



HAL
open science

Radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu -Dotatate des tumeurs neuroendocrines au CHU de Bordeaux : retour d'expérience et étude des débits de dose des patients

Charles Dupire

► To cite this version:

Charles Dupire. Radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu -Dotatate des tumeurs neuroendocrines au CHU de Bordeaux : retour d'expérience et étude des débits de dose des patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02967805

HAL Id: dumas-02967805

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02967805v1>

Submitted on 15 Oct 2020

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°74

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 Septembre 2019 par

Charles DUPIRE

Né le 10/12/1991 à Saint Saulve (59)

**Radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu -Dotatate des tumeurs
neuroendocrines au CHU de Bordeaux : retour d'expérience et
étude des débits de dose des patients**

Directeur de Thèse

Madame le Docteur Julie VIALARD-MIGUEL, Praticien Hospitalier

Membres du Jury

Pr S.CRAUSTE-MANCIET	Professeur des universités, Praticien Hospitalier	Président
Pr L.BORDENAVE	Professeur des universités, Praticien Hospitalier	Juge
Dr F.DEBORDEAUX	Praticien Hospitalier	Juge
Dr M.HAISSAGUERRE	Maitre de conférences universitaires, Praticien Hospitalier	Juge
Dr P.SCHWARTZ	Praticien Hospitalier	Juge
Dr M.TAFANI	Maitre de conférences universitaires, Praticien Hospitalier	Juge

Remerciements

À la Présidente du jury,

Madame le Professeur Sylvie Crauste-Manciet

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie pour vos enseignements et votre encadrement tout au long de cet internat. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma considération et mon entière reconnaissance.

À la Directrice de thèse,

Madame le Docteur Julie Vialard-Miguel

Un grand merci pour ton aide, ta disponibilité, la transmission de tes nombreuses connaissances, ta bonne humeur et ton optimisme au quotidien. C'est un réel plaisir de travailler avec toi. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Laurence Bordenave

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie grandement pour votre disponibilité et votre engagement auprès des internes. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma considération et mon entière reconnaissance.

Monsieur le Docteur Frédéric Debordeaux

Je te remercie pour ton soutien, tes conseils toujours avisés et ta disponibilité. C'est une expérience riche d'apprendre à tes côtés. Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Magalie Haissaguerre

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci pour la confiance que toi et ton équipe portez aux radiopharmaciens. Sois assurée de mon respect et de ma profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Paul Schwartz

Je te remercie de l'intérêt porté à mon travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ta disponibilité, tes conseils et ta bonne humeur. Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Mathieu Tafani

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail en tant que spécialiste de la radiopharmacie. Soyez assuré de mon respect et de ma profonde gratitude.

À toutes les équipes avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler,

À l'équipe de la pharmacie de l'hôpital Haut Lévêque,

Merci d'avoir accueilli le ch'ti de la bande, mention spéciale à Lucie pour cette parfaite intégration !

À l'équipe de la pharmacie de l'hôpital Pellegrin,

À l'équipe de la PDMS,

Vous m'avez fait aimer le monde passionnant des dispositifs médicaux, merci aux pharmaciens, aux préparateurs et à Bertrand, Sylvain, Simon et Margaux pour ce très sympathique semestre.

À l'équipe du service de médecine nucléaire et de la pharmacie de Pointe-à-Pitre,

Aux Docteurs Belia et Sainlo pour m'avoir si bien accueilli dans vos services,

Soizic, Thibaut, Laurent, Vanessa et l'ensemble des pharmaciens,

Aux manips et aux préparateurs.

Je garderai un fantastique souvenir de cette expérience enrichissante dans votre belle île.

À l'équipe de la pharmacie de l'hôpital Saint André,

Stéphane, Aimée, Julie, Camille, Sophie pour les connaissances que vous m'avez apportées,
Caro et Vaness pour ces franches parties de rigolade !

**Et bien sûr, à toute l'équipe du service de Médecine Nucléaire du CHU de
Bordeaux,**

Au Pr Bordenave pour votre accueil,

Au Pr Fernandez et au Pr Hindié,

Aux médecins, Éric, Jean-Baptiste, Charles, Ghoufrane, Antoine, Paul, Nicolas, Quentin et
Carole,

À Mme Rouby,

Aux radiopharmaciens, Julie, Fred, Valérie, Clément et Joachim, merci pour cette formation,
votre disponibilité et votre aide pour le master et l'élaboration de cette thèse,

Aux radiophysiciens Karine et Sébastien. Seb je te remercie grandement pour l'aide sur les
calculs et la résolution de cette fameuse intégrale !

Aux manips, Emilie A, Emilie L, Marianne, Bertille, Nicole, Cyrille, Elise, Vanessa, Sylvie,
Carlos, Anne-Lise, Mounia, Stéphanie, Franck, Hajar, Jessica LM, Jessica R, Aurelia,
Guillaume, Liliana, Elodie, Christine, Sergio, Lise, Roxana, Fabien,

À Marie-Hélène, aux AS et aux secrétaires.

À mes co-internes,

Quentin, Romain et Carole, pour les ping-pongs dans le bureau et la bonne ambiance tout le
long du semestre.

Antoine, Julien, Pierre, Fraté et Marin, starfish ?

God, Nikeuls, Anouk et Julie, c'était parfait pour terminer !

À mes amis,

Les amis du Quesnoy, ceux de toujours,

Léo, Zé, Riton, Wiwi, Guiz, Thomas, Pierro, Lucas, Robin, Deb, Marie, Soso, Camille, pour les aprèms dans les soutes du Quesnoy, les virées au Cactus, les nombreuses soirées, les semaines au ski (merci Wiwi !), les concerts, les belotes, et ce moment magique au piton des Neiges ! C'est formidable d'avoir ce même groupe depuis si longtemps qui ne s'effrite pas d'une seule miette !

Les amis de la fac,

À tous les animaux du wei pour les apéros chez Vancass suivi de gros Zep et de big Smile, les vacances au pharmaski, en Croatie et en Islande et cette magnifique performance au défi sportif à Caen (et heureusement, y'avait la pétanque !)

Nanou et Nico, pour votre gentillesse et votre accueil toujours chaleureux !

Les amis de Bordeaux,

À toute la bande du 1^{er} semestre à l'internat et les quelques vendredis difficiles...

Gaël et Giu, pour notre amitié et votre soutien. Pour nos fous rires et pour la semaine en Guadeloupe dont surtout ce moment inoubliable en pleine pêche ... GROS !!!

Au clos : Pauline, Marie, Pierre et Alex, Magic, Julien, Camille², merci pour ces belles années de coloc, les barbeucs, quelques bières et pas trop de ménage. Magic, tu penseras à éteindre l'enceinte stp. Julien j'ai hâte qu'on soit de nouveau en finale de coupe du monde pour te voir de nouveau ambiancer tout un stade, tu feras attention à ton équilibre...

Helo, pour ta ricanette, et Bastien, mon 1^{er} voisin Bordelais.

Nico, Audrey, Godefroy, Hendrik, Elise, Coco, Paulin, Maëlle, Jo, Mathilde, Jules, Lannou, Gauth le ministre, PL, la Vinch, Fermiche et Paulo.

Les amis de Guadeloupe,

Etienne le fratus, je suis ravi d'avoir passé ces 6 mois avec toi, à nos vendredis aprèms au bord de la piscine, un (bon) match de Ligue 1, un ti-punch et quelques accras du marché de Petit-bourg, tout bitin si kontrol man.

Constance, Max, Louise, Orane, Flo et encore Max, si j'en garde un excellent souvenir, c'est surtout grâce à vous. Nou pa ka domi.

ThunderFred, pour les nuits à la belle étoile sur le Thunderboat après une bonne nav et un ThunderTi-Punch, en Grèce, au Gosier, aux Saintes et à Marie-Galante, fantastique...

À ma famille,

À mes parents,

Je vous remercie pour votre présence au quotidien, vos sacrifices et les valeurs que vous m'avez transmises. Je vous aime.

Maman, pour ta gentillesse, ton soutien sans faille, ton aide si précieuse et tes nombreux petits plats depuis la 1^{ère} année ! Tu vois, tu as bien fait de me laisser profiter durant mes fameuses « années guitares » ... Merci pour tout.

Papa, pour ta bonne humeur permanente, ton mental d'acier et ta persévérance, pour nos explosions de joie, à Nungesser, au Hainaut, sur les buts de Savigoal et Greg Pujol (surtout contre l'OM). Un grand merci et allez VA !!!

À mes sœurs,

À notre complicité, vous me manquez au quotidien, quel bonheur à chaque fois que l'on se retrouve !

Clémence, pour nos parties de rigolade depuis tout petit, pour ta générosité sans fin, pour ta folie sans fin aussi ! Je suis fier de ce que tu es devenue. À Thibaut pour ta gentillesse et tes nombreux dépannages en micromécanique.

Clara, je suis tellement fier de ta réussite au bac et dans tous ce que tu entreprends, quelle guerrière ! Continue comme ça et tu y arriveras, c'est sûr. Maintenant, en route pour rencontrer Jen...

À Mamie et Papi Noisette,

Pour les steaks-frites du mardi midi, les pains au lait à 17 heures, la glace à la fraise et les tartes au suc' de Mamie, toutes les histoires passionnantes de Papi. Je suis tellement heureux de vous retrouver à chaque retour dans le Nord, d'ailleurs : vivement le prochain !

À Mamie Monique et Papi Edmond,

Mamie pour ton calme, ta gentillesse et la transmission de tout ton savoir. Papi pour tes bons œufs de poules, tes apéros et les grands débats sur la rivalité Englefontaine – SAQ. C'est un plaisir de passer du temps avec vous.

À mes oncles et tantes,

À ma marraine Sylvie et mon parrain Philippe,

Un grand merci à vous deux pour les nombreux hébergements tous les étés de mon enfance, les vacances au Touquet et à Velaux. Je suis si fier d'être votre filleul.

À mes cousins,

Riton, pour les instants passés ensemble depuis toujours, de l'US Bavay jusque dans les bars à Lille, et maintenant le temps de quelques semaines ou weekends un peu partout en France.

Lucile et Edgard, Gauthier, Martin et Marine, Thibaut, Alice, Marion et Kevin, Antoine, Juliette, Lisa, Louis et Marion, Pierrot et Charlène, Henri et Maïlys, Luc, Angèle, Cécilia, Marie et Martin, Gabi, Anaïs et Geo, Alex-Johnny, Lucie, pour les gros foots aux communions, les semaines au ski, le concert en plein milieu de Madrid et tellement de bons moments passés ensemble. Merci d'avoir fait le déplacement, ça me touche, beaucoup.

Et à Mathilde,

Un très grand merci pour ton aide, ta patience, ta tendresse et tout ce que tu m'apportes au quotidien. Les études sont terminées, une page se tourne. J'ai tellement hâte de vivre la suite du livre avec toi !

Table des matières :

Remerciements.....	2
Liste des Abréviations :.....	12
Liste des Figures :.....	14
Liste des Tableaux :.....	16
Liste des Photographies :.....	18
Liste des Annexes :.....	19
Introduction	20
1^{ère} partie : Généralités	22
1. Physique nucléaire, médecine nucléaire et radiopharmacie	22
1.1. Notions de physique nucléaire	22
1.1.1. Composition du noyau, cœur de l'atome.....	22
1.1.2. Stabilité nucléaire	23
1.1.3. La radioactivité et ses lois de conservation	24
1.1.4. Décroissance radioactive	27
1.2. Radiobiologie et radiopathologie	28
1.2.1. Notion de transfert linéique d'énergie (TLE)	28
1.2.2. Effets biologiques des rayonnements ionisants	29
1.2.3. Effets pathologiques des rayonnements ionisants	32
1.3. Radioprotection.....	32
1.3.1. Définition et réglementation.....	32
1.3.2. Unités et grandeurs utilisées en radioprotection.....	33
1.3.3. Principes fondamentaux	36
1.3.4. Moyens de radioprotection	36
1.4. La médecine nucléaire	39
1.4.1. Aspect diagnostique.....	39
1.4.2. Aspect thérapeutique : Radiothérapie interne vectorisée (RIV) et Radiothérapie interne sélective (SIRT)	41
1.5. La radiopharmacie.....	41
1.5.1. Définition.....	41
1.5.2. Les médicaments radiopharmaceutiques (MRP).....	42
2. Les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP)	43
2.1. Définition des tumeurs neuroendocrines	43
2.2. Epidémiologie	44

2.3. Diagnostic.....	45
2.3.1. Circonstances de découverte	45
2.3.2. Analyse anatomo-pathologique	45
2.4. Classifications.....	46
2.4.1. Classification OMS 2017.....	46
2.4.2. Classification TNM UICC 2017.....	47
2.5. Examens biologiques.....	47
2.6. Imagerie	47
2.6.1. Imagerie morphologique.....	48
2.6.2. Imagerie moléculaire	48
2.7. Prise en charge des TNE-GEP	50
2.7.1. Traitement des TNE-GEP bien différenciées G1 et G2	50
2.7.2. Traitement des TNE-GEP bien différenciées G3	52
2.7.3. Traitement des carcinomes neuroendocrines peu différenciés	52
3. La lutathérapie, radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷Lu-Dotatate	53
3.1. Qu'est-ce que la RIV ?.....	53
3.2. ¹⁷⁷Lu-Dotatate – Lutathera®	54
3.2.1. Propriétés physiques du Lutétium 177	54
3.2.2. Production du Lutathera®	55
3.2.3. Evolution du statut.....	57
3.2.4. Pharmacologie du Lutathera®	60
3.2.5. Rôle des acides aminés	62
3.2.6. Utilisation concomitante d'analogues froids de la somatostatine	63
3.2.7. Posologie	63
2^{ème} partie : La lutathérapie au CHU de Bordeaux	65
1. Retour d'expérience	65
1.1. La pratique	65
1.1.1. Organisation du traitement	65
1.1.2. Déroulement de l'hospitalisation.....	66
1.1.3. Rôle du radiopharmacien.....	67
1.1.4. Administration.....	69
1.1.5. Coût du traitement	71
1.2. Caractéristiques des patients et évaluation de la réponse au traitement.....	71
1.2.1. Introduction	71
1.2.2. Matériels et méthode	71
1.2.3. Résultats.....	73
1.2.4. Conclusion	77

2. Etude des débits de dose des patients	78
2.1. Variations des débits de dose	78
2.1.1. Introduction	78
2.1.2. Matériels et méthode	78
2.1.3. Résultats.....	81
2.1.4. Conclusion	85
2.2. Radioprotection et estimation de la dose équivalente reçue par l'entourage du patient.....	86
2.2.1. Introduction	86
2.2.2. Matériels et méthode	87
2.2.3. Résultats.....	90
2.2.4. Conclusion	93
Discussion	94
Perspectives de la RIV.....	99
Conclusion	101
Annexes.....	103
Bibliographie.....	117
Serment de Galien	128

Liste des Abréviations :

¹⁸F-DOPA : ¹⁸F-L-dihydroxyphénylalanine

¹⁸F-FDG : ¹⁸Fluorodésoxyglucose

⁶⁸Ga : Gallium 68

¹⁷⁶Lu : Lutétium 176

¹⁷⁶Yb : Ytterbium 176

¹⁷⁷Hf : Hafnium 177

¹⁷⁷Lu : Lutétium 177

¹⁷⁷Lu-Dotatate : [¹⁷⁷Lu-Dota⁰,Tyr³]octreotate ou ¹⁷⁷Lu-Oxodotrétotide

^{177m}Lu : Lutétium 177 métastable

¹⁷⁷Yb : Ytterbium 177

ALARA : « As Low As Reasonably Achievable »

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

ASN : Autorité de sûreté nucléaire

Bq : Becquerel

CA : Carrier added

CE : Capture électronique

CHU : Centre hospitalier universitaire

CgA : Chromogranine A

CIPR : Commission internationale de protection radiologique

ENETS : European neuroendocrine tumor society

eV : electron-volt

Gy : Gray

INCA : Institut national du cancer

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRSN : Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

Lys-Arg : Lysine - Arginine

MRP : Médicament radiopharmaceutique

NCA : No carrier added

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR : Personne compétente en radioprotection

PRRT : Peptide receptor radiolabelled therapy

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RENATEN : Réseau national de prise en charge des tumeurs neuroendocrines malignes rares sporadiques et héréditaire

RECIST : Response evaluation criteria in solid tumors

SSTR2 : Sous type 2 des récepteurs à la somatostatine

Sv : Sievert

TDM : Tomodensitométrie

TEMP : Tomographie par émission monophotonique

TEP : Tomographie par émission de positons

TLE : Transfert linéique d'énergie

TNCD : Thésaurus national de cancérologie digestive

TNE : Tumeur neuroendocrine

TNE-GEP : Tumeur neuroendocrine gastroentéropancréatique

UICC : Union internationale contre le cancer

VIP : Vasoactive intestinal polypeptide

Liste des Figures :

[Figure 1] - Représentation symbolique d'un nucléide.....	22
[Figure 2] - Représentation symbolique du Lutétium 177	22
[Figure 3] - Diagramme de Segré, <i>d'après G.Galy et al. (2)</i>	23
[Figure 4] - La radiolyse de l'eau et ses produits, <i>d'après Belazreg et al. (4)</i>	30
[Figure 5] - Effets des rayonnements ionisants sur la cellule	31
[Figure 6] - Moyens de protection contre les rayonnements ionisants, <i>d'après Université libre de Bruxelles. (15)</i>	38
[Figure 7] - Principe de détection d'une gamma caméra, <i>d'après De La Vaissière et al. (16)</i>	40
[Figure 8] - Détection, par les détecteurs placés en couronne, des deux photons gamma suite au phénomène d'annihilation, <i>d'après Zimmermann et al. (17)</i>	40
[Figure 9] - Les médicaments radiopharmaceutiques	42
[Figure 10] - Principaux sièges des tumeurs neuroendocrines, <i>d'après Baudin et Al. (23)</i>	43
[Figure 11] - Le ^{177}Lu -Dotatate : [^{177}Lu -Dota0,Tyr3]octreotate	53
[Figure 12] - Schéma de désintégration du ^{177}Lu , <i>d'après LNHB, CEA. (52)</i>	54
[Figure 13] - Modes de production de ^{177}Lu dans un réacteur nucléaire, <i>d'après Banerjee et al. (53)</i>	56
[Figure 14] - Objectifs et design de l'étude Netter 1, <i>d'après Strosberg et al. (60)</i>	58
[Figure 15] - Etude Netter 1 : résultat de la survie sans progression, <i>d'après Strosberg et al. (60)</i>	58
[Figure 16] - Mécanisme d'action du ^{177}Lu -Dotatate, <i>d'après Kwekkeboom et al. (66)</i>	61
[Figure 17] - Pourcentage de rétention du ^{177}Lu -Dotatate en fonction du temps, <i>d'après Levart et al.(67)</i>	62
[Figure 18] - Lutathera® : schéma thérapeutique	64
[Figure 19] – Lutathera® : schéma d'indications pour les modifications de doses, <i>d'après RCP Lutathera® (56)</i>	64

[Figure 20] - Organisation du traitement par Lutathera®	66
[Figure 21] - Lutathérapie : déroulement de l'hospitalisation	66
[Figure 22] - Produits administrés et temps d'administration, d'après <i>RCP Lutathera®</i> (56) .	69
[Figure 23] - Schéma d'administration du Lutathera®.....	70
[Figure 24] - Histogramme des caractéristiques des patients et de leur TNE	74
[Figure 25] - Histogramme des caractéristiques des traitements réalisés	74
[Figure 26] - Intercure : évaluation de la réponse au traitement selon RECIST 1.1	75
[Figure 27] - Fin de traitement : évaluation de la réponse au traitement selon RECIST 1.1 ...	76

Liste des Tableaux :

[Tableau 1] - Isotopes, Isobares, Isotones	23
[Tableau 2] - Facteurs de pondération des rayonnements W_R	34
[Tableau 3] - Facteurs de pondération des tissus W_T	35
[Tableau 4] - Limites d'expositions annuelles, décrets 2018-434 et 2018-437	37
[Tableau 5] - Délimitation des zones de travail, décret 2018-437	37
[Tableau 6] - Tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques selon leur origine embryologique, <i>d'après Kianmanesh et al. (24)</i>	44
[Tableau 7] - Classification OMS 2017 des tumeurs neuroendocrines pancréatiques, <i>d'après Klöppel et al. (31)</i>	46
[Tableau 8] – Comparaison des imageries des récepteurs de la somatostatine TEMP et TEP	49
[Tableau 9] - Différents types, énergies et intensités de désintégrations du ^{177}Lu , <i>d'après Banerjee et al. (53)</i>	55
[Tableau 10] - Comparaison des voies de production du ^{177}Lu	56
[Tableau 11] - Composition de la solution d'acides aminés, <i>d'après RCP Lutathera® (56)</i> ...	63
[Tableau 12] – Lutathera® : coût du traitement.....	71
[Tableau 13] - Critères de réponse au traitement selon RECIST 1.1, <i>d'après Eisenhauer et al. (69)</i>	72
[Tableau 14] - Caractéristiques des patients, de leur TNE et des traitements réalisés.....	73
[Tableau 15] - Caractéristiques des débits de dose mesurés en fonction de la localisation de la tumeur, du grade tumoral et de la localisation des métastases.....	81
[Tableau 16] - Caractéristiques des débits de dose mesurés en fonction de la solution d'acides aminés injectée	82
[Tableau 17] - Caractéristiques des débits de dose et des débits de filtration glomérulaire	83
[Tableau 18] - Caractéristiques des débits de dose et des volumes tumoraux	84
[Tableau 19] - Variations des débits de dose : conclusion.....	85

[Tableau 20] - Etude de faisabilité de sortie 6h post-injection de Lutathera®	90
[Tableau 21] - Sortie d'hospitalisation simulée 6h post-Lutathera® et absence de recommandations de radioprotection : doses équivalentes cumulées par l'entourage	91
[Tableau 22] - Sortie d'hospitalisation 22h post-Lutathera® et absence de recommandations de radioprotection : doses équivalentes cumulées par l'entourage.....	91
[Tableau 23] - Sortie d'hospitalisation simulée 6h post-Lutathera® et recommandations de radioprotection données pour 7 jours : doses équivalentes cumulées par l'entourage	92
[Tableau 24] - Sortie d'hospitalisation 22h post-Lutathera® et recommandations de radioprotection données pour 7 jours : doses équivalentes cumulées par l'entourage	92
[Tableau 25] - Traitement par Lutathera® et respect des recommandations CIPR 103 : périodes de restrictions appropriées.....	93
[Tableau 26] - Périodes de restrictions après traitement par Lutathera®.....	97

Liste des Photographies :

[Photographie 1] - Suivi dosimétrique passif : dosimètres bague et poitrine.....	38
[Photographie 2] - Suivi dosimétrique opérationnel : dosimètre électronique.....	39
[Photographie 3] – Lutathera® : Préparation de la dose à administrer, <i>d'après F.Debordeaux</i>	68
[Photographie 4] - Administration du Lutathera®	70
[Photographie 5] - IRM baseline, à 5, 8 et 16 mois après Lutathérapie et évaluation RECIST 1.1 chez un patient répondeur	76

Liste des Annexes :

Annexe 1 : Indications de double lecture retenues par le réseau TENpath	103
Annexe 2 : Classifications TNM des TNE digestives selon l'IUCC 2017, <i>d'après Bertero et al. (99)</i>	104
Annexe 3 : Imagerie moléculaire à adopter en fonction des caractéristiques de la TNE-GEP, <i>d'après P.Schwartz</i>	108
Annexe 4 : Résultats de l'étude ERASMUS, <i>d'après Brabander et al. (59)</i>	109
Annexe 5 : Résultats de l'étude NETTER 1, <i>d'après Strosberg et al. (60)</i>	111
Annexe 6 : Critères d'interruption définitive du traitement par Lutathera®, <i>d'après RCP Lutathera® (56)</i>	113
Annexe 7 : Critères d'arrêt temporaire du traitement par Lutathera®, <i>d'après RCP Lutathera® (56)</i>	114
Annexe 8 : Lutathera® : indications des modifications de traitement, <i>d'après RCP Lutathera® (56)</i>	115
Annexe 9 : Modalités d'administration du Lutathera®.....	116

Introduction

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) consiste à irradier des cibles tumorales par administration d'un médicament radiopharmaceutique (MRP) à forte activité. Son objectif, via la délivrance de radiations, est d'obtenir un effet tumoricide, tout en ayant un effet toxique limité sur les tissus sains voisins. Depuis plusieurs années, la RIV est majoritairement utilisée dans les pathologies thyroïdiennes par traitement isotopique à l'iode 131. Aujourd'hui, elle connaît un nouvel essor en médecine nucléaire. En effet, l'identification de nouvelles cibles moléculaires a conduit à l'utilisation de nouveaux vecteurs (anticorps, peptides) associés à des radionucléides (Lutétium 177 et Yttrium 90).

Parmi les cibles de la RIV, nous aborderons dans cette thèse, les récepteurs de la somatostatine, surexprimés dans les tumeurs neuroendocrines (TNE). Ces récepteurs, notamment le sous type 2, sont les cibles du ^{177}Lu -Dotatate aussi appelé ^{177}Lu -Oxodotrétotide, de nom commercial Lutathera®. Longtemps limité à quelques centres spécialisés européens, les résultats de l'étude Netter-1 ont validé l'intérêt de la RIV par ^{177}Lu -Oxodotrétotide et ont permis l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché de Lutathera® pour le traitement des TNE gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP). L'accès à la RIV par Lutathera® est alors devenu plus facile, actuellement 26 centres français y ont recours. La prise en charge financière en sus des prestations d'hospitalisations a été publiée au journal officiel le 6 Aout 2019, dans le traitement des TNE intestinales.

L'hyperexpression des récepteurs de la somatostatine est mise à profit depuis de nombreuses années pour l'imagerie fonctionnelle. L'imagerie des récepteurs de la somatostatine est réalisée grâce aux médicaments radiopharmaceutiques tels que l' ^{111}In -DTPA-Octrototide (Octreoscan®) progressivement abandonné pour laisser place au ^{68}Ga -DOTA-Edotrétotide (^{68}Ga -Dotatoc, Somakit-Toc®).

L'accès à la radiothérapie interne vectorisée par Lutathera® associé à l'accès au ^{68}Ga -Dotatoc, MRP diagnostique pour l'imagerie des récepteurs de la somatostatine, s'inscrit donc au cœur d'une démarche théranostique.

Au CHU de Bordeaux, des patients atteints de TNE-GEP sont traités par Lutathera® depuis 2016, dans le cadre d'essais cliniques, d'autorisations temporaires d'utilisation et actuellement de l'autorisation de mise sur le marché. Un retour d'expérience, de la RIV par ^{177}Lu -Dotatate et les caractéristiques des patients traités, seront présentés dans ce travail. De plus, après

administration de ce MRP, le patient devenant une source d'exposition aux rayonnements ionisants, une analyse des débits de dose des patients a été réalisée. Les objectifs de cette étude sont l'identification de facteurs de variations des débits de dose, l'estimation des doses équivalentes reçues par l'entourage des patients ainsi que la détermination des recommandations de radioprotection appropriées, à suivre par les patients traités par Lutathera®, afin de se conformer à la réglementation.

Dans une première partie, nous nous consacrerons aux généralités concernant les rayonnements ionisants, les TNE-GEP et la RIV par Lutathera®. Tout d'abord, des notions de physique nucléaire, de radiobiologie, de radiopathologie et de radioprotection seront abordées. Par la suite, nous traiterons l'exercice de la médecine nucléaire et de la radiopharmacie. Nous nous attarderons également sur la définition, l'épidémiologie, le diagnostic, le choix des méthodes d'imagerie ainsi que la prise en charge des TNE-GEP. Enfin, nous aborderons la RIV, les propriétés physiques du ^{177}Lu ainsi que les différents modes de production du Lutathera®. Pour terminer cette partie, nous présenterons la pharmacologie du ^{177}Lu -Dotatate.

La seconde partie sera dédiée au retour d'expérience concernant la RIV par Lutathera® au CHU de Bordeaux ainsi qu'à l'étude des débits de dose des patients. Nous présenterons la pratique bordelaise ainsi que les caractéristiques des patients traités. Par la suite, les débits de dose des patients seront analysés et comparés selon des données cliniques et biologiques. Enfin, l'estimation des doses équivalentes reçues par l'entourage des patients sera abordée.

1^{ère} partie : Généralités

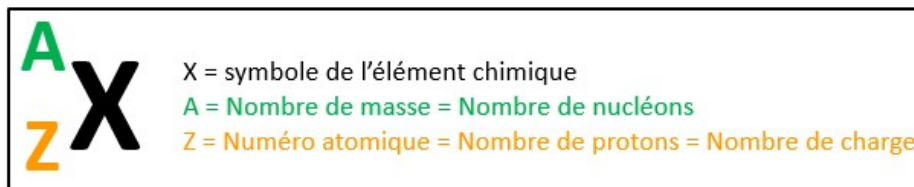
1. Physique nucléaire, médecine nucléaire et radiopharmacie

1.1. Notions de physique nucléaire

1.1.1. Composition du noyau, cœur de l'atome

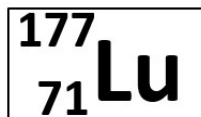
La majeure partie de la matière se trouve concentrée dans les noyaux, 4000 fois plus lourds que le cortège de leurs électrons, mais 100 000 fois plus petits que l'atome. C'est l'assemblage de protons et neutrons, tous deux des nucléons, qui forme le noyau (1-3).

L'état énergétique nucléaire ainsi que le couple nombre de masse A (nombre de nucléons) et numéro atomique Z (nombre de protons) caractérisent le nucléide (espèce atomique), représenté sur la figure 1.



[Figure 1] - Représentation symbolique d'un nucléide

La figure 2 représente le Lutétium 177 (177 nucléons : 71 protons + 106 neutrons).



[Figure 2] - Représentation symbolique du Lutétium 177

L'ensemble des nucléides ayant le même nombre de protons sont donc représentés par le même élément chimique, ce sont des isotopes. A ne pas confondre avec les isobares (même nombre de nucléons) et les isotones (même nombre de neutrons) (1,2,4).

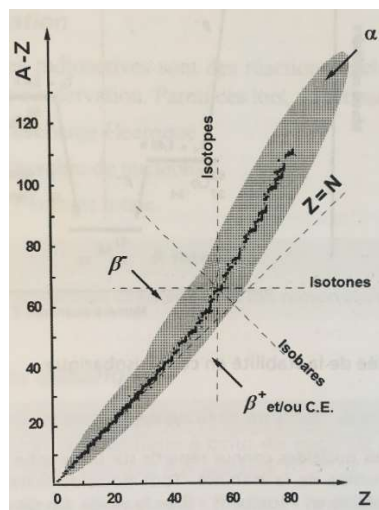
	Protons (Z)	Nucléons (A)	Neutrons (N)
Isotopes	=	≠	≠
Isobares	≠	=	≠
Isotones	≠	≠	=

[Tableau 1] - Isotopes, Isobares, Isotones

1.1.2. Stabilité nucléaire

Un nucléide est qualifié de stable si, sans apport d'énergie extérieure, il ne subit aucune transformation au cours du temps, ni dans sa structure, ni dans son état énergétique. En cas de changement, il est donc dit instable ou radioactif (2,4).

Le diagramme de Segré (figure 3) représente l'ensemble des nucléides connus en fonction de leur nombre de neutrons et protons. Les points noirs correspondent aux nucléides stables.



[Figure 3] - Diagramme de Segré, d'après G.Galy et al. (2)

1.1.3. La radioactivité et ses lois de conservation

L'émission d'un rayonnement spontané et permanent fut découverte fortuitement en 1896 lorsqu'Henri Becquerel constata l'impression d'une plaque photographique à partir d'un sel d'uranium. Il nomma ce phénomène la radioactivité.

Par la suite, Pierre et Marie Curie, en 1898, découvrent que ce phénomène n'est pas uniquement dû à l'uranium, ils isolent deux nouveaux éléments radioactifs : le polonium et le radium (1,4).

1.1.3.1. Définition

La radioactivité est un phénomène de transformation spontanée, par émission de rayonnements sous forme de particules, appelée désintégration. Cette désintégration peut être accompagnée de désexcitation entraînant l'émission de rayonnements électromagnétiques (1-4).

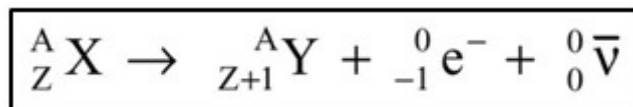
Les radionucléides se transforment indépendamment des paramètres usuels (pression, température), de façon spontanée, probabiliste, irréversible et exoénergétique ainsi qu'avec conservation de la charge électrique Z et du nombre de masse A .

1.1.3.2. Les transformations isobariques

Ce sont des transformations pour lesquelles les nucléides pères et fils ont un nombre de masse A identique mais un nombre de charge Z différent d'une unité. Ils demeurent donc sur la même ligne isobarique (4).

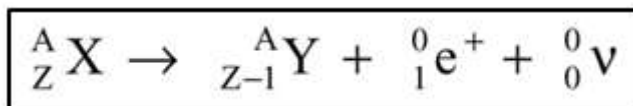
1.1.3.2.1. Emission β^-

Les nucléides en excès de neutrons se désintègrent par émission d'une particule β^- . Cela correspond à la transformation d'un neutron en proton avec émission d'un électron e^- (particule β^-) accompagné d'un anti-neutrino $\bar{\nu}$ (charge électrique nulle et masse négligeable).



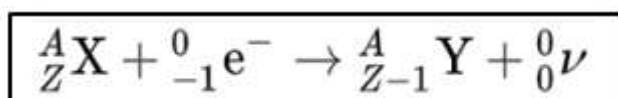
1.1.3.2.2. Emission β^+

Les nucléides en excès de protons se désintègrent par émission d'une particule β^+ . Cela correspond à la transformation d'un proton en neutron avec émission d'un positon e^+ (particule β^+) accompagné d'un neutrino ν (charge électrique nulle et masse négligeable).



1.1.3.2.3. Capture électronique (CE)

La capture électronique (CE) correspond à la transformation d'un proton en neutron suite à la capture par le noyau, d'un électron de son propre cortège électronique. La vacance laissée par la capture de l'électron entraîne l'émission de photons X ou d'électrons Auger. La CE et la désintégration β^+ aboutissent au même noyau fils à partir du même noyau père et sont donc en concurrence.

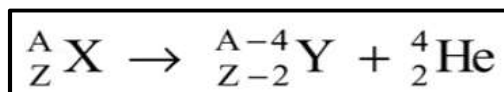


1.1.3.3. Transformations non isobariques

Ce sont des transformations par partition qui concernent les noyaux lourds, en excès de nucléons (numéro atomique $Z > 82$) et très instables. Pour revenir à la stabilité, ces noyaux cherchent à diminuer leur masse (1,2,4,5).

1.1.3.3.1. Emission α

Pour regagner la stabilité, un noyau en excès de nucléons peut se désintégrer en un autre noyau par émission d'une particule α . La particule α correspond au noyau de l'hélium 4, composé de 2 neutrons et 2 protons.



1.1.3.3.2. Fission spontanée

Pour certains noyaux lourds, une fission spontanée peut avoir lieu. Elle correspond à un fractionnement du noyau en 2 noyaux de masses différentes.

1.1.3.4. Désexcitation nucléaire : transformations isomériques

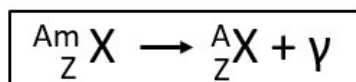
Très souvent, après une désintégration, le noyau demeure dans un état excité. Le passage à l'état fondamental, par transformation isomérique, entraîne une émission de rayonnements électromagnétiques (2,5).

1.1.3.4.1. Emission γ spontanée

10^{-16} secondes à 0,1 secondes après désintégration, le noyau peut passer d'un état excité à fondamental par émission spontanée d'un ou plusieurs photons γ .

1.1.3.4.2. Isomères métastables

Un nucléide est appelé métastable lorsque sa durée de vie à l'état excité est supérieure à 0,1 secondes (jusqu'à plusieurs mois). L'émission d'un photon γ permet de passer à l'état fondamental.



On parle de filiation radioactive lorsqu'un nucléide père se désintègre en nucléide fils métastable (donc lui-même radioactif) qui se désintègre à son tour (1).

1.1.3.4.3. Conversion interne

La conversion interne est une deuxième possibilité de désexcitation nucléaire. Le transfert de l'énergie du noyau à un électron du cortège électronique entraîne son éjection. L'éjection de l'électron de conversion interne est suivie par un réarrangement du cortège électronique avec émission de rayons X (1,3,5).

1.1.4. Décroissance radioactive

1.1.4.1. Loi de décroissance

Devant l'impossibilité de connaître le moment de désintégration radioactive d'un nucléide (phénomène probabiliste), il est important de raisonner, en termes de probabilité, sur une population de radionucléides.

Ainsi, la constante λ , représente la probabilité de désintégration d'un noyau par unité de temps. Elle est caractéristique d'un radionucléide et sa dimension est l'inverse d'un temps (s^{-1}) (1,5).

Par intégration d'une équation différentielle, la loi de variation du nombre d'atomes radioactifs en fonction du temps est la suivante :

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

N_t = nombre de noyaux radioactifs présents au temps t

N_0 = nombre de noyaux radioactifs présents au temps t_0

Δt = temps écoulé entre t_0 et t

λ = constante de désintégration radioactive

1.1.4.2. Paramètres liés aux transformations radioactives

1.1.4.2.1. Période radioactive

1.1.4.2.1.1. Période physique

La période physique T_p , aussi appelée temps de demi-vie, est définie comme le temps au bout duquel la moitié des noyaux initialement présents se sont désintégrés. Elle est exprimée en seconde (2,5).

$$T_p = \ln 2 / \lambda$$

1.1.4.2.1.2. Période biologique

La période biologique T_b est définie comme le temps au bout duquel la moitié d'une quantité injectée, ingérée ou inhalée d'un radioisotope est éliminée de l'organisme. C'est un

paramètre individuel ne satisfaisant pas à un modèle mathématique du fait qu'il soit tributaire de l'état physiologique du sujet, de la manière dont se distribue le radionucléide dans l'organisme et de la manière dont il est éliminé.

1.1.4.2.1.3. Période effective

La période effective T_{eff} est définie comme le temps au bout duquel la radioactivité diminue de moitié dans l'organisme. C'est la résultante des périodes physique et biologique, donnée par la relation suivante :

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

1.1.4.2.2. Activité d'une source radioactive

L'activité est définie comme étant le nombre de noyaux se désintégrant par unité de temps. Son unité est le becquerel (Bq). Un Bq correspond à une désintégration par seconde (2,4,5).

L'activité est proportionnelle à la constante de désintégration radioactive λ ainsi qu'au nombre de noyaux N présents :

$$A = \lambda \cdot N$$

De plus, elle diminue au cours du temps de la même manière que le nombre de noyaux radioactifs soit :

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

1.2. Radiobiologie et radiopathologie

1.2.1. Notion de transfert linéique d'énergie (TLE)

Les interactions rayonnement-matière représentent l'ensemble des phénomènes ayant lieu à la suite d'un dépôt d'énergie par un rayonnement lors de sa traversée d'un milieu. Les conséquences de ces interactions sont l'ionisation et l'excitation de la matière. Au niveau

biologique, les conséquences sont liées aux ruptures des molécules de façon directe ou indirecte.

La valeur du TLE permet le reflet direct de la nuisance biologique des rayonnements. Le TLE, exprimé en $\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$, est la quantité d'énergie transférée à la matière par unité de longueur de la trajectoire parcourue par le rayonnement (5).

Les rayonnements à TLE faible (β , γ et X) produisent des ionisations sur un parcours long. Sur une courte distance, le nombre d'ionisations est donc faible. Au niveau de la radiobiologie, les rayonnements de faible TLE privilégieraient un mode d'action indirect. Contrairement à ceux à TLE élevé (α et neutron) qui produisent un grand nombre d'ionisations sur une faible distance, ils sont donc très ionisants et privilégient un mode d'action direct (2,6).

1.2.2. Effets biologiques des rayonnements ionisants

Les ionisations déclenchent une chaîne d'événements chronologiques, physiques et chimiques, aboutissant à endommager des molécules indispensables à la vie cellulaire (5).

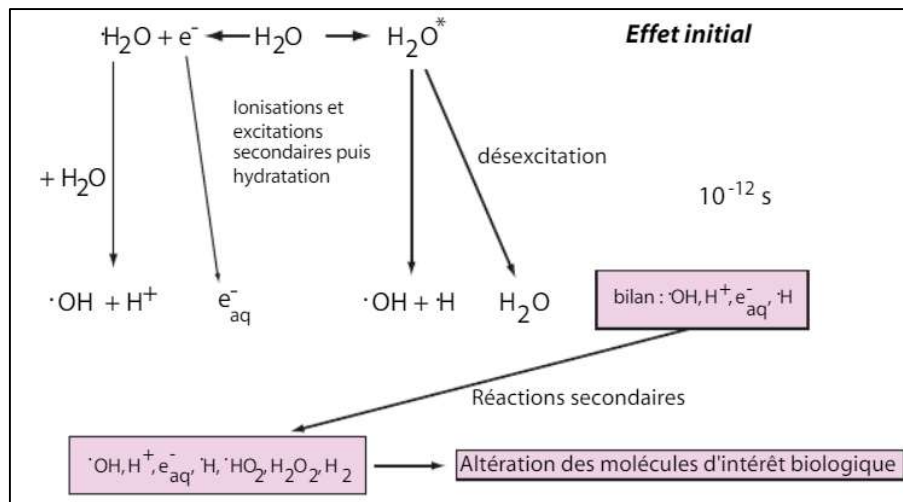
1.2.2.1. Radiolyse de l'eau

L'organisme étant constitué majoritairement d'eau, les rayonnements ionisants vont préférentiellement interagir avec celle-ci, en quelques pico secondes.

La radiolyse de l'eau (figure 4) va générer des radicaux libres très réactifs et toxiques. Ils vont interagir avec les molécules biologiques. Les principaux produits de la radiolyse de l'eau sont le radical hydroxyle OH^{\bullet} , le radical H^{\bullet} et le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 .

La formation d'oxydants puissants peut être potentialisée par l'oxygène, avec formation de radical superoxyde $\text{O}_2^{\bullet-}$.

De façon indirecte, la formation de ces radicaux libres entraîne la cascade d'effets délétères pour les molécules et les cellules (2,4,5,7).



[Figure 4] - La radiolyse de l'eau et ses produits, d'après Belazreg et al. (4)

1.2.2.2. Effets moléculaires

Les rayonnements ionisants ont des effets sur toutes les macromolécules cellulaires que ce soient les protéines, les sucres, les lipides, les enzymes, l'ADN ou même l'ARN. Les lésions des chromosomes sont également possibles (5,7).

Du fait de son importance dans la vie cellulaire, l'ADN est la cible majeure des rayonnements ionisants dont les actions aboutissent à 5 types de modifications :

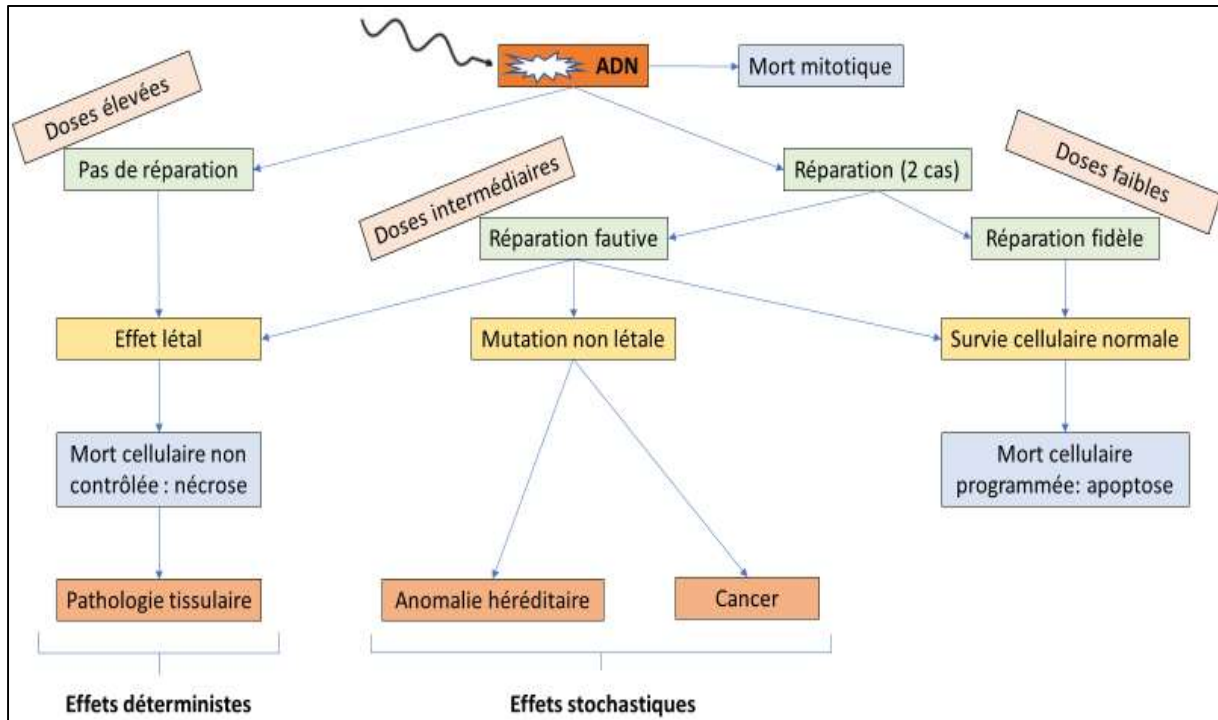
- Cassure simple et double brin (par action directe ou indirecte) (2,4,5,7)
 - Modification de base
 - Pontage ADN-ADN
 - Pontage ADN-Protéine
 - Création de sites abasiques
- } Exclusivement rencontrés par action indirecte des produits de la radiolyse de l'eau.

Les mécanismes de réparations permettent de limiter l'effet biologique des radiations à l'échelle moléculaire et de garder la cellule intacte. En revanche, à défaut de réparation, nous allons observer des effets au niveau cellulaire (2).

1.2.2.3. Effets cellulaires

Suite à une irradiation, la capacité de réparation de la cellule dépend de nombreux facteurs, fonction de la cellule et du rayonnement (2,4,7).

Après irradiation, le devenir de la cellule est schématisé sur la figure 5.



[Figure 5] - Effets des rayonnements ionisants sur la cellule

Selon les types cellulaires, la sensibilité aux rayonnements ionisants diffère. En effet les cellules jeunes, peu différenciées et à forte activité mitotique sont plus radiosensibles.

1.2.2.4. Effets tissulaires

La répercussion des rayonnements ionisants sur les tissus dépend de la cinétique des compartiments et de la radiosensibilité des cellules du tissu. Les effets précoces concernent les tissus compartimentaux (tissus embryonnaires, organes hématopoïétiques, gonades). Les tissus non compartimentaux, à renouvellement lent sont concernés par les effets tardifs (tissus conjonctifs, musculaires, hépatiques, rénaux) (2,5,7).

1.2.3. Effets pathologiques des rayonnements ionisants

1.2.3.1. Effets stochastiques

Les effets stochastiques ont un caractère probabiliste : ils semblent se répartir au hasard. Il n'existe pas de dose seuil mais la probabilité d'apparition est proportionnelle à la dose contrairement à leur gravité. Ces effets n'apparaissent que chez quelques-uns des individus exposés et de façon tardive : plusieurs mois, années et même dans le cas des effets héréditaires dans la descendance des individus exposés. Il s'agit principalement des cancers et des effets génétiques.

1.2.3.2. Effets déterministes

Les effets déterministes n'apparaissent jamais tant que la dose absorbée reste inférieure à un seuil mais apparaissent toujours dans le cas contraire. Il s'agit généralement d'effets précoces. Leur gravité dépend alors de la dose reçue, du temps d'exposition et du volume irradié.

1.3. Radioprotection

1.3.1. Définition et réglementation

« La radioprotection est la protection contre les rayonnements ionisants, 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 nocifs des rayonnements ionisants produits sur les personnes, directement ou indirectement, y compris par les atteintes portées à l'environnement. » - Loi 2006-686 du 13 Juin 2006 (8).

Créée en 1928, la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) fournit des recommandations sur les règles de protection et les niveaux d'exposition à ne pas dépasser.

La réglementation européenne actuelle, et par transposition de directive européenne 2013/59/Euratom, la réglementation française, sont la mise en œuvre de la recommandation n°103 de la CIPR de 2007. En France, pour protéger les personnes et l'environnement, l'ASN (Autorité de sûreté nucléaire) assure, au nom de l'Etat, le contrôle de la sûreté nucléaire et la

radioprotection. L'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) lui apporte un appui technique. A l'échelle d'un établissement, la personne compétente en radioprotection (PCR) est le spécialiste de la mise en œuvre des mesures (9,10).

1.3.2. Unités et grandeurs utilisées en radioprotection

1.3.2.1. Dose absorbée D

La grandeur dosimétrique fondamentale en radioprotection, qui quantifie l'interaction d'un rayonnement avec la matière, est la dose absorbée D. La dimension de la dose absorbée est une quantité d'énergie par unité de masse, son unité internationale est le gray (Gy), et $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J.kg}^{-1}$ (2,5,6).

$$\mathbf{D = \Delta E_{abs} / \Delta m}$$

ΔE_{abs} = Energie absorbée

Δm = Masse

Pour donner des exemples pratiques, nous pouvons citer :

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

Le débit de dose correspond à la dose absorbée par unité de temps, en Gy.h^{-1} .

1.3.2.2. Dose équivalente H_T

A dose absorbée égale, les effets biologiques varient selon la nature des rayonnements. La dose équivalente H_T permet de prendre en compte la nocivité propre à chaque type de rayonnement. Elle correspond à la dose absorbée D multipliée par un facteur de pondération du rayonnement W_R (tableau 2). Son unité est le sievert (Sv) (5,9).

$$\mathbf{H_T = W_R \cdot D}$$

Nature du rayonnement	W_R
Photons X, γ , toutes énergies	1
Electrons (dont β), toutes énergies	1
Neutrons (selon énergie)	5 à 20
Protons	5
Particules α , fragments de fission	20

[Tableau 2] - Facteurs de pondération des rayonnements W_R

1.3.2.3. Dose efficace E

La dose efficace E permet de prendre en compte le type de tissu. Elle correspond à la somme des doses équivalentes H_T multipliées par un facteur de pondération (tableau 3) du tissu ou de l'organe exposé W_T . Son unité est le Sv (2,4,5,9).

$$E = \Sigma (W_T \cdot H_T)$$

Tissu ou organe	W_T
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
Cerveau	0,01
Glandes salivaires	0,01
Autres tissus ou organes	0,12
TOTAL	1

[Tableau 3] - Facteurs de pondération des tissus W_T

1.3.3. Principes fondamentaux

La radioprotection est basée sur trois principes fondamentaux : (2,5,9,11)

- la justification des pratiques : une activité nucléaire ne peut être entreprise que si elle est justifiée par les avantages qu'elle procure rapportés aux risques inhérents à l'exposition aux rayonnements ionisants.

- l'optimisation de la radioprotection : l'exposition de personnes aux rayonnements ionisants doit être maintenue au niveau le plus bas qu'il est raisonnablement possible d'atteindre. C'est le principe ALARA : « As Low As Reasonably Achievable ».

- la limitation des expositions individuelles : la somme des doses reçues doit rester en dessous des limites fixées par voie réglementaire. Ce principe ne s'applique pas pour les patients.

1.3.4. Moyens de radioprotection

1.3.4.1. Limites d'expositions

Les limites d'expositions aux rayonnements ionisants sont définies dans les codes du travail et de santé publique, d'après les décrets 2018-434 et 2018-437. Les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants sont classés en deux types : A et B. Les limites ne s'appliquent pas dans les cas d'expositions à des fins médicales, de personnes en réconfort, soutien aux personnes traitées, de volontaires pour programme de recherche et lors de situations d'urgence. Les limites d'expositions annuelles sont illustrées par le tableau 4 (9,12-14).

Valeurs limites d'expositions en milliSievert/an (mSv sur 12 mois consécutifs)			
	Travailleurs catégorie A	Travailleurs catégorie B	Public
Corps entier	20 mSv	6 mSv	1 mSv
Extrémités : Pieds, Mains, Chevilles, Avant-Bras	500 mSv	150 mSv	Non applicable
Peau	500 mSv	150 mSv	50 mSv
Cristallin	20 mSv *	20 mSv *	15 mSv

*Applicable au 1^{er} Juillet 2023 (<100 mSv entre 2018 et 2023)

[Tableau 4] - Limites d'expositions annuelles, décrets 2018-434 et 2018-437

1.3.4.2. La délimitation des zones de travail

Selon le décret 2018-437 du 4 Juin 2018, l'employeur doit identifier toutes zones où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des niveaux de rayonnements ionisants dépassant 80 µSv / mois pour l'organisme entier. Comme le montre le tableau 5, les zones surveillées et contrôlées sont définies au titre de la dose efficace (organisme entier) que le travailleur est susceptible de recevoir. Elles peuvent également l'être au titre de la dose équivalente (peau et extrémités) (9,12).

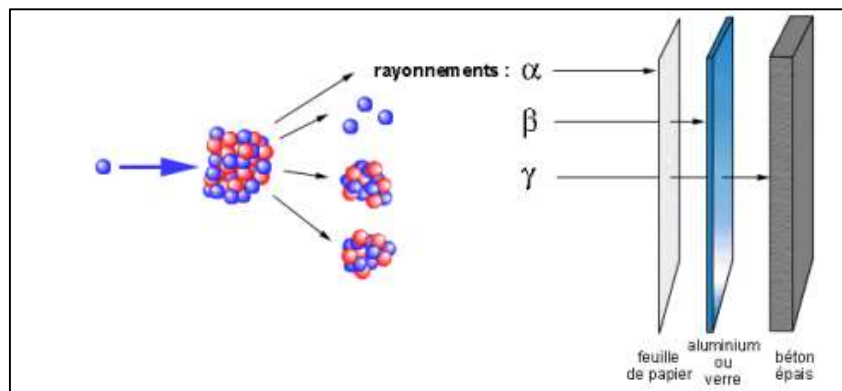
Dose efficace E (exposition interne et externe de l'organisme entier)					
Zone non réglementée	Zone surveillée bleue	Zone contrôlée verte	Zone contrôlée jaune	Zone contrôlée orange	Zone rouge dite interdite
E < 80 µSv/mois	E < 1,25 mSv/mois	E < 4 mSv/mois	E < 2 mSv/h	E < 100 mSv/h	E > 100 mSv/h

[Tableau 5] - Délimitation des zones de travail, décret 2018-437

1.3.4.3. Temps – Distance – Ecran

Trois facteurs sont à considérer afin de limiter la dose reçue :

- **Le temps** : la dose reçue est directement proportionnelle à la durée d'exposition, par conséquent, il est de règle de limiter le temps d'exposition à la durée la plus courte possible.
- **La distance** : plus la source radioactive est éloignée de l'individu, moins celui-ci sera exposé. La dose reçue va suivre la loi de l'inverse du carré de la distance.
- **L'écran** : l'interposition de blindage entre la source et l'individu permet également de limiter les doses reçues. En fonction du type de rayonnement et de son énergie, il conviendra d'adapter le blindage mis en place. Parmi les plus utilisés, nous citerons le plomb, le tungstène ou encore le plexiglas.



[Figure 6] - Moyens de protection contre les rayonnements ionisants, *d'après Université libre de Bruxelles.* (15)

1.3.4.4. Suivi du personnel

Tout travailleur intervenant en zone réglementée fait l'objet d'un suivi dosimétrique assuré par dosimétrie passive, à lecture différée. Un dosimètre individuel et nominatif est porté à hauteur de la poitrine, sous les équipements de radioprotection ainsi qu'éventuellement aux extrémités.



[Photographie 1] - Suivi dosimétrique passif : dosimètres bague et poitrine

En zone contrôlée, la dosimétrie opérationnelle enregistrée par un dosimètre électronique à lecture en temps réel est obligatoire. Ce dosimètre donne en temps réel le débit de dose reçu ($\mu\text{Sv/h}$).



[Photographie 2] - Suivi dosimétrique opérationnel : dosimètre électronique

1.4. La médecine nucléaire

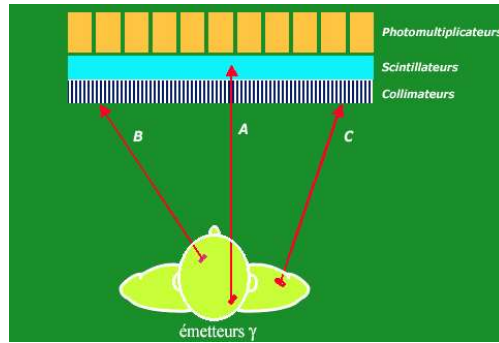
La médecine nucléaire est une spécialité médicale fondée sur l'utilisation des rayonnements ionisants émis par des radionucléides artificiels, présentés sous forme de sources non scellées, à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

1.4.1. Aspect diagnostique

La scintigraphie permet de réaliser une imagerie fonctionnelle des organes explorés suite à l'administration d'un médicament radiopharmaceutique (MRP) et la détection des rayonnements émis par ce MRP par un détecteur spécifique. La scintigraphie est une technique permettant d'obtenir une image « à plat ». L'association de détecteurs tournant autour du patient permet la combinaison de nombreuses images scintigraphiques prises sous angles variés afin d'obtenir la reconstitution d'images tridimensionnelles, c'est la tomoscintigraphie (16,17).

1.4.1.1. Tomographie par émission monophotonique : TEMP

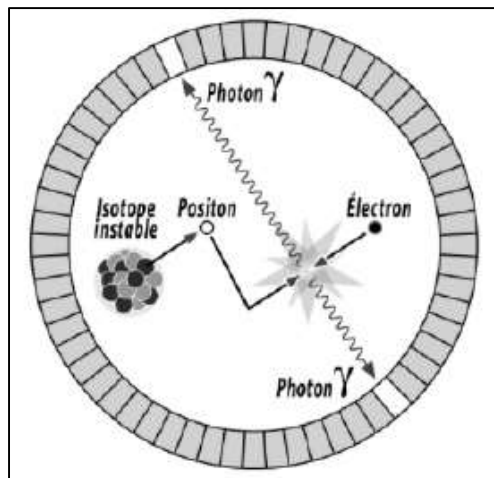
Le MRP utilisé en tomographie par émission monophotonique (TEMP) est un émetteur de rayonnements γ , détectés grâce à une gamma caméra. La gamma caméra est composée d'un collimateur qui permet une sélection des photons γ ayant une direction donnée pour ainsi pouvoir retrouver le point d'origine. Par la suite, le détecteur, composé d'un cristal scintillateur couplé à un photomultiplicateur, converti l'énergie déposée par chaque photon γ et la transforme en scintillation lumineuse, permettant d'obtenir une image.



[Figure 7] - Principe de détection d'une gamma caméra, d'après *De La Vaissière et al.* (16)

1.4.1.2. Tomographie par émission de positons : TEP

En tomographie par émission de positons (TEP), le MRP injecté au patient contient un émetteur β^+ . Chaque positon émis s'annihile avec un électron et donne naissance à deux photons γ de 511 keV dans des directions opposées à 180° . Les détecteurs placés en couronne autour de la source (le patient) permettent de détecter les photons en coïncidence et de localiser les zones d'émissions proches de celles où les atomes se sont fixés. Ces signaux sont convertis en image.



[Figure 8] - Détection, par les détecteurs placés en couronne, des deux photons gamma suite au phénomène d'annihilation, d'après *Zimmermann et al.* (17)

1.4.2. Aspect thérapeutique : Radiothérapie interne vectorisée (RIV) et Radiothérapie interne sélective (SIRT)

Les MRP utilisés en thérapie pour effectuer de la radiothérapie interne émettent des rayonnements α ou β^- , rayonnements peu pénétrants mais qui interagissent fortement avec la matière en déposant localement leurs énergies (17).

En radiothérapie interne vectorisée (RIV), le radioélément peut être le vecteur permettant le tropisme tumoral, c'est l'exemple de l'iode-131 qui permet de traiter les pathologies thyroïdiennes. Dans d'autres applications, le radioélément est couplé à un vecteur permettant la fixation sur les cibles tumorales, par exemple, la radio-immunothérapie avec le Zevalin® (anticorps anti-CD20 marqué à l'yttrium-90), est indiqué en hématologie.

Le traitement par radiothérapie interne sélective (SIRT) consistant à déposer des microsphères marquées à l'yttrium-90 via l'artère hépatique directement à la tumeur est indiqué pour le carcinome hépato cellulaire et les métastases hépatiques du cancer colorectal.

Dans cette thèse, nous nous intéresserons à la RIV par Lutathera®, un peptide analogue de la somatostatine marqué au lutétium-177 ayant obtenu l'AMM (autorisation de mise sur le marché) pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes (18).

1.5. La radiopharmacie

1.5.1. Définition

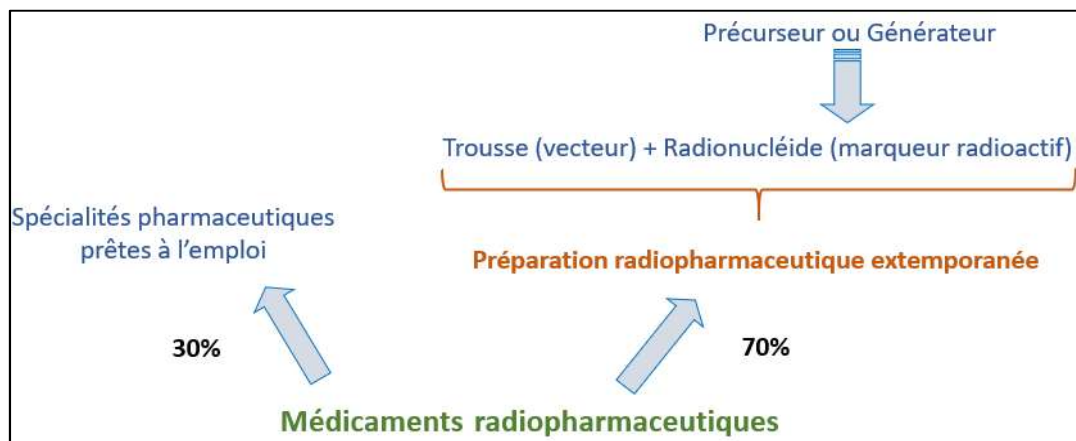
La radiopharmacie est une activité de pharmacie hospitalière réalisée au sein d'un service de médecine nucléaire. C'est un domaine de la pharmacie relatif aux MRP, générateurs, trousse et précurseurs, tels que définis à l'article L.5121-1 du code de la santé publique, et, par extension, la radiopharmacie, implantée dans un service de médecine nucléaire, fait partie des locaux de la pharmacie à usage intérieur (PUI), locaux affectés à la préparation et au contrôle de ces produits ainsi qu'à leur livraison et leur stockage (19,20).

Les missions du radiopharmacien sont alors d'assurer, au sein d'une PUI, l'approvisionnement, la gestion et la détention des MRP, générateurs, trousse et précurseurs ainsi que l'analyse pharmaceutique de leur prescription, leur préparation, leurs contrôles, leur dispensation et leur traçabilité. Il doit également assurer le contrôle des équipements et des locaux et la gestion des déchets radioactifs (en collaboration avec la PCR de l'établissement) (2,19).

1.5.2. Les médicaments radiopharmaceutiques (MRP)

D'après l'article L5121-1 du code de la santé publique, un MRP est tout médicament, qui lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales. Il peut être utilisé à visée diagnostique ou thérapeutique (20).

Un MRP se présente soit sous forme de spécialité pharmaceutique prête à l'emploi (30% des cas), soit sous forme de préparation radiopharmaceutique réalisée en condition aseptique et de façon extemporanée à partir de générateur, trousse et précurseur (70% des cas) (2).



[Figure 9] - Les médicaments radiopharmaceutiques

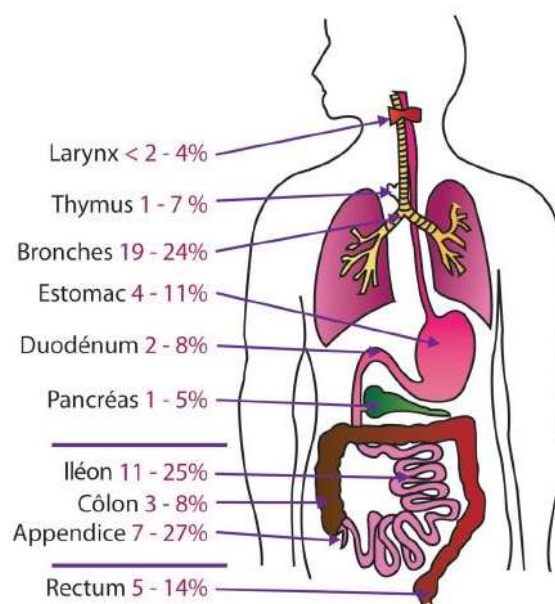
2. Les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP)

2.1. Définition des tumeurs neuroendocrines

Les TNE se définissent par l'expression de produits de sécrétion hormonaux et de protéines de structure communs à l'ensemble des cellules endocrines et aux neurones.

Les TNE constituent un groupe de tumeurs hétérogènes, d'une part du fait de leurs différentes localisations anatomiques et d'autre part car elles ont un potentiel évolutif variable (indolente ou agressive), peuvent être fonctionnelles (c'est-à-dire responsable de symptômes liés à une sécrétion hormonale) ou non fonctionnelles. Cependant, la majorité des TNE sont caractérisées par la surexpression du sous type 2 des récepteurs de la somatostatine (SSTR2) (21–23).

Comme le montre la figure 10, les tumeurs neuroendocrines (TNE) peuvent siéger dans tous les organes. La plupart (70%) sont d'origine digestive (TNE-GEP).



[Figure 10] - Principaux sièges des tumeurs neuroendocrines, d'après Baudin et Al. (23)

Pour la suite de cet exposé, nous nous intéresserons aux TNE-GEP. Les TNE-GEP sont réparties en trois groupes selon leur site d'origine embryologique (tableau 6). Le principal site de métastases des TNE-GEP est le foie.

TNE-GEP selon leur site d'origine embryologique
Intestin antérieur : - Thymus, pharynx et bronches - Œsophage thoraco-abdominal - Estomac - Duodénum et pancréas
Intestin moyen : - Jéjunum - Iléon - Caecum - Appendice - Côlon
Intestin postérieur : - Rectum

[Tableau 6] - Tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques selon leur origine embryologique, d'après *Kianmanesh et al.* (24)

2.2. Epidémiologie

Les TNE constituent un groupe de tumeurs rares, elles représentent 1% des tumeurs. Elles apparaissent de façon sporadique ou s'intègrent, pour 30%, dans des maladies à prédisposition génétique : néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1), maladie de Von Hippel-Lindau, neurofibromatose de type 1 et sclérose tubéreuse de Bourneville (25).

Une étude sur une population américaine indique, durant les dernières années, une multiplication d'un facteur 6 de l'incidence des TNE : 1,09/100000 habitants en 1973 contre 6,98/100000 habitants en 2012. Cette augmentation est observée pour tous sites, stades et grades. Pour les TNE-GEP, l'incidence en 2012, est de 3,56/100000 habitants (26).

Secondairement à l'augmentation de l'incidence, on observe également une augmentation de la prévalence des TNE (26,27).

La survie globale des TNE-GEP est fortement dépendante de la différenciation tumorale. En effet, elle se situe autour de 50% à 5 ans pour les tumeurs différenciées contre 4.5% à 5 ans pour les tumeurs peu différenciées (18).

2.3. Diagnostic

2.3.1. Circonstances de découverte

Etant un groupe de tumeurs très hétérogènes, les circonstances de découverte des TNE sont diverses. En effet, une TNE-GEP peut être découverte lors d'un dépistage en cas de prédisposition génétique. En cas de tumeur fonctionnelle, la découverte peut avoir lieu devant l'apparition de signes cliniques d'hypersécrétion hormonale : ulcères gastro-duodénaux en cas de gastrinome, hypoglycémies en cas d'insulinome, diabète en cas de glucagonome, diarrhées, flushes et vomissements en cas de VIPome ou encore diarrhées, diabète et lithiases vésiculaires en cas de somatostatine. Une TNE-GEP peut également être découverte par apparition d'un syndrome tumoral dont les signes cliniques dépendent du siège et du type de la tumeur : fièvre, perte de poids, manifestations intestinales. Enfin, elle peut être découverte de façon fortuite, notamment à l'occasion d'une imagerie ou d'une intervention chirurgicale effectuée pour toute autre affection (21,28).

2.3.2. Analyse anatomo-pathologique

L'analyse anatomo-pathologique permet d'affirmer le diagnostic de TNE et de définir les facteurs pronostiques. Elle repose sur des critères morphologiques et immunohistochimiques.

Le statut de différenciation de la tumeur est défini à partir du caractère morphologique des cellules tumorales. La recherche de marqueurs immunohistochimiques tels que la chromogranine A et la synaptophysine est essentielle et a un rôle de confirmation. Les capacités prolifératives des cellules tumorales sont déterminées à partir de l'index mitotique et de l'indice de prolifération Ki67. Ces 2 paramètres permettent de définir le grade histologique de la TNE (21,29).

Une double lecture des pièces anatomo-pathologiques par le réseau TENpath, réseau national d'expertise pour le diagnostic anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines de l'adulte, familiales et sporadiques, est possible pour tout pathologiste souhaitant un avis pour validation du diagnostic. Cette double lecture est indispensable dans certains cas (annexe 1) (30).

2.4. Classifications

2.4.1. Classification OMS 2017

La classification des TNE-GEP a considérablement évolué au cours des deux dernières décennies. En Juillet 2017, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié une classification des TNE pancréatiques en 5 catégories selon la différenciation et le grade tumoral, classification représentée dans le tableau 7. Cette classification est en pratique déjà utilisée pour les autres localisations digestives. Faisant suite à la version précédente de 2010, les modifications majeures sont les suivantes (21,29,31) :

- introduction des TNE bien différenciées de grade 3
- abandon du terme MANEC : mixed adeno-neuroendocrin
- apparition du terme MiNEN : mixed neuroendocrin – non neuroendocrin neoplasm soit un contingent mixte entre une tumeur neuroendocrine et une autre tumeur (ex : adénocarcinome).

Type	Grade	Ki67	Index mitotique
Tumeurs bien différenciées	G1	< 3 %	< 2
	G2	3 à 20 %	2 à 20
	G3	> 20 %	> 20
Carcinomes peu différenciés Petites cellules		> 20 %	et / ou > 20
Carcinomes peu différenciés Grandes cellules		> 20 %	et / ou > 20
MiNEN	Tous grades		

[Tableau 7] - Classification OMS 2017 des tumeurs neuroendocrines pancréatiques, *d'après Klöppel et al. (31)*

2.4.2. Classification TNM UICC 2017

La classification TNM est une classification des tumeurs selon trois critères qualifiant l'évolution de la maladie : la tumeur (T), les adénopathies (N) et les métastases (M).

La classification TNM actuellement reconnue internationalement est la classification publiée par l'Union internationale contre le cancer (UICC), 8^e édition, applicable depuis le 1^{er} Janvier 2017 (29). Les classifications TNM des TNE digestives selon l'UICC 2017 sont représentées en annexe 2.

2.5. Examens biologiques

Malgré qu'elle soit non spécifique, le bilan biologique doit comporter un dosage de la chromogranine A (CgA), protéine localisée dans les neurones, les granules de sécrétion des cellules endocrines et des cellules neuroendocrines (32). Sa concentration est corrélée avec le volume tumoral. Cependant, les autres causes d'élévation de la CgA sont fréquentes, notamment en cas de traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), gastrite atrophique ou infection à *Helicobacter pylori*.

En outre, certaines tumeurs fonctionnelles peuvent sécréter des hormones peptidiques ou des bioamines (insuline, glucagon, sérotonine, gastrine, VIP). Il sera alors judicieux de doser la glycémie, l'insulinémie, le glucagon sanguin, la gastrinémie ainsi que la VIPémie. En raison de faux positifs lors du dosage sanguin de la sérotonine, son métabolite urinaire l'acide 5-hydroxy-indole-acétique (5HIAA) sera dosé sur 24h (33).

Il est important de conserver la même méthode de dosage de la CgA, des hormones et des peptides durant toute la durée du suivi (21).

2.6. Imagerie

Du fait de l'hétérogénéité des TNE-GEP, le choix des méthodes d'imagerie varie considérablement selon le type de tumeurs. Les différentes techniques d'imagerie sont utilisées pour le bilan d'extension initial, la surveillance, la recherche de la tumeur primitive, et également en pré-thérapeutique.

2.6.1. Imagerie morphologique

Lors du bilan initial, l'imagerie anatomique est réalisée par une tomодensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne ainsi que par une imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique et abdomino-pelvienne, avec injection de gadolinium. En raison d'une plus grande sensibilité, l'IRM est indispensable et sera l'examen de suivi en cas de métastases hépatiques (21,34,35).

2.6.2. Imagerie moléculaire

2.6.2.1. Imagerie des récepteurs de la somatostatine

86% des TNE-GEP surexpriment les récepteurs de la somatostatine (36), de ce fait leur imagerie a de multiples indications dans ces tumeurs : bilan d'extension initial, recherche du primitif, sélection des patients pour la RIV, évaluation thérapeutique et suspicion de récurrence. L'imagerie des récepteurs de la somatostatine peut être réalisée soit en TEMP soit en TEP avec deux MRP différents. Ces deux imageries sont comparées dans le tableau 8.

	TEMP	TEP
MRP	¹¹¹ In-DTPA-Octréotide Octreoscan®	⁶⁸ Ga-DOTATOC Somakit toc®
Période du MRP (37)	2,8 jours	68 minutes
Durée totale de l'examen	> 24h	< 3h
Préparation digestive	Oui	Non
Élimination du MRP (38,39)	Urinaire : 90 % Hépto-biliaire : 2 %	Urinaire : 100 %
Fixation physiologique (38,39)	Rate, Foie, Tractus digestif, Reins	Rate, Reins, Foie, Hypophyse, Thyroïde, Surrénales, Pancréas pancréatique
Résolution spatiale	Limitée pour les tumeurs de petites tailles	Excellente
Affinité du MRP pour SSTR2 (40)	Kd = 22 nM	Kd = 2,5 nM
Spécificité (41)	92%	92%
Sensibilité (41)	52%	97%
Dosimétrie (25)	9 mSv	2,2 mSv

[Tableau 8] – Comparaison des imageries des récepteurs de la somatostatine TEMP et TEP

En raison des avantages suivants : meilleure résolution spatiale, meilleure sensibilité, irradiation moindre pour le patient, affinité 10 fois plus élevée pour SSTR2 et durée de l'examen plus courte, l'imagerie TEP au ⁶⁸Ga-Dotatoc, lorsqu'elle est disponible, sera préférée à la scintigraphie à l'Octreoscan®.

2.6.2.2. TEP au ¹⁸F-FDG (¹⁸Fluorodésoxyglucose)

La TEP au ¹⁸F-FDG est utile dans les situations suivantes (42,43) :

- Carcinomes peu différenciés
- Bilan d'extension initial si l'imagerie des récepteurs de la somatostatine est négative
- TNE de grade 2 avec Ki67 > 10 %

La positivité de cet examen est un facteur de mauvais pronostic (43).

2.6.2.3. TEP au ¹⁸F-DOPA (¹⁸F-L-dihydroxyphénylalanine)

L'imagerie TEP à la ¹⁸F-DOPA est indiquée dans les TNE-GEP bien différenciées de l'intestin grêle, en cas de tumeurs sécrétant de la sérotonine et également dans les TNE-GEP bien différenciées négatives à l'imagerie des récepteurs de la somatostatine (44–46).

Les différentes imageries moléculaires à réaliser en fonction des caractéristiques de la tumeur sont présentées en annexe 3.

2.7. Prise en charge des TNE-GEP

Du fait de l'hétérogénéité des TNE-GEP, leur prise en charge diffère selon de multiples critères (différenciation, grade, localisation tumorale, absence ou présence de métastase(s), caractéristiques du patient). Dans le cadre du réseau RENATEN (Réseau national de prise en charge des tumeurs neuroendocrines malignes rares sporadiques et héréditaires), spécifique aux TNE et labellisé par l'INCA (Institut national du cancer), tous les dossiers doivent être discutés en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) régionale RENATEN (21).

2.7.1. Traitement des TNE-GEP bien différenciées G1 et G2

Dès lors que la tumeur est résécable, le traitement repose sur la chirurgie, après contrôle des symptômes liés à l'hypersécrétion hormonale ainsi que ses conséquences biologiques lorsqu'il s'agit d'une TNE fonctionnelle (47).

Si la chirurgie est impossible, la prise en charge diffère selon la localisation tumorale ainsi que ses caractéristiques. En cas de tumeur non progressive et non fonctionnelle, la surveillance ou l'administration d'analogues froids de la somatostatine est préconisée par le TNCD (Thésaurus national de cancérologie digestive) alors que l'ENETS (European neuroendocrine tumor society) propose une simple surveillance (21,48).

Un traitement est systématiquement instauré si la tumeur devient progressive, métastatique. Les recommandations du TNCD pour les TNE duodéno-pancréatique sont les suivantes (18,21) :

- En 1^{ère} ligne :
 - Analogues froids de la somatostatine (Lanréotide ou Octréotide)

- Chimiothérapie de référence permettant un geste chirurgical après réduction de la masse tumorale (références : Streptozotocine ou Dacarbazine ou Témzolomide, associé au 5Fluorouracile ou à l'Adriamycine)
 - Thérapie ciblée (Sunitinib, inhibiteur de tyrosine kinase ou Evérolimus, inhibiteur de mTor)
- En 2nde ligne :
 - Chimiothérapie de référence
 - Thérapie ciblée
 - Chimioembolisation
- Options supplémentaires :
 - Autres chimiothérapies
 - Analogues froids de la somatostatine
 - Embolisation
 - Transplantation hépatique
 - Radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷Lutétium-Oxodotrétotide – Lutathera®

Dans les tumeurs neuroendocrines non pancréatiques et les TNE iléales, après résection de la tumeur primitive, le TNCD recommande :

- En traitement de référence :
 - Chimioembolisation ou embolisation
 - Analogues froids de la somatostatine
 - Everolimus
 - Radiothérapie interne vectorisée
- Options supplémentaires :
 - Interféron alfa
 - Chimiothérapie
 - Transplantation hépatique

2.7.2. Traitement des TNE-GEP bien différenciées G3

Les recommandations pour les TNE de grade 3 bien différenciées sont identiques aux tumeurs G2 dites agressives, à savoir une chimiothérapie d'emblée (21).

2.7.3. Traitement des carcinomes neuroendocrines peu différenciés

En l'absence de métastase et si la balance bénéfice risque est favorable, la chirurgie, si elle peut être complète, est le traitement de référence des carcinomes peu différenciés. En cas d'impossibilité, une chimiothérapie d'emblée par sels de platine pouvant être associée à une radiothérapie externe est recommandée (21).

Dans les carcinomes neuroendocrines métastatiques, le traitement est urgent, la référence est une chimiothérapie par cisplatine ou par association carboplatine + étoposide (21,49). En cas d'échec, des options supplémentaires de deuxième ligne par d'autres chimiothérapies sont possibles.

3. La lutathérapie, radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu -Dotatate

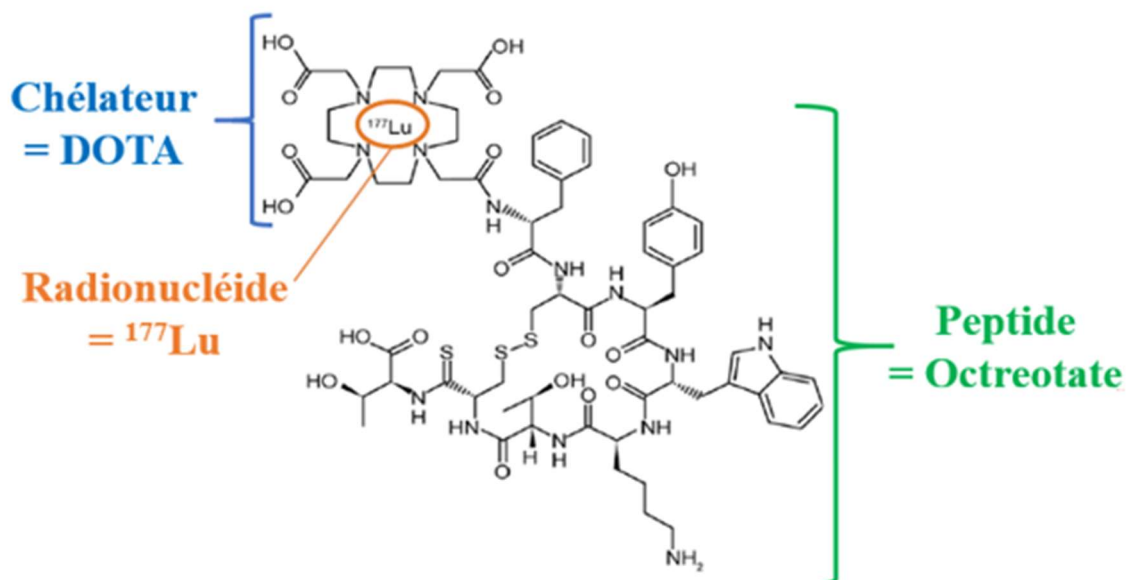
3.1. Qu'est-ce que la RIV ?

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) consiste à administrer, le plus souvent de façon systémique, un MRP spécifique, à forte activité, afin de délivrer, in situ, des radiations à une tumeur ou à un organe cible dans un but palliatif ou curatif, tout en ayant un effet toxique limité sur les cellules voisines saines.

Un MRP utilisé en RIV est composé de 3 éléments :

- Une molécule vectrice spécifique de la cible (Peptide, Anticorps, etc.)
- Un chélateur faisant le lien entre le radionucléide et le vecteur
- Un radionucléide (parfois l'isotope est son propre vecteur comme par exemple pour l'irathérapie).

Le ^{177}Lu -Dotatate (Lutathera®), représenté ci-dessous, appartient à cette catégorie de médicaments. Le vecteur étant un peptide, nous parlons de peptide receptor radiolabelled therapy (PRRT).

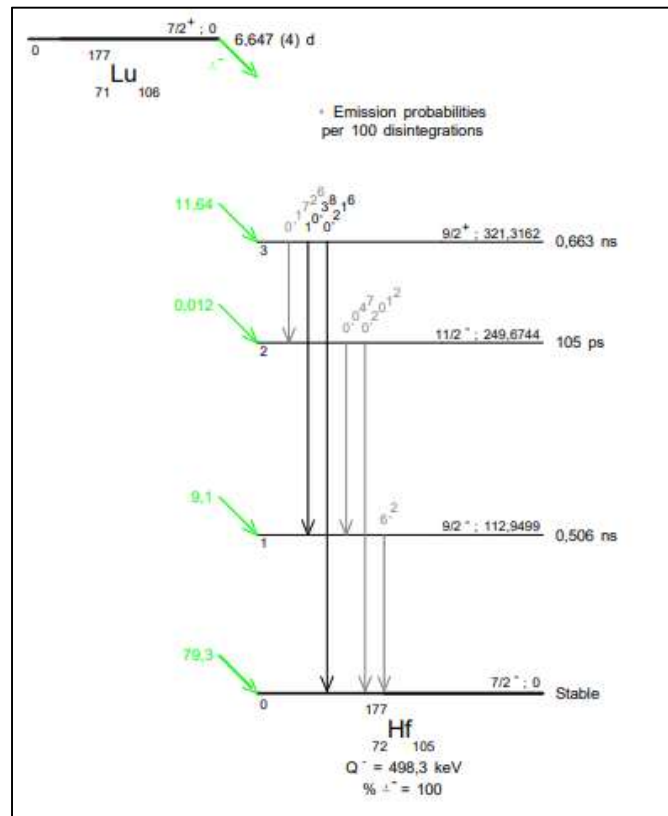


[Figure 11] - Le ^{177}Lu -Dotatate : [^{177}Lu -Dota0,Tyr3]octreotate

3.2. ¹⁷⁷Lu-Dotatate – Lutathera®

3.2.1. Propriétés physiques du Lutétium 177

Le Lutétium est l'élément le plus petit de la famille des lanthanides. Comme le montre le schéma de désintégration (figure 12), le ¹⁷⁷Lu (Lutétium 177) se désintègre, via trois niveaux d'excitations, en ¹⁷⁷Hf (Hafnium 177) par émission de particules β⁻ d'énergies maximales de 176 keV (11,64%), 248 keV (0,012%), 385 keV (9,1%) et 498 keV (79,3%) (tableau 9). La désexcitation a lieu par émission de photons γ principalement d'énergies de 113 keV (6,2%), 208 keV (10,38%) et 321 keV (0,22%). La période du ¹⁷⁷Lu est de 6,647 jours (37,50–53).



[Figure 12] - Schéma de désintégration du ¹⁷⁷Lu, d'après LNHB, CEA. (52)

Type	Energie	Intensité
β^-	176 keV	11,64 %
β^-	248 keV	0,012 %
β^-	385 keV	9,1 %
β	498 keV	79,3 %
γ	72 keV	0,1726 %
γ	113 keV	6,2 %
γ	137 keV	0,047 %
γ	208 keV	10,38 %
γ	250 keV	0,2012 %
γ	321 keV	0,216 %

[Tableau 9] - Différents types, énergies et intensités de désintégrations du ^{177}Lu , d'après *Banerjee et al.* (53)

En raison de son émission β^- de pénétration moyenne de 670 μm et de sa période relativement longue, le ^{177}Lu présente d'excellentes propriétés pour les applications thérapeutiques. Les photons γ émis conviennent également parfaitement pour faire de l'imagerie (54).

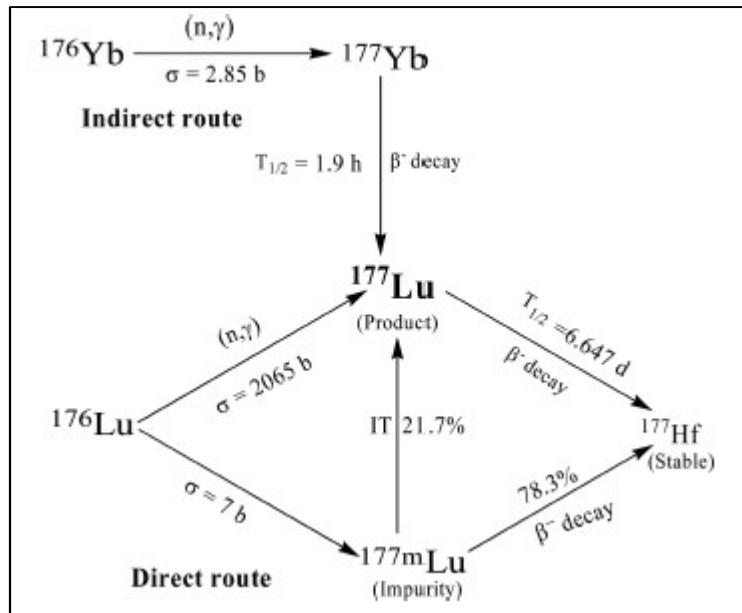
3.2.2. Production du Lutathera®

3.2.2.1. Production du ^{177}Lu

Le ^{177}Lu peut être obtenu par un accélérateur de particules, appelé cyclotron, voie peu utilisée du fait d'un rendement faible et d'un processus onéreux. Cette voie de production ne sera pas détaillée dans cet exposé (53,55).

La production peut également se faire dans un réacteur nucléaire, de façon directe ou indirecte.

Le ^{177}Lu peut être obtenu par irradiation neutronique d'une cible de ^{176}Lu (Lutétium 176). C'est la voie de production directe, avec entraîneur ou CA (carrier added) défini par la coproduction de $^{177\text{m}}\text{Lu}$ (Lutétium 177 métastable) qui sera associé à des problèmes de gestion des déchets dû à sa période très longue de 160,4 jours. Le ratio $^{177\text{m}}\text{Lu}/^{177}\text{Lu}$ est de l'ordre de 0,01 %. La voie de production indirecte, sans entraîneur ou NCA (no carrier added) consiste à irradier une cible d' ^{176}Yb (Ytterbium 176) afin d'obtenir l' ^{177}Yb (Ytterbium 177) qui se désintègre (β^- , période = 1,9 heures) en ^{177}Lu (50,51,53,54,56).



[Figure 13] - Modes de production de ^{177}Lu dans un réacteur nucléaire, d'après Banerjee et al. (53)

Les caractéristiques des deux modes de production sont représentées dans le tableau 10.

	Voie directe	Voie indirecte
Cible	$^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$	$^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$
Traitement de la cible	Facile, rapide	Plus exigeant
Activité spécifique	1110 GBq/mg	2,96 TBq/mg
Rendement	Elevé	Faible
CA	Oui ($^{177\text{m}}\text{Lu}$)	Non, NCA
Séparation chimique finale	Non	Oui (coproduction ^{169}Yb et ^{175}Yb), compétition Yb et Lu pour coordination avec les chélateurs
Coût	Plus faible	Plus élevé

[Tableau 10] - Comparaison des voies de production du ^{177}Lu

3.2.2.2. Radiomarquage du dotatate au ^{177}Lu

Pour la synthèse du Lutathera®, le ^{177}Lu utilisé pour le processus de marquage du dotatate est issu de la voie directe.

Du fait de son unique état d'oxydation +3, le lutétium a tendance à réaliser des réactions de coordinations, notamment avec les atomes d'azote N et d'oxygène O. Cette propriété est mise à profit lors du marquage (53).

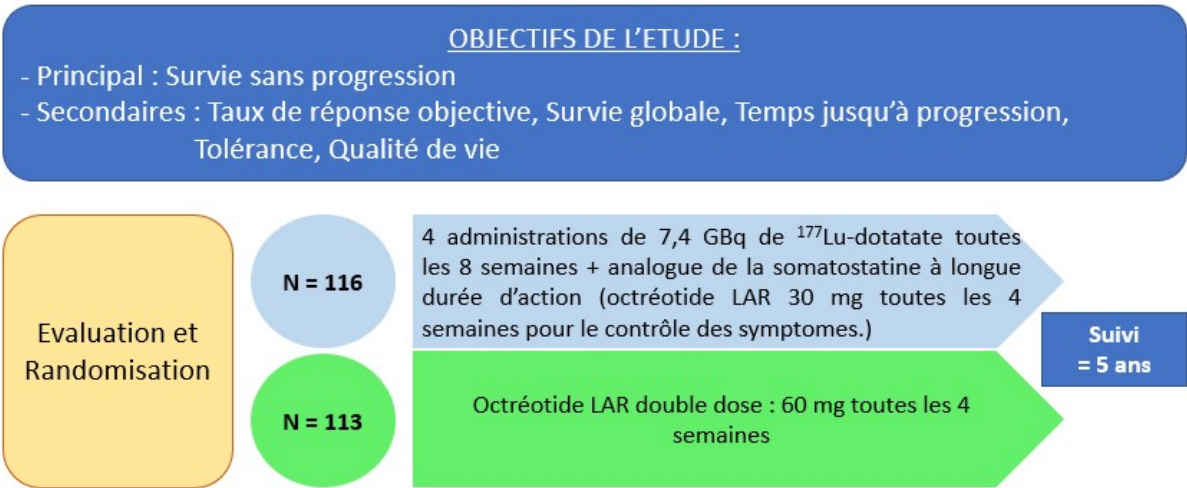
Le marquage du dotatate par le ^{177}Lu est réalisé à partir d'un automate de synthèse. Pour cela, un mélange de $^{177}\text{LuCl}_3$, de dotatate et d'acétate d'ammonium 0.1M jouant un rôle de tampon, est chauffé pendant 20 minutes à 80°C. Après refroidissement à température ambiante, le mélange de pH $4 \pm 0,5$, est dilué dans du NaCl afin d'obtenir le Lutathera® (57,58).

3.2.3. Evolution du statut

3.2.3.1. Essais cliniques

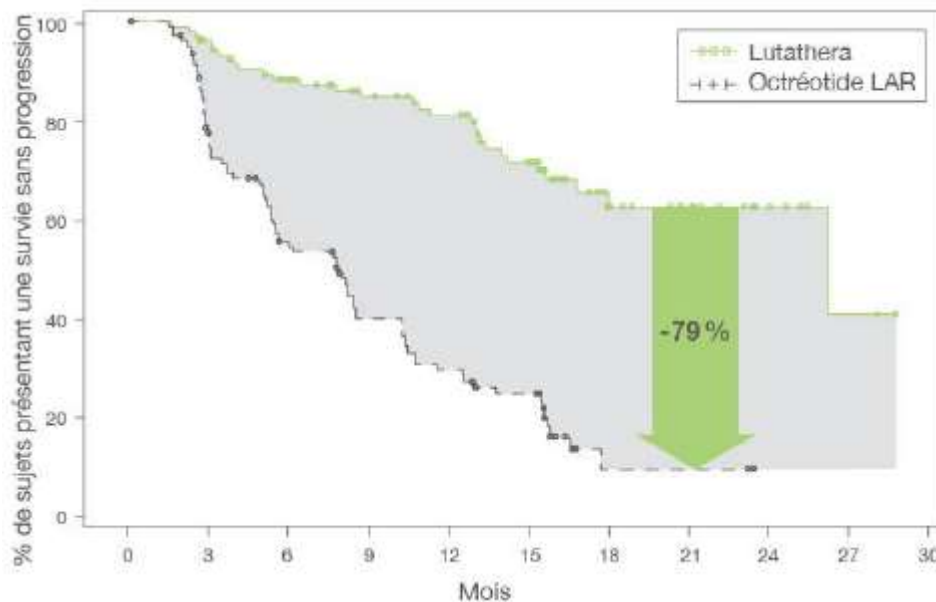
Plusieurs études avec administration du ^{177}Lu -Oxodotrétotide (^{177}Lu -Dotatate) ont été ou sont en cours de réalisation depuis plusieurs années. Parmi elles, l'étude ERASMUS réalisée au Pays Bas, étude non comparative de phase I/II ouverte, monocentrique, réalisée entre 2000 et 2012 avait pour objectif l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité du ^{177}Lu -Dotatate chez des patients ayant des tumeurs (endocrines ou non) surexprimant les récepteurs à la somatostatine à l'imagerie moléculaire. Les résultats de cette étude sont représentés en annexe (59).

L'étude NETTER-1 est une étude multicentrique randomisée, comparative de phase III, réalisée entre 2011 et 2015 chez des patients inopérables, porteurs de tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen, progressives sous octréotide à longue durée d'action (LAR) ainsi que positives à l'imagerie moléculaire des récepteurs à la somatostatine. Le design de l'étude est représenté ci-dessous (figure 14) (60).



[Figure 14] - Objectifs et design de l'étude Netter 1, d'après Strosberg et al. (60)

Le résultat de l'objectif principal est représenté en figure 15, on observe une médiane de survie sans progression non atteinte à 25 mois pour le groupe RIV contre 8,4 mois pour le groupe contrôle. Cela se traduit par une réduction de 79% du risque de progression de la maladie ou de décès dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate par rapport au groupe témoin. Les autres résultats sont représentés en annexe.



[Figure 15] - Etude Netter 1 : résultat de la survie sans progression, d'après Strosberg et al.

(60)

D'autres études sont encore en cours telles que l'étude OCCLURANDOM, étude multicentrique de phase II, ouverte, évaluant l'efficacité anti-tumorale de la RIV par ¹⁷⁷Lu-Dotatate versus Sunitinib dans le traitement des carcinomes neuroendocrines bien différenciés du pancréas inopérables et progressifs (étude pour laquelle le centre hospitalier universitaire (CHU) de Bordeaux participe). Ainsi que l'étude COMPETE, étude de phase III randomisée comparant l'efficacité et la sécurité du ¹⁷⁷Lu-edotrétotide avec celle de l'évérolimus chez des patients ayant une TNE-GEP inopérable, en progression et exprimant les récepteurs à la somatostatine.

3.2.3.2. ATU

Ces dernières années, des ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) ont été octroyées. Tout d'abord, à partir du 26 Novembre 2013, des ATU nominatives sont octroyées dans tous les types de TNE.

Par la suite, dans l'attente de l'AMM, l'Agence nationale de sécurité du médicament a octroyé une ATU de cohorte le 23 Avril 2015 dans les TNE de l'intestin moyen (jéjunum, iléon, appendice et partie ascendante du côlon).

Dans le cadre des ATU, ce traitement ne pouvait être utilisé qu'en cas d'échec des traitements par les analogues retards non radiomarqués de la somatostatine. Avant de débiter le traitement, une imagerie des récepteurs de la somatostatine datant de moins de 3 mois (par scintigraphie ou par TEP) devait confirmer la surexpression des récepteurs SSTR2 dans le tissu tumoral (61).

3.2.3.3. Post ATU et AMM

Le 26 Septembre 2017, Lutathera® obtient l'AMM et est indiqué pour le traitement des TNE-GEP inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs à la somatostatine chez les adultes, en traitement de 2^{ème} intention après progression de la maladie sous analogue de la somatostatine (56).

A partir de cette date, en attente de son inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et en attente de la fixation du prix, le Lutathera® était utilisable en post-ATU de cohorte dans les indications de l'ATU de cohorte et en post-ATU nominative dans les TNE

gastriques ou pancréatiques après échec ou contre-indication aux alternatives thérapeutiques et en 1^{ère} ligne dans les TNE bien différenciées de l'intestin moyen (18).

La Commission de transparence du 11 Juillet 2018 rapporte un service médical rendu (SMR) important dans les TNE intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées G1 et G2 et exprimant des récepteurs à la somatostatine chez les adultes. En revanche ce service médical rendu est jugé insuffisant dans les TNE non intestinales.

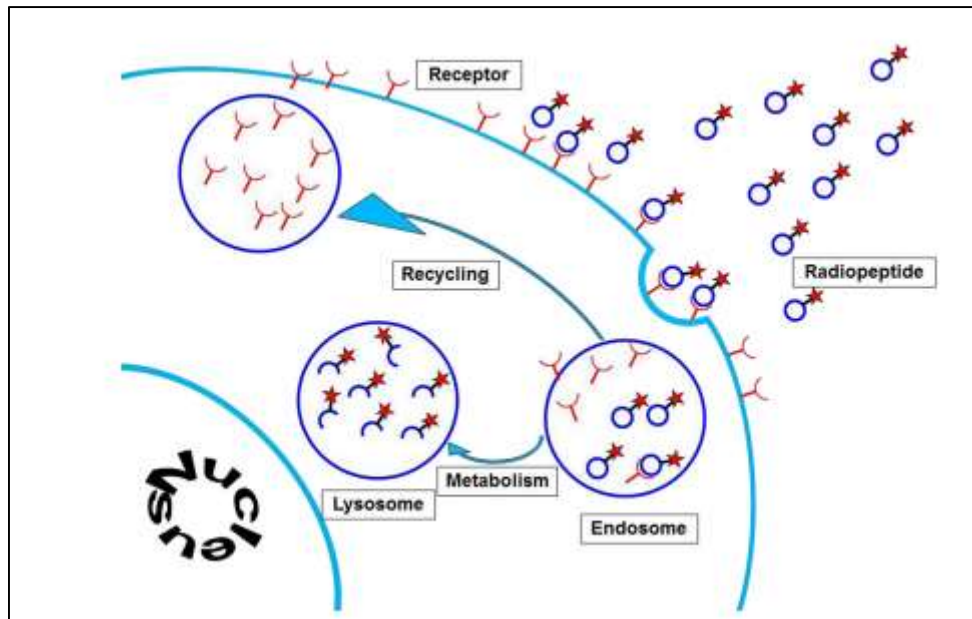
De plus, cette commission estime que Lutathera® apporte une amélioration de service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'octréotide à libération prolongée 60 mg administré seul dans les TNE intestinales inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées G1 et G2 et exprimant des récepteurs à la somatostatine chez les adultes.

L'avis est donc jugé favorable à la prise en charge à l'hôpital dans les TNE intestinales. Le 6 Août 2019, est publié au Journal officiel, l'inscription à la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités, l'inscription à la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisations ainsi que le prix (20175 €) de la spécialité Lutathera®. Soit un coût de 80700 € (4 cures) pour un traitement complet (18,62–64).

3.2.4. Pharmacologie du Lutathera®

3.2.4.1. Mécanisme d'action

L'octréotate, peptide du Lutathera®, a une forte affinité pour le sous-type 2 des récepteurs à la somatostatine. Le ¹⁷⁷Lu-Dotatate va donc aller se fixer sur ces récepteurs SSTR2 qui sont surexprimés par les cellules tumorales puis le MRP va être internalisé (figure 16). Les radiations β⁻ émises par le radionucléide entraînent la destruction cellulaire. De plus, les émissions β⁻ du ¹⁷⁷Lu de pénétration moyenne de 0,67 mm (maximum de 2,2 mm) permettent un effet limité sur les cellules saines voisines (65,66).



[Figure 16] - Mécanisme d'action du ^{177}Lu -Dotatate, d'après *Kwekkeboom et al.* (66)

3.2.4.2. Pharmacocinétique

3.2.4.2.1. Absorption

Etant administré par voie intraveineuse, la disponibilité totale de Lutathera® est immédiate (56).

3.2.4.2.2. Distribution

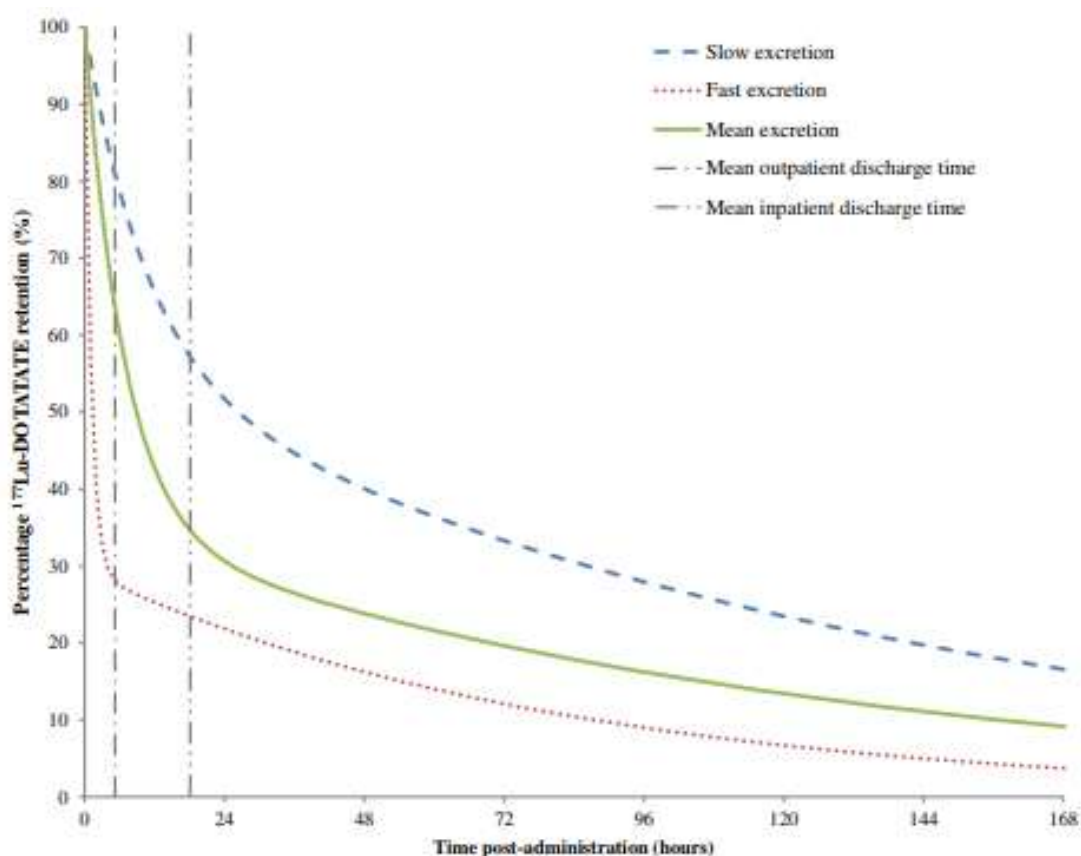
Le ^{177}Lu -Dotatate se distribue rapidement dans les reins. Il est également retrouvé, 4 heures après injection dans le foie, la rate et les lésions tumorales (50,56).

3.2.4.2.3. Métabolisation

Grâce aux études Erasmus et Netter-1, il est démontré que ce MRP est retrouvé principalement sous forme intacte dans les urines, il est très faiblement métabolisé (56).

3.2.4.2.4. Elimination

La majeure partie de l'élimination est rénale et durant les 48 heures post-injection. Comme le montre la figure 17, il y a une première phase d'élimination rapide (environ 60% durant les premières 24h) suivie d'une phase d'élimination plus lente. Cette figure montre également des profils d'excrétions différents selon les patients (56,67).



[Figure 17] - Pourcentage de rétention du ^{177}Lu -Dotatate en fonction du temps, d'après Levart et al.(67)

3.2.5. Rôle des acides aminés

Afin de diminuer la réabsorption par les tubules rénaux, une protection des reins par administration concomitante d'une solution d'acides aminés contenant de l'arginine et de la lysine est nécessaire. Cette perfusion d'acides aminés permet de diminuer significativement la dose absorbée par les reins par inhibition compétitive de la réabsorption du Lutathera® au

niveau du tubule proximal (56,68). La solution d'acides aminés peut être préparée en conformité avec les bonnes pratiques de préparation, selon les spécifications du RCP (résumé des caractéristiques du produit) du Lutathera® ou certaines des solutions commerciales peuvent être utilisées.

Solution d'acides aminés	
<i>Composition de la solution d'acides aminés préparée selon les BPP</i>	
Lysine	25 g
Arginine	25 g
Volume final	1 L
<i>Spécification des solutions commerciales d'acides aminés</i>	
Teneur en lysine	18 à 24 g
Teneur en arginine	18 à 24 g
Volume final	1,5 à 2,2 L
Osmolarité	< 1050 mOsm/L

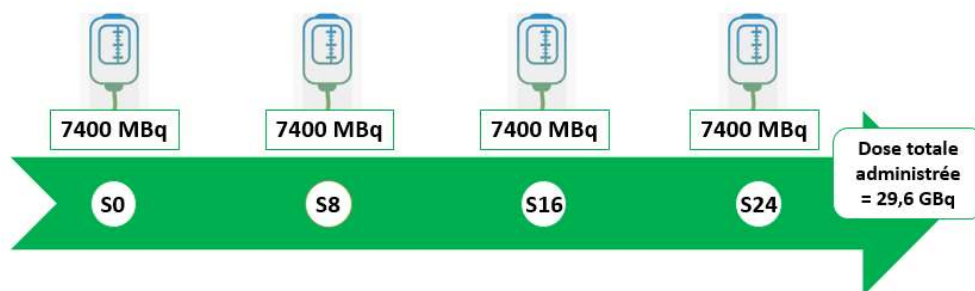
[Tableau 11] - Composition de la solution d'acides aminés, d'après RCP Lutathera® (56)

3.2.6. Utilisation concomitante d'analogues froids de la somatostatine

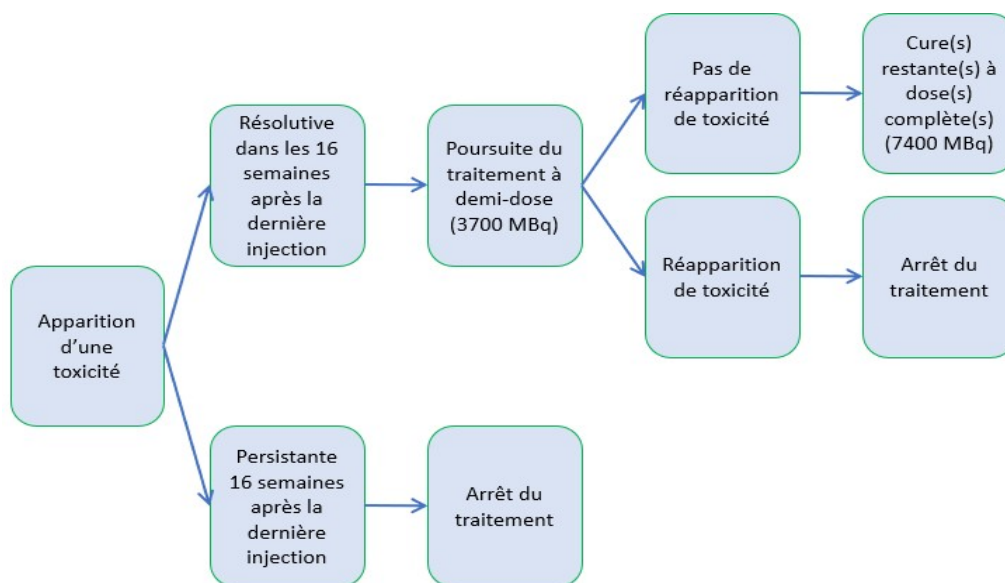
Afin de contrôler les symptômes de la maladie, l'utilisation concomitante d'analogues froids de la somatostatine (Octréotide ou Lanréotide) peut s'avérer nécessaire pour leurs effets anti-sécrétoire et anti-tumoral. Cependant, l'utilisation des analogues froids de la somatostatine à longue durée d'action doit être évitée dans les 30 jours précédant l'administration du Lutathera®. Ceux à courte durée d'action devront être arrêtés au moins 24 heures avant la perfusion de Lutathera® (56).

3.2.7. Posologie

La posologie recommandée est de 4 cures espacées de 8 semaines de 7400 MBq chacune. En cas de toxicité, l'intervalle entre 2 cures peut être étendu jusqu'à 16 semaines avec modification de dose. Les critères d'arrêt du traitement ou de modification de dose sont représentés en annexe (18,56).



[Figure 18] - Lutathera® : schéma thérapeutique



[Figure 19] – Lutathera® : schéma d'indications pour les modifications de doses, *d'après RCP Lutathera® (56)*

2^{ème} partie : La lutathérapie au

CHU de Bordeaux

1. Retour d'expérience

1.1. La pratique

1.1.1. Organisation du traitement

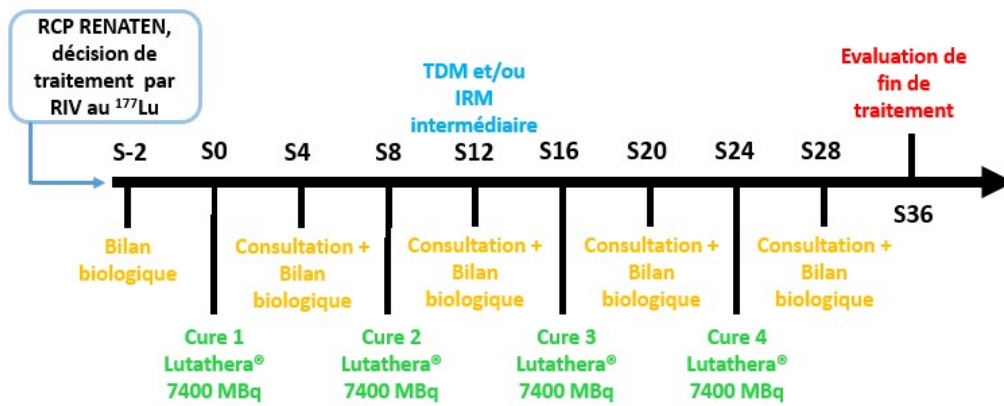
Après sélection du patient lors de la RCP RENATEN, une consultation pluridisciplinaire avec un médecin nucléaire et un endocrinologue a lieu afin d'expliquer les modalités de traitement et les règles de radioprotection au patient. De plus, lors des intercures et également toutes les 4 semaines pendant 3 mois après la dernière perfusion, des analyses biologiques sont requises pour réévaluation et adaptation posologique si nécessaire. Elles doivent, au minimum, contenir :

- Une analyse de la fonction hépatique (transaminases, albumine, bilirubine)
- Une analyse de la fonction rénale (créatinine et estimation de la clairance de la créatinine)
- Une numération de la formule sanguine

Des imageries (TDM et/ou IRM) afin d'évaluer la réponse au traitement, ont lieu :

- Entre la seconde et la troisième cure
- 3 mois après la dernière cure

L'ensemble de cette organisation est résumé dans la figure 20.



[Figure 20] - Organisation du traitement par Lutathera®

1.1.2. Déroulement de l'hospitalisation

Le patient entre en hospitalisation en chambre protégée la veille de chaque cure afin de réaliser un examen clinique, un bilan d'entrée et une vérification de son capital veineux. Le jour du traitement deux abords veineux sont mis en place : le premier pour l'administration des acides aminés et du Lutathera® et le second comme voie de secours en cas d'extravasation. Puis la perfusion des acides aminés et le traitement par Lutathera® ont lieu dans la matinée. Le lendemain, le patient réalise une scintigraphie post-thérapeutique avant sa sortie.



[Figure 21] - Lutathérapie : déroulement de l'hospitalisation

1.1.3. Rôle du radiopharmacien

1.1.3.1. Le Lutathera®

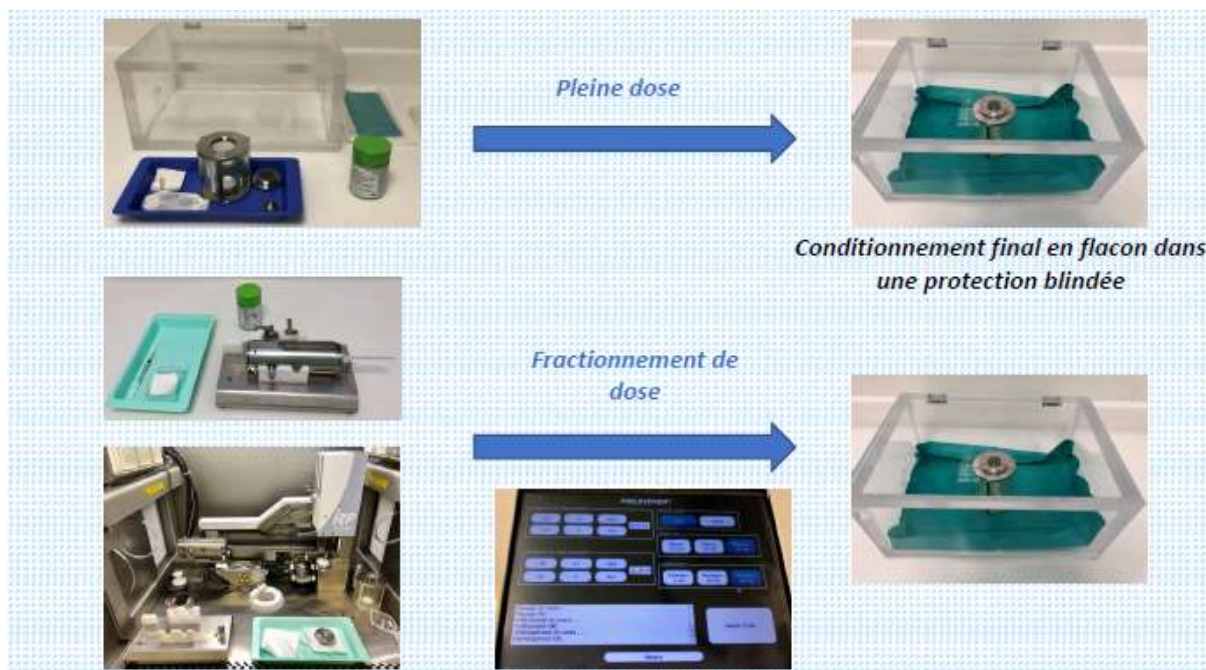
Une fois la date du traitement définie et après réception de la prescription, le radiopharmacien procède à l'analyse pharmaceutique. Il vérifie le respect de l'indication, de la durée de l'intercure et l'absence de contre-indications. Après validation pharmaceutique, le radiopharmacien établit la commande auprès de Advanced Accelerator Applications®, établissement pharmaceutique commercialisant le Lutathera®. Celle-ci devant être passée au plus tard 15 jours avant la date du traitement en raison des contraintes logistiques de production du MRP.

Le jour du traitement, il réceptionne la commande physiquement et réalise les contrôles à réception attendus par l'ASN : vérification des documents de transports, de l'indice de transport, du débit de dose du colis et de l'absence de contamination. Puis, après avoir vérifié que le numéro de lot du produit, sa date de péremption ainsi que l'activité attendue sont conformes au certificat de libération de lot, il réceptionne la commande informatiquement afin de réaliser la traçabilité pharmaceutique. Par la suite, dans une enceinte blindée, il procède au conditionnement final et à l'étiquetage du flacon dans une protection blindée adaptée. Il procède également à l'attribution informatique du traitement.

Etant donné que seuls des flacons de 7,4 GBq sont commercialisés, un fractionnement de la dose peut s'avérer nécessaire selon la posologie à administrer au patient (3,7 ou 7,4 GBq).

Après toutes ces étapes, le traitement est délivré, associé à une feuille de traçabilité reprenant toutes ces informations ainsi que les informations à remplir par le manipulateur en électroradiologie médicale en charge de l'administration.

Après administration, le radiopharmacien mesure l'activité résiduelle dans le flacon afin de déterminer la dose exacte administrée. Afin d'assurer une traçabilité pharmaceutique complète, la traçabilité informatique de l'administration est réalisée.



[Photographie 3] – Lutathera® : Préparation de la dose à administrer, *d'après F.Debordeaux*

1.1.3.2. Les acides aminés

L'approvisionnement et la dispensation des acides aminés font également partie du rôle du radiopharmacien.

Au lancement de cette activité, un mélange d'acides aminés (8 flacons de Primène®10% reconditionnés en une poche de 2 litres, soit 16,80g d'Arginine, 22g de Lysine ainsi que de nombreux autres acides aminés) hyperosmolaire (780 mOsm/L) était acheminé, depuis l'unité de reconstitution des cytotoxiques, vers le service d'hospitalisation, la veille du traitement. De nombreux inconvénients étaient liés à ce mélange d'acides aminés : un reconditionnement nécessaire, une conservation à 4°C, une poche à sortir environ dix heures avant administration (soit dans la nuit) afin d'obtenir un retour à température ambiante et une commande supplémentaire 15 jours avant administration. Du fait de l'hyperosmolarité du mélange, de nombreux cas de nausées et vomissements ont été rapportés. De plus, l'utilisation du Primène® dans cette indication était hors AMM.

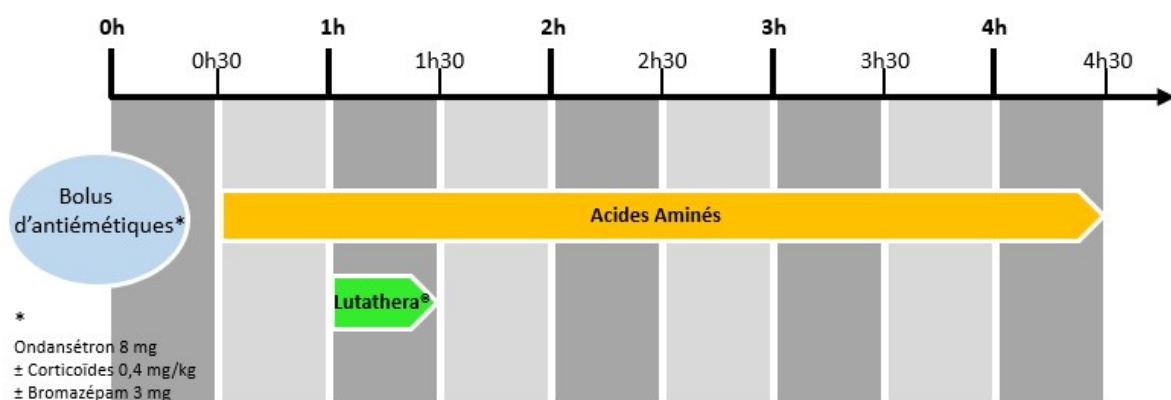
Afin d'obtenir une néphroprotection optimale, ces acides aminés devaient être administrés sur une durée de 4 heures, avec un débit initial de 500 mL/h. La mauvaise tolérance nécessitait

souvent de ralentir ce débit (minimum 320mL/h) au détriment de la néphroprotection qui était alors moins bonne.

Par la suite, afin de pallier cette mauvaise tolérance, le laboratoire commercialisant le Lutathera® a travaillé avec un façonnier (le laboratoire Bioluz®). Ce travail, a permis la fabrication d'une solution de 1 litre contenant 25g d'Arginine et 25g de Lysine, hyperosmolaire (environ 450 mOsm/L) et ayant le statut de préparation hospitalière, dont nous avons eu accès après signature d'une convention entre le laboratoire Advanced Accelerator Applications®, le laboratoire Bioluz® et le CHU de Bordeaux. Sa conservation à température ambiante et sa péremption lointaine permet une commande multiple ainsi qu'un stockage dans le service de médecine nucléaire. La tolérance est meilleure du fait d'une hyperosmolarité et d'un volume moindres permettant une administration à un débit de 250 mL/h.

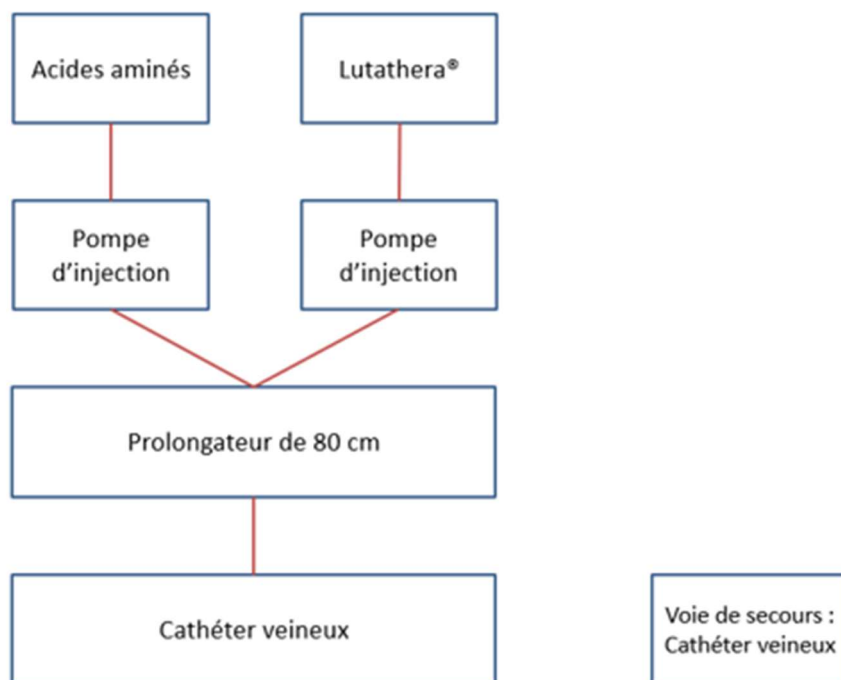
1.1.4. Administration

La préparation du patient est réalisée par une infirmière du service d'endocrinologie. Elle procède à la mise en place des abords veineux. Afin d'améliorer la tolérance, l'infirmière administre un bolus d'antiémétiques (Ondansétron 8 mg ± Corticoïdes 0.4 mg/kg) ainsi qu'un médicament anxiolytique si le patient le souhaite (Bromazépam 3 mg). Puis, elle débute la perfusion d'acides aminés pour une durée de 4 heures. 30 minutes après le début de cette perfusion, le manipulateur en électroradiologie médicale administre le Lutathera® sur une durée de 30 minutes. Le bon déroulement de l'administration nécessite donc une bonne coopération inter-services.

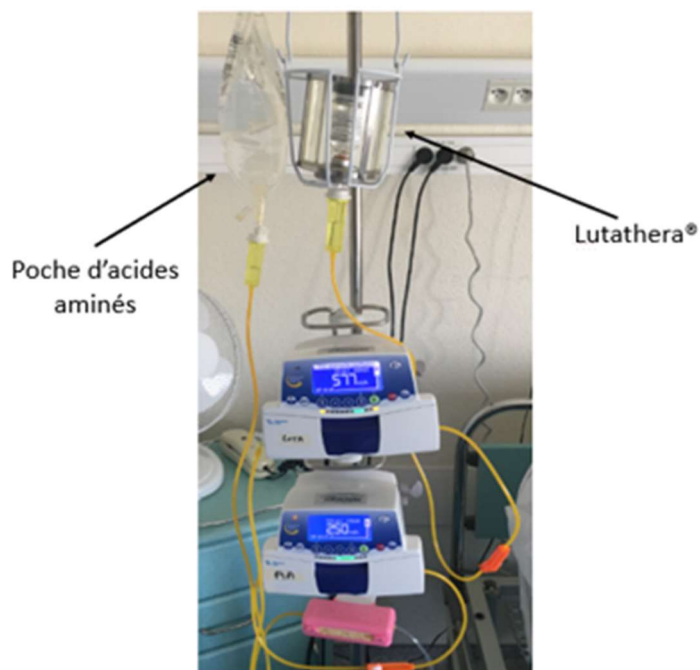


[Figure 22] - Produits administrés et temps d'administration, d'après RCP Lutathera® (56)

Le Lutathera® doit être administré à partir de son contenant d'origine. La méthode de perfusion utilisée au CHU de Bordeaux est la méthode de perfusion par pompes dont le montage est décrit dans la figure 23.



[Figure 23] - Schéma d'administration du Lutathera®



[Photographie 4] - Administration du Lutathera®

1.1.5. Coût du traitement

À ce jour, le coût total d'une cure inclus deux nuits d'hospitalisations, une poche d'acides aminés Bioluz® et un flacon de Lutathera®. Il s'élève à 22 905 € pour une cure soit 91 620 € pour un traitement complet de 4 cures.

	Nombre par cure	Coût unitaire
Nuit d'hospitalisation	2	1 290 €
Poche d'acides aminés Bioluz®	1	150 €
Flacon de Lutathera®	1	20 175 €
	Coût total pour 1 cure	22 905 €
	Coût total pour 4 cures	91 620 €

[Tableau 12] – Lutathera® : coût du traitement

1.2. Caractéristiques des patients et évaluation de la réponse au traitement

1.2.1. Introduction

Dans le cadre du retour d'expérience de la RIV par ¹⁷⁷Lu-Dotatate des tumeurs neuroendocrines au CHU de Bordeaux, l'évaluation de la réponse au traitement semble primordiale. Les objectifs de cette étude sont de :

- Décrire les caractéristiques des patients, de leur TNE et des traitements réalisés
- Evaluer la réponse au traitement

1.2.2. Matériels et méthode

1.2.2.1. Patients

L'étude a inclus de façon rétrospective l'ensemble des patients ayant reçu au moins une injection de Lutathera® au CHU de Bordeaux entre le 3 Février 2016 et le 14 Août 2019. Le recueil des données a été réalisé à partir du logiciel d'aide à la gestion du dossier patient Dxcare®, de la fiche de demande d'accès au traitement et du compte rendu de la RCP Renaten.

1.2.2.2. Réponse au traitement

La réponse au traitement est évaluée selon les critères RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumors) par imagerie TDM et/ou IRM. La réponse est évaluée par comparaison à l'examen baseline, lors de deux périodes :

- Entre la seconde et la troisième cure de Lutathera® (Semaine 12)
- 3 mois après la dernière cure (Semaine 36)

Les critères de réponse au traitement selon RECIST sont les suivants :

RECIST 1.1 : Critères de réponse au traitement (69)	
Lésions cibles	
<u>RC (Réponse complète)</u>	- disparition de toutes les lésions cibles - tous les ganglions sont < 10 mm
<u>RP (Réponse partielle)</u>	- diminution > 30 % de la somme des lésions cibles par rapport à l'examen baseline
<u>P (Progression)</u>	- augmentation > 20 % de la somme des lésions cibles et augmentation > 5 mm par rapport au nadir (plus petite somme des diamètres observée)
<u>S (Stabilisation)</u>	- Ni RP, ni RC, ni P
Lésions non cibles	
<u>RC (Réponse complète)</u>	- disparition de toutes les lésions non cibles - normalisation des marqueurs tumoraux - tous les ganglions sont < 10 mm
<u>P (Progression)</u>	- augmentation indiscutable de la taille des lésions non cibles - apparition d'une nouvelle lésion
<u>S (Stabilisation)</u>	- persistance d'au moins une lésion non cible

[Tableau 13] - Critères de réponse au traitement selon RECIST 1.1, d'après Eisenhauer et al.

(69)

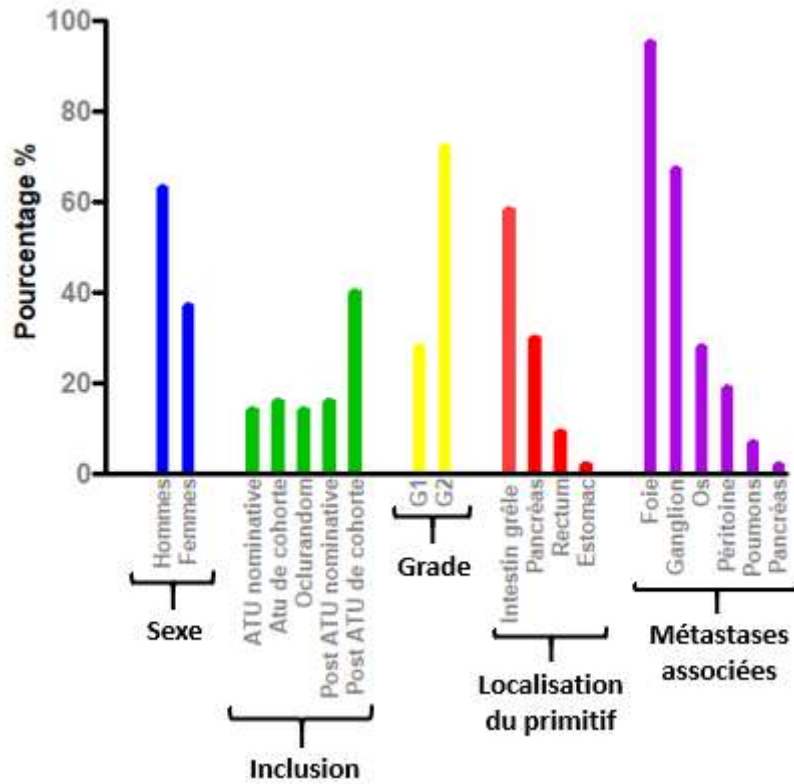
1.2.3. Résultats

1.2.3.1. Patients

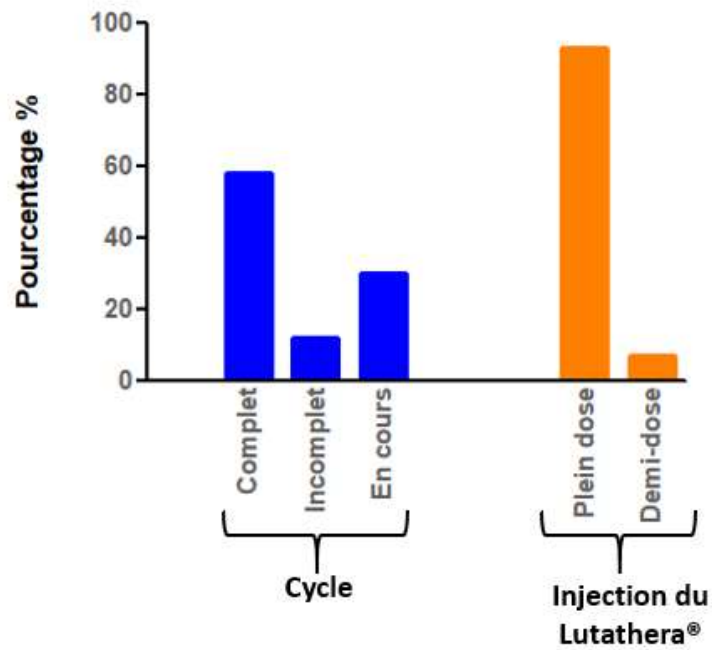
La prise en charge par Lutathera® a été complète (4 cures) pour 25 patients, elle est en cours pour 13 patients et est incomplète pour 5 patients, majoritairement en raison de l'apparition d'une toxicité hématologique. Les principales caractéristiques des patients, de leur TNE et des traitements réalisés sont résumées dans le tableau 14 et histogrammes ci-après (figures 24 et 25).

Caractéristiques des patients et de leur TNE		Nombre
Nombre de patients		43
	Hommes	27 (63%)
	Femmes	16 (37%)
Age à la 1ère cure (ans)		
	Moyen (écart type)	63 ± 10
	Médian (min-max)	65 (27 - 82)
Inclusion		
	ATU nominative	6 (14%)
	ATU cohorte	7 (16%)
	Occlurandom	6 (14%)
	Post ATU nominative	7 (16%)
	Post ATU cohorte	17 (40%)
Grade		
	G1	12 (28%)
	G2	31 (72%)
Localisation du primitif		
	Intestin grêle	25 (58%)
	Pancréas	13 (30%)
	Rectum	4 (9%)
	Estomac	1 (2%)
Métastases associées		
	Foie	41 (95%)
	Ganglion	29 (67%)
	Os	12 (28%)
	Péritoine	8 (19%)
	Poumons	3 (7%)
	Pancréas	1 (2%)
Caractéristiques des traitements réalisés		Nombre
Cycle		
	Complet	25 (58%)
	Incomplet	5 (12%)
	En cours	13 (30%)
Nombre d'injections de Lutathera®		140
	Pleine dose	130 (93%)
	Demi-dose	10 (7%)

[Tableau 14] - Caractéristiques des patients, de leur TNE et des traitements réalisés



[Figure 24] - Histogramme des caractéristiques des patients et de leur TNE



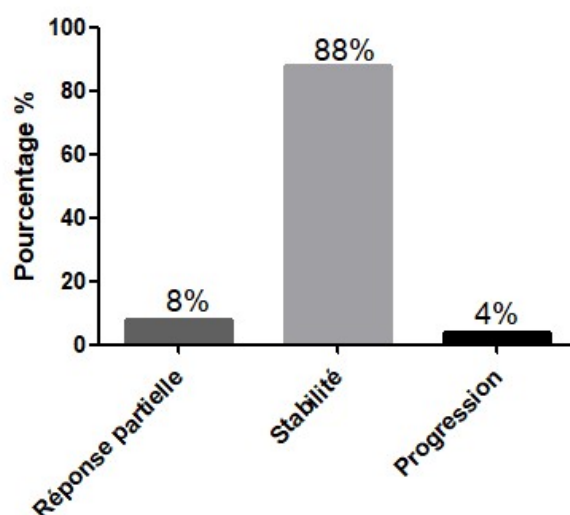
[Figure 25] - Histogramme des caractéristiques des traitements réalisés

1.2.3.2. Réponse au traitement

1.2.3.2.1. En intercure

L'évaluation de la réponse au traitement lors de l'imagerie entre la seconde et la troisième cure a été réalisée pour 25 patients. Cette réponse n'est pas évaluable pour les 18 autres patients car soit l'imagerie n'a pas été retrouvée (n = 10), soit la semaine 12 n'est pas encore atteinte (n = 8 dont 1 patient décédé et 1 arrêt de traitement pour toxicité).

Parmi ces 25 patients, 2 ont répondu partiellement, la maladie est stable pour 22 patients et 2 patients ont progressés. Ces résultats sont représentés en pourcentage par l'histogramme ci-dessous (figure 26).

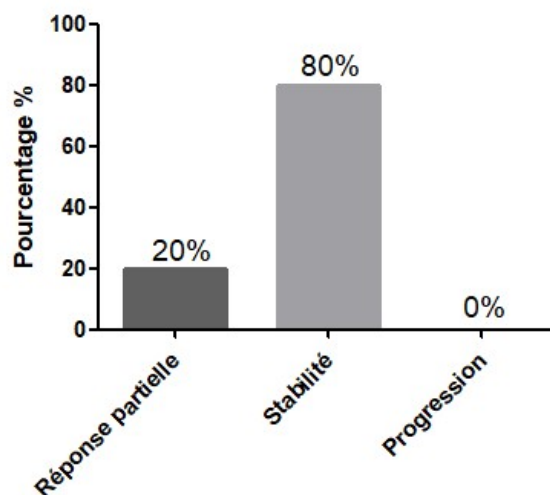


[Figure 26] - Intercure : évaluation de la réponse au traitement selon RECIST 1.1

1.2.3.2.2. En fin de traitement

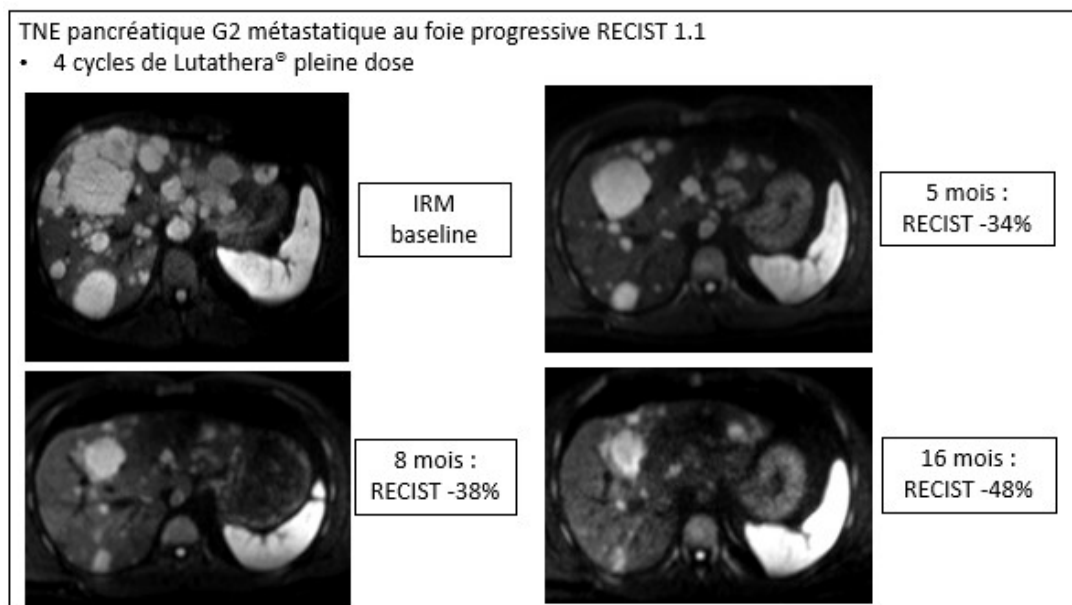
L'évaluation de la réponse au traitement lors de l'imagerie ayant lieu 3 mois après la dernière cure a été réalisée pour 20 patients. Cette réponse n'est pas évaluable pour les autres patients car la semaine 36 n'est pas encore atteinte (n = 23 dont 1 patient décédé et 1 arrêt de traitement pour toxicité).

Parmi ces 20 patients, 4 ont répondu partiellement, la maladie est stable pour 16 patients. Aucun patient n'a progressé. Ces résultats sont représentés en pourcentage par l'histogramme ci-dessous (figure 27).



[Figure 27] - Fin de traitement : évaluation de la réponse au traitement selon RECIST 1.1

Un exemple de réponse partielle d'un patient traité par Lutathera® au CHU de Bordeaux est représenté, sur la photographie 5, par les IRM baseline, à 5 mois, à 8 mois et à 16 mois. La tumeur de ce patient (TNE pancréatique de grade II, métastatique au niveau hépatique) évoluait de façon progressive avant traitement par Lutathera®. La réponse partielle, selon les critères RECIST 1.1, est caractérisée par une diminution supérieure à 30 % de la somme des lésions cibles par rapport à l'examen baseline.



[Photographie 5] - IRM baseline, à 5, 8 et 16 mois après Lutathérapie et évaluation RECIST 1.1 chez un patient répondeur

1.2.4. Conclusion

Le nombre de patients traités par Lutathera® au CHU de Bordeaux est en augmentation constante depuis 2016. La tolérance est satisfaisante, l'apparition d'effets indésirables nécessitant une interruption de traitement a concerné 12% des patients. Le taux de réponse observé (20% en fin de traitement) pour les patients traités par lutathérapie au CHU de Bordeaux est semblable à celui retrouvé dans l'étude Netter-1, étude phare de Lutathera®. En effet, cette étude montre un taux de réponse, de 18% pour le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate (contre 3% pour le groupe Octréotide à longue durée d'action à double dose) (60).

Dans notre établissement, la qualité de vie des patients n'a pas été évaluée via un questionnaire type EORTC-QLQ-C30, cependant différentes études montrent une amélioration significative de celle-ci, grâce à ce traitement (70–72).

2. Etude des débits de dose des patients

2.1. Variations des débits de dose

2.1.1. Introduction

Suite à l'administration de ^{177}Lu -Dotatate, le patient devient une source radioactive. Il émet alors des rayonnements et une mesure du débit de dose à 1 mètre est facilement réalisable. En effectuant cette mesure systématiquement en sortie d'hospitalisation après traitement par Lutathera®, nous nous sommes aperçus d'une variabilité inter-patients importante du débit de dose mesuré. L'objectif principal de cette étude est d'identifier les facteurs de variations de ces débits de dose.

2.1.2. Matériels et méthode

Entre le 3 Février 2016 et le 4 Juillet 2019, les débits de dose, en $\mu\text{Sv/h}$, ont été mesurés avec un radiamètre Dolphynano® (domaine de mesure : 33 keV à 1,25 MeV). Les mesures ont été réalisées 22 heures après chaque administration de Lutathera®, au contact ainsi qu'à 1 mètre de l'abdomen du patient. Nous avons réalisé ces mesures après 122 administrations de Lutathera® (39 patients).

Afin de s'affranchir des activités injectées variables (du fait de la décroissance radioactive et des différentes posologies pouvant être prescrites), nous avons calculé le débit de dose en fonction de l'activité injectée en $\mu\text{Sv/h/GBq}$. Cela permet une analyse plus précise de la variation ces débits.

Les facteurs étudiés pour expliquer ces variations des débits de dose ont été :

- La localisation de la tumeur
- Le grade tumoral
- La localisation des métastases
- La solution d'acides aminés injectée
- Le débit de filtration glomérulaire
- Le volume tumoral en cm^3

Le recueil des données a été réalisé à partir du logiciel d'aide à la gestion du dossier patient Dxcare®, de la fiche de demande d'accès au traitement et du compte rendu de la RCP Renaten. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Prism®.

2.1.2.1. Comparaison statistique des débits de dose des différentes localisations de la tumeur

Les localisations de la tumeur étaient divisées en 3 groupes : intestin, pancréas et rectum. La comparaison statistique des débits de dose des différentes localisations tumorales a été réalisée via un test non paramétrique de Kruskal-Wallis. L'hypothèse nulle, rejetée pour un risque α de 5%, était que la distribution des débits de dose soit la même dans les 3 groupes comparés. Dans le cas où l'hypothèse nulle était rejetée, un test post-hoc de Dunn's permettant de comparer les groupes deux à deux était réalisé.

2.1.2.2. Comparaison statistique des débits de dose des différents grades tumoraux

La comparaison statistique des débits de dose des différents grades tumoraux (grade I et grade II) a été réalisée via un test paramétrique de Student. L'hypothèse nulle, rejetée pour un risque α de 5%, était que la distribution des débits de dose soit identique pour chaque grade de la tumeur.

2.1.2.3. Comparaison statistique des débits de dose des différentes localisations des métastases

Les différentes localisations métastatiques ont été classées en 2 groupes : foie et foie + autre(s) localisation(s). La comparaison statistique des débits de dose des différentes localisations des métastases a été réalisée via un test non paramétrique de Mann et Whitney. L'hypothèse nulle, rejetée pour un risque α de 5%, était que la distribution des débits de dose soit la même dans le groupe foie et dans le groupe foie + autre(s) localisation(s).

2.1.2.4. Comparaison statistique des débits de dose des différentes solutions d'acides aminés injectés

La comparaison statistique des débits de dose des différentes solutions d'acides aminés injectés (Primène® ou Bioluz®) a été réalisée via un test paramétrique de Student. L'hypothèse nulle, rejetée pour un risque α de 5%, était que la distribution des débits de dose soit identique pour chaque solution d'acides aminés injectée.

2.1.2.5. Corrélation statistique du débit de dose et du débit de filtration glomérulaire

La recherche d'une corrélation entre le débit de dose et la valeur du débit de filtration glomérulaire calculé selon MDRD a été réalisée par le test de corrélation de Spearman. L'hypothèse nulle, rejetée pour un risque α de 5%, était l'absence de corrélation entre la variable débit de dose et la variable débit de filtration glomérulaire.

2.1.2.6. Corrélation statistique du débit de dose et du volume tumoral initial

Pour réaliser cette analyse, nous avons mesuré, à partir des imageries morphologiques réalisées avant la 1^{ère} cure par Lutathera® (TDM ou IRM), pour 15 patients, leur volume tumoral que nous avons comparé à leur débit de dose mesuré après la 1^{ère} cure. La recherche d'une corrélation entre le débit de dose et le volume tumoral initial a été réalisée par le test de corrélation de Spearman. L'hypothèse nulle, rejetée pour un risque α de 5%, était l'absence de corrélation entre ces deux variables.

2.1.3. Résultats

Les caractéristiques des débits de dose mesurés au contact et à 1 mètre en fonction de la localisation tumorale, du grade tumoral et de la localisation des métastases sont représentées dans le tableau 15.

	Localisation de la tumeur			Grade		Localisation des métastases		
	Intestin	Pancréas	Rectum	I	II	Foie	Foie + autre(s)	
Nombre de débits de dose mesurés	77	36	9	30	92	22	100	
Nombre de patients	24	11	4	10	29	8	31	
Activité moyenne administrée (MBq)	7250	7449	7615	7253	7415	7569	7332	
Débit de dose en fonction de l'activité injectée ($\mu\text{Sv/h/GBq}$)	Au contact							
	Moyenne	37,47	48,51	89,21	29,27	49,15	42,79	44,95
	Ecart type	30,59	46,67	49,69	20,54	42,63	40,28	39,52
	Médiane	25,25	27,43	107,70	19,40	28,76	25,85	26,70
	Min	8,76	9,44	10,37	10,61	8,76	9,44	8,76
	Max	135,46	199,90	151,10	97,55	199,90	166,69	199,90
	A 1 mètre							
	Moyenne	1,60	1,93	3,95	1,41	2,02	2,33	1,77
	Ecart type	0,70	1,29	3,37	0,57	1,53	2,50	0,97
	Médiane	1,41	1,41	2,98	1,30	1,54	1,36	1,45
Min	0,63	0,65	1,04	0,67	0,63	0,65	0,63	
Max	3,81	6,35	11,71	2,74	11,71	11,71	5,85	

[Tableau 15] - Caractéristiques des débits de dose mesurés en fonction de la localisation de la tumeur, du grade tumoral et de la localisation des métastases

2.1.3.1. Comparaison statistique des débits de dose des différentes localisations tumorales

Les résultats du test de Kruskal-Wallis permettent de dire que les valeurs des débits de dose au contact et à 1 mètre diffèrent de façon significative selon la localisation tumorale : $p = 0,027$ et $p = 0,032$ respectivement.

Le test post-hoc de Dunn's a permis de comparer les moyennes des débits de dose des groupes deux à deux. Les résultats de ce test montrent que les débits de dose diffèrent significativement entre le groupe intestin et le groupe rectum ($p < 0,05$). En revanche, on ne peut pas dire que les débits de dose entre les groupes intestin et pancréas et les groupes pancréas et rectum soient significativement différents ($p > 0,05$).

2.1.3.2. Comparaison statistique des débits de dose des différents grades tumoraux

Les résultats du test de Student permettent de dire que les valeurs des débits de dose au contact et à 1 mètre diffèrent de façon significative selon le grade tumoral (grade I ou II) : $p = 0,021$ et $p = 0,039$ respectivement.

2.1.3.3. Comparaison statistique des débits de dose des différentes localisations des métastases

Les résultats du test de Mann et Whitney ne permettent pas de dire que les valeurs des débits de dose au contact et à 1 mètre diffèrent de façon significative selon la localisation des métastases : $p = 0,602$ et $p = 0,897$ respectivement.

2.1.3.4. Comparaison statistique des débits de dose des différentes solutions d'acides aminés injectées

Les caractéristiques des débits de dose mesurés au contact et à 1 mètre en fonction de la solution d'acides aminés injectée sont représentées dans le tableau 16.

			Solution d'acides aminés injectée	
			Primène®	Bioluz®
Nombre de débits de dose mesurés			51	71
Nombre de patients			20	26
Activité moyenne administrée (MBq)			7091	7578
Débit de dose en fonction de l'activité injectée ($\mu\text{Sv/h/GBq}$)	Au contact	Moyenne	47,75	42,49
		Ecart type	43,39	36,93
		Médiane	32,70	25,60
	A 1 mètre	Min	9,40	8,76
		Max	199,90	159,10
		Moyenne	2,22	1,61
A 1 mètre	Ecart type	1,94	0,69	
	Médiane	1,40	1,40	
	Min	0,70	0,63	
		Max	11,71	3,80

[Tableau 16] - Caractéristiques des débits de dose mesurés en fonction de la solution d'acides aminés injectée

Les résultats du test de Student ne permettent pas de dire que les valeurs des débits de dose au contact diffèrent de façon significative selon la solution d'acides aminés injectée : $p = 0,484$. En revanche, ils permettent de dire que les valeurs des débits de dose à 1 mètre diffèrent de façon significative selon la solution d'acides aminés injectée : $p = 0,016$.

2.1.3.5. Corrélation statistique du débit de dose et du débit de filtration glomérulaire

Les caractéristiques des débits de doses et des débits de filtration glomérulaire calculés pour l'ensemble de la cohorte de patients sont représentées dans le tableau 17.

Nombre de débits de dose mesurés		122	
Nombre de patients		39	
Activité moyenne administrée (MBq)		7363	
Débit de dose en fonction de l'activité injectée ($\mu\text{Sv/h/GBq}$)	<u>Au contact</u>	Moyenne	44,56
		Ecart type	39,49
		Médiane	25,97
		Min	8,76
		Max	199,90
	<u>A 1 mètre</u>	Moyenne	1,87
		Ecart type	1,38
		Médiane	1,42
		Min	0,63
		Max	11,71
Débit de filtration glomérulaire selon MDRD ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)	Moyenne	78,62	
	Ecart type	16,7	
	Médiane	79	
	Min	45	
	Max	121	

[Tableau 17] - Caractéristiques des débits de dose et des débits de filtration glomérulaire

Les résultats du test de corrélation de Spearman ne permettent pas de dire que les débits de dose au contact et à 1 mètre soient significativement corrélés avec le débit de filtration glomérulaire : $p = 0,523$ ($r = 0,060$) et $p = 0,626$ ($r = 0,046$) respectivement.

2.1.3.6. Corrélation statistique du débit de dose et du volume tumoral initial

Le volume tumoral initial a été mesuré pour 15 patients. Les caractéristiques des débits de dose et des volumes tumoraux de ces patients sont représentées dans le tableau 18.

Nombre de débits de dose mesurés		15	
Nombre de patients		15	
Activité moyenne administrée (MBq)		7432	
Débit de dose en fonction de l'activité injectée ($\mu\text{Sv/h/GBq}$)	Au contact	Moyenne	47,90
		Ecart type	35,83
		Médiane	43,20
		Min	13,50
		Max	126,70
	A 1 mètre	Moyenne	2,30
		Ecart type	1,26
		Médiane	2,30
		Min	1,10
		Max	5,40
Volume tumoral (cm^3)	Moyenne	747,3	
	Ecart type	1233	
	Médiane	339	
	Min	45	
	Max	4736	

[Tableau 18] - Caractéristiques des débits de dose et des volumes tumoraux

Les résultats du test de corrélation de Spearman permettent de dire que les débits de dose au contact et à 1 mètre sont significativement corrélés, de façon positive, avec le volume tumoral initial : $p = 0,010$ ($r = 0,643$) et $p = 0,014$ ($r = 0,619$) respectivement.

2.1.4. Conclusion

L'ensemble des résultats des tests statistiques réalisés sont résumés dans le tableau 19.

	Test	Débit de dose	
		Différence significative Au contact	A 1 mètre
Localisation de la tumeur	Kruskal-Wallis	Oui	Oui
Grade	Student	Oui	Oui
Localisation des métastases	Mann et Whitney	Non	Non
Solution d'acides aminés injectée	Student	Non	Oui
Débit de filtration glomérulaire	Spearman	Non	Non
Volume tumoral	Spearman	Oui	Oui

[Tableau 19] - Variations des débits de dose : conclusion

Cette étude réalisée après traitement par Lutathera® au CHU de Bordeaux sur une population de 39 patients (122 mesures de débit de dose) a permis de déterminer des paramètres entraînant une variation importante du débit de dose : la localisation de la tumeur, le grade tumoral, le type de solution d'acides aminés injectée et le volume tumoral.

En effet, lorsque la tumeur primitive est située au niveau du rectum, les débits de dose sont plus élevés qu'au niveau de l'intestin et du pancréas. Un grade II est associé à un débit de dose plus important qu'une tumeur de grade I. La perfusion d'une solution d'acides aminés Bioluz® permet de diminuer le débit de dose à 1 mètre par rapport à la perfusion d'acides aminés Primène®. Enfin, plus le volume tumoral est élevé, plus le débit de dose est élevé également.

En revanche, la localisation des métastases et la valeur du débit de filtration glomérulaire ne semblent pas influencer sur la valeur mesurée du débit de dose.

Ces paramètres ayant un impact significatif ou non sur la valeur du débit de dose feront l'objet d'une discussion.

2.2. Radioprotection et estimation de la dose équivalente reçue par l'entourage du patient

2.2.1. Introduction

Après administration de Lutathera®, le patient est une source potentielle d'exposition aux radiations ionisantes pour son entourage, durant le temps d'élimination du MRP.

La dose réelle reçue par l'entourage d'un patient dépend de nombreux facteurs tels que l'activité administrée, la période effective du ^{177}Lu -Dotatate, la distance du patient et le temps passé à proximité du patient. Bien qu'elles s'avèrent avantageuses comme moyen d'imagerie post-thérapeutique et de mesure dosimétrique, ce sont essentiellement les émissions γ du ^{177}Lu qui présentent un risque d'irradiation externe pour ceux qui entrent en contact avec le patient, en particulier la famille et les membres du public.

Dans la législation française, l'article R.1333-11 du décret numéro 2018-434 du 4 juin 2018 portant diverses dispositions en matière nucléaire spécifie que la limite de dose efficace à la suite de l'exposition aux rayonnements ionisants est fixée à 1 mSv/an pour le public. Cependant, l'article R.1333-12 de ce même décret spécifie que ces limites de doses ne sont pas applicables aux personnes participant volontairement au soutien et réconfort des patients au titre d'une prise en charge thérapeutique à base de rayonnements ionisants. La CIPR 103 recommande, pour les individus directement en charge des soins ou du soutien des patients, autres que les femmes enceintes, les jeunes enfants et les nouveau-nés, une contrainte de dose de 5 mSv par épisode (13,73–75).

Aujourd'hui, au CHU de Bordeaux, suite à une administration de Lutathera®, les recommandations données au patient sont les suivantes :

- Eviter le contact rapproché avec son entourage et conserver une distance d'au moins 1 mètre pendant les 7 jours suivant l'administration.
- Limiter le contact avec les enfants et les femmes enceintes pendant les 7 jours suivant l'administration.

- Dormir dans des lits séparés d'une distance d'au moins 1 mètre pendant 7 jours (période prolongée à 15 jours si la conjointe du patient est enceinte).

A ce jour, l'ASN demande, une hospitalisation au minimum d'une nuit après administration de Lutathera®.

Cependant, la Commission européenne a publiée en 1999 (76) ainsi que l'Association HERCA en 2010 (77), des recommandations lors d'un traitement par Iode 131, (période physique de 8,02 jours et énergie principale de 364 keV), isotope « similaire » au ¹⁷⁷Lu (78). Ils recommandent un débit de dose à 1 mètre inférieur ou égal à 40 µSv/h pour permettre la sortie d'hospitalisation du patient. C'est pourquoi, au préalable de cette étude d'estimation de dose équivalente, nous avons réalisé une étude de faisabilité de sortie d'hospitalisation du patient le jour de l'administration du Lutathera® (6 heures après administration).

A la suite de cette étude de faisabilité, nous avons réalisé l'étude d'estimation de dose reçue par l'entourage du patient. L'objectif principal de cette étude est d'estimer la dose équivalente reçue, en mSv, par les personnes en contact avec le patient à partir de sa sortie le lendemain de l'injection de Lutathera® (22 heures après l'injection), ainsi qu'en simulant une sortie du patient 6 heures après l'injection. L'objectif secondaire est de définir les périodes de restrictions appropriées à partir de la sortie d'hospitalisation afin de respecter les recommandations fixées par la CIPR 103.

2.2.2. Matériels et méthode

2.2.2.1. Faisabilité de sortie d'hospitalisation 6 heures après injection de Lutathera®

Dans le but d'étudier la faisabilité d'une sortie à 6 heures post-injection de Lutathera®, nous avons mesuré le débit de dose à 1 mètre du patient 6 heures après administration du traitement. 33 mesures ont été réalisées, correspondant à 17 patients. Les mesures des débits de dose ont été réalisées avec un radiamètre Dolphynano® (domaine de mesure : 33 keV à 1,25 MeV).

2.2.2.2. Estimation de la dose équivalente reçue par l'entourage du patient

Afin d'estimer les doses équivalentes reçues par l'entourage du patient lorsque la sortie de celui-ci est simulée en ambulatoire 6 heures après administration ou après une nuit d'hospitalisation (sortie 22 heures après hospitalisation), des mesures de débits de dose des patients étaient nécessaires. Durant cette étude, à partir du 21 Mars 2018 jusqu'au 4 Juillet 2019, nous avons mesuré 71 débits de dose en $\mu\text{Sv/h}$ (26 patients), au contact et à 1 mètre de l'abdomen du patient, 22 heures après administration de Lutathera®. La néphroprotection était assurée par administration d'une solution d'acides aminés Bioluz®.

Les mesures des débits de dose ont été réalisées avec un radiamètre Dolphynano® (domaine de mesure : 33 keV à 1,25 MeV).

Levart et al. (67) ont modélisé comme un processus de désintégration bi-exponentielle, la rétention de ^{177}Lu -Dotatate dans l'organisme en pourcentage de l'activité totale administrée. Cette modélisation permet de décrire l'activité (A_t) au moment t après administration de l'activité initiale (A_0) par l'équation suivante :

$$A_t = A_0 \left(K_s e^{-\frac{\text{Ln}(2)}{T_s} t} + K_l e^{-\frac{\text{Ln}(2)}{T_l} t} \right)$$

Avec K_s et K_l les constantes de la composante courte et longue, respectivement 0,65 et 0,35 et T_s et T_l les périodes effectives courte et longue, respectivement 4,7 heures et 87,2 heures.

Etant donné que le débit de dose est proportionnel à l'activité injectée, cette modélisation permet de décrire le débit de dose (\dot{D}_t) au moment t (en heure post administration) à partir du débit de dose initial (\dot{D}_0) par l'équation suivante :

$$\dot{D}_t = \dot{D}_0 \left(0,65 e^{-\frac{\text{Ln}(2)}{4,7} t} + 0,35 e^{-\frac{\text{Ln}(2)}{87,2} t} \right)$$

Les doses équivalentes reçues (\bar{D}) sont estimées par intégration de l'équation précédente en fonction du temps :

$$\bar{D} = \int_t^{t_{lim}} \dot{D}_0 \cdot N_h \left(0,65e^{-\frac{\ln(2)}{4,7} t} + 0,35e^{-\frac{\ln(2)}{87,2} t} \right) dt$$

Avec N_h le nombre d'heures que le patient passe à 0,1 mètre ou à 1 mètre de son entourage comme défini ci-dessous.

Pour estimer la dose reçue, par les membres de la famille des patients et les membres du public, nous avons appliqué les modèles d'expositions publiés par Barrington et al (79) et par Cormack et Shearer (80), à savoir :

- A son retour au travail, le patient passera une journée de 8 heures à 1 mètre de son collègue
- Le patient passera 6 heures par jour à 1 mètre, suivies de 8 heures de sommeil à 0,1 mètre de son partenaire
- Le patient passera 15 périodes de 35 minutes par jour (soit 8,75 heures) à 0,1 mètre de son enfant d'âge < 2 ans
- Le patient passera 4 heures à 0,1 mètre et 8 heures à 1 mètre de son enfant d'âge compris entre 2 et 5 ans
- Le patient passera 2 heures à 0,1 mètre et 4 heures à 1 mètre de son enfant d'âge compris entre 5 et 11 ans

Toute dose reçue après le vingtième jour suivant le traitement ou à une distance supérieure à 1 mètre est considérée comme négligeable (67).

Dans notre étude, nous avons calculé les doses équivalentes reçues par l'entourage du patient selon différentes recommandations de radioprotection données au patient vis-à-vis de son entourage :

- Aucune mesure de radioprotection
- Recommandations de radioprotection actuelles : 7 jours

2.2.2.3. Calcul des périodes de restrictions appropriées pour se conformer à la CIPR 103

Finalement, nous avons calculé les périodes de restrictions appropriées afin de se conformer à la CIPR 103 garantissant qu'aucune limite de dose ne soit dépassée : 1 mSv/an, soit 0,25 mSv/cure pour le public, les nouveaux nés, les enfants et la partenaire du patient lorsque celle-ci est enceinte et 5 mSv/épisode pour le partenaire du patient, considéré donc comme individu directement en charge du soutien du patient.

2.2.3. Résultats

2.2.3.1. Faisabilité de sortie d'hospitalisation 6 heures après injection de Lutathera®

L'étude de faisabilité de sortie d'hospitalisation 6 heures post-injection de Lutathera® a été concluante. En effet, parmi les 33 débits de dose à 1 mètre, la moyenne est de 22,15 $\mu\text{Sv/h}$ et seul un débit de dose est supérieur à 40 $\mu\text{Sv/h}$, seuil fixé dans les recommandations de la commission européenne et de l'HERCA. Les résultats de ces mesures sont détaillés dans le tableau 20.

Débit de dose à 1m, 6h post injection ($\mu\text{Sv/h}$)	
Nombre de mesures	33
Nombre de patients	17
Moyenne	22,15
Ecart type	9,46
Médiane	19
Min	10,50
Max	60

[Tableau 20] - Etude de faisabilité de sortie 6h post-injection de Lutathera®

2.2.3.2. Estimation de la dose équivalente reçue par l'entourage du patient

2.2.3.2.1. Aucune recommandation de radioprotection

Dans le cas où le patient traité par Lutathera® ne recevrait aucune recommandation de radioprotection vis-à-vis de son entourage, les doses équivalentes reçues par les membres de la

famille et le public pour une cure et pour un traitement complet (4 cures), lors d'une sortie d'hospitalisation 6 heures et 22 heures après traitement, sont indiquées dans les tableaux 21 et 22.

Sortie d'hospitalisation <u>simulée 6 heures</u> après injection de Lutathera®		Collègue	Partenaire	Enfant < 2 ans	Enfant 2-5 ans	Enfant 5-11 ans	
Dose équivalente reçue (mSv)	Moyenne	0,54	14,20	15,09	7,44	3,72	
	Ecart type	0,23	11,53	12,50	5,86	2,93	
	<u>Après 1 cure</u>	Médiane	0,49	9,23	9,64	4,92	2,46
		Min	0,22	3,30	3,28	1,90	0,95
	Max	1,30	54,28	58,71	27,64	13,82	
	Moyenne	2,16	56,81	60,37	29,76	14,88	
	Ecart type	0,91	46,14	49,98	23,44	11,72	
	<u>Après 4 cures</u>	Médiane	1,97	36,90	38,55	19,68	9,84
		Min	0,86	13,20	13,11	7,60	3,80
	Max	5,19	217,11	234,82	110,57	55,28	

[Tableau 21] - Sortie d'hospitalisation simulée 6h post-Lutathera® et absence de recommandations de radioprotection : doses équivalentes cumulées par l'entourage

Sortie d'hospitalisation : <u>22 heures</u> après injection de Lutathera®		Collègue	Partenaire	Enfant < 2 ans	Enfant 2-5 ans	Enfant 5-11 ans	
Dose équivalente reçue (mSv)	Moyenne	0,46	11,99	12,75	6,28	3,14	
	Ecart type	0,19	9,74	10,55	4,95	2,47	
	<u>Après 1 cure</u>	Médiane	0,42	7,79	8,14	4,16	2,08
		Min	0,18	2,79	2,77	1,61	0,80
	Max	0,11	45,84	49,58	23,34	11,67	
	Moyenne	1,82	47,98	50,98	25,13	12,56	
	Ecart type	0,77	38,96	42,21	19,79	9,90	
	<u>Après 4 cures</u>	Médiane	1,66	31,16	32,56	16,62	8,31
		Min	0,72	11,14	11,07	6,42	3,21
	Max	4,38	183,34	198,30	93,37	46,68	

[Tableau 22] - Sortie d'hospitalisation 22h post-Lutathera® et absence de recommandations de radioprotection : doses équivalentes cumulées par l'entourage

2.2.3.2.2. Recommandations de radioprotection de 7 jours

Lorsque les recommandations de radioprotection sont de 7 jours, les résultats de calculs des doses équivalentes cumulées par l'entourage du patient sont représentés dans les tableaux 23 et 24.

Sortie d'hospitalisation <u>simulée 6 heures</u> après injection de Lutathera®		Collègue	Partenaire	Enfant < 2 ans	Enfant 2-5 ans	Enfant 5-11 ans	
Dose équivalente reçue (mSv)	Moyenne	0,13	3,52	3,74	1,84	0,92	
	Ecart type	0,06	2,86	3,10	1,45	0,73	
	<u>Après 1 cure</u>	Médiane	0,12	2,29	2,39	1,22	0,61
	Min	0,05	0,82	0,81	0,47	0,24	
	Max	0,32	13,45	14,55	6,85	3,43	
	Moyenne	0,54	14,08	14,96	7,37	3,69	
	Ecart type	0,22	11,43	12,38	5,81	2,90	
	<u>Après 4 cures</u>	Médiane	0,49	9,14	9,55	4,88	2,44
	Min	0,22	3,27	3,25	1,88	0,94	
	Max	1,28	53,80	58,18	27,40	13,70	

[Tableau 23] - Sortie d'hospitalisation simulée 6h post-Lutathera® et recommandations de radioprotection données pour 7 jours : doses équivalentes cumulées par l'entourage

Sortie d'hospitalisation <u>22 heures</u> après injection de Lutathera®		Collègue	Partenaire	Enfant < 2 ans	Enfant 2-5 ans	Enfant 5-11 ans	
Dose équivalente reçue (mSv)	Moyenne	0,11	2,85	3,03	1,49	0,75	
	Ecart type	0,05	2,32	2,51	1,18	0,59	
	<u>Après 1 cure</u>	Médiane	0,10	1,85	1,94	0,99	0,49
	Min	0,04	0,66	0,66	0,38	0,19	
	Max	0,26	10,90	11,79	5,55	2,78	
	Moyenne	0,43	11,41	12,12	5,98	2,99	
	Ecart type	0,18	9,26	10,04	4,71	2,35	
	<u>Après 4 cures</u>	Médiane	0,39	7,41	7,74	3,95	1,98
	Min	0,17	2,65	2,63	1,52	0,76	
	Max	1,04	43,60	47,16	22,20	11,10	

[Tableau 24] - Sortie d'hospitalisation 22h post-Lutathera® et recommandations de radioprotection données pour 7 jours : doses équivalentes cumulées par l'entourage

2.2.3.3. Calcul des périodes de restrictions appropriées pour se conformer à la CIPR 103

Les périodes de restrictions de contact du patient avec son entourage (inférieur à 1 mètre) appropriées afin de respecter les recommandations fixées par la CIPR 103 sont représentées dans le tableau 25.

	Nombre de jours de restrictions		
	CIPR 103	Moyenne [95 ^e percentile] (min-max)	
		<u>Sortie 22h post Lutathera®</u>	<u>Sortie 6h post Lutathera®</u>
Collègue	< 1 mSv/an	2 [6] (0 - 7)	3 [7] (0 - 8)
Partenaire	< 5mSv/épisode	4 [9] (0 - 10)	5 [10] (0 - 11)
Enfant < 2 ans	< 1 mSv/an	16 [17] (11 - 18)	17 [18] (12 - 19)
Enfant 2 - 5 ans	< 1 mSv/an	14 [16] (8 - 17)	15 [17] (9 - 18)
Enfant 5 - 11 ans	< 1 mSv/an	11 [15] (5 - 15)	12 [16] (6 - 16)
Partenaire enceinte	< 1 mSv/an	15 [17] (11 - 18)	16 [18] (12 - 19)

[Tableau 25] - Traitement par Lutathera® et respect des recommandations CIPR 103 : périodes de restrictions appropriées

2.2.4. Conclusion

L'estimation des doses équivalentes reçues par l'entourage du patient a montré que des restrictions en matière de contact étaient nécessaires après la sortie de l'hôpital afin de satisfaire aux exigences de la CIPR 103.

Selon le modèle d'exposition utilisé dans cette étude, le calcul des périodes de restrictions de contact, calculé à partir du 95^e percentile afin d'être le plus précautionneux possible vis-à-vis de l'exposition de l'entourage du patient, a montré que les recommandations actuelles (7 jours de restrictions de contact) sont insuffisantes pour l'entourage proche du patient traité par Lutathera®. C'est-à-dire ses enfants et son partenaire. En revanche, ces recommandations sont appropriées vis-à-vis du collègue d'un patient traité par lutathérapie,

En revanche, ce traitement peut être administré en toute sécurité en hospitalisation ou en ambulatoire. En effet, lors d'un traitement en ambulatoire les différences, en termes de temps de restrictions de contact, résultent du jour supplémentaire où le patient restera isolé à l'hôpital en tant que patient hospitalisé.

Discussion

Le retour d'expérience de la RIV par Lutathera® au CHU de Bordeaux est positif. L'organisation mise en place et la coordination inter-services sont très bonnes. La raison pour laquelle la tolérance était mauvaise au début de cette activité a été corrigée par l'utilisation d'une nouvelle solution d'acides aminés néphroprotectrice. En effet depuis l'utilisation de la préparation hospitalière d'acides aminés Bioluz®, très peu de nausées et vomissements ont été observés. L'amélioration de cette tolérance a permis aux patients d'aborder avec une meilleure sérénité les journées d'hospitalisation lors des cures de Lutathera® et à l'équipe médicale d'alléger la prise en charge prophylactique de ces effets indésirables. Cela a donné lieu à l'abandon de l'utilisation hors AMM de la solution d'acides aminés Primène® dont, lors de plusieurs administrations, le débit devait être ralenti, ce qui avait pour conséquence directe une moins bonne néphroprotection.

Depuis 2016, 43 patients ont été pris en charge ou sont en cours de prise en charge au CHU de Bordeaux, ce qui place l'établissement parmi les plus expérimentés sur le territoire français. Les traitements ont été incomplets pour 5 patients, le plus souvent en raison d'une hématotoxicité, cette raison est également majoritairement retrouvée dans la littérature (59,60).

La deuxième partie de notre travail était consacrée à l'étude des débits de dose des patients.

À la suite de l'administration d'un médicament radiopharmaceutique, le patient devient une source d'exposition aux rayonnements ionisants. La mesure des débits de dose (rayonnement en fonction du temps) est alors nécessaire afin d'estimer la dose équivalente reçue par l'entourage du patient et donner les recommandations de radioprotection appropriées. L'évolution du débit de dose est corrélée avec la cinétique d'élimination du MRP qui dépend de nombreux facteurs. L'objectif de notre première étude était d'identifier des facteurs influençant les débits de dose.

Pour réaliser cette étude nous avons mesuré 122 débits de dose, au contact et à 1 mètre du patient, 22 heures après injection de Lutathera®, correspondant à 39 patients traités. Les valeurs de ces débits de dose étaient variables (au contact : $44,56 \pm 39,49$ $\mu\text{Sv/h/GBq}$ et à 1 mètre : $1,87 \pm 1,38$ $\mu\text{Sv/h/GBq}$). Les facteurs de variations étudiés ont été la localisation de la TNE (intestin, pancréas ou rectum), son grade (I ou II), son volume tumoral, la localisation des

métastases (foie ou foie + autres), le type de solution d'acides aminés néphroprotecteurs (Primène® ou Bioluz®) et le débit de filtration glomérulaire du patient.

Ces mesures de débits de dose et le recueil de données concernant le patient, ont permis d'identifier certains facteurs de variations propres à la tumeur tels que sa localisation, son grade, son volume. Cette étude montre qu'un débit de dose élevé est associé à une tumeur rectale, une TNE de grade II et/ou une TNE de gros volume. Cependant, dans notre étude, l'identification de la localisation de la tumeur comme facteur de variation du débit de dose est discutable. En effet, le nombre de patients atteints de TNE du rectum était faible par rapport aux autres localisations (4 patients) et un de ces patients avait des débits de dose élevés, probablement dû au volume tumoral important de sa TNE (4736 cm³).

Nous avons également mis en évidence un facteur de variation « externe » qui est le type de solution d'acides aminés utilisée. En effet, les débits de dose après traitement par Lutathera® étaient significativement plus élevés après néphroprotection par la solution d'acides aminés Primène® que par la solution Bioluz®. Cela semble en accord avec le fait que l'administration de la solution Primène® pendant une durée supérieure à 4 heures afin de réduire l'apparition de nausées et de vomissements entraîne une moins bonne saturation des sites de réabsorption au niveau du tubule proximal du rein et donc la possible réabsorption de Lutathera® se traduisant par une moins bonne élimination du MRP (81,82).

Le fait que l'élimination du Lutathera® soit principalement urinaire (56,60) et que notre étude ait montré une indépendance entre débit de dose et le débit de filtration glomérulaire est probablement dû au fait que l'ensemble des patients ayant reçu le Lutathera® avaient une fonction rénale correcte (seuls 3 patients avaient un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min et pour aucun patient le débit de filtration glomérulaire n'était inférieur à 45 mL/min).

Du fait de ces nombreux facteurs de variations, la prédiction de la valeur de débit de dose après Lutathera® reste néanmoins très difficile à évaluer. De plus, l'avidité de la tumeur pour le MRP n'a pas été évaluée et on ignore donc en quoi cela aurait pu influencer sur les débits de dose.

L'identification de ces nombreux facteurs de variations est en accord avec une élimination biologique très variable, retrouvée dans les études de Levart et al (67), de Fitschen et al (83), de Whermann et al (84) et de Abuqbeith et al (85).

Afin de réaliser notre seconde étude qui consistait à simuler une sortie d'hospitalisation du patient 6 heures après administration du Lutathera®, nous avons, au préalable, dû nous assurer que cette sortie soit réalisable. Il n'existe à ce jour aucune réglementation imposant l'hospitalisation des patients traités par un MRP pour des raisons de radioprotection. Cependant la Commission européenne et l'Association HERCA recommandent un débit de dose à 1 mètre inférieur ou égal à 40 $\mu\text{Sv/h}$ pour permettre la sortie d'hospitalisation d'un patient traité par irathérapie (76,77).

C'est pourquoi nous avons mesuré, 6 heures après injection de Lutathera®, les débits de dose de 17 patients (33 mesures). En moyenne, ces débits de dose étaient bien inférieurs à la limite de 40 $\mu\text{Sv/h}$ (débits de dose mesurés : $22,15 \pm 9,46 \mu\text{Sv/h}$). Parmi ces 33 mesures, un seul débit de dose était supérieur au seuil de 40 $\mu\text{Sv/h}$. Ce débit de dose correspondait à un patient ayant une tumeur de volume tumoral important (1563 cm^3).

Cette étude avait également pour objectif l'estimation de la dose équivalente reçue, en mSv, par les personnes en contact avec le patient que ce traitement ait lieu en hospitalisation avec une sortie prévue le lendemain du traitement, soit 22 heures après injection de Lutathera® ou qu'il soit réalisé en ambulatoire avec une sortie prévue 6 heures après l'injection du MRP.

Pour cela, nous avons mesuré au contact et à 1 mètre de l'abdomen du patient, 22 heures après administration du Lutathera®, 71 débits de dose en $\mu\text{Sv/h}$ (26 patients). Afin de s'affranchir du seul facteur de variation de débits de dose que nous pouvons maîtriser, la néphroprotection de ces 26 patients était assurée par administration de la solution d'acides aminés Bioluz®. Le modèle d'exposition utilisé pour réaliser cette étude est un modèle souvent retrouvé dans la littérature, notamment dans les études concernant la thérapie par iode 131 (79,80,86).

En revanche, peu d'études ont modélisé la décroissance bi-exponentielle du ^{177}Lu -Dotatate (67,83), nous avons donc décidé d'utiliser l'équation de l'étude de Levart et al (67) permettant de décrire l'activité au moment t après administration de l'activité initiale. Le débit de dose étant proportionnel à l'activité de la source, nous avons pu utiliser cette équation.

Concernant les limites de doses à la suite d'une exposition aux rayonnements ionisants, nous avons appliqué la législation française ainsi que la CIPR 103 (1 mSv/an pour le public et 5 mSv/épisode de traitement pour les personnes en soutien du patient) (13,73,74).

Les résultats de cette étude montrent que des restrictions en matière de contact sont nécessaires à la sortie de l'hôpital. Pour calculer le nombre de jours de restrictions de contact adéquats nous

avons tout d'abord calculé les doses équivalentes reçues par l'entourage du patient, pour un traitement complet (4 cures), si aucune restriction de contact n'était donnée. Ces doses sont largement supérieures aux limites fixées (1,82 fois plus élevé pour le collègue de travail, 2,4 fois pour le partenaire, 51 fois pour l'enfant de moins de 2 ans, 25 fois pour l'enfant de 2 à 5 ans, 13 fois pour l'enfant de 5 à 11ans et 49 fois pour la partenaire enceinte). Les doses équivalentes reçues par l'entourage du patient sont du même ordre lors de la simulation de la sortie du patient en ambulatoire, 6 heures après injection du Lutathera®. Ainsi nous avons alors déterminé les durées des périodes de restrictions, à partir du moment où le patient sort de l'hôpital, nécessaires afin de ne pas dépasser ces limites de doses. Pour cela, il nous a semblé judicieux de faire les calculs à partir du 95^e percentile de l'ensemble des débits de dose mesurés, afin d'assurer une précaution maximale vis-à-vis de l'entourage des patients. Les périodes de restrictions à respecter, selon ces calculs, sont rappelés dans le tableau 26.

Périodes de restrictions		
	Sortie 22h post Lutathera®	Sortie 6h post Lutathera®
Collègue	6 jours	7 jours
Partenaire	9 jours	10 jours
Enfant < 2 ans	17 jours	18 jours
Enfant 2 - 5 ans	16 jours	17 jours
Enfant 5 - 11 ans	15 jours	16 jours
Partenaire enceinte	17 jours	18 jours

[Tableau 26] - Périodes de restrictions après traitement par Lutathera®

Suite à ces résultats, une actualisation des périodes de recommandations semble donc nécessaire. En effet, les périodes de restrictions actuellement recommandées sont de 7 jours.

D'après ces résultats, un traitement en ambulatoire semble possible, notamment du fait qu'en termes de temps de restrictions de contact, les recommandations résultent du jour supplémentaire où le patient restera isolé à l'hôpital en tant que patient hospitalisé. Cela apporterait un avantage considérable sur le coût du traitement pour la société mais également une modalité de traitement moins anxiogène pour le patient.

Un écueil est cependant à relever car l'élimination urinaire du MRP est importante durant les 24 heures post-injection de Lutathera®. Elle est estimée à 64% par Kwekkeboom et al (87). Se

pose alors la problématique de gestion des urines contaminées (et donc de la radioprotection de la population et de l'environnement) car en cas de sortie du patient en ambulatoire, une quantité importante de ^{177}Lu serait donc excrétée à son domicile. Cette élimination est contrôlée en environnement hospitalier car les toilettes des chambres de RIV sont reliées à des cuves permettant la décroissance des urines contaminées. C'est d'ailleurs une des raisons pour laquelle l'ASN demande une hospitalisation minimale d'une nuit après traitement par Lutathera®. Cette hospitalisation d'une nuit pourrait, à terme, devenir problématique et restreindre l'accès aux thérapies radiomarquées par le ^{177}Lu . En effet, les patients sont hospitalisés dans des chambres de RIV qui sont, en général, peu nombreuses dans un établissement hospitalier (par exemple, le CHU de Bordeaux dispose de 5 chambres de RIV) et l'augmentation croissante du nombre de patients traités par Lutathera® ainsi que l'utilisation prochaine de nouveaux traitements à base de MRP marqués au ^{177}Lu pourraient rapidement entraîner une saturation de ces chambres plombées. Ainsi, afin de répondre à ces interrogations, l'ASN a créé un groupe de travail afin d'évaluer la pertinence de ces modalités et de considérer d'autres alternatives à la gestion des effluents. Cette évaluation est en cours et nous attendons ces nouvelles recommandations.

Perspectives de la RIV

La RIV des TNE intestinales représente une possibilité thérapeutique innovante aux résultats très prometteurs comme le démontre l'étude Netter 1. Les perspectives de la RIV dans d'autres indications sont également très vastes.

Dans les TNE du pancréas, des études sont en cours, comme par exemple, l'étude Occlurandom (à laquelle le CHU de Bordeaux participe) qui évalue l'efficacité du Lutathera® comparativement à celle du sunitinib. Les résultats de cette étude sont attendus pour 2021 et devraient élargir le champ de l'AMM. L'étude Compete évalue l'efficacité du ¹⁷⁷Lu-Dotatoc (¹⁷⁷Lu-Edotrétotide) dans les TNE-GEP comparativement à l'éverolimus.

D'autres TNE, comme les phéochromocytomes, les paragangliomes et les TNE bronchiques, surexpriment les récepteurs de la somatostatine et sont donc également de bons candidats à la RIV. Des études sont en cours dans ce type de tumeurs, notamment avec un antagoniste de la somatostatine marqué au ¹⁷⁷Lu : le ¹⁷⁷Lu-Dota-JR-11 (88).

En effet, la RIV par les antagonistes de la somatostatine permet d'obtenir un meilleur ciblage tumoral, une captation tumorale plus élevée et un meilleur rapport de captation tumeur/moelle osseuse améliorant la tolérance que la RIV par les agonistes de la somatostatine (89–91). Dans le cadre d'une démarche théranostique, un antagoniste de la somatostatine marqué au ⁶⁸Ga, le ⁶⁸Ga-Nodaga-JR-11 dont l'utilisation est prévue en imagerie TEP, est également à l'étude.

Comme nous l'avons vu précédemment, les métastases hépatiques sont fréquentes dans les TNE-GEP et leur progression influence la survie. Le lancement d'une étude clinique (Lutararterial) est prévu prochainement au CHU de Bordeaux dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique. Cette étude consiste à injecter, par voie intra-artérielle hépatique du ⁶⁸Ga-Dotatoc dans le but de réaliser une imagerie diagnostique puis du ¹⁷⁷Lu-Dotatate à visée thérapeutique. La voie intra-artérielle hépatique permet d'obtenir une captation 3,7 fois plus élevée qu'une administration intraveineuse, et donc d'augmenter la dose d'irradiation sans augmenter l'irradiation du tissu sain hépatique et de limiter également l'exposition des reins et de la moelle osseuse. De plus, les traitements administrés par voie intra-

artérielle ont donné des taux de réponses élevés (92,93). Le CHU de Bordeaux a déjà l'expérience de la radiothérapie interne sélective (SIRT) par voie intra-artérielle hépatique avec l'utilisation des microsphères marquées à l'yttrium-90 dans le traitement du carcinome hépatocellulaire et des métastases hépatiques du cancer colorectal.

Enfin plusieurs études de phase I ont montré des résultats satisfaisants lors de traitements par ^{177}Lu -Dotatate avec chimiothérapie concomitante. Les molécules testées en association avec la RIV sont la capécitabine, le témozolomide et l'évérolimus (94–96).

L'approche théranostique est également très intéressante dans le cancer de la prostate résistant à la castration, surexprimant un antigène de membrane spécifique : le PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen). En effet, le ^{68}Ga -PSMA-11 (ligand du PSMA marqué au ^{68}Ga) permet l'imagerie moléculaire diagnostique et le suivi thérapeutique. Le MRP utilisé en thérapie est alors le ^{177}Lu -PSMA-617 (ligand du PSMA marqué au ^{177}Lu) (97,98).

Du fait que les récepteurs peptidiques sont régulièrement surexprimés dans de nombreux cancers, plusieurs MRP sont étudiés dans le but de réaliser de la RIV. Parmi eux, nous pouvons citer les analogues du récepteur de la cholécystokinine-2 (CCK2), récepteur surexprimé dans les cancers du poumon, de l'ovaire et certaines TNE-GEP. Nous pouvons également citer les analogues de la bombésine, de la neurotensine, de la substance P, du neuropeptide Y et du glucagon-like peptide-1.

Conclusion

Pendant longtemps, la médecine nucléaire et la radiopharmacie proposaient des activités majoritairement diagnostiques. Aujourd'hui, notamment avec le développement important de la RIV, ces spécialités proposent de plus en plus d'activités thérapeutiques. Ce développement et l'étude de MRP prometteurs dans de nombreuses indications oncologiques, s'inscrivent dans une démarche d'innovation cherchant à améliorer les traitements disponibles pour lutter contre les pathologies cancéreuses.

Confirmé par l'étude Netter-1, la RIV par ^{177}Lu -Dotatate est une thérapie accessible, efficace, bien tolérée et devenue incontournable dans la prise en charge des TNE intestinales. Le développement de plusieurs MRP à usage diagnostique marqués au ^{68}Ga (isotope récemment accessible dans de plus en plus de centres français) associé au nouvel essor de la RIV, placent ces activités de médecine nucléaire au cœur d'une démarche théranostique très intéressante avec l'utilisation d'une même molécule de ciblage couplé à différents isotopes selon que l'on veut réaliser de l'imagerie diagnostique ou de la thérapie.

Le retour d'expérience du CHU de Bordeaux sur l'utilisation de la RIV par ^{177}Lu -Dotatate est positif. Le nombre de patients pris en charge par cette thérapie nouvelle est en perpétuelle augmentation et les résultats sont très satisfaisants.

Ce travail a permis d'identifier des facteurs de variations de débits de dose des patients après traitement par Lutathera®. Malgré cette identification, le débit de dose reste très difficile à prédire. L'estimation des doses équivalentes reçues par l'entourage du patient a montré que des restrictions de contact étaient nécessaires pour être conforme à la réglementation, que le traitement par ^{177}Lu -Dotatate soit réalisé en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation. Des recommandations de radioprotection ont donc été proposées et sont considérées comme réalisables. La mise en œuvre de ces recommandations permet de limiter la dose reçue par le partenaire du patient à moins de 5 mSv par épisode et à moins de 1 mSv par an pour le reste de son entourage.

Actuellement ce traitement se déroule au cours d'une hospitalisation mais pourrait être réalisé en ambulatoire avec les avantages d'être alors moins anxiogène pour les patients, plus économique pour la société et d'éviter une saturation prochaine des chambres de RIV. Cependant, cela nécessite une validation par les autorités et sa mise en œuvre ne pourra être effective qu'après décision de l'ASN, qui doit se prononcer notamment sur la gestion des urines contaminées.

Annexes

Annexe 1 : Indications de double lecture retenues par le réseau TENpath

Les membres du réseau TENpath sont à la disposition de tout pathologiste souhaitant un avis ou une validation de son diagnostic, quelle que soit l'indication. L'expérience acquise au cours des quatre premières années du réseau permet désormais de restreindre les indications de double lecture, selon le schéma ci-dessous.

La **double lecture** est **indispensable** dans les cas suivants :

1. TNE considérées comme « peu différenciées » (en dehors des localisations primitives de carcinomes à petites cellules thoraciques ou de métastases d'un carcinome neuroendocrine thoracique connu ou vraisemblable), notamment lorsque l'index Ki67 est inférieur à 50%
2. TNE considérées comme « bien différenciées », mais avec un index Ki67 compris entre 20 et 50%
3. Suspicion de tumeur neuroendocrine de phénotype immunohistochimique incomplet
4. Suspicion de carcinome mixte comportant un contingent neuroendocrine

La **double lecture** est **recommandée** dans les cas suivants :

1. TNE de sites rares ou inhabituels
2. TNE de primitif inconnu

En accord avec le pathologiste initial, une **relecture** peut être réalisée à la demande d'un clinicien ou d'un membre du réseau RENATEN, notamment en cas de discordance entre les constatations cliniques, morphologiques et évolutives de la maladie en regard du résultat histologique initial, justifiant un contrôle histologique avant décision thérapeutique.

Annexe 2 : Classifications TNM des TNE digestives selon l'IUCC 2017, d'après Bertero et al. (99)

Classification TNM des TNE du pancréas, 8e édition IUCC 2017	
T. Tumeur endocrine primitive	
Tx	Tumeur non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable
T1	Tumeur limitée au pancréas* < 2 cm
T2	Tumeur limitée au pancréas*, 2 à 4 cm
T3	Tumeur limitée au pancréas* > 4 cm ou envahissant le duodénum ou le cholédoque
T4	Tumeur envahissant les organes adjacents (estomac, rate, côlon, surrénale) ou la paroi des gros vaisseaux (axe cœliaque ou artère mésentérique supérieure)
N. Adénopathie(s) régionale(s)	
Nx	Adénopathie(s) régionale(s) non évaluable(s)
N0	Absence d'adénopathie régionale métastatique
N1	Adénopathie(s) régionale(s) métastatique(s)
M. Métastase(s)	
Mx	Métastase(s) à distance non évaluable(s)
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance :
M1a	métastases hépatiques
M1b	métastase dans au moins un site extra-hépatique (poumon, ovaire, ganglion non régionale, péritoine, os)
M1c	métastases hépatiques et osseuses
* limitée au pancréas : pas d'invasion des organes adjacents ni de la paroi des gros vaisseaux ; l'extension du tissu adipeux péripancréatique n'est plus un critère de la classification TNM.	

Classification TNM des TNE de l'estomac, 8e édition IUCG 2017

T. Tumeur endocrine primitive	
Tx	Tumeur non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable
T1	Tumeur envahissant la lamina propria ou la sous-muqueuse et < 1 cm
T2	Tumeur envahissant la musculature ou > 1 cm
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse
T4	Tumeur envahissant le péritoine ou les organes / structures adjacents
N. Adénopathie(s) régionale(s)	
Nx	Adénopathie(s) régionale(s) non évaluable(s)
N0	Absence d'adénopathie régionale métastatique
N1	Adénopathie(s) régionale(s) métastatique(s)
M. Métastase(s)	
Mx	Métastase(s) à distance non évaluable(s)
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance :
M1a	métastases hépatiques
M1b	métastase dans au moins un site extra-hépatique (poumon, ovaire, ganglion non régionale, péritoine, os)
M1c	métastases hépatiques et osseuses

Classification TNM des TNE de l'ampoule de Vater et du duodénum, 8e édition IUCG 2017

T. Tumeur endocrine primitive	
Tx	Tumeur non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable
T1	Tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse et < 1 cm
T2	Tumeur envahissant la musculature ou > 1 cm (Tumeur duodénale) - Tumeur infiltrant la sous-muqueuse ou la musculature duodénale
T3	Tumeur envahissant le pancréas ou le tissu adipeux péripancréatique
T4	Tumeur envahissant le péritoine ou d'autres organes
N. Adénopathie(s) régionale(s)	
Nx	Adénopathie(s) régionale(s) non évaluable(s)
N0	Absence d'adénopathie régionale métastatique
N1	Adénopathie(s) régionale(s) métastatique(s)
M. Métastase(s)	
Mx	Métastase(s) à distance non évaluable(s)
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance :
M1a	métastases hépatiques
M1b	métastase dans au moins un site extra-hépatique (poumon, ovaire, ganglion non régionale, péritoine, os)
M1c	métastases hépatiques et osseuses

Classification TNM des TNE de l'intestin grêle (jéjunum, iléon), 8e édition IUC 2017

T. Tumeur endocrine primitive	
Tx	Tumeur non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable
T1	Tumeur envahissant la lamina propria ou la sous-muqueuse et < 1 cm
T2	Tumeur envahissant la musculature et > 1 cm
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse (respecte la séreuse)
T4	Tumeur envahissant la séreuse ou d'autres organes / structures adjacents
N. Adénopathie(s) régionale(s)	
Nx	Adénopathie(s) régionale(s) non évaluable(s)
N0	Absence d'adénopathie régionale métastatique
N1	Adénopathie(s) régionale(s) métastatique(s), < 12 ganglions
N2	Masse mésentérique > 2 cm et/ou > 12 ganglions métastatiques, notamment des vaisseaux mésentériques supérieurs
M. Métastase(s)	
Mx	Métastase(s) à distance non évaluable(s)
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance :
M1a	métastases hépatiques
M1b	métastase dans au moins un site extra-hépatique (poumon, ovaire, ganglion non régionale, péritoine, os)
M1c	métastases hépatiques et osseuses

Classification TNM des TNE de l'appendice, 8e édition IUC 2017

T. Tumeur endocrine primitive	
Tx	Tumeur non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable
T1	Tumeur < 2 cm
T2	Tumeur de 2 à 4 cm
T3	Tumeur > 4 cm ou infiltrant la sous-séreuse ou le mésoappendice
T4	Tumeur perforant le péritoine ou infiltrant d'autres organes adjacents (sauf tube adjacent)
N. Adénopathie(s) régionale(s)	
Nx	Adénopathie(s) régionale(s) non évaluable(s)
N0	Absence d'adénopathie régionale métastatique
N1	Adénopathie(s) régionale(s) métastatique(s)
M. Métastase(s)	
Mx	Métastase(s) à distance non évaluable(s)
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance :
M1a	métastases hépatiques
M1b	métastase dans au moins un site extra-hépatique (poumon, ovaire, ganglion non régionale, péritoine, os)
M1c	métastases hépatiques et osseuses

Classification TNM des TNE du côlon et du rectum, 8e édition IUCG 2017**T. Tumeur endocrine primitive**

Tx	Tumeur non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable
T1	Tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse
T1a	< 1 cm
T1b	1 à 2 cm
T2	Tumeur envahissant la musculature ou > 2 cm avec invasion de la muqueuse ou de la sous-muqueuse
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse
T4	Tumeur envahissant le péritoine ou les organes / structures adjacents

N. Adénopathie(s) régionale(s)

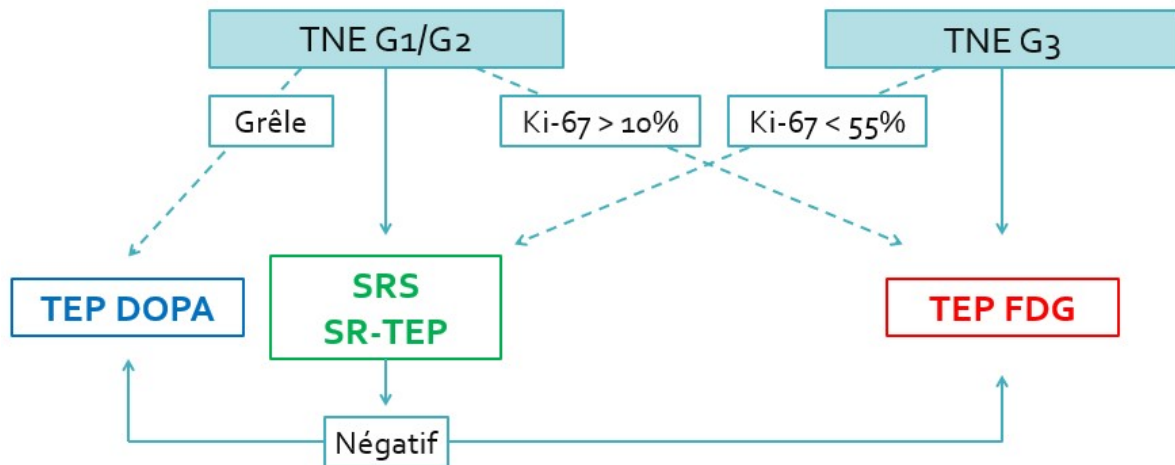
Nx	Adénopathie(s) régionale(s) non évaluable(s)
N0	Absence d'adénopathie régionale métastatique
N1	Adénopathie(s) régionale(s) métastatique(s)

M. Métastase(s)

Mx	Métastase(s) à distance non évaluable(s)
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance :
M1a	métastases hépatiques
M1b	métastase dans au moins un site extra-hépatique (poumon, ovaire, ganglion non régionale, péritoine, os)
M1c	métastases hépatiques et osseuses

Annexe 3 : Imagerie moléculaire à adopter en fonction des caractéristiques de la TNE-GEP, d'après P.Schwartz

POINTS-CLÉS



SRS = Imagerie TEMP des récepteurs de la somatostatine (^{111}In -DTPA-Octréotide, Octreoscan®)

SR-TEP = Imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine (^{68}Ga -DOTA-Edotrétotide, ^{68}Ga -Dotatoc, Somakit-Toc®).

Annexe 4 : Résultats de l'étude ERASMUS, d'après Brabander et al. (59)

Meilleure réponse, TRO et DdR observés dans l'étude Erasmus de phase I/II chez des patients néerlandais souffrant de TNE-GEP et bronchiques, (JAC, N=360) ¹

Type de tumeurs	N	RC		RP		MS		TRO				DdR (mois)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	95 %	IC	Médiane	95 %	IC
Tous*	360	11	3 %	151	42 %	183	51 %	162	45 %	40 %	50 %	16,3	12,2	17,8
Bronchique	19	0	0 %	7	37 %	11	58 %	7	37 %	16 %	62 %	23,9	1,7	30,0
Pancréatique	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 %	69 %	16,3	12,1	21,8
Intestin antérieur**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 %	85 %	22,3	0,0	38,0
Intestin moyen	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 %	41 %	15,3	10,5	17,7
Intestin postérieur	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 %	75 %	17,8	6,2	29,9

RC: Réponses Complètes RP: Réponses Partielles; MS: Maladie Stable; TRO: Taux de Réponse Objective (RC+RP); DdR: Durée de Réponse

*Inclut les parties antérieure, moyenne et postérieure du tube digestif

**TNE du tube digestif antérieur autres que bronchiques et pancréatiques

SSP et SG observées dans l'étude Erasmus de phase I/II chez des patients néerlandais souffrant de TNE-GEP et bronchiques, (JAC, N=360) ¹

	N	SSP Temps (mois)			SG Temps (mois)		
		Médiane	95 %	IC	Médiane	95 %	IC
Tous*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronchique	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pancréatique	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Intestin antérieur**	12	43,9	10,9			21,3	
Intestin moyen	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Intestin postérieur	13	29,4	18,9	35,0			

SSP: Survie Sans Progression; SG: Survie Globale

*Inclut les parties antérieure, moyenne et postérieure du tube digestif

**TNE du tube digestif antérieur autres que bronchiques et pancréatiques

Décès reportés dans l'étude Erasmus (population néerlandaise) par type de tumeur– Population d'analyse de tolérance, (N=811)

Type de tumeur	N	Nombre total de décès enregistrés n (%)
Tout type	811	397 (48,95 %)
TNE-GEP	559	266 (47,58 %)
TNE bronchique	39	16 (41,03 %)
TNE pancréatique	198	86 (43,43 %)
TNE du tube digestif antérieur *	18	3 (16,67 %)
TNE de l'intestin moyen	278	157 (56,47 %)
TNE de l'intestin postérieur	26	4 (15,38 %)
TNE d'origine inconnue	138	67 (48,55 %)
Autres TNE et non TNE	45	34 (75,56 %)
Parangliome	29	6 (20,69 %)
Carcinome thyroïdien	37	24 (64,86 %)
Type de tumeur non enregistré	3	0 (0 %)

* Tube digestif antérieur sauf TNE pancréatiques et bronchiques

Lien des décès au traitement de l'étude – Population néerlandaise d'analyse de tolérance, (N=811)

Dose	Non liés n (%)	Peu probablement n (%)	Possiblement liés n (%)	Probablement liés n (%)	Non analysable n (%)	Total n (%)
Toutes les doses (n = 811)	349 (43 %)	2 (0,2 %)	6 (0,7 %)	13 (1,6 %)	29 (3,6 %)	399 (49,2 %)
Dose < 29 600 MBq (n = 325)	151 (46,5 %)	1 (0,3 %)	5 (1,5 %)	4 (1,2 %)	18 (5,5 %)	179 (55,1 %)
Dose ≥ 29 600 MBq (n = 486)	198 (40,37 %)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)	9 (1,9 %)	11 (2,3 %)	220 (45,3 %)

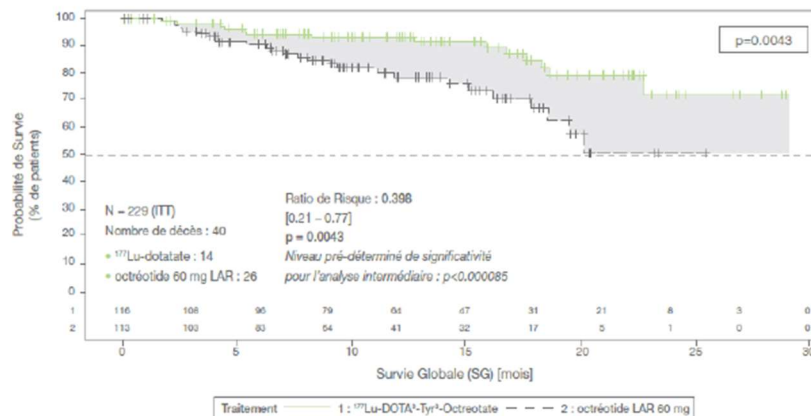
Annexe 5 : Résultats de l'étude NETTER 1, d'après Strosberg et al. (60)

Critère secondaire : Taux de Réponse de la Tumeur ¹⁶

	¹⁷⁷ Lu-dotatate (n = 101)	Octréotide LAR 60 mg (n = 100)
Réponse complète (n)	1	0
Réponse partielle (n)	17	3
Taux de réponse objective (TRO) (**)	18%	3%
Intervalle de confiance (95 %)	10% - 25%	0% - 6%
Significativité statistique	p < 0.001	

Jusqu'alors, les essais cliniques randomisés de grande ampleur étudiant l'intérêt d'autres thérapies systémiques pour cette population de patients avaient mis en évidence des taux de réponse objective inférieurs à 5 %. NETTER-1 est le premier essai clinique qui a permis d'obtenir un taux de réponse de 18 % pour le groupe ¹⁷⁷Lu-dotatate (vs 3 % pour le groupe Octréotide LAR 60 mg). ¹⁶

Critère secondaire : Survie Globale (analyse intermédiaire au 24 Juillet 2015)



L'analyse intermédiaire prédéfinie montre une tendance à l'amélioration de la Survie Globale dans le bras ¹⁷⁷Lu-dotatate par rapport au bras d'Octréotide double dose (60 mg LAR).

Sécurité et Tolérance

n=221

	¹⁷⁷ Lu-dotatate (n=111)	Octréotide LAR 60 mg (n=110)	P
Tout effet secondaire	106 (95 %)	95 (86 %)	0.02
Relatif au traitement	95 (86 %)	34 (31 %)	<0.001
Effet indésirable grave	29 (26 %)	26 (24 %)	0.76
Relatif au traitement	10 (9 %)	1 (1 %)	0.01
Sortie de l'essai due aux effets indésirables	7 (6 %)	10 (9 %)	0.46
Relatifs au traitement	5 (5 %)	0 (0 %)	0.06

Les effets indésirables apparus après le début du traitement et ayant conduit à une sortie prématurée de l'étude ont concerné 7 patients (6 %) dans le groupe du ¹⁷⁷Lu-dotatate et 10 patients (9 %) dans le groupe témoin.

Tolérance

Effets indésirables (population soumise à l'évaluation de tolérance).*

Événement	Groupe ¹⁷⁷ Lu-dotatate (n = 111)		Groupe contrôle (n = 110)		Valeur de p
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4	
<i>Nombre de patients (%)</i>					
Nausées	65 (59)	4 (4)	13 (12)	2 (2)	< 0.001
Vomissements	52 (47)	8 (7)	11 (10)	1 (1)	< 0.001
Distension abdominale	14 (13)	0	15 (14)	0	0.84
Fatigue / Asthénie	44 (40)	2 (2)	28 (25)	2 (2)	0.03
Oedèmes périphériques	16 (14)	0	8 (7)	0	0.13
Thrombocytopénie	28 (25)	2 (2)	1 (1)	0	< 0.001
Anémie	16 (14)	0	6 (5)	0	0.04
Lymphopénie	20 (18)	10 (9)	2 (2)	0	< 0.001
Leucopénie	11 (10)	1 (1)	1 (1)	0	0.005
Neutropénie	6 (5)	1 (1)	1 (1)	0	0.12
Affections musculo-squelettiques	32 (29)	2 (2)	22 (20)	1 (1)	0.16
Diminution de l'appétit	20 (18)	0	9 (8)	3 (3)	0.04
Maux de tête	18 (16)	0	5 (5)	0	0.007
Vertiges	12 (11)	0	6 (5)	0	0.22
Flushes	14 (13)	1 (1)	10 (9)	0	0.52
Alopécie	12 (11)	0	2 (2)	0	0.01
Lymphopénie	29 (26)	3 (3)	21 (19)	2 (2)	1.00
Toux	12 (11)	0	6 (5)	0	0.22

Les effets indésirables mentionnés sont ceux qui ont été rapportés chez 10 % des patients du bras ¹⁷⁷Lu-dotatate, à l'exception des cas de neutropénies, qui ont été rapportés dans moins de 10 % des patients du bras ¹⁷⁷Lu-dotatate.

Annexe 6 : Critères d'interruption définitive du traitement par Lutathera®, *d'après RCP Lutathera® (56)*

Arrêter les administrations de Lutathera chez les patients qui ont présenté ou sont à risque de présenter les affections suivantes pendant le traitement :

Insuffisance cardiaque sévère (définie comme étant de grade III ou IV de la classification NYHA)

Grossesse

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients de ce médicament

Si des réactions indésirables spécifiques persistent ou réapparaissent, comme l'hématotoxicité retardée de grade 3 4 (G3 G4) (voir Tableau 5).

Annexe 7 : Critères d'arrêt temporaire du traitement par Lutathera®, d'après RCP Lutathera®

(56)

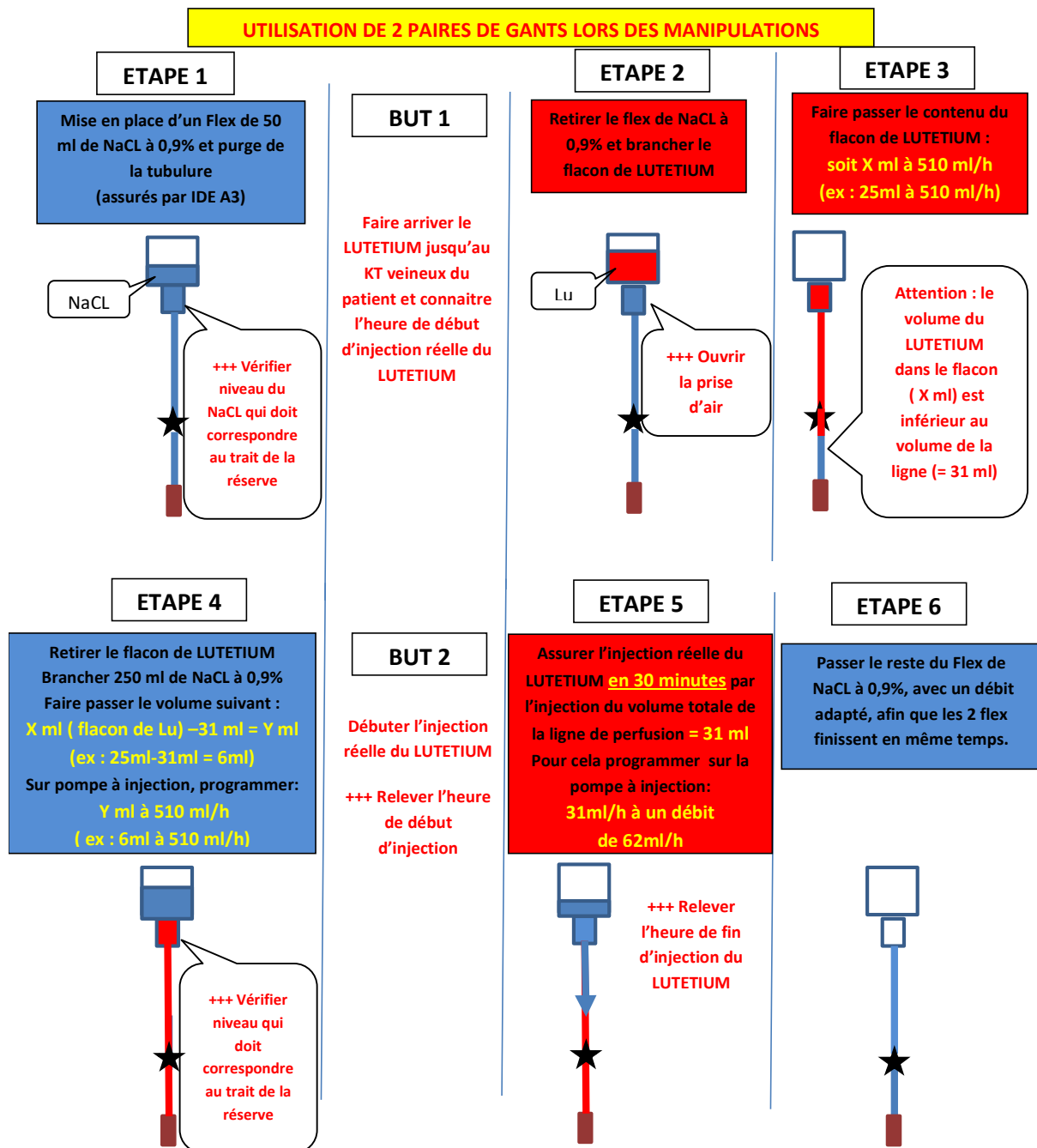
Arrêter temporairement le traitement par Lutathera dans les conditions suivantes :	
Critère	Action
Apparition d'une pathologie intercurrente (p.ex. infections urinaires) qui, selon l'avis du médecin, pourrait augmenter les risques associés à l'administration de Lutathera.	Suspendre le traitement jusqu'à résolution ou stabilisation de la pathologie. Le traitement peut être repris dès résolution ou stabilisation.
Opération chirurgicale majeure	Attendre 12 semaines après la date de l'opération pour administrer Lutathera
Réactions indésirables majeures ou certaines réactions indésirables spécifiques à Lutathera	Voir Tableau 5

Annexe 8 : Lutathera® : indications des modifications de traitement, *d'après RCP*

Lutathera® (56)

Ajuster la posologie de Lutathera pour les réactions indésirables :	
Réactions indésirables sévères Critère de toxicité modifiant la dose (TMD)	Action
Thrombocytopénie de grade 2 ou supérieur (CTCAE)**.	1. Suspendre le traitement. 2. Surveiller les paramètres biologiques toutes les 2 semaines avec traitement approprié si nécessaire. En cas d'insuffisance rénale, une bonne hydratation est recommandée sauf contre-indication.
Toute toxicité hématologique de grade 3 ou supérieure au grade 3 (CTCAE)**, sauf la lymphopénie.	
Toxicité rénale définie par une clairance estimée de la créatinine < 40 mL/min, ou une augmentation de 40 % de la concentration sérique de créatinine par rapport à la valeur initiale avec diminution d'environ 40 % de la clairance de la créatinine par rapport à la valeur initiale.	a. Si la toxicité observée persiste au-delà de 16 semaines après la dernière perfusion, le traitement par Lutathera doit être arrêté définitivement. b. Si la toxicité observée se résout dans les 16 semaines qui suivent la dernière perfusion, il est possible de continuer le traitement par Lutathera en perfusant la moitié de la dose (3 700 MBq)*.
Toxicité hépatique définie par soit : <ul style="list-style-type: none">• bilirubinémie > 3 fois la limite supérieure de la normale,• ou hypoalbuminémie < 30 g/L avec diminution du taux de prothrombine < 70 %.	3. Si la demi-dose est bien tolérée (c. à d. que la TMD ne réapparaît pas), la ou les administrations suivantes du traitement peuvent être poursuivies avec la dose complète (c.-à-d. 7 400 MBq). Mais, si la TMD réapparaît après le traitement avec une demi-dose, le traitement par Lutathera doit être définitivement arrêté.
Toute autre toxicité** de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE potentiellement liée à Lutathera.	

Annexe 9 : Modalités d'administration du Lutathera®



Bibliographie

1. Dubois A. Physique atomique et nucléaire. DES de Médecine Nucléaire, DESC de Radiopharmacie; 2019 janv 15.
2. Gérard Galy, Marc Fraysse. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques. TEC & DOC. Lavoisier; 2012.
3. De la Vaissière.C, Laberrigue-Frolow.J, Sacquin.Y, Audi.G, Dran.J, Perrot.F, Roudeau.S, Lefèvre.F, Angélique.F, Mahboub.A, Husson.J, Arbor.N, De Oliveira.F. Radioactivite : Le noyau atomique [Internet]. 2001. Disponible sur: <http://www.laradioactivite.com/site/pages/NoyauAtomique.htm>
4. Belazreg S, Perdrisot R, Bounaud JY. Biophysique - Cours, exercices, annales et QCM corrigés. Ediscience; 2013.
5. F.Giammarile, C.Scheiber, A.Crut, C.Pailler-Mattei. UE 3a–Organisation des appareils et systèmes : Bases physiques des méthodes d’exploration. Elsevier Masson. 2010.
6. Vivier A. Interactions rayonnements-matière, applications pratiques. DES de Médecine Nucléaire, DESC de Radiopharmacie; 2017 janv.
7. Pouget JP. Radiobiologie et radiopathologie appliquées à la médecine nucléaire. DES de Médecine Nucléaire, DESC de Radiopharmacie; 2019 janv 24.
8. LOI n° 2006-686 du 13 juin 2006 relative à la transparence et à la sécurité en matière nucléaire. 2006-686 juin 13, 2006.
9. Bruchet H. Principe de radioprotection - réglementation. DES de Médecine Nucléaire, DESC de Radiopharmacie; 2019 janv 21.
10. Autorité de sûreté nucléaire [Internet]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/>
11. Roué A. Radioprotection des personnes exposées à des fins médicales. DES de Médecine Nucléaire, DESC de Radiopharmacie; 2019 janv 21.

12. Décret n° 2018-437 du 4 juin 2018 relatif à la protection des travailleurs contre les risques dus aux rayonnements ionisants. 2018-437 juin 4, 2018.
13. Décret n° 2018-434 du 4 juin 2018 portant diverses dispositions en matière nucléaire. 2018-434 juin 4, 2018.
14. Rayonnements ionisants. Réglementation et démarche de prévention - Risques - INRS [Internet]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/risques/rayonnements-ionisants/reglementation.html>
15. Université Libre de Bruxelles. Notions de base de radioprotection. 2007.
16. De la Vaissière.C, Laberrigue-Frolow.J, Sacquin.Y, Audi.G, Dran.J, Perrot.F, Roudeau.S, Lefèvre.F, Angélique.F, Mahboub.A, Husson.J, Arbor.N, De Oliveira.F. Radioactivité : Imagerie Nucleaire [Internet]. Disponible sur: <http://www.laradioactivite.com/site/pages/lesexamensscintigraphiques.htm>
17. Zimmermann R. La médecine nucléaire : la radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie. EDP Science; 2006.
18. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Avis - 177 Lutecium oxodotrétotide. 2018.
19. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation n°2007/7. 2008.
20. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
21. Cadiot G, Baudin DE, Coriat PR, Couvelard PA, de Mestier DL, Dromain PC, et al. Chapitre 11 : Tumeurs neuro-endocrines. In: Thésaurus National de Cancérologie Digestive. 2017.
22. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch Int J Pathol.* 1995;425(6):547-60.

23. Baudin E, Ducreux M. Tumeurs endocrines thoraciques et digestives. Springer Science & Business Media; 2008. 305 p.
24. Kianmanesh R, O'Toole D, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Traitement chirurgical des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques. *J Chir (Paris)*. 1 mai 2005;142(3):132-49.
25. Paul Schwartz. Évaluation de l'apport diagnostique de la TEP-TDM au 68Ga-DOTA-TOC comparée à la scintigraphie monophotonique des récepteurs de la somatostatine dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 1. *Médecine humaine et pathologie*. 2015. <dumas-01236316>.
26. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 1 oct 2017;3(10):1335-42.
27. Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C. Epidemiology of digestive neuroendocrine tumors with focus on French data. 2013;20:7.
28. Institut Gustave Roussy. Les tumeurs neuro-endocrines - infos patients [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/tumeurs-neuro-endocrines-2017.pdf>
29. Scoazec J-Y, Couvelard A, Réseau TENpath. [Classification of pancreatic neuroendocrine tumours: Changes made in the 2017 WHO classification of tumours of endocrine organs and perspectives for the future]. *Ann Pathol*. déc 2017;37(6):444-56.
30. GTE - Groupes d'étude des tumeurs endocrines [Internet]. [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: http://tenpath.org/index.php?section=article&id_article=264
31. Klöppel G, Klimstra DS, Hruban RH, Adsay V, Capella C, Couvelard A, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Update on the New World Health Organization Classification. *AJSP Rev Rep*. oct 2017;22(5):233.
32. d'Herbomez M, Gouze V. La chromogranine A: un marqueur des tumeurs neuroendocrines. *Ann Biol Clin (Paris)*. 25 nov 2002;60(6):641-6.

33. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):201-11.
34. Sundin A, Vullierme M-P, Kaltsas G, Plöckinger U, Mallorca Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):167-83.
35. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157-76.
36. Hankus J, Tomaszewska R. Neuroendocrine neoplasms and somatostatin receptor subtypes expression. *Nucl Med Rev*. 2016;19(2):111-7.
37. NUCLÉIDE-LARA on the web (2018) [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.nucleide.org/Laraweb/index.php>
38. Résumé des caractéristiques du produit - OCTREOSCAN, poudre et solution pour injection - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62889478&typedoc=R#RcpProp Pharmacocinetique>
39. Résumé des caractéristiques du produit - SOMAKIT TOC.
40. Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med*. mars 2000;27(3):273-82.
41. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Avis - SOMAKIT TOC. 2017.
42. Abgral R, Leboulleux S, Déandreis D, Aupérin A, Lumbroso J, Dromain C, et al. Performance of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin

- receptor scintigraphy for high Ki67 ($\geq 10\%$) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2011;96(3):665-71.
43. Panagiotidis E, Bomanji J. Role of 18F-fluorodeoxyglucose PET in the study of neuroendocrine tumors. *PET Clin.* janv 2014;9(1):43-55.
 44. Baumann T, Rottenburger C, Nicolas G, Wild D. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) - Imaging and staging. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* janv 2016;30(1):45-57.
 45. Becherer A, Szabó M, Karanikas G, Wunderbaldinger P, Angelberger P, Raderer M, et al. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with (18)F-FDOPA PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* juill 2004;45(7):1161-7.
 46. Jager PL, Chirakal R, Marriott CJ, Brouwers AH, Koopmans KP, Gulenchyn KY. 6-L-18F-fluorodihydroxyphenylalanine PET in neuroendocrine tumors: basic aspects and emerging clinical applications. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* avr 2008;49(4):573-86.
 47. Kaltsas G, Caplin M, Davies P, Ferone D, Garcia-Carbonero R, Grozinsky-Glasberg S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):245-54.
 48. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):172-85.
 49. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufié P, Aparicio T, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer.* déc 1999;81(8):1351-5.
 50. Ben Reguiga M. Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) aux analogues raduimarqués de la somatostatine : radiopharmaceutiques, radioprotection et aspects pratiques. [Internet]. 2016 oct 1 [cité 8 juill 2019].

51. Ly P. Perspectives en thérapie nucléaire : le Lutetium 177 [Internet]. Disponible sur: https://www.anaimen.fr/posters/showposter/poster_id:106/ANAIMEN:Perspectives%20en%20Th%C3%A9rapie%20nucl%C3%A9aire%20%3A%20Lutetium%20177
52. LNHB, CEA. Table de radionucléides : 177Lu [Internet]. 2004. Disponible sur: http://www.lnhb.fr/nuclides/Lu-177_tables.pdf
53. Banerjee S, Pillai MRA, Knapp FF (Russ). Lutetium-177 Therapeutic Radiopharmaceuticals: Linking Chemistry, Radiochemistry, and Practical Applications. *Chem Rev*. 22 avr 2015;115(8):2934-74.
54. Dash A, Pillai MRA, Knapp FF. Production of 177Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nucl Med Mol Imaging*. juin 2015;49(2):85-107.
55. Hermanne A, Takacs S, Goldberg MB, Lavie E, Shubin YuN, Kovalev S. Deuteron-induced reactions on Yb: Measured cross sections and rationale for production pathways of carrier-free, medically relevant radionuclides. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B Beam Interact Mater At*. 1 juin 2006;247(2):223-31.
56. Résumé des caractéristiques du produit - LUTATHERA [Internet]. 2017. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170926138665/anx_138665_fr.pdf
57. Breeman WAP, Chan HS, de Zanger RMS, Konijnenberg MK, de Blois E. Overview of Development and Formulation of ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE for PRRT. *Curr Radiopharm*. 2016;9(1):8-18.
58. Breeman WAP, De Jong M, Visser TJ, Erion JL, Krenning EP. Optimising conditions for radiolabelling of DOTA-peptides with ⁹⁰Y, ¹¹¹In and ¹⁷⁷Lu at high specific activities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2003;30(6):917-20.
59. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 août 2017;23(16):4617-24.

60. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 12 2017;376(2):125-35.
61. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations : Lutathera. 2017.
62. Ministère des solidarités et de la santé. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.
63. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 29 juillet 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.
64. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 29 juillet 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.
65. Advanced Accelerator Applications. Introduction au Lutathera. 2018.
66. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1 févr 2016;30(1):179-91.
67. Levart D, Kalogianni E, Corcoran B, Mulholland N, Vivian G. Radiation precautions for inpatient and outpatient ¹⁷⁷Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *EJNMMI Phys.* 25 avr 2019;6(1):7.
68. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O'Dorisio MS, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mai 2013;40(5):800-16.
69. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* janv 2009;45(2):228-47.

70. Kam BLR, Teunissen JJM, Krenning EP, de Herder WW, Khan S, van Vliet EI, et al. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 févr 2012;39(1):103-12.
71. Strosberg J. 177 Lutetium-Dotatate delays decline in quality of life in patients with midgut neuroendocrine tumors. *Oncotarget*. 30 juill 2018;9(69):33059-33059.
72. Teunissen JJM, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Quality of Life in Patients With Gastroenteropancreatic Tumors Treated With [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Clin Oncol*. 1 juill 2004;22(13):2724-9.
73. Directive 2013/59/Euratom du 5 décembre 2013 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire contre les dangers résultant de l'exposition aux rayonnements ionisants.
74. Code de la santé publique - Article R1333-12. Code de la santé publique.
75. ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP*. 2007;37(2-4):1-332.
76. Commission Européenne. Radioprotection 97 : Radioprotection à la suite d'une thérapie à l'iode 131. 1999.
77. HERCA : Heads of the European Radiological protection Competent Authorities. 131I therapy : patient release criteria. 2010.
78. Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. Fiche IRSN : Iode 131. 2009.
79. Barrington SF, Kettle AG, O'Doherty MJ, Wells CP, Somer EJ, Coakley AJ. Radiation dose rates from patients receiving iodine-131 therapy for carcinoma of the thyroid. *Eur J Nucl Med*. févr 1996;23(2):123-30.
80. Cormack J, Shearer J. Calculation of radiation exposures from patients to whom radioactive materials have been administered. *Phys Med Biol*. mars 1998;43(3):501-16.
81. Jamar F, Barone R, Mathieu I, Walrand S, Labar D, Carlier P, et al. 86Y-DOTA0)-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)--a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and

- renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2003;30(4):510-8.
82. Barone R, Pauwels S, De Camps J, Krenning EP, Kvols LK, Smith MC, et al. Metabolic effects of amino acid solutions infused for renal protection during therapy with radiolabelled somatostatin analogues. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. sept 2004;19(9):2275-81.
83. Fitschen J, Knoop BO, Behrendt R, Knapp WH, Geworski L. [External radiation exposure and effective half-life in Lu-177-Dota-Tate therapy]. *Z Med Phys*. déc 2011;21(4):266-73.
84. Wehrmann C, Senfleben S, Zachert C, Müller D, Baum RP. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu DOTA-TATE and ¹⁷⁷Lu DOTA-NOC. *Cancer Biother Radiopharm*. juin 2007;22(3):406-16.
85. Abuqbeith M, Demir M, Uslu-Beşli L, Yeyin N, Sönmezoğlu K. Blood clearance and occupational exposure for ¹⁷⁷Lu-DOTATATE compared to ¹⁷⁷Lu-PSMA radionuclide therapy. *Radiat Environ Biophys*. 2018;57(1):55-61.
86. Gardin I. Recommandations en radiothérapie métabolique vis à vis de la radioprotection des populations. *Médecine Nucl - Imag Fonct Métabolique*. 2002;26(5).
87. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Konijnenberg MW, Srinivasan A, Erion JL, et al. [¹⁷⁷Lu-DOTAOTyr³]octreotate: comparison with [¹¹¹In-DTPA^o]octreotide in patients. *Eur J Nucl Med*. sept 2001;28(9):1319-25.
88. Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of ¹⁷⁷Lu-OPSC001 in NETs - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 17 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02592707>
89. Dalm SU, Nonnekens J, Doeswijk GN, de Blois E, van Gent DC, Konijnenberg MW, et al. Comparison of the Therapeutic Response to Treatment with a ¹⁷⁷Lu-Labeled Somatostatin Receptor Agonist and Antagonist in Preclinical Models. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. févr 2016;57(2):260-5.

90. Ginj M, Zhang H, Waser B, Cescato R, Wild D, Wang X, et al. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 31 oct 2006;103(44):16436-41.
91. Wild D, Fani M, Fischer R, Del Pozzo L, Kaul F, Krebs S, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. août 2014;55(8):1248-52.
92. Kratochwil C, Giesel FL, López-Benítez R, Schimpfky N, Kunze K, Eisenhut M, et al. Intraindividual comparison of selective arterial versus venous ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 mai 2010;16(10):2899-905.
93. Kratochwil C, López-Benítez R, Mier W, Haufe S, Isermann B, Kauczor H-U, et al. Hepatic arterial infusion enhances DOTATOC radiopeptide therapy in patients with neuroendocrine liver metastases. *Endocr Relat Cancer*. oct 2011;18(5):595-602.
94. Claringbold PG, Price RA, Turner JH. Phase I-II study of radiopeptide ¹⁷⁷Lu-octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. nov 2012;27(9):561-9.
95. Claringbold PG, Turner JH. NeuroEndocrine Tumor Therapy with Lutetium-177-octreotate and Everolimus (NETTLE): A Phase I Study. *Cancer Biother Radiopharm*. août 2015;30(6):261-9.
96. Thakral P, Sen I, Pant V, Gupta SK, Dureja S, Kumari J, et al. Dosimetric analysis of patients with gastro entero pancreatic neuroendocrine tumors (NETs) treated with PRCRT (peptide receptor chemo radionuclide therapy) using Lu-177 DOTATATE and capecitabine/temozolomide (CAP/TEM). *Br J Radiol*. nov 2018;91(1091):20170172.
97. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, et al. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. janv 2017;58(1):85-90.

98. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ¹⁷⁷Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* août 2016;57(8):1170-6.
99. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch Int J Pathol.* avr 2018;472(4):519-31.

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens 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.