \beta^-$ ou désintégrations) qui est détecté par création de paires.

La TEP/TDM offre une meilleure résolution de la biodistribution des microsphères comparativement à la technique traditionnelle par TEMP/TDM (115). Autrement dit, la TEP à l'yttrium-90 reflète avec plus de précision l'hétérogénéité de la distribution de la dose absorbée au sein de la tumeur et du foie sain [Figure 40]. Par conséquent, l'imagerie de contrôle par la TEP est préférée pour réaliser une quantification absolue post-thérapeutique optimale (24).

La TEP au ^{18}F -FDG, pour les métastases hépatiques, et la TEP à la ^{18}F -Choline, pour les CHC, peuvent représenter des pistes intéressantes pour aider à la segmentation du volume de la zone tumorale mais également pour réaliser une évaluation précoce de la réponse tumorale à 1 mois de la SIRT.

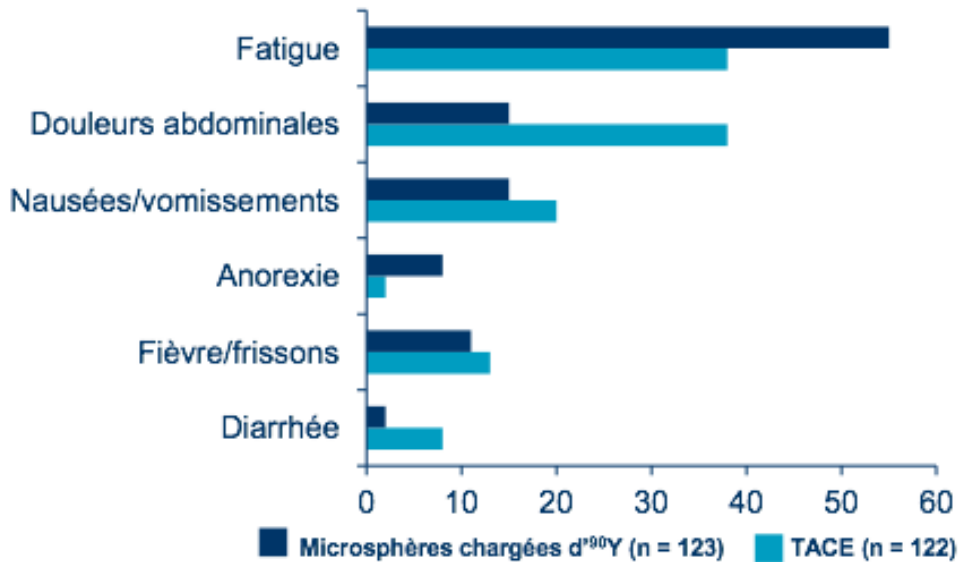


[Figure 40] – En (A) : vue d'une acquisition TEP/TDM après injection de ^{18}F -FDG : image TDM (haut), image fonctionnelle (centre) et fusion des deux images (bas). En (B) : vue d'une acquisition TEP/TDM après injection ^{90}Y -microsphères : image TDM (haut), image fonctionnelle (centre) et fusion des deux

images (bas) ; En (C) : vue d'une acquisition TEMP/TDM après injection 90Y-microsphères : image TDM (haut), image tomographique (centre) et fusion des deux images (bas).

2.4.4.4 Tolérance au traitement

Des complications peuvent survenir suite au traitement, mais la SIRT reste tout de même un protocole sécurisé et bien toléré par les patients (116). Comparativement à la TACE [Figure 41], les effets indésirables semblent moins fréquents en raison de l'absence de syndrome post-embolique significatif puisque les microsphères n'interrompent pas complètement le flux sanguin (117). Les patients peuvent présenter de la fatigue, de la fièvre, une anorexie, une lymphopénie ou occasionnellement des symptômes digestifs tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales ou perturbation du bilan hépatique asymptomatique (118,119).



[Figure 41] – Comparaison des effets indésirables des microsphères marquées à l'yttrium-90 versus TACE.

Le détournement des microsphères marquées à l'yttrium-90 hors des tissus autre que la tumeur peut entraîner des complications.

Comme vu précédemment, la première phase du traitement a pour objectif d'éliminer toute localisation extra-hépatique importante des microsphères. Dans le cas contraire, des complications plus graves peuvent apparaître après la SIRT avec l'atteinte d'organes non ciblés tels que les poumons, les voies gastro-intestinales ou la vésicule biliaire. Lors d'une localisation gastro-duodénale, des ulcérations radio-induites peuvent se développer. Des symptômes de douleur épigastrique aiguë, de nausées, de vomissements, de dyspepsies et parfois d'anorexie

peuvent survenir dans les 2 à 6 semaines après la SIRT. Dans le cas de l'absorption de la vésicule biliaire, une cholécystite aiguë peut survenir. C'est une complication rare de la SIRT et les symptômes sont caractérisés par une douleur abdominale dans le quadrant supérieur, des nausées et des vomissements, un malaise et une fièvre occasionnelle. La pneumopathie radique est une complication très rare mais potentiellement fatale qui peut survenir entre 1 à 6 mois après la SIRT en cas de shunt hépato-pulmonaire excessif. Elle se caractérise par l'apparition d'un dysfonctionnement ventilatoire restrictif et d'infiltrations pulmonaires bilatéraux généralement associés à une dyspnée d'effort et à une toux sèche. Cependant, avec les recommandations actuelles, les effets indésirables pulmonaires sont inexistantes si la dose est inférieure à 30 Gy sur la base de la phase de simulation à partir des ^{99m}Tc -MAA (118,119).

Par ailleurs, une quantité de rayonnement est toujours délivrée au tissu hépatique sain irrigué par l'artère dans laquelle les microsphères marquées à l'yttrium-90 sont administrées. La survenue d'une maladie hépatique induite par la radioembolisation (REILD) constitue l'une des complications potentielles les plus préoccupantes. La REILD est généralement identifiée 1 à 3 mois après le traitement. En cas d'irradiation excessive du parenchyme hépatique sain, une décompensation hépatique (augmentation du taux de bilirubine, apparition d'une ascite) peut apparaître et est généralement d'évaluation bénigne. Cependant, dans de rares cas, une évolution vers une insuffisance hépatique et même la mort du patient peut survenir (120). Sangro *et al.* a proposé une adaptation au protocole de calcul de dose standard afin de diminuer le risque de REILD chez les patients présentant des facteurs de risque (cirrhose, volume total du foie inférieur à 1500 mL, chimiothérapie antérieure et atteinte tumorale faible, valeurs initiales de bilirubine supérieures à $34,2 \mu\text{mol/L}$). Par ailleurs, il est conseillé d'épargner autant que possible le nombre de segments hépatiques perfusés lorsque cela est approprié et techniquement réalisable (cathétérisme hyper sélectif). Lorsque l'ensemble du foie doit être ciblé, notamment dans le cadre des métastases hépatiques, une approche conservatrice du calcul de l'activité est préconisée. Ils ont également introduit une prophylaxie avec de l'acide ursodésoxycholique et des stéroïdes (121). En ce qui concerne le CHC, l'incidence de la REILD pourrait être difficile à déterminer car une insuffisance hépatique peut également être due à une cirrhose ou bien à la progression de la maladie.

Par conséquent, la sélection des patients et l'adaptation de la posologie de façon précise et personnalisée sont indispensables pour obtenir la meilleure réponse en l'absence de toxicité.

MATERIELS ET METHODE

L'objectif principal de ce travail est de montrer l'apport d'une dosimétrie précise et personnalisée afin d'optimiser la planification (dosimétrie prédictive) et l'évaluation de la SIRT (dosimétrie post-traitement). La radiothérapie interne sélective des tumeurs hépatiques, primaires et secondaires, à l'aide des microsphères marquées à l'yttrium-90 est de plus en plus utilisée. Le calcul de la posologie (activité en becquerel) est réalisé à partir de la phase d'évaluation (pré-traitement). C'est à partir de cette étape que les données dosimétriques sont déterminées pour définir l'activité à injecter au patient. Les critères de tolérance (dose absorbée au foie sain) et d'objectifs thérapeutiques (dose absorbée à la tumeur) sont aussi ajustés. Cependant, les méthodes proposées par les laboratoires ne sont pas optimisées pour apprécier la réalité de la dose absorbée au foie sain et à la tumeur.

Ce travail repose sur l'analyse rétrospective des traitements par SIRT de patients atteints de CHC avec ou sans TVP tumorale, réalisés au CHU de Bordeaux entre novembre 2013 et mars 2018. Les imageries pré et post-traitement de chaque patient ont été retraitées à l'aide du logiciel Simplicit^{90Y}®. Ce logiciel permet une analyse dosimétrique précise et personnalisée à l'échelle du voxel. Il conduit à une véritable connaissance des doses absorbées à la tumeur et au foie sain, à chaque phase de traitement, et pour chaque patient. Ensuite, une comparaison des recueils dosimétriques entre les phases pré et post-traitement est nécessaire afin d'appréhender le caractère prédictif, et donc la fiabilité dosimétrique de la 1^{ère} phase de simulation avec les ^{99m}Tc-MAA. Simplicit^{90Y}® permet également d'optimiser la posologie de microsphères à administrer en s'appuyant sur les recommandations actuelles en termes de tolérance et d'efficacité thérapeutique.

Nous nous sommes enfin focalisés sur la notion de contrôle tumoral, c'est-à-dire le fait qu'un traitement puisse stopper toute progression de la maladie. L'analyse rétrospective des données recueillies, et leur nouvelle lecture à l'aide du logiciel Simplicit^{90Y}® ont permis la détermination de seuil d'efficacité anti-tumorale. L'objectif secondaire de ce travail est d'identifier des facteurs influençant le contrôle tumoral. En effet, de nombreux facteurs peuvent potentiellement affecter la réponse à la SIRT, c'est notamment le cas de la dose absorbée délivrée et des caractéristiques de la maladie telles que l'étiologie, l'état de performance, les traitements antérieurs.

1 Caractéristiques des patients

Les données clés de l'évaluation initiale à la SIRT du patient ont été documentées de façon rétrospective et comprenaient :

- les caractéristiques démographiques de base,

- les antécédents de traitements pour le CHC,
- l'étiologie de la maladie hépatique sous-jacente,
- les caractéristiques du CHC (pathologie nodulaire ou infiltrante, nombre de lésions et leur répartition, charge tumorale),
- la présence ou non de cirrhose et la présence ou non de TVP tumorale,
- l'évaluation du statut de performance du patient a été évaluée selon l'échelle de performance (ECOG).

La fonction hépatique a été évaluée en fonction du score de Child-Pugh ainsi que le score BCLC. En cas de TVP tumorale l'extension de la TVP a été classée en 3 catégories de la façon suivante : type 1 segmentaire ou secteur, type 2 branche, type 3 tronc porte. Les résultats des tests sanguins utilisés pour l'évaluation de la fonction hépatique ont également été recueillis et comprennent un marqueur tumoral, l'AFP, mais également la bilirubine, le taux de prothrombine (TP), les transaminases (ASAT, ALAT) et l'albumine.

L'ensemble de ces données ont été obtenues à partir des dossiers cliniques et biologiques des patients grâce au logiciel DxCare®. Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de médiane et d'intervalle interquartile (IQR).

2 Planification du traitement

La réalisation de la SIRT s'est effectuée en deux étapes. Pour la simulation, une angiographie diagnostique a été réalisée, avec ou sans embolisations prophylactiques, pour la cartographie artérielle et le positionnement du cathéter afin d'optimiser le ciblage de la tumeur tout en évitant les shunts digestifs. Entre 1h et 2h suivant l'injection de 185 MBq de ^{99m}Tc-MAA, une scintigraphie planaire corps entier et une acquisition TEMP/TDM thoraco-abdominale ont été réalisées. L'absence de localisation extra-hépatique a été vérifiée et une estimation du shunt hépato-pulmonaire ou LSF a été faite à partir de l'imagerie planaire. L'activité a été calculée selon les préconisations des laboratoires de chaque type de ⁹⁰Y-microsphères. Pour les microsphères en verre, la formule simplifiée définie à partir de la méthode du MIRD a été utilisée. Cela correspond à une dose absorbée comprise entre 80 et 150 Gy au volume perfusé sans dépasser 30 Gy aux poumons pour un traitement et 50 Gy en dose cumulative. Pour les microsphères en résine, la méthode BSA a été utilisée pour les premiers patients et dans le cadre des essais cliniques. Ensuite, le modèle par partition a permis le calcul de l'activité à injecter à partir d'un tableau Excel® fourni par le laboratoire. L'objectif de 120 Gy à la tumeur a été utilisé. Dans le cadre d'un traitement avec des microsphères en résine, une réduction de l'activité à injecter a été effectuée lorsque le LSF était supérieur à 10 %. Une TEMP/TDM post-traitement, aussi appelée imagerie par rayonnement de freinage, a été acquise dans les 24 heures suivant l'injection des ⁹⁰Y-microsphères afin de contrôler leur distribution.

Les caractéristiques du traitement recueillies ont concerné : le nombre de segments hépatiques perfusés, l'intervalle de temps entre les deux phases de traitement, l'activité injectée, le LSF et le volume des lésions. Ces données ont été obtenues de façon rétrospective à partir du

dossier patient (DxCare®), du logiciel de radiopharmacie (Venus®) et des imageries (Xplore®). Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de médiane et d'intervalle interquartile.

3 Évaluation dosimétrique

3.1 Évaluation dosimétrique rétrospective à partir des distributions pré et post-traitement

Le logiciel Simplicit^{90Y}® a été utilisé afin d'évaluer la phase pré et post-traitement de la cohorte de patients atteints de CHC avec ou sans TVP tumorale. Le logiciel de dosimétrie personnalisé à l'échelle du voxel, Simplicit^{90Y}®, a été développé pour améliorer la planification du traitement.

Au sein d'une même interface, le logiciel permet à la fois la segmentation des volumes d'intérêts (VOI) et le recalage de la distribution spatiale de l'activité propre à chaque patient. Ainsi, l'évaluation des doses absorbées moyennes est réalisée à l'échelle du voxel avec précision. L'utilisation peut être soit rétrospective (activité → dose) pour évaluer la dose reçue en fonction de l'activité réellement injectée ou soit prospective (dose → activité) pour déterminer l'activité à injecter.

Pour chaque traitement, les doses absorbées moyennes prédictives et post-traitement, à la tumeur et au foie sain, ont été calculées en utilisant les activités réellement injectées et des imageries lors de chaque phase de traitement. Les doses absorbées moyennes ont été exprimées sous forme de médiane (IQR) et selon le type de ^{90Y}-microsphères.

3.1.1 Importation des imageries

Pour chaque phase de traitement, l'importation des imageries (TDM ou IRM injecté, TEMP/TDM après injection de ^{99m}Tc-MAA et après injection des ^{90Y}-microsphères) a été réalisée, de façon rétrospective à partir du PACS®, sur la plateforme MIRADA en lien avec le logiciel de dosimétrie personnalisé.

L'imagerie TDM ou IRM injecté a été utilisée pour la segmentation des VOI sera appelée imagerie anatomique de segmentation.

3.1.2 Recalage des TEMP/TDM ^{99m}Tc-MAA et ^{90Y}-microsphères

L'imagerie TEMP acquise après injection de ^{99m}Tc-MAA ou ^{90Y}-microsphères a été recalée à partir du fantôme personnalisé. Pour cela, un recalage rigide faisant intervenir à la fois des translations et des rotations a été utilisé pour superposer la TDM l'imagerie anatomique de segmentation [Figure 42 - A]. Le recalage a également été vérifié et ajusté à partir de la TEMP seule [Figure 42 - B].

3.1.3 Segmentation des volumes d'intérêts

Des outils de segmentation, manuels et automatiques, ont été utilisés pour définir les volumes des compartiments (VOI) suivants :

- foie total
- volume perfusé ou de distribution
- tumeur
- foie sain

Le foie total ainsi que la ou les lésions hépatiques ont été segmentés à partir du fantôme personnalisé [Figure 42 - C]. Le volume du foie sain a été défini par soustraction du volume du foie et de la tumeur.

Le volume perfusé a été défini à partir de l'imagerie fonctionnelle selon la méthode des seuillages adaptatifs [Figure 42 - D]. Cette méthode consiste à adapter le seuillage de la TEMP de façon à ce que les limites du volume de perfusion du ^{99m}Tc -MAA ou ^{90}Y -microsphères correspondent à celles du foie. C'est une méthode subjective mais la détermination d'un seuillage fixe n'est pas représentative de chaque patient (122).

3.1.4 Dosimétrie multi compartimentale

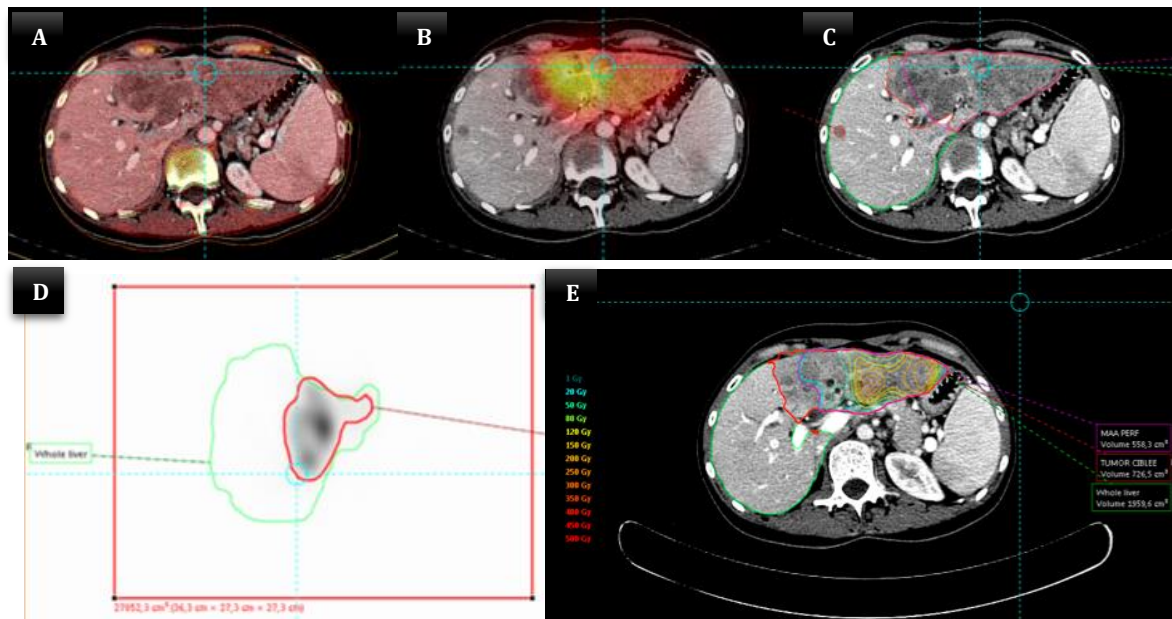
La dose absorbée moyenne du VOI est obtenue à partir de l'interface du logiciel pour une activité donnée. Le calcul et la visualisation de la dose absorbée moyenne par la tumeur et le foie sain sont ainsi accessibles. Les calculs de dose absorbée sont basés sur le modèle dosimétrique simplifiée du MIRD à l'échelle du voxel tel que :

$$D_{\text{voxel}}(\text{Gy}) = \frac{50 \times A_{\text{voxel}}(\text{GBq})}{m_{\text{voxel}}(\text{kg})}$$

D_{voxel} est la dose absorbée délivrée au voxel en Gy et A_{voxel} est l'activité présente au sein du voxel en GBq. m_{voxel} représente la masse du voxel en kg. Le facteur 50 est la dose absorbée délivrée pour 1 kg de masse par 1 GBq d'yttrium-90 (50 Gy.kg/GBq). Une masse volumique de 1,03 g/cm³ est à prendre en compte pour le foie sain et les tumeurs hépatiques.

Une analyse plus fine des doses absorbées délivrées au niveau des VOI est ainsi possible grâce aux courbes isodoses superposées au fantôme personnalisé [Figure 42 - E]. Ce sont des représentations bidimensionnelles de la distribution des doses absorbées au sein d'un VOI. Par ailleurs, cette représentation graphique permet la visualisation de l'hétérogénéité de distribution des doses absorbées au sein de chaque VOI. Cependant, la version du logiciel utilisé lors de l'étude ne fournissait pas d'histogrammes dose volume (HDV). L'HDV est une représentation graphique de la distribution de la dose au sein du VOI. Il représente le pourcentage de volume en fonction de

la dose absorbée reçue et permet ainsi la quantification de l'hétérogénéité de distribution au sein du VOI.



[Figure 42] – Captures d’écran du logiciel Simplicity^{90Y}® : après recalage du fantôme personnalisé à partir de la TDM (A) et de la TEMP (B) de la TEMP/TDM ; VOI de la tumeur et du volume perfusé (C) ; méthode seuillage adaptatif pour définir le volume perfusé (D) ; exemple de courbes isodoses superposées (E).

3.2 Comparaison dosimétrique de la phase pré et post-traitement à partir de l’activité réellement injectée

Une seconde analyse a conduit à étudier les différences entre la dosimétrie prédictive basée sur l’imagerie TEMP/TDM aux ^{99m}Tc-MAA et post-traitement basée sur l’imagerie TEMP/TDM et obtenues à l’aide du logiciel Simplicity^{90Y}®.

Le test de corrélation linéaire de Pearson a été utilisé pour mesurer l’intensité de la relation des doses absorbées moyennes obtenues entre la phase prédictive et la phase post-traitement. La concordance de ces valeurs a été graphiquement représentée par la méthode de Bland et Altman. Le biais (la moyenne des différences) et les limites de concordance (intervalle de confiance à 95%) vont nous permettre de statuer sur la concordance de ces 2 séries de valeurs. La différence entre les doses prédictives et post-traitements ont été évaluées à partir d’un test apparié de Student. Les analyses statistiques et les graphiques de Bland et Altman ont été réalisés à l’aide du logiciel XLSTAT®. Toutes les analyses statistiques reposent sur des tests bilatéraux et le seuil de signification α a été fixé à 0,05.

3.3 Optimisation de l'activité à injecter à partir du logiciel Simplicite^{90Y}

Enfin, le logiciel Simplicite^{90Y} a été utilisé pour calculer l'activité optimisée à partir de l'imagerie TEMP/TDM aux ^{99m}Tc-MAA récupérée de façon rétrospective. Cette activité optimisée, exprimée en GBq, représente l'activité qui pourrait être injectée au patient en prenant en compte les critères de tolérance des tissus sains. Les objectifs en termes de doses absorbées à la tumeur et au foie sain sont différents selon le type de ⁹⁰Y-microsphères considéré.

Pour les microsphères en résine, comme nous l'avons évoqué précédemment, une dose absorbée cible de 120 Gy à la tumeur est déterminée. Toutefois, cela doit se faire sans dépasser 70 Gy au foie sain ou 50 Gy en cas de foie cirrhotique. Ces critères ont été retenus selon les recommandations de Lau *et al.* (112) et celles reconnues par le laboratoire SIRTex (21). Concernant les microsphères en verre, une dose cible de 205 Gy à la tumeur est recherchée en s'appuyant sur les recommandations de l'équipe de Garin *et al.* (123). De plus, la limite en termes de dose absorbée au foie sain a été définie à 70 Gy selon les informations de l'équipe de Chiesa (124).

Ces résultats ont été comparés aux méthodes de prescriptions d'activités réellement injectées et recommandées par les laboratoires selon le type de ⁹⁰Y-microsphères utilisées. Une estimation graphique de l'écart relatif entre ces 2 activités a été réalisée à partir de l'imagerie TEMP/TDM ^{99m}Tc-MAA.

4 Contrôle tumoral

4.1 Évaluation du contrôle tumoral

L'évaluation du contrôle tumoral a été faite à partir des TDM ou IRM réalisés environ à 1, 3, et 6 mois après l'injection des microsphères marquées à l'yttrium-90.

L'efficacité thérapeutique visible au niveau radiologique d'un traitement par microsphères marquées à l'yttrium-90 est située entre 3 à 6 mois. L'évaluation à 3 mois permet de détecter les patients ayant une évolution rapide de leur cancer hépatique. Par ailleurs, l'examen à 6 mois permet de réaliser un bilan global sur le contrôle de la maladie. Le contrôle de la lésion tumorale ciblée, et l'apparition de nouvelles lésions (hépatiques non ciblées mais aussi extra-hépatiques non présentes lors de la phase de traitement) ont été étudiés à 3 mois et à 6 mois. De plus, les modifications du thrombus de la veine porte ont été analysées pour les patients ayant une TVP tumorale. Le contrôle de la maladie a été défini par l'absence de progression de l'ensemble de ces éléments.

Les courbes de survie ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier pour les deux types de microsphères. Afin d'évaluer au mieux l'efficacité de la SIRT au niveau des lésions ciblées, y compris la TVP tumorale lorsqu'elle est présente, des courbes de survie sans

progression lésionnelles (SSPL) ont été réalisées. Les courbes de survie globale (SG), dans l'intervalle compris entre le traitement et la dernière visite de suivi ou décès, ont été évaluées.

4.2 Détermination d'un seuil tumoral prédictif

La détermination d'un seuil tumoral lors de la phase pré-traitement a été réalisée sur la cohorte de patients traités à l'aide de microsphères en résine. La cohorte de patients traités à l'aide de microsphères en verre n'était pas suffisante pour définir un seuil prédictif de contrôle tumoral.

La courbe ROC (Receiver operating characteristic) a été utilisée pour définir un seuil prédictif du contrôle des lésions ciblées supérieures à 6 mois. Une spécificité de 100% a été choisie. Ce seuil a été utilisé pour calculer les performances diagnostiques de la dosimétrie ^{99m}Tc-MAA afin de prédire le contrôle de la maladie.

Des courbes de survie ont été évaluées à partir de la méthode de Kaplan-Meier en fonction du seuil tumoral prédictif et un test du Log-rank a été utilisé pour comparer ces courbes de survie.

4.3 Analyse de survie selon les caractéristiques des patients

L'analyse a été réalisée sur l'ensemble de la cohorte de patients traités par la SIRT. Les variables analysées concernaient l'âge, les antécédents de traitement, le score ECOG, le statut fonctionnel hépatique, la présence ou non de TVP tumorale, les caractéristiques de la lésion (infiltrant ou nodulaire), l'AFP et le TP.

Les variables continues ont été transformées en variables qualitatives selon les intervalles de normalité pour les valeurs de laboratoire ou selon la pertinence clinique. Les médianes de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Les analyses du Log-rank ont été utilisées pour identifier les facteurs associés à une SG et/ou SSPL plus longue.

4.4 Prédicibilité de la cinétique de l'AFP post-traitement dans l'évaluation du contrôle tumoral

La cinétique de l'AFP réalisée après le traitement permet l'évaluation de façon précoce, avant la réponse radiologique, l'efficacité thérapeutique.

Nous avons recueilli les valeurs de l'AFP pour chaque patient avant et après le traitement. La valeur initiale, avant le traitement, a été utilisée comme référence. Un pourcentage d'augmentation par rapport à cette valeur de référence a été représenté graphiquement en

fonction du temps pour le groupe de patients pour qui la valeur de l'AFP de référence était supérieure à 10 ng/mL.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel XLSTAT®. Toutes les analyses statistiques reposent sur des tests bilatéraux et le seuil de signification α a été fixé à 0,05.

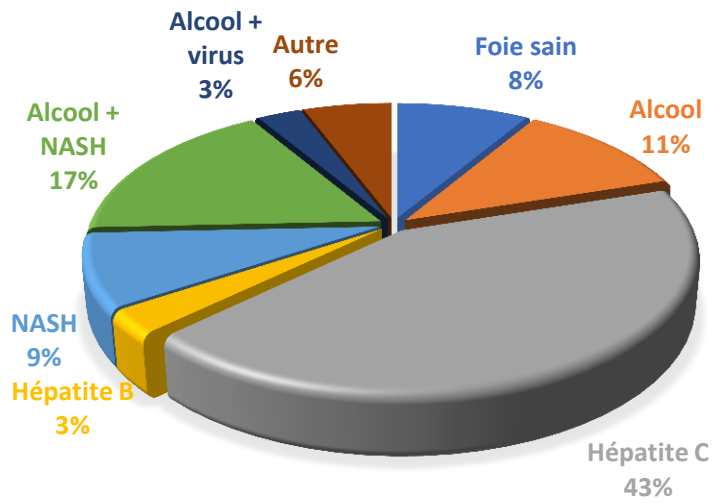
RESULTATS

Entre novembre 2013 et mars 2018, 35 patients atteints de CHC ont été traités par SIRT à l'aide de microsphères marquées à l'yttrium-90. Vingt-quatre patients ont bénéficié d'un traitement avec des microsphères en résine et 11 patients avec des microsphères en verre.

1 Caractéristiques des patients

Le [Tableau 16] détaille les caractéristiques cliniques et tumorales des patients analysés dans cette étude pour l'ensemble de la cohorte CHC et ce en fonction du type de microsphères utilisées. À noter que 2 patients ont bénéficié de 2 traitements mais avec un intervalle de temps supérieur à 1 an et ne ciblant pas la même région hépatique. Le choix a été de considérer ces traitements comme des traitements dispensés à des patients différents.

Dans l'ensemble, l'âge médian de patients était de 66 ans (IQR : 60-71), les patients étaient majoritairement des hommes (80%). La SIRT était le traitement de première intention pour 16 patients et était proposée pour 19 récidives. Parmi les récidives, 13 traitements étaient positionnés après une TACE, 9 après une radiofréquence, 4 après une hépatectomie, 2 après une SIRT et 1 après une alcoolisation. La répartition de l'étiologie de la maladie hépatique sous-jacente est représentée par la [Figure 43]. Le CHC s'est développé sur foie sain chez 3 patients (9%). Le virus de l'hépatite C était l'étiologie la plus représentée à hauteur de 43%. Une cirrhose était présente chez 31 patients soit 89% de la cohorte. La fonction hépatique a été évaluée en fonction du score de Child-Pugh à partir des données disponibles avant la phase de traitement. Le stade A5 ou A6 a été constaté chez 29 patients (83%) contre 2 patients au stade B7 (6%). Pour la majorité des patients (94%), le score était de 0 (22 patients) ou 1 (11 patients) contre 2 patients avec un état général moins conservé avec score ECOG de 2 (6%). La majorité des patients était à un stade avancé selon la classification BCLC (BCLC C à 94%). Dans la plupart des cas, le CHC était infiltrant (71%) et multifocal (60%) avec une charge médiane de 14 % (IQR : 4-27). La plupart de patients présentaient une TVP tumorale soit 83% de la cohorte mais aucun patient ne présentait de propagation extra-hépatique. L'extension de la TVP tumorale a été classée en 3 catégories : Type 1 segmentaire ou secteur (48%), type 2 branche (39%), type 3 tronc porte (6%).



[Figure 43] – Causes d'hépatopathie.

| | ⁹⁰ Y-microsphères en résine (n= 24) | | ⁹⁰ Y-microsphères en verre (n=11) | | SIRT (n=35) | |
|--|--|------------|--|-------------|-------------|------------|
| Âge (ans) | 65 | 60-70 | 71 | 60-73 | 66 | 60-71 |
| Sexe | | | | | | |
| Homme | 21 | 88% | 7 | 64% | 28 | 80% |
| Femme | 3 | 13% | 4 | 36% | 7 | 20% |
| IMC (kg/m²) | 29,4 | 9,1 | 25,5 | 7,8 | 29,1 | 8,9 |
| Ligne de traitement | | | | | | |
| 1ère ligne | 9 | 38% | 7 | 64% | 16 | 46% |
| Non 1ère ligne | 15 | 63% | 4 | 36% | 19 | 54% |
| Traitements antérieurs | (n=15) | | (n=4) | | (n=19) | |
| TACE | 9 | 60% | 4 | 36% | 13 | 68% |
| Hépatectomie | 2 | 13% | 2 | 18% | 4 | 21% |
| RF | 7 | 47% | 2 | 18% | 9 | 47% |
| SIRT | 2 | 13% | 0 | 0% | 2 | 11% |
| Alcoolisation | 1 | 7% | 0 | 0% | 1 | 5% |
| Statut fonctionnel hépatique | | | | | | |
| Pas de cirrhose | 3 | 13% | 1 | 9% | 4 | 11% |
| Child-Pugh grade A | 20 | 83% | 9 | 82% | 29 | 83% |
| Child-Pugh grade B | 1 | 4% | 1 | 9% | 2 | 6% |
| ECOG performance status | | | | | | |
| 0 | 16 | 67% | 6 | 55% | 22 | 63% |
| 1 | 7 | 29% | 4 | 36% | 11 | 31% |
| 2 | 1 | 4% | 1 | 9% | 2 | 6% |
| BCLC | | | | | | |
| B | 2 | 8% | 0 | 0% | 2 | 6% |
| C | 22 | 92% | 11 | 100% | 33 | 94% |
| Nombre de lésions | | | | | | |
| Unifocal | 9 | 38% | 5 | 45% | 14 | 40% |
| Multifocal | 15 | 63% | 6 | 55% | 21 | 60% |
| Répartition de la zone tumorale | | | | | | |
| Unilatérale | 18 | 75% | 7 | 64% | 25 | 71% |
| Bilatérale | 6 | 25% | 4 | 36% | 10 | 29% |
| Caractéristique de la lésion | | | | | | |
| Nodulaire | 9 | 38% | 1 | 9% | 10 | 29% |
| Infiltrante | 15 | 63% | 10 | 91% | 25 | 71% |
| Charge tumorale (%) | 9 | 4-25 | 21 | 15-29 | 14 | 4-27 |
| Envahissement intravasculaire | | | | | | |
| Pas de TVP tumorale | 5 | 21% | 1 | 9% | 6 | 19% |
| TVP tumorale | 19 | 79% | 10 | 91% | 29 | 83% |
| Grade de la TVP Tumorale | (n=19) | | (n=10) | | (n=29) | |
| Type I | 12 | 63% | 3 | 30% | 15 | 48% |
| Type II | 6 | 32% | 6 | 60% | 12 | 39% |
| Type III | 1 | 5% | 1 | 10% | 2 | 6% |
| Valeurs biologiques | | | | | | |
| Bilirubine totale (μmol/L) | 13,0 | 10,8-17,3 | 19,0 | 40,0-115,0 | 13,0 | 11,0-20,0 |
| Albumine (g/L) | 38,0 | 36,6-39,9 | 35,6 | 33,3-37,4 | 37,2 | 35,1-39,5 |
| ASAT (UI/mL) | 45 | 38-54 | 89 | 61-181 | 51 | 40-89 |
| ALAT (UI/mL) | 42 | 27-55 | 42 | 40-115 | 42 | 29-68 |
| TP (%) | 82 | 74-92 | 68 | 63-80 | 79 | 67-89 |
| AFP (ng/mL) | 84,4 | 4,1-5122,5 | 124 | 41,5-1425,6 | 106,4 | 8,6-3132,4 |

[Tableau 16] – Caractéristique des patients et de la tumeur de la cohorte CHC avec et sans TVP – N (%) ou médiane (IQR)

2 Planification du traitement

Dans la plupart des cas, les patients ont été traités dans le but de contrôler la maladie et de réduire la zone tumorale. Par ailleurs, 13 (37%) patients ont bénéficié de la SIRT dans l'objectif d'un downstaging (réduction de la taille pouvant conduire dans un second temps à une résection ou à une transplantation).

Selon la stratégie thérapeutique envisagée, l'injection de ^{99m}Tc -MAA concernait 1 et 6 segments hépatiques. La répartition du nombre de segments perfusés pour les microsphères en résine s'étendait entre 2 à 6 segments. Majoritairement 4 à 6 segments étaient perfusés lors d'un traitement par microsphères en verre.

Dans un délai médian de 7 jours (IQR : 7-8), la phase de traitement avec injection des microsphères marquées à l'yttrium-90 en résine a été réalisée. Ce délai médian était de 9 jours (IQR : 8-15) pour les microsphères en verre.

En ce qui concerne les doses absorbées moyennes aux poumons, les valeurs restent faibles pour toutes les simulations et sont inférieures à la limite préconisée par les fournisseurs (25 Gy pour les microsphères en résine et 30Gy pour les microsphères en verre pour un traitement). La médiane était de 2,8 Gy (IQR : 1,9-8,8) pour un traitement réalisé à l'aide de microsphères en verre et était de 1,7 Gy (0,6-2,2) pour un traitement à partir de microsphères en résine.

Lors d'un traitement par microsphères en résine, le volume médian de la ou des lésions ciblées était de 135,8 mL (IQR : 63,6-296,9). Le volume était comparativement plus élevé pour les microsphères en verre avec 253,3 mL (IQR : 112,1-426,0).

Deux cas de traitements multiples ont été retrouvés pour des patients traités avec des microsphères en verre. Un patient présentait une maladie bilatérale, et les 2 lobes ont été traités à 1 mois d'intervalle. Un second patient a reçu 2 traitements à 1 mois d'intervalle mais au sein du même lobe puisqu'une seule injection ne permettait pas de cibler l'ensemble du compartiment tumoral.

Lors des traitements réalisés à partir des microsphères en résine, l'activité moyenne administrée était de $0,94 \pm 0,44$ GBq avec des valeurs allant de 0,27 à 1,9 GBq par patient et une médiane de 1,0 GBq (IQR : 0,5-1,2). L'activité injectée était plus élevée lors des traitements effectués à l'aide de microsphères en verre. En effet, l'activité moyenne administrée était alors de $2,18 \pm 1,04$ GBq avec des activités comprises entre 0,23 et 4,43 GBq et une médiane de 1,9 GBq (IQR : 1,6-2,9).

Le [Tableau 17], synthétise les caractéristiques des traitements analysés.

| | ⁹⁰ Y-microsphères en résine (n= 24) | | ⁹⁰ Y-microsphères en verre (n=11) | |
|--|---|------------|---|-------------|
| Étendue du traitement (le ou les segment(s) perfusé(s)) | | | | |
| 1 | 1 | 4% | 2 | 18% |
| 2 – 3 | 13 | 54% | 2 | 18% |
| 4 – 6 | 10 | 42% | 7 | 64% |
| Volume des lésions ciblées (mL) | 135,8 | 63,6-296,9 | 253,3 | 112,1-426,0 |
| Intervalle work-up (J) | 7 | 7-8 | 9 | 8-15 |
| Intervalle > 15 J | 1 | 4% | 2 | 18% |
| Shunt hépato-pulmonaire | | | | |
| LSF (%) | 3,2 | 2,4-4,2 | 5,0 | 1,8-6,3 |
| LSF ≥ 10% | 1 | 4% | 1 | 9% |
| Dose absorbée aux poumons (Gy) | 1,7 | 0,6-2,2 | 2,8 | 1,9-8,8 |
| Activité injectée (GBq) | 1,0 | 0,5-1,2 | 1,9 | 1,6-2,9 |

[Tableau 17] – Caractéristiques du traitement par patient et selon le type de ⁹⁰Y-microsphères – N (%) ou médiane (IQR).

3 Évaluation dosimétrique

3.1 Évaluation dosimétrique rétrospective à partir des distributions pré et post-traitement

Le logiciel Simplicit^{90Y}® nous a permis d'évaluer la dose à la tumeur (D_{T1}) et la dose au foie sain (D_{N1}) lors de la phase pré-traitement pour chaque traitement. Une estimation dosimétrique a également été réalisée lors de la phase post-traitement pour ainsi connaître la dose à la tumeur (D_{T2}) et la dose au foie sain (D_{N2}). L'ensemble de ces estimations a été effectué à partir de l'activité réellement injectée et des imageries récupérées de façon rétrospective. La médiane des doses absorbées évaluée pour chacune des phases et selon le type de microsphères est résumée dans le [Tableau 18].

Pour les microsphères en résine, la D_{T1} était comprise entre 38,8 et 372 Gy avec une moyenne de $128,9 \pm 73,6$ Gy et une médiane de 121,2 Gy (IQR : 81,7-158,8). Les doses absorbées au foie sain étaient toutes inférieures aux limites préconisées par le laboratoire SIRTEx avec une médiane de 10,5 Gy (IQR : 5,8-17,6). Cependant, la D_{T1} était inférieure à 120 Gy lors de 11 traitements (46%). Il est possible de constater que la dose absorbée tumorale lors de la phase post-traitement (107,5 Gy) est bien inférieure à la dose absorbée estimée lors de la phase pré-traitement.

Pour un traitement réalisé à partir de microsphères en verre, la moyenne de la D_{N1} par traitement était de 32,4 Gy avec une médiane de 17,9 Gy (IQR : 3,1-59,8) et les valeurs étaient comprises entre 2 et 67,9 Gy. La D_{T1} était comprise entre 64,9 et 618,4 Gy avec une médiane de 161,2 Gy (IQR : 136,9-315,8) et une moyenne de $236,4 \pm 152,0$ GBq. Lors de la phase post-traitement, la médiane de la dose absorbée à la tumeur était de 154,7 Gy (IQR : 132,1-261,2) et celle au foie sain était de 15,6 Gy (IQR : 5,0-33,3).

| | ⁹⁰ Y-microsphères en résine (n= 24) | | ⁹⁰ Y-microsphères en verre (n=13) | |
|------------------------------|---|------------|---|-------------|
| Phase pré-traitement | | | | |
| D_{T1} (Gy) | 121,2 | 81,7-158,8 | 161,2 | 136,9-315,8 |
| D_{N1} (Gy) | 10,5 | 5,8-17,6 | 17,9 | 3,1-59,8 |
| Phase post-traitement | | | | |
| D_{T2} (Gy) | 107,5 | 75,1-134,5 | 154,7 | 132,1-261,2 |
| D_{N2} (Gy) | 11,3 | 5,2-20,1 | 15,6 | 5,0-33,3 |

[Tableau 18] – Doses absorbées moyennes à la tumeur et au foie sain par traitement selon le type de ⁹⁰Y-microsphères et la phase de traitement - médiane (IQR).

3.2 Comparaison dosimétrique de la phase pré et post-traitement à partir de l'activité réellement injectée

L'ensemble des données dosimétriques obtenues à partir de SimplicT^{90Y}® ont ensuite été utilisées pour comparer les doses absorbées (D_{T1} et D_{N1}) obtenues à partir de la phase pré-traitement de celles obtenues (D_{T2} et D_{N2}) lors de la phase post-traitement.

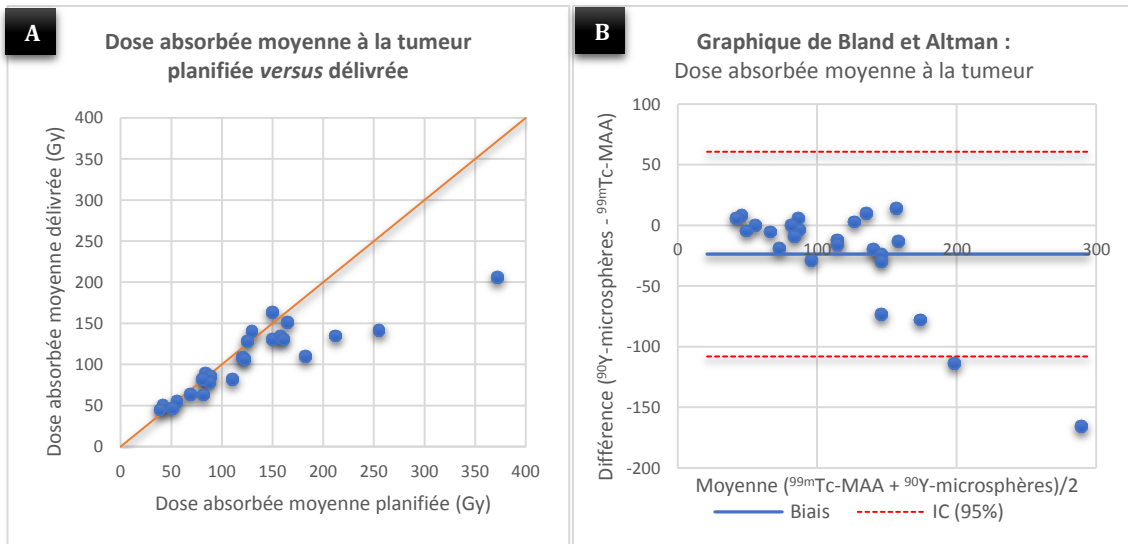
3.2.1 Microsphères en résine marquées à l'yttrium-90

Lors de cette analyse, 24 traitements ont été réalisés avec des ⁹⁰Y-microsphères en résine.

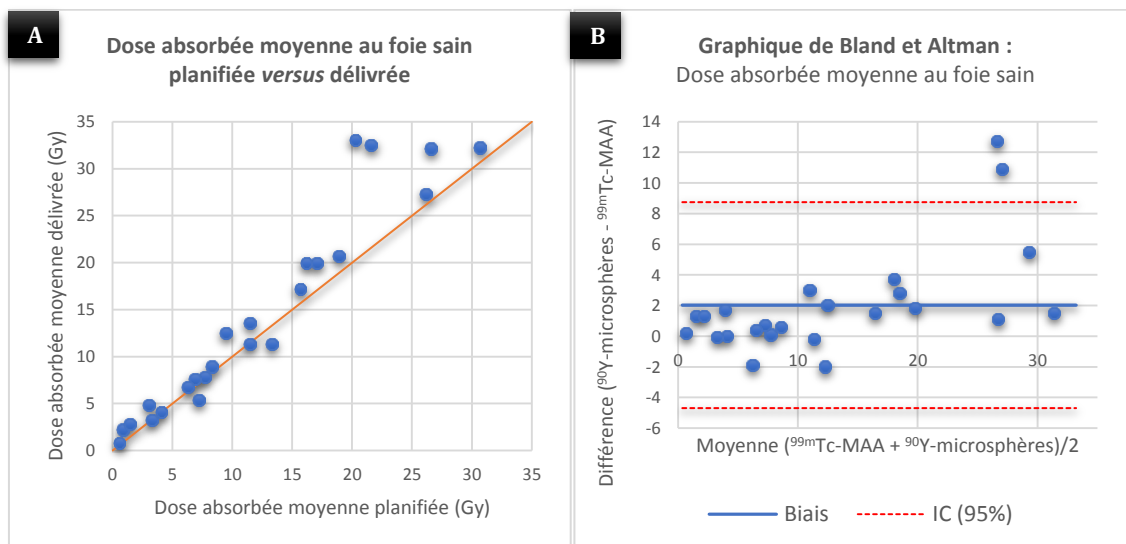
En ce qui concerne la dose absorbée à la tumeur, une forte corrélation a été mise en évidence entre les 2 phases de traitement avec un coefficient de Pearson r égal à 0,88 ($p=1,3.10^{-13}$). En outre, une différence significative a été relevée ($p=0,013$). Le biais entre le pré et post-traitement était de -23,5 Gy et les limites de concordance étaient comprises entre -107,9 et +60,8 Gy. La concordance et la corrélation entre D_{T1} et D_{T2} sont représentées sur la [Figure 44].

Au sujet de la dose absorbée au foie sain, une forte corrélation a été établie entre les 2 phases de traitement ($r=0,96$, $p=1,3.10^{-8}$). Cependant, une différence significative a été mise en évidence ($p=0,008$). Le biais entre les 2 phases de traitement était de +2 et les limites de concordance étaient comprises entre -4,7 et +8,8 Gy. La concordance et la corrélation entre D_{N1} et D_{N2} sont représentées sur la [Figure 45].

De ce fait, la dose absorbée à la tumeur délivrée a tendance à être sous-estimée comparativement à la dose tumorale planifiée. Cette tendance s'accroît lorsque la dose à la tumeur planifiée augmente. A l'inverse, la dose absorbée au foie sain est surestimée lors de la phase post-traitement.



[Figure 44] – Analyse de corrélation de la dose absorbée moyenne à la tumeur planifiée versus délivrée (A) ; graphique de Bland et Altman de la dose absorbée moyenne à la tumeur pour les ⁹⁰Y-microsphères en résine (B).



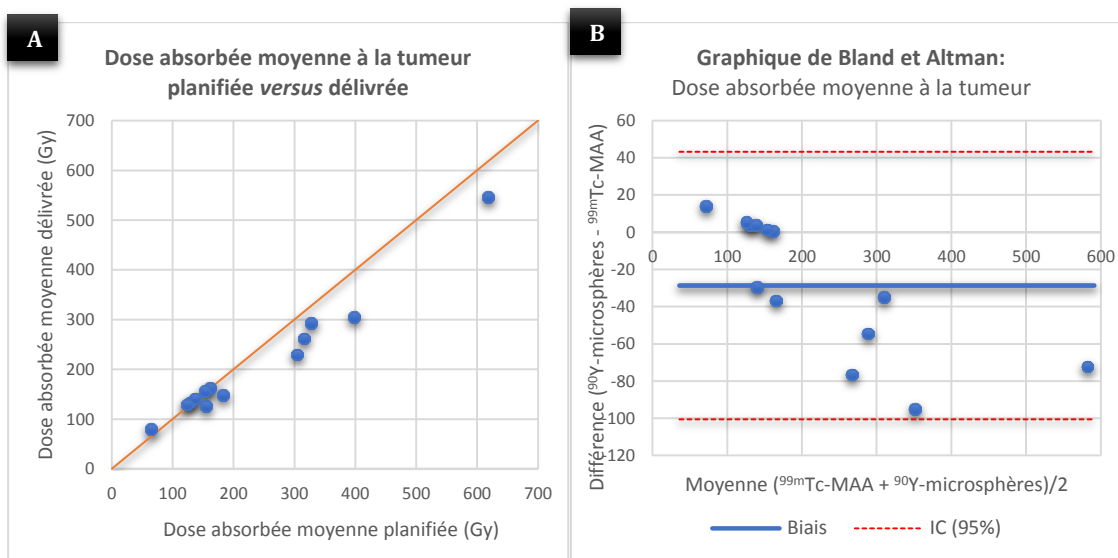
[Figure 45] – Analyse de corrélation de la dose absorbée moyenne au foie sain perfusé planifiée versus délivrée (A) ; graphique de Bland et Altman de la dose absorbée moyenne au foie sain perfusé pour les ⁹⁰Y-microsphères en résine (B).

3.2.2 Microsphères en verre marquées à l'yttrium-90

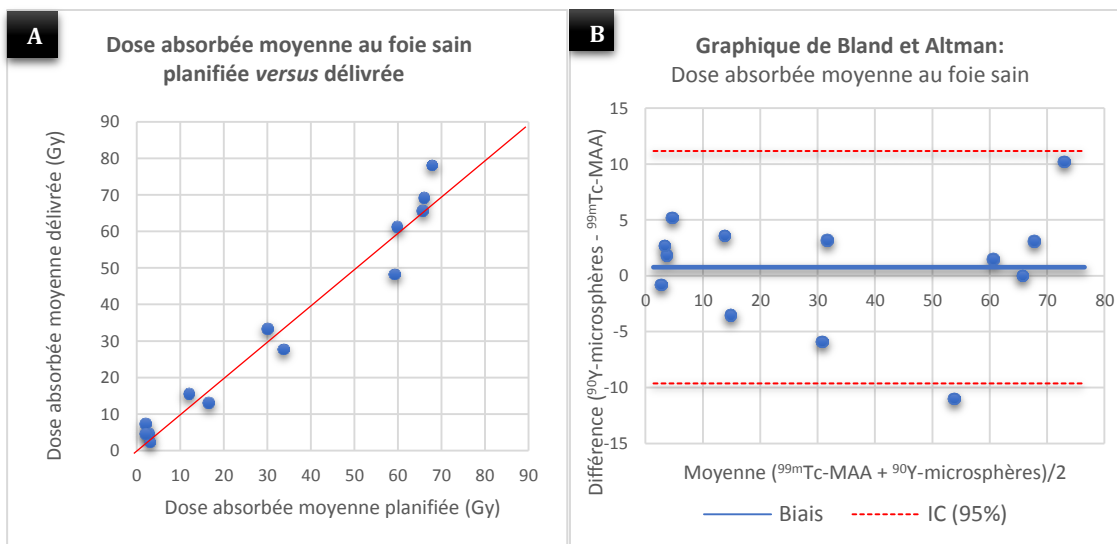
Au total, 13 traitements avec des ^{90}Y -microsphères en verre ont été inclus dans cette analyse.

Au sujet de la dose absorbée à la tumeur, une forte corrélation a été mise en évidence entre les 2 phases de traitement avec un coefficient de corrélation de Pearson r égal à 0,986 ($p=6,8.10^{-10}$). Cependant, une différence significative a été relevée ($p=0,015$). Le biais entre le pré et post-traitement était à -28,7 Gy et les limites de concordance étaient comprises entre -100,6 et +43,1 Gy. Ce déséquilibre, au profit de valeurs négatives, témoigne du fait que la dose absorbée à la tumeur a tendance à être sous-estimée lors de la phase post-traitement. La concordance et la corrélation entre D_{T1} et D_{T2} sont représentées sur la [Figure 46].

En ce qui concerne la dose absorbée au foie sain, une forte corrélation a été mise en évidence entre le pré et post-traitement ($r=0,995$; $p= 2,7.10^{-9}$). Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour la dose absorbée au foie sain ($p= 0,6$). Le biais entre le pré et post-traitement était à +0,8 Gy et les limites de concordance étaient comprises entre -9,6 et +11,2 Gy. L'ensemble des données sont réparties de part et d'autre de la bissectrice sans tendance particulière. La concordance et la corrélation entre D_{N1} et D_{N2} sont représentées sur la [Figure 47].



[Figure 46] - Analyse de corrélation de la dose absorbée moyenne à la tumeur planifiée versus délivrée (A) ; graphique de Bland et Altman de la dose absorbée moyenne à la tumeur pour les ^{90}Y -microsphères en verre (B).



[Figure 47] – Analyse de corrélation de la dose absorbée moyenne au foie sain planifiée versus délivrée (A) ; graphique de Bland et Altman de la dose absorbée moyenne au foie sain pour les ⁹⁰Y-microsphères en verre (B).

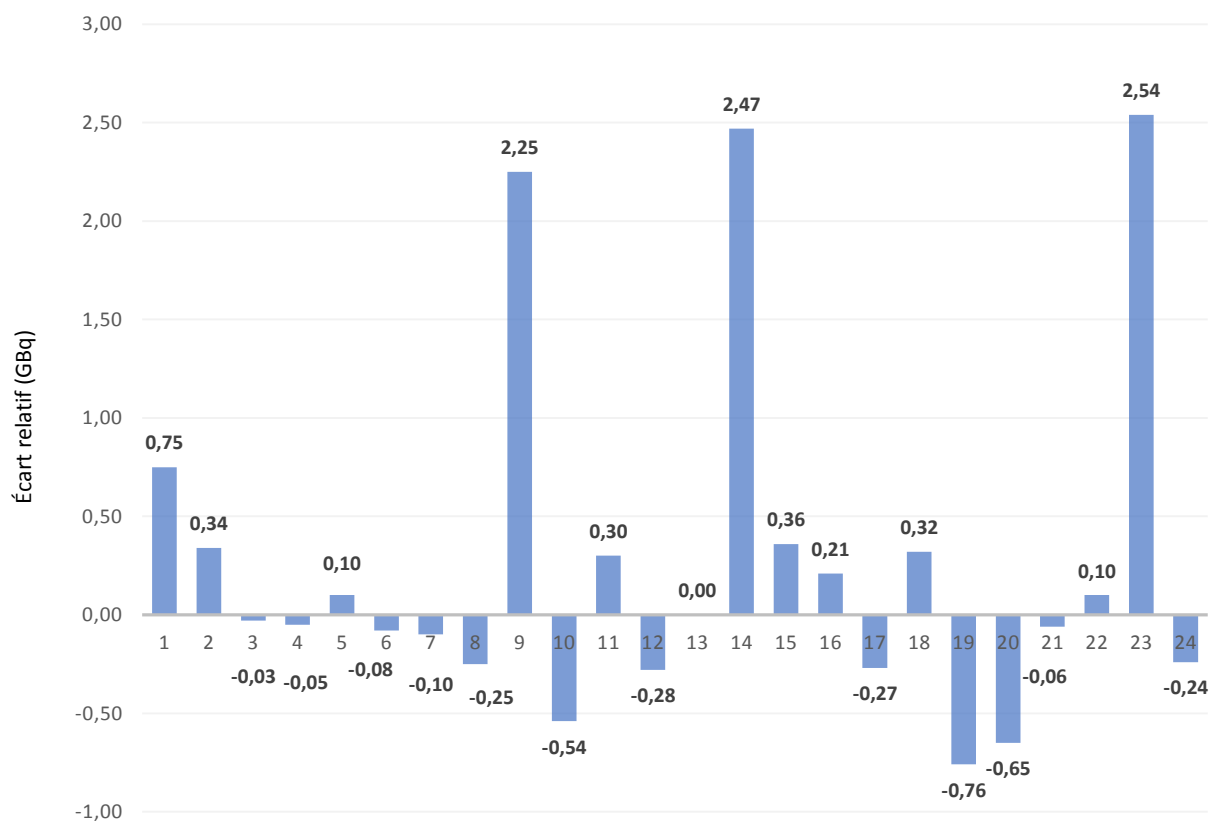
3.3 Optimisation de l'activité à injecter à partir du logiciel

Simplicit⁹⁰Y®

Lors de cette analyse, nous avons utilisé le logiciel Simplic⁹⁰Y® pour déterminer une activité optimisée en tenant compte des critères de tolérance et d'efficacité définis précédemment selon le type de microsphères. Cette optimisation a été déterminée sur la base de la quantification TEMP/TDM aux ^{99m}Tc-MAA obtenue lors de la phase pré-traitement.

3.3.1 Microsphères en résine marquées à l'yttrium-90

Les écarts relatifs entre l'activité réellement injectée et l'activité optimisée calculée à partir du logiciel Simplic⁹⁰Y® sont représentés par la [Figure 48]. Cette analyse a été réalisée à partir de 24 traitements. Lors de cette optimisation du traitement, les activités optimisées ont été calculées avec un objectif de 120 Gy au compartiment tumoral pour l'ensemble des patients. A noter qu'aucune réduction de l'activité n'a été appliquée afin de tenir compte de la tolérance au foie sain. En s'appuyant sur ces critères, cette optimisation de la posologie des microsphères aurait engendré une augmentation de l'activité de façon significative (supérieure à 0,20 GBq) pour 9 traitements (0,21 à 2,54 GBq) et une réduction pour 7 traitements (0,25 à 0,76 GBq).

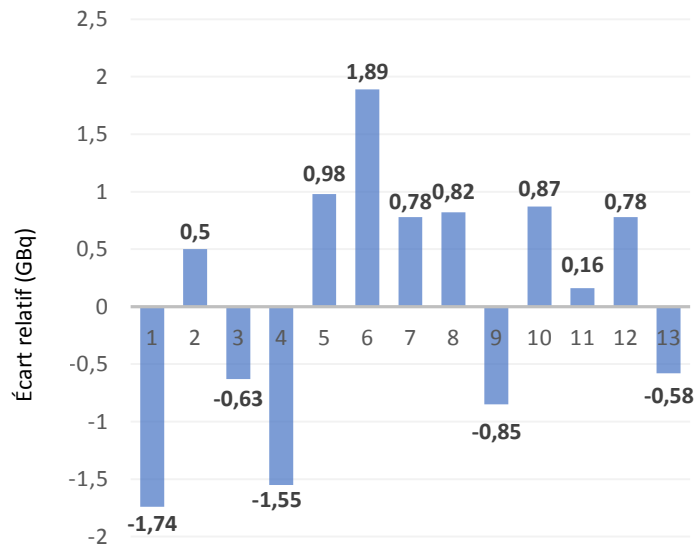


[Figure 48] – Écart relatif entre l'activité réellement injectée et l'activité optimisée en GBq pour 24 traitements avec des ⁹⁰Y-microsphères en résine.

3.3.1 Microsphères en verre marquées à l'yttrium-90

La [Figure 49] a été réalisée à partir de 13 traitements et représente l'écart relatif entre l'activité réellement injectée et l'activité optimisée calculée par Simplicité⁹⁰Y® en tenant compte des critères d'efficacité (205 Gy à la tumeur) et de tolérance (70 Gy au foie sain). L'optimisation du traitement à partir de la phase prédictive aurait engendré une augmentation significative de l'activité lors de 7 traitements et une réduction pour 5 traitements.

Lors de l'optimisation, l'objectif de 205 Gy à la tumeur n'a pas pu être atteint lors de 3 simulations et ce pour tenir compte également de la tolérance au foie sain.



[Figure 49] – Écart relatif entre l'activité réellement injectée et l'activité optimisée en GBq pour les 13 traitements avec des ⁹⁰Y-microsphères en verre.

4 Contrôle tumoral

4.1 Évaluation du contrôle tumoral

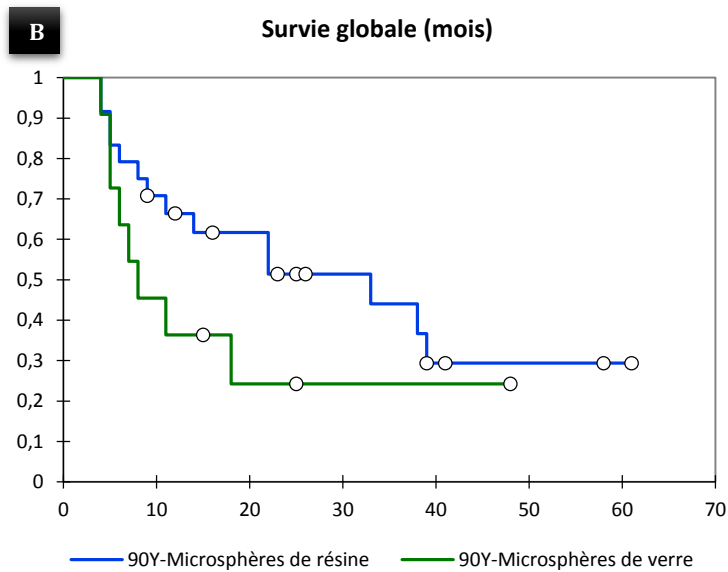
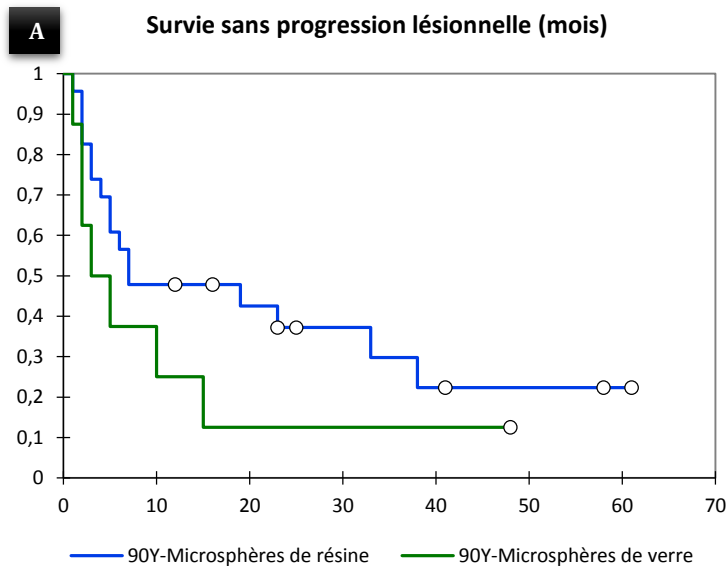
L'évaluation du contrôle tumoral à 3 et 6 mois et les estimations de survies pour chaque type de microsphères sont représentés respectivement dans le [Tableau 19] et la [Figure 50].

Lors d'un traitement par SIRT à l'aide des microsphères en résine (n=23), le taux de contrôle de la ou des lésions ciblées concernait 19 patients (83%) à 3 mois et 12 patients (52%) à 6 mois. Parmi les patients atteints de TVP tumorale, le taux de contrôle de la TVP tumorale concernait 14 patients (78%) à 3 mois et 10 patients (56%) à 6 mois. L'apparition de nouvelles lésions (hépatiques et/ou extra-hépatiques) a été observée chez 1 patient (4%) à 3 mois et chez 6 patients (26%) à 6 mois. Le nombre de patients décédés était de 5 soit 22% à 6 mois (4 patients pour progression de la tumeur et un patient pour décompensation hépatique). Par conséquent, le taux de contrôle global concernait 19 patients (83%) à 3 mois et 9 patients (39%) à 6 mois. La médiane de la SG était de 33 mois (IC à 95% : 11-NS). La médiane de SSPL était de 7 mois (IC à 95% : 5-38). Six patients avec TVP tumorale et/ou lésion tumorale volumineuse ont été déclassés. Parmi eux, 2 patients ont bénéficié d'une greffe hépatique et 4 patients d'une hépatectomie.

Concernant les patients traités à l'aide de microsphères en verre (n=11), le taux de contrôle de la réponse globale concernait 8 patients (73%) à 3 mois et 3 patients (27%) à 6 mois. Parmi les patients atteints de TVP tumorale, le taux de contrôle de la TVP tumorale concernait 7 patients (70%) à 3 mois puis 3 patients (30%) à 6 mois. L'apparition de nouvelles lésions concernait 2 patients (18%) à 3 mois et 6 mois. Le nombre de patients décédés était de 5 soit 45% à 6 mois. La médiane de la SG était de 8 mois (IC à 95% : 5-NS). La médiane SSPL était de 4 mois (IC à 95% : 2-15). Un patient atteint de CHC avec TVP tumorale a pu bénéficier d'une greffe hépatique grâce au contrôle de la lésion tumorale et à la régression de la TVP tumorale. Ce patient est actuellement encore vivant suite à la SIRT.

| Évaluation | 3 mois | | 6 mois | |
|--------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Type de ⁹⁰ Y-microsphères | Résine (n=23) | Verre (n=11) | Résine (n=23) | Verre (n=11) |
| Lésions ciblées | | | | |
| <i>Composante parenchymateuse</i> | | | | |
| Contrôle | 19 (83%) | 8 (73%) | 12 (52%) | 6 (55%) |
| Progression | 4 (17%) | 3 (27%) | 6 (26%) | 0 (0%) |
| Décès | 0 (0%) | 0 (0%) | 5 (22%) | 5 (45%) |
| <i>Composante intravasculaire</i> | | | | |
| | (n=18) | (n=10) | (n=18) | (n=10) |
| Contrôle | 14 (78%) | 7 (70%) | 10 (56%) | 3 (30%) |
| Progression | 4 (22%) | 3 (30%) | 4 (22%) | 2 (20%) |
| Décès | 0 (0%) | 0 (0%) | 4 (22%) | 5 (50%) |
| Nouvelles lésions | | | | |
| | 1 (4%) | 2 (18%) | 6 (26%) | 2 (18%) |
| Contrôle global | | | | |
| Contrôle | 19 (83%) | 8 (73%) | 9 (39%) | 3 (27%) |
| Progression | 4 (17%) | 3 (27%) | 9 (39%) | 3 (27%) |
| Décès | 0 (0%) | 0 (0%) | 5 (22%) | 5 (45%) |

[Tableau 19] – Évaluation du contrôle à la SIRT à 3 mois et à 6 mois en fonction du type de ⁹⁰Y-microsphères utilisé.



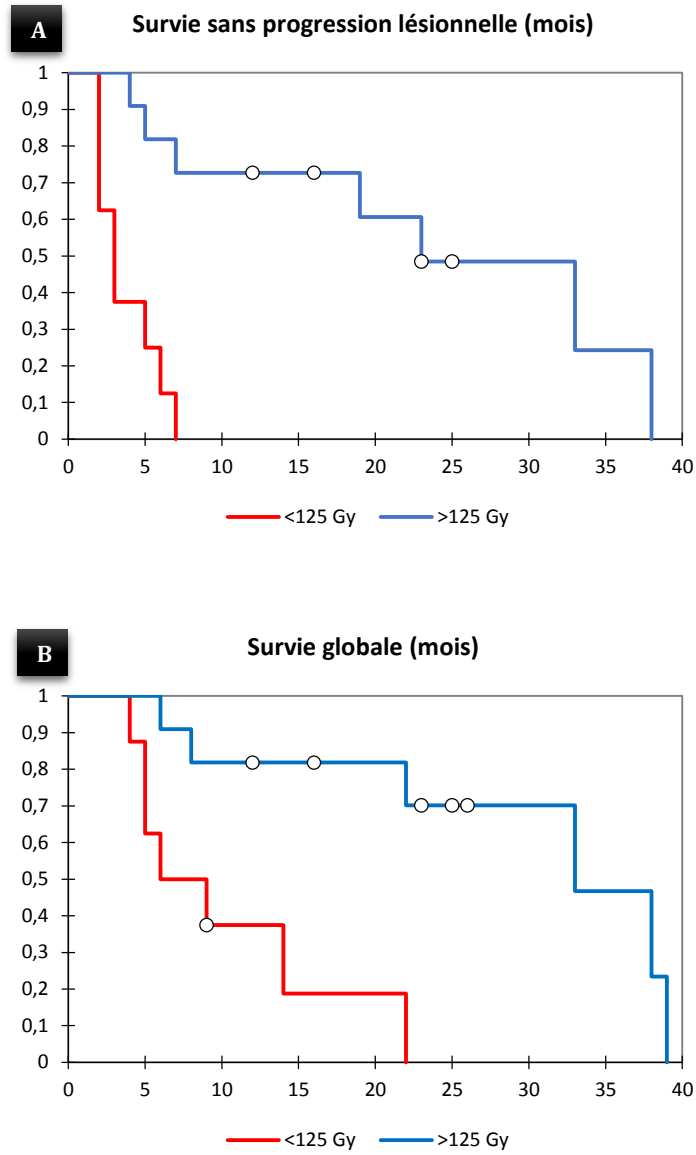
[Figure 50] – Estimations de survie selon la méthode de Kaplan-Meier par type de ⁹⁰Y-microsphères : survie sans progression lésionnelle (A), et survie globale (B).

4.2 Détermination d'un seuil tumoral prédictif

Parmi les patients traités par microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, 4 patients ont été retirés car ils présentaient une lésion volumineuse (supérieure à 8 cm) et hétérogène avec de nombreuses zones de nécrose. De ce fait, la dose absorbée moyenne n'était pas représentative (faussée). Par ailleurs, un autre patient était perdu de vue sans possibilité d'obtenir des données sur l'évolution post-traitement du contrôle des lésions ciblées. Il a été décidé de le retirer de cette analyse. Au total, nous avons inclus 19 patients atteints de CHC avec ou sans TVP tumorale traités par microsphères en résine marquées à l'yttrium-90.

L'utilisation de la Courbe ROC a permis de définir un seuil prédictif à la tumeur de 125 Gy avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 100%.

Lorsque la dose à la tumeur (D_{T1}) est supérieure à 125 Gy la médiane de la SSPL est de 23 mois (IC à 95% : 7 - 38) contre 3 mois (IC à 95% : 2 - 6) lorsque la dose à la tumeur planifiée est inférieure à 125 Gy. Le test de Log-rank a mis en évidence une différence significative entre ces 2 groupes ($p= 0,0004$). Une différence significative ($p= 0,002$) a également été mise en évidence au niveau de la SG. En effet, lorsque la dose à la tumeur est supérieure à 125 Gy la médiane de la SG passe de 7,5 mois (IC à 95% : 5 -14) à 33 mois (IC à 95% : 22 -39) [Figure 51].



[Figure 51] – Estimations de survie selon la méthode de Kaplan-Meier par la dose absorbée tumorale planifiée : survie sans progression lésionnelle (A) et survie globale (B).

4.3 Analyse de survie selon les caractéristiques des patients

Les résultats de l'analyse de survie selon les caractéristiques de base des patients avant le traitement sont présentés dans le [Tableau 20]. Les analyses de Log-rank ont identifié un seul facteur (TP) associé à une SG et à une SSPL significativement plus longue. Lorsque le TP est supérieur à 70% la médiane de la SG passe de 6 à 33 mois (p=0,028) et la SSPL passe de 2,5 à 15 mois (p=0,0004).

| Catégories | SG (mois) | | SSPL (mois) | |
|--|--------------------|--------------|--------------------|---------------|
| | Médiane (IC à 95%) | p | Médiane (IC à 95%) | p |
| Age | | | | |
| < 65 ans | 18 (5 - NS) | 0,810 | 5 (2 - NS) | 0,447 |
| >65 ans | 18,5 (8 - 38) | | 5 (5 - 23) | |
| Lignes de traitement antérieure | | | | |
| Oui | 14 (8 - NS) | 0,907 | 4,5 (2 -38) | 0,527 |
| Non | 22 (6 - 39) | | 15 (5 - 33) | |
| CEL | | | | |
| Oui | 7,5 (5- NS) | 0,394 | 6 (3 - NS) | 0,423 |
| Non | 22 (8 - 39) | | 7 (3 - 23) | |
| ECOG | | | | |
| 0 | 14 (8-NS) | 0,849 | 6,5 (3 - 33) | 0,995 |
| 1 et 2 | 22 (7-38) | | 15 (5 - 38) | |
| Statut fonctionnel hépatique | | | | |
| Pas de cirrhose | 14 (5 - NS) | 0,324 | 18,5 (1 - NS) | 0,848 |
| Child-Pugh A5 | 33 (9 - 22) | | 6 (3 - 33) | |
| Child-Pugh A6 + B7 | 7 (6 - 18) | | 7,5 (2 - 19) | |
| TVP | | | | |
| Oui | 11 (7 - 39) | 0,90 | 8,5 (3 - 33) | 0,532 |
| Non | 20 (7 - NS) | | 5 (1 - NS) | |
| Caractéristique de la lésion | | | | |
| Nodulaire | 18 (5 - 38) | 0,436 | 7 (5 -NS) | 0,184 |
| Infiltrante | 19 (8 - NS) | | 6 (3 - 23) | |
| AFP | | | | |
| < 400 ng/mL | 22 (7 - NS) | 0,170 | 10 (5 - 38) | 0,100 |
| > 400 ng/mL | 9 (5 - 39) | | 3 (2-15) | |
| TP | | | | |
| <70% | 6 (5 - NS) | 0,028 | 2,5 (2 - 3) | 0,0004 |
| >70% | 33 (11 - NS) | | 15 (6 - 38) | |

[Tableau 20] – Estimations de survie selon la méthode de Kaplan-Meier par variable analysée.

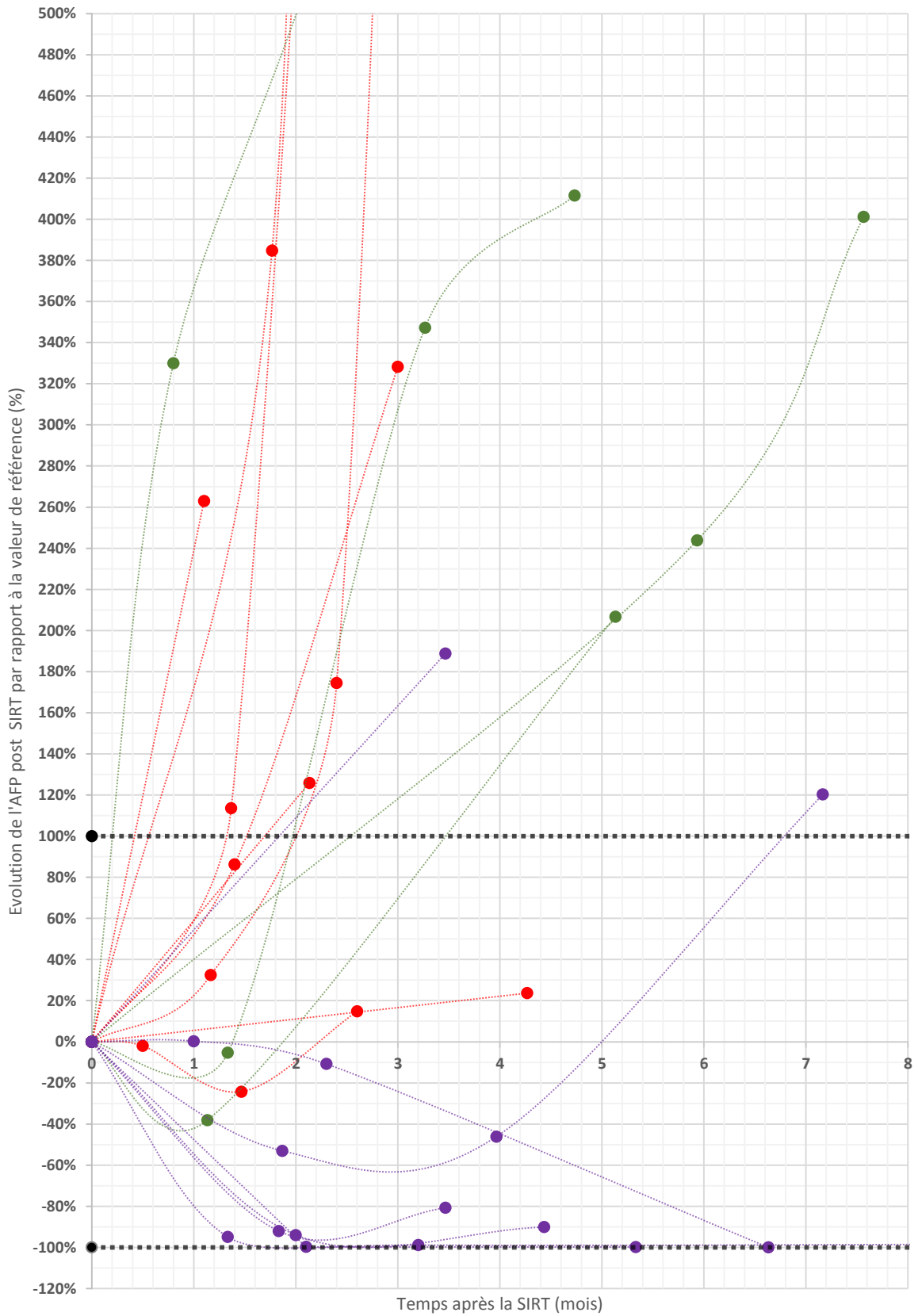
4.4 Prédicibilité de la cinétique de l'AFP post-traitement dans l'évaluation du contrôle tumoral

La [Figure 52] représente le pourcentage d'augmentation de l'AFP par rapport à la valeur de référence avant le traitement et ceux en fonction du temps (mois). Sept patients avaient une AFP non contributive (<10ng/mL) et 9 patients n'ont pas été inclus dans cette analyse par manque de données au sujet de l'AFP post-traitement. Au total, l'évolution de la cinétique de l'AFP a été réalisée à partir des données relatives à 19 patients.

Afin de structurer l'analyse, ces patients ont été répartis dans 3 groupes selon leur SSPL. Sachant que la réponse à la SIRT au niveau radiologique peut être observée entre 3 et 6 mois, le choix a été de répartir les patients en 3 groupes de la façon suivante :

- Groupe n°1 (en rouge) : SSPL de 0 à 3 mois (n=8)
- Groupe n°2 (en vert) : SSPL de 3 à 6 mois (n=4)
- Groupe n°3 (en violet) : SSPL supérieure à 6 mois (n=7)

Pour les patients du groupe n°1, l'augmentation de l'AFP à 1 mois était comprise entre +5 et +240% excepté pour 1 patient pour lequel l'ascension de l'AFP a été plus tardive. Au sujet des patients du groupe n°2, une augmentation de l'AFP était aléatoire et concernait l'ensemble des patients. En ce qui concerne le groupe n°3, la chute de l'AFP à 1 mois était comprise entre -5 et -100%. Pour un patient, l'augmentation de l'AFP à partir du 3^{ème} mois a été prédictive d'une récurrence au niveau du foie opposé qui n'était pas ciblé lors du traitement.



[Figure 52] - Variation du taux sérique de l'AFP après la SIRT par rapport à la valeur de référence (%).

DISCUSSION

La sécurisation du circuit du médicament repose sur un ensemble de règles essentielles dont la règle des 5 B. Cette dernière consiste à mettre en œuvre tous les moyens nécessaires pour que le bon médicament soit administré à la bonne dose, au bon moment, selon la bonne voie d'administration et au bon patient. Le pharmacien est un acteur essentiel de la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients. L'analyse pharmaceutique de la prescription requiert une véritable connaissance de chaque produit (médicament ou DMIA) et de la définition de sa posologie. En SIRT, la détermination de la posologie est en activité (becquerel) et est définie selon des seuils dosimétriques pour répondre aux objectifs thérapeutiques en tenant compte des critères de tolérance.

Aussi, ce travail est une étude rétrospective monocentrique portant sur les cas de patients atteints de CHC et traités au CHU de Bordeaux à l'aide de microsphères en verre ou en résine. Les traitements ont été analysés notamment sous l'angle de la dosimétrie à partir de données qui n'étaient pas disponibles lors de la réalisation de l'acte de thérapie. La majorité des patients étudiés présentait une TVP tumorale (83%), une cirrhose hépatique Child-Pugh A (83%), et une maladie hépatique à un stade avancé selon la classification BCLC (BCLC C à 94%). Le logiciel Simplicit⁹⁰Y® nous a permis d'évaluer, de façon rétrospective, et pour chaque patient les doses absorbées à la tumeur et au foie sain lors de la phase pré et post-traitement à partir de l'activité réellement injectée.

Les doses absorbées et les activités injectées variaient d'un patient à l'autre mais également selon le type de microsphères utilisé.

Pour un traitement réalisé à l'aide de microsphères en résine, l'activité était globalement inférieure à celle retrouvée dans d'autres études ou essais cliniques. La moyenne de l'activité administrée était de 0,94 GBq avec des valeurs comprises entre 0,27 et 1,9 GBq et une médiane de 1 GBq (IQR : 0,5-1,2). Lors de l'essai clinique SARAH, les patients étaient atteints de CHC avec ou sans TVP tumorale et la planification du traitement par microsphères en résine a été réalisée à partir d'une modalité de calcul reposant sur la méthode BSA. La médiane de l'activité injectée était de 1,4 GBq (IQR : 1,0-1,8) (38). Strigari *et al.* rapportent, pour des activités injectées calculées à partir de la méthode BSA, des activités comprises entre 1,0 et 2,26 GBq avec une médiane de 1,73 GBq pour le traitement de 73 patients atteints de CHC (125). Les recommandations actuelles au sujet des microsphères en résine préconisent une dose absorbée supérieure à 120 Gy à la tumeur sans dépasser au parenchyme non tumoral 50 Gy ou 70 Gy en présence de cirrhose (112). Dans notre étude, les traitements réalisés à l'aide de microsphères en résine, la D_{T1} était supérieure à 120 Gy pour seulement 13 patients (54%) mais toutes les D_{N2} étaient inférieures à 50 Gy. Ceci peut remettre en question les méthodes de calculs anciennement utilisées pour la planification de l'activité à injecter.

De plus, il est intéressant de noter que, dans le cadre de notre travail, les activités injectées et les doses absorbées à la tumeur lors de traitements utilisant des microsphères en verre sont globalement inférieures à celles retrouvées dans la littérature. Dans notre étude, la valeur obtenue pour l'activité administrée était en moyenne de $2,18 \pm 1,04$ GBq avec des valeurs allant de 0,23 à 4,43 GBq, la moyenne de la D_{N1} par traitement était de 32,4 Gy et les valeurs étaient comprises entre 2 et 67,9 Gy. La D_{T1} des valeurs était comprise entre 64,9 et 618,4 Gy avec une moyenne de $236,4 \pm 152,0$ GBq. À titre de comparaison, l'équipe de Garin *et al.* rapporte des activités comprises entre 1,2 et 7,5 GBq avec une moyenne de $2,9 \pm 1,4$ GBq (123). Cette équipe a segmenté les VOI à partir de la méthode par seuillage adaptatif de la TEMP après injection des ^{99m}Tc -MAA et a utilisé la méthode du MIRD compartimentale pour l'évaluation dosimétrique. Pour une cohorte de 36 patients atteints de CHC avec ou sans TVP tumorale, les D_{T1} étaient comprises entre 30,0 et 591,1 Gy avec une moyenne de $262,4 \pm 134,5$ Gy. La dose absorbée au foie sain perfusé était relativement élevée et comprise entre 19,6 et 166,6 Gy avec une moyenne de $79,9 \pm 39,6$ Gy. Cependant, dans cette étude uniquement la dose au foie sain perfusé et non au foie sain total a été rapportée.

En général, la comparaison de la dose absorbée moyenne à la tumeur et au foie sain par rapport aux autres études peut se révéler difficile. En effet, les différences constatées en termes de doses absorbées moyennes au foie sain et à la tumeur peuvent être dues à plusieurs paramètres, aussi bien au type de microsphères utilisé qu'à la méthode de segmentation des VOI, au choix de la phase de traitement pour les estimations dosimétriques ou à la méthode de calcul utilisée.

En outre, il est intéressant de noter que, dans le cadre de notre étude, les doses absorbées et les activités injectées étaient bien supérieures pour les microsphères en verre que de résine. Cette différence est la conséquence des méthodes de calcul utilisées avec notamment un objectif de 120 Gy à l'ensemble du volume perfusé pour les microsphères en verre. Cet objectif de 120 Gy à la zone tumorale est recommandé par les groupes d'experts des microsphères en résine (112). A la différence, pour les microsphères en verre, des objectifs supérieurs à 205 Gy sont observés avec un seuil de 120 Gy au foie sain perfusé (123). Une des différences majeures entre les 2 types de microsphères marquées à l'yttrium-90 est l'activité spécifique (50 Bq par microsphères en résine et 2500 Gy pour celles en verre). Par conséquent, le nombre de microsphères injectées pour une même activité sera différent avec une grande différence quant à la distribution de la dose. L'effet biologique dépend non seulement de la dose absorbée mais également de l'hétérogénéité de la distribution de cette dose, ce qui peut en partie, expliquer cette différence de seuil en termes de dose absorbée à la tumeur et au foie sain préconisée pour les microsphères en verre et en résine (126). De ce fait, lors de l'adaptation posologique, les objectifs de doses planifiées à la tumeur et les limites de doses planifiées au foie sain sont à prendre en compte. Aussi, ces objectifs et limites doivent être définis en fonction du type de microsphères considéré.

Les doses absorbées moyennes évaluées lors de la phase pré-traitement sont utilisées pour déterminer la posologie du patient. La comparaison dosimétrique des doses absorbées à la tumeur et au foie sain nous permet d'apprécier le caractère prédictif des ^{99m}Tc -MAA. Pour les 2 types de microsphères, une bonne corrélation globale a été observée entre les dosimétries

prédictives pré-thérapeutiques et les dosimétries post-traitements. Cela confirme ainsi la valeur prédictive des ^{99m}Tc -MAA. A noter la tendance de l'imagerie ^{90}Y en TEMP faite en post-traitement à sous-estimer les doses établies initialement à partir de l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc -MAA lorsque la dose absorbée à la tumeur augmente.

L'estimation de la biodistribution des ^{90}Y -microsphères à partir de la quantification des ^{99m}Tc -MAA n'est cependant pas optimale. De nombreux paramètres peuvent expliquer ces écarts observés. Tout d'abord, une limite de cette comparaison réside en l'utilisation de l'imagerie TEMP par rayonnement de freinage ou Bremsstrahlung, pour l'évaluation post-traitement. C'est en effet l'imagerie TEP qui permet la meilleure résolution de la biodistribution des ^{90}Y -microsphères et qui est utilisée afin de réaliser une quantification absolue optimale (24). Ensuite, une particule idéale suit un schéma de distribution très similaire à celui des ^{90}Y -microsphères utilisées pour le traitement. Cela ne peut être le cas pour les ^{99m}Tc -MAA et peut, en partie, être expliqué par des différences de taille, nombre, densité et morphologie par rapport aux sphères dont ils sont censés prédire le comportement. Actuellement, plusieurs alternatives sont à l'étude afin d'éviter les divergences dues aux différences morphologiques entre le ^{99m}Tc -MAA et les ^{90}Y -microsphères (127). Par exemple, des microsphères de ^{99m}Tc -albumine ont été développées. Ce sont des particules sphériques de 20 μm de diamètre et de taille homogène. La valeur prédictive avant la phase de traitement est actuellement à l'étude (128). Par ailleurs, il existe de nombreux facteurs susceptibles d'avoir un impact sur la reproductibilité entre la distribution des ^{99m}Tc -MAA et celle des ^{90}Y -microsphères. En cas de traitement antérieur, particulièrement chez les patients traités par TACE ou par des médicaments anti-angiogéniques, les artères peuvent être fragilisées. De ce fait, lors de l'angiographie diagnostique des microlésions artérielles peuvent être induites avec un risque de discordance sur la distribution des ^{90}Y -microsphères lors de la phase traitement (129). Concernant les paramètres d'injection des ^{99m}Tc -MAA, les seules recommandations actuelles préconisent une injection lente idéalement pendant 20 à 30 secondes, dans un volume supérieur à 5 mL afin de mieux imiter l'injection des microsphères tout en sachant que les microsphères en verre nécessitent un volume injecté de 20 mL et celles en résine davantage. De plus, des considérations angiographiques ont également une influence. La position exacte du cathéter doit être identique lors des deux procédures. Le statut vasoactif de l'artère hépatique est également à considérer. En effet, le vasospasme artériel peut être provoqué par toute procédure intra-artérielle et est particulièrement courant dans les procédures prolongées, lors de situation complexe avec des variantes anatomiques ou les interventions telles que l'embolisation par coils. Dans le cas de la SIRT, le spasme artériel est donc plus probable lors de l'angiographie diagnostique qui consiste en une cartographie artérielle complète et en une embolisation par coils si nécessaire. Dans cette hypothèse l'absorption du ^{99m}Tc -MAA serait plus faible que celle des ^{90}Y -microsphères (129).

Toutefois, plusieurs études ont montré l'apport de la dosimétrie prédictive à partir du ^{99m}Tc -MAA dans la prédiction de la réponse et de la survie pour les 2 types de microsphères (130,131). Par ailleurs, des études ont permis de définir des valeurs seuil de dose absorbée moyenne aux lésions hépatiques pour l'obtention d'une réponse thérapeutique. Par exemple, pour ce qui est des traitements avec des microsphères en verre, l'existence d'une dose prédictive à la

tumeur seuil à 205 Gy permet d'obtenir une réponse tumorale et une corrélation entre la dose absorbée moyenne aux lésions et la SG (123). Les résultats de cette étude ont ensuite été confirmés sur une cohorte de patients à plus grande échelle (132). Ces résultats montrent ainsi l'importance d'une évaluation dosimétrique précise à l'aide de la TEMP/TDM aux ^{99m}Tc -MAA.

La comparaison entre l'activité réellement injectée et l'activité optimisée à partir du logiciel de dosimétrie personnalisé a mis en évidence des écarts relatifs importants aussi bien pour les microsphères en verre que de résine. Selon les analyses effectuées, une augmentation ou une diminution de l'activité injectable a été estimée à partir de la quantification aux ^{99m}Tc -MAA. Ces écarts peuvent être, en partie, expliqués par les méthodes de calculs qui ont été utilisées.

Concernant les microsphères en résine, la méthode BSA suppose que la BSA est liée au poids du foie des patients en bonne santé, ce qui n'est pas nécessairement le cas chez les patients atteints de tumeurs hépatiques (21). De ce fait, des patients de grande taille avec de petit foie recevront des doses relativement élevées au niveau hépatique et inversement. En outre, cette méthode ne prend pas en compte le différentiel de fixation entre les lésions hépatiques et le foie sain. Par conséquent, la planification du traitement selon la méthode BSA conduit à une variabilité importante de doses absorbées à la tumeur et au foie sain entre les patients. De ce fait, cette méthode de calcul peut entraîner une dose absorbée moyenne au foie sain supérieure aux critères de tolérance mais aussi dans d'autres situations peut conduire à une dose au foie tumoral inférieure au critère d'efficacité. Par la suite, le modèle par partition a été utilisé (21). Il s'agit de la seule méthode, préconisée par les laboratoires, qui prend en compte le différentiel de fixation entre la tumeur et le foie sain (T/N). Cependant, la planification de l'activité à injecter dépend directement de l'estimation des ROI en deux dimensions dont le placement est subjectif et non corrélé aux volumétries déterminées en amont par le radiologue. Par conséquent, cette méthode de calcul n'est pas assez précise pour calculer l'activité à injecter au patient sans une interface adaptée associant les imageries anatomiques et fonctionnelles en 3 dimensions.

Au sujet de la planification de l'activité pour un traitement réalisé à l'aide de microsphères en verre, la méthode du MIRd simplifié non compartimentale a été utilisée (20). Cette méthode de calcul repose sur l'estimation de la dose absorbée moyenne au sein du volume du foie ciblé. Cependant, la biodistribution intra-hépatique varie selon les patients et par conséquent la dose à la tumeur et au foie sain peut également varier d'un patient à l'autre. De ce fait, le risque de toxicité pourra se révéler plus élevé chez les patients ayant un rapport de fixation tumorale peu favorable par rapport au foie sain (T/N).

La planification de la SIRT à partir de Simplic^{90Y}®, nous permet de connaître, avant le traitement, la dose absorbée tumorale. Ainsi, la planification peut être modifiée et adaptée à chaque patient et en fonction des objectifs du traitement (segmentectomie, traitement à visée palliatif etc.). Par ailleurs, la planification de la dose absorbée tumorale peut être augmentée en respectant les critères de tolérance des tissus à risques. Cette planification peut également contre-indiquer le traitement si la dose seuil prédictible de la réponse tumorale ne peut être atteinte sans dépasser les limites en termes de dose absorbée aux tissus à risques et donc sans respecter le critère de tolérance.

Qui plus est, des situations particulières sont à identifier. Pour les lésions volumineuses et nécrosées, la dose à la tumeur a été calculée sur l'ensemble du volume, alors que la répartition de la dose ne concerne dans ces situations que la périphérie sans distribution au cœur nécrosé de la lésion ou alors une distribution hétérogène. De ce fait, la dose absorbée moyenne estimée chez 4 patients ne permet pas de refléter avec précision les conditions *in situ*. Les zones tumorales viables ont donc reçu des doses de rayonnement plus élevées. Les histogrammes dose volume pourraient nous donner une information précieuse et le seuillage adaptatif aux contours de la tumeur pourrait être utilisé pour adapter au mieux l'activité à injecter dans cette cohorte de patients (122).

Le contrôle tumoral et la SG ont été étudiés de façon rétrospective afin de rechercher une relation avec la dose tumorale mais également avec les facteurs prédictifs de survie des patients.

La valeur médiane de la SG (22 mois) des patients traités à l'aide de microsphères en résine était plus longue que celles rapportées lors de l'essai multicentrique prospectif SARAH (9,9 mois) (38). De plus, nos études révèlent que la SIRT peut être utilisée pour rendre un patient éligible à une résection hépatique ou à une transplantation. En effet, cette thérapie permet de rendre opérables des patients qui ne l'étaient pas initialement. Ces résultats sont très encourageants et devraient conduire à optimiser le positionnement de la SIRT dans la stratégie thérapeutique et à prévoir cette option plus précocement dans le traitement des patients. Il est possible d'imaginer que la SIRT puisse être un élément essentiel de la prise en charge thérapeutique du CHC. De plus, la SIRT s'est révélée efficace pour les tumeurs de taille importante mais également avec la présence de TVP tumorale alors que ces 2 critères cliniques sont des contre-indications à la chimioembolisation.

La population des microsphères en verre n'était pas comparable avec celle des microsphères en résine. En effet, de nombreux paramètres diffèrent, qu'il s'agisse de l'inclusion des patients (durée d'inclusion, nombre de patients), du stade de la maladie (fonction hépatique moins conservée, taille des lésions plus importante), du nombre de lignes de traitement ou encore de l'état de santé des patients (fonction hépatique altérée) avant la mise en place de la SIRT et du nombre de segments perfusés. De plus, l'absence de prise en charge du coût de ces DMIA par la solidarité nationale a conduit à utiliser ces microsphères en verre uniquement dans le cadre de protocole de recherche pour lesquels les marges de manœuvre sont plus réduites concernant la définition de la posologie

Lors de cette étude, nous avons utilisé le logiciel Simpict^{90Y}® pour estimer rétrospectivement les doses absorbées moyennes mais également proposer une optimisation de l'activité selon les recommandations actuelles. Cependant, la plupart des études au sujet de la dosimétrie en SIRT n'utilisent pas forcément la même méthode dosimétrique et ni la même méthode de segmentation. Par ailleurs, les lésions radio-induites répondent à la loi du « tout ou rien » c'est-à-dire qu'en dessous de la dose seuil, aucune lésion tissulaire n'est possible, au-dessus de la dose seuil, la lésion tissulaire est inévitable et plus la dose est supérieure au seuil, plus la lésion est importante. Dans ce contexte, nos données dosimétriques ont été corrélées au contrôle tumoral de nos patients. Une donnée importante a été mise en évidence lors de cette étude

dosimétrique, il s'agit de l'identification d'une relation entre la dose absorbée par la tumeur et la survie pour les patients traités à l'aide de microsphères en résine. Le contrôle de la maladie peut donc être prédit à l'aide d'une dose absorbée tumorale seuil supérieur à 125 Gy. Cette valeur seuil permet d'identifier un groupe de patients présentant une SSP Globale, une SSP Lésionnelle et une SG significativement plus élevées. Par conséquent, cette donnée confirme bien la nécessité d'atteindre une dose absorbée à la tumeur supérieure à 125 Gy pour contrôler la lésion ciblée et ainsi augmenter la SG du patient. Cependant, aucun seuil à la tumeur prédictif n'a pu être mis en évidence pour les patients traités à l'aide de microsphères en verre, le nombre de patients était insuffisant. La poursuite de cette étude reste donc nécessaire afin de confirmer nos résultats relatifs aux traitements à l'aide de microsphères en résine mais également pour estimer un seuil prédictif du contrôle tumoral pour les microsphères en verre.

L'analyse ciblée de notre cohorte de patients traités à l'aide de microsphères en résine a montré l'impact significatif d'une dose absorbée seuil à la tumeur sur la SG. De ce fait, l'activité à injecter doit tenir compte de la dose absorbée à la tumeur afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique de la SIRT. Une relation dose/effet à partir de la dose prédictive à la tumeur a aussi été mise en évidence dans de nombreuses études. Par exemple, Garin *et al.* a montré des résultats intéressants avec le modèle par partition pour la planification du traitement des ^{90}Y -microsphères en verre (132). La planification était basée sur une dose de tumeur cible supérieure à 205 Gy et une dose non tumorale inférieure à 120 Gy à partir de la simulation par $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA. Chez 41 patients atteints de CHC avec TVP, une SG médiane de 18 mois a été observée. Les patients avec une dose à la tumeur supérieure à 205 Gy avaient une survie sans progression et une SG significativement plus longues. Une évaluation dosimétrique du ciblage de la TVP tumorale à partir de la phase pré-traitement pourrait se révéler pertinente afin d'optimiser l'activité. En effet, l'impact du ciblage de la TVP a été mis en évidence sur la sélection des patients (130). Une différence significative de la SG a été constatée entre des patients traités avec des doses absorbées à la TVP supérieure à 205 Gy avec une SG moyenne de 15,7 mois contre seulement 4,35 mois pour les patients traités avec une dose absorbée à la TVP tumorale inférieure à 205 Gy.

Précédemment, nous avons constaté que la dose absorbée à la tumeur avait un impact sur la SG et le contrôle tumoral. Cependant, la SIRT est un traitement locorégional qui permet de contrôler les lésions ciblées mais n'empêche pas le développement de nouvelles lésions. De ce fait, la survie des patients peut aussi dépendre de facteurs liés à l'agressivité de la maladie. Pour l'ensemble des patients traités par SIRT, nous avons alors étudié l'effet de plusieurs variables sur la survie. Lors de cette analyse, un seul facteur, un taux de prothrombine supérieure à 70% était associé à une SG et une SSPL significativement plus longues. Les autres variables étudiées ne nous ont pas permis de mettre en évidence de différence significative. Cependant, la limite de cette analyse est la taille de la cohorte analysée. La sélection des patients est cependant primordiale. L'équipe de Spreafico *et al.* a mis en évidence, pour une cohorte de patients atteints de CHC avec TVP tumorale, le fait que la bilirubine, l'extension de la TVP tumorale et la charge tumorale étaient des variables indépendamment corrélées à la SG. Ils ont ainsi proposé un score pronostique à partir de ces 3 variables pour aider à mieux identifier les bons candidats au traitement (133).

L'étude prospective de Memon *et al.* portait sur 428 patients et a montré que la classification CLIP était la plus précise pour prédire la survie chez les patients atteints de CHC. Cette classification prend en compte les facteurs prédictifs de survie tels que le grade Child-Pugh, l'AFP (400 ng/mL) et la présence d'une TVP tumorale (46). Par ailleurs, les facteurs prédictifs indépendants de la survie comprenaient notamment l'indice de performance 0, les tumeurs non infiltrantes, l'absence de TVP, l'absence d'ascite et une AFP \leq à 200 ng/mL (134). Chiesa *et al.* a étudié le risque de décompensation hépatique en fonction de l'état hépatique décrit par le score de Child-Pugh et par rapport à la dose absorbée moyenne au parenchyme non tumoral chez 52 patients atteints de CHC. Le risque de toxicité s'est révélé plus élevé pour les patients de Child-Pugh B7 même pour des doses de 60 Gy au foie sain. Une contrainte d'absorption d'environ 70 Gy pour le parenchyme hépatique non tumoral a été suggérée pour les patients de Child-Pugh A5 ce qui correspond à environ 15% de probabilité de décompensation hépatique radio-induite (135). Néanmoins, malgré ces critères cliniques retrouvés dans ces études, la SIRT est souvent utilisée dans le cadre palliatif et en dernière attention chez des patients pour lesquels elle est la dernière alternative après l'échec de plusieurs lignes de traitement. Toutefois, dans ces situations parfois palliatives, une amélioration clinique du patient est tout de même à espérer.

L'AFP est un marqueur tumoral intéressant pour évaluer de façon précoce la réponse thérapeutique. Selon l'étude de Lau *et al.* (136), en cas de rémission, l'AFP se normalise. Une réponse partielle est associée à une chute de plus de 50% si la valeur initiale de l'AFP est supérieure à 100 ng/mL. Il est important de mettre en évidence des facteurs prédictifs car la réponse radiologique n'est souvent observable qu'entre 3 et 6 mois après le traitement. Cependant, ce marqueur n'est pas spécifique du CHC et chez certains patients la valeur de l'AFP n'est pas utilisable pour évaluer la réponse à la SIRT. Dans ce cas, l'utilisation de la ferritine peut se révéler intéressante chez ces patients. En effet, même si le taux de ferritine s'élève au cours des premiers jours du post-traitement, il connaît ensuite une diminution caractéristique en cas de réponse. En cas de réponse, la valeur initiale de la ferritine diminue entre 34 et 99% avec une médiane de 62% (136).

La cinétique d'évaluation de l'AFP s'est révélée particulièrement intéressante dans l'évaluation post-traitement et pourrait conduire à optimiser la sélection des patients. Par exemple, une cinétique d'évolution de l'AFP élevée en pré-traitement peut être associée à une évolution rapide des lésions hépatiques et être de mauvais pronostic de réponse à la SIRT sachant que l'effet thérapeutique de la SIRT n'intervient qu'au bout de quelques mois.

La SIRT est une thérapie prometteuse qui peut être une passerelle vers la chirurgie chez les patients atteints de CHC non résécables.

Cependant, la planification thérapeutique est complexe (dosimétrie, administration, sélection des patients) et nécessite la coordination d'experts au sein d'une équipe multidisciplinaire, composée de radiologues interventionnels, de médecins nucléaires, d'oncologues mais aussi de physiciens et de radiopharmaciens. Une RCP spécialement dédiée à la SIRT est nécessaire afin d'associer l'ensemble de ces disciplines. C'est lors de cette RCP que la

validation définitive de l'indication est obtenue uniquement après l'angiographie diagnostique et la scintigraphie de perfusion hépatique à partir des ^{99m}Tc -MAA (absence de localisation digestive, dosimétrie pulmonaire < 25 ou 30 Gy, bon ciblage tumoral, dosimétrie).

De plus, l'ajustement de la posologie la plus personnalisée possible se fera en fonction des objectifs de réponse (downstaging, segmentectomie ou à visée palliative) et de la tolérance au foie sain (antécédents de traitements, réserve hépatique ...) seront abordées en RCP et seront précieux pour prescrire l'activité à injecter la plus personnalisée possible.

L'utilisation d'un logiciel de dosimétrie 3D permet l'amélioration de l'efficacité du traitement en définissant l'activité à administrer de façon personnalisée. Pour cela, la segmentation des VOI doit être réalisée en collaboration entre le médecin nucléaire et le radiologue interventionnel à partir d'imageries récentes fonctionnelles (volume perfusé) et anatomiques (tumeur, foie sain et foie total). La segmentation des lésions tumorales nécrosées pourrait être améliorée en adaptant le seuillage de la TEMP à la lésion tumorale. De plus, la TEP au ^{18}F -FDG pourrait nous donner des informations pour délimiter au mieux les lésions hépatiques nécrosées et infiltrantes lors de la segmentation du compartiment tumoral. La phase pré-traitement est aussi bien utilisée pour la recherche de fixation extra-hépatique et le calcul du shunt que l'évaluation dosimétrique. De plus, notre étude a montré l'importance d'une dose seuil prédictive à la tumeur pour obtenir un contrôle tumoral et ainsi allonger la SG du patient de façon significative. L'approche dosimétrique en termes de doses absorbées selon le type de microsphères est différente et doit être prise en compte lors de la détermination de la posologie. Une dose absorbée cible à la tumeur d'au moins 125 Gy se révèle donc être un objectif à atteindre pour les patients traités à l'aide de microsphères en résine. Au sujet des microsphères en verre, un objectif de 205 Gy à la tumeur semble être pertinent mais ce seuil doit être confirmé et ajusté avec notre propre méthode dosimétrique (logiciel et segmentation) sur les patients à venir. Concernant, la dose au foie sain, une dose limite tolérable au foie sain est difficile à définir devant l'hétérogénéité des patients traités et la taille réduite de notre cohorte de patients. Cependant, il est important d'être prudent et vigilant pour les patients présentant une fonction hépatique limitée (facteurs de coagulations, bilirubine, albumine etc.). Une dose absorbée moyenne au foie sain de 50 Gy voire de 40 Gy pour les microsphères en résine et de 70 Gy au foie sain pour les microsphères en verre sont des limites préconisées à ne pas dépasser. La limitation du nombre de segments perfusés est nécessaire afin d'augmenter la dose absorbée à la tumeur tout en préservant le foie sain restant. Dans l'objectif d'évaluer au mieux les doses absorbées à partir de l'imagerie TEMP/TDM aux ^{99m}Tc -MAA il est important de réaliser l'imagerie dans l'heure suivant l'injection de celles-ci. Afin d'éviter les discordances entre les 2 phases de traitement, le positionnement du cathéter choisi lors de la phase pré-traitement doit être réalisée exactement dans les mêmes conditions lors de l'injection des ^{90}Y -microsphères. De plus, il est essentiel que les phases pré et post-traitement soient réalisées par le même radiologue et rapprochées dans le temps (inférieur à 2 semaines). La dosimétrie post-traitement est importante afin de vérifier le ciblage et de s'assurer que les objectifs en termes de doses absorbées à la tumeur et au foie sain ont bien été atteints et ce en l'absence de localisation extra-hépatique. La dosimétrie TEMP/TDM aux ^{99m}Tc -MAA permet l'identification des mauvais candidats lorsque les objectifs de dose

absorbée à la tumeur sont impossibles à atteindre sans altérer le foie sain. Par ailleurs, pour les patients atteints de CHC avec TVP tumorale l'absence de captation des ^{99m}Tc -MAA par la thrombose porte peut remettre en question le ciblage effectué.

Dans l'ensemble de la littérature, le patient « idéal » pour la SIRT présente les caractéristiques suivantes : un minimum de comorbidités, une atteinte uniquement hépatique ou à prédominance hépatique, une tumeur non infiltrante, un nombre de nodules peu important, un envahissement hépatique limité, et un score de performance à 0. De plus une fonction hépatique conservée est importante pour la tolérance à la SIRT. Cela comprend notamment, des paramètres de coagulation normaux, l'albumine supérieure à 3 mg/dl, ASAT et ALAT inférieures à 5 fois la normale et une bilirubine inférieure à 35 $\mu\text{mol/L}$ (20,26,33,37). De ce fait, lors de la sélection des patients et avant le traitement, un bilan biologique complet doit être réalisé avec une imagerie anatomique récente (inférieure à 1 mois) pour juger de la réalité de la maladie jusqu'au moment du traitement. La TEP au ^{18}F -FDG peut être effectuée afin d'évaluer l'extension locale de la tumeur hépatique et rechercher la présence éventuelle d'autres foyers hyper-métaboliques extra-hépatiques (137). Les classifications pronostiques CLIP et BCLC mais également le calcul du score Child-Pugh sont importants. La surveillance post-traitement peut être évaluée de façon précoce à partir du dosage de l'AFP ou de la ferritine selon les patients. Un examen TEP au ^{18}F -FDG à 1 mois et, par la suite, les imageries anatomiques régulières nous apporteront des informations sur la réponse thérapeutique à la SIRT.

Actuellement plusieurs études se sont intéressées à la dosimétrie en SIRT. Cependant, devant la diversité des méthodes de calculs ainsi que de la segmentation des VOI, il s'avère actuellement difficile de trouver un réel consensus en termes de doses absorbées prédictives à la tumeur et au foie sain. La réalisation d'une évaluation dosimétrique rétrospective s'est donc avérée nécessaire pour répondre à nos questions au sujet de la dose absorbée à délivrer à la tumeur nécessaire pour obtenir un contrôle tumoral. Ces résultats sont intéressants mais il est nécessaire de poursuivre ce recueil de données dosimétriques pour améliorer la planification de la posologie en SIRT. L'utilisation des HDV pourrait se révéler intéressante pour améliorer l'adaptation posologique en tenant compte plus précisément de l'hétérogénéité de distribution de la dose absorbée au sein du VOI.

CONCLUSION

La qualité et la sécurité de la prise en charge médicamenteuse sont au cœur des recommandations et des textes de lois régissant l'activité de pharmacie. La HAS, dans son guide de démarche qualité en médecine nucléaire *in vivo*, rappelle que la radiopharmacie est une activité particulièrement à risque. Cela est vrai pour le diagnostic mais l'est plus encore pour la thérapie. Parmi les missions des radiopharmaciens, l'analyse pharmaceutique des prescriptions de MRP et DMIA est essentielle. Toutefois, la validation de l'activité à administrer requiert une véritable connaissance des modalités de calcul de la posologie de ces produits.

Chaque année les cancers hépatiques, primaires et secondaires, sont responsables de centaines de milliers de morts dans le monde du fait notamment de leur mauvais pronostic. A l'heure actuelle, malgré un arsenal thérapeutique très varié, seules l'ablation chirurgicale et la transplantation hépatique sont curatives. Cependant, tous les traitements ne sont pas envisageables pour tous les patients. La SIRT fait actuellement partie de cet arsenal thérapeutique. Elle est de plus en plus utilisée et trouve sa place dans le traitement des tumeurs non résécables. L'utilisation de radionucléides avec une zone d'activité thérapeutique réduite, couplés aux microsphères permet une sélectivité des tissus cancéreux en épargnant les tissus sains. Cette thérapie montre des résultats intéressants tant sur le plan de l'efficacité que sur le plan de la tolérance. La SIRT est une thérapie prometteuse en situation palliative, notamment en cas de TVP tumorale mais également en situation néo-adjuvante d'un traitement chirurgical ou d'une transplantation hépatique.

Une approche pluridisciplinaire est essentielle pour améliorer l'efficacité et optimiser la sécurité de la SIRT. Elle est définie par une collaboration étroite entre oncologues, radiologues interventionnelles, médecin nucléaire, physicien et radiopharmacien. Par ailleurs, la détermination de la posologie est complexe et nécessite une évaluation dosimétrique précise et personnalisée en fonction des critères de tolérance et des objectifs thérapeutiques définis. La mise en évidence d'une relation dose/efficacité et dose/toxicité par de nombreuses publications témoigne de l'importance de la dosimétrie dans cette thérapie. Cependant, actuellement les méthodes de calculs préconisées ne sont pas optimisées pour apprécier la réalité de la dose absorbée à la tumeur. Dans ce contexte, la dosimétrie à l'échelle du voxel a montré son intérêt dans la prise en charge des patients. Le développement de logiciel de dosimétrie personnalisé adapté à la pratique clinique rend ainsi possible l'utilisation de la dosimétrie au sein des services pour adapter au mieux la posologie et ce de façon précise pour chaque patient.

Simplicité^{90Y}® a été développé afin de simplifier la planification de l'activité en SIRT. Son utilisation a permis la réalisation d'une étude dosimétrique sur les patients atteints de CHC déjà traités. Notre analyse a mis en évidence une bonne corrélation globale entre les dosimétries prédictives et post-traitements ce qui confirme la valeur prédictive des ^{99m}Tc-MAA. La différence observée entre l'activité réellement injectée et l'activité optimisée à partir du logiciel de

dosimétrie personnalisée montre l'importance d'une planification optimisée pour répondre aux objectifs dosimétriques en termes d'efficacité et de tolérance au traitement. L'analyse ciblée sur les microsphères en résine a confirmé la valeur hautement prédictive de l'évaluation de la dose absorbée à la tumeur avec un seuil à 125 Gy. Cependant, la poursuite de cette étude s'avère nécessaire pour valider nos résultats et affiner nos seuils dosimétriques aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance.

Actuellement, SIR-Spheres® a obtenu le remboursement dans l'indication des métastases hépatiques colorectal et est en attente de son remboursement dans le traitement du CHC stade BCLC B/C. Par ailleurs, TheraSphere® a obtenu récemment son remboursement dans le cadre du CHC avec TVP tumorale. Dans ce contexte, l'optimisation de la dosimétrie en SIRT est primordiale pour augmenter l'efficacité et ainsi préciser la position de la SIRT au sein de la stratégie thérapeutique actuelle des tumeurs hépatiques car elle va concerner un nombre de plus en plus important de patients.

La dose absorbée à la tumeur n'a pas été prise en compte dans les essais cliniques de phase 3 (SORAMIC, SIRveNIB, SARAH et STOP-HCC). Cela pourrait notamment expliquer les résultats négatifs des essais publiés (38,66,67). Il serait donc souhaitable, même en rétrospectif, de réaliser une évaluation de la dose absorbée à la tumeur dans ces essais et d'évaluer ainsi son impact sur la réponse et la survie globale à grande échelle. Par ailleurs, l'essai prospectif TARGET repose sur le concept de l'analyse avancée de la dosimétrie (68). Les objectifs sont d'évaluer la précision et la reproductibilité de la dosimétrie dans plusieurs centres et de recueillir des données cliniques pour générer des modèles prédictifs, corrélant la dose absorbée aux effets indésirables spécifiques de la SIRT et à la réponse. Ceci souligne que cette problématique est essentielle, et est au cœur des préoccupations, mais des réponses sont encore à apporter.

Lors de ce travail, la dosimétrie prédictive s'est révélée primordiale dans la détermination de l'activité à administrer lors de la SIRT. Cette approche s'inscrit dans le principe d'optimisation fixé par la réglementation européenne relative à l'utilisation de rayonnements ionisants à visée thérapeutique (Directive 2013/59/EURATOM du 5 décembre 2013). Ainsi, au-delà du seul cadre de la SIRT, cette réflexion et cette recherche d'optimisation pourraient être étendues de manière plus globale à la RIV. Actuellement, la RIV est en pleine essor avec le développement d'une nouvelle stratégie de traitement qui combine la thérapeutique et le diagnostic ; c'est l'approche théranostique. Le même vecteur est couplé à un radionucléide à visée diagnostique (⁶⁸Ga) pour identifier les patients susceptibles de répondre au traitement utilisant cette fois-ci un radionucléide à visée thérapeutique (¹⁷⁷Lu). Cependant, la RIV est administrée de façon standardisée et éventuellement adaptée aux poids des patients. En effet, malgré le ciblage préférentiel des lésions tumorales, une fraction du MRP peut se fixer au sein de tissus non ciblés, provoquant ainsi une irradiation de ces tissus. De ce fait, l'optimisation du traitement à partir de la dosimétrie personnalisée pourrait améliorer les résultats thérapeutiques de façon importante et prévenir la survenue d'effets indésirables et conduire à redéfinir la posologie de l'ensemble des traitements proposés.

ANNEXES

Annexe I: Échelle de performance ou ECOG Performance Status

Cet indice est utilisé pour la description de l'état du patient. L'échelle **Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)** s'étend sur 6 valeurs, de 0 à 5, où 0 représente un bon état de santé et 5 le décès.

| Indice | Description |
|--------|--|
| 0 | Asymptomatique – Activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection. |
| 1 | Symptomatique – Gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage. |
| 2 | Symptomatique – Alité moins de 50% de la journée – Capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger. |
| 3 | Symptomatique – Alité plus de 50% de la journée, sans y être confiné – Capable de se prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50% de la journée. |
| 4 | Confiné au lit – Totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit au fauteuil. |
| 5 | Décédé |

Annexe II : 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 musculuse |
| 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 périrectaux 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 |
| | T2 | N0 | M0 |
| Stade IIA | T3 | N0 | M0 |
| Stade IIB | T4a | N0 | M0 |
| Stade IIC | T4b | N0 | M0 |
| Stade III | Tous T | N1, N2 | M0 |
| Stade IIIA | 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 III : Tableur fourni par le laboratoire BTG pour sélectionner la dose nécessaire de TheraSphere®

Patient Name: **Patient Test** Patient ID: **15/10/2018** Target Tissue: **Lobe Gauche**
 Target Volume (cc): **500,0** Target Liver Mass (kg): **0,515**
 Desired Dose (Gy): **120**
 Time Zone Variance (h): **-6** (see Time Zones tab for details) Places in this Time Zone: France, Germany Italy,
 Lung Shunt Fraction (% LSF): **4,00%** Spain
 Anticipated Residual Waste (%): **1,00%** Optional estimated value Algeria, Cameroon
 Previous Dose to the Lungs (Gy): **0**
 Required Activity at Administration (GBq): **1,30** This value is corrected for LSF and Residual Waste if values are entered above.

| | | | | |
|---|------|---|----|---|
| Calculated Dose to Lungs (Gy): | 2,58 | Dose Limit to the Lungs per treatment (Gy): | 30 | See Package Insert or Instructions for Use |
| Lung Dose within recommended limit for treatment | | | | |
| Cumulative Dose to Lungs (Gy): | 2,58 | Cumulative Dose Limit to the Lungs (Gy): | 50 | |
| Lung Dose within recommended cumulative limit for treatment | | | | |

Use the following tables to select a dose size where the Desired Dose (above) is at a suitable treatment time.

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

Tables below show the dose to perfused target tissue, accounting for target mass, time zone variance, lung shunt fraction and residual waste.

| 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 | | 238 | 184 | 142 | 109 | 84 | 65 | 50 | 39 | 30 | 23 | 18 | 14 |
| 12:00 PM | Calibration Day @ 12:00 | 228 | 178 | 136 | 105 | 81 | 62 | 48 | 37 | 29 | 22 | 17 | 13 |
| 4:00 PM | Eastern Time | 218 | 168 | 130 | 100 | 77 | 60 | 46 | 35 | 27 | 21 | 16 | 13 |
| 8:00 PM | | 209 | 161 | 124 | 96 | 74 | 57 | 44 | 34 | 26 | 20 | 16 | 12 |

| Dose Delivered (Gy) for: | | 5 GBq dose size | | | | | | Week 2 treatment | | | | | |
|--------------------------|-------------------------|-----------------|---------|-----------|----------|--------|----------|------------------|--------|---------|-----------|----------|--------|
| Time | Sunday | Monday | Tuesday | Wednesday | Thursday | Friday | Saturday | Sunday | Monday | Tuesday | Wednesday | Thursday | Friday |
| 8:00 AM | | 397 | 306 | 236 | 182 | 140 | 108 | 84 | 64 | 50 | 38 | 30 | 23 |
| 12:00 PM | Calibration Day @ 12:00 | 380 | 293 | 226 | 174 | 134 | 104 | 80 | 62 | 48 | 37 | 28 | 22 |
| 4:00 PM | Eastern Time | 364 | 281 | 216 | 167 | 129 | 99 | 77 | 59 | 46 | 35 | 27 | 21 |
| 8:00 PM | | 348 | 269 | 207 | 160 | 123 | 95 | 73 | 57 | 44 | 34 | 26 | 20 |

| Dose Delivered (Gy) for: | | 7 GBq dose size | | | | | | Week 2 treatment | | | | | |
|--------------------------|-------------------------|-----------------|---------|-----------|----------|--------|----------|------------------|--------|---------|-----------|----------|--------|
| Time | Sunday | Monday | Tuesday | Wednesday | Thursday | Friday | Saturday | Sunday | Monday | Tuesday | Wednesday | Thursday | Friday |
| 8:00 AM | | 555 | 428 | 330 | 255 | 197 | 152 | 117 | 90 | 70 | 54 | 41 | 32 |
| 12:00 PM | Calibration Day @ 12:00 | 532 | 410 | 316 | 244 | 188 | 145 | 112 | 86 | 67 | 51 | 40 | 31 |
| 4:00 PM | Eastern Time | 509 | 393 | 303 | 234 | 180 | 139 | 107 | 83 | 64 | 49 | 38 | 29 |
| 8:00 PM | | 488 | 376 | 290 | 224 | 173 | 133 | 103 | 79 | 61 | 47 | 36 | 28 |

| Dose Delivered (Gy) for: | | 10 GBq dose size | | | | | | Week 2 treatment | | | | | |
|--------------------------|-------------------------|------------------|---------|-----------|----------|--------|----------|------------------|--------|---------|-----------|----------|--------|
| Time | Sunday | Monday | Tuesday | Wednesday | Thursday | Friday | Saturday | Sunday | Monday | Tuesday | Wednesday | Thursday | Friday |
| 8:00 AM | | 793 | 612 | 472 | 364 | 281 | 217 | 167 | 129 | 99 | 77 | 59 | 46 |
| 12:00 PM | Calibration Day @ 12:00 | 760 | 586 | 452 | 349 | 269 | 207 | 160 | 123 | 95 | 73 | 57 | 44 |
| 4:00 PM | Eastern Time | 727 | 561 | 433 | 334 | 258 | 199 | 153 | 118 | 91 | 70 | 54 | 42 |
| 8:00 PM | | 697 | 537 | 415 | 320 | 247 | 190 | 147 | 113 | 87 | 67 | 52 | 40 |

| Dose Delivered (Gy) for: | | 15 GBq dose size | | | | | | Week 2 treatment | | | | | |
|--------------------------|-------------------------|------------------|---------|-----------|----------|--------|----------|------------------|--------|---------|-----------|----------|--------|
| Time | Sunday | Monday | Tuesday | Wednesday | Thursday | Friday | Saturday | Sunday | Monday | Tuesday | Wednesday | Thursday | Friday |
| 8:00 AM | | 1190 | 918 | 708 | 546 | 421 | 325 | 251 | 193 | 149 | 115 | 89 | 68 |
| 12:00 PM | Calibration Day @ 12:00 | 1139 | 879 | 678 | 523 | 403 | 311 | 240 | 185 | 143 | 110 | 85 | 66 |
| 4:00 PM | Eastern Time | 1091 | 842 | 649 | 501 | 386 | 298 | 230 | 177 | 137 | 106 | 81 | 63 |
| 8:00 PM | | 1045 | 806 | 622 | 480 | 370 | 285 | 220 | 170 | 131 | 101 | 78 | 60 |

| Dose Delivered (Gy) for: | | 20 GBq dose size | | | | | | Week 2 treatment | | | | | |
|--------------------------|-------------------------|------------------|---------|-----------|----------|--------|----------|------------------|--------|---------|-----------|----------|--------|
| Time | Sunday | Monday | Tuesday | Wednesday | Thursday | Friday | Saturday | Sunday | Monday | Tuesday | Wednesday | Thursday | Friday |
| 8:00 AM | | 1586 | 1224 | 944 | 728 | 562 | 433 | 334 | 258 | 199 | 153 | 118 | 91 |
| 12:00 PM | Calibration Day @ 12:00 | 1519 | 1172 | 904 | 697 | 538 | 415 | 320 | 247 | 190 | 147 | 113 | 87 |
| 4:00 PM | Eastern Time | 1455 | 1122 | 866 | 668 | 515 | 397 | 307 | 236 | 182 | 141 | 109 | 84 |
| 8:00 PM | | 1393 | 1075 | 829 | 640 | 493 | 381 | 294 | 226 | 175 | 135 | 104 | 80 |

| Dose Delivered (Gy) for a Custom Dose size: | | 3.5 GBq dose size | | | | | | Week 2 treatment | | | | | |
|---|-------------------------|-------------------|---------|-----------|----------|--------|----------|------------------|--------|---------|-----------|----------|--------|
| Time | Sunday | Monday | Tuesday | Wednesday | Thursday | Friday | Saturday | Sunday | Monday | Tuesday | Wednesday | Thursday | Friday |
| 8:00 AM | | 278 | 214 | 165 | 127 | 98 | 76 | 58 | 45 | 35 | 27 | 21 | 16 |
| 12:00 PM | Calibration Day @ 12:00 | 266 | 205 | 158 | 122 | 94 | 73 | 56 | 43 | 33 | 26 | 20 | 15 |
| 4:00 PM | Eastern Time | 255 | 196 | 151 | 117 | 90 | 70 | 54 | 41 | 32 | 25 | 19 | 15 |
| 8:00 PM | | 244 | 188 | 145 | 112 | 86 | 67 | 51 | 40 | 31 | 24 | 18 | 14 |

Annexe IV : Application SMAC (SIR-Spheres® Microspheres Activity Calculator) fournie par SIRTEx pour calculer l'activité nécessaire de SIR-Spheres®

Activity Calculator



Date: October 15, 2018

User reference: Patient Test

Patient Data

| | | | | |
|-----------------|----------------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| Patient height: | <input type="text" value="160"/> | <input type="button" value="cr"/> | Total liver volume (cc/cm ³): | <input type="text" value="1200"/> |
| Patient weight: | <input type="text" value="52"/> | <input type="button" value="kg"/> | | |

Target Region

| | |
|---|----------------------------------|
| Volume of liver to be treated (cc/cm ³): | <input type="text" value="500"/> |
| Volume of tumour in treated region (cc/cm ³): | <input type="text" value="60"/> |

Lung Shunt

| | | |
|----------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Lung shunt (%): | <input type="text" value="4"/> | |
| Estimated lung mass: | <input type="text" value="1"/> | <input type="button" value="kg"/> |

Calculated activity (GBq): 0.6

Activity reduction (%):

Activity after reduction (GBq):

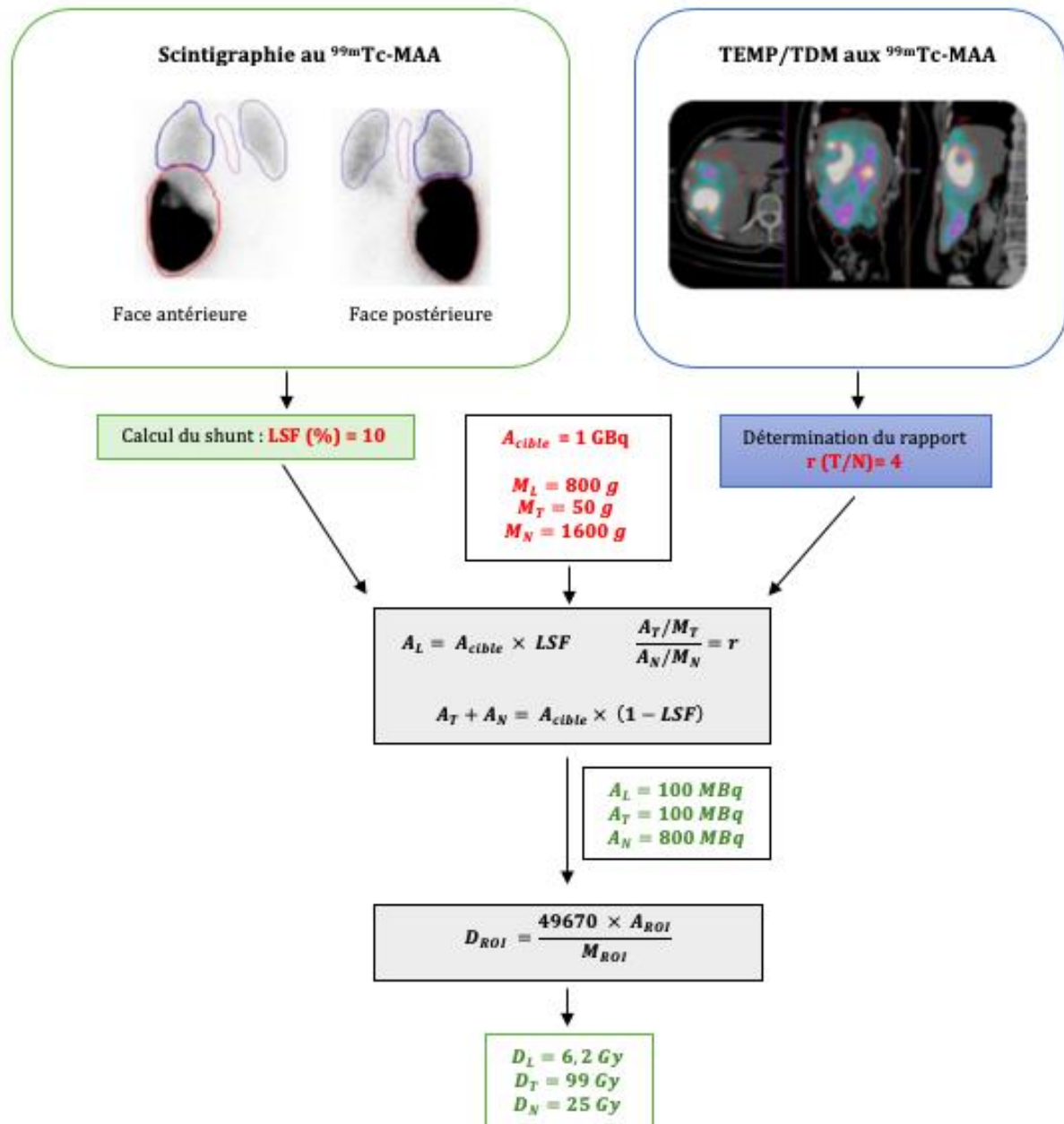


Sirtex Medical Limited
Level 33, 101 Miller Street
North Sydney NSW 2060
Australia
+61 2 9964 8400,

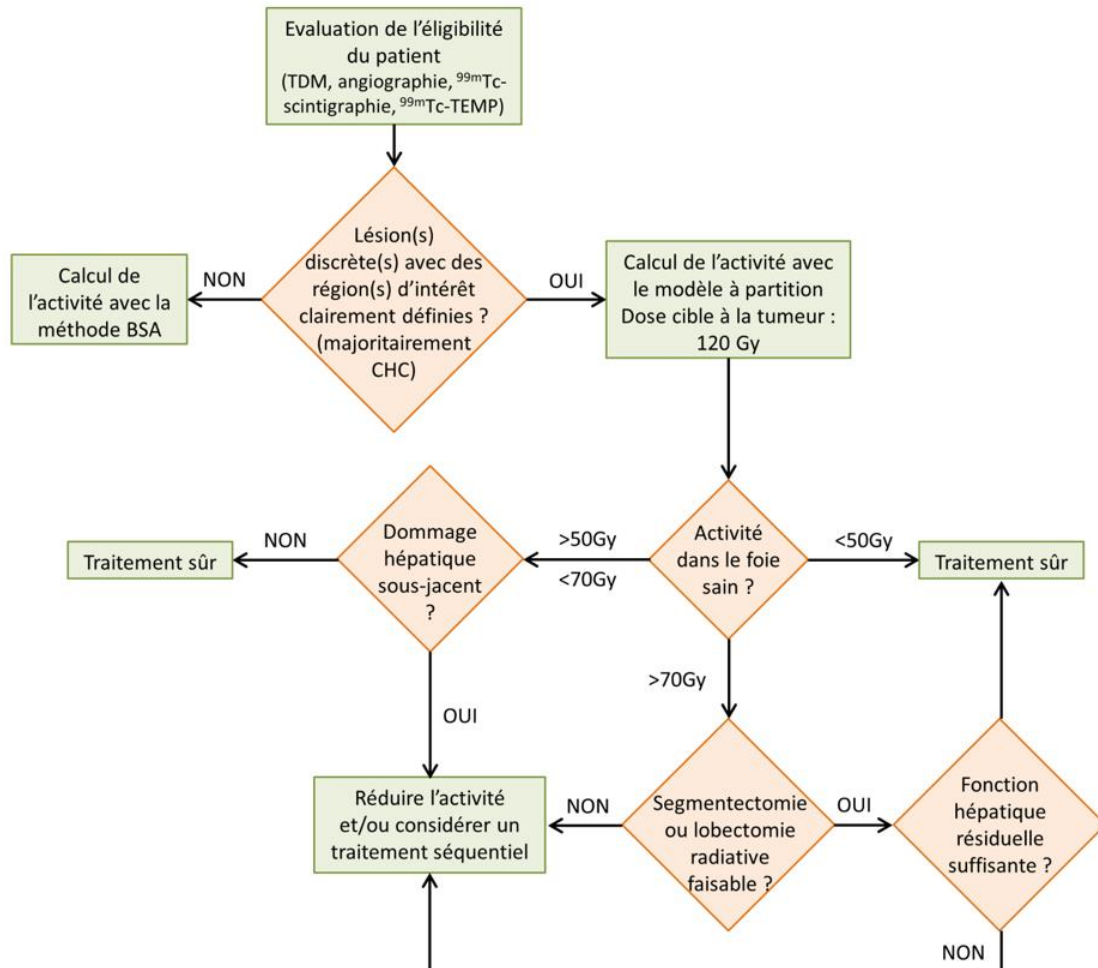
Version 1.1.2

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

Annexe V : Exemple du calcul de dose absorbée avec les microsphères marquées à l'yttrium-90 en résine selon le modèle par partition.



Annexe VI : Algorithme de calcul d'activité en SIRT recommandé par Lau *et al* (111) pour un traitement réalisé à l'aide de microsphères en résine.



BIBLIOGRAPHIE

1. Zimmermann R. La Médecine nucléaire (La radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie). 2006. [En ligne] <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=344611> [consulté le : 30 décembre 2018]
2. Galy G, Fraysse M. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques. Lavoisier. 2012.
3. Blanc D, Portal G. Précis de physique nucléaire. Dunod. 2004.
4. POUGET Jean-Pierre. Radiobiologie et radiopathologie appliquées à la médecine nucléaire. 2018.
5. Directive 89/343/CEE du conseil du 3 mai 1989 prévoyant des dispositions complémentaires pour les produits radiopharmaceutiques.
6. Loi no 92-1279 du 8 décembre 1992.
7. Bonnes pratiques de préparations. JORF. 21 décembre 2007.
8. Arrêté du 26 mars 1974 relatif à la compétence des personnes pouvant être autorisées à utiliser des radioéléments en sources non scellées à des fins médicales, modifié par l'arrêté du 15 octobre 1992 (JO du 5 novembre 1992).
9. Arrêté du 15 octobre 1992 modifiant l'arrêté du 26 mars 1974 relatif à la compétence des personnes pouvant être autorisées à utiliser des radioéléments en sources non scellées à des fins médicales.
10. Décret no 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le Code de la santé publique.
11. Arrêté du 1er décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats inter-hospitaliers. JORF no 25 du 30 janvier 2004.
12. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN). Analyse des données relatives à la mise à jour des niveaux de référence diagnostiques en radiologie et en médecine nucléaire. Bilan 2013-2015.
13. Valoso Jérónimo V, Pestean C, Hogg P. Radionuclide metabolic therapy clinical aspects, dosimetry and imaging: a technologist's guide [En ligne] http://www.eanm.org/publications/tech_guidelines/docs/Radionuclide_Metabolic_Therapy.pdf [consulté le : 30 décembre 2018]
14. Raoul JI, Bretagne JF, Caucanas JP, Pariente EA, Boyer J, Paris JC, et al. Internal radiation therapy for hepatocellular carcinoma. Results of a French multicenter phase II trial of transarterial injection of iodine 131-labeled Lipiodol. *Cancer*. 15 janv 1992;69(2):346- 52.
15. Loevinger R, Berman M. A schema for absorbed-dose calculations for biologically-distributed radionuclides. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. févr 1968;Suppl 1:9-14.
16. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90Yttrium Microspheres: A State-of-the-Art Brachytherapy Treatment for Primary and Secondary Liver Malignancies. *J Vasc Interv Radiol*. août 2006;17(8):1251- 78.

17. Favelier S, Germain T, Genson P-Y, Cercueil J-P, Denys A, Krausé D, et al. Anatomy of liver arteries for interventional radiology. *Diagn Interv Imaging*. juin 2015;96(6):537 - 46.
18. S Schmidt ML. Anatomie du foie : ce qu'il faut savoir. 2007
19. Kamina P. L'essentiel en ANATOMIE. Maloine.
20. BTG Interventional Medecine. Microsphères de verre d'yttrium-90 TheraSphere® - Mode d'emploi. 2016.
21. SIRTeX. Microsphères SIR-Spheres - Programme de formation - Médecins et établissements hospitaliers. 2016.
22. ANSM. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2018. [En ligne] <http://ansm.sante.fr> [consulté le : 30 décembre 2018]
23. Selwyn RG, Nickles RJ, Thomadsen BR, DeWerd LA, Micka JA. A new internal pair production branching ratio of 90Y: the development of a non-destructive assay for 90Y and 90Sr. *Appl Radiat Isot Data Instrum Methods Use Agric Ind Med*. mars 2007;65(3):318 - 27.
24. Kao Y-H, Steinberg JD, Tay Y-S, Lim GK, Yan J, Townsend DW, et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 1: diagnostic reporting. *EJNMMI Res*. 25 juill 2013;3(1):56.
25. Eckerman K, Endo A. ICRP Publication 107. Nuclear decay data for dosimetric calculations. *Ann ICRP*. 2008;38(3):7 - 96.
26. SIRTeX. Microsphères SIR-Spheres - Programme de formation - Médecins et établissements hospitaliers. 2016.
27. BERNARDINI Michela et al. Présentation de l'IRSN - SIRT : Radiothérapie Interne Sélective - Radioprotection des patients. Juin 2014.
28. GARIN E. Radioembolisation des tumeurs hépatiques - 10 ème Colloque Francophone d'Oncologie Digestive. 9 mai 2013.
29. Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, Cotton LA, Ensminger WD, Shapiro B. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. oct 1994;35(10):1637 - 44.
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. Walrand S, Hesse M, Chiesa C, Lhommel R, Jamar F. The Low Hepatic Toxicity per Gray of 90Y Glass Microspheres Is Linked to Their Transport in the Arterial Tree Favoring a Nonuniform Trapping as Observed in Posttherapy PET Imaging. *J Nucl Med*. 1 janv 2014;55(1):135 - 40.
32. Lewandowski RJ, Minocha J, Memon K, Riaz A, Gates VL, Ryu RK, et al. Sustained safety and efficacy of extended-shelf-life 90Y glass microspheres: long-term follow-up in a 134-patient cohort. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2014;41(3):486 - 93.
33. SIRTeX. SIR-Spheres Microspheres - Package Insert. 2016.
34. Laffont S., Ardisson V., Garin E. Radioprotection du personnel lors des traitements par Microsphères Y90. 28 mai 2014.

35. Collège national des enseignants en cancérologie (France), Azria D, Giraud P, Trédaniel J. *Cancérologie*. 2017.
36. Memon K, Lewandowski RJ, Kulik L, Riaz A, Mulcahy MF, Salem R. Radioembolization for Primary and Metastatic Liver Cancer. *Semin Radiat Oncol*. oct 2011;21(4):294- 302.
37. Braat AJAT, Smits MLJ, Braat MNGJA, van den Hoven AF, Prince JF, de Jong HWAM, et al. 90Y Hepatic Radioembolization: An Update on Current Practice and Recent Developments. *J Nucl Med*. 1 juill 2015;56(7):1079- 87.
38. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. déc 2017;18(12):1624- 36.
39. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MPN, Ricke J, Peeters M, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 2016;34(15):1723- 31.
40. McGlynn KA, London WT. The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: Present and Future. *Clin Liver Dis*. mai 2011;15(2):223- 43.
41. Dilou N, Patouillard B, Audigier J-C. [Staging systems in hepatocellular carcinoma]. *Gastroenterol Clin Biol*. avr 2004;28(4):359- 66.
42. Shuqun C, Mengchao W, Han C, Feng S, Jiahe Y, Guanghui D, et al. Tumor thrombus types influence the prognosis of hepatocellular carcinoma with the tumor thrombi in the portal vein. *Hepatogastroenterology*. mars 2007;54(74):499- 502.
43. Ju-Xian S, Jie S, Nan L, Wei-Xing G, Meng-Chao W, Wan-Yee L, et al. Portal vein tumor thrombus is a bottleneck in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Med*. 2016;13(4):452.
44. Shi J, Lai ECH, Li N, Guo W-X, Xue J, Lau W-Y, et al. A new classification for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. janv 2011;18(1):74- 80.
45. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *EASL-EORTC Clinical practical guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma*. 2012, Vol. 56, pp. 908-943.
46. The Cancer of the Liver Italian Program (Clip) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. *Hepatology*. sept 1998;28(3):751- 5.
47. Fournier LS, Ammari S, Thiam R, Cuénod C-A. Critères de la réponse tumorale en imagerie : RECIST, mRECIST, Cheson. *J Radiol Diagn Interv*. juill 2014;95(7- 8):678- 92.
48. Ruiz I, Féray C. Prise en charge du carcinome hépatocellulaire. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2015;19(6- 7):410- 5.
49. FFCD - Unicancer - GERCOR - SFCD - SFRO - SFED - SNFGE. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive - Carcinome hépatocellulaire*. 2017.
50. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced

Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 24 juill 2008;359(4):378- 90.

51. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology.* nov 2010;52(5):1741- 9.
52. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology Baltim Md.* 2 sept 2011;54(3):868- 78.
53. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology.* janv 2010;138(1):52- 64.
54. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* févr 2011;140(2):497-507.e2.
55. Gramenzi A, Golfieri R, Mosconi C, Cappelli A, Granito A, Cucchetti A, et al. Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a cohort study with propensity score analysis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* mars 2015;35(3):1036- 47.
56. Iñarrairaegui M, Thurston KG, Bilbao JI, D'Avola D, Rodriguez M, Arbizu J, et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* août 2010;21(8):1205- 12.
57. Salem R, Lewandowski R, Roberts C, Goin J, Thurston K, Abouljoud M, et al. Use of Yttrium-90 glass microspheres (TheraSphere) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* avr 2004;15(4):335- 45.
58. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology Baltim Md.* janv 2008;47(1):71- 81.
59. Vouche M, Habib A, Ward TJ, Kim E, Kulik L, Ganger D, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: Multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy: VOUCHE ET AL. *Hepatology.* juill 2014;60(1):192- 201.
60. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2009;9(8):1920- 8.
61. Tohme S, Sukato D, Chen H-W, Amesur N, Zajko AB, Humar A, et al. Yttrium-90 radioembolization as a bridge to liver transplantation: a single-institution experience. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* nov 2013;24(11):1632- 8.
62. Braat AJAT, Huijbregts JE, Molenaar IQ, Borel Rinkes IHM, van den Bosch MAAJ, Lam MGEH. Hepatic radioembolization as a bridge to liver surgery. *Front Oncol.* 2014;4:199.
63. Vyas S, Markar S, Partelli S, Fotheringham T, Low D, Imber C, et al. Portal Vein Embolization and Ligation for Extended Hepatectomy. *Indian J Surg Oncol.* mars 2014;5(1):30- 42.

64. Chauhan N, Bukovcan J, Boucher E, Cosgrove D, Edeline J, Hamilton B, et al. Intra-Arterial TheraSphere Yttrium-90 Glass Microspheres in the Treatment of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Protocol for the STOP-HCC Phase 3 Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 15 août 2018;7(8):e11234.
65. Bouattour M, Assenat E, Guiu B, Ilonca Alina D, Pageaux G-P, Sibert A, et al. Efficacy, tolerability and impact on quality of life of selective internal radiation therapy (with yttrium-90 resin microspheres) or sorafenib in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma: The SARAH trial. *Ann Oncol* 1 juin 2017 [En ligne]. <https://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdx302/3916900> [consulté le : 30 décembre 2018]
66. Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2018;36(19):1913- 21.
67. GebSKI V, Gibbs E, Gandhi M, Chatellier G, Dinut A, Pereira H, et al. VESPRO: An Individual Patient Data Prospective Meta-Analysis of Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib for Advanced, Locally Advanced, or Recurrent Hepatocellular Carcinoma of the SARAH and SIRveNIB Trials. *JMIR Res Protoc*. 15 févr 2017;6(2):e17.
68. BTG. Interventional Oncologie - TARGET [En ligne] <https://btgplc.com/fr-FR/TheraSphere/Support/Clinical-Research/TARGET> [consulté le : 30 décembre 2018]
69. Collège National des Enseignants en Cancérologie. Cancérologie. MED-LINE. 2017.
70. SNFGE - FFCD - GERCOR - UNICANCER - SFCO - SFRO. Thésaurus National de Cancérologie Digestive - Cancer des voies biliaires. 2014.
71. Marret G, Neuzillet C, Rousseau B, Tournigand C. Traitements médicaux des cholangiocarcinomes en 2015. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2016;103(4):389- 99.
72. Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, Shi X, Kneteman N, Liau S-S. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol EJSO*. janv 2015;41(1):120- 7.
73. 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.
74. Bourien H, Palard X, Rolland Y, Le Du F, Beuzit L, Uguen T, et al. Yttrium-90 glass microspheres radioembolization (RE) for biliary tract cancer: a large single-center experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 29 oct 2018;
75. Edeline J, Touchefeu Y, Guiu B, Farges O, Tougeron D, Compagnon P, et al. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with Yttrium-90-glass-microspheres plus chemotherapy in first-line treatment of advanced cholangiocarcinoma (MISPHEC study). *Ann Oncol*. 1 sept 2017 [En ligne] <http://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdx369.095/4108798/711PSelective-Internal-Radiation-Therapy-SIRT-with> [consulté le : 30 décembre 2018]
76. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. avr 2011;61(2):69- 90.
77. Lewandowski RJ, Memon K, Mulcahy MF, Hickey R, Marshall K, Williams M, et al. Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients:

- survival by era and chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2014;41(10):1861 - 9.
78. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg*. sept 2006;93(9):1115- 22.
 79. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 22 mars 2008;371(9617):1007- 16.
 80. FFCD-UNICANCER - GERCOR - SFCD - SFRO - SFED - SNFGE. Thésaurus National de Cancérologie Digestive - Cancer colorectal métastatique. 2018.
 81. Xing M, Kooby DA, El-Rayes BF, Kokabi N, Camacho JC, Kim HS. Locoregional therapies for metastatic colorectal carcinoma to the liver-An evidence-based review: Locoregional Therapies for CRLM. *J Surg Oncol*. août 2014;110(2):182- 96.
 82. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2014;25 Suppl 3:iii1-9.
 83. Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. juin 2010;21(6):1152- 62.
 84. Lemmens VEPP, de Haan N, Rutten HJT, Martijn H, Loosveld OJL, Roumen RMH, et al. Improvements in population-based survival of patients presenting with metastatic rectal cancer in the south of the Netherlands, 1992–2008. *Clin Exp Metastasis*. mars 2011;28(3):283- 90.
 85. Meulenbeld HJ, van Steenbergen LN, Janssen-Heijnen MLG, Lemmens VEPP, Creemers GJ. Significant improvement in survival of patients presenting with metastatic colon cancer in the south of The Netherlands from 1990 to 2004. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2008;19(9):1600- 4.
 86. Saxena A, Bester L, Shan L, Perera M, Gibbs P, Meteling B, et al. A systematic review on the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*. avr 2014;140(4):537- 47.
 87. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2010;28(23):3687- 94.
 88. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, Taieb J, Heinemann V, Ricke J, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1159- 71.
 89. TheraSphere Trials. EPOCH Clinical - Trial Information [En ligne] <https://www.theraspheretrials.com/The-Trials/EPOCH-TS-102>. 2018 [consulté le : 30 décembre 2018]
 90. SNFGE - FFCD - GERCOR - UNICANCER - SFCD - SFRO. Thésaurus National de Cancérologie Digestive - Tumeurs neurendocrines digestives. 2015.

91. Lepage C. Épidémiologie des tumeurs neuroendocrines intestinales. *Côlon Rectum*. nov 2017;11(4):207- 11.
92. Scoazec J-Y. Classification et facteurs pronostiques des tumeurs neuroendocrines intestinales. *Côlon Rectum*. nov 2017;11(4):212- 9.
93. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D, Nutting C, Carter D, et al. Radioembolization for Unresectable Neuroendocrine Hepatic Metastases Using Resin 90Y-Microspheres: Early Results in 148 Patients: *Am J Clin Oncol*. juin 2008;31(3):271- 9.
94. Jia Z, Paz-Fumagalli R, Frey G, Sella DM, McKinney JM, Wang W. Single-institution experience of radioembolization with yttrium-90 microspheres for unresectable metastatic neuroendocrine liver tumors: Y-90 treat liver neuroendocrine tumor. *J Gastroenterol Hepatol*. sept 2017;32(9):1617- 23.
95. Jia Z, Wang W. Yttrium-90 radioembolization for unresectable metastatic neuroendocrine liver tumor: A systematic review. *Eur J Radiol*. mars 2018;100:23- 9.
96. CNEDiMTS, HAS. Avis de la CNEDiMTS du 24 mars 2015.
97. 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.
98. CNEDiMTS, HAS. Avis de la CNEDiMTS du 6 novembre 2018.
99. Légifrance. Arrêté du 21 décembre 2018 portant inscription de THERASPHERE de la société BTG au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.
100. CNEDiMTS, HAS. Avis de la CNEDiMTS du 20 février 2018.
101. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, 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 Radiat Oncol*. mai 2007;68(1):13- 23.
102. Garin E, Rolland Y, Edeline J, Icard N, Lenoir L, Laffont S, et al. Personalized Dosimetry with Intensification Using 90Y-Loaded Glass Microsphere Radioembolization Induces Prolonged Overall Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients with Portal Vein Thrombosis. *J Nucl Med*. 1 mars 2015;56(3):339- 46.
103. Tohme S, Sukato D, Nace GW, Zajko A, Amesur N, Orons P, et al. Survival and tolerability of liver radioembolization: a comparison of elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer. *HPB*. déc 2014;16(12):1110- 6.
104. Powerski MJ, Erxleben C, Scheurig-Münkler C, Geisel D, Hamm B, Gebauer B. Anatomic variants of arteries often coil-occluded prior to hepatic radioembolization. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. févr 2015;56(2):159- 65.
105. Rolland Y. et al. Radioembolisation à l'Yttrium-90 : le coiling des branches extra hépatiques est-il nécessaire ? 2013.
106. De Gerssem R, Maleux G, Vanbilloen H, Baete K, Verslype C, Haustermans K, et al. Influence of Time Delay on the Estimated Lung Shunt Fraction on 99mTc-Labeled MAA Scintigraphy for 90Y Microsphere Treatment Planning: *Clin Nucl Med*. nov 2013;1.
107. Wright CL, Werner JD, Tran JM, Gates VL, Rikabi AA, Shah MH, et al. Radiation Pneumonitis

- Following Yttrium-90 Radioembolization: Case Report and Literature Review. *J Vasc Interv Radiol.* mai 2012;23(5):669- 74.
108. Gulec SA, Mesoloras G, Stabin M. Dosimetric techniques in 90Y-microsphere therapy of liver cancer: The MIRD equations for dose calculations. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* juill 2006;47(7):1209- 11.
 109. Yu N, Srinivas SM, DiFilippo FP, Shrikanthan S, Levitin A, McLennan G, et al. Lung Dose Calculation With SPECT/CT for 90Yttrium Radioembolization of Liver Cancer. *Int J Radiat Oncol.* mars 2013;85(3):834- 9.
 110. Ilhan H, Goritschan A, Paprottka P, Jakobs TF, Fendler WP, Bartenstein P, et al. Systematic Evaluation of Tumoral 99mTc-MAA Uptake Using SPECT and SPECT/CT in 502 Patients Before 90Y Radioembolization. *J Nucl Med.* 1 mars 2015;56(3):333- 8.
 111. Bernardini M, Smadja C, Faraggi M, Orio S, Petitguillaume A, Desbrée A, et al. Liver Selective Internal Radiation Therapy with 90Y resin microspheres: Comparison between pre-treatment activity calculation methods. *Phys Med.* nov 2014;30(7):752- 64.
 112. Lau W-Y, Kennedy AS, Kim YH, Lai HK, Lee R-C, Leung TWT, et al. Patient Selection and Activity Planning Guide for Selective Internal Radiotherapy With Yttrium-90 Resin Microspheres. *Int J Radiat Oncol.* janv 2012;82(1):401- 7.
 113. Lam MGEH, Louie JD, Abdelmaksoud MHK, Fisher GA, Cho-Phan CD, Sze DY. Limitations of Body Surface Area-Based Activity Calculation for Radioembolization of Hepatic Metastases in Colorectal Cancer. *J Vasc Interv Radiol.* juill 2014;25(7):1085- 93.
 114. Kao YH, Hock Tan AE, Burgmans MC, Irani FG, Khoo LS, Gong Lo RH, et al. Image-Guided Personalized Predictive Dosimetry by Artery-Specific SPECT/CT Partition Modeling for Safe and Effective 90Y Radioembolization. *J Nucl Med.* 1 avr 2012;53(4):559- 66.
 115. Lhommel R, Goffette P, Van den Eynde M, Jamar F, Pauwels S, Bilbao JI, et al. Yttrium-90 TOF PET scan demonstrates high-resolution biodistribution after liver SIRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* oct 2009;36(10):1696- 1696.
 116. Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM, Mulcahy MF, Sato KT, Ryu RK, et al. Complications Following Radioembolization with Yttrium-90 Microspheres: A Comprehensive Literature Review. *J Vasc Interv Radiol.* sept 2009;20(9):1121- 30.
 117. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization Results in Longer Time-to-Progression and Reduced Toxicity Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* févr 2011;140(2):497-507.e2.
 118. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology.* janv 2010;138(1):52- 64.
 119. Wang EA, Broadwell SR, Bellavia RJ, Stein JP. Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Oncol.* avr 2017;8(2):266- 78.
 120. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: Description and possible risk factors. *Cancer.* 1 avr 2008;112(7):1538- 46.
 121. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñárraigui M, Bilbao JI, Rodriguez-Fraile M, Rodriguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatol*

- Baltim Md. mars 2013;57(3):1078- 87.
122. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, Laffont S, Pracht M, Mesbah H, et al. Effectiveness of quantitative MAA SPECT/CT for the definition of vascularized hepatic volume and dosimetric approach: phantom validation and clinical preliminary results in patients with complex hepatic vascularization treated with yttrium-90-labeled microspheres. Nucl Med Commun. déc 2011;32(12):1245- 55.
 123. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, Edeline J, Mesbah H, Laffont S, et al. Dosimetry Based on ^{99m}Tc-Macroaggregated Albumin SPECT/CT Accurately Predicts Tumor Response and Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with ⁹⁰Y-Loaded Glass Microspheres: Preliminary Results. J Nucl Med. 1 févr 2012;53(2):255- 63.
 124. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, Romito R, Spreafico C, Sposito C, et al. A dosimetric treatment planning strategy in radioembolization of hepatocarcinoma with ⁹⁰Y glass microspheres. Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of. déc 2012;56(6):503- 8.
 125. Strigari L, Sciuto R, Rea S, Carpanese L, Pizzi G, Soriani A, et al. Efficacy and Toxicity Related to Treatment of Hepatocellular Carcinoma with ⁹⁰Y-SIR Spheres: Radiobiologic Considerations. J Nucl Med. 1 sept 2010;51(9):1377- 85.
 126. Walrand S, Hesse M, Chiesa C, Lhommel R, Jamar F. The low hepatic toxicity per Gray of ⁹⁰Y glass microspheres is linked to their transport in the arterial tree favoring a nonuniform trapping as observed in posttherapy PET imaging. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. janv 2014;55(1):135- 40.
 127. Smits MLJ, Elschot M, Sze DY, Kao YH, Nijsen JFW, Iagaru AH, et al. Radioembolization Dosimetry: The Road Ahead. Cardiovasc Intervent Radiol. avr 2015;38(2):261- 9.
 128. Predictive Value of ^{99m}Tc- Albumin Spheres Before ⁹⁰Y- SIR Therapy (EXPLOSIVE) [En ligne]
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01186263?term=explosive%2B99mtc&rank=1>
[consulté le : 30 décembre 2018]
 129. Garin E, Rolland Y, Boucher E, Ardisson V, Laffont S, Boudjema K, et al. First experience of hepatic radioembolization using microspheres labelled with yttrium-90 (TheraSphere): practical aspects concerning its implementation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mars 2010;37(3):453- 61.
 130. Garin E, Rolland Y, Pracht M, Le Sourd S, Laffont S, Mesbah H, et al. High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with ⁹⁰ Y-loaded glass microsphere radioembolization. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. 2017;37(1):101- 10.
 131. Kao Y-H, Steinberg JD, Tay Y-S, Lim GK, Yan J, Townsend DW, et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 2: dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. EJNMMI Res. 25 juill 2013;3(1):57.
 132. Garin E, Rolland Y, Edeline J, Icard N, Lenoir L, Laffont S, et al. Personalized Dosimetry with Intensification Using ⁹⁰Y-Loaded Glass Microsphere Radioembolization Induces Prolonged Overall Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients with Portal Vein Thrombosis. J Nucl Med. 1 mars 2015;56(3):339- 46.
 133. Spreafico C, Sposito C, Vaiani M, Cascella T, Bhoori S, Morosi C, et al. Development of a prognostic score to predict response to Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. J Hepatol. avr 2018;68(4):724- 32.

134. Memon K, Kulik LM, Lewandowski RJ, Wang E, Wang J, Ryu RK, et al. Comparative study of staging systems for hepatocellular carcinoma in 428 patients treated with radioembolization. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. juill 2014;25(7):1056- 66.
135. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, Romito R, Spreafico C, Sposito C, et al. A dosimetric treatment planning strategy in radioembolization of hepatocarcinoma with ⁹⁰Y glass microspheres. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. déc 2012;56(6):503- 8.
136. Lau WY, Ho S, Leung TW, Chan M, Ho R, Johnson PJ, et al. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of ⁹⁰yttrium microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 1998;40(3):583- 92.
137. Jreige M, Mitsakis P, Van Der Gucht A, Pomoni A, Silva-Monteiro M, Gnesin S, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT predicts survival after ⁹⁰Y transarterial radioembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2017;44(7):1215- 22.

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 :

Apport de la dosimétrie personnalisée dans l'adaptation de la posologie d'une radiothérapie interne sélective :
Étude rétrospective des patients traités par microsphères marquées à l'Yttrium-90.

Résumé :

Les tumeurs du foie présentent une mortalité élevée et les traitements curatifs ne sont pas envisageables pour tous les patients. La radiothérapie interne sélective (SIRT) ou radioembolisation, avec des microsphères marquées à l'Yttrium-90 est de plus en plus utilisée pour le traitement des patients atteints de métastases hépatiques ou d'un cancer primitif du foie. Il s'agit d'introduire des sphères de quelques dizaines de micromètres directement dans le foie par voie intra-artérielle. L'objectif de la SIRT est de délivrer localement et sélectivement une irradiation, dose tumoricide, à la tumeur tout en épargnant le tissu sain hépatique. Malgré des résultats cliniques prometteurs, il n'existe actuellement pas de consensus en ce qui concerne la détermination de la posologie (activité en Becquerel). La planification de l'activité à injecter doit tenir compte des critères de tolérance des tissus sains et des objectifs de réponse au cas par cas. Au-delà de cette planification de la SIRT, l'estimation dosimétrique post-traitement est également importante pour évaluer la réponse thérapeutique aussi bien en termes de tolérance que d'efficacité au traitement. L'objectif de ce travail est de montrer l'apport d'une dosimétrie précise et personnalisée afin d'optimiser la planification (dosimétrie prédictive) et l'évaluation de la SIRT (dosimétrie post-traitement). Une analyse dosimétrique des traitements pratiqués au CHU de bordeaux, majoritairement dans le cadre du CHC, a été réalisée à l'aide du logiciel de dosimétrie Simplicit^{90Y}®, afin d'évaluer les doses à la tumeur et aux tissus à risques (poumons et foie sain). Cette étude nous a permis d'analyser le contrôle tumoral à partir de données cliniques, mais aussi de données dosimétriques qui n'étaient pas disponibles au moment du traitement. Ce retour d'expérience nous permet de mieux appréhender la notion de contrôle tumoral. L'analyse des données dosimétriques conduit à proposer des pistes d'optimisation posologique de ces traitements mais aussi à envisager des facteurs prédictifs et pronostiques de la SIRT.

Mots-clés : Radiopharmacie, médecine nucléaire, tumeurs hépatiques, dosimétrie personnalisée, Yttrium-90, microsphères radiomarquées, radiothérapie interne sélective

Titre et résumé en anglais : Contribution of personalized dosimetry in dose adjustment of selective internal radiotherapy : Retrospective study of patients treated with ⁹⁰Y- microspheres.

Liver tumors have a high mortality and curative treatments are not feasible for all patients. Selective internal radiotherapy (SIRT) or radioembolization with microspheres labelled with Yttrium-90 is widely used for the treatment of patients with liver metastases or primitive liver cancer. The interventional technique requires the embolization of neoplastic microvasculature by way of the deposition of millions of β -emitting microsphere. The objective of SIRT is to deliver irradiation at tumoricidal dose, locally and selectively to the tumor while sparing the healthy hepatic tissue. Despite promising clinical results, there is currently no consensus on the determination of the dose (activity in becquerel). The activity calculation must take into account healthy tissue tolerance criteria and case-by-case response objectives. Beyond this SIRT planning, post-treatment dosimetric estimation is also important in order to assess the therapeutic response in terms of tolerance and treatment efficacy. The objective of this work is to demonstrate the contribution of accurate and personalized dosimetry to optimize planning (predictive dosimetry) and evaluation of SIRT (post-treatment dosimetry). A dosimetrical analysis of treatments performed at the Bordeaux University Hospital, mainly in the context of hepatocellular carcinoma using the dosimetry Simplicit^{90Y}® software to assess doses to the tumor and at-risk tissues (lungs and healthy liver). This study allowed us to analyze tumor control using clinical data but also dosimetric data that were not available at the time of the treatment. The analysis of the dosimetric data allows to optimize the dosage of these treatments but also to define predictive and prognostic factors of SIRT.

Discipline : Pharmacie

Adresse de l'unité : Radiopharmacie – Haut-Lévêque – CHU de Bordeaux