



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°7

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
présentée et soutenue publiquement le **31 janvier 2023**

par

Mme ISSAD Sellia
Née le 21/12/1997
à Tizi – Ouzou (Algérie)

Comparaison de deux méthodes d'injection d'un médicament radiopharmaceutique : le Lutathera

JURY

Président.e du jury : M. Luc ZIMMER
Directrice de thèse : Mme Claire BOLOT
Tutrice pédagogique : Mme Elise LEVIGOUREUX
Autre membre du jury : M. Younes FEKIR

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président	Frédéric FLEURY
• Président du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Petru MIRONESCU
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Céline BROCHIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Claude DUSSART
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Faculté des Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences (Biologie, Biochimie)	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle. DANIEL

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
 Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU-HDR)
 Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH -HDR)
 Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
 Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
 Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
 Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

- **SANTE PUBLIQUE**
 Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
 Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
 Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
 Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)
 Madame Amanda GARRIDO (MCU)
 Madame Christelle MARMINON (MCU)
 Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
 Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
 Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
 Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
 Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
 Monsieur François HALLE (MCU)
 Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
 Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
 Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
 Madame Isabelle KERZAON (MCU)
 Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
 Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
 Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
 Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
 Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
 Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
 Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
 Madame Delphine HOEGY (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
 - Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
 - Madame Léa PAYEN (PU-PH)
 - Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**
 - Monsieur Christian BARRES (PR)
 - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
 - Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
 - Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
 - Monsieur Michel TOD (PU-PH)
 - Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
 - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
 - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
 - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
 - Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
 - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
 - Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame levgeniia CHICHEROVA (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
 - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
 - Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
 - Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
 - Monsieur David GONCALVES (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 - Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
 - Madame Sarah HUET (MCU-PH)
 - Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
 - Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
 - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
 - Madame Florence MORFIN (PU-PH)
 - Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
 - Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
 - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
 - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
 - Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
 - Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, Madame Claire Bolot, pour le sujet passionnant que vous m'avez confié, à l'accompagnement et vos conseils pour la réalisation de cette étude, ainsi que pour votre disponibilité et votre ambition concernant ce sujet.

Au président de mon jury de thèse, Monsieur Luc Zimmer pour avoir accepté d'être le président de mon jury ainsi que pour l'intérêt porté à mon travail.

A ma tutrice pédagogique, Madame Élise Levigoureux, pour son accompagnement ses conseils tout au long de mon stage 5-AHU, et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Au docteur en pharmacie, Younes Fekir, pour l'honneur qu'il me fait de faire partie de mon jury de thèse.

A mes parents, pour m'avoir soutenue tout au long de ces 7 années d'études, pour m'avoir fait confiance et permis de faire mes études en pharmacie, à plus de 1000 km de vous, pour m'avoir transmis l'amour de votre métier. Je vous remercie tous les deux pour tous les sacrifices que vous avez réalisés pour mes études.

A mon fiancé, Adame, pour ton soutien, ainsi que pour m'avoir donné la force de concrétiser mes projets, pour ta présence à mes côtés lors des pires et des meilleurs moments.

A l'ensemble de mes amis, pour leur soutien, et pour tous les moments passés ensemble.

A mes anciens collègues de la pharmacie Grand Parilly, pour tous les bons moments passés ensemble, pour toutes les connaissances que j'ai pu intégrer grâce à vous, ainsi que de m'avoir soutenue au cours de ces deux ans passés à vos côtés

A mes co-externes du GHE, pour votre soutien, votre sympathie, pour tous ces moments agréables passés avec vous.

Aux préparatrices de la radiopharmacie du GHE, aux infirmiers du service de médecine nucléaire, pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées, pour votre gentillesse et votre patience

(notamment à la suite de mes multiples radiocontaminations), vous m'avez été d'une très grande aide pour ce travail.

SOMMAIRE

Table des matières

T H E S E	1
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES ABRÉVIATIONS	15
INTRODUCTION.....	16
1. Notions de base concernant la radioactivité.....	17
1.1. Composition d'un atome.....	17
1.1.1. Le noyau atomique	17
1.1.2. Représentation symbolique d'un nucléide	17
1.2. La radioactivité	18
1.2.1. Définition de la radioactivité.....	18
1.2.2. Les différents types de rayonnements.....	18
1.3. Définitions des grandeurs	21
1.3.1. L'activité.....	21
1.3.2. La période radioactive T.....	22
1.3.3. La dose absorbée D.....	22
1.3.4. Le débit de dose absorbé.....	22
1.3.5. La dose équivalente H.....	22
1.3.6. Débit de dose équivalente	23
1.3.7. La dose efficace E.....	23
1.4. La radioprotection	24
1.4.1. Les principes fondamentaux de la radioprotection	25
1.4.2. Les différents types d'exposition	25
1.4.3. Effets des rayonnements ionisants sur les cellules.....	26
1.5. Quelques autres définitions	27
1.5.1. La classification des travailleurs en radiopharmacie :.....	27
1.5.2. Le dosimètre passif	27
1.5.3. Le dosimètre actif	28
1.5.4. Le compteur Geiger Müller.....	28
1.5.5. Les médicaments radiopharmaceutiques	29
1.5.6. Une trousse radiopharmaceutique.....	29
1.5.7. Un générateur.....	29
2. La radiothérapie interne vectorisée (RIV)	30
2.1. Les vecteurs	31
2.2. Les chélateurs	31
3. Les tumeurs neuroendocrines (TNE).....	32
3.1. Le système neuroendocrinien	32
3.2. La somatostatine	34
3.3. Définition des tumeurs neuro-endocrines	36
3.4. Les manifestations cliniques	37

3.5. Symptômes.....	37
3.5.1. Syndrome carcinoïde :	37
3.5.2. Symptômes liés aux hormones :	37
3.6. Diagnostic des TNE.....	38
3.6.1. Imagerie des récepteurs à la somatostatine SSTR	38
3.6.2. La TEP au ¹⁸ FDG :.....	42
3.6.3. Diagnostic anatomopathologique.....	42
3.6.4. Exploration biologique	44
3.7. La prise en charge thérapeutique des TNE.....	45
3.7.1. La chirurgie :.....	45
3.7.2. Les biothérapies	46
3.7.3. La chimiothérapie	48
3.7.4. Les thérapies ciblées	49
4. Le Lutathera (lutécium (177 Lu) oxodotreotide).....	50
4.1. Indication du Lutathera :.....	51
4.2. Administration du Lutathera.....	51
4.2.1. La solution d'acides aminés	51
4.2.2. Administration du MRP.....	52
4.2.3. Suivi du traitement	52
4.3. Conditionnement.....	52
4.4. Liste des excipients	53
4.5. Caractéristiques physico-chimiques du Lutathera.....	53
4.6. Production du lutécium 177	54
4.6.1. Les voies de production du Lutathera.....	54
4.6.2. Contrôle qualité du ¹⁷⁷ Lu.....	55
4.6.3. Radiomarquage	55
4.7. Pharmacologie du Lutathera :	56
4.7.1. Absorption	56
4.7.2. Distribution	56
4.7.3. Métabolisme	57
4.7.4. Élimination	57
4.8. Efficacité du Lutathera dans le traitement des TNE GEP	57
4.8.1. Etude ERASMUS phase I/II	57
4.8.2. L'étude Netter, Phase III	60
4.9. Volet économique :.....	63
4.10. Effets indésirables :.....	65
4.11. Arrêt du traitement :.....	65
4.12. Post thérapie au Lutathera :.....	66
5. Comparaison des deux méthodes d'injection du Lutathera au sein du GHE :.....	67
5.1. Objectifs de l'étude.....	67
5.2. Méthodologie	67
5.2.1. Les méthodes d'injection utilisées.....	67
5.2.2. Les mesures de débits.....	72
5.3. Analyse statistique.....	74
5.3.1. Débits de dose au cours du temps de l'ambiance de la chambre.....	74
5.3.2. Débits de dose au contact du flacon.....	75
5.3.3. Débits de dose à 1m du flacon.....	77

5.3.4. Cas patients :.....	78
5.4. Discussion des résultats	81
5.5. Conclusion de l'étude.....	84
6. Conclusion générale	85
7. Annexes :.....	88
7.1. Annexe 1 : Classification des TNE	88
7.2. Annexe 2 : La prise en charge thérapeutique des TNE (Synthèse)	89
7.3. Annexe 3 : Résultats des mesures de débits de dose des patients avec les trois types de mesures en gravité et en pompe	89
7.4. Annexe 4 : Ratio des activités résiduelles des flacons de Lutathera sur les activités initiales ..	91
7.5. Annexe 5 : Cas patients	92
8. Bibliographie.....	94

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Facteurs de pondération radiologique des rayonnements	23
Tableau 2 : Facteurs de pondération tissulaire des tissus et organes.....	24
Tableau 3 : Les différents types d'hormones.....	34
Tableau 4 : Classification des TNE en fonction du grade tumoral (31).....	43
Tableau 5 : Prise en charge chirurgicale en fonction du type de tumeur (20)(31)(45)	46
Tableau 6 : Récapitulatif des caractéristiques des analogues de la somatostatine (51)(52)	47
Tableau 7 : Composition du Lysakare	51
Tableau 8 : Les types d'effets secondaires de grade 3 et 4 observés lors de l'étude ERASMUS (70)	59
Tableau 9 : Détails de l'analyse des coûts	64

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation du noyau (4).....	17
Figure 2 : Les différents types d'interaction du rayonnement γ avec la matière	21
Figure 3 : Photo du compteur Geiger Müller du GHE.....	28
Figure 4 : Photo du générateur de Gallium utilisé au sein du GHS	29
Figure 5 : Schéma de la RIV	31
Figure 6 : La molécule de somatostatine (21)	35
Figure 7 : molécule d'Octréoscan®	39
Figure 8 : Molécule de ^{68}Ga -edotreotide	40
Figure 9 : Décroissance radioactive du Gallium 68	40
Figure 10 : Images de TEP au Gallium 68	41
Figure 11 : Principe de la TEP (40)	42
Figure 12 : Histoire du Lutathera.....	50
Figure 13 : Cycle d'administration du Lutathera	52
Figure 14 : Schéma de désintégration radioactive du Lutécium 177	54
Figure 15 : Mécanisme d'action du Lutathera	56
Figure 16 : Élimination du Lutathera (69).....	57
Figure 17 : Répartition des patients pour l'étude ERASMUS.....	58
Figure 18 : Réponses au Lutathera pour l'étude ERASMUS (70)	60
Figure 19 : Survie globale médiane en fonction de la localisation de la tumeur (70).....	60
Figure 20 : Répartition des patients pour l'étude NETTER.....	61
Figure 21 : Évolution de la survie globale au cours du temps lors de l'étude NETTER (73) ..	63
Figure 22 : Image SPECT de la fixation du Lutathera corps entier	66
Figure 23 : Image obtenue à l'aide du SPECT-CT	66
Figure 24 : Photo de la pompe utilisée au sein du GHE	70
Figure 25 : Dispositif utilisé pour la méthode par gravité.....	72
Figure 26 : Plan des mesures de débits dans la chambre du patient	73
Figure 27 : Graphique des moyennes représentant l'évolution des débits de dose en $\mu\text{Sv/h}$ au cours du temps en minutes dans la chambre du patient en fonction du temps avec les deux méthodes d'injection et test de normalité des valeurs obtenues	74
Figure 28 : Test Anova des débits « ambiance de la chambre du patient ».....	75
Figure 29 : Graphique des moyennes représentant le débit de dose en $\mu\text{Sv/h}$ au cours du temps en minutes à proximité du flacon en fonction du temps pour les deux méthodes	

d'injection et test de normalité des valeurs pour les débits de dose mesurés à proximité du flacon	76
Figure 30 : Test Anova sur les débits « proche du flacon ».....	76
Figure 31 : Graphique représentant l'évolution des débits de dose en $\mu\text{Sv/h}$ au cours du temps en minutes, lorsque nous sommes à « 1m du flacon » en fonction de la méthode d'injection utilisée et test de normalité sur les valeurs mesurées à « 1m du flacon »	77
Figure 32 : Test Anova sur les valeurs mesurées à « 1 m du flacon »	78
Figure 33 : Courbes représentant les valeurs de débits de dose en $\mu\text{Sv/h}$ au cours du temps en minutes du patient 1 lors de sa 2ème et 3ème cure, réalisées avec la méthode « pompe », en comparaison avec les valeurs moyennes obtenues avec la pompe	79
Figure 34 : Courbes représentant les valeurs de débits de doses en $\mu\text{Sv/h}$ au cours du temps en minutes du patient 2 lors de sa 2ème et 3ème cure en comparaison avec les valeurs moyennes obtenues par gravité.....	80
Figure 35 : Courbes représentant les valeurs de débits de doses en $\mu\text{Sv/h}$ au cours du temps en minutes du patient 3 obtenues par pompe et par gravité, avec les trois types de mesure en comparaison avec les valeurs moyennes obtenues par gravité et par pompe.....	81
Figure 36 : Représentation schématique de la méthode d'injection par pompe à perfusion (A) et par pompe PLUM 360 (B) utilisée lors de l'étude effectuée au sein de l'Institut régional de Cancérologie de Montpellier	84

LISTE DES ABRÉVIATIONS

IRSN : Institut de radioprotection et de sûreté nationale

SISERI : Système d'information de la surveillance de l'exposition aux rayonnements ionisants

RIV : Radiothérapie interne vectorisée

TNE GEP : Tumeurs neuro endocrines gastro entéro pancréatiques

SSTR : Somatostatine receptor

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RENATEN : Réseau national de référence pour la prise en charge des tumeurs neuro endocrines malignes rares sporadiques et héréditaires

TEP Tomographie par émission de positons

HIAA Acide 5-hydroxyindolacétique

AAA : Advanced accelerator applications

PRAC : Pharmacovigilance risk assessment committee

PASS : Post authorization safety study

MRP : Médicament radiopharmaceutique

CTCAE : Common terminology criteria for adverse events

SMD : syndrome myélodysplasique

OS : overall survival

PFS : progression free survival

NYHA : New York heart association

IDE : infirmier diplômé d'état

INTRODUCTION

L'histoire de la radioactivité et des rayonnements ionisants a commencé lorsque Wilhelm Röntgen a découvert les rayons X qui sont utilisés aujourd'hui en imagerie médicale. Cette découverte se poursuit en 1896 lorsque Henri Becquerel conclut à la suite de travaux sur la phosphorescence que l'uranium émet naturellement un rayonnement qui lui est propre et que l'intensité du rayonnement persiste dans le temps. Par la suite, Marie Curie aidée de son époux Pierre Curie, poursuit les travaux de Becquerel concernant les rayonnements uraniens et sur d'autres minerais. En 1898, ils découvrent 2 éléments radioactifs inconnus auparavant que sont le polonium et le radium. En effet, ce dernier est aujourd'hui très utilisé en médecine nucléaire. En 1934, Irène et Frédéric Joliot Curie créent les premiers éléments radioactifs artificiels. Cette découverte marquera le début de l'émergence de la médecine nucléaire. Les premières utilisations des radio-isotopes étaient uniquement thérapeutiques, notamment pour le traitement des leucémies et de l'hyperthyroïdie. L'utilisation des radionucléides a ensuite été élargie à l'imagerie médicale, permettant de mesurer la radioactivité de toute une surface en une fois. En 1957, Hal Anger développe la première γ caméra et en 1962, David Kuhl développe la scintigraphie. Cependant, depuis le début de son utilisation, les utilisateurs étaient conscients des effets nocifs qu'elle pouvait engendrer. Il a fallu donc mettre en place des normes de protection, qui sont le résultat de longs travaux de recherches réalisés par des experts internationaux (1)(2).

En 1907, trois chimistes découvrent simultanément le lutécium, qui est l'un des radionucléides les plus rares de la famille des lanthanides. Parmi ces radio isotopes, le lutécium 177 (^{177}Lu) présente un intérêt médical important pour des applications theranostiques, avec une double utilisation diagnostique et thérapeutique (3).

Dans le cadre de l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques, il est indispensable d'optimiser l'administration de ces produits qui peuvent s'avérer toxiques pour le manipulateur, pour la famille du patient ou pour l'environnement.

Ainsi ce travail est consacré à l'évaluation des méthodes d'administration du Lutathera, médicament

radiopharmaceutique composé d'un peptide (oxodotrétotide) marqué au lutécium 177, chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines au sein du Groupement Hospitalier Est de Lyon. Pour cela, une étude a été réalisée chez ces patients qui a consisté à mesurer les débits de doses dans la chambre des patients tout au long de l'administration du Lutathera.

1. Notions de base concernant la radioactivité

1.1. Composition d'un atome

1.1.1. Le noyau atomique

L'atome est le constituant élémentaire de toute substance, peu importe l'état chimique dans lequel elle se trouve. Les atomes sont eux même constitués d'éléments subatomiques. On y trouvera un noyau et un cortège électronique. Le noyau est lui constitué de protons, chargés positivement et de neutrons, dont la charge est nulle (4).

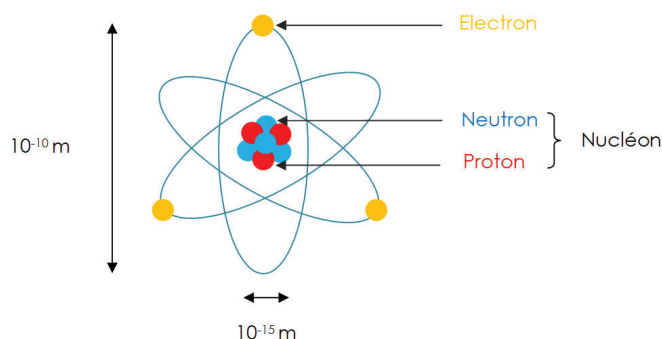


Figure 1 : Représentation du noyau (4)

1.1.2. Représentation symbolique d'un nucléide

Ainsi le noyau d'un atome sera caractérisé par deux nombres :

- Z le nombre de protons appelé également le numéro atomique et il varie de 1 à 92
- N le nombre de neutrons
- $A = Z+N$ le nombre de nucléons, également appelé le nombre de masse, il varie de 1 à 238.

On définira par la notion d'élément l'ensemble des nucléides ayant le même Z . Un nucléide est une espèce atomique caractérisée par son état énergétique nucléaire, son numéro atomique et par son nombre de masse.

On parle d'isotope pour définir des nucléides ayant le même numéro atomique et un nombre de neutrons et de nucléons différents. On parle d'isobares pour définir des nucléides qui ont le même nombre de nucléons mais un Z et un N différents. On parle aussi d'isotones pour des nucléides ayant le même nombre de neutrons mais un A et un Z différents (5).

1.2. La radioactivité

1.2.1. Définition de la radioactivité

La radioactivité est un phénomène physique de transformation d'un noyau père instable en un noyau fils plus stable. Ce phénomène s'accompagne par l'émission d'un ou de plusieurs rayonnements. Un noyau est dit stable lorsque celui-ci ne peut pas subir de transformations que ce soit dans sa structure ou dans son état énergétique.

Les transformations radioactives sont des réactions dites spontanées obéissant à des lois de conservation de la matière. Lors de ces réactions nucléaires, il y a conservation de la charge électrique, du nombre de nucléons et de l'énergie totale.

Cette réaction est spontanée et ne nécessite pas d'intervention extérieure pour se produire. Elle est dite aléatoire, car on ne peut pas prédire le moment où le noyau père va se désintégrer. Enfin, elle est dite inéluctable car rien ne peut ralentir, accélérer ou arrêter une désintégration radioactive (6) (7).

1.2.2. Les différents types de rayonnements

Il existe 4 types de rayonnements qu'un radionucléide père peut émettre lors de sa désintégration :

1.2.2.1. Le rayonnement α

Le rayonnement α est réservé aux gros noyaux de numéro atomiques élevés $Z > 82$. La particule α correspond à un noyau d'hélium ${}^4\text{He}$ et est constitué de 2 protons et de 2 neutrons. La trajectoire des particules α est rectiligne au sein de la matière. Le rayonnement α peut être arrêté par une feuille en

papier. Cependant, la particule α éjectée possède un caractère destructeur puissant du fait de sa taille importante (6)(7).



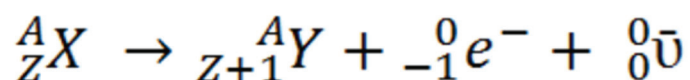
Exemple : radium 223, actinium 225, bismuth 213 et astate 211

Les rayonnements α sont utilisés dans le cadre de traitement du cancer de la prostate résistant à la castration et présentant des métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales, avec le Xofigo. Le Xofigo est un médicament radio pharmaceutique, ayant obtenu son AMM en 2013, et contient du chlorure de radium 223 ciblant les métastases osseuses. En effet, il forme des complexes avec les cristaux d'hydroxyapatite osseux et cela induit une cassure double brin de l'ADN des ostéoblastes et ostéoclastes cibles, soit un effet anti-tumoral (8) .

Les rayonnements α sont aussi utilisés dans l'alphaimmunothérapie dans le traitement des cancers du pancréas ou des ovaires. Dans le cadre de cette stratégie thérapeutique utilisé en essai clinique, on introduit un isotope émetteur α qui est le ^{212}Pb . Ces isotopes sont liés à des anticorps qui eux reconnaissent les antigènes présents à la surface des cellules tumorales cibles. Une fois dans la cellule, le plomb 212 se désintègre en émettant un rayonnement α détruisant les cellules (9).

1.2.2.2. Le rayonnement β^- -

Le rayonnement β^- est émis par un atome qui renferme une grande quantité de neutrons par rapport aux protons. Étant instable, le noyau va transformer ses neutrons en protons en émettant un électron (= particule β^-) et un antineutrino électronique. Les particules β^- sont très légères et ont une trajectoire en ligne brisée, ce qui limite leur pénétration dans les milieux.



Nous utilisons les rayonnements β^- dans le cadre de l'irathérapie avec l'iode 131 et de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) par le Lutathera avec le ^{177}Lu (6) (10)(7).

1.2.2.3. Le rayonnement β^+

(6,7)

Le rayonnement β^+ concerne les noyaux ayant une grande quantité de protons par rapport aux neutrons. Étant instable, le noyau va transformer un proton en neutron en émettant un positon (particule β^+) et un neutrino électronique. Le positon éjecté entre en interaction avec un électron du cortège électronique et va subir une annihilation. À la suite de ce phénomène, il y aura une émission de deux photons γ ayant chacun une énergie de 511 keV, de chaque côté à 180° . Du fait de ce phénomène, la pénétration de ces particules est limitée.

La détection de ces deux photons γ est exploitée dans l'imagerie TEP (tomographie par émission de positons).

1.2.2.4. Le rayonnement γ

Les désintégrations γ font souvent suite aux désintégrations α et β , du fait que l'atome soit encore dans un état excité. Il peut alors redescendre vers un niveau de moindre énergie en émettant un photon γ . L'énergie de ces photons, étant de l'ordre du keV voire du MeV, est spécifique du radionucléide.

Ces rayonnements γ peuvent interagir avec la matière de différentes façons (6):

- **Effet photoélectrique** surtout pour les rayons γ de faible énergie. Ce phénomène se manifeste par l'absorption d'un photon d'énergie bien déterminée par un atome du milieu. Cela va entraîner l'émission d'un électron qui acquiert la totalité de l'énergie du photon incident.
- **Diffusion Compton**, le photon γ possède une énergie suffisante pour arracher un électron des couches périphériques. L'électron a une énergie de liaison assez faible, il ne va récupérer qu'une partie de l'énergie du photon incident et va la transformer en énergie cinétique. Il va alors rester un photon avec une certaine énergie qui diffusera avec un angle bien déterminé

par rapport à la direction d'origine. Lors de la détection de ce photon, celui-ci pourra subir des diffusions multiples dans le détecteur puis subir un effet photoélectrique ou carrément s'échapper du détecteur. Ce dernier cas est celui qui nous intéresse le moins. En effet, il entraînera une gêne qu'on nomme le fond Compton car l'énergie collectée ne correspond pas à celle du photon incident.

- **Production de paires électron positon** présente que pour des énergies élevées ($E > 10$ MeV). La paire d'électrons emporte la totalité de l'énergie. Il y aura par la suite le phénomène d'annihilation en fin de parcours du positon avec un électron du milieu permettant la formation de 2 photons γ de 511 keV chacun émis à 180° l'un de l'autre. Ces deux photons pourront par la suite subir un effet photoélectrique ou un effet Compton.

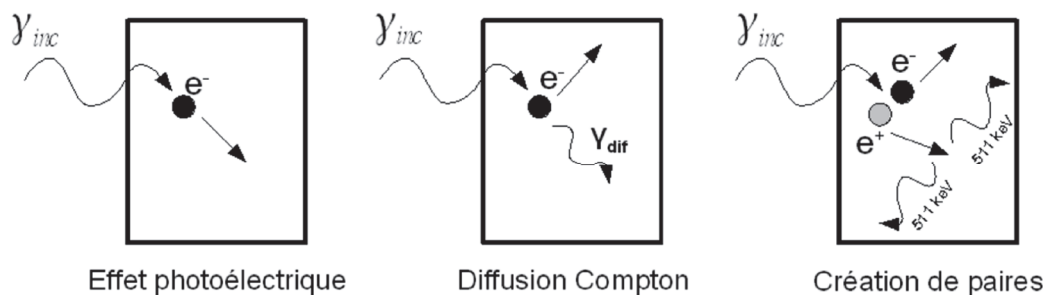


Figure 2 : Les différents types d'interaction du rayonnement γ avec la matière

L'exemple le plus courant en médecine nucléaire est le ^{99m}Tc qui se désintègre en émettant un rayonnement gamma de 140 keV.

1.3. Définitions des grandeurs

(6)(11) (12)

1.3.1. L'activité

Il s'agit du nombre de désintégrations spontanées se produisant par unité de temps. L'unité internationale est le becquerel (Bq) (nombre de désintégrations par seconde) mais on trouve encore des activités en curie (Ci) (sachant que $1\text{Ci} = 3,7 \cdot 10^{10}$ Bq).

1.3.2. La période radioactive T

La période radioactive représente la durée de temps nécessaire pour que la moitié des noyaux initialement présents se soient entièrement désintégrés. Elle peut durer quelques secondes jusqu'à des centaines de milliers d'années. Cette donnée est importante en médecine nucléaire car elle permet d'optimiser la prise en charge du patient et l'exposition du personnel soignant à la radioactivité. Pour un nombre de radionucléide donné avec une période radioactive T donnée, au bout de 10 fois la période, il ne restera que 1/1000 de la population initiale de noyaux.

1.3.3. La dose absorbée D

C'est une grandeur physique représentant la quantité d'énergie transférée par les rayonnements ionisants à une quantité de matière de masse bien définie. Elle s'exprime en gray (Gy) ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J.kg}^{-1}$).

1.3.4. Le débit de dose absorbé

C'est une grandeur physique qui représente la dose absorbée par unité de temps, elle s'exprime en Gy.s^{-1} .

1.3.5. La dose équivalente H

Il s'agit d'une grandeur dite de protection correspondant à la dose absorbée pondérée par un facteur qui représente la qualité et le type de rayonnement W_R . Elle s'exprime en sievert (Sv). Elle permet d'estimer les dégâts biologiques que peut provoquer un rayonnement sur un tissu biologique. On a donc :

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

Avec $H_{T,R}$ la dose équivalente reçue par un organe ou un tissu T du fait d'une exposition à un rayonnement R ayant délivré une dose $D_{T,R}$ et W_R le facteur de pondération du rayonnement.

Le W_R varie entre 2,5 et 20. Voici quelques exemples :

Tableau 1 : Facteurs de pondération radiologique des rayonnements

Nature du rayonnement	Facteur de pondération radiologique correspondant W_R
Photons toutes énergie	1
Électrons et muons toute énergie	1
Neutrons avec $E < 10 \text{ keV}$	5
Neutrons avec $10 \text{ keV} < E < 100 \text{ keV}$	10
Neutrons avec $100 \text{ keV} < E < 2 \text{ MeV}$	20
Neutrons avec $2 \text{ MeV} < E < 20 \text{ MeV}$	10
Neutrons avec $E > 20 \text{ MeV}$	5
Protons avec. $E > 2 \text{ MeV}$	5
Particules alpha et noyaux lourds	20

1.3.6. Débit de dose équivalente

C'est la dose équivalente par unité de temps. En pratique, on l'estime en mSv/h ou en $\mu\text{Sv/h}$. Il est possible de mesurer les valeurs de débit de dose à l'aide d'un compteur Geiger Müller. C'est l'unité de mesure qui est la plus utilisée en médecine nucléaire.

1.3.7. La dose efficace E

Il s'agit d'une grandeur de protection qui représente la somme des doses équivalentes à laquelle on multiplie un autre facteur de pondération, qui lui va estimer la sensibilité des tissus et organes aux rayonnements ionisants. Elle s'exprime en Sv. Elle permet de quantifier l'irradiation subie en fonction de l'organe touché.

$$E = \sum H_T \cdot W_T$$

Avec E la dose efficace, H_T la dose équivalente et W_T le facteur de pondération tissulaire de l'organe.

La somme des W_T est égale à 1. Lors d'une exposition globale et homogène du corps, la dose efficace correspond donc à la dose équivalente du corps entier.

Tableau 2 : Facteurs de pondération tissulaire des tissus et organes

Tissu ou organe	Facteur de pondération tissulaire W_T
Gonade	0,20
Moelle osseuse	0,12
Colon	0,12
Poumons	0,12
Estomac	0,12
Vessie	0,05
Seins	0,05
Foie	0,05
Œsophage	0,05
Thyroïde	0,05
Peau	0,01
Surface des os	0,01
Autre surface et organes	0,05

1.4. La radioprotection

L'IRSN définit la radioprotection comme étant les différentes mesures mises en place afin de protéger l'Homme ainsi que son environnement contre les effets des rayonnements ionisants. La radioprotection est une obligation et elle s'exerce dans un cadre réglementaire strict défini par le code du travail, le code de santé publique et le code de l'environnement.

1.4.1. Les principes fondamentaux de la radioprotection

La directive 97/43 Euratom fixe les mesures fondamentales concernant l'exposition aux rayonnements ionisants des personnes soumises aux examens médicaux. Le but de cette directive est d'éliminer les expositions inutiles. Ainsi, il y a trois principes fondamentaux (13) (5):

- **Principe de justification** : Toute pratique impliquant une exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée par des avantages sociaux, économiques et scientifiques et doit fournir une balance bénéfice risque positive. S'il existe plusieurs pratiques permettant d'obtenir le même résultat, le choix se portera sur celle qui est la moins irradiante.
- **Principe d'optimisation** : Le niveau d'exposition individuel et collectif doit être le plus bas possible. Pour optimiser l'exposition, nous pouvons agir sur la source de rayonnement (réduire l'intensité de la source, utiliser des écrans...), agir sur les conditions de travail du personnel soignant (éloignement de la source, un temps d'exposition réduit, vêtements et accessoires de protection adaptés), agir sur les conditions d'exposition des patients (assurance qualité des appareils utilisés).
- **Principe de limitation** : La réglementation a fixé des valeurs limites de doses annuelles à ne pas dépasser. Pour les professionnels exploitant les sources de rayonnements ionisants, la limite est fixée à 20 mSv/an. Lorsque cette exposition est à visée thérapeutique ou diagnostique, cette limite ne s'applique plus et sera pris en compte pour ces patients uniquement le principe de justification et d'optimisation.

1.4.2. Les différents types d'exposition

Il existe deux types d'exposition aux rayonnements ionisants.

1.4.2.1. L'exposition interne

Elle survient à la suite de l'ingestion ou l'inhalation d'éléments radioactifs ou encore par son passage à travers une plaie ouverte. La source de rayonnements est dans le corps.

1.4.2.2. L'exposition externe

Elle résulte de l'exposition à une source de rayonnements à l'extérieur de l'organisme. Cette exposition cesse lorsqu'on s'éloigne de la source ou qu'on y interpose un écran.

1.4.3. Effets des rayonnements ionisants sur les cellules

La zone la plus sensible de la cellule face aux rayonnements ionisants est le noyau. En effet, les rayonnements ionisants peuvent provoquer une rupture double brin ou simple brin de l'ADN. Les dégâts causés seront plus graves pour les cellules qui se divisent fréquemment car la rupture de l'ADN arrêtera la division.

À la suite de ce phénomène, il peut y avoir une réparation de l'ADN par le système de réparation interne de la cellule. Cependant, il peut se produire une erreur de réparation donnant lieu à des mutations ou une absence totale de réparation.

La persistance de ces lésions à l'échelle de la cellule entraîne des effets sur l'organisme qui dépendent du rayonnement de la dose absorbée et de la durée d'exposition (14).

1.4.3.1. Les effets déterministes

Les effets déterministes ou obligatoires sont déclenchés par la mort des cellules. Ces effets apparaissent à partir d'une certaine dose d'une valeur autour du Gy ou d'une fraction de Gy.

Ces effets sont réversibles et apparaissent quelques jours à quelques mois après l'irradiation. La gravité de l'effet varie selon la dose, la nature des organes touchés et l'étendue de la zone atteinte.

Le pronostic vital de l'individu irradié peut être engagé (14).

1.4.3.2. Les effets stochastiques

Les effets stochastiques ou aléatoires apparaissent quelle que soit la dose. La gravité de ces effets ne dépend pas de la dose mais la probabilité de la survenue de ces effets en dépend. Les effets sont non réversibles. Ils apparaissent très tard jusqu'à des dizaines d'années après l'irradiation, sous la forme de cancers si ces lésions touchent une cellule somatique ou sous la forme d'anomalie héréditaire si elles touchent des cellules germinales (14).

1.5. Quelques autres définitions

1.5.1. La classification des travailleurs en radiopharmacie :

Il existe 2 catégories pour distinguer les travailleurs qui sont exposés aux rayonnements ionisants :

- La catégorie A : Cette catégorie regroupe les travailleurs susceptibles de recevoir une dose efficace excédant les 6mSv sur une période d'un an, ou une dose équivalente supérieure à 150 mSV par an pour la peau et les extrémités. Ils sont habituellement exposés aux rayonnements ionisants et travaillent en zones contrôlées. Ainsi les travailleurs de la catégorie A bénéficient d'une surveillance médicale, à l'embauche, puis au moins une fois par an afin de déterminer s'ils sont aptes à exercer leurs fonctions (13) (15).
- Les autres travailleurs sont inscrits dans la catégorie B. Ce seront les travailleurs susceptibles d'être exposés à une dose efficace supérieur à 1 mSv, ou à une dose équivalente supérieure à 15 mSv pour le cristallin, ou 50 mSv pour la peau et les extrémités. Ils travaillent dans des zones surveillées et ont un suivi médical plus léger (13).

Ainsi, en plus d'un suivi médical, il est essentiel d'effectuer un suivi de dosimétrie mesurant l'exposition aux rayonnements ionisants de ces travailleurs.

1.5.2. Le dosimètre passif

Tous les employés de la radiopharmacie et de médecine nucléaire doivent porter le dosimètre passif sur la poitrine (dosimètre corps entier) ou sur les extrémités (bagues, bracelets). Celui-ci sera remplacé tous les mois pour les travailleurs de la catégorie A et tous les trimestres pour les travailleurs de la catégorie B. Les travailleurs de catégorie A sont susceptibles de recevoir, sur 12 mois consécutifs, une dose corps-entier d'au maximum 20 mSv et une dose extrémités de 500 mSv, Les travailleurs de catégorie B sont, eux, susceptibles de recevoir, sur 12 mois consécutifs, une dose corps-entier d'au maximum 6 mSv et une dose extrémités de 150 mSv. Les données sont envoyées à la médecine du travail et à l'IRSN. Il s'agit d'un badge composé d'un film sensible aux

rayonnements ionisants environnants. Ce film contient un écran en cuivre suivi d'un écran en plomb. La dose mesurée est estimée en Gray et recouvre des doses allant de 0,05 mGy à 1 Gy (6).

1.5.3. Le dosimètre actif

Le dosimètre actif permet d'effectuer une mesure en temps réel de la dose reçue et du débit de dose, celui-ci est porté aussi sur la poitrine. La dose mesurée est estimée en Sv. Une alarme sonne lorsque les seuils réglementaires sont dépassés. Les résultats seront transmis au SISERI qui va conserver les données d'exposition individuelles (6).

1.5.4. Le compteur Geiger Müller

Le compteur Geiger permet de mesurer les différentes particules ionisantes. Il détient une chambre d'ionisation appelée aussi tube Geiger Müller qui détecte les rayonnements ionisants, un système d'amplification qui met en forme le signal et un système de comptage de particules. Le tube Geiger Müller contient du gaz contenu sous faible pression (He, Ne). Celui-ci est ionisé à l'arrivée de rayonnements ionisants par effet photoélectrique. Il y aura ensuite une amplification des électrons arrachés et une cascade d'ionisations. Le compteur GM ne permet pas de distinguer les différents types de particules (16).



Figure 3 : Photo du compteur Geiger Müller du GHE

1.5.5. Les médicaments radiopharmaceutiques

Un médicament radiopharmaceutique se définit comme étant « tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides incorporés à des fins médicales ». Ils peuvent être utilisés à visée diagnostique ou thérapeutique (17).

La préparation de ces médicaments est réservée aux radiopharmaciens.

1.5.6. Une trousse radiopharmaceutique

Une trousse radiopharmaceutique est définie comme toute préparation qui doit être reconstituée avec un radionucléide dans le but d'obtenir un médicament radiopharmaceutique. On peut également y trouver d'autres composants permettant de faciliter la reconstitution (acide ascorbique, chlorure stanneux, des tampons...) (17).

1.5.7. Un générateur

Le générateur est un dispositif qui permet de produire à l'hôpital ou dans un laboratoire, à partir d'un radionucléide père ayant une longue période, un radionucléide fils d'intérêt médical ayant une courte période, par une réaction de filiation radioactive (17).

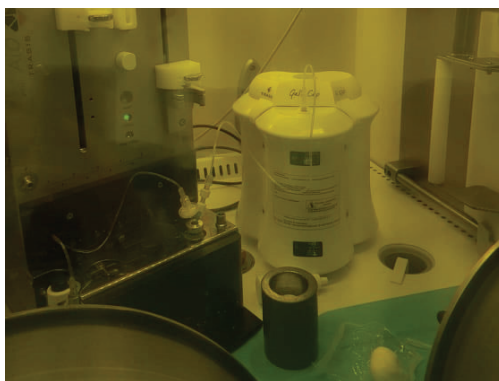


Figure 4 : Photo du générateur de Gallium utilisé au sein du GHS

2. La radiothérapie interne vectorisée (RIV)

En 2019, une vingtaine de centres français utilisaient la RIV afin de traiter les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE GEP) (18).

On utilise préférentiellement les rayonnements alpha et beta. Le but est de délivrer des débits de dose dans un faible volume de tumeur tout en épargnant au maximum les tissus sains environnants. Les techniques de radiothérapies internes se différencient en fonction de la localisation et de la nature de la tumeur. On y retrouve la curiethérapie et la radiothérapie interne vectorisée (19).

La radiothérapie interne vectorisée constitue une approche thérapeutique systémique de traitement des cancers. Les cellules tumorales sont irradiées de manière sélective et ciblée à un bas débit de dose continu et prolongé. Ce débit dépend de la biodistribution et du devenir biologique de la molécule vectrice. Aussi, le tissu sain est préservé. L'administration se fait par voie orale ou veineuse (principalement) (18).

Les effets radiobiologiques de la RIV sont complexes et ne sont pas connus en totalité. Ils apparaissent avec l'effet cumulatif des cures. La radioactivité émise provoque avec une exponentielle décroissante une irradiation à bas débit de dose.

La RIV est utilisée sur des patients avec des métastases à distance ou localement avancées inopérables.

Afin de cibler les cellules tumorales, les isotopes émetteurs de particules sont liés à des vecteurs. Ceux-ci reconnaissent ces cellules et s'y fixent. Cette vectorisation est variable en fonction du patient et du type de lésion. Ainsi, il est nécessaire de confirmer in vitro cette vectorisation. Pour cela on réalise une première étape de diagnostic radio pharmaceutique. Lors de cette première étape, on évalue la captation des isotopes émetteurs de rayons γ ou β^+ pour faire une cartographie scintigraphique diagnostique. À la suite d'une étude dosimétrique, en cas de fixation tumorale suffisante et si la biodistribution permet de limiter l'irradiation, le patient pourra être traité avec le même vecteur utilisé lors du diagnostic. Cette fois ci ce vecteur sera radiomarcué avec un isotope

émetteur de particule (alpha ou beta-) en formant le radiopharmaceutique thérapeutique. Ainsi on effectue une démarche théranostique afin d'avoir la démarche thérapeutique la plus personnalisée possible (19).

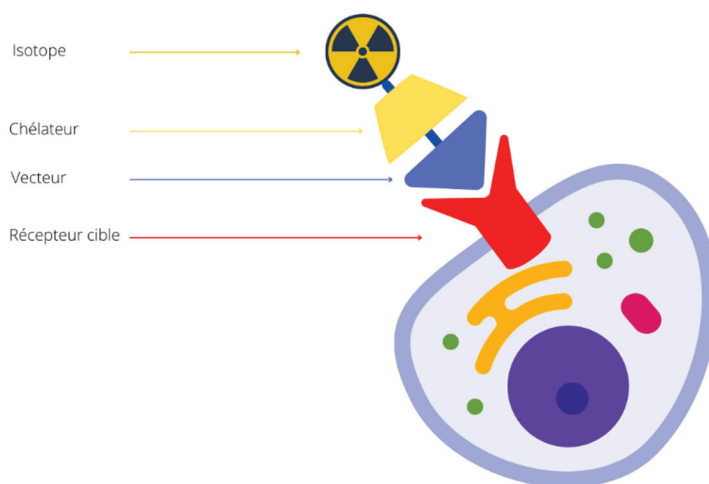


Figure 5 : Schéma de la RIV

2.1. Les vecteurs

Les vecteurs sont spécifiques des cibles cellulaires pouvant être surexprimées à la surface des cellules tumorales. Le vecteur peut être : un anticorps, un fragment d'anticorps membranaire, une protéine, un peptide, un agoniste ou encore un antagoniste (19).

2.2. Les chélateurs

Ils se fixent en même temps au radionucléide et au vecteur. Il existe 2 familles de chélateurs : les DOTA like et les DTPA like. Les DOTA like ont une très grande capacité de complexation notamment avec des radionucléides trivalents (^{68}Ga , ^{177}Lu , ^{111}In) et sont de ce fait très utilisés en clinique. Le DTPA peut être utilisé avec l' ^{111}In et l'ytrium 90 (19).

3. Les tumeurs neuroendocrines (TNE)

3.1. Le système neuroendocrinien

Nous retrouvons au sein du système neuroendocrinien des cellules dites neuroendocrines. Ces cellules sont réparties partout au sein de l'organisme. Les cellules neuroendocrines sont caractérisées par 3 modes d'organisation anatomique :

- Celle des glandes endocrines : l'hypophyse, la thyroïde et le thymus
- Celle associée aux organes sexuels
- Celle qui forme le système endocrinien diffus : C'est dans ce système que nous retrouvons les cellules endocrines du tractus digestif, des muqueuses respiratoires et celles constituant les canaux excréteurs des glandes endocrines (20).

Les cellules neuroendocrines sont entourées de cellules de Schwann ainsi que de fibres nerveuses amyéliniques. Le tout forme le complexe fibres nerveuses – cellules entérochromaffines.

Après avoir reçu des signaux neurologiques ou chimiques, les cellules neuroendocrines se mettent à fabriquer et à sécréter des hormones et autres substances similaires. Une hormone se définit comme une substance chimique produite par une cellule qui va agir en se liant à un récepteur qui lui est spécifique et qui est situé à la surface d'une cellule dite cible (20).

Ces hormones vont ensuite circuler dans le corps pour atteindre leur cellules cibles sur lesquelles elles vont se lier. Ainsi cette liaison entraînera divers changements au sein de la cellule. Les hormones vont agir selon trois modes d'action (20) :

- Le mode endocrine, majoritaire, qui correspond au passage de l'hormone dans la voie sanguine en agissant sur des cibles cellulaires situées à distance
- Le mode paracrine qui correspond à une diffusion locale de l'hormone avec une action dirigée sur les cellules cibles qui sont à courte distance
- Le mode autocrine, qui correspond à une action directe sur la cellule qui a elle-même produit l'hormone.

Les hormones ont la capacité de réguler leur synthèse et leur action grâce au rétrocontrôle négatif (20).

Les hormones sont stockées dans des vésicules de sécrétion où elles vont pouvoir effectuer leur maturation. La libération de ces hormones en dehors des vésicules est régie par l'activité de récepteurs couplés aux protéines G, des canaux ioniques ou des récepteurs tyrosine kinase. La libération se fait par exocytose dans le milieu extracellulaire. Il existe différents types d'hormones qui se différencient par leur structure biochimique : hormones stéroïdes (de nature lipidique), hormones mono-aminées (de nature protidique et de solubilité variable), hormones peptidiques (de nature protidique et soluble dans le plasma) (20).

Tableau 3 : Les différents types d'hormones

Les différents types d'hormones		
Hormones peptidiques	Hormones stéroïdes	Hormones monoaminées
Ocytocine	Minéralocorticoïdes	Triiodothyronine ou T3
Vasopressine	Glucorticoïdes	Thyroxine ou T4
CRH	Androgènes	Dopamine
Gonadostimuline	Progestérone	Adrénaline
Somatocrinine	Testostérone	Noradrénaline
Somatostatine	Oestrogène	Mélatonine
Thyrotrophine		
ACTH ou hormone corticotrope		
FSH ou folliculostimuline		
LH ou hormone lutéinisante		
TSH ou hormone thyroïdienne		
GH ou hormone de croissance		
Hormone mélanotrope		
Prolactine		
Insuline		
Glucagon		
Parathormone		
Calcitonine		
Cholecystokinine		
Entégastrone		
Secrétine		
Gastrine		
Facteur natriurétique atrial		
Erythropoïétine		
Angiotensine		
Facteur de croissance		

3.2. La somatostatine

La somatostatine est une hormone peptidique sécrétée par les cellules de l'hypothalamus, les cellules delta de l'estomac, de l'intestin et du pancréas (21).

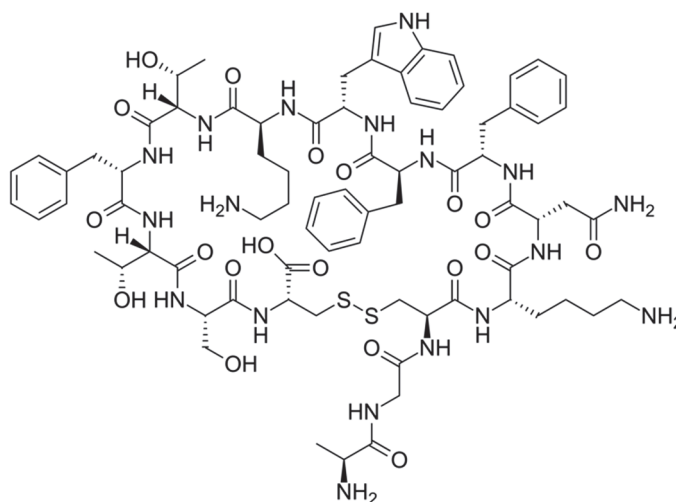


Figure 6 : La molécule de somatostatine (21)

Elle a diverses actions (21) :

- Fonction inhibitrice de la synthèse de l'hormone de croissance GH et de la TSH au niveau hypothalamo-hypophysaire
- Inhibe la libération de certaines hormones gastrointestinales : la gastrine, la cholécystokinine, la sécrétine, la motiline, la VIP (vasoactive intestinal peptide), la GIP (gastric inhibitory polypeptide) et l'entéroglucagon.
- Fonction inhibitrice de la vidange gastrique, de la motilité intestinale et de l'irrigation sanguine de l'intestin : son rôle est de mettre l'intestin au repos.
- Elle module l'absorption des électrolytes, de l'eau et des lipides. Elle inhibe au niveau rénal la synthèse d'aldostérone et de rénine.
- Inhibition de la libération de l'insuline et du glucagon au niveau pancréatique
- Inhibition de la sécrétion acide au niveau de l'estomac
- Inhibe la fonction exocrine du pancréas

Pour effectuer son action, la somatostatine doit se lier aux récepteurs à la somatostatine. Il en existe 5 types : SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 et SSTR5. Ils font partie des récepteurs couplés aux protéines G. Lors de leur activation par leurs ligands, il y a inhibition de l'activité adénylate cyclase.

Parallèlement, cela active les canaux ioniques transmembranaires potassiques et inhibe les canaux calciques. (22)

3.3. Définition des tumeurs neuro-endocrines

Les tumeurs neuro-endocrines sont des tumeurs rares (20) qui se forment à partir « *d'un développement anarchique de cellules du système endocrine et du système nerveux* ». La prévalence est d'environ 2 à 6 nouveaux cas par an pour 100000 personnes. L'incidence de ces tumeurs a été multipliée par 6 entre 1973 et 2012, cette augmentation peut s'expliquer par un meilleur diagnostic [40][73]. Elles se caractérisent par des atteintes bronchiques (19 – 24%), pancréatiques (3- 15%), au niveau de l'intestin grêle (11-25%), rectales (5 -14%) et rarement du larynx, thymus, estomac, colon et de l'appendice (12,23).

Les TNE sont diagnostiquées aux alentours de 65 ans. Ces tumeurs possèdent une grande hétérogénéité concernant le stade atteint lors de leur diagnostic, la prédisposition héréditaire ou pas, le statut fonctionnel et l'expression des récepteurs à la somatostatine. Ainsi, leur diagnostic précoce reste rare et elles sont souvent découvertes à un stade avancé métastatique (24)(25)(26). On privilégie les résultats anatomopathologiques pour le choix de la stratégie thérapeutique (26) (27).

Ces TNE ont des caractéristiques communes. Elles expriment des marqueurs de différenciation neuroendocrine qui incluent la chromogranine A, la synaptophysine et l'enolase neurospécifique. Elles facilitent la sécrétion de peptides bioactifs, sérotonine, gastrine et insuline. Leur libération est régulée par la somatostatine. Pour certains cas, les récepteurs SSTR2 peuvent être surexprimés. Ils sont présents dans près de 80% de toutes les TNE (28)(29).

Cependant, la prise en charge des TNE bien différenciées digestives a nettement évolué ces dernières années et cela grâce à une meilleure connaissance de leur évolution, de la documentation de l'effet antitumoral des analogues de la somatostatine, des nouveaux outils thérapeutiques.

Leur pronostic et leur traitement va dépendre du stade de différenciation de la tumeur, de l'index de prolifération (Ki67) et du stade tumoral (25).

La rareté et l'hétérogénéité de ces tumeurs expliquent leur prise en charge difficile. Les dossiers des patients doivent être discutés lors de RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) spécifiques qui entrent dans le cadre du réseau RENATEN (12). On privilégie l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques lorsque cela est possible. Ce sont des tumeurs qui secrètent des hormones.

Les récepteurs de la somatostatine de sous type 2 sont hyper exprimées dans les TNE bien différenciées digestives (30).

3.4. Les manifestations cliniques

Elles sont peu spécifiques et diverses. Cela peut expliquer le long délai des premiers signes cliniques et le diagnostic. Ces symptômes sont souvent liés à la sécrétion de peptides endocrines par les TNE (28).

3.5. Symptômes

Ils sont liés à la croissance tumorale, à la présence ou pas de métastases et la localisation de la tumeur. Pour les TNE digestives : ballonnements, nausées, vomissements, constipation, perte de poids, occlusion intestinale, présence de sang dans les selles (28).

Dans ce cas-là, la présence de TNE sera affirmée ou infirmée à l'aide de l'imagerie.

3.5.1. Syndrome carcinoïde :

Nous retrouvons principalement des flushs cutanés, des diarrhées, des douleurs abdominales, des atteintes cardio-vasculaires. Ce syndrome révèle la pathologie dans 10 à 15% des cas.

Ce syndrome est présent essentiellement pour les tumeurs du tube digestif. La présence de syndrome carcinoïde est un facteur de mauvais pronostic pour les patients atteints de TNE (30).

3.5.2. Symptômes liés aux hormones :

Ces symptômes seront liés aux différentes hormones hyper produites lors de TNE.

Cela peut être des symptômes liés à l'hypersecrétion d'insuline tels que des tremblements, des sueurs, céphalées. On trouvera également des symptômes dus à l'hyperproduction de gastrine tels que des ulcères, des hémorragie digestives ou des diarrhées. On notera aussi la présence de symptômes

résultant de la hausse de production de glucagon tels que des pertes de poids, des troubles visuels ou des phlébites. Enfin nous pouvons aussi retrouver des symptômes résultant de la production de peptide vasointestinal tels que des douleurs abdominales ou des déshydratations (28,31).

3.6. Diagnostic des TNE

3.6.1. Imagerie des récepteurs à la somatostatine SSTR

Le but de l'imagerie est de localiser la tumeur, de rechercher les métastases et de suivre l'évolution de la maladie.

En médecine nucléaire, les techniques d'imagerie font appel à des radionucléides émettant des rayonnements γ , détectables par des γ -caméra et permettant d'apprécier la distribution du radioélément. Le radionucléide peut être utilisé tout seul ou conjugué à une molécule permettant de centrer le tropisme sur un tissu donné.

3.6.1.1. La scintigraphie des récepteurs à la somatostatine à l'indium 111

La scintigraphie des récepteurs à la somatostatine (SST) se fait en examinant la fixation d'un analogue de la SST lié à un élément radioactif, l' ^{111}In pentétréotide (Octréoscan). La désintégration de l' ^{111}In se fait totalement par capture électronique, en émettant dans un premier temps des rayons X qui font suite au réarrangement du cortège électronique et dans un second temps des rayons γ de 171 keV et de 245 keV (32). Ces rayons γ seront utilisés dans le cadre de la détection de zones d'intérêts par scintigraphie. Le pentétréotide regroupe l'octréotide (la molécule d'intérêt) et le DTPA (acide diéthylène triamine penta acétique), un chélateur qui fixe l' ^{111}In .

L'Octréoscan permet de faire une cartographie du corps entier en visualisant tous les récepteurs et en détectant les métastases intra et extra abdominales de plus de 1 cm. Pour cela, l'activité injectée est de 150 MBq (110-220 MBq) et se fait en une seule administration intraveineuse (33).

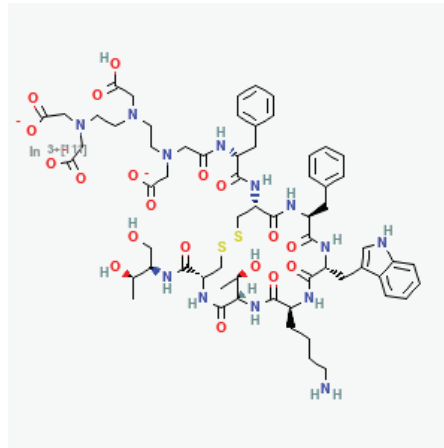


Figure 7 : molécule d'Octreoscan®

3.6.1.2. TEP au ^{68}Ga -DOTATOC

La TEP au ^{68}Ga est préférée à la scintigraphie à l' ^{111}In lorsque celui-ci est disponible car il est plus sensible et a une dose de radiation plus basse (34). De plus, une seule visite suffit pour le ^{68}Ga DOTATOC tandis qu'avec l' ^{111}In , il faut deux visites à 24h d'intervalle. Sa sensibilité est très élevée (97%) (29,35).

3.6.1.2.1. Caractéristiques du SOMAKIT TOC

Le ^{68}Ga -DOTATOC, appelé aussi SOMAKIT TOC a obtenu son AMM depuis décembre 2016, dans le cadre du diagnostic des TNE bien différenciées par imagerie TEP. Le but est de réaliser une médecine personnalisée en prenant en compte la spécificité moléculaire de la tumeur du patient.

Comme indiqué dans son RCP, le SOMAKIT TOC ou le ^{68}Ga -DOTATOC permet la mise en évidence de cellules tumorales surexprimant le sous type 2 des récepteurs à la somatostatine. Cette mise en évidence est permise grâce à la méthode d'imagerie par tomographie par émission de positon (TEP). Le but de cette méthode est de localiser les tumeurs primitives ou les métastases de patients atteints de TNE GEP (36).

Le SOMAKIT TOC se présente sous la forme d'une trousse radiopharmaceutique contenant de la poudre pour solution injectable, conservée sous la forme d'un lyophilisat. On y retrouvera tout d'abord le DOTA (tétraxéthane) qui représente l'agent chélateur ou complexant qui va lier l'ion métallique gallium par une réaction de complexation. On y retrouvera aussi le TOC (Tyr-Octréotide)

qui représente un analogue de l'octréotide. Les deux composants sont liés par une liaison covalente et forment l'edotrétotide qui représente le vecteur du SOMAKIT TOC. Une solution tampon dans la trousse permet de faciliter la réaction de complexation avec le gallium (36).

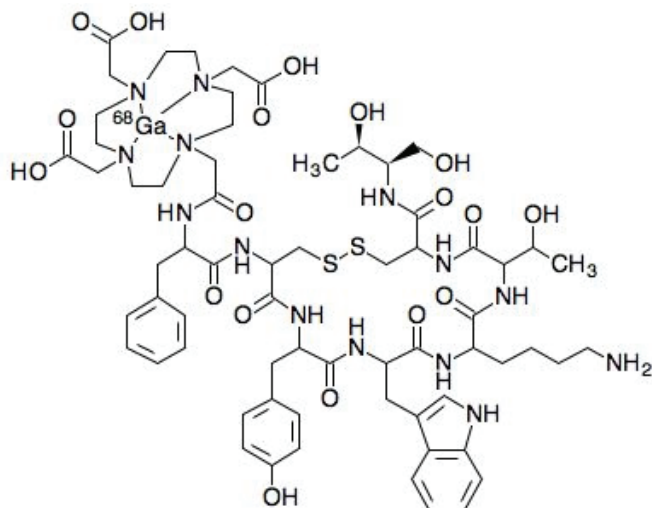


Figure 8 : Molécule de ^{68}Ga -edotreotide

3.6.1.2.2. Production

La synthèse de ^{68}Ga -DotaTOC peut se faire en radiopharmacie et se fait à partir d'un générateur germanium 68/gallium 68. Le germanium 68 représente le noyau père et possède une plus longue demi-vie de 271 jours. Le gallium 68 est produit par capture électronique du germanium 68, qui, lui, restera fixé à la matrice du générateur. Le ^{68}Ga est un émetteur bêta + et a une demi-vie courte de 68 minutes (37,38).

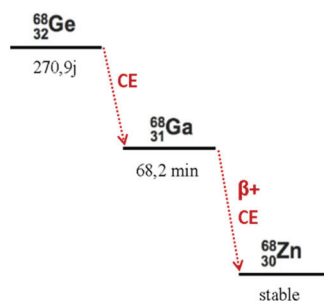


Figure 9 : Décroissance radioactive du Gallium 68

Le générateur est changé tous les 10 mois.

Le produit final est fabriqué ensuite en combinant le ligand et le radioélément selon le processus décrit sur le RCP. Cette fabrication se fait à l'aide d'un automate au sein du Groupement Hospitalier

Sud (GHS) et dans une enceinte blindée. Ensuite, afin d'assurer la qualité du produit, on effectue un test de pureté radiochimique de la préparation à l'aide d'un radiochromatographe.

L'activité injectée au patient est de 200 MBq pour un patient de 70 kg ce qui représente une dose efficace de 4,2 mSv.

3.6.1.2.3. Préparation du patient

Le patient doit être à jeun. Il doit être cependant bien hydraté avant l'injection et doit uriner juste avant le passage sous la caméra afin de réduire au maximum une exposition inutile aux rayonnements ionisants et diminuer le bruit de fond lié à la vessie.

Le produit est injecté par voie intraveineuse. Il est recommandé de réaliser l'imagerie par TEP 40 à 90 minutes après l'injection pour avoir une meilleure qualité d'image.

L'interprétation des images TEP avec du ^{68}Ga se fait visuellement.

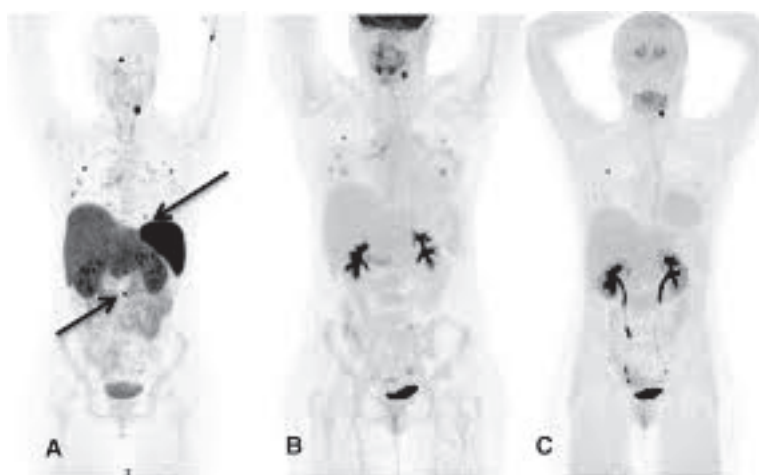


Figure 10 : Images de TEP au Gallium 68

On peut aussi quantifier la fixation du SOMAKIT TOC sur les différents récepteurs par la mesure du SUV (standardized uptake value). Cette valeur va permettre d'établir le pronostic de la tumeur et de planifier la RIV.

3.6.1.2.4. L'imagerie TEP :

Le principe de la tomographie par émission de positon repose sur l'avenir du positon, émis lors de la désintégration radioactive β^+ du gallium 68. Lors de son émission, le positon va effectuer une courte distance à travers la matière en perdant toute son énergie cinétique. Il va ensuite s'annihiler avec un

électron, provoquant la production de deux photons gamma de 511 keV. Les deux photons sont émis dans des sens opposés à 180° l'un de l'autre. La TEP prend des informations concernant le lieu de l'annihilation avec une série de couronnes de détecteurs élémentaires qui détectent les deux photons tout autour du patient. Chaque détecteur est composé d'un cristal scintillateur et d'un photomultiplicateur. Les images TEP sont obtenues en trois dimensions (39).

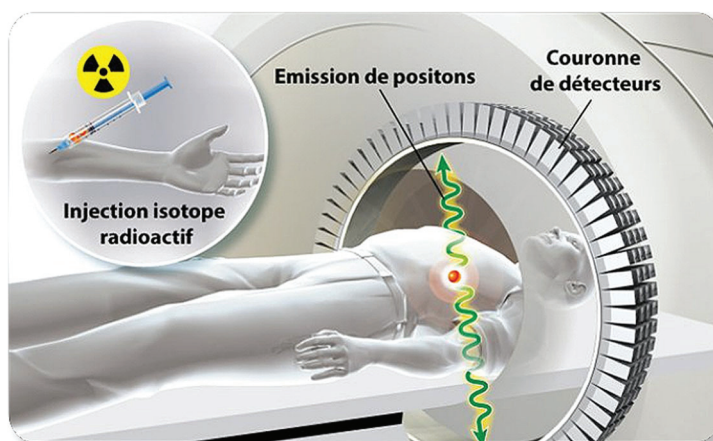


Figure 11 : Principe de la TEP (40)

3.6.2. La TEP au ^{18}F FDG :

Cette technique n'est pas spécifique de la détection des TNE. Une importante fixation du ^{18}F FDG sur les cellules est corrélée à une activité et un métabolisme tumoral élevé. Dans le cadre des TNE, elle annonce un mauvais pronostic de la maladie. Elle sera recommandée lorsque des TNE présentent une imagerie des récepteurs à la somatostatine négative (20) [40].

3.6.3. Diagnostic anatomopathologique

Dans le cadre de la prise en charge de TNE pour un patient, un ou plusieurs prélèvements par biopsie ou chirurgie sera systématique. La classification de la tumeur se fera comme le prévoit l'OMS en fonction de la différenciation histologique (voir tableau annexe n°1) et du grade tumoral qui, lui, est déterminé par l'index mitotique et le Ki67 (20).

3.6.3.1. Index mitotique

L'index mitotique représente le nombre de mitoses à fort grossissement sur 2 mm² sur 40 champs observés. La valeur finale est ramenée à 10 champs pour déterminer l'index. Il permet d'évaluer le potentiel de prolifération tumorale. Il est déterminé sur une aire totale de 10 mm² (24).

3.6.3.2. Le Ki67 :

Il s'agit d'un antigène nucléaire évaluant aussi la prolifération cellulaire. La détermination du score Ki67 est réalisée par immunohistochimie. Il correspond au pourcentage de cellules marquées ou qui prennent la coloration. L'index de prolifération est déterminé par comptage d'au moins 500 cellules dans les régions de plus fort marquage (20)(24).

On peut également effectuer une classification TNM permettant d'évaluer le stade d'avancée de la tumeur au sein de l'organisme. Le T représente la taille de la tumeur, le N représente le taux de ganglions et le M le taux de métastases (voir annexe n°1).

Tableau 4 : Classification des TNE en fonction du grade tumoral (31)

	Ki67	Indice mitotique
Grade 1 (G1)	< 3%	> 2
Grade 2 (G2)	3% - 20%	2 – 20
Grade 3 (G3)	>20%	> 20

	Grade	Différenciation
TNE G1	G1	Bien différencié
TNE G2	G2	Bien différencié
TNE G3	G3	Bien différencié

CNE(carcinomes neuroendocrines)	G3	Peu différencié, à grandes ou petites cellules
---------------------------------	----	------------------------------------------------

3.6.4. Exploration biologique

3.6.4.1. La chromogranine A

La chromogranine A est une glycoprotéine de 439 acides aminés et un marqueur biochimique apportant les meilleures performances diagnostiques dans le cadre des TNE. Son taux plasmatique est élevé chez 60 à 80 % des patients atteints de TNE.

Sa sensibilité est faible dans le cadre du diagnostic des TNE localisées (< 50%) et plutôt élevée pour les formes métastatiques (70 à 100%) (28).

Son taux peut être perturbé si la gastrinémie ou la fonction rénale est altérée (28). Il est nécessaire d'arrêter tout traitement aux inhibiteurs de pompe à protons une à 2 semaines avant le dosage (42).

3.6.4.2. Dosage de la 5-HIAA (acide 5-hydroxy-indolacétique) urinaire

L'acide 5-hydroxy-indolacétique est issu de la dégradation de la sérotonine dans le foie, qui est elle-même sécrétée par les cellules tumorales endocrines de l'intestin moyen (43).

Le prélèvement est effectué sur urines pendant 24 à 48h, chez des personnes ayant effectué un régime pauvre en tryptophane et exempt de compléments nutritionnels.

Le dosage du 5-HIAA urinaire présente une sensibilité et une spécificité élevée dans le cadre du diagnostic de TNE de l'intestin grêle et du colon droit. Des taux élevés de 5-HIAA peuvent être corrélés à un mauvais pronostic de la maladie et à la survenue d'une cardiopathie carcinoïde (28)(44).

Les taux de chromogranine A plasmatiques et de 5-HIAA urinaires augmentent lorsqu'il s'agit de TNE métastatique et/ou fonctionnelle.

3.7. La prise en charge thérapeutique des TNE

La prise en charge thérapeutique des TNE GEP sera déterminée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction de différents critères tels que la différenciation de la tumeur, son grade, la présence de métastases ou pas.

3.7.1. La chirurgie :

La chirurgie reste le seul traitement curatif pour les TNE GEPs. Elle est réalisable dans le cadre de tumeurs bien différenciées et non métastatiques. Elle sera pratiquée seulement s'il n'y a pas de métastases et si le rapport bénéfice risque est favorable pour le patient. Cependant, dans le cas d'une TNE bien différenciée, présentant des métastases hépatiques, la résection de la tumeur primitive et de ses métastases peut être envisagée. La prise en charge chirurgicale dépendra de la localisation et de la taille de la tumeur (20).

Tableau 5 : Prise en charge chirurgicale en fonction du type de tumeur (20)(31)(45)

Type de tumeurs	Caractéristique	Type de chirurgie
Pancréatique	Tête du pancréas	Duodéno pancréatectomie
	Partie distale du pancréas	Pancréatectomie distale + splénectomie (si la tumeur est non bénigne)
	Tumeurs pancréatiques encapsulées et éloignées des canaux pancréatiques majeurs	Énucléation de petites tumeurs bénignes
	Grande majorité du pancréas	Duodéno pancréatectomie totale
Tumeurs non fonctionnelles	Grade G1 et G2, taille > 4cm	Duodéno pancréatectomie ou résection du pancréas distal, et splénectomie en fonction de la localisation
Insulinomes	Insulinome bénin	Résection ou énucléation
	Insulinome malin	Duodéno pancréatectomie totale ou partielle ou pancréatectomie distale + suivi post opératoire biochimique du taux de sucre dans le sang
Gastrinomes	se situe au niveau de la tête de la glande du pancréas	Résection + suivi du taux sérique de gastrine et CgA
Carcinomes de l'intestin grêle		Résection intestinale / hémicolectomie droite + dissection du ganglion mésentérique + résection des ganglions lymphatiques entourant les vaisseaux mésentériques Suivi post opératoire : dosage plasmatique des CgA, CT scanet scintigraphie à l'octréotide

3.7.2. Les biothérapies

Les biothérapies regroupent les médicaments d'origine biologique issus des biotechnologies, pouvant être produits par des bactéries ou des cellules animales génétiquement modifiées (46).

Dans le cadre de la prise en charge des TNE, le but des biothérapies sera d'éliminer les symptômes dus au syndrome carcinoïde chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle.

On retrouvera dans cette catégorie les analogues de la somatostatine et l'interféron alpha.

3.7.2.1. Les analogues de la somatostatine

Ils inhibent la sécrétion hormonale de la somatostatine. Selon certaines études, les récepteurs SSTR2 et SSTR5 modulent particulièrement les effets anti sécrétoires de la somatostatine au sein de la glande pituitaire et des adénomes. Les analogues se fixent avec une affinité très forte aux récepteurs SSTR2 et avec une affinité moindre aux récepteurs SSTR5 et SSTR3(47). Ils permettent un contrôle de l'hypersécrétion de somatostatine chez 40 à 60% des patients (26)(48). Parmi ces patients, 30 à 75% connaîtront une stabilisation des marqueurs tumoraux (49). Cependant, la régression tumorale ne touche que moins de 5% des patients (26)(50) . Le premier analogue de la somatostatine qui a été développé est l'octréotide. Puis il y a eu le lanréotide, qui aura une formulation optimisée, une demi-vie plus longue et une amélioration des modalités de prises (26).

Tableau 6 : Récapitulatif des caractéristiques des analogues de la somatostatine (51)(52)

Analogues de la somatostatine			
Nom de la molécule	Obtention de l'AMM le	Indication thérapeutique dans le cadre des TNE	ASMR et SMR
Sandostatine LP, Octréotide <i>Novartis Pharma</i>	30/03/1989 par procédure de reconnaissance mutuelle	Soulagement des symptômes liés aux TNE GEP. Pour les dosages en LP de 10, 20 et 30mg, a été obtenue une extension d'utilisation dans le cadre de traitement de TNE avancées de l'intestin moyen, ou de TNE à localisation primitive non connue et "lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus"	SMR important dans le cadre de traitement de TNE non progressives, insuffisant dans le cadre de traitement de TNE progressive ASMR V
Somatuline LP, Lanréotide <i>IPSEN pharma</i>	24/07/2001 par procédure décentralisée	Utilisation dans le cadre de traitement de TNE GEP non résecables chez l'adultes, présentant des métastases ou localement avancées, de Grade 1 ou 2 avec un Ki67≤ 10% avec pour site primitif l'intestin moyen, le pancréas ou non connue, et après avoir exclus un site primitif au niveau de l'intestin postérieur	SMR important dans le cadre de traitement de TNE GEP non résecables et non progressives présentant des métastases ou localement avancées, de Grade 1 ou 2 avec un Ki67≤ 10% avec pour site primitif l'intestin moyen, le pancréas ou non connue, et après avoir exclus un site primitif au niveau de l'intestin postérieur et insuffisant pour les TNE progressives ASMR V

3.7.2.2. L'interféron α

Les interférons (IFN) sont des polypeptides appartenant à la famille des cytokines qui sont sécrétés naturellement par l'organisme à la suite d'une interaction avec des organismes pathogènes (20)(53). Les interférons α sont des IFN de type I et sont sécrétés principalement par les macrophages. Les IFN de type I exercent une activité antivirale, anti proliférative et immunomodulatrice (53). Leur usage en thérapie est très diversifié : infections virales, tumeurs, sclérose en plaque.... Les interférons α bloquent le cycle cellulaire et empêchent la prolifération des tumeurs. Chez les patients

atteints de TNE, on peut observer des effets antisécrétoires similaires à ceux des analogues de la somatostatine et une amélioration des symptômes chez 30 à 70% des patients (54). Cependant, celui-ci peut engendrer des effets indésirables, pouvant aller du grade 2 à 4 tels que syndrome grippal, asthénie, paresthésies distales et des leucopénies réversibles (53). L'administration concomitante d'analogues de la somatostatine (octréotide) et d'interféron α améliore considérablement la survie et diminue le risque de progression (55).

3.7.3. La chimiothérapie

Les chimiothérapies utilisées dans le cadre des TNE vont varier en fonction du site de la tumeur, de son grade de différenciation, de sa chimiosensibilité vis-à-vis des médicaments (26). Le but de la chimiothérapie peut être curatif pour les cancers chimiosensibles, adjuvante lorsqu'elle est administrée après une phase locale pour nettoyer les cellules métastatiques restantes, néoadjuvante lorsqu'elle est administrée avant la phase locale dans le but de réduire la tumeur et palliative pour améliorer la qualité de vie du patient. Elle est utilisée lors de progression rapide de la tumeur, l'objectif sera alors de réduire le volume de la tumeur (20).

3.7.3.1. La streptozotocine + 5-fluorouracile

Cette chimiothérapie est utilisée en première ligne afin de traiter les tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées (20). La streptozocine est un antibiotique présentant un groupement nitro-urée fixé à du glucose. Ce groupement possède une très forte affinité pour les cellules β des îlots de Langerhans. Le 5-FU est un agent anti pyrimidique qui peut, soit se coupler à un ribose et donc s'incorporer au sein de l'ARN, soit se coupler au désoxyribose et perturber la synthèse d'ADN. Selon l'étude BETTER, une étude de phase II réalisée sur des patients atteints de TNE en progression traités par l'association 5-FU- streptozocine-bévacizumab, on observait une survie sans progression élevée de 24 mois et des taux de réponse satisfaisants (56)(57).

Afin d'éviter de fortes néphrotoxicités, il est recommandé de surveiller le patient. L'association de streptozocine et de doxorubicine a montré un rapport toxicité/efficacité élevé, meilleur que l'association streptozocine-5FU, poussant à préférer d'autres schémas de chimiothérapie (58).

3.7.3.2. Etoposide + Cisplatine :

Le cisplatine est un agent alkylant dérivé du platine. Il s'agit d'une pro-drogue détenant une forte réactivité chimique, activée par la formation de carbocation. L'étoposide est un dérivé de la podophyllotoxine, qui inhibe l'ADN topoisomérase II. Cette association est utilisée dans le cadre de tumeurs peu différenciées, chez qui le taux de réponses est de 40 à 50 % (59).

Chez les patients atteints de TNE bien différenciées non pancréatiques, la chimiothérapie sera peu efficace et ne sera utilisée qu'à la suite d'un échec des traitements de première ligne et dans ce cas-là, on n'utilisera plus l'association streptozocine + 5-FU (56).

3.7.4. Les thérapies ciblées

3.7.4.1. Les thérapies ciblant l'angiogénèse

L'angiogénèse correspond au phénomène permettant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. En ce qui concerne les tumeurs, ce phénomène permet la constante irrigation du tissu cancéreux. La vascularisation de celle-ci sera très inégalement répartie. On y retrouvera des taux élevés de VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire), et donc de ses récepteurs. Les traitements utilisés vont donc cibler en priorité ce facteur de croissance (44).

On retrouvera le bevacizumab, qui est un anticorps monoclonal ciblant le VEGF (44). En association avec la capécitabine, il a montré des résultats prometteurs pour traiter les TNE pancréatiques avancées. Il peut également être associé avec le 5-FU et la streptozocine.

On retrouvera également le sunitinib qui inhibe les récepteurs à tyrosine kinase présents sur les récepteurs du VEGF. Il apporte un gain dans la survie sans progression même s'il peut induire des insuffisances cardiaques et rénales (44) (26).

3.7.4.2. Les thérapies ciblant la voie mTor

mTor est une sérine thréonine kinase appartenant à la famille des phosphoinositide 3 kinase relatives molécules (PI3K), qui s'associent à d'autres molécules pour former des complexes. La voie de signalisation mTor répond à des stimulations par certains facteurs de croissance, pour à terme phosphoryler ses effecteurs et entraîner la traduction protéique et la prolifération cellulaire. De

nombreuses études indiquent une suractivation de la voie mTor dans les TNE-GEP et que cette surélévation est corrélée à un mauvais pronostic (20) (26).

Ainsi, l'évérolimus est un inhibiteur de la voie mTor et il induit une baisse de la prolifération des cellules tumorales pancréatiques. Par rapport au placebo, l'évérolimus permettrait une augmentation de la survie sans progression de 2,4 fois. Cependant le taux de réponse objective reste faible (5%) (26)(60).

4. Le Lutathera (lutécium (177 Lu) oxodotreotide)

L'AMM du Lutathera est détenue par les laboratoires AAA, qui fait partie du groupe Novartis. Cette AMM a été obtenue le 26/09/2017. Jusqu'en 2017, le Lutathera était utilisé dans le cadre d'une ATU nominative puis de cohorte (61)(38)(62).

La désignation de « orphan » a été accordée au Lutathera le 31 Janvier 2008 par la commission européenne (EU/3/07/523) pour le lutécium 177 dans le cadre du traitement des tumeurs neuroendocrines gastro entéro pancréatique. A ce moment-là, les traitements utilisés pour la prise en charge de ces tumeurs étaient actifs sur les symptômes survenant à la suite de la sécrétion des hormones mais ne ralentissaient pas la croissance tumorale. On utilisait également des analogues de la somatostatine et la chirurgie. Cette désignation a été complétée le 25 juillet 2017 par le COMP (Committee for orphan medicinal product) comme étant un « orphan medicinal product » pour le traitement des TNE GEP (63).

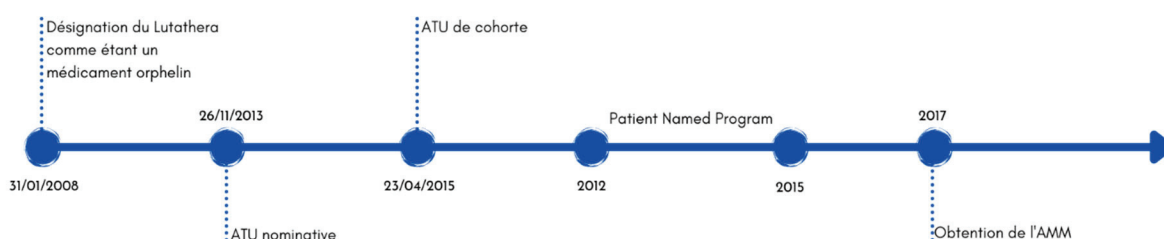


Figure 12 : Histoire du Lutathera

À la suite de cette AMM, un plan de gestion de risque a été adopté. Une étude PASS (Post authorization Safety study) a été mise en place afin de renseigner les divers effets secondaires, la sécurité du traitement à long terme et la survenue de cancers secondaires. Une étude PASS est une étude réalisée après l'entrée sur le marché d'un produit pharmaceutique afin d'en obtenir plus d'informations concernant sa sécurité, son rapport bénéfices/risques et l'efficacité des mesures de gestion de risques [35]. Le comité PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) évaluant les risques de pharmacovigilance, rattaché à l'ANSM a pour rôle d'évaluer les protocoles des études PASS ainsi que leur résultat (64).

4.1. Indication du Lutathera :

La RIV par le Lutathera est indiqué pour le traitement des tumeurs neuro endocrines gastroentéropancréatiques inopérables ou métastatiques progressives et bien différenciées à un stade G1 et G2 et qui surexpriment des récepteurs à la somatostatine chez les adultes (65).

4.2. Administration du Lutathera

4.2.1. La solution d'acides aminés

Étant donné qu'il y a une partielle réabsorption du Lutathera au niveau des tubes proximaux des reins, il est nécessaire de les protéger à l'aide d'une solution d'acides aminés. Ceux-ci agissent par inhibition compétitive au niveau des tubules ce qui entraîne une diminution considérable de la réabsorption du Lutathera par les reins. Au GHE, nous utilisons le Lysakare, contenant du chlorure de L-Arginine et du chlorure de L-lysine. Après avoir subi une filtration glomérulaire, la lysine et l'arginine agissent par compétition en interférant avec le lutécium qui ne subira pas de réabsorption rénale, ce qui réduit la dose d'irradiation reçue par le rein (66).

Tableau 7 : Composition du Lysakare

Composition en acides aminés	Quantité
Lysine	25 g
Arginine	25 g

NaCl (0,9%)	1L
-------------	----

La perfusion de Lysakare débute 30 min avant la lutathérapie et dure 4h en tout. Il est recommandé d'administrer un antiémétique au patient 30 min avant le Lysakare.

Les solutions d'AA (acides aminés) et de Lutathera sont administrées parallèlement en IV au sein de chacun des bras du patient (66).

4.2.2. Administration du MRP

Le Lutathera est administré en 4 cures avec une posologie de 7,4 GBq par cure espacées chacune de 8 semaines. En cas de toxicité notifiée, l'intervalle entre les cures peut être augmenté à 16 semaines et la posologie peut être réduite (65).

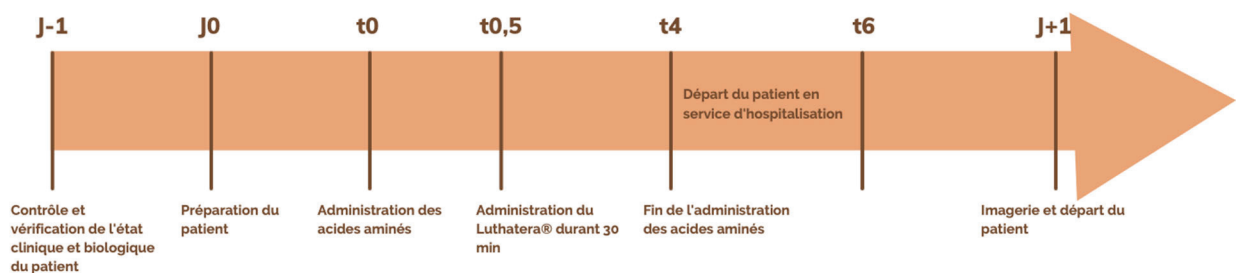


Figure 13 : Cycle d'administration du Lutathera

4.2.3. Suivi du traitement

Il est nécessaire d'évaluer la fonction hépatique, rénale et hématologique des patients. Ces analyses sont effectuées deux fois avant l'administration du médicament : 2 à 4 semaines avant et la veille de l'injection. Elles seront effectuées aussi après l'administration soit toutes les 4 semaines pendant 3 mois après la dernière perfusion puis tous les 6 mois. Cela permet de surveiller l'apparition des effets indésirables tardifs (65).

4.3. Conditionnement

Le flacon de Lutathera est un flacon incolore de 30 mL en verre de type 1. Il est fermé par un septum en caoutchouc scellé par un capuchon en aluminium. Le flacon est livré dans un pot plombé.

Le produit sera stocké à une température comprise entre 3°C et 25°C et sera gardé dans le container initial afin d'éviter une quelconque contamination radioactive.

Il s'agit d'une solution stérile pour injection, limpide et incolore ou légèrement jaune (65).

4.4. Liste des excipients (65)

- Acide acétique,
- Acétate de sodium,
- Acide gentisique,
- Acide ascorbique,
- DTPA,
- NaCl,
- Eau PPI

4.5. Caractéristiques physico-chimiques du Lutathera

La demi-vie du ^{177}Lu est de 6,65 jours. Le ^{177}Lu décroît en émettant principalement un rayonnement β^- (79 %). Il donne un isotope stable qui est le ^{177}Hf . L'énergie maximale du rayonnement β^- émis est de 498,3 keV. L'énergie de l'émission la plus fréquente est de 134 keV, utilisable en radiothérapie (62).

La pénétration de ces particules β^- au sein des tissus est de 2,2 mm, elle est suffisante pour détruire les récepteurs peptidiques des cellules tumorales cibles tout en évitant les cellules normales voisines (10). Le lutécium 177 assure une destruction en profondeur des cellules tumorales.

Le ^{177}Lu émet aussi lors de sa décroissance des rayonnements γ avec des pics d'énergie de 112,9 keV (6,17%) et 208,4 keV (10,4%). Ces rayonnements γ sont utilisés pour faire une scintigraphie ou SPECT sur le patient et pour réaliser une dosimétrie à la suite de l'injection du Lutathera (67).

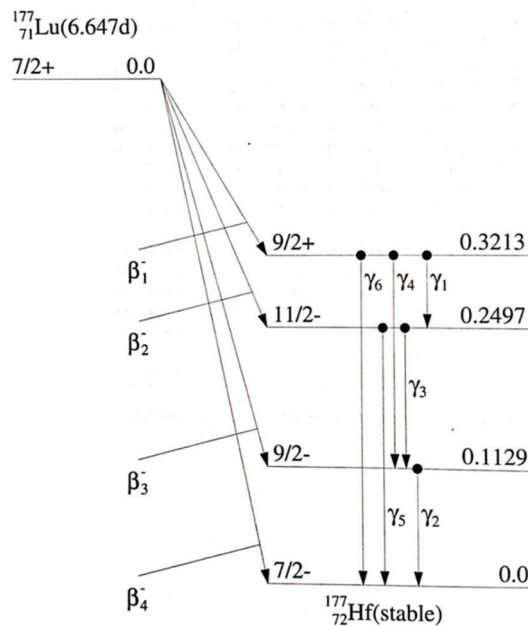


Figure 14 : Schéma de désintégration radioactive du Lutécium 177

4.6. Production du lutécium 177

4.6.1. Les voies de production du Lutathera

La production du lutécium 177 peut se faire de deux manières (67) :

- Par un cyclotron qui est un accélérateur de particules. Cette voie de production est très peu utilisée du fait du rendement de production faible et de son prix élevé.
- La production peut également se faire à l'aide d'un réacteur nucléaire :

➤ **La voie de production directe :** elle consiste en l'irradiation neutronique d'une cible de ^{176}Lu qui aboutit à la production de ^{177}Lu et de $^{177\text{m}}\text{Lu}$.

Le $^{177\text{m}}\text{Lu}$ a une demi-vie assez longue (160 jours) et se désintègre en ^{177}Lu ce qui entraîne des problèmes de gestion de déchets.

Cette voie de production a un rendement élevé, elle ne nécessite pas de séparation chimique préalable et a un coût réduit.

Afin d'augmenter le rendement de la production de ^{177}Lu ainsi que son activité spécifique, on peut utiliser des cibles enrichies de ^{176}Lu . Il est à noter que seulement 25% des atomes produits sont du ^{177}Lu , le reste représente des atomes non radioactifs contaminants.

➤ **La voie de production indirecte :** On passera par l'ytterbium 176 (^{176}Yb) qui sera irradié pour donner l' ^{177}Yb qui va subir ensuite une désintégration radioactive β^- afin de donner le ^{177}Lu . Le rendement de cette voie de production est faible et le coût de production est élevé.

Elle nécessite à posteriori une séparation chimique entre le ^{177}Lu et la cible de ^{176}Yb .

Cette voie de production est préférée à la voie directe car elle est exempte de production de $^{177\text{m}}\text{Lu}$.

4.6.2. Contrôle qualité du ^{177}Lu

Le contrôle qualité du ^{177}Lu se fait au niveau industriel. Ainsi, lors de ce contrôle, sont mesurées (68):

- La pureté radionucléidique en détectant les rayons γ caractéristiques des éléments contrôlés.
- La pureté radiochimique
- La pureté chimique afin de détecter une éventuelle contamination par des ions métalliques, qui pourraient altérer la liaison au vecteur de ciblage
- L'activité spécifique du ^{177}Lu .

4.6.3. Radiomarquage

Le DOTA représente un ligand macrocyclique formant avec le ^{177}Lu un complexe thermodynamiquement stable. Le marquage se fait à l'aide d'un automate de synthèse. Dans le réacteur on effectue un mélange de $^{177}\text{LuCl}_3$ (présentant une activité de 7,4 GBq) avec 200 μL de DOTATATE et 250 μL d'acétate d'ammonium qui joue le rôle de solution tampon pour maintenir un $\text{pH} = 5$. Le mélange est incubé pendant 1h à 80°C . Il subit ensuite un refroidissement et une fois à température ambiante, le mélange est dilué dans 25 mL de NaCl et on obtient le Lutathera (12)(5).

4.7. Pharmacologie du Lutathera :

(62)(12)

Le Lutathera agit par liaison des récepteurs SST2 présents sur les cellules tumorales surexprimant la somatostatine, liaison assurée par l'octréotate (=oxodotrétotide). Il y a ensuite internalisation du complexe au sein de la cellule. Puis, le médicament détruit la cellule tumorale par l'action des radiations β^- , en limitant la destruction des cellules voisines.

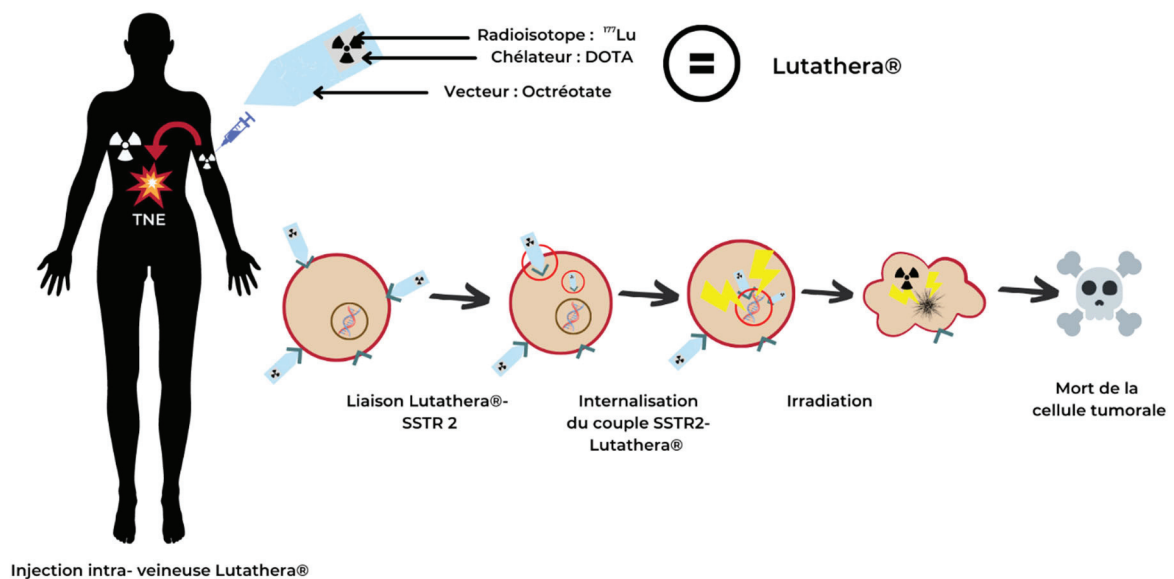


Figure 15 : Mécanisme d'action du Lutathera

4.7.1. Absorption

Le Lutathera est administré par voie intraveineuse et est immédiatement biodisponible.

4.7.2. Distribution

Pour le Lutathera, nous pouvons observer une fixation 4h après son administration sur les reins, les lésions tumorales, le foie, la rate. Chez certains patients, il est possible de voir une fixation sur la glande pituitaire et la thyroïde. Selon certaines études, le ^{177}Lu est rapidement éliminé du sang. La fixation aux protéines plasmatiques a été estimé à environ 50% (62).

4.7.3. Métabolisme

Le Lutathera est faiblement métabolisé et est excrété sous forme inchangé dans les urines.

4.7.4. Élimination

Le modèle d'élimination du Lutathera est biphasique. La première phase se caractérise par une phase d'élimination rapide, avec 75% de l'activité initiale qui est éliminée à 10 min post injection. 90% de l'activité initiale est éliminée 4h post injection. La deuxième phase est plutôt lente avec une élimination de moins de 5% de l'activité initiale.

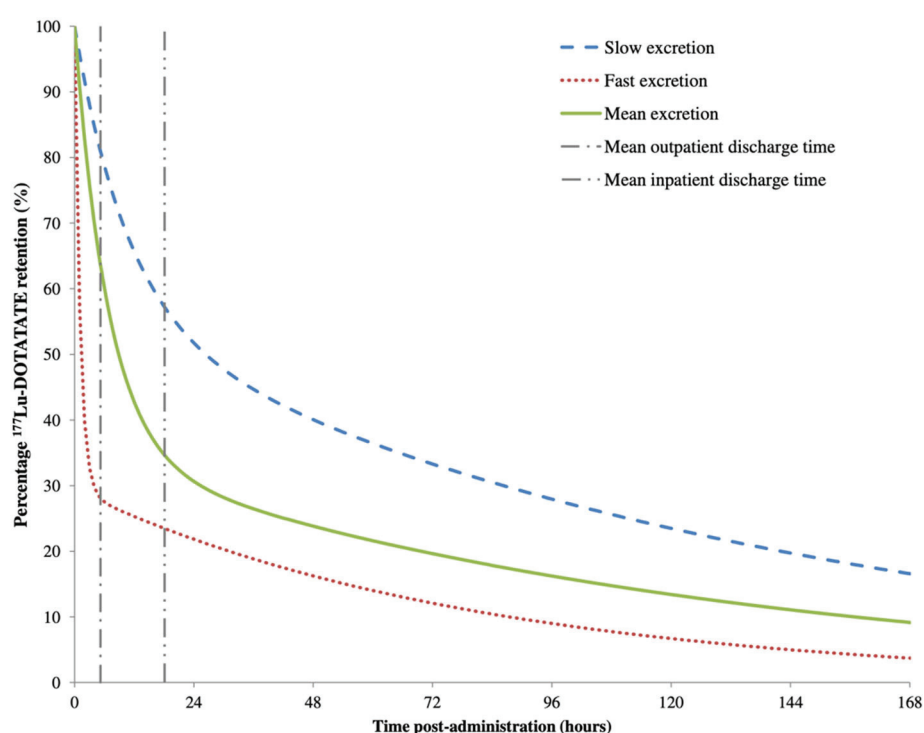


Figure 16 : Élimination du Lutathera (69)

4.8. Efficacité du Lutathera dans le traitement des TNE GEP

4.8.1. Etude ERASMUS phase I/II

Une étude de phase I/II a été réalisée aux Pays Bas entre 2000 et 2012. Il s'agit d'une étude non comparative monocentrique ayant permis d'évaluer la tolérance et l'efficacité du Lutathera chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines surexprimant les récepteurs à la somatostatine. Lors de cette étude 1214 patients ont été traités au Lutathera (70).

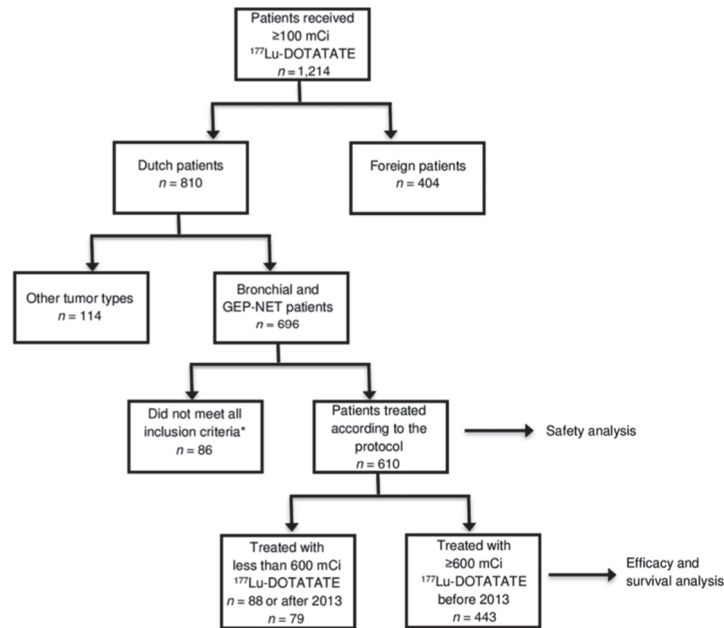


Figure 17 : Répartition des patients pour l'étude ERASMUS

4.8.1.1. Analyse de la sécurité

Pour l'analyse de la sécurité, 610 patients ayant reçu une dose ≥ 100 mCi (3,7 GBq) ont été sélectionnés. Le délai médian avant progression de la tumeur est de 35 mois et la survie globale médiane est de 58 mois (70).

Le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0) représente un document de référence concernant la terminologie commune des critères d'effets indésirables. Elle est descriptive et elle peut être utilisée afin de reporter les effets indésirables. Un grade de sévérité est attribué à chaque effet indésirable, les grades vont de 1 à 5 (71).

Le grade 1 représente des effets légers ou asymptomatiques et l'intervention n'est pas utile.

Le grade 2 sera caractérisé par des effets modérés pouvant nécessiter une intervention locale ou non invasive.

Pour le grade 3, on trouvera des effets plutôt sévères mais qui n'engagent pas le pronostic vital. Ceux-ci peuvent entraîner une hospitalisation ou prolonger la durée de l'hospitalisation.

Le grade 4 est attribué à des effets engageant le pronostic vital du patient et qui nécessitent une intervention en urgence. Le grade 5 représente des effets indésirables ayant entraîné le décès du patient. Dans le cadre de l'étude ERASMUS, il a été notifié des effets de grade 3 et 4 (71).

Tableau 8 : Les types d'effets secondaires de grade 3 et 4 observés lors de l'étude ERASMUS (70)

Grade 3/4	
Plaquettes	5%
WBC (White blood cells)	5%
Hémoglobine	4%
Élévation des aminotransférases	3%
Créatinine	0,30%
Lymphocytes	50,00%
No Grade 3/4	
Leucémie aigue	0,70%
MSD (myelodysplasic syndrome)	1,50%
Insuffisance rénale	1%

Les syndromes myélodysplasiques sont une hémopathie maligne, résultant d'une anomalie clonale d'une cellule souche hématopoïétique, qui se caractérise par un syndrome anémique, un syndrome infectieux avec des neutropénies et un syndrome hémorragique (72).

Lors de la première visite de suivi à 3 mois, les valeurs des paramètres hématologiques se sont normalisées pour 77% des patients. Les niveaux de créatinine se sont normalisés chez tous les patients et trois patients avaient encore des taux d'aminotransférases élevés. Les leucémies aiguës sont apparues chez 4 patients après une période de suivi médian de 55 mois après la première cure thérapeutique et trois de ces patients en sont morts. Neuf patients ont contracté un syndrome myélodysplasique après une période de suivi médiane de 28 mois après la première cure et parmi eux, 5 en sont décédés (70).

4.8.1.2. Efficacité et survie

Sur cette analyse, 443 patients ayant reçu une dose > 600 mCi (22,2 GBq) ont été suivis. Le taux de réponse objective (ORR) correspond au pourcentage de patients ayant eu une réponse partielle ou complète (70).

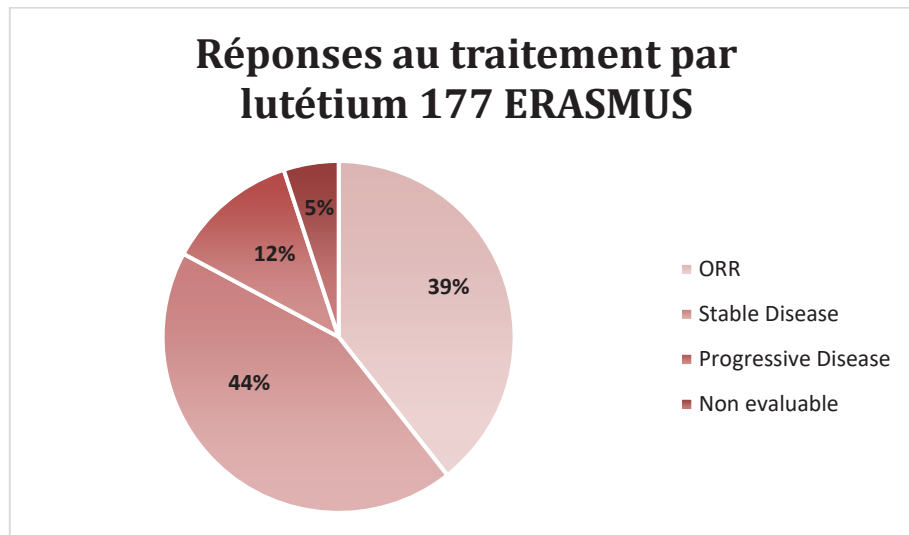


Figure 18 : Réponses au Lutathera pour l'étude ERASMUS (70)

La survie globale (OS) médiane a été estimée à 63 mois, tandis que la survie sans progression de la maladie (PFS) médiane est de 29 mois. Les patients ayant contracté une TNE d'origine pancréatique sont ceux qui avaient la plus grande OS, tandis que la plus courte concernait les patients ayant des métastases osseuses et hépatiques. Les patients ayant un taux de phosphatases alcalines élevé présentaient également un mauvais pronostic (70).

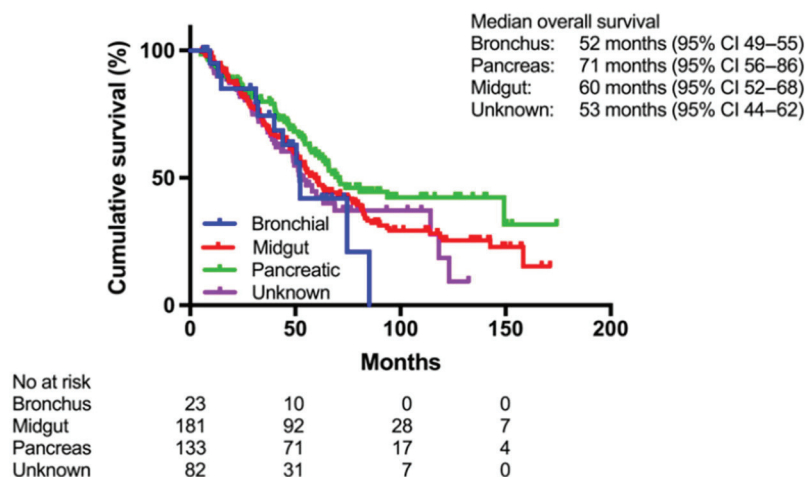


Figure 19 : Survie globale médiane en fonction de la localisation de la tumeur (70)

4.8.2. L'étude Netter, Phase III

Le but de cette étude multicentrique (41 centres répartis sur 8 pays) était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du Lutathera, en le comparant à l'Ocréotide LAR (un analogue de la somatostatine).

Lors de cette étude, 229 patients ont été recrutés de septembre 2012 à mi-janvier 2016 (73).

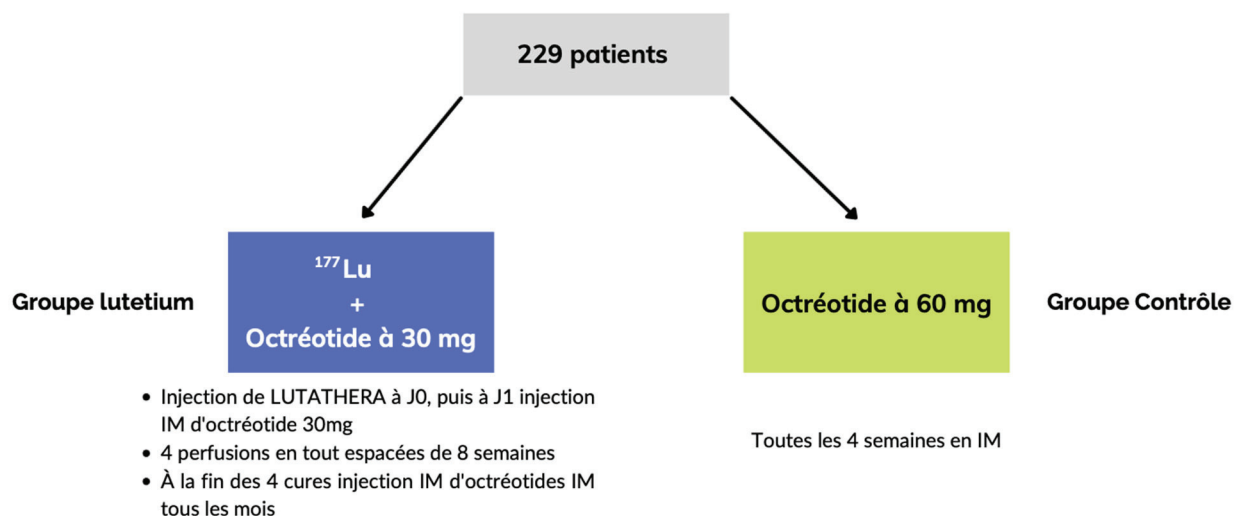


Figure 20 : Répartition des patients pour l'étude NETTER

Une première analyse des résultats a eu lieu le 24 juillet 2015. Le critère principal d'évaluation était la survie sans progression, c'est-à-dire le temps entre l'inclusion du patient dans l'étude et la progression de la maladie ou la mort du patient. Tandis que les critères secondaires étaient la survie globale, qui représente le temps entre l'inclusion du patient dans l'étude et sa mort peu importe la cause., la sécurité du traitement ainsi que ses effets indésirables. La survie globale a été planifiée pour être réalisée si le seuil de 158 décès était survenu ou 5 ans après la dernière inclusion (en fonction de l'évènement survenant en premier) (73).

Lors de cette première analyse, la survie sans progression de la maladie (PFS) n'était pas encore atteinte pour le Lutathera alors que la PFS au sein du groupe contrôle était de 8,4 mois. Le risque de progression de la maladie est donc réduit de 79 % par rapport au groupe contrôle. Les données concernant la survie globale n'ont pu être fournies que le 3 juin 2021. On notait sur la première étude de NETTER1 une amélioration de la survie sans progression de la maladie clinique et statistique chez les patients atteints de TNE avec métastases bien différenciées et progressives, avec le Lutathera. Pour le groupe Lutathera, la survie globale est de 48 mois tandis qu'elle est de 36,3 mois

pour le groupe contrôle. Le Lutathera permettrait une prolongation de la survie globale de 11,7 mois (73).

Lors de la première analyse des résultats, on comptait dans le groupe Lutathera 18 % de réponses partielles ou complètes et 3% au sein du groupe contrôle. 14 décès ont eu lieu au cours de cette première période dans le groupe Lutathera et 26 dans le groupe contrôle, donc un nombre de décès inférieur de 60% dans le groupe Lutathera par rapport au groupe contrôle.

Au total, 95% des patients du groupe Lutathera et 86 % des patients du groupe contrôle ont eu au moins un effet indésirable. Les plus fréquents au sein du groupe Lutathera sont :

- Nausées (59%), probablement dues à la perfusion des acides aminés.
- Vomissements (47%), probablement dus à la perfusion des acides aminés.
- Douleurs abdominales, asthénie et diarrhées : effets indésirables moins fréquents
- Perturbation du bilan hématologique transitoire
- Syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë (2%), probablement lié au Lutathera. L'un des deux patients est décédé 33 mois après le début de l'essai. Durant le suivi à long terme il n'y a pas eu d'autre cas de SMD ou de leucémies aiguës.
- Selon les résultats finaux, qui ont été publiés en décembre 2021, il semblerait que cette différence de survie globale ne soit pas statistiquement significative, mais cliniquement importante.

L'étude de la survie globale a été réalisée 5 ans après la dernière randomisation, cette période de suivi aura duré 6,3 ans. On en a conclu que la survie globale ne diffère pas statistiquement entre les deux groupes. La survie globale moyenne était de 48 mois dans le groupe Lutathera et de 36,3 mois dans le groupe contrôle. Il y'a eu 142 décès au total, dont 62 % dans le groupe Lutathera et 61% dans le groupe contrôle, et la cause principale était la progression de la maladie. Un patient est décédé d'un syndrome myélodysplasique (74).

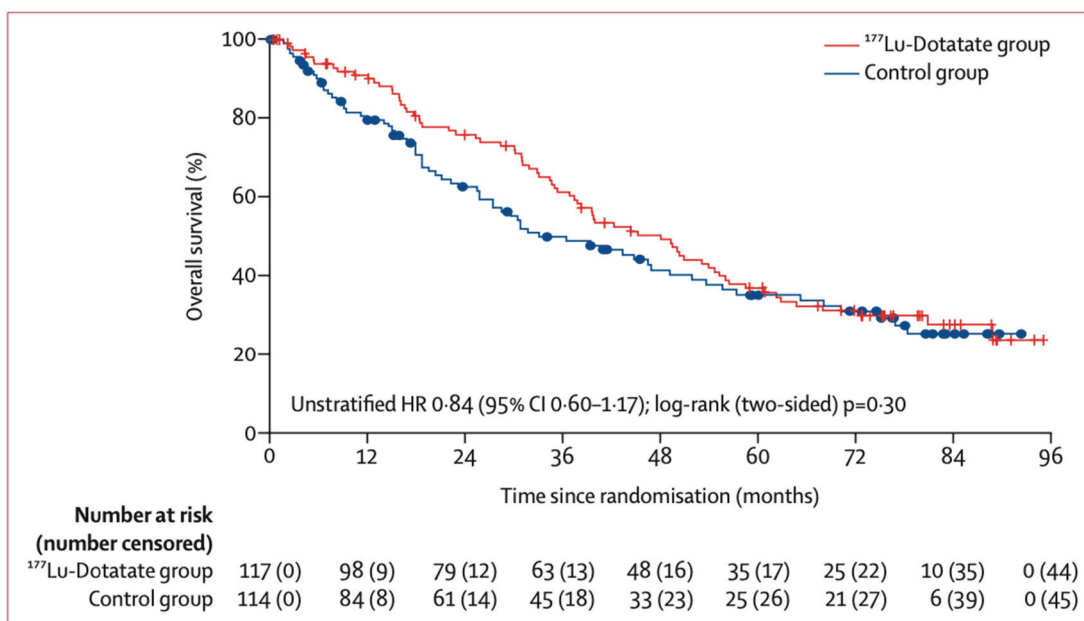


Figure 21 : Évolution de la survie globale au cours du temps lors de l'étude NETTER (73)

4.9. Volet économique :

La prise en charge des TNE GEP par le Lutathera a été examinée le 7 février 2018 par la commission de transparence (CT) de l'HAS. L'avis de la CT a été adopté le 21 février 2018, se poursuivant d'une audition le 20 juin 2018 (75).

Nous pouvons trouver dans cet avis de la CT qui a été publié en juillet 2018, que le Lutathera a obtenu (75) :

- Un SMR (service médical rendu) important pour le traitement des TNE intestinales inopérables ou métastatiques, avec une différenciation au stade G1 et G2, progressive et exprimant les récepteurs à la somatostatine chez l'adulte
- Un SMR jugé insuffisant pour le traitement de tumeurs non intestinales
- Un ASMR (amélioration du service médical rendu) de niveau III par rapport à l'Octréotide 60mg LP dans le traitement des TNE intestinales non opérables ou métastatiques avec une différenciation au stade G1 et G2, progressives et qui expriment les récepteurs à la somatostatine chez l'adulte.

Ainsi les patients atteints de TNE d'origine intestinale (incluant le rectum) pourront bénéficier d'une prise en charge de ce traitement.

La commission de transparence de l’HAS recommande que la mise en place de ce traitement soit discutée lors de réunions de concertation pluridisciplinaire RENATEN labélisé par l’Inca.

Le Lutathera est officiellement inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l’usage des collectivités en 2019. Il sera inscrit dans la liste des spécialités prises en charge en sus. Le prix d’un flacon de Lutathera est de 20175 €, le prix du traitement (4cures) est de 80700 € (12).

Comparativement à l’Octréotide 60 mg, le Lutathera permet un gain supplémentaire d’espérance de vie ajustée sur la qualité de 1,21 année QALY (quality adjusted life years). On prévoit aussi un taux de survie à 5 ans de 42 % avec le Lutathera versus 19% avec l’Octréotide. En moyenne, les coûts totaux générés dans le cadre de la prise en charge par le Lutathera par rapport à l’Octréotide 60 mg sont supérieurs de 50784 €. L’ICER (incremental cost effectiveness ratio) du Lutathera vs Octréotide 60 mg est de 42106 € par QALY gagnée (76).

Comparativement à l’évérolimus, les patients traités par le Lutathera ont un gain de 0,46 QALY par rapport à l’évérolimus. En moyenne, les coûts totaux générés dans le cadre de la prise en charge avec le Lutathera par rapport à l’évérolimus sont supérieurs de 27421 €. L’ICER du Lutathera vs évérolimus est de 59769 € par QALY gagné (76).

Tableau 9 : Détails de l’analyse des coûts

Table 5. Summary findings of base case analysis in patients with midgut-NETs.

	¹⁷⁷ Lu-Dotatate	Octreotide 60 mg	Everolimus
Life expectancy, years	4.45	2.87	3.86
Quality-adjusted life expectancy, QALYs	3.35	2.15	2.90
Median PFS, months	31.5	8.5	12.5
Median OS, months	49	29.5	41.5
Total cost, EUR	97,511	46,727	70,090
Treatment acquisition costs	66,144	32,165	48,634
Administration	7,846	295	75
Follow-up/monitoring	3,473	1,045	1,337
Adverse events	6,092	645	633
Transport	838	146	282
Post-progression	7,733	6,622	13,580
Palliative care costs	5,385	5,809	5,549
ICER, EUR per QALY			
¹⁷⁷ Lu-Dotatate vs. octreotide		42,106	
¹⁷⁷ Lu-Dotatate vs. everolimus		59,769	

Abbreviations. ICER, incremental cost-effectiveness ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; QALY, quality-adjusted life year.

4.10. Effets indésirables :

Les effets indésirables aigus apparaissent dans les 24h après l'administration du Lutathera et essentiellement en début de perfusion. On pourra noter des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales. La fatigue et la perte de l'appétit sont aussi fréquents. Cependant, la relation d'imputabilité du Lutathera est difficile à déterminer car la perfusion d'acides aminés concomitante est émétisante. On observe également des atteintes hématologiques graves de grade 3-4 comprenant des anémies, leucopénies, pancytopenie et thrombopénies. La formule sanguine se normalise entre 18 et 24 mois après. Mais des pathologies hématologiques irréversibles ont également été signalées tels que des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes.

Le Lutathera peut provoquer des néphropathies car il est excrété par le rein. C'est une pathologie qui se développe progressivement au cours des mois et des années post exposition. Avant injection chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, il est nécessaire d'évaluer le ratio bénéfice- risque. Le Lutathera est cependant contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (65).

4.11. Arrêt du traitement :

(65)

Le traitement par le Lutathera peut être arrêté si certains événements surviennent tels que :

- La survenue d'une grossesse
- Une insuffisance cardiaque sévère de grade III ou IV selon la classification NYHA
- Une hypersensibilité due aux principes actifs ou aux excipients
- Une hématotoxicité retardée de grade 3 ou 4

4.12. Post thérapie au Lutathera :

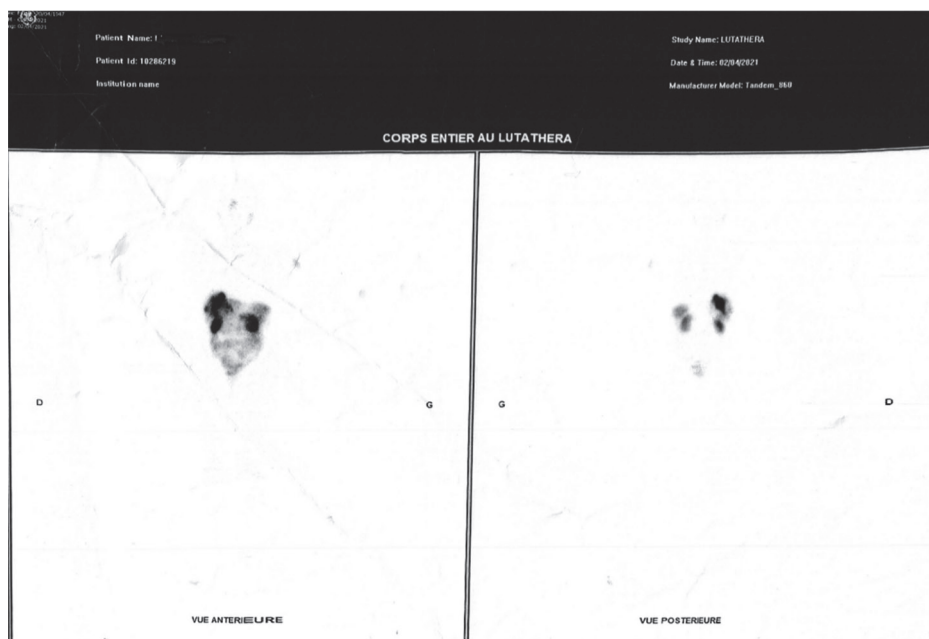


Figure 22 : Image SPECT de la fixation du Lutathera corps entier

Après l'injection de Lutathera, il est possible de réaliser une scintigraphie couplée à un scanner radiologique (SPECT-CT) afin de localiser les zones sur lesquels le MRP s'est fixé. La caméra du SPECT (single photon emission computed tomography) ou tomographie à émission monophonique, va détecter les rayons gamma émis par le ^{177}Lu . La caméra va tourner tout autour du patient sur 360° , ce qui donnera des images sur les 3 plans de l'espace. La caméra SPECT est couplée à un scanner (CT (computed tomography)) pour obtenir avec plus de précisions la localisation des zones d'intérêts, avec une meilleure qualité d'image (77).

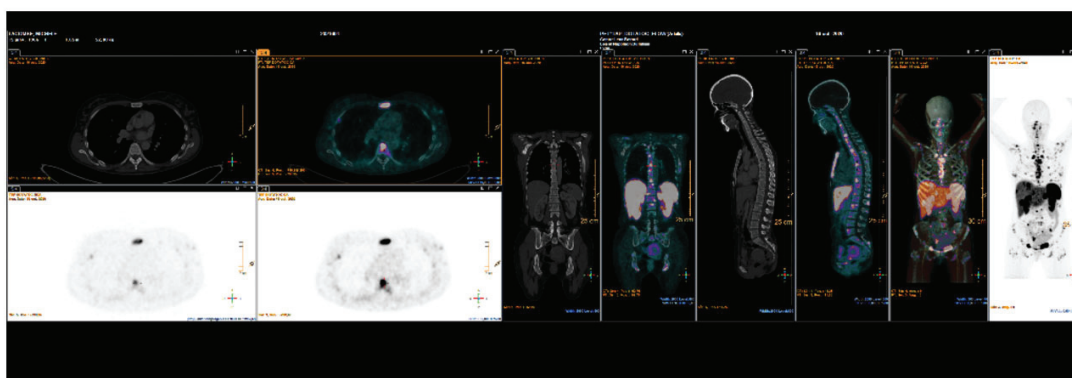


Figure 23 : Image obtenue à l'aide du SPECT-CT

Le SPECT CT n'est pas fait systématiquement. Au sein du GHE, elle est réalisée par un manipulateur en électroradiologie médicale. Les images sont ensuite transmises au médecin afin qu'il puisse analyser les localisations de la tumeur et l'évolution de celles-ci. L'examen réalisé est un examen corps entier (de la tête au pied).

5. Comparaison des deux méthodes d'injection du Lutathera au sein du GHE :

5.1. Objectifs de l'étude

La méthode d'injection du Lutathera préconisée par le RCP est la méthode par gravité. Cependant au sein du GHE une autre méthode est également utilisée : la méthode par pompe. Le but de cette étude est de déterminer si les 2 méthodes présentent des différences au niveau de la dose reçue par le personnel. Pour cela, j'ai mesuré les débits de dose à différents endroits dans les chambres de patients atteints de TNE. Cette étude a duré 6 mois et a été réalisée sur un total de 30 patients.

Afin de simplifier et mieux décrire les mesures effectuées, nous avons utilisé le terme « patient » mais il s'agit en réalité de mesures de débits de dose effectuées lors de l'administration du médicament radiopharmaceutique, dans la chambre du patient.

5.2. Méthodologie

5.2.1. Les méthodes d'injection utilisées

5.2.1.1. Cycles d'injection

Au sein du GHE, ce sont les infirmiers diplômés d'État qui injectent le Lutathera. À son arrivée, le patient est vu par le médecin nucléaire qui vérifie l'état général du patient et ses bilans sanguins. Le patient reçoit de l'ondansétron en IV, à une dose de 8 mg, 20 à 30 min avant les acides aminés. Cette injection est renouvelable toutes les 8h si les nausées persistent. Puis la perfusion des acides aminés débute à un débit de 250 mL/h. Le sol est protégé à l'aide de papier absorbant surtout au niveau des zones proches du lit du patient et sous le chariot où est posé le Lutathera. L'infirmier, ou

toute autre personne entrant dans la chambre du patient, doit également se protéger. Ainsi il doit porter une surblouse, un tablier plombé, des surchaussures plastifiées, des lunettes de protection, un dosimètre passif et un dosimètre actif, ainsi que 2 paires de gants à usage unique non stériles. L'infirmier doit ensuite préparer le matériel pour injecter le Lutathera, tout en respectant les règles d'hygiène, de traçabilité des soins et d'identitovigilance. Il est nécessaire également de demander au patient de passer aux toilettes avant l'injection du Lutathera car il devra rester allongé tout au long de la perfusion. Le patient doit être installé confortablement tout au long de la perfusion afin d'éviter tout mouvement brusque.

Le flacon de Lutathera est prêt à l'emploi et il est à usage unique. Il ne doit pas être transvasé dans un autre récipient. Il doit être perfusé à partir de son contenant d'origine. Cependant, avant son utilisation, il est nécessaire de mesurer l'activité totale du flacon à l'aide d'un activimètre. La dispensation est réalisée par le radiopharmacien ou l'interne au sein de la radiopharmacie, dans l'enceinte blindée. L'activité mesurée sera enregistrée sur le logiciel GERA[®] pour assurer la traçabilité. Deux étiquettes seront imprimées et collées sur le flacon, elles comportent le nom du patient, le nom du médicament (Lutathera), le radioélément, le numéro de lot, l'activité délivrée, la date et l'heure, le volume, la date de péremption. Le flacon sera ensuite monté par le monte-charge reliant la radiopharmacie au hall de médecine nucléaire. Le flacon est ensuite récupéré par l'infirmier et placé sur un chariot doté d'un paravent plombé. Il est donc prêt à être injecté.

Après la perfusion, le flacon de Lutathera est retourné à la radiopharmacie où il sera mesuré pour déterminer l'activité résiduelle du flacon. Il est ensuite placé dans le local à déchets en décroissance avec la date d'injection et l'activité résiduelle (voir annexe n°5).

5.2.1.2. La méthode par pompe

La pompe utilisée pour l'injection du Lutathera est une pompe de type PLUM 360. On doit utiliser avec cette pompe des tubulures stériles et jetables à usage unique. Ces tubulures ont pour rôle de relier le réservoir aux veines du patient. L'injection du Lutathera se fait sur les voies veineuses périphériques à l'aide d'un cathéter.

Les sets de perfusion de la pompe sont chacun rattachés à une cassette qui permet de garantir un pompage adéquat de la solution et de détecter de l'air ou une occlusion. La programmation de la pompe est effectuée à l'aide d'un clavier numérique. Il existe plusieurs types de tubulures pour différentes applications (voie intraveineuse, péridurale, entérale, perfusion de sang). La cassette de pompage possède une chambre de pompage (permet d'administrer la solution au patient), un régulateur du débit, des capteurs de bulles d'air (captent les bulles d'air qui peuvent se former dans les parties proximales des lignes A et B), une languette de préhension (facilite le positionnement correct de la cassette). L'alarme de la cassette se déclenche si elle accumule plus d'1 mL d'air. L'évacuation de l'air se fait par purge rétrograde. La purge rétrograde permet de transférer une solution depuis le réservoir rattaché à la voie A à celui de la voie B.

La pompe à perfusion est placée sur un pied à perfusion lui-même placé sur une surface stable. Étant donné que l'on administre au patient un médicament radiopharmaceutique, on place sur le sol du papier absorbant de type absorbex afin d'éviter la contamination du sol.

Le but de cette méthode est de diluer le Lutathera avec du sérum physiologique, ce qui permet d'éviter d'irriter les veines du patient avec le MRP directement. La solution est ensuite aspirée puis injectée au patient.

Lors de l'administration du Lutathera, nous avons au niveau de la voie A une tubulure qui est rattachée à une poche de sérum physiologique contenant 500 mL. Ainsi on l'utilise afin de purger pour remplir la cassette et la tubulure, le but étant de chasser l'air. Il y a une autre tubulure en Y de type mâle-mâle qui relie le flacon de Lutathera à la voie B. Ainsi, celle-ci y est insérée au flacon à l'aide d'une aiguille longue de type ponction lombaire. La tubulure présente aussi une valve antireflux.

Une autre tubulure qui va vers la veine du patient est reliée à la voie A. Cette tubulure est insérée dans le flacon à l'aide d'une aiguille sous-cutanée orange avec une prise d'air, ceci facilite l'aspiration du médicament.

La voie A est programmée de manière à pomper 200 mL de sérum physiologique en 30min, et la voie B pompe 20mL du flacon de Lutathera en 20min. Ensuite, on effectue 2 rinçages du flacon du Lutathera à l'aide du sérum physiologique à 25 cc deux fois de suite à l'aide du programme rétropurge.

Lorsqu'on a fini, on désadapte la tubulure de la voie B. On jette les aiguilles dans la boîte à aiguille que l'on remettra à la radiopharmacie. Cette boîte à aiguilles nous permettra de contrôler le spectre d'énergie gamma des pics permettant d'identifier le lutécium. La tubulure sera jetée aussi dans une poubelle à part. Puis on peut procéder au rinçage de la tubulure qui est reliée au patient, à l'aide de sérum physiologique pour éviter les pertes de médicaments qui pourraient y stagner. À la fin de la procédure on jette aussi cette tubulure. On remet le flacon dans le protège flacon plombé et on remet à la radiopharmacie. Celui-ci sera ensuite mis dans le local à déchet.



Figure 24 : Photo de la pompe utilisée au sein du GHE

5.2.1.3. La méthode par gravité

La méthode par gravité est la méthode recommandée par le RCP.

Avec cette méthode le Lutathera est directement prélevé depuis son contenant d'origine. Pour la perfusion on aura besoin de :

- une poche de 250 mL de sérum physiologique,
- un perfuseur simple souple,

- des trocarts 18G rose,
- un prolongateur de 80 cm de type mâle-mâle,
- un robinet 3 voies ,
- un trocart à PL 20G3,
- un paquet de stéri-strips,
- des seringues 20 cc,
- des compresses stériles,
- antiseptiques,
- des bouchons obturateurs,
- des pipettes de 20 cc pour le NaCl,
- 1 plateau à usage unique blanc
- un champ vert
- des sacs poubelles
- un tablier plombé pour le manipulateur
- un masque à visière
- 2 paires de gants à usage unique
- une boîte à aiguilles
- une potence avec tablette où sera posé le pot plombé



Figure 25 : Dispositif utilisé pour la méthode par gravité

La perfusion de NaCl est accrochée à un pied de perfusion. Le flacon de Lutathera est posé sur un plateau de support

On branche le robinet 3 voies au sein de la voie veineuse périphérique reliée au MRP. L'aiguille à PL sera percutée dans la membrane en caoutchouc du bouchon du flacon de Lutathera. C'est cette aiguille qui est reliée au patient. Elle doit toucher le fond du flacon afin que l'ensemble du médicament radiopharmaceutique soit délivrée au patient. Pour relier la poche de NaCl au flacon de Lutathera on utilisera l'aiguille trocart.

Les 10 premières minutes correspondent à la phase lente et le débit est de 100mL /h. Le débit sera augmenté progressivement lors des 10 prochaines minutes. Cette augmentation dépend de la qualité des veines du patient, de la vitesse à laquelle le Lutathera a été injecté au début. Puis après ces 20 premières minutes le débit pourra atteindre 250 mL/h ou plus.

5.2.2. Les mesures de débits

La mesure a été effectuée dans la chambre du patient lors de l'administration du Lutathera. La mesure s'effectue à l'aide d'un compteur Geiger Müller. La première mesure s'effectue à t₀ de l'injection, puis des mesures sont effectuées toutes les 10 minutes jusqu'à la fin de l'injection. À chaque temps, 3 types de mesures sont effectuées :

- Une mesure de l'ambiance de la salle : on se met à l'entrée de la salle et on mesure le débit de dose environnant.
- Une mesure proche du flacon : on place le compteur Geiger Müller perpendiculairement au flacon et mesure le débit de dose proche du flacon.
- Une mesure à 1 m du flacon à l'aide d'un mètre rigide en bois.

Il est noté que ces mesures subissent des interférences émanant du patient. En effet, à la suite de son injection le patient devient vite radioactif.

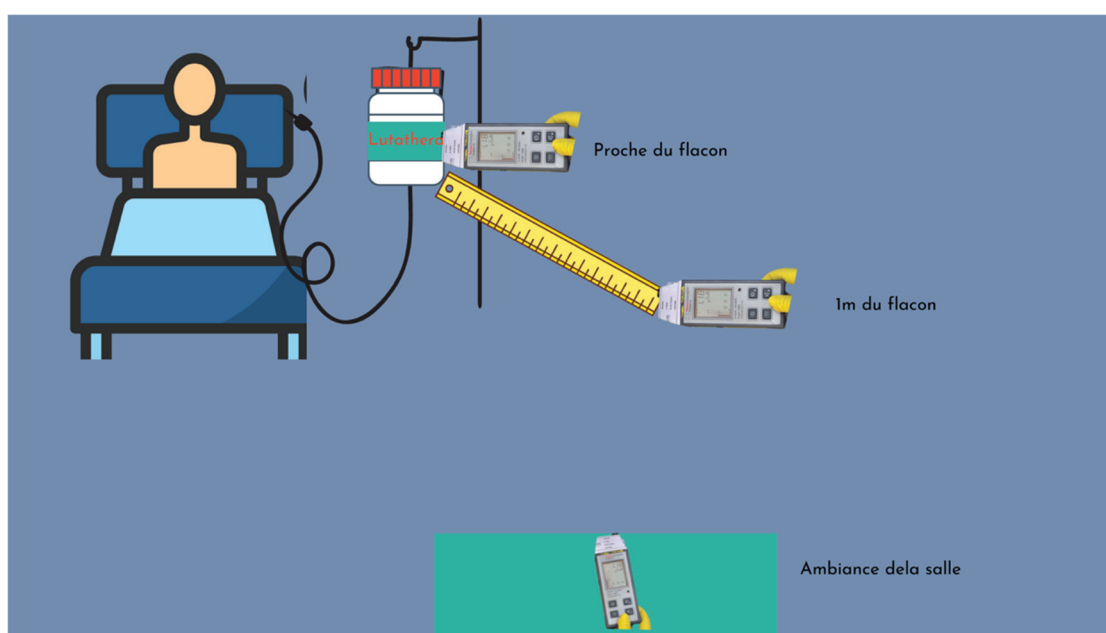


Figure 26 : Plan des mesures de débits dans la chambre du patient

L'étude a duré au total 6 mois (octobre 2020 à mars 2021) et a été réalisée sur un échantillon de 30 patients. Les patients ont tous plus de 18 ans. L'injection de Lutathera au GHE s'effectue le mardi et le jeudi soit 2 fois par semaine. L'attribution de l'injection par la méthode de gravité ou par pompe au patient s'effectue en fonction de l'infirmier qui s'occupera de celui-ci. Au total, la méthode par gravité a été réalisée sur 15 patients et la méthode par pompe sur 15 patients aussi.

Les données ont été recueillies au fur et à mesure pour chaque patient, et conservées dans un tableau Excel. Les données ont ensuite été triées et classées par méthode et par type de mesures (voir annexe 3 à 5).

Pour l'étude statistique, je me suis basée sur l'utilisation du logiciel R.

5.3. Analyse statistique

5.3.1. Débits de dose au cours du temps de l'ambiance de la chambre

Les valeurs de débit de dose obtenues dans la chambre au cours du temps suivent une distribution gaussienne. Cette première hypothèse a pu être confirmée lors de la réalisation de test de normalité en visualisant un graphique quantile-quantile (cf image) de ces valeurs. Il y a cependant des valeurs extrêmes, comme les valeurs obtenues chez le patient 5 (où l'on passe d'un débit de dose de $2,6 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ à t_{20} (vs un débit moyen en ambiance de $4,7 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$)), à un débit de dose de $7,3 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ à t_{30} (vs un débit moyen de $4,1 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$) et le patient 13 (débit de dose à t_{20} de $10,6 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ vs un débit moyen de $4,7 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$) ayant reçu leurs traitements par pompe. Sur la courbe des valeurs obtenues par gravité, les erreurs standards sont assez faibles.

Les valeurs sont toutes indépendantes les unes des autres.

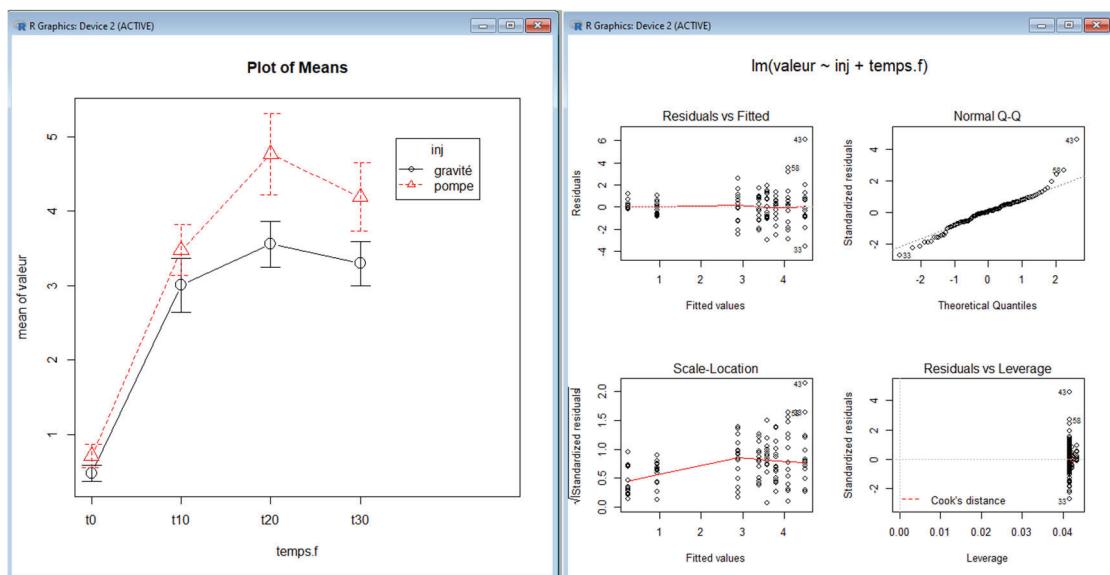


Figure 27 : Graphique des moyennes représentant l'évolution des débits de dose en $\mu\text{Sv}/\text{h}$ au cours du temps en minutes dans la chambre du patient en fonction du temps avec les deux méthodes d'injection et test de normalité des valeurs obtenues

Les variances sont homoscedastiques car nous obtenons une $p\text{-value} > 0,05$ au test de Levene (cf annexe).

Après avoir validé les trois hypothèses (indépendance des valeurs, homoscedasticité, normalité de la distribution), j'ai réalisé un test d'Anova (**A**nalysis of **v**ariance). Ce test permet de comparer les

moyennes de 3 groupes ou plus. Comme nous devons comparer au sein de cette étude les valeurs de débits de dose de 2 méthodes différentes, en fonction du facteur temps, du facteur type d'injection et du facteur patient, le test ANOVA semble être le plus approprié. Il est à noter aussi que ce test est assez robuste. Ce test ANOVA a donc été réalisé via le logiciel R.

```
Anova Table (Type II tests)
Response: valeur
      Sum Sq Df F value    Pr(>F)
inj      14.799  1  8.0487  0.005391 **
temps.f 226.896  3 41.1354 < 2.2e-16 ***
Residuals 209.601 114
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Figure 28 : Test Anova des débits « ambiance de la chambre du patient »

La p-value obtenue (inj) est inférieure à 0,05. Donc au risque 5%, on peut dire qu'il y a une différence significative entre les valeurs des débits de dose dans la chambre obtenue à la suite de l'utilisation de méthodes d'injection différentes. **Au risque 5%, les débits d'activité mesurés dans la chambre du patient en utilisant la méthode « pompe » sont plus élevés que ceux mesurés avec la méthode « gravité ».**

5.3.2. Débits de dose au contact du flacon

La distribution des valeurs obtenues en mesurant au contact du flacon de médicament radiopharmaceutique suit une loi normale. On note également une homoscedasticité des variances que l'on a pu déterminer en réalisant un test de Levene (cf annexe) également. Nous pouvons remarquer sur la courbe des valeurs obtenues par gravité qu'à t0 et t10, les erreurs standards sont assez élevées. En effet, les mesures obtenues chez les patients 12 et 14, où les valeurs de débits de dose mesurés sont presque 3 fois supérieures à la moyenne de la totalité des valeurs (pour le patient 12, 446 $\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ à t0 puis 388 $\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ à t10 et pour le patient 14, 367 $\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ à t0). Il en est de même pour les valeurs de t20 obtenues avec la pompe : 493 $\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ à t20 (5 fois plus élevée que la moyenne) pour le patient 15 et 9,7 $\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ à t20 (10 fois plus basse que la moyenne) pour le patient 8.

Les valeurs de débits de dose sont toutes indépendantes.

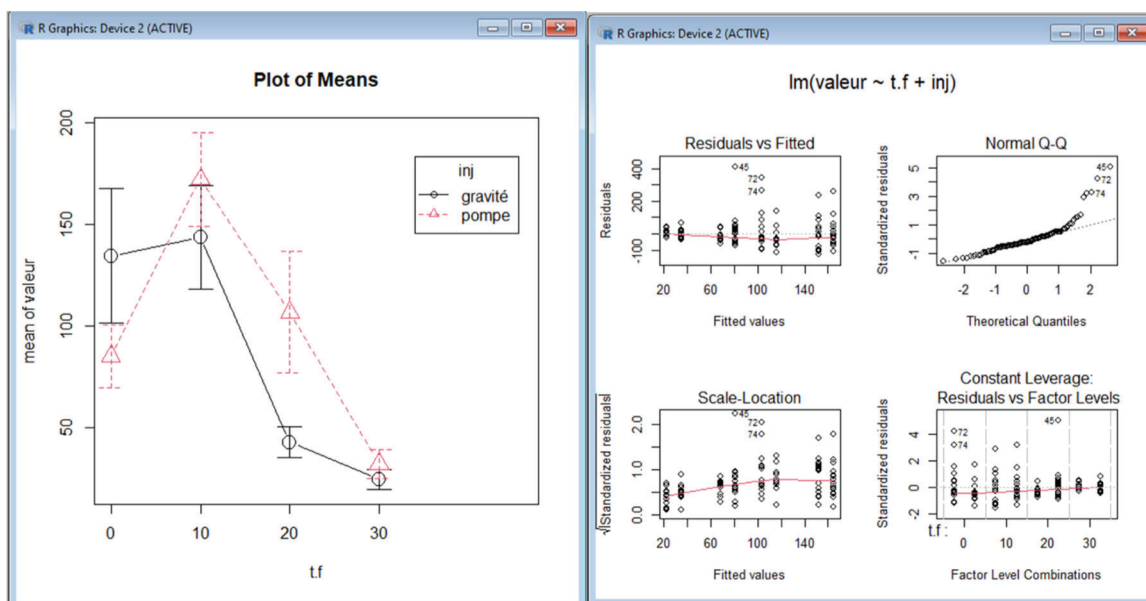


Figure 29 : Graphique des moyennes représentant le débit de dose en $\mu\text{Sv/h}$ au cours du temps en minutes à proximité du flacon en fonction du temps pour les deux méthodes d'injection et test de normalité des valeurs pour les débits de dose mesurés à proximité du flacon

Après validation de ces 3 hypothèses, nous pouvons grâce au test ANOVA déterminer s'il y a une réelle différence lorsque nous sommes proches du flacon, entre les deux types de méthode d'injection.

```
> Anova(LinearModel.4, type="II")
Anova Table (Type II tests)

Response: valeur
      Sum Sq Df F value    Pr(>F)
inj      4828  1  0.6974    0.4054
t.f    271578  3 13.0779 0.0000002081 ***
Residuals 796040 115
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Figure 30 : Test Anova sur les débits « proche du flacon »

La p-value est ici supérieure à 0,05. **Il n'y a pas de différence significative au risque 5% entre les deux méthodes lorsque nous mesurons à la paroi du flacon.**

5.3.3. Débits de dose à 1m du flacon

La distribution des différentes valeurs de débits de dose obtenues à 1m du flacon suit une loi normale. Les variances sont homoscédastiques (test de Levene). Les échantillons sont indépendants les uns des autres.

Les valeurs d'erreurs standards pour les valeurs de débits de dose obtenues par gravité sont assez élevées sur ce graphique, indiquant une grande variabilité des valeurs au sein de la population de patients. En effet, les mesures obtenues chez le patient 14 sont $30,6 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ à t_{10} ; $22 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ à t_{20} et $28,2 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ à t_{30} et chez le patient 8 sont $23,9 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ à t_{20} et $29,5 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$. Ces valeurs sont 2 fois plus élevées que la moyenne aux temps t_{10} et t_{20} et près de 3 fois plus élevées pour celles obtenues à t_{30} .

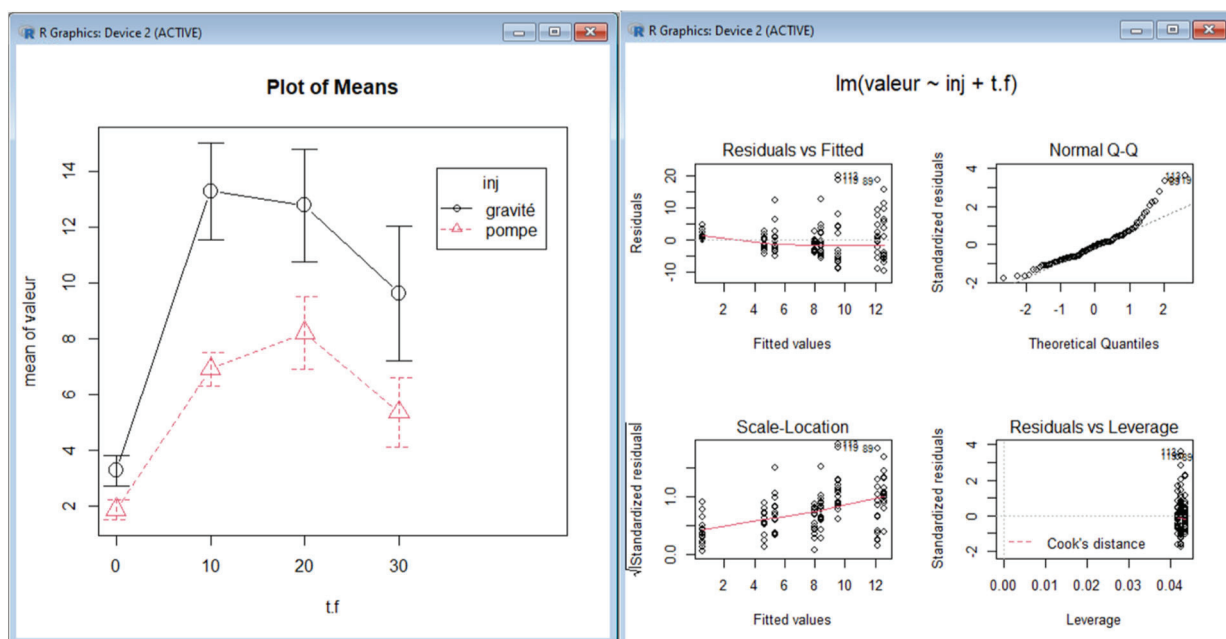


Figure 31 : Graphique représentant l'évolution des débits de dose en $\mu\text{Sv}/\text{h}$ au cours du temps en minutes, lorsque nous sommes à « 1m du flacon » en fonction de la méthode d'injection utilisée et test de normalité sur les valeurs mesurées à « 1m du flacon »

Après avoir validé les 3 hypothèses nécessaires pour effectuer le test ANOVA, nous pouvons déterminer s'il existe au risque de 5%, une différence significative entre les valeurs de débits mesurées à 1m du flacon, lors de l'utilisation de la méthode d'injection « pompe » et « gravité ».

```

> Anova(LinearModel.1, type="II")
Anova Table (Type II tests)

Response: valeur
      Sum Sq Df F value    Pr(>F)
inj     507.4  1  15.910  0.0001188 ***
t.f    1148.2  3  12.002  0.0000007157 ***
Residuals 3571.6 112
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

Figure 32 : Test Anova sur les valeurs mesurées à « 1 m du flacon »

La p-value est inférieure à 0,05. Il y a une différence significative entre les deux méthodes d'injection lorsque nous sommes à 1 m du flacon. **Ainsi, à 1 m du flacon, les valeurs de débits de dose obtenues avec la méthode gravité sont supérieures à celles obtenues avec la méthode pompe.**

Au vu de ces trois conclusions, on peut affirmer que lorsque nous sommes proches du flacon la radioactivité environnante demeure semblable entre les deux méthodes d'injection. Cependant, à 1 m du flacon, nous observons une irradiation supérieure avec la méthode « gravité » par rapport à la méthode « pompe ». Sur les valeurs d'ambiance de la salle, cette tendance s'inverse et nous observons une irradiation supérieure avec la pompe plutôt qu'avec la gravité.

5.3.4. Cas patients :

Pour un même patient, avec la même méthode de mesure nous pouvons obtenir deux évolutions de variation de débit de dose différentes. C'est le cas avec ce premier exemple de patient, ayant reçu son médicament avec la pompe (valeurs détaillées en annexe 5). Les valeurs mesurées de ce patient, atteint d'une TNE intestinale de grade 1 touchant son iléon, avec présence de métastases au niveau du foie et de l'os, correspondent à sa deuxième et troisième cure de Lutathera. Nous pouvons noter que l'allure de la courbe de sa deuxième cure au Lutathera ressemble à celle des valeurs moyennes obtenues avec la pompe. Ce n'est pas le cas pour la courbe de sa 3^{ème} cure, surtout en ambiance et à 1 m du flacon. Nous pouvons remarquer que pour la 3^{ème} cure, les valeurs de débits de dose diminuent entre t10 et t20, pour ensuite remonter entre t20 et t30, contrastant avec les valeurs moyennes de débits de dose obtenues avec la pompe.

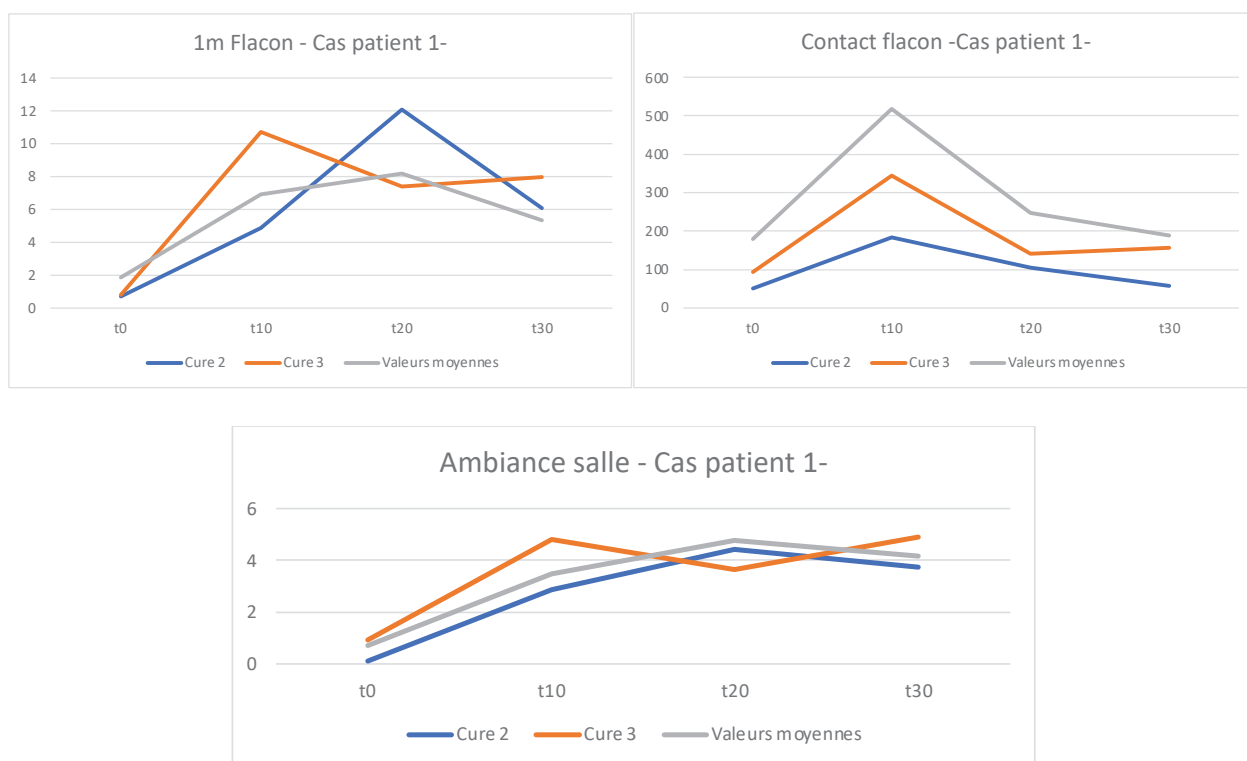


Figure 33 : Courbes représentant les valeurs de débits de dose en $\mu\text{Sv/h}$ au cours du temps en minutes du patient 1 lors de sa 2^{ème} et 3^{ème} cure, réalisées avec la méthode « pompe », en comparaison avec les valeurs moyennes obtenues avec la pompe

C'est le cas aussi de ce 2^{ème} patient, atteint d'une TNE intestinale de l'iléon, présentant des métastases au niveau du foie et du péritoine. Concernant les valeurs de débits de dose mesurés en ambiance, ils augmentent très rapidement et très fortement sur la première moitié du temps d'injection lors de la 3^{ème} cure, alors que l'augmentation du débit est plus faible lors de sa 2^{ème} cure. Lorsque nous mesurons les débits à 1 m du flaçon, nous remarquons qu'entre t10 et t20, l'évolution des débits de dose de ce même patient est différente entre la 2^{ème} et 3^{ème} cure. En effet, lors de sa 2^{ème} cure le débit de dose augmente jusqu'à t 20 puis diminue. À l'inverse, lors de sa 3^{ème} cure, le débit de dose commence à diminuer à partir de t10.

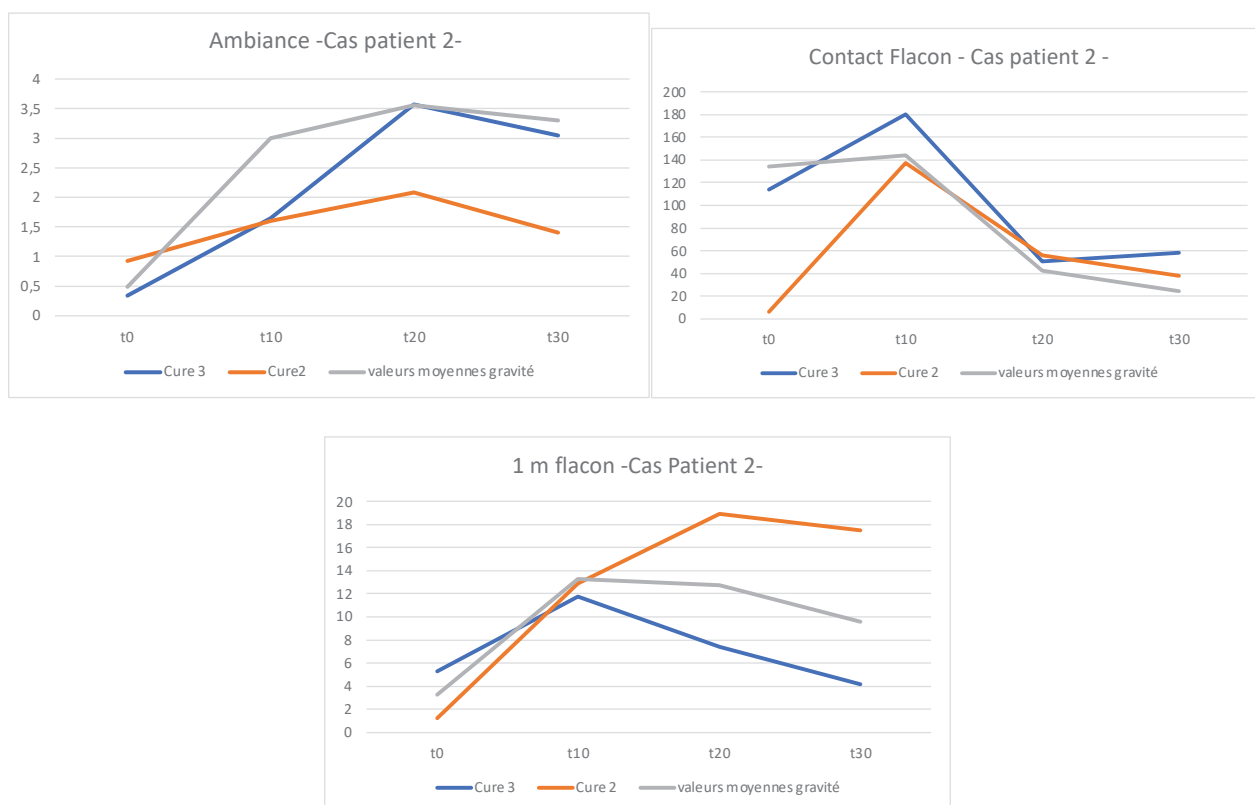


Figure 34 : Courbes représentant les valeurs de débits de doses en $\mu\text{Sv/h}$ au cours du temps en minutes du patient 2 lors de sa 2^{ème} et 3^{ème} cure en comparaison avec les valeurs moyennes obtenues par gravité

Le 3^{ème} patient, atteint d'une TNE intestinale touchant l'iléon et le péritoine avec présence de métastases hépatiques, a eu sa 2^{ème} cure avec la pompe et sa 3^{ème} cure avec la gravité. Ainsi, nous pouvons remarquer qu'en ambiance, l'allure des courbes représentant l'évolution des débits de dose obtenus par gravité (valeurs patient 3 et moyenne des valeurs) sont semblables. Cependant, avec la pompe, nous constatons une inversion de l'évolution des valeurs entre t10 ($4,9 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ pour le patient 3 vs $3,475 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ en valeur moyenne en t10 par pompe) et t20 ($2,6 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ pour le patient 3 vs $4,767 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ en valeur moyenne en t20 par pompe). A 1 m du flacon, les allures des courbes représentant les débits de doses par pompe sont semblables. En gravité, la valeur à t20 obtenue chez ce patient est 2 fois plus basse que la moyenne ($6,48 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ vs $12,774 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$), puis lors des dernières dizaines de minutes les valeurs de débits de dose se stabilisent, alors qu'en moyenne elles sont en tendance baissière. Au contact du flacon, les allures de courbes se rapprochent de leur valeurs moyennes.

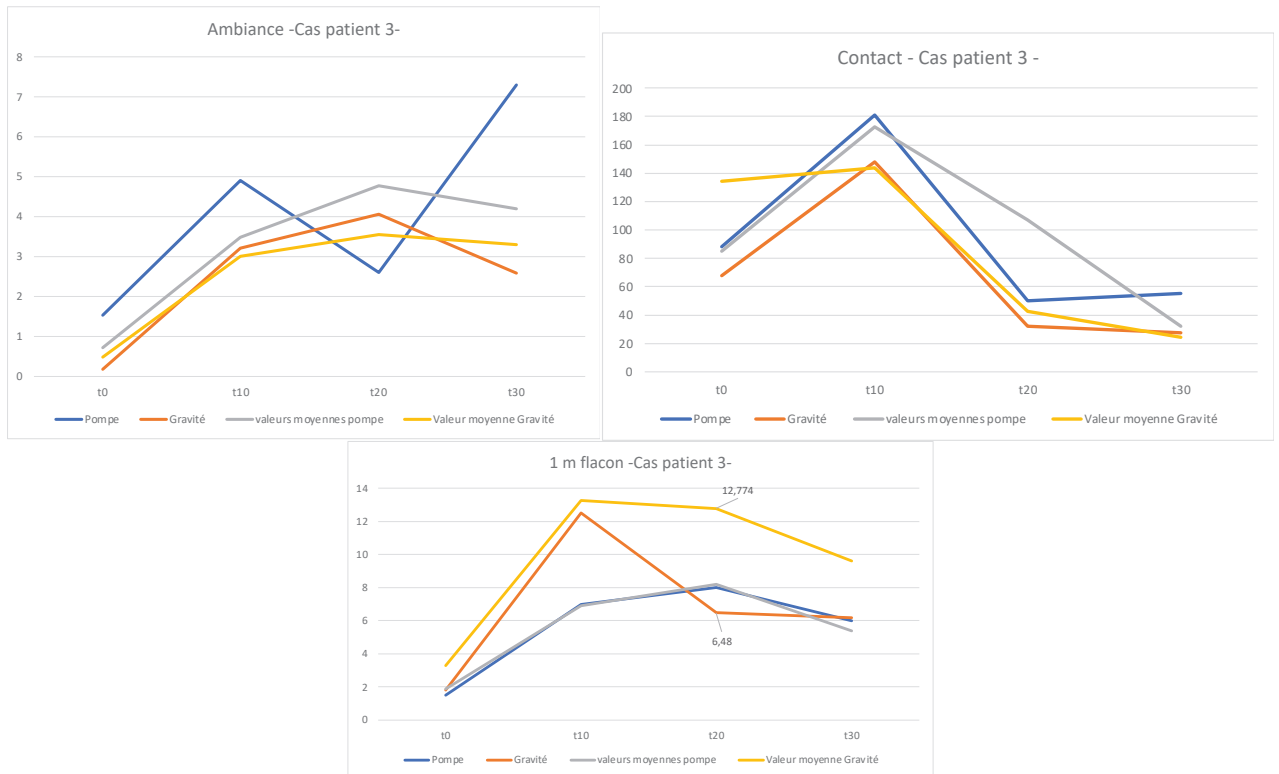


Figure 35 : Courbes représentant les valeurs de débits de doses en $\mu\text{Sv/h}$ au cours du temps en minutes du patient 3 obtenues par pompe et par gravité, avec les trois types de mesure en comparaison avec les valeurs moyennes obtenues par gravité et par pompe

5.4. Discussion des résultats

Chaque patient va fixer de manière différente le médicament radiopharmaceutique et cela dépend par exemple du poids et de la taille du patient, de son métabolisme, de la taille et de la localisation de la tumeur, de la quantité de métastases, de leurs tailles et leurs localisations. De plus, selon l'état veineux du patient et l'endroit où l'IDE va le piquer, le débit sanguin peut être différent, ce qui peut modifier le débit d'administration du Lutathera. Pour la méthode de gravité, le débit de perfusion est manuel et peut varier d'un IDE à l'autre, et si le débit dans les tubulures est plus rapide, le débit de dose pourra être plus élevé.

Ces différents paramètres pourraient expliquer les valeurs extrêmes de débits de dose que nous avons trouvées.

Avec la méthode pompe, l'infirmier n'est pas forcément toujours présent dans la chambre du patient lors de l'injection. En effet, la pompe est dotée d'un système d'alarme qui sonne lors de la détection de toute anomalie pendant la perfusion. Ainsi cela permet à l'infirmier de s'éloigner pendant

l'injection et de réduire l'exposition à la radioactivité émanant du patient et du flacon de Lutathera. Avec la méthode gravité, l'infirmier est obligé de rester près de la chambre du patient et de venir plus souvent pour surveiller le débit d'injection en observant le niveau de liquide du flacon. De plus, les résultats montrent qu'à 1m du flacon, la méthode par gravité est plus irradiante que la méthode par pompe.

Des dysfonctionnements de la pompe ont eu lieu de manière ponctuelle. L'intervention de l'infirmière a suffi à régler ce dysfonctionnement. En effet, le manque d'expérience des IDE et le manque de connaissance de l'appareil qui a été installé récemment, pourraient expliquer les erreurs standards constatés sur les résultats par pompe.

Certains infirmiers se disent être plus à l'aise avec la méthode par gravité car elle est facile à mettre en place mais d'autres préfèrent la méthode par pompe car elle est plus sécurisée. Ils ont le choix de la méthode et peuvent choisir celle qu'ils maîtrisent le mieux, afin de garantir la qualité et la sécurité de la perfusion.

Le dispositif de perfusion de gravité est placé à gauche du lit du patient, tandis que le système de pompe est placé au milieu de la chambre du patient (donc un peu plus proche de l'entrée de la chambre et du lieu de mesure des débits « ambiance de la salle »). Les chambres n'ont pas toutes la même architecture et le système de perfusion n'est pas toujours positionné exactement de la même façon. La distance entre le système de perfusion et le compteur a été mesurée mais pas l'angle par rapport au patient. Toutes ces raisons pourraient expliquer la différence obtenue sur les mesures de débits d'ambiance de la chambre entre la pompe et la méthode de gravité.

Nous constatons également, que pour un même patient et pour une même méthode, des différences peuvent être constatées. En effet, plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de ces écarts : infirmier différent, progression ou régression de la maladie car le Lutathera sera plus fixé si le nombre de métastases augmente.

D'autres équipes ont également travaillé sur ces méthodes d'injection de MRP.

Une étude réalisée entre 2017 et 2018, sur 12 patients de l'Anderson Cancer Centre en Arizona, premier centre à avoir adopté la lutathérapie, présente une analyse détaillée de la méthode d'injection par gravité. Ainsi, ils soulignent la difficulté à évaluer la quantité administrée du MRP au fil du temps et évoquent également un problème de perte de pression d'air dans le flacon pouvant provoquer un débordement du Lutathera en haut du flacon. Ce problème peut être évité par une stabilisation des aiguilles et par une ponction du flacon au niveau de la partie extérieure du septum plus épaisse. Aussi, le monitoring constant de l'injection par les manipulateurs entraîne une irradiation supplémentaire. Ce centre a donc choisi de réaliser les injections de Lutathera à l'aide d'une méthode de pompe à perfusion, qui permet de réduire les erreurs, les possibles contaminations et les expositions radioactives des manipulateurs (78).

Le département de médecine nucléaire de l'Institut régional du Cancer de Montpellier a justement comparé ce protocole de pompe à perfusion à la pompe PLUM 360 sur 219 injections de Lutathera durant 70 mois (de 2016 à 2022). Dans cette étude, le flacon de Lutathera a été placé à l'envers comme pour la méthode par gravité, ce qui n'était pas le cas de l'étude réalisée en Arizona. Le flacon de Lutathera et une poche de solution saline sont reliés à une pompe à perfusion qui est elle-même reliée aux veines du patient. La perfusion est initiée par la solution saline. Le MRP est ensuite perfusé avec un débit de 500 ml/h pendant 3 minutes, puis le flacon de Lutathera est déconnecté du set à perfusion et l'ensemble de perfusion par gravité est rincé avec 250 ml de solution saline avec un débit de 50 ml/h pendant 40 minutes (79).

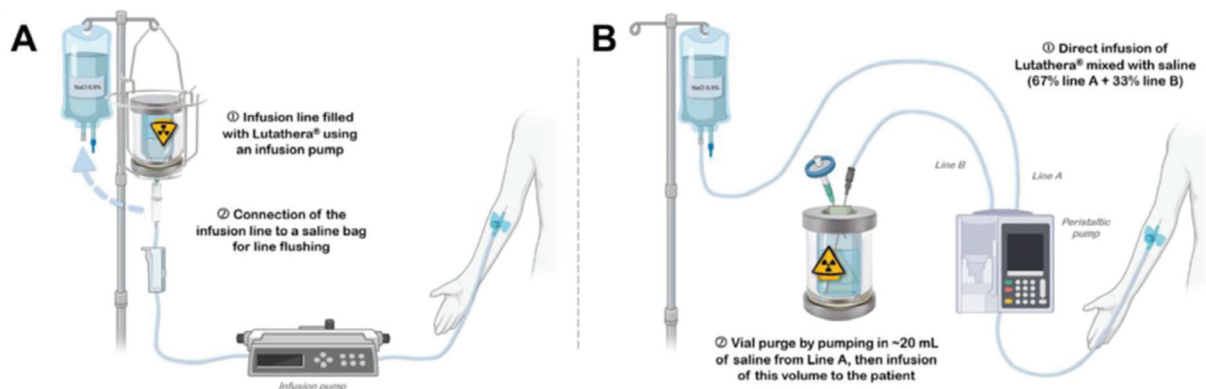


Figure 36 : Représentation schématique de la méthode d'injection par pompe à perfusion (A) et par pompe PLUM 360 (B) utilisée lors de l'étude effectuée au sein de l'Institut régional de Cancérologie de Montpellier

Plusieurs paramètres ont été comparés. Tout d'abord, ils ont pu constater que l'activité résiduelle moyenne des flacons post injection était moins importante avec la méthode d'injection par PLUM 360 (différence statistiquement significative de 39,0% $p < 0,001$). Les doses équivalentes mesurées avec les dosimètres passifs corps entier et extrémités ont montré qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les deux méthodes d'injection. Il a été jugé, qu'au sein de ce service, l'usage de la pompe PLUM 360 était plus avantageux, étant donné la sécurité que son utilisation confère notamment en termes d'exposition des manipulateurs et la simplification du processus d'injection du Lutathera (79).

5.5. Conclusion de l'étude

Lorsque nous mesurons les débits de dose de l'ensemble de la chambre, nous remarquons qu'ils sont plus élevés en utilisant la méthode « pompe ». À l'inverse, lorsque nous nous plaçons à 1 m du flacon, les valeurs obtenues en « gravité » sont supérieures à celles obtenues par « pompe ». Cette différence observée pourrait s'expliquer par la différence de placement qui n'est pas le même pour la pompe et pour l'ensemble gravité. Quoi qu'il en soit, il faudrait faire plus d'investigations afin d'affiner ces résultats. En effet, avec un total de 30 patients par méthode, cela reste difficile de conclure que l'une des deux méthodes est meilleure que l'autre.

Les limites de cette étude sont le nombre insuffisant de mesures, le fait que les infirmiers utilisaient la pompe depuis peu de temps alors qu'au contraire, la méthode par gravité était bien maîtrisée.

6. Conclusion générale



CONCLUSIONS GÉNÉRALES *à intégrer dans la thèse

THESE SOUTENUE PAR Mme **Sellia ISSAD**

Le Lutathera (^{177}Lu -DOTA-TATE) est un médicament radiopharmaceutique indiqué pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes. La posologie est de 4 perfusions de 7400 MBq chacune espacée de 8 semaines. L'administration se réalise par voie intraveineuse dans un service de médecine nucléaire par du personnel qualifié sur une durée de 20 minutes. Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter le risque de contamination du médicament et d'exposition des opérateurs aux rayonnements ionisants. Il est bien connu que ces derniers peuvent avoir des effets délétères sur la santé.

La méthode d'injection du Lutathera préconisée par le résumé des caractéristiques du produit est la méthode dite « par gravité ». Cependant, au sein du service de médecine nucléaire du Groupement Hospitalier Est de Lyon, une autre méthode récemment mise en place utilise une pompe.

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail a été d'évaluer les deux méthodes d'administration du Lutathera en termes d'exposition aux rayonnements ionisants. L'étude a été menée sur une période de 6 mois (octobre 2020 à mars 2021) et a été réalisée sur 30 échantillons ($n=15$ pour la méthode gravité et $n=15$ pour la méthode par pompe). Pour ce faire, les débits de dose ont été mesurés tout au long de l'administration du médicament radiopharmaceutique à différents endroits : à l'entrée de la pièce où se déroulait l'administration du produit (pour mesurer le débit de dose environnant), au contact du flacon de Lutathera et à un mètre de ce dernier.

Après avoir réalisé l'ensemble de ces mesures, nous avons constaté que les débits de dose de l'environnement étaient plus élevés avec la méthode par pompe (test Anova $F = 8,049$ avec $p\text{-value} = 0,0054 < 0,05$). Par contre, pour les débits de doses mesurés à un mètre du flacon, les valeurs recueillies avec la méthode gravité étaient supérieures à celles obtenues par la méthode pompe (test Anova $F = 15,910$ avec $p\text{-value} = 0,000119 < 0,05$). En ce qui concerne les débits de doses obtenus au contact du flacon, il n'y a pas de différence significative entre les deux méthodes (test Anova $F = 0,697$ avec $p\text{-value} = 0,4054 > 0,05$).

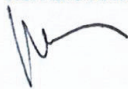
Il existe peu d'études dans la littérature comparant les méthodes d'injection de médicaments radiopharmaceutiques. Davis et al évoque la problématique de la méthode par gravité, qui nécessite de surveiller constamment l'administration du médicament, entraînant une probable irradiation des manipulateurs. Donzé et al explique dans une étude réalisée sur 219 injections, que l'usage de la pompe PLUM 360 dans le cadre de l'administration du Lutathera a simplifié le processus d'injection, tout en étant plus avantageux et plus sécuritaire. Les débits de doses mesurés dépendent de la modalité de fixation du médicament radiopharmaceutique sur les cellules tumorales du patient, du stade tumoral, du débit veineux mais aussi de l'infirmier qui va injecter le Lutathera. Aussi, il est à noter que le placement des dispositifs d'injection dans la chambre du patient n'était pas strictement identique entre chaque méthode, ce qui a pu interférer dans les résultats de l'étude. Enfin, le nombre insuffisant de mesures au sein de l'étude et la variabilité constatée au sein des résultats ne nous permettent pas de conclure à la supériorité de l'une des deux méthodes. Il serait donc nécessaire de réaliser cette étude sur un échantillon plus important afin d'affiner ces résultats.

Le Président de la thèse,

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 8 janvier 2023

Professeur L. ZIMMER

Professeur Luc ZIMMER
CERMEP - imagerie du vivant
Groupement Hospitalier Est
59 boulevard Pinel
69677 BRON Cedex



Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie
Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeur C. DUSSART

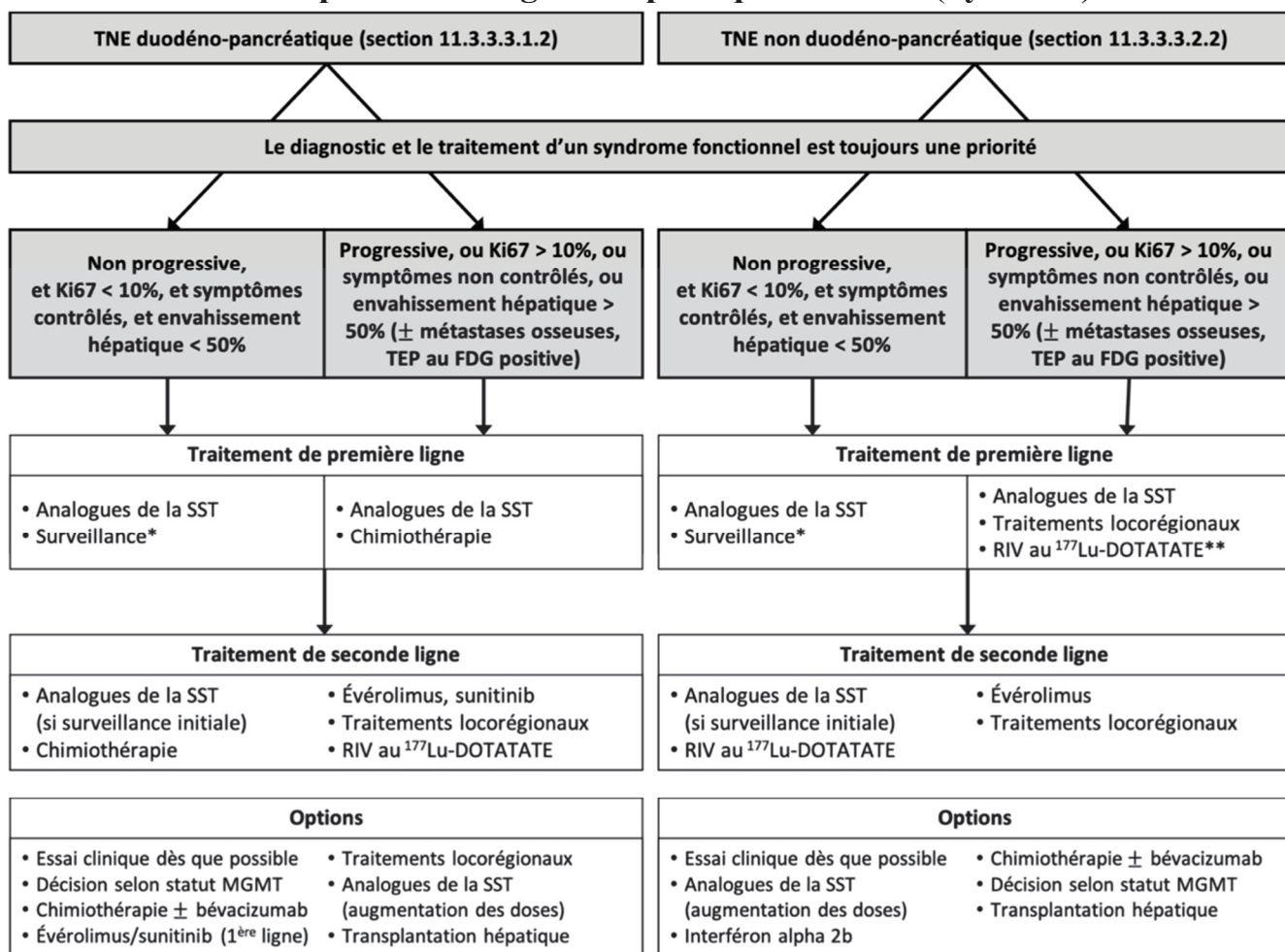


7. Annexes :

7.1. Annexe 1 : Classification des TNE

	Estomac	Duodénum, ampoule	Pancréas	Intestin grêle	Appendice*	Côlon, rectum
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée					
T0	Pas de signe de tumeur primitive					
T1	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm	<u>Duodénum</u> : Envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm <u>Ampoule</u> : Confinée au sphincter d'Oddi et ≤ 1 cm	Limitée au pancréas et < 2 cm	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm	Taille tumorale < 2 cm	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse T1a : taille < 1 cm T1b : taille 1-2 cm
T2	Envahit la musculature ou > 1 cm	<u>Duodénum</u> : Envahit la musculature ou > 1 cm <u>Ampoule</u> : Envahit la sous-muqueuse ou la musculature duodénale ou > 1 cm	Limitée au pancréas et 2-4 cm	Envahit la musculature ou > 1 cm	Taille tumorale 2-4 cm	Envahit la musculature ou > 2 cm
T3	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Envahit le pancréas ou le tissu adipeux péri-pancréatique	Limitée au pancréas et > 4 cm, or envahit le duodénum ou la voie biliaire principale	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Taille tumorale > 4 cm ou envahit la sous-séreuse ou le méso-appendice	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse
T4	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les autres organes adjacents	Envahit les organes adjacents ou la paroi des gros vaisseaux (tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure)	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les organes adjacents (sauf invasion pariétale de la sous-séreuse ou de l'intestin)	Envahit la séreuse ou les organes adjacents
NX	Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués					
N0	Pas de signe de métastase ganglionnaire					
N1	Métastases ganglionnaires régionales			< 12 métastases ganglionnaires régionales	Métastases ganglionnaires régionales	
N2	-	-	-	> 12 métastases ganglionnaires régionales Ou large masse mésentérique (> 2 cm)	-	-
Mx	Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées					
M0	Pas de métastase à distance					
M1	Métastases à distance M1a : métastases hépatiques uniquement M1b : métastases disséminées à au moins une localisation extra-hépatique M1c : métastases hépatiques et extra-hépatiques					

7.2. Annexe 2 : La prise en charge thérapeutique des TNE (Synthèse)



* en cas de maladie minime ou non-mesurable et si le risque évolutif est évalué comme faible

** en cas de volume tumoral très important (en particulier si extra-hépatique) et/ou de symptômes non contrôlés, en association avec les analogues de la SST

7.3. Annexe 3 : Résultats des mesures de débits de dose des patients avec les trois types de mesures en gravité et en pompe

Pompe	ambiance salle				proche flacon				1m flacon			
	t0	t10	t20	t30	t0	t10	t20	t30	t0	t10	t20	t30
patient 1	0,215	2,55	3,74	1,97	71,3	204	157	12,6	1,61	3,9	10,4	4,8
patient 2	1,04	5,07	5,33	4,3	74	91	18,7	0,492	3,9	4,34	2,74	0,223
patient 3	0,094	0,587	0,94	1,21	120	132	138	18,8	5,07	6,47	10,7	
patient 4	0,7	3,1	3,6	4,11	88,4	152	47,1	35,7	1,29	7,3		3,52
patient 5	1,53	4,9	2,6	7,3	88	181	49,8	55	1,5	7	8	6
patient 6	0,408	2,5	5,1	2,7	78	138	88	12,6	1	4,3	6,5	1,8
patient 7	0,317	4,3	5,8	4,2	3,69	114	125	13,6	0,625	4,5	3,9	1,6
patient 8	1,4	3,6	4,2	2,2	73,1	57	9,7	3,4	2,9	6,7	5,1	3,4
patient 9	0,106	2,86	4,42	3,72	50	183	105	57,4	0,717	4,86	12,1	6,1
patient 10	1,2	5,49	6,55	5,5	46	136	46,3	14,9	1,24	7,6	6,3	1,7
patient 11	0,399	2,66	4,4	4,22	43	102	78,2	48,2	0,558	10,6	12,8	11,6
patient 12	0,92	4,8	3,65	4,9	43,2	162	35,8	99,8	0,82	10,7	7,4	8
patient 13	2,01	4,32	10,6	7,65	255	287	110	10,1	3,9	6,9	4,55	6,18
patient 14	0,187	2,75	5,37	4,2	78,2	223	101	49,9	1,06	7,99	3,4	2,5
patient 15	0,185	2,64	5,2	4,64	167	423	493	47	1,88	10,6	21	17,7
moy	0,714	3,475	4,767	4,188	85,259	172,333	106,840	31,966	1,871	6,917	8,206	5,366
ecart type	0,604	1,319	2,118	1,779	59,930	89,703	115,542	27,309	1,404	2,332	4,905	4,659
Gravité	ambiance				proche flacon				1 m du flacon			
t0	t10	t20	t30	t0	t10	t20	t30	t0	t10	t20	t30	
patient 1	0,13	4,5	4,09	3,2	71	74	23,2	8,37	4,8	11,3	13,4	2,9
patient 2	0,209	0,426	1,27	1,28	144	262	103	23	1,3	6,4	7,88	5
patient 3	0,94	2,8	2,7	2,23	57	70,8	10,5	0,627	1,17	12,3	5,3	0,672
patient 4	0,07	3,82	3,9	3,66	10,5	192	23,6	23,5	0,35	14,5	8,3	13,4
patient 5	0,92	1,6	2,09	1,4	6,28	137	56	37,7	1,2	12,9	18,9	17,5
patient 6	1,44	2,73	4,31	4,28	143	57	24,5	31,3	7,37	16,8	18	13,8
patient 7	0,9	3,47	4,43	4,2	86	41,4	37	0,46	6,2	21,3	28	0,44
patient 8	0,523	2,85	4,15	4,27	229	131	27,9	23,6	3,07	19,6	23,9	29,5
patient 9	0,389	3,76	4,36	3,61	77,4	25,5	23,4	20,5	4,4	3,08	6,65	2,4
patient 10	0,178	3,21	4,06	2,58	67,8	148	32,2	27,2	1,81	12,5	6,48	6,2
patient 11	0,344	1,65	3,57	3,05	114	180	50,5	58	5,3	11,8	7,4	4,13
patient 12	0,16	4,03	3,14	5,12	446	388	108	62,9	3,06	8,15	16	11,6
patient 13		5,45	4,8	4,4	10,2	51	27,3	8,1		9,8	2,8	5,2
patient 14	0,171	0,788	1,28	2,15	367	165	62	41,7	3,28	30,6	22	28,2
patient 15	0,36	4	5,16	4,04	188	236	32,8	0,118	2,55	8,15	6,6	3,37
moyenne	0,481	3,006	3,554	3,298	134,479	143,913	42,793	24,472	3,276	13,279	12,774	9,621
ecart type	0,411	1,396	1,212	1,157	128,405	99,011	28,900	19,661	2,093	6,772	7,837	9,341

7.5. Annexe 5 : Cas patients

		Cas patient 1	Ambiance	Pompe
		Cure 2	Cure 3	Valeurs moyennes
Ambiance salle	t0	0,106	0,92	0,714
	t10	2,86	4,8	3,475
	t20	4,42	3,65	4,767
	t30	3,72	4,9	4,188
1 m Flacon	t0	0,717	0,82	1,871
	t10	4,86	10,7	6,917
	t20	12,1	7,4	8,206
	t30	6,1	8	5,366
Contact Flacon	t0	50	43,2	85,259
	t10	183	162	172,333
	t20	105	35,8	106,840
	t30	57,4	99,8	31,966

	Cas patient 2		
Ambiance	Cure 3	Cure2	valeurs moyennes gravité
t0	0,344	0,92	0,481
t10	1,65	1,6	3,006
t20	3,57	2,09	3,554
t30	3,05	1,4	3,298
Contact flacon	Cure 3	Cure 2	valeurs moyennes gravité
t0	114	6,28	134,479
t10	180	137	143,913
t20	50,5	56	42,793
t30	58	37,7	24,472
1 m flacon	Cure 3	Cure 2	valeurs moyennes gravité
t0	5,3	1,2	3,276
t10	11,8	12,9	13,279
t20	7,4	18,9	12,774
t30	4,13	17,5	9,621

Cas patient 3				
Ambiance	Pompe	Gravité	valeurs moyennes pompe	Valeur moyenne Gravité
t0	1,53	0,178	0,714	0,481
t10	4,9	3,21	3,475	3,0056
t20	2,6	4,06	4,767	3,554
t30	7,3	2,58	4,188	3,298
Contact	Pompe	Gravité	valeurs moyennes pompe	Valeur moyenne Gravité
t0	88	67,8	85,259	134,479
t10	181	148	172,333	143,913
t20	49,8	32,2	106,840	42,793
t30	55	27,2	31,966	24,472
1 m fl	Pompe	Gravité	valeurs moyennes pompe	Valeur moyenne Gravité
t0	1,5	1,81	1,871	3,276
t10	7	12,5	6,917	13,279
t20	8	6,48	8,206	12,774
t30	6	6,2	5,366	9,621

8. Bibliographie

- [1] Andra. L'histoire de la radioactivité [Internet]. Drupal. [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.andra.fr/les-dechets-radioactifs/la-radioactivite/lhistoire-de-la-radioactivite>
- [2] Hal Anger. Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Hal_Anger&oldid=1082849754
- [3] Lutécium. Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Lut%C3%A9cium&oldid=196980868>
- [4] La composition de la matière [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <http://sciencesphysiques.e-monsite.com/pages/cours-3eme/la-constitution-de-la-matiere.html>
- [5] Ben reguiga M. Radiothérapie Interne Vectorisée (R.I.V) aux analogues radiomarqués de la Somatostatine : radiopharmaceutiques, radioprotection et aspects pratiques. - PDF Free Download [Internet]. 2018 oct [cité 22 nov 2022]; Assistance hopitaux publique de paris. Disponible sur: <https://docplayer.fr/56462432-Radiotherapie-interne-vectorisee-r-i-v-aux-analogues-radiomarques-de-la-somatostatine-radiopharmaceutiques-radioprotection-et-aspects-pratiques.html>
- [6] T. Juillard, « Port du tablier plombé : étude dosimétrique » [Thèse d'exercice]. Lyon, France : Université Claude Bernard ; 2018.
- [7] ACROnique du nucléaire. Notions de base de radioactivité. Juin 1997 [cité 23 nov 2022];37. Disponible sur: http://www.acro.eu.org/Archives/n_base.html
- [8] HAS. Commission de la transparence Avis du 2 avril 2014 du XOFIGO (dichlorure de radium (Ra-223)) [En ligne]. 2014 [cité le 25 mai 2022]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3080449/fr/xofigo-dichlorure-de-radium-ra-223 (consulté le 23 novembre 2022).
- [9] Alpha-immunothérapie. Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Alpha-immunoth%C3%A9rapie&oldid=181997623>
- [10] Jødal L. Beta emitters and radiation protection. Acta Oncol. 2009;48(2):308-13.
- [11] Code de la santé publique - Article Annexe 13-7 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045171482
- [12] C. Dupire, « Radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷Lu-Dotatate des tumeurs neuroendocrines au CHU de Bordeaux : retour d'expérience et étude des débits de dose des patients » [Thèse d'exercice]. Bordeaux, France : Université de Bordeaux; 2019
- [13] Décret n° 2018-437 du 4 juin 2018 relatif à la protection des travailleurs contre les risques dus aux rayonnements ionisants. 2018.
- [14] CEA. Les effets des rayonnements ionisants sur le vivant [Internet]. CEA/Découvrir & Comprendre. CEA; 2015 [cité 17 avr 2022]. Disponible sur:

<https://www.cea.fr/comprendre/Pages/sante-sciences-du-vivant/essentiel-sur-effets-des-rayonnements-ionisants-sur-vivant.aspx>

- [15] Code du travail - Article R4451-44 [En ligne]. 2018 [cité le 17 avr 2022]. Code du travail. Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033769480/2018-03-21/
- [16] Wikipédia. Compteur Geiger. Encyclopédie libre [Internet]. 2022. [cité le 17 avr 2022] Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Compteur_Geiger
- [17] Code de la santé publique - Article L5121-1 du Code de la santé publique. [En ligne]. [cité le 17 avr 2022]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037950971&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190101>
- [18] Bournaud C, Lombard-Bohas C, Habouzit V, Carlier T, Hindié E, Ansquer C. La radiothérapie interne vectorisée par les analogues de la somatostatine, en pratique, en 2019. *Médecine Nucl.* 2019 ;43(3):251-66.
- [19] A.-L. Giraudet, « Radiothérapie interne vectorisée appliquée aux synoviosarcomes: mise en place d'une étude de phase 1 » [Thèse de doctorat]. Lyon, France : Université Claude Bernard Lyon 1 ; 2018
- [20] Julien Bollard. Tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques : recherche de nouveaux mécanismes de progression tumorale et de nouvelles cibles thérapeutiques. *Médecine humaine et pathologie.* [Thèse d'exercice] Lyon, France : Université Claude Bernard ; 2014.
- [21] Somatostatine. Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 17 avr 2022]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Somatostatine&oldid=192611288>
- [22] Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M, Epelbaum J, Feniuk W, Humphrey PP, et al. Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Trends Pharmacol Sci.* Mars 1995 ;16(3):86-8.
- [23] Baudin E, Ducreux M. Tumeurs endocrines thoraciques et digestives. Springer Science & Business Media; 2008. 305 p
- [24] De Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, et al. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis.* mai 2020;52(5):473-92.
- [25] 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.
- [26] P. Freis, « Interaction entre le stress du réticulum endoplasmique et la voie mTOR dans les néoplasmes neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques : vers une nouvelle option thérapeutique ? », [Thèse de doctorat] Lyon, France : Université de Lyon ; 2017.

- [27] Sobin LH, M. K. Gospodarowicz, et C. Wittekind. TNM Classification of Malignant Tumours. John Wiley Sons. 2011.
- [28] De Mestier L, Deguelte-Lardière S, Brixi H, Kianmanesh R, Cadiot G. Tumeurs neuroendocrines digestives. Rev Médecine Interne. Août 2016;37(8):551-60.
- [29] Chin RI, Wu FS, Menda Y, Kim H. Radiopharmaceuticals for Neuroendocrine Tumors. Semin Radiat Oncol. janv 2021;31(1):60-70.
- [30] L. Hue-Fontaine, Approche théranostique des tumeurs neuroendocrines : retour sur l'expérience lyonnaise. [Thèse d'exercice], Lyon , France : Université Claude Bernard ; 2018.
- [31] Ruszniewski P. Tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Cancérologie. POST'U. 2019 ; 259-274
- [32] Indium-111 – Brochure – INRS [Internet]. [Cité 19 déc 2018]. Disponible sur : <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204315>
- [33] ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit de l'Octréoscan [Internet]. 2020 [cité 24 nov 2022]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0355191.htm>
- [34] CHU de Montpellier. Mise en place du 68Ga-DOTA-Tyr-Octréotide (edotrétotide, somakit) [Internet]. 2022. Disponible sur: https://scinti.edu.umontpellier.fr/files/2020/09/WEB_GALLIUM.pdf
- [35] Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT. J Nucl Med. 2007;48(4):508-18.
- [36] EMA. Résumé des caractéristiques du produit du SOMAKIT TOC. [En ligne] 2022. [cité le 17 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/somakit-toc-epar-product-information_fr.pdf
- [37] Julie Colomb. Synthèse et radiomarquage de ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT6 et 5-HT7 pour la tomographie par émission de positons. Chimie organique. [Thèse de doctorat] Lyon, France : Université Claude Bernard ; 2013.
- [38] Claire Provost. Comparaison de radiotraceurs marqués au gallium-68 et au fluor-18 pour l'imagerie TEP de modèles précliniques de neuroblastome, de glioblastome ou de cancer bronchopulmonaire. Cancer. [Thèse de doctorat] Paris, France : Université Paris-Saclay ; 2018.
- [39] Aurelie Prignon. Analogues peptidiques marqués au gallium-68 pour l'imagerie TEP des récepteurs membranaires couplés aux protéines G. Imagerie. [Thèse de doctorat] Paris, France : Université Paris-Saclay ; 2017.
- [40] Votre TEP | Société d'Imagerie Médicale Bois-Bernard [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur : <https://imagerie-medicale-bois-bernard.ramsaysante.fr/votre-examen/votre-tep>

- [41] Panagiotidis E, Bomanji J. Role of 18F-fluorodeoxyglucose PET in the study of neuroendocrine tumors. *PET Clin.* janv 2014;9(1):43-55.
- [42] Korse CM, Muller M, Taal BG. Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours. *Br J Cancer.* 11 oct 2011;105(8):1173-5.
- [43] 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.
- [44] Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(6):755-73.
- [45] Hellman P, Lundström T, Ohrvall U, Eriksson B, Skogseid B, Oberg K, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg.* août 2002;26(8):991-7.
- [46] VIDAL. Les biothérapies. [En ligne] 2022. [cité 17 avril 2022] Disponible : <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/biotherapies.html>
- [47] 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.
- [48] Panzuto F, Fonzo MD, Iannicelli E, Sciuto R, Maini CL, Capurso G, et al. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol.* 1 mars 2006;17(3):461-6.
- [49] Welin S, Janson E, Sundin A, Stridsberg M, Lavenius E, Granberg D, et al. High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advanced midgut carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol.* 1 juill 2004;151(1):107-12.
- [50] Reidy DL, Tang LH, Saltz LB. Treatment of advanced disease in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *Nat Clin Pract Oncol.* Mars 2009;6(3):143-52.
- [51] HAS. Commission de la transparence Avis du 6 avril 2016 de la Somatuline. [En ligne]. 2016. [cité le 17avr 2022]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14772_SOMATULINE_LP_PIC_EI_AvisPostAud_CT14772.pdf
- [52] HAS. Commission de la transparence Avis du 20 juillet 2018 de la Sandostatine. [En ligne]. 2018. [cité le 17 avr 2022] Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15101_SANDOSTATINE_PIS_RI_Avis2_CT15101.pdf
- [53] Pavel ME, Baum U, Hahn EG, Schuppan D, Lohmann T. Efficacy and Tolerability of Pegylated IFN- α in Patients with Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Carcinomas. *J Interferon Cytokine Res.* janv 2006;26(1):8-13.

- [54] Creutzfeldt W, Bartsch HH, Jacobaschke U, Stöckmann F. Treatment of Gastrointestinal Endocrine Tumours with Interferon- α and Octreotide. *Acta Oncol.* janv 1991;30(4):529-35.
- [55] Kölby L, Persson G, Franzén S, Ahrén B. Randomized clinical trial of the effect of interferon α on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg.* 9 juin 2003;90(6):687-93.
- [56] Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG. Phase II/III Study of Doxorubicin with Fluorouracil Compared With Streptozocin With Fluorouracil or Dacarbazine in the Treatment of Advanced Carcinoid Tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol.* 1 août 2005 ;23(22):4897-904.
- [57] Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz JE, Ruzsniowski P, Dominguez-Tinajero S, et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) – A phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer.* 2014;50(18):3107-15.
- [58] McCollum AD, Kulke MH, Ryan DP, Clark JW, Shulman LN, Mayer RJ, et al. Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. *Am J Clin Oncol.* oct 2004;27(5):485-8.
- [59] 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.* 1 déc 1999;81(8):1351-5.
- [60] Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 10 févr 2011;364(6):514-23.
- [61] EMA. Lutathera [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera>
- [62] Hennrich U, Kopka K. Lutathera : The First FDA- and EMA-Approved Radiopharmaceutical for Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Pharm Basel Switz.* 29 juill 2019;12(3):114.
- [63] EMA. EU/3/07/523 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 30 oct 2022]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu307523>
- [64] EMA. Post-authorisation safety studies (PASS) [Internet]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/post-authorisation-safety-studies-pass-0>
- [65] AAA. Résumé des caractéristiques du produit - LUTATHERA. 2017. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_fr.pdf
- [66] AAA. Résumé des caractéristiques du produit -Lysakare. 2022. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lysakare-epar-product-information_fr.pdf

- [67] 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.
- [68] Yousefnia H, Jalilian AR, Bahrami-Samani A, Mazidi M, Ghannadi Maragheh M, Abbasi-Davani F. Development of (177)Lu-phytate Complex for Radiosynovectomy. *Iran J Basic Med Sci.* mai 2013;16(5):705-9.
- [69] 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 ;6:7.
- [70] Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 15 août 2017;23(16):4617-24.
- [71] U.S. department of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 27 nov 2017; Version 5.0:147.
- [72] Syndrome myélodysplasique. Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Syndrome_my%C3%A9lodysplasique&oldid=198433126
- [73] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 12 janv 2017;376(2):125-135.
- [74] Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruzsniowski PB, Bodei L, Hendifar A, et al. 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* déc 2021;22(12):1752-1763.
- [75] HAS. LUTATHERA (177Lutécium oxodotréotide), radiopharmaceutique [Internet]. 2018 juill [cité 30 oct 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2864194/fr/lutathera-177lutecium-oxodotreotide-radiopharmaceutique
- [76] Leeuwenkamp O, Smith-Palmer J, Ortiz R, Werner A, Valentine W, Blachier M, et al. Cost-effectiveness of Lutetium [¹⁷⁷Lu] oxodotréotide versus best supportive care with octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumors in France. *J Med Econ.* 1 déc 2020;23(12):1534-41.
- [77] Bruyant PP. Analytic and Iterative Reconstruction Algorithms in SPECT. *J Nucl Med.* 1 oct 2002 ;43(10):1343-58.
- [78] Davis AB, Pietryka MH, Passalacqua S. Technical Aspects and Administration Methods of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for Nuclear Medicine Technologists. *J Nucl Med Technol.* 1 déc 2019;47(4):288.

[79] Donzé C, Rubira L, Santoro L, Viarasakd M, Kotzki PO, Deshayes E, et al. ¹⁷⁷Lu-Dotatate administration using an infusion pump or a peristaltic pump: comparison of two methods. *Eur J Hosp Pharm.* 13 sept 2022;ejhpharm-2022-003489.

ISSAD Sellia

Comparaison de deux méthodes d'injection d'un médicament radiopharmaceutique : le Lutathera

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2023, p. 115

RESUME

Le Lutathera (^{177}Lu -DOTA-TATE) est un médicament radiopharmaceutique indiqué pour le traitement des tumeurs neuroendocrines. L'administration se réalise par voie intraveineuse dans un service de médecine nucléaire par du personnel qualifié. Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter l'exposition des opérateurs aux rayonnements ionisants. Il est bien connu que ces derniers peuvent avoir des effets délétères sur la santé.

La méthode d'injection du Lutathera préconisée par le résumé des caractéristiques du produit est la méthode dite « par gravité ». Cependant, au sein du service de médecine nucléaire du Groupement Hospitalier Est de Lyon, une autre méthode récemment mise en place utilise une pompe.

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail a été d'évaluer les deux méthodes d'administration du Lutathera en termes d'exposition aux rayonnements ionisants. L'étude a été menée sur une période de 6 mois (octobre 2020 à mars 2021) et a été réalisée sur 30 échantillons ($n=15$ pour la méthode gravité et $n=15$ pour la méthode par pompe). Les débits de dose ont été mesurés tout au long de l'administration du médicament radiopharmaceutique à différents endroits : à l'entrée de la pièce où se déroulait l'administration du produit (pour mesurer le débit de dose environnant), au contact du flacon de Lutathera et à un mètre de ce dernier.

Après avoir réalisé l'ensemble de ces mesures, nous avons constaté que les débits de dose de l'environnement étaient plus élevés avec la méthode par pompe (test Anova $F= 8,049$ avec $p\text{-value} = 0,0054 < 0,05$). Par contre, pour les débits de doses mesurés à un mètre du flacon, les valeurs recueillies avec la méthode gravité étaient supérieures à celles obtenues par la méthode pompe (test Anova $F= 15,910$ avec $p\text{-value} = 0,000119 < 0,05$). En ce qui concerne les débits de doses obtenus au contact du flacon, il n'y a pas de différence significative entre les deux méthodes (test Anova $F = 0,697$ avec $p\text{-value} = 0,4054 > 0,05$).

Les débits de doses mesurés dépendent de la modalité de fixation du médicament radiopharmaceutique sur les cellules tumorales du patient, du stade tumoral, du débit veineux mais aussi de l'infirmier qui va injecter le Lutathera. Aussi, il est à noter que le placement des dispositifs d'injection dans la chambre du patient n'était pas strictement identique entre chaque méthode, ce qui a pu interférer dans les résultats de l'étude. Enfin, le nombre insuffisant de mesures au sein de l'étude et la variabilité constatée au sein des résultats ne nous permettent pas de conclure à la supériorité de l'une des deux méthodes. Il serait donc nécessaire de réaliser cette étude sur un échantillon plus important afin d'affiner ces résultats.

MOTS CLES

Radiopharmacie, Tumeurs neuroendocrines, Lutathera

JURY

M. ZIMMER Luc, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Mme BOLOT Claire - Praticien Hospitalier
M. FEKIR Younes - Pharmacien
Mme LEVIGOUREUX Elise, Maître de conférences– Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

31 janvier 2023

CONTACT : CLAIRE BOLOT : claire.bolot@chu-lyon.fr