

RAPPORT D'EXPERTISE

NOUVEAUX RADIONUCLÉIDES EN MÉDECINE NUCLÉAIRE

DEUXIÈME PARTIE : RADIOPROTECTION DES
PATIENTS ET DE LEUR ENTOURAGE

Pôle Santé-Environnement – Direction de la Santé

Rapport IRSN N° 2021-00484

Rapport établi en support à l'avis IRSN/2021-00117 du 30 juin 2021

Déclaration de liens d'intérêt

L'IRSN a vérifié que les personnes impliquées dans la rédaction de ce rapport n'ont pas de lien d'intérêt avec les entreprises produisant ou établissements exploitant des produits en lien avec l'objet de l'expertise, les sociétés de conseil et les organismes professionnels intervenant dans ces secteurs.

Ces personnes mettent à jour régulièrement leurs déclarations publiques d'intérêt qui sont disponibles en ligne sur le site <https://dpi-declaration.sante.gouv.fr>

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	7
INTRODUCTION	8
1. PLANIFICATION INDIVIDUELLE DE TRAITEMENT	9
1.1. Contexte règlementaire, position des professionnels et pistes de réflexion.....	9
1.1.1. Contexte règlementaire.....	9
1.1.2. Positions des professionnels de la médecine nucléaire et de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM).....	10
1.1.3. Lever les ambiguïtés règlementaires : propositions de l'IRSN	11
1.2. Planification individuelle du traitement : arguments en faveur et en défaveur de la planification individuelle de traitement, moyens nécessaires, problématiques de la prescription de la dose à délivrer	13
1.2.1. Dosimétrie personnalisée : arguments en faveur et en défaveur.....	13
1.2.2. Moyens nécessaires pour la mise en œuvre de la dosimétrie personnalisée	15
1.2.3. Mise en œuvre d'une prise en charge dosimétrique individualisée : problématiques et propositions	16
1.3. Conclusion sur la planification individuelle de traitement en radiothérapie interne vectorisée	19
2. LOGICIELS DE PLANIFICATION DE TRAITEMENT POUR LA MEDECINE NUCLEAIRE	21
2.1. Logiciels dédiés au calcul des doses délivrées par RIV	21
2.1.1. Logiciels commerciaux généralistes	21
2.1.2. Logiciels commerciaux dédiés à la SIRT	25
2.1.3. Logiciels non commerciaux.....	27
2.1.4. Entreprises spécialisées dans le calcul de dose	27
2.2. Validation, comparaison et limitations des logiciels disponibles	27
2.2.1. Logiciels généralistes : validations.....	27
2.2.2. Logiciels généralistes : comparaisons.....	28
2.2.3. Logiciels dédiés à la SIRT : validations et comparaison	28
2.2.4. Limitations	28
2.3. Conclusion sur les logiciels de calcul de dose en médecine nucléaire.....	29
3. ENTOURAGE DU PATIENT	31
3.1. Consignes de radioprotection données au patient pour les applications de médecine nucléaire thérapeutique – analyse de recommandations en Europe et à l'international	31
3.1.1. Recueil des recommandations.....	31
3.1.2. Analyse des recommandations.....	32
3.2. Etat de l'art sur l'estimation de dose reçue par l'entourage du patient	41
3.2.1. Débit de dose autour du patient	43

3.2.2.	Prise en compte de la distance et plus généralement de la géométrie d'exposition	45
3.2.3.	Scénarios d'exposition	48
3.2.4.	Choix de la contrainte de dose et détermination de la durée de restriction des contacts.....	50
3.2.5.	Estimation des doses reçues par l'entourage à l'aide de dosimètres	50
3.2.6.	Exposition par contamination interne de l'entourage	52
3.3.	Méthode de calcul des doses reçues par l'entourage et des durées de restrictions des contacts	52
3.3.1.	Présentation de la méthode	52
3.3.2.	Vérification de la méthode proposée	55
3.3.3.	Impact des différents paramètres de calcul sur les résultats.....	57
3.4.	Estimations des doses reçues par l'entourage du patient et des durées de restriction : application au ¹⁷⁷Lu et l'¹⁶⁶Ho	59
3.4.1.	Cas des traitements au ¹⁷⁷ Lu.....	60
3.4.2.	Cas des traitements par microsphères d' ¹⁶⁶ Ho.....	61
3.5.	Synthèse et propositions	63
3.5.1.	Méthode de calcul proposée et impact des hypothèses retenues	63
3.5.2.	Résultats	63
3.5.3.	Discussion	64
CONCLUSION		66
REMERCIEMENTS		67
GLOSSAIRE		68
REFERENCES		70
SOMMAIRE DES ANNEXES		77
ANNEXE 1.	PRINCIPES DE L'EVALUATION DE LA DOSE EN MEDECINE NUCLEAIRE.....	78
A 1.1.	Obtention de l'activité cumulée.....	78
A 1.2.	Calcul de la dose	79
A 1.3.	Le cas particulier de la SIRT.....	80
A 1.4.	Bases de données et logiciels de référence.....	80
ANNEXE 2.	DETAIL PAR PAYS DES INFORMATIONS RELATIVES AUX CRITERES DE SORTIE DES PATIENTS DE L'HOPITAL APRES UNE RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE.....	82
ANNEXE 3.	DETAIL PAR PAYS DES INFORMATIONS RELATIVES AUX DUREES DE RESTRICTION DES CONTACTS APRES LA SORTIE DU PATIENT DE L'HOPITAL	84

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figures

Figure 1 : Propositions de l'IRSN de travaux complémentaires à mener pour continuer à progresser dans le domaine de la radioprotection des patients en médecine nucléaire thérapeutique.....	20
Figure 2 : Recommandations analysées par l'IRSN au sujet des consignes de radioprotection données au patient pour les applications de médecine nucléaire thérapeutique.....	32
Figure 3 : Comparaison des facteurs k_d calculés en fonction de d par les différentes méthodes pour une distance de référence d_{mes} de 1 mètre	46
Figure 4 : Distances entre le patient et la personne exposée, suivant la position de la source considérée.....	47
Figure 5 : Intégration des doses (surfaces hachurées) lors des contacts répétés au fil du temps et de la décroissance du débit de dose.....	53
Figure 6 : Influence de la distance (valeur, origine, méthode) sur l'estimation de la dose reçue par le conjoint d'un patient traité par microsphères d' ^{166}Ho (pour un débit de dose de $20 \mu\text{Sv/h}$ à 1 m à la sortie de l'hôpital du patient). Les valeurs indiquées correspondent aux doses totales. La dose reçue pendant la journée (contact à 1 m) ne varie pas ($0,24 \text{ mSv}$)	59

Tableaux

Tableau 1 : Arguments en défaveur de la planification individuelle de traitement en médecine nucléaire et les solutions proposées. D'après M. Konijnenberg, RP 194.	15
Tableau 2 : Principales caractéristiques des logiciels commerciaux et généralistes de calcul de dose.....	23
Tableau 3 : Principales caractéristiques des logiciels commerciaux dédiés à la SIRT	26
Tableau 4 : Liste de publications consacrées au calcul de l'exposition de l'entourage des patients de médecine nucléaire et des durées de restriction des contacts	42
Tableau 5 : Comparaison des périodes effectives publiées pour le traitement du cancer de la thyroïde par ^{131}I (premier traitement de RIV après chirurgie).....	44
Tableau 6 : Méthodes de détermination du facteur k_d , permettant la prise en compte de la distance dans l'estimation du débit de dose	46
Tableau 7 : Scénarios d'exposition de l'entourage des patients : les contacts définis par leur durée et la distance entre le patient et le proche exposé se cumulent sur la journée et se répètent tous les jours. Les différences avec les scénarios de Barrington sont mises en évidence en gras.	49
Tableau 8 : Scénarios d'exposition des personnes prodiguant des soins infirmiers au patient (Barrington 1995 [64])......	49
Tableau 9 : Résultats des mesures d'exposition de l'entourage de patients traités pour cancer de la thyroïde par ^{131}I	51
Tableau 10 : Résultats des mesures d'exposition de l'entourage de patients traités pour hyperthyroïdie par ^{131}I	51
Tableau 11 : Durées de restriction des contacts (en jours) recalculées à partir des hypothèses de Carlier pour les traitements du cancer de la thyroïde par ^{131}I en fonction du débit de dose mesuré à la sortie du patient.	56

Tableau 12 : Doses reçues sans restriction des contacts (en mSv) recalculées à partir des hypothèses de Levart [73] pour les traitements au ^{177}Lu -DOTATATE : valeurs minimales et maximales des calculs réalisés pour les 2 courbes extrêmes d'excrétion et pour les valeurs extrêmes du débit de dose mesuré à 1 m du patient.	56
Tableau 13 : Durées de restriction des contacts (en jours) recalculées à partir des hypothèses de Levart [73] pour les traitements au ^{177}Lu -DOTATATE : valeurs minimales et maximales des calculs réalisés pour les 2 courbes extrêmes d'excrétion et pour les valeurs extrêmes de débit de dose mesuré à 1 m du patient.	57
Tableau 14 : Variation des doses (mSv) et des durées de restriction des contacts (j) estimées en fonction des paramètres biocinétiques retenus. Cas du traitement d'un patient traité pour un cancer de la thyroïde en contact avec un enfant de 0 à 2 ans.	58
Tableau 15 : Estimation des doses reçues (mSv) par l'entourage des patients si aucune restriction n'est appliquée, pour une sortie de l'hôpital 6 h après une injection de ^{177}Lu	60
Tableau 16 : Estimation des durées de restriction des contacts (en jours) pour une sortie de l'hôpital 6 h après une injection de ^{177}Lu dans le cas d'un traitement à 4 injections. Les valeurs de débit de dose ont été choisies pour couvrir la plage des valeurs mesurées par Levart [73].	61
Tableau 17 : Estimation des doses reçues (mSv) par l'entourage d'un patient si aucune restriction de contact n'est appliquée pour les traitements par microsphères d' ^{166}Ho	62
Tableau 18 : Estimation des durées de restriction des contacts (en jours) pour les traitements par microsphères d' ^{166}Ho	62
Tableau 19 : Estimation des doses reçues pour du personnel soignant (mSv) en l'absence de restriction de contact pour les traitements par microsphères d' ^{166}Ho	63
Tableau 20 : Résumé des méthodes de calcul de dose interne en médecine nucléaire.	79

RÉSUMÉ

La médecine nucléaire connaît, depuis quelques années, une forte évolution dans le monde, tant dans ses applications diagnostiques que thérapeutiques. L'arrivée sur le marché attendue du ^{177}Lu -PSMA-617 pour traiter le cancer de la prostate pourrait conduire à un plus large recours à la radiothérapie interne vectorisée (RIV) et ouvrir la porte à d'autres médicaments radiopharmaceutiques (MRP).

Dans ce contexte, l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) a demandé à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) une expertise concernant l'utilisation de nouveaux radionucléides en médecine nucléaire pour des actes à visée diagnostique, théranostique ou thérapeutique, afin d'anticiper au mieux l'impact de ces possibles évolutions en termes de radioprotection.

Le rapport de l'IRSN n°2021-00083 [1], daté du 1^{er} février 2021, a concerné :

- la réalisation d'une étude bibliographique des radionucléides prometteurs pour une utilisation chez l'Homme, rassemblant leurs différents vecteurs possibles et les données biologiques pertinentes pour des questions de radioprotection (biocinétique) selon les applications diagnostiques ou thérapeutiques ;
- les perspectives d'application en médecine nucléaire de ces radionucléides prometteurs.

Le présent rapport, quant-à-lui, concerne les mesures de radioprotection à prendre dans le contexte d'une utilisation thérapeutique en médecine nucléaire, pour les patients (planification individuelle du traitement) et pour leur entourage.

Il montre, à travers une revue de la littérature, que plusieurs sujets nécessitent encore des travaux complémentaires sur la planification individuelle de traitement afin d'améliorer la radioprotection des patients dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique en médecine nucléaire. L'IRSN émet ainsi plusieurs propositions, notamment d'inciter à ce que les essais cliniques concernant de nouveaux MRP comprennent un volet dosimétrique afin d'avoir une meilleure connaissance de la relation entre dose absorbée, efficacité clinique et effets secondaires. Le rapport présente également le potentiel et les limites des logiciels de calcul de dose en radiothérapie interne vectorisée à des fins de planification de traitement, dont l'utilisation est à encourager pour optimiser les doses délivrées aux patients et donc la radioprotection de ces derniers. Concernant l'entourage du patient, une synthèse relative aux consignes de radioprotection données au patient dans le cadre d'une RIV, au niveau européen, est présentée. Enfin, l'IRSN propose une méthode d'estimation des doses reçues par l'entourage du patient après une RIV et des durées de restriction de contact associées, à partir de ce qui a déjà été établi dans la littérature, et l'applique aux cas du ^{177}Lu et de ^{166}Ho . Des propositions sont également émises par l'IRSN, notamment de réaliser, dans les services de médecine nucléaire, des mesures à différentes hauteurs et distances du patient avant sa sortie de l'hôpital, pour permettre une meilleure estimation des doses reçues par l'entourage.

L'expertise relative à la radioprotection des travailleurs dans les établissements de santé et de ceux exerçant en dehors des établissements de santé (gestion des dépouilles radioactives et des effluents) fera l'objet, de la part de l'IRSN, de rapports ultérieurs.

INTRODUCTION

La médecine nucléaire connaît depuis quelques années une forte évolution dans le monde, tant dans ses applications diagnostiques que thérapeutiques. L'arrivée sur le marché attendue du ^{177}Lu -PSMA-617 pour traiter le cancer de la prostate, comme annoncé par un communiqué de presse [2] de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), pourrait conduire à un plus large recours à la radiothérapie interne vectorisée (RIV) et ouvrir la porte à d'autres médicaments radiopharmaceutiques (MRP).

Dans ce contexte, l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) a demandé [3] à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) d'établir un rapport d'expertise concernant l'utilisation de nouveaux radionucléides en médecine nucléaire pour des actes à visée diagnostique, théranostique ou thérapeutique, afin d'anticiper au mieux l'impact de ces possibles évolutions en termes de radioprotection.

Le rapport de l'IRSN n°2021-00083, daté du 1^{er} février 2021, a permis de répondre aux deux premiers points de la saisine de l'ASN :

- réaliser une étude bibliographique des radionucléides prometteurs pour une utilisation chez l'Homme, rassemblant leurs différents vecteurs possibles et les données biologiques pertinentes pour des questions de radioprotection (biocinétique) selon les applications diagnostiques ou thérapeutiques ;
- indiquer les perspectives d'application en médecine nucléaire.

Le présent rapport, quant-à-lui, répond au troisième point de la saisine de l'ASN qui concerne les mesures de radioprotection des patients dans le contexte d'une utilisation thérapeutique (planification individuelle du traitement), et de leur entourage.

Ainsi, le premier chapitre du présent rapport aborde les aspects relatifs à la réglementation et aux recommandations européennes concernant la planification individuelle de traitement en radiothérapie interne vectorisée (RIV). Le deuxième chapitre présente ensuite les logiciels de planification de traitement en médecine nucléaire. Enfin, le troisième chapitre concerne l'exposition de l'entourage du patient après un traitement de radiothérapie interne vectorisée.

Le quatrième point de la saisine de l'ASN relatif à la radioprotection des travailleurs dans les établissements de santé et de ceux exerçant en dehors des établissements de santé (gestion des dépouilles radioactives et des effluents) fera l'objet de rapports ultérieurs.

1. PLANIFICATION INDIVIDUELLE DE TRAITEMENT

Ce premier chapitre présente tout d'abord le contexte réglementaire concernant la planification individuelle de traitement en RIV, la position des professionnels de la médecine nucléaire sur ce sujet, notamment en Europe, ainsi que des pistes de réflexion. Ensuite, sont présentés les arguments en faveur et en défaveur de la planification individuelle de traitement, les moyens nécessaires et les problématiques de la prescription de la dose.

1.1. Contexte réglementaire, position des professionnels et pistes de réflexion

1.1.1. Contexte réglementaire

– AMM et posologie fixe

Comme rappelé dans le rapport IRSN n°2021-00083, avant de pouvoir être utilisé en routine clinique, un médicament radiopharmaceutique doit recevoir une autorisation de mise sur le marché (AMM).

L'AMM est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit (RCP) à destination des professionnels de santé qui contient, entre autres, les informations suivantes relatives au médicament :

- la dénomination ;
- le titulaire de l'AMM ;
- la composition et la forme pharmaceutique ;
- les indications cliniques ;
- la posologie et la voie d'administration ;
- les données relatives à la dose reçue par le patient : en général les doses absorbées aux organes et au corps entier (dose efficace), par unité d'activité administrée ;
- les informations relatives à la grossesse et à l'allaitement ;
- les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination du produit.

A titre d'exemple, le RCP du Lutathera contient une posologie basée sur une activité fixe¹.

Posologie

Adultes

La posologie de Lutathera recommandée chez l'adulte est de 4 perfusions de 7 400 MBq chacune. L'intervalle de temps recommandé entre chaque administration est de 8 semaines et il peut être étendu jusqu'à 16 semaines en cas de toxicité modifiant la dose (TMD) (voir Tableau 5).

– Directive 2013/59/EURATOM

▪ Optimisation (article 56)

Au niveau européen, la directive 2013/59/EURATOM, dans son article 56 « Optimisation », stipule que :

« Pour toutes les expositions à des fins médicales de patients à des fins radiothérapeutiques, les expositions des volumes cibles doivent être planifiées individuellement et leur mise en œuvre est contrôlée de manière appropriée, en tenant compte du fait que les doses pour les volumes et tissus autres que ceux de la cible sont maintenues au »

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_fr.pdf

niveau le plus faible qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre tout en étant conformes à l'objectif radiothérapeutique de l'exposition. »

L'article 4, définition 81, de cette même directive lève les possibles interprétations de l'article 56 en indiquant :
« "radiothérapeutique" : qui se rapporte à la radiothérapie, y compris la médecine nucléaire à des fins thérapeutiques »

En France, cette obligation a été transposée par l'article R.1333-62 du Code de la Santé Publique qui stipule :

« Art. R. 1333-62. – Pour les actes de radiothérapie externe, de curiethérapie et de radiothérapie interne vectorisée, les expositions des tissus et organes visés par le rayonnement sont évaluées et planifiées au cas par cas, en maintenant au niveau le plus faible possible les doses reçues par les organes et tissus autres que ceux faisant directement l'objet du rayonnement tout en atteignant l'objectif thérapeutique de l'exposition. La mise en œuvre de l'exposition est contrôlée à chaque étape de l'exposition dans le cadre de procédures décrites dans le système d'assurance de la qualité. »

▪ Implication des médecins médicaux (article 58 - procédures)

La directive 2013/59/EURATOM, dans son article 58 « Procédures », précise le niveau d'implication de l'expert en physique médicale en fonction du type de procédure correspondant à différents niveaux de risque radiologique, ce qui, en médecine nucléaire, implique que :

- pour les pratiques radiothérapeutiques, autres que les pratiques courantes de médecine nucléaire thérapeutique, un expert en physique médicale est « *étroitement associé* » ;
- dans les pratiques courantes de médecine nucléaire thérapeutique, ainsi que pour les actes diagnostiques, il est « *fait appel* » à un expert en physique médicale ;
- pour le reste, le cas échéant, il est « *fait appel à un expert en physique médicale à des fins de consultation et d'avis sur des questions liées à la radioprotection dans le cadre d'expositions à des fins médicales* ».

Toutefois, comme le souligne l'enquête conduite par HERCA (réseau des autorités européennes de radioprotection) en 2020 ([4], article soumis), la mise en œuvre de la directive sur ce point varie beaucoup d'un pays à l'autre du fait de l'ambiguïté sur le terme « *standardised therapeutic nuclear medicine practices* » (« pratiques courantes de médecine nucléaire thérapeutique ») et l'interprétation qui en est faite dans chaque pays.

1.1.2. Positions des professionnels de la médecine nucléaire et de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM)

Chiesa et al en 2017 (Chiesa 2017) [5] soulève une contradiction entre le principe d'optimisation requis par la directive 2013/59/Euratom, qui demande la réalisation d'une dosimétrie par patient, comme cela est fait en routine en radiothérapie externe ou en curiethérapie, et la posologie recommandée dans les RCP.

En 2018, les associations italiennes de physique médicale et de médecine nucléaire ont publié un accord ([6], document en langue italienne) concernant l'optimisation basée sur la dosimétrie. Dans ce document, les deux sociétés prennent position sur le fait que, (cf. § 1.2.1 du présent rapport), en cas de conflit juridique entre la posologie et la dosimétrie, la RIV devrait être réalisée en premier lieu en respectant le principe d'optimisation de la radioprotection.

Egalement, ce document conjoint des deux sociétés italiennes défend la position suivante (cf. § 1.2.3 du présent rapport) : « l'optimisation de la thérapie basée sur la dosimétrie, réalisée avec des MRP ou des dispositifs médicaux enregistrés, devrait être autorisée pour les médecins responsables de la thérapie, en négligeant, si nécessaire, la posologie sous leur responsabilité, sans avoir besoin de l'approbation d'un comité d'éthique et

sans être dans le cadre d'un essai ». Les deux sociétés appellent les régulateurs à approuver officiellement cette prise de position.

Dans son article publié en octobre 2020 [7], l'EANM revient sur l'obligation d'optimisation pour les traitements en médecine nucléaire et propose de distinguer trois niveaux en matière de mise en œuvre du principe d'optimisation et la méthode de prescription associée. Les trois niveaux proposés s'inspirent des recommandations émises par l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) [8] concernant la prescription, l'enregistrement et le report des doses en radiothérapie externe :

- 1) le premier niveau (exigence minimale) concerne les traitements dits « standards » et correspondrait au niveau 1 de l'ICRU : une prescription basée sur l'activité à délivrer et une dosimétrie patient moyenne ("activity-based prescription and patient-averaged dosimetry") ;
- 2) le deuxième niveau concerne les traitements dits « non standards » qui sont essentiellement ceux en phase de développement ou des MRP utilisés hors AMM avec des activités significativement plus élevées (> 25%) que celles préconisées. Ces traitements devraient alors correspondre au niveau 2 de l'ICRU : une prescription basée sur l'activité à délivrer et une dosimétrie patient spécifique ("activity based prescription and patient-specific dosimetry"). La dose absorbée aux organes à risque et éventuellement la dose absorbée aux régions à traiter doivent être enregistrées et rapportées pour chaque patient individuellement ;
- 3) l'EANM encourage fortement à renforcer les travaux de recherche qui pourraient permettre d'aboutir à la réalisation d'une planification de traitement selon le niveau 3 de l'ICRU lorsque c'est possible et pertinent : une prescription guidée par la dosimétrie spécifique à chaque patient (volumes cibles et organes à risques) et sa vérification ("dosimetry-guided patient-specific prescription and verification").

1.1.3. Lever les ambiguïtés règlementaires : propositions de l'IRSN

– Optimisation versus AMM à posologie fixe

Comme le souligne Chiesa et al [5], contrairement à la radiothérapie externe, il est possible, en RIV, que la dose absorbée par le volume cible ne puisse pas être calculée ou prédite de manière fiable pour des raisons techniques ou pratiques. Par exemple, les lésions métastatiques peuvent ne pas être mesurables (étant trop petites ou trop infiltrantes dans le tissu sain) ou la molécule utilisée lors de la dosimétrie prétraitement peut avoir une efficacité limitée pour prédire la dose de l'agent thérapeutique pendant le traitement. Dans de telles circonstances, il n'y a aucune possibilité d'optimisation du traitement basée sur la dose absorbée aux tissus cibles. La meilleure alternative serait alors de baser la planification thérapeutique sur la dose absorbée maximale tolérable aux organes ou tissus non ciblés.

Cette approche a été développée en introduisant l'acronyme AHASA (as high as safely attainable) au lieu de ALARA (As Low As Reasonably Achievable). Dans cette même étude, les auteurs estiment qu'en présence d'une maladie potentiellement mortelle, comme c'est le cas en oncologie, lorsque la dose absorbée par la tumeur ne peut être prédite de manière fiable alors qu'il existe un risque évident de toxicité radio-induite pour les organes sains, l'administration de doses thérapeutiques selon le principe AHASA doit être considérée en milieu clinique.

Un exemple souligné par Chiesa et al, pour illustrer ce concept, porte sur le traitement au Lu-DOTATATE et l'augmentation, quand c'est possible, du nombre de fractions (supérieur à 4) pour potentiellement augmenter le bénéfice du traitement.

Chiesa et al proposent ainsi que la notice du médicament indique, en parallèle d'une posologie conventionnelle, la possibilité d'une approche basée sur la dosimétrie pour la thérapie utilisant des radionucléides.

Toutefois, cette approche ne fait pas l'unanimité parmi les professionnels de la médecine nucléaire, comme le montre l'article paru en 2017 (Giammarile et al [9]).

Dans cet article, il est souligné qu'avant tout, la communauté de la médecine nucléaire dans son ensemble a l'obligation de prouver, via des essais prospectifs et randomisés incluant une méthode adéquate, que la RIV basée sur une dosimétrie adaptée apporte des bénéfices cliniques pour les patients comparée aux méthodes empiriques actuelles de délivrance de la dose, bien établies et sûres, utilisant les concepts d'activité fixe ou des caractéristiques simples basées sur le poids ou la surface corporelle du patient.

En complément, dans [10], Flux et al regrettent qu'il n'y ait pas d'essais randomisés contrôlés pour évaluer les mérites respectifs des approches basées sur la dosimétrie versus une activité à posologie fixe.

Egalement, en novembre 2019, lors d'un séminaire scientifique organisé par la Commission européenne, Konijnenberg [11] souligne que les récentes AMM pour les thérapies ciblées en médecine nucléaire étaient évaluées comme des thérapies pharmaceutiques (chimiothérapie par exemple) plutôt que comme des radiothérapies. Cette évaluation conduit alors à une prescription des thérapies ciblées en médecine nucléaire selon un schéma à posologie fixe (l'activité étant néanmoins parfois ajustée au poids ou à la surface corporelle du patient), comparable à une chimiothérapie. L'auteur regrette ainsi qu'une dosimétrie spécifique à chaque patient soit rarement effectuée en routine clinique ce qui conduit à un manque de connaissance sur les relations dose-effet. Il indique que les essais cliniques nécessitent d'être conçus différemment : les schémas d'escalade de dose devraient être basés autant sur l'activité que sur la dose absorbée, pour les organes à risque (phase 1) et pour les volumes cibles (phases 2 et 3). Cela permettrait ainsi de suivre le principe d'optimisation requis par l'article 56 précité et de respecter l'exigence de prescription propre à chaque patient dans le domaine de la RIV.

Ce séminaire a conclu que, pour les RIV, des méthodes de planification de traitement personnalisée devraient faire partie du processus d'AMM, permettant leur inclusion dans le domaine des radiothérapies plutôt que de la chimiothérapie.

Un article récent, paru le 10 juin 2021 dans Nature Biotechnology [12], souligne que, pour maximiser les bénéfices thérapeutiques, la personnalisation des plans de traitement devrait être explorée. Cet article indique ainsi que les protocoles utilisés dans les études de phase 3 pour le Lutathera et le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, basés sur des posologies fixes, ont été retenus pour des raisons historiques sans qu'il y ait eu d'études prospectives avec escalade de dose.

Proposition IRSN n°1 : inciter à ce que les essais cliniques concernant de nouveaux MRP comprennent un volet dosimétrique afin d'avoir une meilleure connaissance de la relation entre dose absorbée, efficacité clinique et effets secondaires.

Proposition IRSN n°2 : examiner, avec les autorités de régulation compétentes au niveau européen, en collaboration avec les sociétés savantes et professionnelles médicales concernées, la possibilité d'inclure dans les RCP un mode de délivrance du traitement basé sur une approche dosimétrique, et non plus uniquement sur une approche basée sur une posologie prédéfinie.

– Implication des physiciens médicaux

Comme souligné au paragraphe 1.1.1., l'implication des physiciens médicaux dans les actes thérapeutiques de médecine nucléaire nécessite d'être précisée.

Dans un rapport élaboré conjointement en 2013 [13], l'ASN et la SFPM (Société française de physique médicale) distinguent deux types de RIV : les traitements non oncologiques et les traitements oncologiques. Il recommande, selon le cas, une implication du physicien médical plus ou moins importante.

Ainsi, ce rapport considère que, pour les traitements non-oncologiques (traitement d'hyperthyroïdie, synoviorthèse), du fait des activités utilisées, aucune implication particulière du physicien médical n'est nécessaire, en dehors du suivi de la constance de l'activimètre et de l'élaboration de consignes de radioprotection pour l'entourage du patient et l'environnement.

Pour les traitements oncologiques, le rapport rappelle que le physicien médical garantit la conformité de la délivrance de la dose avec la prescription médicale (validation) et peut, dans certains cas, participer au choix de la méthode de calcul de l'activité à administrer et calculer la dose à la cible et aux organes à risque (OAR). Ainsi, en 2013, pour les services de médecine nucléaire ayant une activité de RIV oncologique, les auteurs de ce rapport recommandaient spécifiquement l'allocation d'au moins un équivalent temps plein (ETP) de physicien médical.

Le rapport publié par l'AIEA (Agence internationale de l'énergie atomique) en 2018 [14] émet des recommandations concernant les effectifs en physique médicale basés sur les rôles et responsabilités décrits dans [15]. Dans son rapport, l'AIEA propose un algorithme pour fournir des conseils sur le nombre de physiciens médicaux requis afin d'assurer une imagerie diagnostique ou un traitement en médecine nucléaire sûr, efficace et efficient.

En ce qui concerne la délivrance de traitements en médecine nucléaire, le rapport de l'AIEA distingue trois types de procédures nécessitant des niveaux d'implication croissante des physiciens médicaux en termes de temps (en vue de calculer un ETP) en fonction du degré de complexité : les thérapies en ambulatoire (par exemple, le traitement d'hyperthyroïdies par ¹³¹I), les thérapies avec hospitalisation (par exemple, les carcinomes thyroïdiens par ¹³¹I) et les thérapies complexes (par exemple, utilisant le ¹⁷⁷Lu ou l'⁹⁰Y).

En France, un décret relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité de médecine nucléaire est en cours d'élaboration par la direction générale de l'offre de soins (DGOS). Le projet prévoit actuellement des exigences renforcées pour les autorisations « mention B »² en termes d'implication des physiciens médicaux, et des radiopharmaciens.

Proposition IRSN n°3 : poursuivre et finaliser les travaux français permettant de préciser l'implication des physiciens médicaux dans les services de médecine nucléaire réalisant des actes thérapeutiques.

1.2. Planification individuelle du traitement : arguments en faveur et en défaveur de la planification individuelle de traitement, moyens nécessaires, problématiques de la prescription de la dose à délivrer

1.2.1. Dosimétrie personnalisée : arguments en faveur et en défaveur

Une enquête européenne réalisée en 2017 montre qu'une majorité des thérapies en médecine nucléaire est prescrite sur la base de protocoles prévoyant une posologie en activité fixe, les pratiques étant toutefois variables selon le type de traitement considéré [16]. Chiesa et al [5] soulignent également que la planification de la dose absorbée est rarement effectuée. L'une des principales raisons avancées est la quantité de travail nécessaire pour réaliser une dosimétrie interne qui requiert notamment plusieurs comptages corps-entier ou des scintigraphies, et parfois des prélèvements sanguins pendant plusieurs jours après l'administration du médicament radiopharmaceutique.

Egalement en 2017, Giammarile et al [9] notent de nombreuses difficultés pour le déploiement d'une dosimétrie personnalisée. Ainsi, les auteurs soulignent notamment :

² Le projet de décret prévoit une autorisation suivant la « mention A » pour les actes simples de médecine nucléaire (actes diagnostiques, ou thérapeutiques hors thérapie des pathologies cancéreuses, réalisés après l'administration de médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi ou préparé conformément au RCP, selon un procédé aseptique en système clos), et une autorisation suivant la « mention B » pour l'ensemble des actes de médecine nucléaire (simples et complexes).

- la nécessité de connaître avec précision la distribution de l'activité dans le temps ; ils regrettent la résolution spatiale limitée des dispositifs d'imagerie, ce qui implique des calculs de dose basés sur des approximations et des études dosimétriques imparfaites ;
- la complexité de procédures coûteuses et demandeuses en temps, et qui impliquent une contrainte supplémentaire pour les patients et les systèmes de santé ;
- la nécessité de disposer de connaissances et expériences spécialisées pour réaliser des études dosimétriques précises, qui ne sont pas disponibles dans tous les centres cliniques, ce qui limite potentiellement l'offre aux patients ;
- l'absence de recommandations internationales précises, notamment pour le traitement des cancers de la thyroïde.

Sur la base de ce constat, Giammarile et al se positionnent, dans [9], en faveur d'un développement des traitements en médecine nucléaire sur un mode similaire à la chimiothérapie, dans lesquels les calculs de dose basés sur le poids ou la surface du patient sont la pratique courante.

En 2018, Flux et al [10] soulignent également un certain nombre d'arguments, fréquemment avancés pour justifier le fait de ne pas avoir recours à la dosimétrie, qui rejoignent les points soulevés par Giammarile et al [9] : les incertitudes de calculs, le coût associé à la réalisation d'une dosimétrie personnalisée et le manque de connaissance dans le domaine de la radiobiologie. Toutefois, les auteurs considèrent que, pour un grand nombre de radiopharmaceutiques émergents, le coût supplémentaire lié à des examens d'imagerie et le temps supplémentaires sont minimes comparés au coût du médicament lui-même.

En novembre 2019, lors du séminaire scientifique organisé par la Commission européenne sur ce sujet, Konijnenberg [11] reprend ces arguments soulevés en défaveur de l'utilisation de la dosimétrie personnalisée pour guider les thérapies en médecine nucléaire et propose des solutions (cf. tableau 1 ci-après).

Concernant les patients, un inconvénient soulevé concerne le fait que certains protocoles de dosimétrie personnalisée peuvent requérir l'acquisition de trois imageries dans le temps, que Konijnenberg compare aux 30 à 40 séances nécessaires lors d'une radiothérapie externe.

Konijnenberg mentionne également l'absence de méthode dosimétrique précisément établie, de larges incertitudes sur la dose absorbée calculée et, en conséquence, des modèles dose-réponse insuffisamment clairs qui conduisent alors à adopter des protocoles de traitements qui ne prévoient pas la vérification de la dose délivrée.

Konijnenberg souligne également deux points :

- la problématique sans issue de l'absence de schémas de remboursement de ces thérapies en Europe : l'absence de preuve du bénéfice apporté par une thérapie guidée par la dose entraînant une absence de remboursement des actes de dosimétrie ;
- un manque d'expertise et d'implication en physique médicale dans ce domaine : les physiciens médicaux sont sollicités de façon très variable dans les centres réalisant de la thérapie en médecine nucléaire.

Tableau 1 : Arguments en défaveur de la planification individuelle de traitement en médecine nucléaire et les solutions proposées. D'après M. Konijnenberg, RP 194.

Arguments en défaveur de la thérapie individualisée	Solutions proposées
Consommateur en temps et ressources	Remboursement des études dosimétriques
Peu pratique pour le patient	A maintenir pratique et pertinent
Expertise nécessaire localement	Appui d'un physicien médical obligatoire
Absence de méthode dosimétrique établie	Benchmarks des logiciels de dosimétrie
Modèles dose-réponse pas clairs	Recherche centrée sur la radiobiologie en RIV
Larges incertitudes sur la dose absorbée	Améliorer la précision dans les processus de dosimétrie
Activité sans risque issue des essais cliniques/expérience	Essais cliniques guidés par des modèles dose-réponse
Une dose unique pour tous est plus pratique	Un traitement non-optimal des patients n'est pas acceptable

1.2.2. Moyens nécessaires pour la mise en œuvre de la dosimétrie personnalisée

Comme souligné par Giammarile et al [9] ainsi que Flux et al [10], un certain nombre de challenges sont à relever pour mettre en œuvre la dosimétrie personnalisée. Cela inclut les ressources et la formation, et possiblement de nouvelles idées sur la façon d'organiser les traitements.

– Moyens humains

▪ Formation et disponibilité du personnel

Comme indiqué précédemment, plusieurs auteurs regrettent le manque de personnel formé et disponible dans le domaine spécifique de la dosimétrie personnalisée, notamment en physique médicale [16] [7] [11].

Dans le rapport élaboré conjointement en 2013 par l'ASN et la SFPM [13], les auteurs soulignent que l'expertise du physicien médical en quantification, grâce à ses connaissances en métrologie des rayonnements ionisants, en traitement d'images, ainsi que sa maîtrise de l'utilisation des modèles dosimétriques issus du comité MIRD (Medical Internal Radiation Dose) de la SNMMI (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging), est un atout dans la mise en œuvre des traitements oncologiques. Ils estiment que le recours à ces compétences à court et moyen terme ira en grandissant du fait du développement de ces nouvelles techniques, notamment pour les traitements sélectifs par microsphères d'⁹⁰Y.

Très récemment, l'EANM a publié un « position paper » sur le rôle de la radiobiologie en médecine nucléaire [17], dans lequel les auteurs mettent en avant l'importance de renforcer les liens entre les différents corps de métier impliqués en médecine nucléaire thérapeutique pour favoriser la recherche pour une médecine nucléaire de précision : radiochimistes, radiopharmaciens, radiobiologistes, physiciens médicaux et médecins.

Proposition IRSN n°4 : poursuivre les efforts de formation pour les différentes catégories professionnelles impliquées dans la réalisation des actes thérapeutiques dans les services de médecine nucléaire, notamment les physiciens médicaux.

▪ Implication de physiciens médicaux

Le rapport publié par l'AIEA en 2018 [14] mentionne qu'il est traditionnellement considéré de façon obsolète que, dans le domaine de l'imagerie médicale, les principales fonctions d'un physicien médical en médecine nucléaire se limitent aux problématiques de radioprotection, de contamination et de gestion des déchets, tandis

qu'en radiologie diagnostique et interventionnelle, sa fonction principale est celle liée au contrôle de qualité. Le rapport souligne ainsi que les rôles des médecins médicaux dans ces domaines sont mal connus, ce qui limite leur contribution et de plus ne sont plus en adéquation avec les besoins, en termes de qualité et de sécurité, de la médecine moderne utilisant les rayonnements ionisants.

Comme déjà souligné dans le paragraphe 1.3.1. du présent rapport, et souligné dans l'enquête européenne réalisée en 2017 [16] du fait d'un manque de précision dans les exigences réglementaires, l'implication des médecins médicaux dans la réalisation des traitements est variable. Il apparaît donc nécessaire de poursuivre les travaux permettant de préciser l'implication des médecins médicaux dans les services de médecine nucléaire réalisant des actes thérapeutiques (cf. proposition IRSN n°3).

– **Moyens matériels et protocoles de dosimétrie :**

En plus de disposer d'un accès à des imageurs de type gamma caméras ou de type TEP/TDM (tomographie d'émission de positons/tomodensitométrie), nécessaires à la quantification de l'activité dans le patient [18], la réalisation de calculs de dose personnalisés nécessite de disposer de :

▪ **activimètres**

En novembre 2019, lors du séminaire scientifique organisé par la Commission européenne [11], le rôle de l'activimètre est souligné. K. Sjögreen Gleisner indique ainsi la nécessité de déterminer un coefficient d'étalonnage (en efficacité) pour chaque radionucléide utilisé en thérapie, une mesure exacte de l'activité administrée étant une condition incontournable pour la réalisation de calculs de dose. Il convient de noter qu'une dérive, même faible, du coefficient d'étalonnage peut induire une différence considérable sur la dose absorbée.

▪ **logiciels de calculs de dose**

Dans l'enquête européenne réalisée en 2017 [16], une partie des centres ayant répondu mentionnait un accès limité à des logiciels dédiés comme un frein à la réalisation de dosimétrie personnalisée. Le chapitre 2 du présent rapport est dédié à ce sujet.

▪ **protocoles de dosimétrie clinique**

Comme souligné par Bardiès et al [18], des protocoles de dosimétrie doivent être développés et il est nécessaire d'énoncer clairement les motivations et objectifs de l'évaluation de la dose absorbée. Cette évaluation peut avoir comme unique objectif de caractériser *a posteriori* la dose de rayonnements délivrée ou bien d'apporter *a priori* des éléments afin d'adapter l'activité à administrer en fonction d'indices dosimétriques.

1.2.3. Mise en œuvre d'une prise en charge dosimétrique individualisée : problématiques et propositions

Comme souligné dans le rapport publié en 2017 par la Task force « dosimétrie interne » de l'EANM [19], alors que plusieurs dizaines d'années de développements ont conduit à ce que la planification de traitement et la dosimétrie en radiothérapie externe soient relativement simples dans leur application, cela représente encore un challenge pour les traitements délivrés en médecine nucléaire. En effet, pour ces derniers, la biodistribution et le ciblage du MRP sont très hétérogènes d'un patient à l'autre et l'effet thérapeutique perdure sur une période longue (plusieurs jours ou semaines dans de nombreux cas, en fonction des propriétés biologiques et physiques des radiopharmaceutiques) ce qui soulève des problématiques particulières.

– **Problématique de la prescription de la dose à délivrer**

La prescription de la dose à délivrer repose sur deux éléments :

- la dose à délivrer à la cible pour atteindre l'objectif thérapeutique,
- la dose maximale tolérable par les organes sains et à risque.

Des procédures pour réaliser de la thérapie guidée par la dose ont été proposées par l'EANM en 2017 [19] [20]. Toutefois, Sjögreen et al [16] soulignent, dans les résultats d'une enquête européenne, que certains centres

ayant répondu ont pointé un manque d'information sur les niveaux de tolérance des organes sains comme étant un obstacle à la mise en œuvre clinique de la dosimétrie.

- **dose maximale tolérable par les organes sains et à risque**

Les principaux organes à risque concernés par une potentielle toxicité des traitements en médecine nucléaire sont les reins et la moelle osseuse. D'autres tissus, comme par exemple le foie sain, les poumons ou les glandes salivaires, peuvent nécessiter une attention particulière en fonction du traitement considéré [19].

Concernant les reins, une part plus ou moins importante de l'activité finit par passer par ces organes. Ainsi, Barone et al [21] et Wessels et al [22] montrent que, chez des patients pris en charge pour des tumeurs neuro-endocrines par l'⁹⁰Y-DOTATOC, l'utilisation de la BED (Biological Effective Dose), qui prend en compte le volume rénal individuel, le débit auquel la dose a été délivrée et les paramètres alpha et beta de survie cellulaire, permet de mettre en évidence une relation claire entre la dose reçue par le rein et la toxicité rénale.

Il semble cependant que cette relation dose-effet soit peu employée pour limiter les toxicités rénales. En effet, Cremonesi et al [23] ont réalisé une revue des toxicités rapportées dans la littérature et constatent que, pour les traitements des tumeurs endocrines à l'⁹⁰Y et au ¹⁷⁷Lu, l'incidence des toxicités peut être assez élevée (41% au maximum). Ils concluent que la dosimétrie permettant d'éviter ces toxicités n'est réalisée que dans une minorité d'hôpitaux.

Concernant la moelle osseuse, la limite de dose couramment utilisée est de 2 Gy. D'après Chiesa et al [24], cette valeur provient de travaux effectués en 1962 [25] concernant les traitements à l'¹³¹I. L'EANM rappelle que la relation dose-effet entre la toxicité à la moelle rouge et la dose est loin d'être établie [26] : les données de la littérature présentent des biais et la dosimétrie peut être réalisée suivant différentes méthodes. Du point de vue clinique, l'AIEA, l'EANM et la SNMMI [27] rappellent que les toxicités de la moelle osseuse sont la plupart du temps aiguës mais réversibles, avec une incidence de 10-13% dans le cas du ⁹⁰Y-DOTATOC et de l'ordre de 2-3% avec le ¹⁷⁷Lu-DOTATE. Les traitements au ²²³Ra n'induisent pas non plus de toxicité sévère : l'essai ALSYMPCA n'a pas montré d'excès de toxicité (vs. placebo).

- **dose aux organes cibles**

Les prescriptions actuelles ne sont pas réalisées en termes de dose mais basées sur les activités maximales tolérables obtenues lors des essais cliniques. Cette activité maximale tolérable est déterminée sur plusieurs patients, le premier effet apparu sur un de ces patients conditionnant cette limite (avec pour conséquence une activité potentiellement sous-optimale pour les autres patients). Les études rétrospectives permettent cependant d'obtenir les ordres de grandeurs des doses nécessaires au contrôle tumoral. Ainsi, Strigari et al [28] ont montré, grâce à une revue de la littérature, qu'il existe une corrélation entre la dose délivrée aux organes cibles et la réponse. Cette corrélation est cependant à prendre avec précaution. D'une part, les auteurs donnent des doses « seuil » au-delà desquelles ils considèrent qu'il y a effet, d'autre part, ces seuils sont très variables d'une étude à l'autre.

Des études plus récentes commencent à présenter des relations dose-effet plus crédibles, par exemple dans le cas des tumeurs du pancréas traitées au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE [29] ou des tumeurs hépatiques traitées à l'⁹⁰Y [30].

Dans le cas de la SIRT (selective internal radiation therapy / radiothérapie interne sélective), un consensus pour le traitement en termes de dose au foie sain et à la zone tumorale semble émerger. Pour le traitement avec les microsphères en résine, une dose de 100-120 Gy est recommandée [31] ; pour le traitement à l'aide de microsphères en verre, les doses recommandées sont supérieures à 200 Gy [32].

Malgré la mise en évidence de doses « seuil » et l'émergence de relations dose-effet ou encore de consensus pour la SIRT, l'EANM considère que la supériorité d'une prescription d'un traitement délivré sur la base d'une dosimétrie individuelle par patient n'a pas été démontrée [7], même si elle admet que les fondements théoriques de la radiobiologie sont en faveur de cette hypothèse. L'EANM propose ainsi une stratégie à adopter en matière de dosimétrie personnalisée pour une liste de thérapies : le recours à la dosimétrie y est indiqué comme

optionnel, conseillé, obligatoire ou impossible (cf. tableau 1 dans [7]) en fonction des MRP/DMIA (dispositif médical implantable actif) employés.

– Radiobiologie

En 2017, Giamarile et al [9] soulignent qu'un facteur important à prendre en compte en médecine nucléaire thérapeutique est la survenue des effets radiobiologiques aux niveaux cellulaire et moléculaire. Dans cet article, les auteurs indiquent que les extrapolations faites en médecine nucléaire à partir de la radiothérapie externe sont fausses, en raison des différences fondamentales concernant les débits de dose et les mécanismes de dommage à l'ADN.

En novembre 2019, lors du séminaire scientifique précité, organisé par la Commission européenne, Konijnenberg [11] revient sur cette problématique et souligne que la connaissance en radiobiologie pour les expositions internes par thérapie en médecine nucléaire est minimale, et, dans la plupart des cas, dérivée de connaissances liées aux expositions en radiothérapie externe. Il souligne ainsi que la recherche en radiobiologie dans le domaine de la thérapie en médecine nucléaire et l'exposition interne associée doit être intensifiée.

L'EANM souligne également, dans son « position paper » publié en 2021 sur le rôle de la radiobiologie en médecine nucléaire [17], l'importance d'études spécifiques à conduire dans ce domaine : les débits de dose ainsi que les distributions de dose dans le temps et l'espace étant très différents entre une irradiation externe et une exposition systémique telle que réalisée en médecine nucléaire thérapeutique, des réponses biologiques distinctes, induites par l'irradiation, sont prévisibles et nécessitent d'être étudiées.

Proposition IRSN n°5 :

La recherche en radiobiologie dans le domaine de la thérapie en médecine nucléaire devrait porter prioritairement sur des études visant à :

- obtenir les courbes de survie cellulaire pour les organes à risque et les cibles tumorales avec les radiopharmaceutiques marqués (études *in vitro*) et comparer ces courbes au rayonnement externe de référence ;
- obtenir les relations dose effet (TCP, NTCP) chez l'animal à l'aide de modèle *in vivo* et comparer ces relations au rayonnement externe de référence ;
- étudier *in vivo* ou *in vitro* :
 - l'effet du débit de dose ;
 - l'effet de la répartition hétérogène de l'activité ;
 - les modulateurs de la réponse au rayonnement (e.g. stimulation du système immunitaire).

– Relations dose-effet

Comme souligné dans [7], les preuves de relations dose-effet dans le cadre de thérapies métaboliques sont, dans la plupart des cas, issues d'études rétrospectives qui sont considérées comme présentant un risque plus élevé de sources potentielles de biais et de facteurs de confusion par rapport aux études prospectives, ce qui entrave l'application incontestable du principe d'optimisation.

Comme souligné par [17], l'acquisition de données cliniques permettant de construire des modèles TCP (probabilité de contrôle tumoral) et NTCP (probabilité de complications des tissus sains) apparaît nécessaire afin d'améliorer les connaissances concernant la tolérance des tissus sains et les doses curatives pour les zones cibles.

Proposition IRSN n°6 :

Afin de consolider les connaissances concernant les relations dose-effet, il serait nécessaire :

- de conduire des essais cliniques intégrant systématiquement une évaluation individuelle des doses,
- d'harmoniser et de développer les pratiques dosimétriques,
- de disposer de logiciels de calculs de dose performants,
- de disposer de ressources en personnels formés à la réalisation de dosimétrie.

Constituer des bases de données / registres comportant les examens d'imageries et les informations sur le traitement délivré pourrait s'avérer utile. Ces données permettraient une exploitation et une étude *a posteriori* des évaluations de doses, des images reconstruites, ou de la biocinétique pour à terme disposer de données fiables sur des relations dose-effet.

1.3. Conclusion sur la planification individuelle de traitement en radiothérapie interne vectorisée

Concernant la radioprotection des patients dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique en médecine nucléaire, les paragraphes précédents montrent que plusieurs sujets nécessitent encore des travaux complémentaires.

Ainsi, l'IRSN est amené à formuler plusieurs propositions pour continuer à progresser sur cette thématique (cf. figure 1 ci-après). Ces propositions concernent des travaux complémentaires à réaliser pour :

- lever les ambiguïtés réglementaires. Pour cela, il serait nécessaire de :
 - examiner avec les autorités de régulation compétentes au niveau européen, en collaboration avec les sociétés savantes et professionnelles médicales concernées, la possibilité d'inclure dans les RCP un mode de délivrance du traitement basé sur une approche dosimétrique, et non plus uniquement sur une approche basée sur une posologie prédéfinie ;
 - inciter à ce que les essais cliniques concernant de nouveaux MRP, en vue de l'obtention d'une AMM, comprennent un volet dosimétrique afin d'avoir une meilleure connaissance de la relation entre dose absorbée, efficacité clinique et effets secondaires ;
 - préciser l'implication des médecins dans les services de médecine nucléaire réalisant des actes thérapeutiques. Il convient de noter à cet égard qu'un projet de décret est en cours au niveau de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) ;
- améliorer les connaissances en radiobiologie. Pour cela, la recherche devrait s'intensifier afin de :
 - obtenir les courbes de survie cellulaire pour les organes à risque et les organes cibles avec les radiopharmaceutiques marqués (études *in vitro*) et comparer ces courbes au rayonnement externe de référence ;
 - obtenir les relations dose-effet (TCP, NTCP) chez l'animal à l'aide de modèle *in vivo* et comparer ces relations au rayonnement externe de référence ;
 - étudier, *in vivo* ou *in vitro*, l'effet du débit de dose et de la répartition d'activité hétérogène ainsi que les modulateurs de la réponse au rayonnement (e.g. stimulation du système immunitaire) ;
- consolider les connaissances concernant les relations dose-effet. A cette fin, il serait nécessaire de :
 - conduire des essais cliniques intégrant une évaluation systématique des doses ;
 - harmoniser et développer les pratiques dosimétriques ;
 - disposer de logiciels de calculs de dose performants ;
 - disposer de ressources en personnels formés à la réalisation de dosimétrie.

Constituer des bases de données ou registres comportant les examens d'imagerie et les informations sur le traitement délivré pourrait en outre s'avérer utile. Ces données permettraient une exploitation et une étude *a*

posteriori des évaluations de doses, des images reconstruites, ou de la biocinétique pour, à terme, disposer de données fiables sur des relations dose-effet.

Le présent chapitre a mis en lumière la nécessité de disposer de logiciels performants de calcul de dose pour une planification individuelle de traitement en RIV. A cet égard, le chapitre suivant présente les différents logiciels identifiés par l'IRSN, qu'ils soient commerciaux ou non commerciaux.

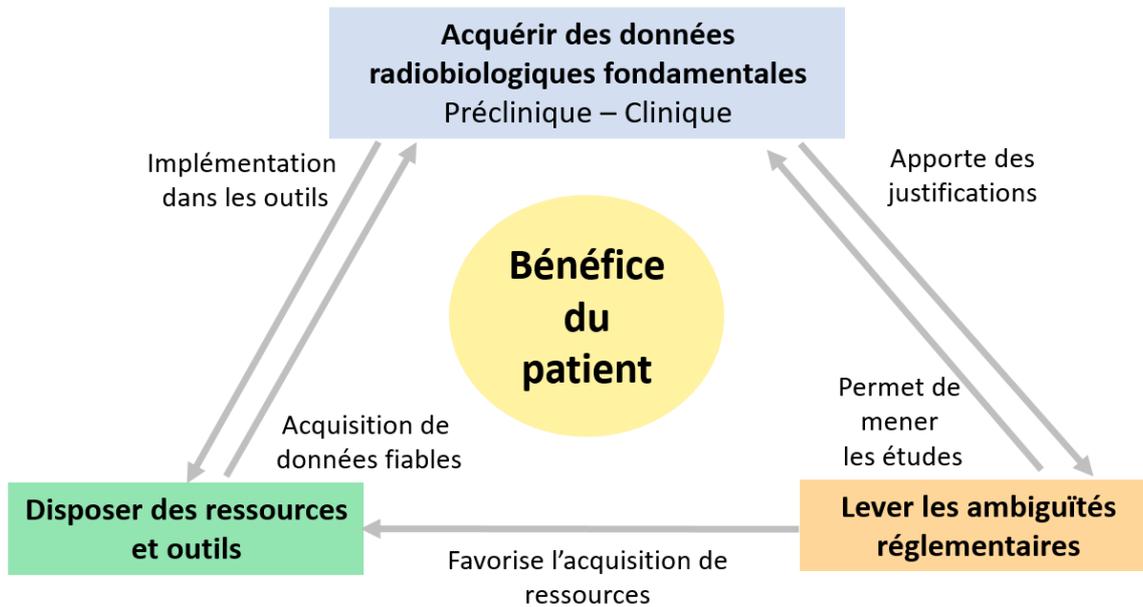


Figure 1 : Propositions de l'IRSN de travaux complémentaires à mener pour continuer à progresser dans le domaine de la radioprotection des patients en médecine nucléaire thérapeutique.

2. LOGICIELS DE PLANIFICATION DE TRAITEMENT POUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

Selon le formalisme du MIRD ou de la CIPR (Commission internationale de protection radiologique), le calcul des doses internes nécessite de connaître la répartition au cours du temps du produit radiopharmaceutique dans les organes [33]. Cette répartition, liée à la biocinétique, étant connue, elle permet de calculer l'activité cumulée (nombre de désintégrations nucléaires) dans chaque organe. Cependant, la répartition de l'activité, même si elle est gouvernée par la nature du produit administré, présente également une forte variabilité entre les patients (voir par exemple les données présentées dans [34] et [35] pour le ^{177}Lu (cf. Annexe 2 – A 2.5. du rapport IRSN n°2021-00083)).

La dose absorbée à un organe cible est proportionnelle à l'activité cumulée dans cet organe et à l'activité cumulée des autres organes qui irradient la cible par « tir croisé ». En médecine nucléaire thérapeutique, les tirs croisés ne sont généralement pas pris en compte, les émetteurs beta ou alpha déposant majoritairement leur énergie localement.

Avec l'hypothèse que la dose absorbée (D) à une région cible (r_c) n'est due qu'à l'activité cumulée dans cette région, la dose absorbée s'écrit :

$$D_{r_c} = \widetilde{A}_{r_c} S_{r_c \leftarrow r_c}$$

En prenant en compte les contributions provenant d'autres régions sources (r_s) la dose absorbée s'écrit :

$$D_{r_c} = \widetilde{A}_{r_c} S_{r_c \leftarrow r_c} + \sum_{r_s} \widetilde{A}_{r_s} S_{r_c \leftarrow r_s}$$

L'activité cumulée est notée \widetilde{A} . Les coefficients reliant l'activité cumulée à la dose absorbée sont notés $S_{r_c \leftarrow r_s}$ et sont appelés « facteurs S ».

Les étapes de quantification de l'activité, d'obtention de l'activité cumulée, de calcul de la dose et les bases de données et logiciels de référence sont détaillées en annexe 1 du présent rapport.

Afin d'obtenir *in fine* la dose absorbée, de multiples étapes relativement complexes sont nécessaires : traitement d'images, manipulations automatiques ou manuelles des images, extraction de données. Afin que ces étapes s'enchaînent facilement, qu'elles soient documentées, que certaines étapes puissent être reprises et que les résultats soient archivés, il est nécessaire de disposer de logiciels dédiés, à l'instar des logiciels de planification de traitement utilisés en radiothérapie externe.

La mise sur le marché de logiciels de calcul de dose pour la médecine nucléaire est relativement récente, les acteurs se multiplient, et les fonctionnalités changent rapidement. Les comparaisons sont encore relativement rares.

Le chapitre suivant présente les fonctionnalités des logiciels disponibles sur le marché.

2.1. Logiciels dédiés au calcul des doses délivrées par RIV

2.1.1. Logiciels commerciaux généralistes

Les logiciels décrits dans ce chapitre sont disponibles à la vente et non spécialisés dans une thérapie précise comme la SIRT. Les informations sur ces logiciels ont été obtenues en consultant la documentation mise en ligne par les vendeurs, la littérature scientifique, les demandes d'approbation auprès de la FDA (U.S. Food and Drug Administration) ou en contactant les vendeurs (cf. tableau 2 ci-après).

Autant que faire se peut, les informations fournies sont à jour. Néanmoins les évolutions sont très rapides. Par exemple, fin 2019, QDose n'avait pas le marquage CE. Ou encore, entre juin 2017 et novembre 2019, Hermes Medical Solutions a changé trois fois le nom de sa suite logicielle, lui a apporté de nouvelles fonctionnalités et a demandé autant d'approbation à la FDA (U.S. Food and Drug Administration). A titre d'illustration, la première suite logicielle ne prenait pas en charge la SIRT, la seconde le faisait, et la troisième ne la revendique plus.

Les caractéristiques des logiciels décrites ci-après sont les caractéristiques les plus importantes pour la dosimétrie : images utilisées en entrée, étalonnage, calcul de l'activité cumulée, algorithme de calcul de dose. D'autres caractéristiques sont également importantes telles que les modalités de recalage ou de contourage. Néanmoins, elles n'ont pas été décrites dans le présent rapport car (i) les informations disponibles sont rarement précises, (ii) elles sont assez similaires entre les logiciels, (iii) certaines de ces fonctionnalités laissent une grande liberté à l'utilisateur et c'est alors davantage la standardisation de la méthode que la fonctionnalité qui est importante.

Les logiciels de calcul de dose sont parfois inclus dans une station de travail plus généraliste (par exemple Dosimetry Toolkit est inclus dans la station Xeleris - General Electric, OrganDosimetry et VoxelDosimetry dans la suite HybridViewer - Hermes Medical Solutions, Stratos dans la suite Imalytics - Philips). Il est donc parfois difficile de décrire précisément les modalités d'étalonnage puisqu'elles peuvent être réalisées en amont du calcul de dose grâce à d'autres logiciels de la station. L'étape d'étalonnage est évidemment d'importance, l'incertitude sur la dose étant proportionnelle à celle sur l'activité. Les études rapportant des comparaisons de logiciels sont assez confuses, voire contradictoires, sur la manière de procéder, tout comme la documentation disponible. Néanmoins, tous les logiciels permettent, d'une manière ou d'une autre, d'appliquer des étalonnages aux images afin de quantifier l'activité dans les régions d'intérêt.

Parmi les huit logiciels décrits dans le tableau 2 ci-après :

- tous utilisent les mesures prises à différents temps après administration lors des examens d'imagerie ;
- tous permettent d'accéder à un calcul de dose personnalisé, à l'exception de Dosimetry Toolkit et PMOD puisque les doses sont calculées via OLINDA pour ces deux logiciels ;
- seul Dosimetry Toolkit et PMOD ne permettent pas un calcul de dose réellement personnalisé puisque les doses sont calculées via OLINDA ;
- tous, exceptés Dosimetry Toolkit et PMOD, implémentent un calcul de dose à l'aide de kernel³ ;
- seuls quatre logiciels affichent des kernels disponibles pour plus de deux radionucléides ;
- tous, sauf Dosimetry Toolkit et PMOD, permettent d'obtenir des histogrammes dose-volume (HDV) ;
- seul TORCH ne semble pas prendre en compte les images planaires ;
- trois ne semblent pas prendre en compte les examens TEP ;
- cinq affichent clairement la possibilité d'ajuster avec différentes options les courbes temporelles de l'activité ;
- seuls deux affichent clairement une portabilité vers OLINDA ou IDAC pour suppléer l'absence de kernels pour certains radionucléides ;
- seul TORCH affiche la possibilité de calcul Monte-Carlo (grâce à l'utilisation de GPU).

Les logiciels STRATOS et PMOD ne disposent ni de l'approbation par la FDA, ni du marquage CE et revendiquent être dédiés à la recherche uniquement. Le logiciel QDose a un marquage CE mais avertit qu'en dehors de l'Europe, il doit être réservé à la recherche. TORCH n'a pas encore d'approbation de la FDA ni de marquage CE. Tous les autres logiciels ont le marquage CE et l'approbation de la FDA.

³ Le principe du calcul de dose à l'aide de « kernel » est détaillé en annexe A 1.2.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des logiciels commerciaux et généralistes de calcul de dose

Logiciel	Vendeur	Examens pris en charge	Méthode de calcul de dose	Ajustement de la courbe temporelle de l'activité	Etalonnage des examens d'imagerie	Radionucléides pris en charge	Calcul des HDV	Marquage CE, approbation FDA	Remarques
Dosimetry Toolkit (suite Xeleris)	GE Healthcare, US	SPECT/CT Planaire (a)	Exportation des données vers OLINDA (1)	Mono-exponentiel (2)	Via les modules de la suite Xeleris et protocoles du vendeur (1)	Tous ceux d'OLINDA	Non	CE : ? FDA : ?	Lié aux gamma caméras du vendeur (1)
MIM SurePlan MRT	MIM Software, USA	SPECT/CT (a) Planaire (3)	Kernel avec prise en charge des densités (a)(b)	Plusieurs options (3)	Via d'autres logiciels proposés par le vendeur (3)	Lu-177, I-131 Autres disponibles pour la recherché (a)	Oui (a)	CE : oui (a) FDA : oui (b)	
OrganDosimetry & VoxelDosimetry (Suite Hybrid Viewer Dosimetry OU suite Affinity)	Hermes Medical Solutions, Suède	SPECT/CT (a) PET/CT (a) Planaire (3)	Exportation des données vers OLINDA Kernel (a)	Plusieurs options (a)	Plusieurs méthodes avec Hybrid viewer (4) Entré par l'utilisateur (3)	<u>Voxel Dosimetry</u> Ga-68, I-123, I-131, In-111, Lu-177, Tc-99m et Y-90 <u>Organ Dosimetry</u> tous ceux d'OLINDA (a)	Voxel Dosimetry : oui (a)	CE : oui FDA : oui (a)	Hybrid viewer peut utiliser des mesures de dose externe pour aider à l'étalonnage (4)
PlanetDose+ PlanetOnco	Dosisoft, France	SPECT/CT Planaire PET (Y-90) (a)	Dépôt local Kernel (a)	Plusieurs options (a)	Entré par l'utilisateur (a)	Lu-177, Y-90 (a)	Oui (a)	CE : oui FDA : oui (a)	Certaines options spécifiques de la SIRT incluses dans un module dédié
PMOD	PMOD TECHNOLOGIES LLC, Suisse	SPECT/CT PET/CT Planaire (a)	Exportation des données vers OLINDA (a)	Plusieurs options (a)	Via module externe ou entré par l'utilisateur (a)	Tous ceux d'OLINDA	Non	non, dédié à la recherche (a)	Nécessite un module complémentaire (a)

Qdose	ABX-CRO, Allemagne	SPECT/CT Planaire (a)	IDAC & Olinda Kernel (a)	Plusieurs options (a)	Protocole d'étalonnage recommandé OU facteur d'étalonnage entré par l'utilisateur (c)	Kernel pour : 131-I, 177-Lu, 186-Re, 188-Re, 153-Sm, 89-Sr, 90-Y. (c)	Oui (c)	CE : oui En dehors de l'Europe dédié à la recherche	Peut prendre en charge activité dans le sang pour calcul à la moelle osseuse (a)
Stratos (Suite Imalytics)	Philips, Pays Bas	SPECT/CT PET/CT Planaire (a)	Dépôt local Kernel (a)	Intégration par méthode des trapèzes et prolongement exponentiel (MORA)	Entré par l'utilisateur (3) La suite Imalytics propose d'autres outils de quantification (a)	I-131, Y-90, Lu-177, Ho-166, Rh-188, P-32, Sm-153 -- D'autres sur demande (a)	Oui (a)	CE : non FDA : non Dédié à la recherche	
Torch	Voximetry inc, USA	PET/CT SPECT/CT (a)	Kernel Monte Carlo (beta, gamma)	"Advance" sic. (a)	D'après le facteur des images utilisées ou entré par l'utilisateur (c)	Cu-64, Ga-68, I-123, I-124, I-131, In-111, Tc-99m, Y-90, Lu-177, Ho-166, Sr-89, Sm-153, Tb-161, Cu-67, Pb-212, Ra-223, At-211, Th-227, Ac-225. Autres sur demande (c)	Oui (a)	FDA : « pas encore »	Déjà associé à des producteurs de radiopharmaceutiques pour être utilisé lors d'essais cliniques

(a) d'après la documentation du vendeur librement accessible

(b) d'après des informations disponibles sur le site web de la FDA

(c) information obtenue du vendeur sur sollicitation

(1) cf. [36]

(2) cf. [37]

(3) cf. [38]

(4) cf. [39]

2.1.2. Logiciels commerciaux dédiés à la SIRT

Parmi les logiciels généralistes cités ci-dessus, ceux qui incluent effectivement un calcul de dose par kernel ou dépôt local pour l'⁹⁰Y, sont capables de réaliser un calcul de dose personnalisé post-traitement pour la SIRT. Une planification de la dose de traitement à partir d'une imagerie au ^{99m}Tc est possible avec les logiciels de la société Dosisoft qui dispose d'un module dédié.

Cinq logiciels spécialement dédiés à la SIRT sont décrits dans le tableau 3 ci-après. Comme précédemment, seules quelques caractéristiques sont présentées. Comme précédemment également, et pour les mêmes raisons, les fonctionnalités de contourage et de recalage ne sont pas décrites.

Sur ces cinq logiciels :

- trois affichent clairement disposer de fonctionnalités pour la planification,
- un de ceux-ci est dédié aux micro-sphères marquées au ¹⁶⁶Ho.

Le logiciel RapidSphere de Varian se positionne clairement sur le calcul post-traitement uniquement.

Le logiciel SurePlan LiverY90 de la société MIM Software est décrit, dans une brochure, comme pouvant être utilisé en prétraitement tandis que, dans une autre, pour le post-traitement. Ce logiciel est recommandé par la société SIRTEX qui a conclu un partenariat avec le vendeur du logiciel et elle ne fait mention que du calcul de dose post-traitement. Une communication de la société « MIM Software » annonce par ailleurs que la FDA a approuvé son logiciel pour le calcul de dose post-traitement.

Le logiciel Simplicit90Y a été développé en partenariat avec le groupe BTG international qui distribue Therasphere. Enfin, le logiciel Q-suite est vendu par la société Quirem qui produit des micro-sphères marquées à au ¹⁶⁶Ho.

Tableau 3 : Principales caractéristiques des logiciels commerciaux dédiés à la SIRT

Logiciel	Vendeur	Examens pris en charge	Radionucléides	Prise en compte du shunt pulmonaire	Calcul des HDV	Méthode de calcul de dose	Marquage CE, approbation FDA	Plannification	Remarques
Hybrid 3D™ SIRT	Hermes Medical Solutions, Suede	Planaire SPECT/CT PET/CT CT (a)	90Y 99mTc (a)	oui (a)	oui (a)	Dépôt local (1)	CE : ? FDA : oui (a)	Oui	Inclus un module dédié à la quantification permettant de s'affranchir de l'origine des images (a)
Q-suite	Quirem medical, Pays-Bas	Planaire IRM CT SPECT (a)	99mTc 166Ho (a)	oui (a)	oui (a)	Dépôt local ou Kernel (a)	CE: oui FDA : non	Oui	Calcul de dose à partir des images IRM ou des images SPECT Module dédié à l'étalonnage SPECT
RapidSphere	Varian	SPECT/CT PET/CT CT (a)	90Y (b)	Possible avec Velocity 4.0	oui (a)	Dépôt local (b)	FDA : oui CE : ?	NON	calcul BED et EQ2 requiert la station de travail "Velocity 4.0"
Simplicit90Y	Mirada Ltd, UK	Planaire SPECT/CT PET/CT CT (a)	99mTC 90Y (a)	oui (a)	oui (b)	Dépôt local (b)	CE : oui FDA: oui (a)	Oui	
SurePlan LiverY90	MIM Software, USA	Planaire SPECT/CT PET/CT CT IRM (a)	90Y (a)	oui (a)	oui (a)	Dépôt local ou Kernel (a)	CE : oui FDA: oui (a)	?	Ambiguïté sur possibilité de planification (cf. texte)

(a) d'après la documentation du vendeur librement accessible

(b) d'après des informations disponibles sur le site web de la FDA

[1] cf. [39]

2.1.3. Logiciels non commerciaux

De nombreux logiciels non commerciaux permettant un calcul de dose en médecine nucléaire diagnostique et thérapeutique ont été développés depuis plus de 15 ans, et certains nouveaux logiciels apparaissent encore aujourd'hui. Pour évaluer les doses, ces logiciels utilisent soit des fantômes numériques de référence (comme le logiciel OLINDA), soit les données des examens d'imagerie.

Une étude non exhaustive de la littérature montre qu'au moins 23 logiciels y sont décrits. Il est cependant difficile de savoir si ces logiciels sont encore maintenus, ou même s'ils fonctionnent encore, et comment se les procurer. Parmi les logiciels « vivants », il existe le logiciel OEDIPE⁴ développé et maintenu à l'IRSN [40] [41] [42], et cinq logiciels⁵ utilisés lors du projet européen « MRTDosimetry » : LUNDADOSE, MIDAS, NUKDOS, RAYDOSE, VoxelMed.

Par ailleurs, les codes de calcul Monte-Carlo évoluent vers plus de flexibilité, ainsi le logiciel GATE⁶ permet désormais de construire relativement facilement des applications permettant le traitement d'examens d'imagerie et le calcul de dose.

Enfin, la multiplication de bibliothèques et d'applications en accès libre permet également de développer assez rapidement des applications dédiées au traitement d'images puis d'implémenter des outils de calcul de dose. Par exemple, en se basant sur le logiciel libre 3D Slicer, la collaboration OpenDose développe un logiciel dédié à la médecine nucléaire⁷.

2.1.4. Entreprises spécialisées dans le calcul de dose

Il est peut être intéressant de noter que certaines entreprises se spécialisent dans le calcul de dose en médecine nucléaire sans revendiquer l'utilisation de logiciels particuliers.

Ainsi, aux Etats-Unis, la société Rapid LLC a reçu des financements pour mettre en place des services de calcul de dose sur le « cloud », afin de contribuer à la réalisation d'essais cliniques. Cette société ne communique pas sur les outils utilisés.

De même, les entreprises Keosys, Bio-Med Associates et Medpace proposent des services d'expertise en dosimétrie patient.

2.2. Validation, comparaison et limitations des logiciels disponibles

Les éditeurs de logiciels commerciaux ne donnent pas énormément de détails librement accessibles sur les méthodes et les résultats des validations (certains détails sont néanmoins disponibles sur le site de la FDA). Cependant, certaines étapes de validation sont disponibles dans la littérature et quelques études ont comparé entre eux certains des logiciels décrits ci-dessus.

2.2.1. Logiciels généralistes : validations

La société Dosisoft a implémenté l'algorithme de calcul VoxelDose⁸. Cet algorithme a été validé en comparant les « Dose Point Kernel » calculés avec deux codes Monte-Carlo et avec des « Dose Point Kernel » publiés antérieurement [43].

Dans le cas du ¹⁷⁷Lu, des tests quantitatifs sur des fantômes et des données de patients ont été réalisés entre Stratos et un logiciel « maison » indépendant. En moyenne, le logiciel Stratos est en accord avec le calcul

⁴ <https://www.irsn.fr/EN/Research/Scientific-tools/Computer-codes/Pages/OEDIPE-Personalised-dosimetric-evaluation-tool-3443.aspx>

⁵ http://mrtdosimetry-empir.eu/wp-content/uploads/2018/10/04_MRTdosimetryWorkshop_Calvert_and_Tran-Gia_sm.pdf

⁶ <http://www.opengatecollaboration.org/>

⁷ A. Vergara Gil et al. OpenDose3D: A free, collaborative 3D Slicer module for patient-specific dosimetry. EANM 2020.

⁸ Communication Dosisoft 2016

indépendant, même si pour certains patients des écarts significatifs de plusieurs dizaines de pourcents ont été observés [44].

Le calcul de dose de la Société Hermes Medical Solutions a été validé dans le cas du ¹⁷⁷Lu en utilisant des fantômes numériques et des données de patients. Dans le cas des patients, l'accord avec la dose moyenne fournie par Olinda V1 est majoritairement entre -10 et +10% et au maximum de +30% [45].

2.2.2. Logiciels généralistes : comparaisons

En 2018, un article de revue soulignait l'absence de comparaison des logiciels dédiés à la planification de traitement [46]. Depuis, quelques études ont pallié ce manque.

Cinq logiciels ont été comparés dans [38] : Dosimetry Toolkit, Hybrid Viewer Dosimetry, Stratos, Planet Dose, MIM Sure Plan. Au moment de l'étude, le calcul de dose par convolution de kernel n'était pas disponible dans Hybrid Viewer Dosimetry. La comparaison portait sur le traitement au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE d'un homme et d'une femme, seuls deux cycles de traitement sur les quatre ont été considérés. Les doses ont été évaluées au foie, à la rate et aux reins. Sur les 12 évaluations de dose, aucune différence entre les logiciels n'a été jugée alarmante. Pour chaque évaluation de dose, il est possible de comparer les logiciels entre eux suivants deux indicateurs :

- la dispersion relative (écart-type/moyenne, en %),
- le ratio du maximum et du minimum.

La dispersion relative est au minimum de 8% et au maximum de 41%. Le ratio est au minimum de 1,23 et au maximum de 2,75.

Deux logiciels ont été comparés dans [36] : Planet Dose et Dosimetry Toolkit. La comparaison portait sur 21 patients traités au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, pour deux des quatre cycles de traitement. Les doses ont été évaluées au foie, à la rate et aux reins. L'écart entre les deux logiciels est compris pour le foie entre -23 et +7%, pour les reins entre -8 et +17% et pour la rate entre -12 et +19%. Les écarts-types des différences relatives sont de 6% (foie), 8% (reins), 9% (rate).

Deux logiciels ont été comparés dans [47] : Planet Dose et Dosimetry Toolkit. La comparaison portait sur 10 patients traités ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Les doses ont été évaluées aux reins, à la moelle osseuse et aux tumeurs. Les écarts de dose à la moelle rouge sont compris entre +50 et +100%, pour les reins entre -40 et +60% et pour les tumeurs entre -50 et +40%. La différence au niveau de la moelle osseuse n'est pas expliquée par les auteurs.

2.2.3. Logiciels dédiés à la SIRT : validations et comparaison

L'algorithme de calcul de dose de la société MIM Software a fait l'objet d'une vérification [48] : pour des fantômes « numériques », physique et des données patients, des calculs de dose ont été réalisés de manière indépendante.

Un seul exemple de comparaison a été identifié, il s'agit d'une comparaison de PlanetDose et SurePlan LiverY90 pour 34 patients et les doses aux tumeurs qui a fait l'objet d'un poster⁹ présenté au congrès de l'AAPM en 2020. Les auteurs concluent que la corrélation entre les deux logiciels est excellente pour la dose moyenne et d'autres indicateurs issus des histogrammes dose-volume (HDV).

2.2.4. Limitations

Les validations ou comparaisons exhaustives sont encore peu nombreuses. Ceci s'explique par le fait que ces comparaisons sont rendues difficiles par un manque d'interopérabilité entre les logiciels et par un défaut de standardisation de certaines étapes de traitement des données.

Par exemple, dans [38], un facteur d'étalonnage a dû être implémenté dans Dosimetry Toolkit car les auteurs considèrent que la recommandation du constructeur n'est pas adaptée. Ils ont, par contre, implémenté le même facteur d'étalonnage pour les quatre autres logiciels en se basant sur celui obtenu avec Hybrid Dosimetry Viewer. Toujours dans [38], les images natives SPECT ont été post-traitées dans un seul logiciel avant d'être fournies à

⁹ <https://w3.aapm.org/meetings/2020AM/programInfo/programAbs.php?sid=8491&aid=53198>

quatre logiciels, pour le cinquième logiciel, cette opération n'était pas possible. Enfin, dans [38], les auteurs remarquent que des données cruciales telles que les contours ou les cartographies de dose, pour lesquelles un format DICOM existe, ne sont pas nécessairement produits ou même lisibles par différents logiciels.

Par ailleurs, le manque de documentation des fonctionnalités offertes par les logiciels ne facilite pas les comparaisons, ainsi, dans [47], les auteurs comparent les logiciels à des « boîtes noires ».

Les outils actuellement disponibles permettent de traiter les données d'imagerie en employant de multiples options. Ce n'est pas tant la qualité ou la performance de ces outils qui pose question mais la définition précise de ce qui doit être fait à différentes étapes : Quelle méthode de reconstruction des images SPECT utiliser ? Quelle méthode d'étalonnage utiliser ? Quelle option de recalage choisir ? Faut-il segmenter sur les images anatomiques ou fonctionnelles ? Ces questions ont été clairement identifiées lors d'un workshop organisé par le NCI en 2019 [49]. En 2018, il était également rappelé [50] qu'il était nécessaire de produire des données de référence (éventuellement par simulation) afin de réaliser des comparaisons pertinentes.

Alors que les logiciels sont indispensables pour les raisons décrites au paragraphe 1.2.2 du présent rapport, et que les vendeurs mettent en avant qu'ils sont une source de gain de temps, les auteurs de [38] remarquent qu'un temps important doit être consacré à vérifier que les données acquises sont en accord avec les spécifications attendues.

2.3. Conclusion sur les logiciels de calcul de dose en médecine nucléaire

Les logiciels dédiés au calcul de dose en RIV évoluent très rapidement et de nouveaux acteurs apparaissent régulièrement. Même si certains logiciels ne permettent pas un calcul personnalisé, la plupart intègrent toutes les fonctionnalités permettant une évaluation prospective ou rétrospective de la dose. En revanche, l'évaluation de la dose en se basant sur un autre émetteur que celui utilisé lors du traitement n'est pas explicitement mise en avant par les logiciels généralistes, seuls ceux dédiés à la SIRT affichent clairement cette fonctionnalité. Cette possibilité est cependant un point essentiel de l'approche théranostique qui repose justement sur ce principe.

Les comparaisons entre les logiciels sont encore très rares et loin d'être exhaustives. Bien que certaines validations soient publiées, elles sont parfois sommaires et certains auteurs regrettent que ces logiciels fonctionnent comme des « boîtes noires » [47].

Les différents logiciels permettent de réaliser les étapes nécessaires au calcul de la dose : la quantification de l'activité, le calcul des activités cumulées et le calcul des doses. L'enchaînement de ces étapes obéit à un formalisme bien établi. Néanmoins, chaque étape dépend des données d'entrée et de certains choix de l'utilisateur. Par exemple, l'étalonnage des systèmes d'imagerie et le traitement des images fonctionnelles sont intimement liés. Ainsi, si l'utilisateur ne s'assure pas de la validité de son protocole, les données d'entrée peuvent être biaisées. De même, dans le cas de la SIRT, il n'existe pas encore de consensus sur la manière de délimiter les régions d'intérêt. Utiliser l'imagerie fonctionnelle peut présenter un avantage car son traitement est relativement facile mais, dans certains cas difficiles, elle n'est pas adaptée. Utiliser l'imagerie anatomique permet de très bien délimiter les volumes mais les difficultés de recalage peuvent conduire à sous-estimer la dose [51]. Le choix du nombre et des dates des examens d'imagerie dépend également du protocole appliqué en clinique. En résumé, les possibilités offertes par les logiciels de calcul de dose ne peuvent pas se substituer à la définition et à la validation de protocoles spécifiques aux traitements.

En vue de l'optimisation des traitements, au sens de la directive 2013/59/EURATOM et du Code de la santé publique, l'utilisation d'outils dédiés est cependant inévitable, comme dans le cas de la radiothérapie externe. Il faut cependant avoir à l'esprit que les coûts de ces outils, la concurrence entre outils généralistes et spécifiques, la nécessité de former le personnel sont des facteurs qui limiteront sans doute leur utilisation. De même, l'optimisation requiert l'augmentation des examens d'imagerie, donc un coût supplémentaire, une contrainte pour les patients et une exposition supplémentaire qui doit être prise en compte dans le processus global d'optimisation du traitement.

Ce chapitre 2 a permis de présenter le potentiel et les limites des logiciels de calcul de dose en radiothérapie interne vectorisée à des fins de planification de traitement dont l'utilisation est fortement à encourager pour optimiser les doses délivrées aux patients et donc la radioprotection de ces derniers.

Le chapitre 3 ci-après aborde un autre volet de la radioprotection à considérer en médecine nucléaire : la radioprotection de l'entourage des patients qui ont bénéficié d'un traitement.

3. ENTOURAGE DU PATIENT

Outre les questions liées à la radioprotection des patients pour la délivrance du traitement, une problématique soulevée par la RIV concerne la radioprotection de l'entourage des patients après leur sortie de l'établissement où le traitement a eu lieu.

Afin de proposer des dispositions à prendre pour limiter l'exposition de l'entourage dans le cas de la RIV avec de nouveaux radionucléides, une revue des dispositions proposées en Europe a été réalisée en lien avec le réseau HERCA. Les recommandations proposées aux USA et au Canada ont également été intégrées. En lien avec ces recommandations, des méthodes d'estimation des doses reçues par l'entourage sont ensuite présentées puis appliquées aux cas des nouveaux radionucléides ^{177}Lu et ^{166}Ho pour la France. Enfin, l'IRSN formule des propositions concernant la radioprotection de l'entourage du patient.

3.1. Consignes de radioprotection données au patient pour les applications de médecine nucléaire thérapeutique – analyse de recommandations en Europe et à l'international

3.1.1. Recueil des recommandations

Enquête réalisée par le groupe de travail HERCA Applications Médicales

Le groupe de travail Applications Médicales (WG Medical Applications) du réseau européen des autorités compétentes en radioprotection HERCA travaille actuellement sur la thématique de la médecine nucléaire (Work Package Nuclear Medicine, WP NM). Dans ce cadre, une enquête a été réalisée début 2020 auprès des autorités compétentes membres de ce groupe de travail. Une partie de cette enquête portait sur les recommandations relatives aux consignes de radioprotection données aux patients pour les applications de médecine nucléaire thérapeutique et leur recueil.

L'IRSN faisant partie du groupe HERCA applications médicales et cette thématique entrant dans le champ de la saisine de l'ASN objet du présent rapport, avec l'accord de l'ASN et du réseau HERCA, l'IRSN a proposé de réaliser l'analyse de ces consignes, développée ci-après.

Au premier trimestre 2021, les pays suivants ont fourni des éléments sur cette thématique (12 pays) : Belgique, République Tchèque, Danemark, Finlande, Allemagne, Hongrie, Islande, Lettonie, Lituanie, Pays-Bas, Suisse et Luxembourg. Les recommandations françaises ont également été incluses.

Qualité et contenu des recommandations recueillies

Il convient de noter que, selon les pays, le contenu des documents recueillis est très hétérogène en termes de volume et de détails. La majorité des documents recueillis n'est pas rédigée à l'origine en français ou en anglais, ces derniers ont donc été traduits vers l'anglais ou le français avec les outils actuels de traduction automatique. Malgré le soin apporté, pour certains pays, certains passages traduits étaient difficilement compréhensibles et quelques erreurs d'interprétation peuvent être présentes. Par ailleurs, les pays n'ont pas systématiquement fourni des données sur toutes les thématiques traitant des consignes de radioprotection données au patient.

Quatre pays n'ont pas transmis de recommandations nationales sur le sujet mais ont pu fournir des consignes provenant d'un ou plusieurs hôpitaux, pour un ou plusieurs radionucléides. Il s'agit de : la République Tchèque (^{177}Lu dans un établissement), le Danemark (^{223}Ra -Xofigo dans deux établissements, ^{131}I dans un établissement), la Finlande (^{32}P , ^{153}Sm et ^{223}Ra dans un établissement) et l'Islande (^{223}Ra dans un établissement). Ces consignes propres à un établissement ne sont pas contenues dans le présent rapport car il n'est pas possible de savoir si elles peuvent être considérées comme représentatives des pratiques nationales et donc ne peuvent pas être regroupées avec les recommandations nationales des autres pays.

Les pays pour lesquels il existe des recommandations nationales sur les consignes de radioprotection données au patient et présentées dans ce rapport sont les suivants (neuf pays) : Belgique, Allemagne, France, Hongrie, Lituanie, Suisse, Lettonie, Pays-Bas et Luxembourg.

Pour compléter, l'IRSN a recueilli également les recommandations nationales de la NRC (Nuclear Regulatory Commission) pour les Etats-Unis et de la Commission canadienne de sûreté nucléaire (CCSN) pour le Canada.

Au sujet des consignes de radioprotection à donner au patient pour les applications de médecine nucléaire thérapeutique, les pays qui ont fourni des recommandations nationales émanant des autorités, ceux qui ont fourni des recommandations uniquement locales émanant d'hôpitaux et ceux qui n'ont pas fourni de recommandations, sont représentés sur la figure 2 ci-après.

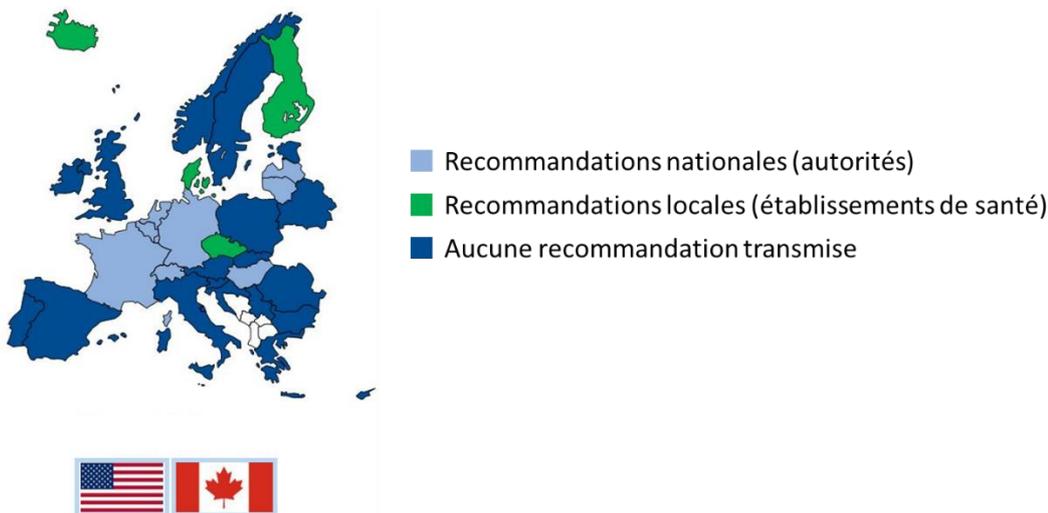


Figure 2 : Recommandations analysées par l'IRSN au sujet des consignes de radioprotection données au patient pour les applications de médecine nucléaire thérapeutique.

Le paragraphe 3.1.2 ci-après présente une synthèse des recommandations recueillies à propos des consignes de radioprotection données au patient dans le cadre d'une RIV. Il est à noter que très peu de recommandations sont spécifiques aux radionucléides les plus récents.

3.1.2. Analyse des recommandations

En premier lieu, il convient de noter que les recommandations analysées sont en cohérence avec les trois rapports publiés respectivement par la Commission européenne, la CIPR et l'AIEA :

- Radiation protection 97 de la Commission Européenne « Radiation Protection following Iodine-131 therapy (exposures due to out-patient or discharged in-patients) » (1998) [52];
- ICRP Publication 94 « Release of patients after therapy with unsealed radionuclides », (2004) [53];
- Safety Reports Series No.63 de l'IAEA « Release of Patients After Radionuclide Therapy » (2009) [54].

En effet, les consignes dans les différents pays sont fondées en grande majorité sur le contenu de ces documents de référence.

Critères de sortie des patients de l'établissement après la thérapie

Les recommandations de huit pays (Belgique, France, Allemagne, Suisse, Etats-Unis, Lettonie, Pays-Bas et Luxembourg) contiennent des informations sur les critères de sortie du patient de l'établissement de santé après la thérapie et concernent principalement l'¹³¹I du fait de son utilisation majoritaire en médecine nucléaire thérapeutique.

Il convient de noter que les critères de sortie des patients sont très variables d'un pays à l'autre.

Les pays prennent en compte un ou plusieurs des critères de sortie suivants :

- l'activité administrée pour un radionucléide donné ;
- l'activité résiduelle au moment de la sortie de l'établissement de santé pour un radionucléide donné ;
- le débit de dose mesuré à une certaine distance du patient (classiquement 1 m) au moment de sa sortie ;
- une certaine durée d'hospitalisation après l'administration ;
- une contrainte de dose efficace reçue par toute personne en contact avec le patient, ou plusieurs contraintes de doses efficaces pour différentes catégories de personnes en contact avec le patient selon leur radiosensibilité (e.g. enfants, adultes, personnes âgées).

Concernant le critère de sortie en termes de débit de dose à 1 m du patient, en fonction des pays les valeurs :

- s'étendent, pour l'¹³¹I, de 10 µSv/h pour la Suisse à 70 µSv/h aux Etats-Unis (à noter une recommandation de 40 µSv/h par le réseau HERCA [55]) ;
- sont, pour le ¹⁷⁷Lu, de 20 µSv/h pour la France (avis du GPMED du 3 octobre 2017 [56]) et pour la Belgique.

Il convient de noter que, pour le ¹⁷⁷Lu en France, la valeur de 20 µSv/h proposée par le Groupe permanent d'experts en radioprotection pour les applications médicales et médico-légales des rayonnements ionisants (GPMED) n'est pas une valeur seuil réglementaire, mais correspond plutôt à l'ordre de grandeur (autour de 20 à 25 µSv/h) appliqué dans les services de médecine nucléaire français (cf. rapport du GPMED [57] associé à l'avis).

En Suisse, pour le ¹⁷⁷Lu (DOTATATE ou PSMA (prostate-specific membrane antigen)), la sortie est autorisée après une hospitalisation d'une durée minimale de 48h.

Concernant le critère de sortie en termes de contrainte de dose des personnes en contact, tous radionucléides confondus, la valeur en Allemagne est de 1 mSv et de 5 mSv aux Etats-Unis.

Le détail des critères de sortie pour les différents pays est donné en annexe 2 du présent rapport.

Carte ou document de sortie

Lors de la sortie du patient de l'établissement de santé, il peut être remis au patient une « carte de sortie » au format portefeuille (ou tout simplement un document de type fiche/lettre de sortie) que le patient doit garder idéalement sur lui en permanence (pendant une certaine durée) afin d'informer les tiers de la présence de radioactivité dans son corps suite à un traitement de médecine nucléaire.

Cette carte peut être utile dans plusieurs cas de figure :

- si le patient doit être réadmis peu de temps après le traitement dans un autre établissement de santé (par exemple pour une urgence médicale) ; la carte permet d'apporter des informations aux professionnels de santé à propos du traitement reçu et, si besoin, ceux-ci peuvent contacter l'établissement ayant réalisé le traitement *via* les coordonnées inscrites sur la carte ;
- si le patient décède peu de temps après le traitement ; la carte informe que le corps est radioactif. Ainsi, le personnel effectuant la gestion du corps peut être informé par ce biais. Des précautions vont pouvoir alors être mises en œuvre, si besoin, afin d'optimiser la radioprotection de ces personnes ;

- en cas de déclenchement d'une alarme d'un détecteur de rayonnements ; le patient peut alors présenter cette carte auprès du personnel de sécurité. S'il souhaite obtenir davantage d'informations, le personnel de sécurité peut contacter l'établissement *via* les coordonnées présentes sur la carte. Ces détecteurs peuvent par exemple être installés dans les aéroports, à l'entrée des lieux de travail (installations nucléaires entre autres), ou encore aux frontières lors du passage par la douane.

Les recommandations de onze pays (Belgique, Allemagne, France, Hongrie, Lituanie, Suisse, Etats-Unis, Lettonie, Pays-Bas, Canada et Luxembourg) mentionnent une telle carte ou document de sortie. Ce type de carte a également été proposé par HERCA en 2011 (https://herca.org/herca_news.asp?newsID=19).

Les informations contenues dans cette carte varient selon les pays. Cinq pays sur onze (Belgique, Allemagne, Hongrie, Canada et Luxembourg) indiquent précisément les informations contenues par la carte de sortie :

- nom et prénom du patient ;
- phrase indiquant que le patient a reçu un traitement radioactif ;
- activité administrée ;
- produit radioactif ;
- date d'administration ;
- coordonnées de l'établissement ou du médecin responsable du traitement.

D'autres informations peuvent être contenues dans la carte de sortie comme par exemple :

- débit de dose à une certaine distance du patient (au moment de la sortie de l'établissement) ;
- dose efficace reçue par une personne présente en continu à une distance de 2 mètres du patient ;
- date à laquelle il n'est plus nécessaire que le patient porte la carte sur lui en permanence ;
- phrase indiquant que le patient a été autorisé à sortir de l'hôpital après vérification et selon les standards internationaux ;
- cas pour lesquels il est nécessaire de contacter l'établissement ayant réalisé le traitement (urgence médicale, décès, crémation) ;
- site Internet et coordonnées téléphoniques de l'autorité responsable de la radioprotection dans le pays ;
- les principales consignes de radioprotection que le patient est invité à suivre après sa sortie de l'hôpital.

Modalité de remise des consignes de radioprotection au patient

Quand ?

Les consignes de radioprotection peuvent être données au patient au moment de sa sortie de l'établissement de santé. Elles peuvent également être données avant ou pendant le traitement. Par exemple, aux Etats-Unis, il est conseillé au service de médecine nucléaire d'engager, en amont du traitement lors de la planification, des discussions avec le patient et sa famille afin qu'ils puissent poser des questions et que le service puisse déterminer si le patient suivra effectivement les consignes de radioprotection. Ces consignes peuvent être répétées plusieurs fois lors de la prise en charge afin de s'assurer de la bonne compréhension par le patient en vue du respect de celles-ci. Au Luxembourg, il est précisé que, dans le cadre de l'¹³¹I, les consignes de radioprotection doivent être données au patient avant le traitement, afin qu'il puisse s'organiser. En France, les informations utiles sont données après tout acte de médecin nucléaire. En outre, un document d'information adapté est remis au patient ou à son représentant légal avant la réalisation de tout acte à visée thérapeutique (Arrêté du 21 janvier 2004 relatif à l'information des personnes exposées aux rayonnements ionisants lors d'un acte de médecine nucléaire [58])

Comment ?

Ces consignes peuvent être données via un document écrit, expliquées à l'oral, ou fournies par ces deux biais. La remise de ces consignes à la fois à l'oral et à l'écrit est citée dans les recommandations de plusieurs pays et semble donc être une bonne pratique. En effet, l'explication orale semble indispensable pour s'assurer de la bonne compréhension, tandis que l'écrit permet au patient de s'y référer si besoin.

Les pays pour lesquels les recommandations indiquent *a minima* la remise de consignes écrites sont les suivants : Belgique, Allemagne, France, Hongrie, Lituanie, Suisse, Pays-Bas, Lettonie, Canada et Luxembourg.

Plusieurs pays mentionnent la nécessité de garder une trace de la remise de ces consignes écrites, soit par la signature du patient (Lituanie, Lettonie), soit par une mention dans le dossier médical du patient (Belgique, France), par exemple dans le compte rendu médical.

Sur quels critères ?

Dans les recommandations analysées, la remise de consignes de radioprotection au patient pour les applications de médecine nucléaire thérapeutique est toujours vivement conseillée, voire obligatoire réglementairement.

Un cas particulier est néanmoins à considérer : aux Etats-Unis, des consignes écrites doivent être remises au patient lorsque la dose efficace de 1 mSv aux personnes en contact avec le patient peut être dépassée. En pratique, des règles spécifiques, valables pour un radionucléide donné, permettent de déterminer la nécessité de remise de consignes écrites, en fonction de seuils en activité administrée ou résiduelles, ou en débit de dose à 1 m du patient. Par exemple, pour l'¹³¹I, le seuil en activité administrée est 240 MBq correspondant à un débit de dose à 1 m de l'ordre de 20 µSv/h. Il est également possible pour l'établissement de santé de réaliser, pour un patient donné, des calculs de dose efficace reçue par les personnes en contact permettant d'évaluer la nécessité de fournir les consignes de radioprotection en fonction du seuil de 1 mSv.

Consignes pour la radioprotection du patient lui-même

La majorité des consignes de radioprotection données au patient ont pour but d'optimiser la radioprotection des personnes en contact, tant en termes de contamination que d'exposition externe. Cependant, certaines consignes permettent d'optimiser la radioprotection du patient lui-même.

Ces consignes sont de plusieurs natures et ont pour objectif de favoriser une élimination rapide de la radioactivité :

- en buvant abondamment (Belgique, France, Lituanie, Etats-Unis, Lettonie et Luxembourg) et en allant aux toilettes le plus fréquemment possible. Cela permet une élimination par voie urinaire et fécale et, par conséquent, une réduction de l'exposition des voies excrétoires du patient (reins, vessie, etc.) et plus généralement son exposition corps entier. Pour l'¹³¹I (cancer/hyperthyroïdies) et le ¹⁷⁷Lu, la prise de laxatifs peut être conseillée au patient,
- par le respect de règles d'hygiène, telles que prendre une douche quotidiennement pour éliminer la radioactivité excrétée par la peau,
- par la consommation de substances sialagogues (chewing-gum, bonbons acidulés, jus de citron, etc.) pour accélérer l'excrétion de l'¹³¹I présent au niveau des glandes salivaires (Belgique, France).

Consignes pour limiter l'exposition des personnes en contact avec le patient

Exposition externe

Les recommandations de neuf pays (Belgique, Allemagne, France, Lituanie, Suisse, Etats-Unis, Lettonie, Pays-Bas et Luxembourg) contiennent des consignes d'application pratiques pour limiter l'exposition externe des personnes en contact avec le patient (l'entourage et le public). Ces consignes peuvent être spécifiques au ¹³¹I ou

non spécifiques à un radionucléide. En France, les consignes spécifiques pour les radionucléides les plus récents sont parcellaires et uniquement pour le ^{177}Lu -DOTATATE et le ^{223}Ra (Xofigo), présents dans les RCP.

Ces consignes s'appuient sur les trois notions bien connues en radioprotection : la distance, le temps et les écrans.

En termes de restriction des contacts, il est conseillé au patient de maintenir une certaine distance avec les autres personnes (1 ou 2 mètres selon les pays). Pour les contacts rapprochés, il peut être conseillé de les limiter au maximum et une durée limite quotidienne peut être précisée. Ces restrictions des contacts sont à respecter par le patient pendant une certaine durée (du fait de la décroissance physique et biologique), ce qui est détaillé dans le paragraphe « **Durées de restriction des contacts** » ci-après. Pour déterminer ces durées de restriction des contacts, une méthode de calcul est présentée dans la suite du présent chapitre (§ 3.2 à § 3.4 inclus).

L'entourage du patient – contacts au domicile

Le partenaire vivant avec le patient peut être exposé de façon importante, notamment la nuit. Pour réduire cette exposition, il est souvent conseillé de dormir, pendant une durée précisée, dans des lits séparés, avec une certaine distance entre les deux (en général 2 m minimum), voire de dormir dans des chambres séparées à condition de ne pas installer les deux lits de part et d'autre d'un même mur (l'atténuation du mur ne permettant pas toujours de réduire suffisamment l'exposition du partenaire). De plus, il peut être nécessaire d'éviter les contacts intimes du fait de la distance réduite.

Les enfants au sens large (nourrissons, jeunes enfants, adolescents) et les femmes enceintes (l'enfant à naître) sont plus sensibles aux rayonnements ionisants. Ainsi, des consignes spécifiques peuvent être données aux patients afin de protéger ces deux groupes. La durée de suivi des consignes de distanciation peut être plus élevée que pour les autres catégories de personnes. Il est souvent conseillé, si possible, que les enfants en bas âge et les partenaires enceintes ne demeurent pas au domicile du patient pendant une certaine durée, à défaut, il est conseillé de maintenir 2 m de distance en permanence.

Les personnes âgées sont moins sensibles aux rayonnements ionisants. Bien qu'il soit conseillé de suivre les mêmes consignes de distanciation que les adultes en général, leur application est moins stricte.

Les visites de personnes au domicile du patient (hors enfants et femmes enceintes) peuvent être autorisées à condition de respecter une certaine durée maximale de visite et de rester à une certaine distance (par exemple 2 h maximum à une distance de 2 m en Allemagne).

L'entourage du patient – contacts hors du domicile

Concernant les transporteurs sanitaires, il est recommandé, pour le retour à domicile après le traitement, dans le cas où le patient nécessite un transporteur sanitaire (taxi conventionné, véhicule sanitaire léger (VSL), ambulance, etc.), de s'asseoir le plus loin possible du conducteur (siège arrière opposé) afin de réduire l'exposition.

Dans le cadre professionnel (collègues de travail ou autres personnes, du public par exemple), en fonction du débit de dose mesuré au moment de la sortie de l'établissement de santé et des conditions de travail du patient (distance et durée avec les autres personnes), un arrêt de travail temporaire peut être fourni au patient,

Dans le cadre de patients pédiatriques scolarisés, une absence temporaire de l'école peut être nécessaire.

Le public

Les documents analysés peuvent comporter des consignes recommandant aux patients d'éviter :

- de se rendre dans des lieux publics fréquentés où le respect des distances ne peut être assuré (cinéma par exemple),
- les rendez-vous médicaux non urgents,
- les transports publics,
- de voyager.

Concernant les voyages en avion, particulièrement pour les vols long-courriers, la personne susceptible de recevoir la dose la plus élevée est le passager voisin. Dans certains cas, l'expert en radioprotection de l'établissement de santé peut réaliser un calcul spécifique. En fonction de l'estimation de dose reçue par le passager le plus proche, il est possible que le voyage doive être reporté.

En France, pour le $^{131}\text{I-NaI}$ (cancer ou hyperthyroïdie), des durées maximales de vol sont recommandées pour plusieurs cas. Par exemple, suite à un traitement d'hyperthyroïdie, les plus faibles activités administrées (moins de 100 MBq) n'imposent pas de durée maximale de vol tandis que les plus fortes activités (600 à 800 MBq) imposent une durée de vol de 7 h maximum.

Aux Pays-Bas, la limite de 1 mSv pour le passager voisin doit être respectée. L'établissement de santé demande aux patients s'ils ont l'intention d'effectuer un long vol peu de temps après leur sortie. Si c'est le cas, un calcul prévisionnel de dose efficace au passager voisin est réalisé par l'établissement et une lettre de vol est remise au patient contenant la dose efficace estimée au passager voisin, et les paramètres du calcul (date de sortie de l'hôpital, débit de dose en sortie, demi-vie physique, date du vol, débit de dose à 50 cm en début de vol, durée du vol).

Durées de restriction des contacts

Les recommandations de huit pays (Belgique, Allemagne, France, Suisse, Etats-Unis, Lettonie, Pays-Bas et Luxembourg) comportent des informations sur la durée de restriction des contacts. En fonction des pays, la règle qui conditionne le nombre de jours de restriction peut être donnée et il peut également être indiqué le nombre de jours recommandés spécifiquement pour une application clinique avec un radionucléide donné, principalement ^{131}I .

Globalement, les informations recueillies au sujet des durées de restriction des contacts peuvent être classées en différentes catégories :

- seule la règle qui conditionne la durée de la période de restriction des contacts est donnée (Etats-Unis et Allemagne). Celle-ci correspond à une contrainte de dose pour l'entourage du patient après sa sortie de l'établissement où a été réalisé la RIV ;
- seules des durées de période de restriction des contacts sont données (durées conseillées ou minimales) (Belgique, Suisse, Luxembourg, Pays-Bas). Ces durées sont données par application clinique ou radionucléide (principalement ^{131}I), pour différentes catégories de personnes de l'entourage (e.g. partenaire, enfants d'une classe d'âge donnée), pour différentes valeurs d'activité administrée ou résiduelle ou pour différentes valeurs de débits de dose mesurés lors de la sortie de l'hôpital ;
- les contraintes de doses pour l'entourage ainsi que des exemples de durées de périodes de restriction des contacts sont données pour un nombre restreint de radionucléides :
 - en France, ^{131}I (cancer et hyperthyroïdies) et le $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ pour lequel les informations sont parcellaires (7 jours de restrictions dans le cas général, et 15 jours pour les enfants et femmes enceintes) ;
 - en Lettonie, ^{131}I (cancer et hyperthyroïdies) uniquement.

Les détails des recommandations par pays sont indiqués en annexe 3 du présent rapport.

Contamination / Exposition interne

Les recommandations de huit pays (Belgique, Allemagne, France, Lituanie, Suisse, Etats-Unis, Lettonie et Pays-Bas) contiennent des consignes d'application pratique pour limiter la contamination des personnes en contact avec le patient. Ces consignes concernent parfois uniquement l'¹³¹I et parfois ne sont pas spécifiques à un radionucléide.

Recommandations génériques

Ces consignes concernent :

- l'usage des toilettes et de la salle de bain : respecter les règles d'hygiène habituelle, s'asseoir aux toilettes, et tirer deux fois la chasse ;
- les contacts intimes avec le partenaire : il peut être conseillé de les réduire au minimum, voire d'interdire les rapports sexuels, ou de les autoriser avec préservatif ;
- la vaisselle et les affaires de toilette : il est conseillé que ces objets utilisés par le patient soient personnels, mais peuvent être utilisés par l'entourage après un lavage ordinaire. L'utilisation de vaisselle jetable peut être envisagée ;
- la nourriture : il peut être conseillé au patient de ne pas préparer la nourriture pour d'autres personnes ni de partager sa nourriture ;
- les produits d'incontinence : en cas d'incontinence, demander conseil au médecin nucléaire ou à l'expert en radioprotection de l'établissement de santé (utilisation, nécessité éventuelle de stockage intermédiaire, évacuation) ;
- les lessives : certains pays recommandent de laver séparément les vêtements, linge de lit, et autres linges utilisés par le patient. D'autres indiquent que ce n'est pas nécessaire ;
- les mouchoirs : il est conseillé d'utiliser des mouchoirs à usage unique et de les jeter après utilisation
- tout objet entré en contact avec les fluides corporels : il est conseillé de manipuler ces objets avec des gants. S'il s'agit de surfaces, le nettoyage doit être précautionneux pour éviter la contamination ;
- les objets personnels utilisés par le patient lors de son traitement à l'hôpital : il est recommandé d'attendre un laps de temps avant que ces objets (exemple : téléphone mobile, ordinateur, casque) puissent être utilisés par l'entourage ;
- l'aération : il peut être conseillé de ventiler les locaux pour éviter la contamination par inhalation ;
- le cas des vomissements : il peut être demandé de contacter l'établissement de santé.

Exposition du fœtus/nouveau-né : Grossesse et allaitement

Grossesse

Pour les patientes en âge de procréer, en règle générale, la grossesse après le traitement est à proscrire pendant un laps de temps, souvent de l'ordre de quelques mois (e.g. 6 mois en Belgique pour l'¹³¹I-Nal), de manière à éviter l'exposition interne du fœtus (*via* le placenta) mais également l'exposition externe provenant des organes de la mère contenant de la radioactivité. Pour les nouveaux radionucléides, les recommandations relatives à la grossesse après une RIV ne mentionnent que le ¹⁷⁷Lu. En France, pour le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, il est conseillé d'éviter toute grossesse 6 mois minimum après la fin du traitement.

Allaitement

Pendant le traitement, l'allaitement doit, en règle générale, être arrêté, soit temporairement, soit définitivement (reprise possible dans le cas d'une grossesse ultérieure) de manière à éviter l'exposition interne du nouveau-né par ingestion du lait maternel. En l'absence d'allaitement, l'exposition externe du nouveau-né est par conséquent réduite également.

A titre d'exemple, aux Etats-Unis, des consignes spécifiques additionnelles sont à donner à une patiente qui allaite. La règle est que la dose au nouveau-né ne doit pas dépasser 1 mSv pendant l'allaitement. Pour l'¹³¹I-Nal, le ¹⁷⁷Lu-octreotate et les émetteurs alpha (dont le ²²³Ra), l'arrêt de l'allaitement est définitif.

Spécificités pour les nouveaux radionucléides

Les documents analysés incluent un nombre restreint de recommandations spécifiques au sujet des consignes de radioprotection données au patient pour un traitement avec des nouveaux radionucléides (tels que définis dans le tableau 3 du rapport IRSN n°2021-00083 [1]). En effet, les recommandations de la plupart des pays peuvent être d'application pour tous les radionucléides ou concerner uniquement I^{131} du fait de son utilisation très majoritaire. Cependant, pour les deux radionucléides déjà utilisés cliniquement dans de nombreux pays, ^{223}Ra et ^{177}Lu , des informations ont pu être recueillies.

Aux Etats-Unis, le guide de la NRC (Commission de réglementation nucléaire des États-Unis), RG 8.39 [59], relatif aux consignes de radioprotection données au patient, ne fournit pas de recommandations spécifiques aux nouveaux radionucléides thérapeutiques α et β (tels que $I^{225}\text{Ac}$, le ^{223}Ra , le ^{177}Lu et le ^{166}Ho), mais une mise à jour de ce guide est prévue pour le troisième trimestre 2022 et contiendra davantage d'informations spécifiques pour ces nouveaux radionucléides. Aux Pays-Bas, le guide au sujet de l'utilisation thérapeutique des radionucléides, daté de 2004, est en cours de révision pour inclure d'autres radionucléides et fournir un outil de calcul permettant de donner des consignes de radioprotection au patient au cas par cas.

Pour le ^{223}Ra , en Belgique, il existe un document officiel d'information du patient spécifique pour le Xofigo [60] contenant les consignes de radioprotection, qui sont à respecter pendant 7 jours après chaque injection. L'accent est mis sur les précautions pour éviter le plus possible la contamination de l'entourage. Les sujets traités en détails concernent : les toilettes, les diarrhées, les contacts avec les fluides corporels, les lessives, les rapports sexuels et la procréation. A l'inverse, en termes d'exposition externe, les consignes sont succinctes (éviter simplement les contacts longs avec les femmes enceintes et les enfants). En France, le RCP du Xofigo contient quelques consignes de radioprotection qui permettent surtout d'éviter la contamination, comme en Belgique.

Pour le ^{177}Lu , en France, le RCP du Lutathera présente des consignes pour réduire l'exposition du patient lui-même, l'exposition externe et la contamination de l'entourage. Pour l'exposition du patient lui-même, la contamination de l'entourage et la grossesse/allaitement, les règles sont du même type que celles énoncées respectivement dans les paragraphes **Consignes pour la radioprotection du patient lui-même**, **Contamination / Exposition interne** et **Grossesse et allaitement** du présent rapport. Pour l'exposition externe de l'entourage :

- le contact rapproché (moins de 1 m) doit être limité le plus possible et ne pas dépasser 15 min par jour pour les enfants et femmes enceintes ;
- le patient doit dormir dans une chambre séparée des autres personnes pendant 7 jours, et 15 jours pour les enfants et femmes enceintes.

En conclusion, ce chapitre 3.1 permet de mettre en lumière quelques éléments qui pourraient être considérés en France au sujet des consignes de radioprotection à donner au patient :

- des recommandations au niveau français spécifiques aux nouveaux radionucléides pourraient être précisées, notamment au sujet de la contamination de l'entourage avec les nouveaux radionucléides émetteurs α , comme ce qui est appliqué en Belgique pour le Xofigo. En particulier, des recommandations pourraient être envisagées au sujet de l'arrêt définitif de l'allaitement pour les émetteurs α , comme recommandé aux Etats-Unis [59] ;
- concernant les critères de sortie des patients, bien qu'en pratique les services de médecine nucléaire français appliquent un critère de débit de dose à 1 m du patient inférieur à 20-25 $\mu\text{Sv/h}$, un ou plusieurs critères de sortie pourraient être indiqués dans la réglementation afin de clarifier ce point, notamment pour les nouveaux radionucléides ;
- le modèle de carte de sortie proposé par le réseau HERCA contient les informations sur le traitement réalisé et les coordonnées de l'établissement ayant réalisé la RIV. Ces informations sont utiles du point de vue de la radioprotection dans plusieurs situations après que le patient soit sorti de l'hôpital (e.g.

urgence médicale ou détecteurs de radioactivité). Ce modèle de carte pourrait s'appliquer aux services de médecine nucléaire français réalisant de la RIV.

Par ailleurs, l'analyse des recommandations (Europe, Etats-Unis et Canada) a montré que les consignes de radioprotection données au patient après une RIV avec des nouveaux radionucléides sont parcellaires (^{223}Ra et ^{177}Lu uniquement). Les informations les plus complètes sont celles recueillies en Belgique et consultables aisément sur le site Internet de l'AFCN (Agence fédérale de contrôle nucléaire).

Afin d'apporter des éléments complémentaires sur les nouveaux radionucléides, les chapitres suivantes (§ 3.2 à § 3.5 inclus) proposent une méthode pour estimer les doses reçues par l'entourage d'un patient, et évaluer en conséquence des durées de restriction de contact, appliquée dans le cadre de RIV impliquant l'administration de deux radionucléides : le ^{177}Lu (DOTATATE ou PSMA) et l' ^{166}Ho (microsphères).

3.2. Etat de l'art sur l'estimation de dose reçue par l'entourage du patient

Les travaux détaillés dans le présent chapitre et les deux suivants s'inscrivent dans la suite de travaux menés par le GPMED auprès de l'ASN, auquel l'IRSN a contribué :

- sur l'utilisation des contraintes de dose lors de l'exposition aux rayonnements ionisants des personnes participant au soutien et au réconfort de patients. Dans son avis du 3 avril 2017 [61], faisant suite à l'avis IRSN n°2016-00243, le GPMED s'est prononcé sur les valeurs de contrainte de dose à retenir ;
- sur les conditions d'utilisation du ¹⁷⁷Lu en médecine nucléaire. Dans son avis du 3 octobre 2017 [56], le GPMED, a proposé un critère de sortie des patients défini en termes de débit de dose à 1 m et a recommandé de mentionner des durées adaptées de restriction des contacts avec leur entourage dans l'information écrite remise aux patients. Il a recommandé que ces restrictions s'appliquent au minimum durant 24h suivant la sortie du patient, dans l'attente de la publication des recommandations des sociétés savantes concernées.

Ces recommandations ont notamment été exploitées par l'ASN au travers de sa lettre circulaire du 12 juin 2020 [62] sur l'évolution des conditions d'autorisation des services de médecine nucléaire par l'ASN pour la détention et l'utilisation du ¹⁷⁷Lu. Dans ce document, l'ASN indique notamment que :

- les consignes délivrées aux patients visent à limiter les expositions de leurs proches et doivent être rédigées quelle que soit la durée d'hospitalisation ;
- par défaut, les consignes décrites dans le résumé des caractéristiques du Lutathera® s'appliquent (éviter tout contact avec des femmes enceintes et des jeunes enfants pendant les 7 jours qui suivent le traitement, dormir dans un lit séparé de celui du conjoint pendant les 7 jours qui suivent le traitement) ;
- des adaptations de ces consignes peuvent être proposées, basées sur des recommandations internationales, des données publiées ou un outil d'aide à la décision proposé par les sociétés savantes ;
- ces recommandations peuvent être ponctuellement assouplies, notamment à la suite d'une hospitalisation de 24 h, en fonction du débit de dose mesuré à 1 m avant la sortie du patient, de la période effective et des conditions de vie du patient.

Le présent chapitre et les deux suivants ont pour objectif de proposer une méthode pour estimer les doses reçues par l'entourage d'un patient, et évaluer en conséquence des durées de restriction de contact. Cette méthode a été appliquée dans le cadre de RIV impliquant l'administration de deux radionucléides : le ¹⁷⁷Lu (DOTATATE ou PSMA) et l'¹⁶⁶Ho (microsphères). Une première estimation des durées de restrictions de contact entre un patient et son entourage est proposée pour ces deux traitements.

Enfin, sont soulignées, dans le paragraphe 3.5.3, les éventuelles données qu'il serait nécessaire d'acquérir pour permettre d'améliorer l'estimation de ces durées de restriction.

L'estimation de la dose qui sera reçue par l'entourage d'un patient ayant bénéficié d'un traitement de médecine nucléaire, après sa sortie de l'hôpital, permet d'adapter les consignes de radioprotection données à ce patient, en particulier en définissant des durées pendant lesquelles les contacts avec ces personnes devront être restreints. L'arrêté du 21 janvier 2004 [58], relatif à l'information des personnes exposées aux rayonnements ionisants lors d'un acte de médecine nucléaire, demande que les consignes remises au patient comprennent les durées pendant lesquelles les contacts doivent être réduits avec différentes catégories de personnes (conjoint, enfants, collègues...).

Ce chapitre et les trois suivants se focalisent sur l'entourage familial du patient, constitué de :

- les personnes participant volontairement et à titre privé au soutien et au réconfort de celui-ci (« comforters » en anglais), tel que son conjoint ou ses parents par exemple, pour lesquelles la limite d'exposition du public ne s'applique pas et il faut définir une contrainte de dose ;
- ses jeunes enfants, nés ou à naître (cas de la conjointe enceinte) pour lesquels la limite d'exposition du public s'applique.

Toutefois, une démarche semblable peut être appliquée dans le cas de personnes exposées dans le cadre professionnel, qu'il s'agisse des collègues du patient de retour sur son lieu de travail ou de professionnels amenés à séjourner à proximité du patient (soins, aide à la personne après sa sortie de l'hôpital).

L'entourage des patients est soumis à deux types d'exposition : l'exposition externe au rayonnement émis par le patient et l'exposition interne, liée à une incorporation de radionucléides par ingestion, inhalation et éventuellement par voie cutanée. La problématique de l'exposition externe a été la plus documentée et ce chapitre et les deux suivants y sont essentiellement consacrés. La question du risque de contamination pour les proches du patient est abordée au paragraphe 3.2.6.

S'agissant de l'exposition externe, des articles proposant des méthodes et/ou des hypothèses de calcul pour les traitements de médecine nucléaire ont été publiés depuis les années 90. Une liste, non exhaustive, de ces publications est recensée dans le tableau 4 ci-après. Ces publications concernent quasi-exclusivement les traitements par ^{131}I des cancers différenciés de la thyroïde et, dans une moindre mesure, des hyperthyroïdies. Quelques publications proposent une méthode de calcul générale, applicable à tous types de radionucléides et de médicaments radiopharmaceutiques. Enfin, une publication récente donne des estimations des doses reçues et des durées de restriction des contacts pour les traitements au ^{177}Lu -DOTATATE.

Tableau 4 : Liste de publications consacrées au calcul de l'exposition de l'entourage des patients de médecine nucléaire et des durées de restriction des contacts

Publication	Radionucléide	Commentaires
O'Doherty 1993 [63]	^{131}I (hyperthyroïdie)	Scénarios d'exposition pour la famille Formules de calcul non détaillées
Barrington 1996 [64]	^{131}I (cancer et hyperthyroïdie)	Scénarios de O'Doherty et scénarios pour les soins infirmiers basés sur des publications antérieures (Crompton 1976 [65], Mountford 1991 [66]) Méthode de calcul non détaillée
Cormack 1998 [67]	méthode générale	Outil de calcul Excel permettant des calculs pour des scénarios complexes
Zanzonico 2000 [68]	méthode générale	Formules de calcul dédiées pour divers scénarios
Gardin 2002 [69]	^{131}I (cancer et hyperthyroïdie)	Scénarios d'exposition identiques à CSHPF 2006 Calculs avec l'outil de Cormack
Carlier 2004 [70]	^{131}I (cancer)	Scénarios de Barrington légèrement modifiés Formules de calcul détaillées
CSHPF 2006 [71]	^{131}I (cancer et hyperthyroïdie)	Scénarios d'exposition Formules de calcul détaillées
Bessières 2017 [72]	^{131}I	Formules de calcul détaillées, similaires à celle de Carlier 2004 Scénarios proches de Carlier 2004 (Comparaison avec la méthode et les scénarios du CSHPF 2006)
Levart 2019 [73]	^{177}Lu	Scénarios de Barrington Formules de calcul non détaillées

Quelles que soient les méthodes, le principe de calcul de la dose cumulée reçue par l'entourage repose sur :

- le débit de dose autour du patient, mesuré ou estimé, décroissant au fil du temps ;
- un scénario d'exposition : une personne, ou une catégorie de personnes, a des contacts, ponctuels ou répétés, avec le patient, caractérisés par leur fréquence, leur durée et la distance entre la personne et le patient.

La plupart des méthodes s'appuient sur des mesures du débit de dose à une (ou plusieurs) distance(s) de référence du patient à un instant donné, qui sont ensuite extrapolées par calcul dans le temps (décroissance) et l'espace.

A partir de la dose cumulée, il est possible de déterminer une durée pendant laquelle les contacts du patient avec une personne de son entourage doivent être évités afin que l'exposition de cette dernière reste inférieure à une contrainte de dose.

Lors de quelques études, les proches de patients traités avec de ^{131}I ont été pourvus de dosimètres afin de mesurer les doses reçues. Leurs résultats sont présentés au paragraphe 3.2.5.

3.2.1. Débit de dose autour du patient

Pour déterminer le débit de dose autour du patient, à une distance de référence, à tout instant, il est nécessaire de connaître le débit de dose à un instant donné (juste après l'administration du MRP, au moment de la sortie de l'hôpital...) ainsi que de disposer d'une loi de décroissance du débit de dose.

Débit de dose initial

La façon la plus directe, sans réaliser de mesure, pour déterminer le débit de dose initial du patient consiste à le calculer à partir de l'activité administrée en utilisant un coefficient de passage de l'activité au débit de dose.

Toutefois, des différences significatives de débit de dose juste après l'administration du MRP existent d'un patient à un autre, pour une même activité administrée, du fait notamment de différences morphologiques. Les différences observées sont bien plus grandes encore plusieurs heures ou jours après l'administration du fait d'une cinétique d'élimination biologique du médicament radiopharmaceutique propre à chaque patient.

Aussi, les recommandations ou propositions de recommandations publiées s'appuient sur la réalisation d'une mesure du débit de dose du patient au moment de sa sortie de l'hôpital. Cette mesure permet de mieux tenir compte des caractéristiques de chaque patient, en particulier de sa biocinétique, afin de pouvoir réaliser des calculs plus précis et d'adapter les consignes au profil du patient.

C'est notamment le cas en France où les services de médecine nucléaire ont pris l'habitude de réaliser une mesure de débit de dose des patients traités pour un cancer de la thyroïde par ^{131}I à leur sortie de la chambre d'hospitalisation dédiée, suite à la parution en 2006 des recommandations du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) [71] [74], reprises dans les guides de procédures de la SFMN (Société française de médecine nucléaire) [61] [62], dans le cadre de l'application de l'arrêté du 21 janvier 2004 [58]. Les tableaux du rapport du CSHPF associent en effet une durée de restriction des contacts, à un débit de dose mesuré à 1 m du patient, pour chaque catégorie de personnes de l'entourage (conjoint, enfant...). Cette pratique de mesure du débit de dose à 1 m à la sortie du patient a été généralisée par au moins une partie des services de médecine nucléaire à d'autres traitements réalisés. Des critères de sortie des patients en termes de débit de dose à 1 m ont d'ailleurs fait l'objet de prises de positions officielles : de HERCA [55] pour ^{131}I (40 $\mu\text{Sv/h}$), de l'ASN [57] pour le ^{177}Lu (20 $\mu\text{Sv/h}$).

Evolution du débit de dose au cours du temps

L'estimation de la dose reçue par une personne à proximité du patient suppose de connaître le débit de dose autour du patient au moment de ce contact.

Cependant, les études réalisées, notamment lors des essais cliniques, montrent que les cinétiques de rétention et d'excrétion du MRP peuvent fortement varier d'un patient à un autre (cf. annexe 2 du rapport IRSN N° 2021-00083). Ces différences sont liées notamment à la variabilité de la fixation au niveau des tumeurs et métastases. Le remplissage et la fréquence de vidange de la vessie ont également une influence sur la dose à l'entourage (et celle du patient). S'il est difficile de les prendre en compte individuellement, les consignes données au patient doivent insister sur l'intérêt d'une bonne hydratation et de mictions fréquentes.

Le fait de mesurer le débit de dose lors de la sortie de l'hôpital pour l'utiliser dans les calculs permet une adaptation au patient tenant compte de l'excrétion déjà survenue pendant son séjour. Toutefois, des variations inter-individuelles de la cinétique d'élimination peuvent persister après la sortie de l'hôpital.

Les modèles de décroissance classiquement utilisés sont la loi mono-exponentielle et la loi bi-exponentielle. Dans la loi bi-exponentielle (cf. relation (1) ci-après), le principe est que l'activité est partagée en deux fractions, chacune décroissant avec une période propre. Par exemple, dans le cas de l'¹³¹I, sont souvent considérées une fraction thyroïdienne décroissant relativement lentement et une fraction extra-thyroïdienne, qui décroît très rapidement.

$$A(t) = A_0(f_r e^{-\lambda_r t} + f_l e^{-\lambda_l t}) \quad (1)$$

avec f_r et f_l les fractions de composantes rapide et lente

et λ_r et λ_l les constantes effectives des composantes rapide et lente (s^{-1} ; période effective $T = \ln(2)/\lambda$ en secondes)

Les périodes utilisées dans les exponentielles sont des périodes effectives qui tiennent compte à la fois de la décroissance physique radioactive et de la décroissance biologique par excrétion.

Pour le cas de l'¹³¹I sous forme d'iodure, il convient de noter que, malgré son utilisation depuis les années 1940, les études publiées et les recommandations divergent encore de façon notable quant aux périodes effectives à considérer. Le tableau 5 ci-après liste les valeurs des périodes effectives publiées pour les patients atteints d'un cancer de la thyroïde et bénéficiant d'un premier traitement de RIV après chirurgie : suivant les publications la période effective de la composante rapide, T_r , varie entre 7,7 et 18,2 heures, et celle de la composante lente, T_l , entre 25,3 (voire 10,5 heures si les données de décroissance mono-exponentielle sont utilisées) et 175,2 heures. Les périodes retenues pour les calculs peuvent bien entendu avoir un impact considérable sur les doses calculées et les durées de restriction à suivre.

Tableau 5 : Comparaison des périodes effectives publiées pour le traitement du cancer de la thyroïde par ¹³¹I (premier traitement de RIV après chirurgie).

Publication	Nombre de patients Durée des mesures post- administration	Période effective décroissance rapide T_r (heures) [fraction]	Période effective décroissance lente T_l (heures) [fraction]
Barrington [64]	42 patients Jusqu'à 11 jours	12 h [76 %]	102,7 h [24 %]
Mathieu [77]	15 patients 14 jours	non précisée	52,8 ± 19,2 h
Carlier [70]	19 patients 5 jours	16 h	
Rémy [78]	254 patients 2,6 jours	15,7 h (sevrage) 10,5 h (stimulation rhTSH)	
American Thyroid Association [79]		18,2 h [98 %]	175,2 h [2 %]

Tabei [80]	207 patients (groupe traité avec 3,7 GBq) 3 jours	11,76 h [97 %]	38,64 h [3 %]
Hewamanna [81]	60 patients 5 jours	15,9 h	25,3 h
Liu [82]	36 patients 6 jours	12,8 ± 2,3 h 95 ^e centile : 15,7 h [98 %]	47,6 ± 33,9 h 95 ^e centile : 120,3 h [2 %]
Bessières [72]	103 patients 2 jours	Moyenne : 14 h Maximum : 46 h	
US NRC [59]		7,7 h [95 %]	175,2 h [5 %]

Pendant une première phase après l'administration du MRP, la décroissance de la composante lente est masquée par celle de la composante rapide, dont l'activité est largement prépondérante du fait de sa fraction largement majoritaire. Il serait par conséquent nécessaire de disposer de mesures de débit de dose des patients sur un temps suffisamment long pour pouvoir estimer aussi précisément que possible la période de la composante lente. Il serait utile que des études puissent être réalisées par les services de médecine nucléaire pour profiter du retour à l'hôpital des patients pour réaliser ces mesures à long terme.

3.2.2. Prise en compte de la distance et plus généralement de la géométrie d'exposition

Habituellement, une seule mesure de débit de dose est réalisée à la sortie de l'hôpital, à une distance de référence du patient. Les recommandations françaises CSHPF [71], européennes RP97 [52] HERCA [55] et internationales SRS63 [54] ICRP94 [53], ainsi que de nombreuses publications se réfèrent à des valeurs à une distance de 1 m du patient. Beaucoup d'établissements en France sont habitués à réaliser leurs mesures de débit de dose à cette distance.

Comme les scénarios d'exposition de l'entourage vont généralement comporter des contacts à des distances différentes de celle de référence, il est nécessaire de pouvoir déterminer le débit de dose du patient à la distance de contact considérée, d , à partir de la valeur mesurée à la distance de référence, d_{mes} .

Une fonction k_d telle que $\dot{D}(d) = k_d \cdot \dot{D}(d_{mes})$ peut être définie.

Le tableau 6 ci-après liste les principales relations simples qui peuvent être utilisées pour définir k_d . Ce paramètre peut également être déterminé au moyen de codes de calcul pour des modèles de volumes simples (cylindre) ou de fantômes anthropomorphes de Carvalho [83] Liu [84].

Tableau 6 : Méthodes de détermination du facteur k_d , permettant la prise en compte de la distance dans l'estimation du débit de dose

Méthode	Formule	Référence
Modèle source point (loi de l'inverse carré de la distance)	$k_d = \frac{d_{mes}^2}{d^2}$	Gardin [69] et CSHPF [71] (pour les traitements thyroïdiens par ^{131}I)
Relation empirique en 1/d (correspond au modèle source ligne de longueur infinie)	$k_d = \frac{d_{mes}}{d}$	Carlier [70] (pour le traitement du cancer de la thyroïde)
Modèle source ligne de longueur finie	$k_d = \frac{\arctan\left(\frac{L}{2d}\right)}{\arctan\left(\frac{L}{2d_{mes}}\right)} \frac{d_{mes}}{d}$ où L = longueur de la source	Siegel [85] de Carvalho [83] Liu [84]

La figure 3 ci-après montre la variation de la valeur du paramètre k_d en fonction de la distance d obtenue par les trois méthodes présentées dans le tableau 6 ci-avant pour une mesure de référence réalisée à 1 m du patient. A moins d'un mètre du patient, les écarts sur les valeurs de k_d obtenues sont d'autant plus grands que la distance diminue (à noter que l'échelle de la figure 3 est de type semi-logarithmique). Par exemple, à 10 cm du patient, il existe un facteur 10 entre les valeurs minimale et maximale.

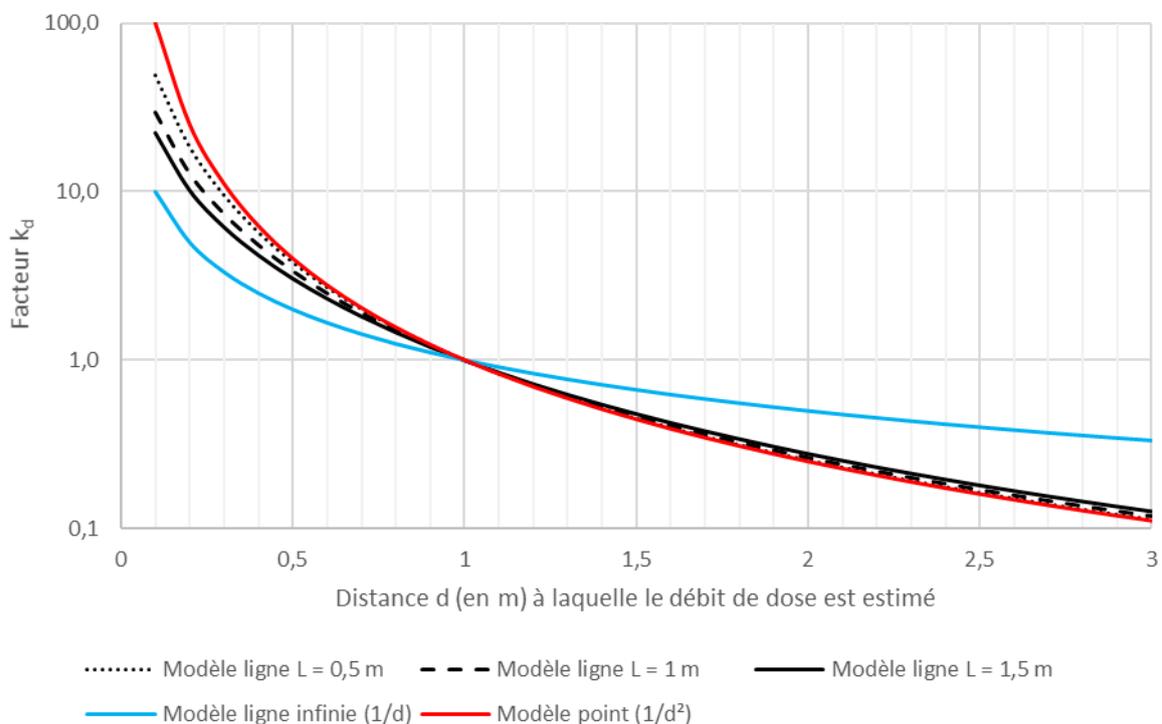


Figure 3 : Comparaison des facteurs k_d calculés en fonction de d par les différentes méthodes pour une distance de référence d_{mes} de 1 mètre

La façon de prendre en compte les distances retenues dans les scénarios peut également influencer notablement sur les résultats du calcul. Certains auteurs (Gardin [69], Carlier [70]) considèrent qu'il s'agit des distances entre la source (assimilée à un point ou à une ligne) et le point de mesure ou de calcul, représentant le proche exposé, comme si la source se trouvait au niveau de la peau du patient. Liu [84], en revanche, recommande de considérer la source au centre du patient en ajoutant 10 cm à la distance mesurée entre la surface du patient et le point de mesure ou de calcul (cf. figure 4 ci-après).

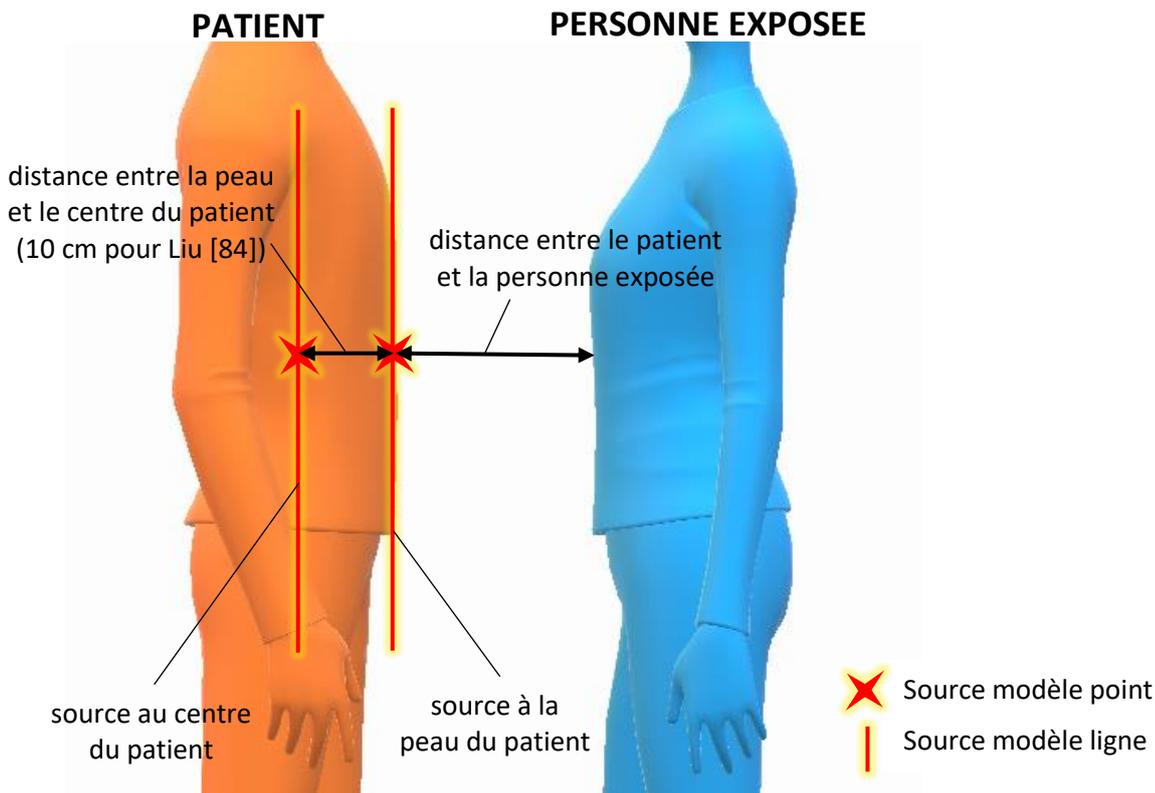


Figure 4 : Distances entre le patient et la personne exposée, suivant la position de la source considérée

Tous les auteurs cités dans le tableau 6 ci-avant s'accordent sur le fait que le modèle source point basé sur la loi de l'inverse carré de la distance ($1/d^2$) conduit à fortement surestimer les débits de dose à des distances proches du patient quand la mesure a été réalisée à plus grande distance. En effet, la répartition de l'activité dans le corps du patient n'est pas assimilable à une source ponctuelle. D'après Carlier [70], le modèle en $1/d$ semble mieux adapté que le modèle en $1/d^2$ pour les traitements des cancers thyroïdiens.

Dans le cas de patients traités par le ^{177}Lu -DOTATATE, les mesures réalisées par Levart [73], 5 à 18 heures après l'injection permettent de déterminer un rapport (facteur k_d) de 22 environ (valeur arrondie par excès) entre les débits de dose à 0,1 et 1 m des patients (mesure latérale), auquel peuvent être comparés les k_d obtenus en utilisant les méthodes listées dans le tableau 6 ci-avant :

- le facteur k_d déterminé par la relation en $1/d$ est égal à 10 et conduit à sous-estimer le débit de dose à 0,1 m d'un facteur 2 environ ;
- le facteur k_d déterminé par la relation en $1/d^2$ (source point) est égal à 100 et conduit à une forte surestimation du débit de dose à 0,1 m. Toutefois, en considérant la source au centre du patient (environ 15 cm entre le centre du patient et sa peau sur le côté), le résultat obtenu est assez satisfaisant ($k_d = 21$) ;

- le facteur k_d déterminé par la méthode source ligne est de 22 pour une ligne de 1,5 m en mesurant les distances à partir de la peau du patient. Néanmoins, compte tenu de la biodistribution du ^{177}Lu -DOTATATE, une répartition homogène de l'activité sur toute la hauteur du patient et à sa surface apparaît peu représentative de la réalité.

Il convient de noter que le débit de dose autour du patient varie suivant la hauteur à laquelle est réalisée la mesure, du fait la distribution du MRP dans le corps du patient. Cette distribution évoluant dans le temps, la hauteur à laquelle la valeur maximale du débit de dose sera mesurée pourra différer suivant l'instant de la mesure.

Compte tenu de toutes les incertitudes que présente l'utilisation d'une valeur unique devant ensuite être extrapolée à différentes distances du patient, il apparaît plus prudent de réaliser des mesures du débit de dose :

- à toutes les distances qui seront considérées dans les scénarios retenus et d'utiliser directement ces débits de dose dans les calculs des doses liées à chacun des contacts ;
- à différentes hauteurs du tronc du patient pour utiliser la valeur maximale obtenue à une distance donnée du patient.

D'autres approches sont également à l'étude. Dans le cadre d'une collaboration¹⁰ entre l'EURADOS (European radiation dosimetry group) et l'EANM, l'exposition des accompagnants est évaluée pour des scénarios spécifiques par une approche numérique combinant l'utilisation de fantômes numériques anthropomorphes, de codes de calcul Monte Carlo et de modèles biocinétiques. Le modèle a au préalable été validé en comparant les débits d'équivalent de dose ambiant à 1 m calculés à ceux mesurés auprès de patients à différents temps après administration du MRP. Les radionucléides en cours d'investigation sont le ^{99m}Tc , l' ^{131}I et le ^{18}F . Il est ensuite prévu d'étendre l'étude à de nouveaux radionucléides, en particulier le ^{177}Lu .

3.2.3. Scénarios d'exposition

Les scénarios d'exposition définissent, pour une catégorie de personnes et éventuellement d'autres paramètres liés au patient (fonction de leur autonomie), des contacts caractérisés par une durée et une distance. De nombreux auteurs se réfèrent à ceux utilisés par Barrington [64], en adaptant parfois sensiblement les durées et/ou les distances de contact. La plupart des publications retiennent l'hypothèse simplificatrice de contacts répétés identiquement suivant une fréquence fixe (une fois par jour en règle générale) jusqu'à l'infini.

Cormack [67] a développé une feuille de calcul permettant la prise en compte de scénarios plus complexes incluant plusieurs contacts répartis dans la journée et pouvant varier d'un jour à l'autre. Compte tenu des incertitudes qui pèsent sur le comportement réel des patients et de leur entourage, une telle précision ne paraît pas justifiée en première approche.

Le tableau 7 ci-après établit un comparatif des scénarios retenus pour l'entourage familial dans différentes études. Les différences par rapport aux scénarios de Barrington [64] de 1995 (en fait proposés par O'Doherty [63] en 1993), très souvent pris comme référence dans les publications, sont mises en évidence en gras. Il convient de noter que les scénarios retenus par Gardin [69] (qui a participé aux travaux qui ont conduit au rapport du CSHPF) et le CSHPF [71] se basent sur des durées plus courtes et des distances plus élevées que Barrington.

¹⁰ Collaboration entre l'EURADOS (WGs 6, 7 et 12) et le comité radioprotection de l'EANM portant sur 'External dose rates of nuclear medicine patients for specific geometries: a computational approach'

Tableau 7 : Scénarios d'exposition de l'entourage des patients : les contacts définis par leur durée et la distance entre le patient et le proche exposé se cumulent sur la journée et se répètent tous les jours. Les différences avec les scénarios de Barrington sont mises en évidence en gras.

Catégorie de personnes exposées	Barrington 1995 [64] (O'Doherty 1993 [63])	Zanzonico 2000 [68]	Gardin 2002 [69] CSHPF 2006 [71]	Carlier 2004 [70]
Conjoint (dormant avec le patient)	8 h à 0,1 m 6 h à 1 m	8 h à 0,3 m 6 h à 1 m	8 h à 0,5 m 3 h à 1 m	8 h à 0,3 m 6 h à 1 m
Enfant 0-2 ans	8,75 h* à 0,1 m (* 15 x 35 min)	6 h à 1 m + 5 h à 0,3 m si l'enfant est porté par le patient	2,5 h à 0,3 m	9 h à 0,1 m
Enfant 2-5 ans	4 h à 0,1 m 8 h à 1 m		2 h à 0,5 m 1 h à 1 m	4 h à 0,1 m 8 h à 1 m
Enfant 5-11 ans	2 h à 0,1 m 4 h à 1 m		3 h à 1 m	2 h à 0,1 m 4 h à 1 m
Collègue de travail	8 h à 1 m	8 h à 1 m	7 h à 1 m / 2 m	8 h à 1 m

Par ailleurs, Barrington [64] a également proposé des scénarios pour le personnel soignant amené à assurer des soins aux patients traités avec de l'¹³¹I après leur sortie de l'hôpital, en adaptant les durées de présence à leur niveau d'autonomie. Ces scénarios, basés sur des données provenant d'un article de 1976 [65] sur les soins infirmiers, sont présentés dans le tableau 8 ci-après. Compte-tenu de l'ancienneté de l'article, une mise à jour des scénarios pourrait être nécessaire pour refléter les pratiques actuelles.

Tableau 8 : Scénarios d'exposition des personnes prodiguant des soins infirmiers au patient (Barrington 1995 [64]).

Niveau d'autonomie du patient	Présence à 0,1 m	Présence à 0,5 m	Présence à 1 m
A-Confiné au lit ou en fauteuil, non autonome	67 min	128 min	30 min
B-Confiné au lit ou en fauteuil, peu autonome	17 min	91 min	56 min
C-Confiné au lit ou en fauteuil, autonome	5 min	56 min	32 min
D-Semi valide	0 min	7 min	31 min
E-Totalement valide	0 min	5 min	8 min

* **A-Confiné au lit ou en fauteuil, non autonome** : patient alité ou en fauteuil (utilisation d'un bassin, soins pour prévenir les escarres) qui nécessite une assistance pour satisfaire l'ensemble de ses besoins / **B-Confiné au lit ou en fauteuil, peu autonome** : patient alité ou en fauteuil (utilisation d'un bassin, soins pour prévenir les escarres) qui nécessite des soins d'hygiène et de confort (déplacements lit/fauteuil, toilette, habillage...) et éventuellement une assistance pour l'hygiène orale et les repas / **C-Confiné au lit ou en fauteuil, autonome** : patient alité ou en fauteuil (utilisation d'un bassin, soins pour prévenir les escarres), qui nécessite une assistance pour les déplacements lit/fauteuil, la toilette / **D-Semi valide** : patient debout une partie de la journée ne nécessitant pas d'assistance, excepté éventuellement pour se lever de son lit ou faire sa toilette / **E-Totalement valide** : patient valide ne nécessitant aucune assistance

Pour d'autres traitements que ceux des pathologies thyroïdiennes par l'¹³¹I, d'autres scénarios pourraient être développés pour tenir compte d'éventuelles particularités propres à ces patients. Dans son étude sur les

traitements au ^{177}Lu -DOTATATE, Levart [73] a repris les scénarios de Barrington, sans développer de nouveaux scénarios.

Dans toutes les méthodes de calcul publiées, les contacts les plus lointains pris en compte sont considérés à 1 m de distance (à l'exception de l'article de Gardin [69] et des recommandations du CSHPF [71] qui prennent en compte un scénario pour le collègue à 2 m de distance). Toutes les expositions liées à des contacts au-delà d'un mètre ne sont pas prises en compte, car considérées comme négligeables.

3.2.4. Choix de la contrainte de dose et détermination de la durée de restriction des contacts

Dans les méthodes publiées, la durée de restriction des contacts est déterminée en considérant que, pendant cette période, l'exposition de l'entourage est totalement nulle. Cette hypothèse n'est pas nécessairement vérifiée dans la réalité. En effet, l'arrêté du 21 janvier 2004 demande de déterminer le nombre de jours pendant lesquels les contacts doivent être « réduits ». Le modèle de fiche d'information patient en annexe du guide de procédures SFMN sur le traitement des cancers de la thyroïde [75] évoque de « limiter la durée des contacts et de se tenir à 1 ou 2 mètres ». Ces recommandations laissent donc la possibilité d'une exposition de l'entourage à ces occasions.

La durée de restriction des contacts est donc calculée telle que l'exposition des proches, débutant dès la fin de la restriction des contacts et se poursuivant jusqu'à élimination complète du radionucléide, est inférieure ou égale à la contrainte de dose retenue.

Dans son avis du 3 avril 2017 [61], le GPMED a recommandé d'utiliser la contrainte de dose préconisée par la Commission européenne [52], soit 3 mSv par traitement pour les adultes participant volontairement et à titre privé au soutien et au réconfort d'un patient, et d'appliquer la limite de 1 mSv du public pour les enfants. Ces contraintes de dose s'appliquent au traitement complet lorsque celui comprend plusieurs administrations successives (^{177}Lu notamment). Les recommandations du GPMED, basées sur l'avis IRSN n°2016-00243 [86], ont été reprises par l'ASN dans lettre circulaire du 12 juin 2020 [62] consacrée à l'utilisation du ^{177}Lu .

Pour les traitements à plusieurs administrations, cela conduit à définir une contrainte de dose par administration en divisant la contrainte de dose associée au traitement complet par le nombre d'administrations prévues (par exemple 0,75 mSv par cure pour un traitement à quatre cures et une contrainte de dose de 3 mSv pour l'ensemble du traitement).

3.2.5. Estimation des doses reçues par l'entourage à l'aide de dosimètres

Plusieurs études ont été menées pour mesurer l'exposition réelle des proches des patients traités à ^{131}I au moyen de dosimètres passifs ou opérationnels. Aucune étude de ce type ne semble avoir été menée pour de nouveaux radionucléides utilisés en médecine nucléaire, notamment le ^{177}Lu .

Pour le traitement du cancer thyroïdien, les études montrent que les doses reçues restent en général relativement basses (cf. tableau 9 ci-après). Toutefois, il convient de noter que les durées de port des dosimètres par les proches des patients sont assez courtes dans certaines études et les résultats ne reflètent donc pas la dose totale reçue. Par ailleurs, le fait de porter des dosimètres pourrait être vu comme un élément de nature à renforcer la bonne application des consignes reçues par le patient et sa famille. A cet égard, des consignes, plus ou moins strictes suivant les établissements participant aux études, étaient systématiquement données. Il est à noter que, dans une étude réalisée à l'hôpital de la Timone à Marseille, Gabriel [87] a évalué, à partir d'un questionnaire, que 65% des proches n'avait pas respecté les consignes données lors de la sortie du patient. A contrario, Rémy [88] (Gustave Roussy, Villejuif) rapporte que tous les proches des patients ont suivi les consignes délivrées. Des explications peuvent être avancées pour expliquer la différence observée entre les deux études :

- le port de dosimètres opérationnels dans l'étude de Rémy permet une lecture en temps réel de la dose reçue (dosimétrie passive pour Gabriel) ;
- la formulation des consignes données peut influencer sur leur application ;
- la formulation des questions posées peut orienter les réponses données.

Pour le traitement des hyperthyroïdies, les études montrent que les doses peuvent atteindre des valeurs bien supérieures à celles observées pour le cancer de la thyroïde (cf. tableaux 9 et 10 ci-après). Dans des cas où des expositions très élevées ont été mises en évidence, celles-ci ont été expliquées par un non-respect des consignes données. Ces résultats soulignent que la mise en œuvre d'activités de MRP considérées comme faibles, dans le cadre de traitements ambulatoires, peut conduire à des expositions significatives. Il est donc nécessaire que les expositions potentielles soient estimées pour définir les consignes à délivrer aux patients.

Tableau 9 : Résultats des mesures d'exposition de l'entourage de patients traités pour cancer de la thyroïde par ¹³¹I

Référence	Nombre de patients / Nombre de proches	Activité administrée Type de prise en charge	Durée de mesure	Dose reçue (μSv)
Monsieurs [89] (Belgique)	13 / 19	3,7 - 5,55 GBq Médiane : 4,1 GBq Hospitalisation : 2-4 j	7 ou 14 j	0 - 773 (7 j) 136 - 1263 (14 j)
Mathieu [77] (Belgique)	22 / 40	3,7 - 7,4 GBq Hospitalisation : > 2 j	15 ou 21 j	0 - 350
Grigsby [90] (USA)	30 / 65	2,8 - 5,6 GBq Moyenne : 4,3 GBq Ambulatoire	10 j	10 - 1090 Moy : 240
Gabriel [87] (France)	38 / 48	3,7 GBq Hospitalisation : 2 j	3 j	Moy : 102 Max : 1010
Rémy [88] (France)	56 / 76	3,7 GBq Hospitalisation : 3j	3 j	Moy : 51,5 Max : 382
Kochovska [91] (Serbie)	? / 30	3,7 - 5,55 GBq Moyenne 3,54 GBq) Hospitalisation : 3j	7 j	20 - 510

Tableau 10 : Résultats des mesures d'exposition de l'entourage de patients traités pour hyperthyroïdie par ¹³¹I

Référence	Nombre de patients / Nombre de proches	Activité administrée Type de prise en charge	Durée de mesure	Dose reçue (μSv)
Monsieurs [89] (Belgique)	18 / 33	185 - 1665 MBq Médiane : 370 MBq Ambulatoire Hospitalisation : 2-5 j	7 ou 14 j	0 - 3097 (ambu.) 6 - 3079 (hosp.)
Mathieu [77] (Belgique)	22 / 40	200 - 600 MBq Ambulatoire	15 ou 21 j	50 - 5230
Cappelen [92] (Norvège)	42 / 76	260 - 600 MBq Moyenne : 417 MBq Ambulatoire	14 j, dose extrapolée à l'infini	70 - 2310
Kochovska [91] (Serbie)	? / 30	185 - 1295 MBq Moyenne : 683 MBq Ambulatoire	7 j	120 - 6790 Moy : 870

3.2.6. Exposition par contamination interne de l'entourage

Les études sur la contamination interne des proches des patients sont plus rares parce que plus difficiles à mettre en œuvre que des mesures de l'exposition externe par dosimétrie passive. En effet, les mesures réalisées par des examens anthroporadiométriques ou par analyses radiotoxicologiques chez l'entourage supposent une logistique plus lourde à mettre en place.

En 1994, Artus [93] avait publié un article montrant l'existence de contaminations par l'¹³¹I parmi les proches des patients traités pour des cancers de la thyroïde. Plus récemment, Brudecki [94] a montré, dans une étude incluant 20 membres (16 adultes et 4 enfants) de la famille de patients traités pour des cancers de la thyroïde ou des hyperthyroïdies, que 62,5 % des proches adultes et 25% des proches enfants présentaient une activité d'¹³¹I dans la thyroïde supérieure à la limite de détection (LD de l'ordre de 4 à 6 Bq). Ces activités dépassaient 100 Bq pour quatre adultes avec un maximum de 1140 Bq correspondant à une dose efficace engagée d'environ 218 μSv. L'étude semble montrer que les niveaux d'activité dans la thyroïde des proches sont liés aux conditions de vie (habitat urbain ou rural, nombre de pièces de l'habitation, préparation de repas par le patient, salle de bain partagée avec le patient, nombre de contacts avec le patient).

Du fait de sa volatilité, de sa présence dans les urines, la salive et la sueur du patient, l'¹³¹I sous forme d'iodure de sodium est probablement plus enclin à générer des contaminations chez les proches. Pour la plupart des autres médicaments radiopharmaceutiques, les niveaux de contamination devraient donc être moindres. Toutefois, des études devraient être conduites pour estimer ces éventuelles contaminations internes et la durée pendant laquelle le risque de cette contamination existe afin de pouvoir donner des durées d'application de consignes destinées à les limiter. La question se pose notamment pour les radionucléides émetteurs alpha. En effet, même s'ils possèdent également des émissions gamma comme le ²²³Ra, les niveaux de débit de dose à proximité des patients ne justifient généralement pas de prendre des dispositions de restriction des contacts pour limiter l'exposition externe du fait des faibles activités administrées (quelques MBq contre quelques GBq pour les émetteurs bêtas). En revanche, du fait de la forte radiotoxicité de ces radionucléides liée à leurs émissions α, des consignes visant à éviter les contaminations peuvent être nécessaires.

Contrairement à l'exposition externe, aucune méthode n'a été développée pour prédire le niveau de contamination interne des proches et les doses engagées associées, tant la contamination interne est liée aux comportements du patient et de son entourage.

3.3. Méthode de calcul des doses reçues par l'entourage et des durées de restrictions des contacts

3.3.1. Présentation de la méthode

La méthode de calcul proposée ci-après concerne les contacts répétés régulièrement et est largement inspirée de celle proposée par Carlier [70] pour les traitements des cancers de la thyroïde par l'¹³¹I. Cette méthode avait été retenue par le groupe de travail Radioprotection (GT RP) de la SFMN dans le cadre de ses travaux, actuellement à l'arrêt, pour bâtir des consignes à donner aux patients. Elle considère un débit de dose variant de façon mono-exponentielle car la fraction d'activité à décroissance rapide a quasi-complètement décru à la sortie du patient du fait d'une hospitalisation longue (au moins 3 jours).

S'agissant du ¹⁷⁷Lu, des traitements ambulatoires sont possibles avec une sortie à partir de 6 h après administration (lettre circulaire de l'ASN du 20 juin 2020 [62]). Dans ce cas, considérer la seule période longue conduirait à surestimer les doses reçues par les personnes en contact avec le patient et donc la durée nécessaire de la période de restriction des contacts. Aussi la méthode proposée ci-après prend en compte une décroissance bi-exponentielle du débit de dose.

Le patient sort de l'hôpital à un temps, t_{out} , après administration du médicament radiopharmaceutique. Il expose les sujets cibles (entourage) de façon régulière pendant des durées de contact Δt répétées et espacées par des

intervalles de temps τ . Généralement, il est habituel de prendre $\tau = 24$ h en considérant que les contacts se répètent de la même façon tous les jours.

Les contacts de durée Δt débutent à $t_0 = t_{out}$, et sont répétés à $t_1 = t_{out} + \tau$, $t_2 = t_{out} + 2\tau$, $t_k = t_{out} + k\tau$, etc.

Il convient cependant de noter que toutes les expositions ont lieu sur une durée Δt située en début d'intervalle même si elles sont réparties sur l'intervalle (la journée en général). Par ailleurs, dans un scénario à deux contacts (par exemple 6 h à 1 m et 4 h à 0,1 m), les expositions commencent de façon simultanée en début d'intervalle. Il est théoriquement possible de décaler les deux contacts dans le temps. Le choix réalisé va dans le sens de la simplicité et de la prudence en adoptant les hypothèses les plus défavorables.

L'intégration des doses associées à la répétition des contacts au fil du temps et de la décroissance du débit de dose est schématisée sur la figure 5 ci-après.

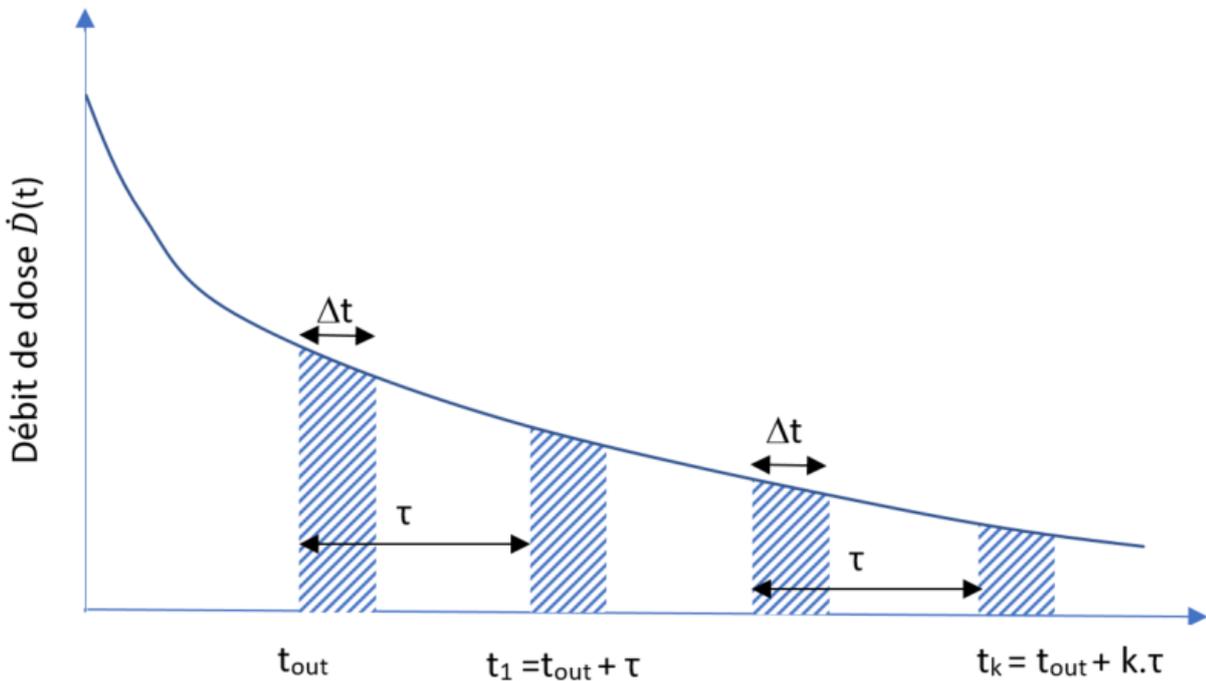


Figure 5 : Intégration des doses (surfaces hachurées) lors des contacts répétés au fil du temps et de la décroissance du débit de dose

En appliquant une durée de restriction de contact d_{res} après la sortie des patients, les contacts, de durée Δt inchangée, débutent à $t_0 = t_{out} + d_{res}$, $t_1 = t_{out} + d_{res} + \tau$, $t_2 = t_{out} + d_{res} + 2\tau$, $t_k = t_{out} + d_{res} + k\tau$, etc.

$\dot{D}(t)$ est le débit de dose à la distance de contact du patient à l'instant t . La dose D_k reçue lors du $k^{ième}$ contact, s'exprime par la relation :

$$D_k = \int_{t_k}^{t_k + \Delta t} \dot{D}(t) dt = \int_{t_{out} + d_{res} + k\tau}^{t_{out} + d_{res} + k\tau + \Delta t} \dot{D}(t) dt \quad (2)$$

Pour une décroissance mono-exponentielle du débit de dose de constante λ , si le débit de dose au moment de l'administration est \dot{D}_{adm} le débit de dose suit la relation :

$$\dot{D}(t) = \dot{D}_{adm} e^{-\lambda t} \quad (3)$$

Et la relation (2) devient :

$$\begin{aligned}
 D_k &= \int_{t_k}^{t_k+\Delta t} \dot{D}(t) dt = \int_{t_k}^{t_k+\Delta t} \dot{D}_{adm} e^{-\lambda t} dt \\
 &= \int_{t_{out}+d_{res}+k\tau}^{t_{out}+d_{res}+k\tau+\Delta t} \dot{D}_{adm} e^{-\lambda t} dt \\
 &= \frac{\dot{D}_{adm}}{\lambda} (1 - e^{-\lambda\Delta t}) e^{-\lambda t_{out}} e^{-\lambda d_{res}} e^{-\lambda k\tau}
 \end{aligned} \tag{4}$$

En considérant que les contacts se répètent jusqu'à l'infini (la décroissance complète du médicament radiopharmaceutique), la dose reçue D_{mono} est donnée par :

$$\begin{aligned}
 D_{mono} &= \sum_{k=0}^{\infty} D_k = \sum_{k=0}^{\infty} \left(\frac{\dot{D}_{adm}}{\lambda} (1 - e^{-\lambda\Delta t}) e^{-\lambda t_{out}} e^{-\lambda d_{res}} e^{-\lambda k\tau} \right) \\
 &= \frac{\dot{D}_{adm}}{\lambda} (1 - e^{-\lambda\Delta t}) e^{-\lambda t_{out}} e^{-\lambda d_{res}} \sum_{k=0}^{\infty} e^{-\lambda k\tau} \\
 &= \frac{\dot{D}_{adm}}{\lambda} \frac{1 - e^{-\lambda\Delta t}}{1 - e^{-\lambda\tau}} e^{-\lambda t_{out}} e^{-\lambda d_{res}}
 \end{aligned} \tag{5}$$

Cette relation correspond à la relation (3) de Carlier en prenant $d_{res} = 0$ (calcul sans restriction de contact) et en remarquant que $\lambda = \frac{\ln(2)}{T}$ et que $\dot{D}_{adm} = \frac{\dot{D}_{out}}{e^{-\lambda t_{out}}}$

$$D_{mono} = \dot{D}_{out} \frac{T}{\ln(2)} \frac{1 - e^{-\ln(2)\frac{\Delta t}{T}}}{1 - e^{-\ln(2)\frac{\tau}{T}}} \tag{6}$$

Pour calculer la durée minimale de restriction des contacts, il suffit de calculer d_{res} telle que la dose totale D_{mono} soit égale à la contrainte de dose C_D retenue :

$$\begin{aligned}
 e^{-\lambda d_{res}} &= \lambda \frac{C_D}{\dot{D}_{out}} \frac{1 - e^{-\lambda\tau}}{1 - e^{-\lambda\Delta t}} \\
 d_{res} &= \frac{T}{\ln(2)} \ln \left(\frac{T}{\ln(2)} \frac{\dot{D}_{out}}{C_D} \frac{1 - e^{-\ln(2)\frac{\Delta t}{T}}}{1 - e^{-\ln(2)\frac{\tau}{T}}} \right)
 \end{aligned} \tag{7}$$

Cette relation est équivalente à la relation (5) de l'article de Carlier (à noter que cette dernière contient une coquille : le numérateur et le dénominateur du logarithme népérien sont inversés).

Dans le cas d'une décroissance bi-exponentielle, il peut être considéré que le débit de dose (ou l'activité) peut être partagé en deux fractions, à décroissance rapide et lente, f_r et f_l ($f_r + f_l = 1$ au moment de l'administration), qui suivent chacune une loi mono-exponentielle de constante radioactive λ_r et λ_l respectivement.

La dose totale reçue D_{bi} est la somme des contributions de chacune des deux fractions D_r et D_l

$$\begin{aligned}
 D_{bi} &= f_r \frac{\dot{D}_{adm}}{\lambda_r} \frac{1 - e^{-\lambda_r \Delta t}}{1 - e^{-\lambda_r \tau}} e^{-\lambda_r t_{out}} e^{-\lambda_r d_{res}} + f_l \frac{\dot{D}_{adm}}{\lambda_l} \frac{1 - e^{-\lambda_l \Delta t}}{1 - e^{-\lambda_l \tau}} e^{-\lambda_l t_{out}} e^{-\lambda_l d_{res}} \\
 &= \dot{D}_{adm} \left(\frac{f_r}{\lambda_r} \frac{1 - e^{-\lambda_r \Delta t}}{1 - e^{-\lambda_r \tau}} e^{-\lambda_r t_{out}} e^{-\lambda_r d_{res}} + \frac{f_l}{\lambda_l} \frac{1 - e^{-\lambda_l \Delta t}}{1 - e^{-\lambda_l \tau}} e^{-\lambda_l t_{out}} e^{-\lambda_l d_{res}} \right)
 \end{aligned} \tag{8}$$

L'objectif est de réaliser le calcul en utilisant le débit de dose mesuré lors de la sortie du patient \dot{D}_{out} qui est donné par la relation :

$$\dot{D}_{out} = \dot{D}_{adm} (f_r e^{-\lambda_r t_{out}} + f_l e^{-\lambda_l t_{out}}) \quad (9)$$

Ainsi la relation (8) devient :

$$D_{bi} = \frac{\dot{D}_{out}}{(f_r e^{-\lambda_r t_{out}} + f_l e^{-\lambda_l t_{out}})} \left(\frac{f_r}{\lambda_r} \frac{1 - e^{-\lambda_r \Delta t}}{1 - e^{-\lambda_r \tau}} e^{-\lambda_r t_{out}} e^{-\lambda_r d_{res}} + \frac{f_l}{\lambda_l} \frac{1 - e^{-\lambda_l \Delta t}}{1 - e^{-\lambda_l \tau}} e^{-\lambda_l t_{out}} e^{-\lambda_l d_{res}} \right) \quad (10)$$

Les formules qui précèdent sont données pour une distance de contact identique à celle à laquelle a été réalisée la mesure de débit de dose. Pour un contact à une distance différente, le facteur multiplicatif k_d (cf. paragraphe 3.2.2 du présent rapport) doit être appliqué pour passer du débit de dose associé à la distance de mesure, à celui correspondant à la distance du contact.

$$D_{bi} = \frac{\dot{D}_{out} k_d}{(f_r e^{-\lambda_r t_{out}} + f_l e^{-\lambda_l t_{out}})} \left(\frac{f_r}{\lambda_r} \frac{1 - e^{-\lambda_r \Delta t}}{1 - e^{-\lambda_r \tau}} e^{-\lambda_r t_{out}} e^{-\lambda_r d_{res}} + \frac{f_l}{\lambda_l} \frac{1 - e^{-\lambda_l \Delta t}}{1 - e^{-\lambda_l \tau}} e^{-\lambda_l t_{out}} e^{-\lambda_l d_{res}} \right) \quad (11)$$

Pour un scénario à plusieurs contacts, définis par leur durée, leur distance et éventuellement leur intervalle respectifs, il suffit de sommer les doses totales relatives à chacun des contacts caractérisés par leur durée Δt , leur intervalle τ et leur facteur k_d . Si les débits de dose \dot{D}_{out} ont été mesurés à toutes les distances utilisées dans le scénario, il suffira de les utiliser dans la formule (10) sans avoir recours à k_d .

Pour un scénario à deux types de contacts (1 et 2), la dose totale est :

$$D_{tot}(d_{res}) = D_{bi1}(\Delta t_1, \tau_1, k_{d1} \text{ ou } \dot{D}_{out1}) + D_{bi2}(\Delta t_2, \tau_2, k_{d2} \text{ ou } \dot{D}_{out2}) \quad (12)$$

La durée de restriction est déterminée de façon à ce que la dose totale reçue $D_{tot}(d_{res})$ soit inférieure à la contrainte de dose C_D . Cette durée ne peut être calculée de façon analytique. Elle peut néanmoins être déterminée facilement par itération en calculant la dose totale pour des durées de restrictions croissantes jusqu'à ce que la valeur calculée soit immédiatement inférieure à la contrainte de dose. Un algorithme de résolution par itération peut être aisément programmé dans un tableur de type Microsoft Excel, au moyen de fonctions personnalisées.

Il est possible de réaliser des calculs personnalisés en prenant en compte le débit de dose mesuré à la sortie du patient, et en adaptant éventuellement à son mode de vie les scénarios d'exposition de son entourage. Il est également possible d'établir des tableaux de durées de restriction pour différentes gammes de débit de dose à la sortie du patient et différents scénarios prédéfinis, tel que dans les recommandations du CSHPF ou les articles de Carlier [70] ou Gardin [69] pour l'¹³¹I.

3.3.2. Vérification de la méthode proposée

La méthode proposée ci-dessus a été comparée à celles rapportées dans les articles de Carlier [70] (¹³¹I, décroissance mono-exponentielle) et Levart [73] (¹⁷⁷Lu, décroissance bi-exponentielle), en utilisant les mêmes hypothèses que les auteurs. Les résultats sont présentés dans les tableaux 11 ci-après pour l'¹³¹I, et les tableaux 12 et 13 ci-après pour le ¹⁷⁷Lu.

Tableau 11 : Durées de restriction des contacts (en jours) recalculées à partir des hypothèses de Carlier pour les traitements du cancer de la thyroïde par ¹³¹I en fonction du débit de dose mesuré à la sortie du patient.

Décroissance mono-exponentielle de période effective 16 heures Calcul de k_d suivant le modèle en 1/d Scénarios de Carlier présentés dans le tableau 7 ci-avant Résultats arrondis à la valeur entière supérieure							
Catégorie de personnes exposées	Contrainte de dose (mSv)	Débit de dose mesuré à 0,3 m du patient à sa sortie (μSv/h)					
		200	180	170	160	90	50
A : conjoint	3	0	0	0	0	0	0
C : enfant 0-<2 ans	1	2	2	2	2	2	1
D : enfant 2-<5 ans	1	2	2	2	2	1	1
E : enfant 5-<11 ans	1	1	1	1	1	0	0
G : collègue	0,3*	1	1	1	1	0	0

* la valeur de contrainte de dose de 0,3 mSv, choisie par Carlier, est souvent retenue pour les personnes du public, non considérées comme participant volontairement et à titre privé au soutien et au réconfort des patients. Cette contrainte définie pour une source unique vise à garantir le respect de la limite d'exposition en cas d'exposition à plusieurs sources d'exposition.

Les durées obtenues dans le tableau 11 ci-avant sont légèrement supérieures à celles publiées par Carlier [70], mais correspondent aux résultats obtenus par calcul avec les formules et hypothèses présentées dans son article (de même que les valeurs de dose non présentées ici).

Tableau 12 : Doses reçues sans restriction des contacts (en mSv) recalculées à partir des hypothèses de Levart [73] pour les traitements au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE : valeurs minimales et maximales des calculs réalisés pour les 2 courbes extrêmes d'excrétion et pour les valeurs extrêmes du débit de dose mesuré à 1 m du patient.

Décroissance bi-exponentielle suivant les courbes de rétention de Levart pour les patients présentant les excréctions la plus rapide et la plus lente Débits de dose à 1 m dans la gamme 4-15 μSv/h pour les patients hospitalisés (18,1 h après administration) et 5-25 μSv/h pour les patients ambulatoires (5,2 h après administration) Facteur k_d de 22 à 0,1 m Scénarios de Barrington présentés dans le tableau 7 ci-avant		
Catégorie de personnes exposées	Patients hospitalisés	Patients ambulatoires
Conjoint	2,8 - 14,6	2,0 - 19,6
Enfant 0-<2 ans	3,0 - 15,4	2,1 - 20,7
Enfant 2-<5 ans	1,5 - 7,8	1,1 - 10,6
Enfant 5-<11 ans	0,8 - 3,9	0,6 - 5,4
Collègue	0,1 - 0,6	0,1 - 0,9

Tableau 13 : Durées de restriction des contacts (en jours) recalculées à partir des hypothèses de Levart [73] pour les traitements au ^{177}Lu -DOTATATE : valeurs minimales et maximales des calculs réalisés pour les 2 courbes extrêmes d'excrétion et pour les valeurs extrêmes de débit de dose mesuré à 1 m du patient.

<p>Décroissance bi-exponentielle suivant les courbes de rétention de Levart pour les patients présentant les excrétions la plus rapide et la plus lente Débits de dose à 1 m dans la gamme 4-15 $\mu\text{Sv/h}$ pour les patients hospitalisés (18,1 h après administration) et 5-25 $\mu\text{Sv/h}$ pour les patients ambulatoires (5,2 h après administration) Facteur k_d de 22 à 0,1 m Scénarios de Barrington présentés dans le tableau 7 ci-avant Résultats arrondis à la valeur entière supérieure</p>			
Catégorie de personnes exposées	Contrainte de dose (mSv)	Patients hospitalisés	Patients ambulatoires
Conjoint	1	5 - 16	3 - 17
Enfant 0-<2 ans	1	5 - 16	3 - 18
Enfant 2-<5 ans	1	2 - 12	1 - 14
Enfant 5-<11 ans	1	0 - 8	0 - 10
Collègue	0,3*	0 - 5	0 - 6

* la valeur de contrainte de dose de 0,3 mSv, choisie par Levart, est souvent retenue pour les personnes du public, non considérées comme participant volontairement et à titre privé au soutien et au réconfort des patients. Cette contrainte définie pour une source unique vise à garantir le respect de la limite d'exposition en cas d'exposition à plusieurs sources d'exposition.

Il est à noter que Levart [73] a réalisé des calculs individuels pour chacun de ses patients en prenant en compte, pour chacun, ses mesures de débit de dose et sa biocinétique propre. Toutefois, l'article ne fournit que les valeurs moyennes, minimales et maximales, que ce soit pour les paramètres utilisés pour les calculs (débits de dose, données biocinétiques) ou pour les résultats (doses et durées de restriction de contacts). Les présents calculs ont été réalisés en utilisant les paramètres d'entrée extrêmes et les résultats sont présentés sous forme d'intervalles pour être comparés à ceux de Levart [73].

Les durées de restrictions obtenues sont proches de celles de Levart [73], avec des écarts pouvant atteindre 2 j au maximum. Les doses sans restriction de contact obtenues par les présents calculs apparaissent un peu plus faibles. Compte tenu des données disponibles dans l'article, il n'est pas possible de réaliser une comparaison de calculs effectués avec des paramètres rigoureusement identiques et seul l'ordre de grandeur peut être comparé. Notamment, les présents calculs ont été réalisés en prenant en compte un facteur k_d unique alors que Levart [73] a utilisé les débits de dose à 0,1 et 1 m mesurés patient par patient.

3.3.3. Impact des différents paramètres de calcul sur les résultats

La biocinétique et les distances de contact entre le patient et ses proches peuvent faire varier fortement le résultat des calculs, car l'évolution de la rétention d'activité dans le patient peut être modélisée par une loi de décroissance à un ou plusieurs termes exponentiels et le débit de dose varie drastiquement à courte distance voire avec la hauteur de mesure. La durée des contacts influe dans une moindre mesure sur les doses calculées (variation proportionnelle si la décroissance pendant la durée de contact est négligée).

Les paramètres biocinétiques

Les paramètres biocinétiques influent directement sur la vitesse de décroissance du débit de dose. Un calcul des durées de restriction des contacts pour les enfants de 0 à 2 ans dans le cas du cancer de la thyroïde a été réalisé en considérant plusieurs biocinétiques publiées. Les résultats, présentés dans le tableau 14 ci-après, montrent

que les doses, et surtout les durées de restriction des contacts, peuvent énormément varier suivant les paramètres retenus. Dans le cas étudié, le choix des paramètres biocinétiques conduit à une variation de la durée de restriction des contacts de un jour à presque un mois.

Tableau 14 : Variation des doses (mSv) et des durées de restriction des contacts (j) estimées en fonction des paramètres biocinétiques retenus. Cas du traitement d'un patient traité pour un cancer de la thyroïde en contact avec un enfant de 0 à 2 ans.

Scénario : enfant 0-2 ans, 9 h à 0,1 m (Carlier [70])			
Contrainte de dose : 1 mSv			
Sortie du patient : 48 heures après administration de l' ¹³¹ I			
Débit de dose à 1 m au moment de la sortie : 20 µSv/h à 1 m			
Calcul de k_d suivant le modèle en 1/d			
Durées arrondies à la valeur entière supérieure			
Paramètres biocinétiques : périodes effectives et fractions	Référence	Dose sans restriction de contact (mSv)	Durée de restriction de contact (j)
16 h (100%)	Carlier [70]	2,3	1
12,8 h (98%) 47,6 h (2%)	Liu [82] (périodes moyennes)	2,4	1
15,7 h (98%) 120,3 h (2%)	Liu [82] (95 ^e centiles)	3,6	4
7,7 h (95 %) 175,2 h (5 %)	US NRC [59]	15,3	29

Les distances de contact

Les doses liées aux contacts à courte distance sont prépondérantes dans la dose totale reçue par la personne exposée. A titre d'exemple, la figure 6 ci-après montre l'impact des distances retenues dans les scénarios et de la méthode utilisée pour estimer le débit de dose à différentes distances à partir d'une unique mesure de débit de dose. Le cas considéré est celui du conjoint d'un patient traité par microsphères d'¹⁶⁶Ho (exposé la nuit pendant 8h à courte distance et le jour pendant 6h à 1 m). Les doses susceptibles d'être reçues par le conjoint sont calculées en faisant varier :

- la distance entre conjoints dormant ensemble pendant la nuit : 0,1 m (Barrington [64]) ou 0,3 m (Carlier [70]) ;
- la méthode pour calculer le débit de dose à 0,1 et 0,3 m à partir de la mesure à 1 m :
 - relation en 1/d (Carlier) ou en 1/d² (Gardin [69]) ;
 - point d'origine des distances : source à la peau du patient ou source à 0,1 m à l'intérieur du patient (Liu [82]).

La figure 6 ci-après met en évidence, outre la prépondérance de la dose reçue à courte distance pendant la nuit (8 h à 0,1 ou 0,3 m) par rapport la dose à distance pendant la journée (6 h à 1 m), l'impact :

- de la méthode retenue pour extrapoler le débit de dose mesuré à 1 m à une distance plus courte : dose divisée par 9,4 en passant du modèle 1/d² au modèle 1/d (contact à 0,1 m, source située au niveau de la peau du patient) ;
- du choix des distances dans les scénarios : dose divisée par 8,5 en passant d'une distance de 0,1 à 0,3 m (modèle 1/d², source située au niveau la peau du patient) ;

- du choix de l'origine des distances : dose divisée par 3,2 en passant d'une position de la source à la peau du patient à une position au centre du patient (à 0,1 m de profondeur sous la peau du patient (modèle 1/d², contact à 0,1 m).

Les valeurs extrêmes des doses calculées (1,1 et 31,5 mSv) correspondent à des durées de restriction des contacts de 0 (pas de restriction) à 4 jours respectivement, pour un patient ayant eu un traitement pas microsphères d'¹⁶⁶Ho et sortant avec un débit de dose de 20 µSv/h à 1 m.

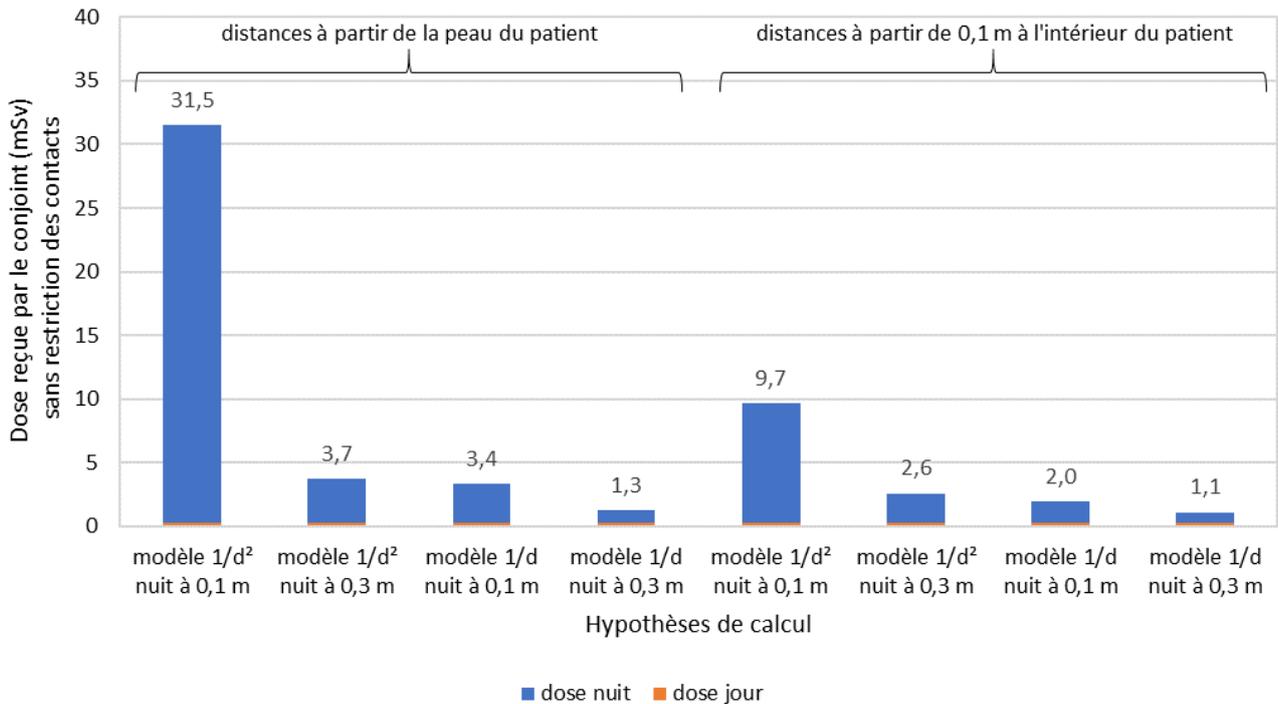


Figure 6 : Influence de la distance (valeur, origine, méthode) sur l'estimation de la dose reçue par le conjoint d'un patient traité par microsphères d'¹⁶⁶Ho (pour un débit de dose de 20 µSv/h à 1 m à la sortie de l'hôpital du patient). Les valeurs indiquées correspondent aux doses totales. La dose reçue pendant la journée (contact à 1 m) ne varie pas (0,24 mSv)

Dans le cas du ¹⁷⁷Lu, avec le scénario de Barrington [64] pour le conjoint (8 h à 0,1 m et 6 h à 1 m) et le facteur k_d pour la distance 0,1 m issue de Levart [73] ($k_d = 22$), l'exposition nocturne à courte distance (partage du même lit) constitue plus de 95% de l'exposition totale. Ainsi une modification de la distance retenue dans le scénario entraîne une forte variation de la dose calculée.

3.4. Estimations des doses reçues par l'entourage du patient et des durées de restriction : application au ¹⁷⁷Lu et l'¹⁶⁶Ho

La méthode de calcul proposée a été appliquée aux cas des traitements au ¹⁷⁷Lu (DOTATATE, PSMA) et à l'¹⁶⁶Ho (microsphères). Etant donné l'impact des différentes hypothèses de calcul développées dans le paragraphe 3.3.3. ci-avant, les résultats présentés visent à donner des ordres de grandeurs des doses et des durées de restrictions des contacts.

3.4.1. Cas des traitements au ^{177}Lu

Comme indiqué au paragraphe 3.2.4, il faut tenir compte, dans le cas du lutétium, du fait que les patients recevront plusieurs injections. L'AMM du Lutathera¹¹ prévoit quatre injections espacées de huit semaines. S'agissant du PSMA, l'essai clinique VISION [95] (phase 3) prévoyait quatre injections espacées de six semaines, auxquelles pouvaient s'ajouter deux injections supplémentaires. Pour tenir compte d'une répétition prévisible des expositions de l'entourage sur une durée de moins de 12 mois, les contraintes et limites de dose devraient être divisées par quatre (soit 0,75 mSv pour les adultes et 0,25 mSv pour les enfants), voire six (soit respectivement 0,5 et 0,17 mSv).

En prenant les données biocinétiques de la rétention corps entier retenues pour le ^{177}Lu (point A.2.5.4 du rapport IRSN N° 2021-00083 [1]), les doses reçues par l'entourage sans restriction des contacts avec le patient ont été calculées et sont synthétisées dans le tableau 15 ci-après (calcul pour une sortie de l'hôpital 6 h après injection). Les valeurs de débit de dose à 1 m du patient à sa sortie de l'hôpital ont été choisies pour couvrir la plage des valeurs mesurées par Levart [73] .

Ne disposant pas de valeurs de débit de dose ou de facteur k_d à 0,3 m du patient, le scénario de Barrington [64] a été appliqué pour le conjoint, qui retient une distance de 0,1 m entre les conjoints partageant le même lit. En prenant en compte une distance plus grande (0,3 m retenue par Carlier [70] par exemple), les doses et durées de restrictions seraient réduites.

Tableau 15 : Estimation des doses reçues (mSv) par l'entourage des patients si aucune restriction n'est appliquée, pour une sortie de l'hôpital 6 h après une injection de ^{177}Lu .

Décroissance bi-exponentielle suivant la relation $(t) = 0,51 \exp(-0,09t) + 0,49 \exp(-0,01t)$									
Sortie du patient 6 h après injection									
Facteur k_d de 22 à 0,1 m									
Scénarios de Barrington présentés dans le tableau 7 ci-avant									
Catégorie de personnes exposées	Débit de dose à 1 m du patient à sa sortie de l'hôpital ($\mu\text{Sv/h}$)								
	30	20	15	10	5	4	3	2	1
Conjoint	16,7	11,1	8,3	5,6	2,8	2,2	1,7	1,1	0,6
Enfant 0-<2 ans	17,5	11,7	8,8	5,8	2,9	2,3	1,8	1,2	0,6
Enfant 2-<5 ans	9,1	6,1	4,5	3,0	1,5	1,2	0,9	0,6	0,3
Enfant 5-<11 ans	4,6	3,1	2,3	1,5	0,8	0,6	0,5	0,3	0,2

Les durées de restriction des contacts nécessaires pour respecter les contraintes de dose dans l'hypothèse de quatre injections sont présentées dans le tableau 16 ci-après. Pour un traitement à six injections, les durées de restrictions sont allongées de 1,5 à 2 jours.

¹¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_fr.pdf

Tableau 16 : Estimation des durées de restriction des contacts (en jours) pour une sortie de l'hôpital 6 h après une injection de ^{177}Lu dans le cas d'un traitement à 4 injections. Les valeurs de débit de dose ont été choisies pour couvrir la plage des valeurs mesurées par Levart [73].

Décroissance bi-exponentielle suivant la relation $(t) = 0,51 \exp(-0,09t) + 0,49 \exp(-0,01t)$										
Sortie du patient 6 h après injection										
Facteur k_d de 22 à 0,1 m										
Scénarios de Barrington présentés dans le tableau 7 ci-avant										
Résultats arrondis à la valeur entière supérieure										
Catégorie de personnes exposées	CD (mSv)	Débit de dose à 1 m du patient à sa sortie de l'hôpital ($\mu\text{Sv/h}$)								
		30	20	15	10	5	4	3	2	1
Conjoint	0,75	13	11	10	8	6	5	3	2	0
Enfant 0-<2 ans	0,25	18	16	15	13	10	9	8	6	4
Enfant 2-<5 ans	0,25	15	13	12	10	7	7	5	4	1
Enfant 5-<11 ans	0,25	12	10	9	8	5	4	3	1	0

Le moment auquel la mesure de débit de dose est réalisée influe sur les doses et les durées de restriction calculées. En effet, un débit de dose décroissant plus lentement au cours du temps (patient qui élimine moins vite le MRP) entraîne une exposition plus élevée des proches et nécessite une durée de restriction plus longue. Ainsi, pour un patient sortant de l'hôpital 24 h après administration avec un débit de dose de $5 \mu\text{Sv/h}$ à 1 m, une durée de restriction de 7 jours est calculée, contre 6 jours pour une sortie avec le même débit de dose à 6 h après l'injection.

3.4.2. Cas des traitements par microsphères d' ^{166}Ho

S'agissant d'un traitement de radioembolisation par microsphères d' ^{166}Ho , il est considéré que l'activité du patient et le débit de dose autour de lui décroissent par la seule désintégration radioactive (période de 26,8 heures), sans aucune élimination biologique. Les données présentées dans le rapport IRSN n°2021-00083 [1] (§A.2.7.6) montrent en effet que l'élimination par excrétion est négligeable (de l'ordre de 0,002 % de l'activité administrée). Les scénarios utilisés pour les calculs sont ceux de Carlier [70]. Les débits de dose à 1 m du patient retenus pour les calculs ont été choisis pour couvrir de façon large la gamme des débits de dose mesurés par Prince [96].

Comme l'activité est très localisée dans le foie du patient, le modèle de source point ($1/d^2$) a été utilisé. Il convient de noter qu'étant le modèle le plus pénalisant pour estimer le débit de dose à de courtes distances à partir d'une mesure réalisée à une distance plus lointaine, il surestime les doses reçues lors des contacts à 0,1 et 0,3 m. Des résultats de mesure de débit de dose à plusieurs distances des patients permettraient d'affiner ces calculs. Les doses calculées sont présentées dans le tableau 17 ci-après.

Tableau 17 : Estimation des doses reçues (mSv) par l'entourage d'un patient si aucune restriction de contact n'est appliquée pour les traitements par microsphères d'¹⁶⁶Ho.

Décroissance mono-exponentielle suivant la période physique (26,8 h) Calcul de k_d suivant le modèle source point ($1/d^2$) Scénarios de Carlier présentés dans le tableau 7 ci-avant								
Catégorie de personnes exposées	Débit de dose à 1 m du patient à sa sortie de l'hôpital ($\mu\text{Sv/h}$)							
	60	40	20	10	5	2	1	0,5
Conjoint	11,1	7,4	3,7	1,9	0,9	0,4	0,2	0,1
Enfant 0-<2 ans	104,2	69,5	34,7	17,4	8,7	3,5	1,7	0,9
Enfant 2-<5 ans	50,2	33,5	16,7	8,4	4,2	1,7	0,8	0,4
Enfant 5-<11 ans	25,8	17,2	8,6	4,3	2,1	0,9	0,4	0,2

Les durées de restriction des contacts avec l'entourage calculées sont présentées dans le tableau 18 ci-après. Au maximum, pour les débits de dose les plus élevés, les conjoints devraient faire lit à part pendant trois nuits et les contacts avec les enfants devraient être évités pendant une semaine environ.

Il convient de noter que les doses et durées de restriction de contacts, similaires entre le conjoint et l'enfant en bas âge pour le ¹⁷⁷Lu, sont ici très différentes. Ceci s'explique par la distance de contact entre conjoints, 0,1 m pour le ¹⁷⁷Lu (faute de données à 0,3 m) et 0,3 m pour l'¹⁶⁶Ho retenue par Carlier et Zanzonico [68] probablement plus représentative de la réalité.

Tableau 18 : Estimation des durées de restriction des contacts (en jours) pour les traitements par microsphères d'¹⁶⁶Ho.

Décroissance mono-exponentielle suivant la période physique (26,8 h) Calcul de k_d suivant le modèle source point ($1/d^2$) Scénarios de Carlier présentés dans le tableau 7 ci-avant Résultats arrondis à la valeur entière supérieure									
Catégorie de personnes exposées	CD (mSv)	Débit de dose à 1 m du patient à sa sortie de l'hôpital ($\mu\text{Sv/h}$)							
		60	40	20	10	5	2	1	0,5
Conjoint	3	3	2	1	0	0	0	0	0
Enfant 0-<2 ans	1	8	7	6	5	4	3	1	0
Enfant 2-<5 ans	1	7	6	5	4	3	1	0	0
Enfant 5-<11 ans	1	6	5	4	3	2	0	0	0

Le calcul des doses susceptibles d'être reçues par le personnel soignant amené à prendre en charge un patient après sa sortie de l'hôpital sont présentés dans le tableau 19 ci-après. Dans le cas des patients les moins autonomes, les niveaux de dose peuvent être élevés, mais l'effet des courtes distances inhérent au modèle conduit à surestimer les doses. Le fait de disposer de mesures du débit de dose à courte distance des patients permettrait d'affiner ces calculs. En outre, les patients qui ne sont pas autonomes ne sont généralement pas traités par RIV, afin d'éviter l'exposition des personnes (famille ou travailleurs) qui les aident au quotidien et qui ne peuvent pas restreindre leurs contacts avec eux.

Tableau 19 : Estimation des doses reçues pour du personnel soignant (mSv) en l'absence de restriction de contact pour les traitements par microsphères d'¹⁶⁶Ho.

Décroissance mono-exponentielle suivant la période physique (26,8 h) Calcul de k_d suivant le modèle source point (1/d ²) Scénarios de Barrington présentés dans le tableau 8 ci-avant								
Niveau d'autonomie du patient	Débit de dose à 1 m du patient à sa sortie de l'hôpital (μSv/h)							
	60	40	20	10	5	2	1	0,5
A-Confiné au lit ou en fauteuil, non autonome	15,4	10,2	5,1	2,6	1,3	0,5	0,3	0,1
B-Confiné au lit ou en fauteuil, peu autonome	4,4	3,0	1,5	0,7	0,4	0,2	< 0,1	< 0,1
C-Confiné au lit ou en fauteuil, autonome	1,6	1,0	0,5	0,3	0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
D-Semi valide	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
E-Totalement valide	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1

3.5. Synthèse et propositions

3.5.1. Méthode de calcul proposée et impact des hypothèses retenues

La méthode de calcul proposée par l'IRSN vise à estimer les doses susceptibles d'être reçues par l'entourage des patients de RIV et les durées de restriction des contacts. Une sortie de l'hôpital assez rapidement après administration du MRP (à partir de 6 h) étant possible, selon la lettre circulaire ASN du 12 juin 2020, pour les traitements au ¹⁷⁷Lu, la méthode de calcul repose sur une décroissance bi-exponentielle du débit de dose autour du patient pour tenir en compte des deux composantes de l'élimination (rapide et lente).

Cette méthode est une déclinaison de la méthode proposée par Carlier pour une décroissance mono-exponentielle, qui a été retenue par le groupe de travail Radioprotection de la SFMN au début de ses travaux sur les consignes à délivrer au patient.

L'étude réalisée dans ce chapitre souligne également l'impact de différents paramètres de calcul sur les résultats : scénarios d'exposition, biocinétique du MRP, prise en compte des distances.

3.5.2. Résultats

Des durées de restrictions ont été calculées pour les traitements au ¹⁷⁷Lu (DOTATATE ou PSMA) et à l'¹⁶⁶Ho (microsphères) à partir des données disponibles et selon les méthodes et hypothèses de calcul présentées précédemment. Les valeurs obtenues donnent des ordres de grandeur de ces durées. Ces estimations nécessitent d'être affinées, avec le concours des professionnels de la médecine nucléaire, car de fortes variations dans les résultats peuvent être induites par le choix des paramètres d'entrée retenus.

Pour les traitements au ¹⁷⁷Lu, les durées de restriction de contacts estimées atteignent de l'ordre d'une dizaine de jours pour le conjoint si le patient sort de l'hôpital avec un débit de dose à 1 m autour de 10 à 15 μSv/h, et atteint une quinzaine de jours pour les jeunes enfants. Ces calculs prennent en compte une contrainte de dose de 3 mSv (proches adultes) ou 1 mSv (proches enfants) pour la totalité du traitement (avec une hypothèse de quatre injections), ce qui conduit à allonger les durées par rapport à des estimations à partir des mêmes valeurs de contraintes appliquées à une injection.

Pour les traitements par microsphères d'¹⁶⁶Ho, les durées de restriction de contact estimées sont de l'ordre de la semaine pour les enfants, et de quelques jours pour les adultes. Ces estimations nécessitent d'être affinées, les données sur les débits de dose autour des patients restant très limitées.

3.5.3. Discussion

1. Implication des professionnels de la médecine nucléaire

Pour estimer les doses susceptibles d'être reçues par l'entourage des patients de médecine nucléaire et les durées de restriction des contacts, des choix ont été faits en ce qui concerne les scénarios d'expositions (durées, distances). Toutefois, les professionnels (médecins nucléaires, physiciens médicaux, radiopharmaciens) n'ayant pas été impliqués pour la réalisation de l'étude, il apparaîtrait utile de les consulter pour confirmer les choix de paramètres à retenir, notamment lorsque que le GT RP de la SFMN, actuellement à l'arrêt, sera réactivé. Par ailleurs, les travaux actuellement en cours menés par l'EURADOS et l'EANM (cf. § 3.2.2.) pourraient fournir des données utiles pour estimer les doses reçues par l'entourage des patients et déterminer des durées de restriction des contacts. Enfin, lors des Journées scientifiques de la SFPM en juin 2021, un système permettant de déterminer des durées de restriction de contact entre le patient et son entourage, développé par un service de médecine nucléaire et un industriel a été présenté [97]. Un détecteur placé au-dessus du lit du patient suit l'évolution de l'activité du patient pendant son hospitalisation afin de déterminer ses paramètres biocinétiques propres, utilisés ensuite par un logiciel pour calculer des durées de restriction des contacts avec son entourage.

2. Consignes aux patients en sortie d'hôpital

Options envisageables concernant l'évaluation des durées de restrictions de contact

Les scénarios d'exposition utilisés dans les publications, même celles les plus récentes, sont globalement issus d'une seule et même publication [64] et pourraient être rediscutés.

De façon pratique, dans l'objectif de délivrer des consignes aux patients à leur sortie de l'hôpital, deux possibilités pourraient être envisagées :

- utiliser des tables pré-calculées pour des scénarios d'exposition standards et pour différentes valeurs de débit de dose à la sortie du patient de l'hôpital, par radionucléide, sur le modèle de celles déjà publiées pour I^{131} (dans des recommandations et des articles). Cela suppose de fixer une méthode pour extrapoler le débit de dose à la distance de référence aux autres distances de contact des scénarios ;
- réaliser des calculs personnalisés tenant compte des débits de dose propres à chaque patient et le cas échéant de conditions de vie différant des scénarios standards. Toutefois, pour cela, il serait nécessaire que les hôpitaux disposent d'un outil de calcul.

Prise en compte des distances entre le patient et son entourage

La réalisation d'une mesure unique de débit de dose (généralement à 1 m de distance et 1 m de hauteur du patient) à la sortie de l'hôpital n'est pas suffisante pour rendre compte correctement des variations du débit en fonction de la distance entre le patient et son entourage, et en fonction de la hauteur de la mesure.

S'agissant de la distance, il a été montré que l'extrapolation du débit de dose à de courtes distances conduit à de fortes variations des doses et des durées de restriction calculées selon le choix de la méthode utilisée (par exemple, un facteur 10 entre les modèles point ($1/d^2$) et ligne infinie ($1/d$) pour une distance patient-entourage de 0,1 m).

Afin de ne pas avoir à réaliser d'extrapolation, la réalisation de mesures à toutes les distances retenues dans les scénarios d'exposition (généralement 2, parfois 3) et à différentes hauteurs (2 ou 3 points seraient probablement suffisants) permettraient d'estimer au mieux les doses à l'entourage et les durées de restriction associées. Les valeurs maximales mesurées à chaque distance d'intérêt seraient ainsi directement utilisées dans les calculs.

Consignes à délivrer

Il est à noter que des mesures d'exposition de proches par le biais du port de dosimètres individuels ont montré que la mise en œuvre d'activités considérées comme faibles, dans le cadre de traitements ambulatoires de l'hyperthyroïdie, peut conduire à des expositions significatives si des consignes de radioprotection ne sont pas appliquées. Il est donc nécessaire que les expositions potentielles soient estimées pour définir les consignes à délivrer aux patients et les sensibiliser à leur bonne application.

3. Travaux complémentaires à conduire

Biocinétique des MRP

Les paramètres biocinétiques (périodes effectives, fractions des composantes à décroissance rapide et lente dans les modèles bi-exponentiels) apparaissent difficiles à déterminer, du fait de variations importantes entre les patients, comme le montrent les articles publiés à l'issue des essais cliniques. Même pour l'¹³¹I, des différences notables apparaissent encore entre les auteurs.

Des études sur les patients traités en routine pourraient permettre de compléter les données publiées. Il y aurait notamment intérêt à disposer de données à des temps longs pour mieux estimer les périodes effectives de décroissance lente, et pouvoir « personnaliser » les paramètres biocinétiques. Cela permettrait ainsi de réduire les incertitudes associées au calcul des durées de restriction de contact et d'adapter ces durées au mieux pour chaque patient. Cette personnalisation semble toutefois difficile à réaliser en pratique en cas de courtes durées de séjour qui ne permettent d'étudier que le tout début de l'excrétion du MRP.

Contamination

Les données sur la contamination des proches sont rares et portent essentiellement sur l'¹³¹I. Des études devraient être conduites pour mieux évaluer ces éventuelles contaminations et la durée pendant laquelle un risque existe pour l'entourage. Ces données permettraient de donner au patient une durée pendant laquelle des précautions destinées à limiter les contaminations doivent être appliquées. Cette problématique se pose tout particulièrement pour les radionucléides émetteurs alpha, pour lesquels le risque d'exposition externe ne justifie en général pas de dispositions de restriction des contacts, mais qui présentent une forte radiotoxicité en cas d'incorporation.

CONCLUSION

Le présent rapport répond au troisième alinéa de la lettre de l'ASN demandant une expertise sur l'utilisation des nouveaux radionucléides en médecine nucléaire. Il concerne les mesures de radioprotection des patients (planification individuelle du traitement), et de leur entourage.

Le premier chapitre montre que plusieurs sujets nécessitent encore des travaux complémentaires sur la planification individuelle de traitement afin d'améliorer la radioprotection des patients dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique en médecine nucléaire. L'IRSN émet ainsi plusieurs propositions, notamment d'inciter à ce que les essais cliniques concernant de nouveaux MRP comprennent un volet dosimétrique afin d'avoir une meilleure connaissance de la relation entre dose absorbée, efficacité clinique et effets secondaires.

Le deuxième chapitre présente le potentiel et les limites des logiciels de calcul de dose en radiothérapie interne vectorisée à des fins de planification de traitement dont l'utilisation est à encourager pour optimiser les doses délivrées aux patients et donc la radioprotection de ces derniers.

Le dernier chapitre propose une méthode d'estimation des doses reçues par l'entourage du patient après une radiothérapie interne vectorisée, à partir de ce qui a déjà été établi dans la littérature, et l'applique aux cas de ^{177}Lu et ^{166}Ho . Des recommandations sont proposées par l'IRSN, notamment de réaliser dans les services de médecine nucléaire des mesures de débit de dose à différentes hauteurs et distances du patient avant sa sortie de l'hôpital, pour permettre une meilleure estimation des doses reçues par l'entourage.

Le dernier alinéa de la lettre de l'ASN précitée (point n°4), relatif à la radioprotection des travailleurs dans les établissements de santé et de ceux exerçant en dehors des établissements de santé (gestion des dépouilles radioactives et des effluents), fera l'objet de rapports ultérieurs.

REMERCIEMENTS

L'IRSN tient à remercier l'ensemble des personnes ayant accepté de partager leurs savoirs et leurs expériences au cours d'échanges particulièrement enrichissants :

M. Arnaud DIEUDONNE, physicien médical à l'APHP

M. Michael LASSMANN, physicien médical en Allemagne et également Scientific Liaison Officer de la société européenne de médecine nucléaire EANM

Mme Nadia OCTAVE, physicienne médicale au Centre régional intégré de cancérologie, Canada

M. Donald L. MILLER, médecin-chef de la santé radiologique à la FDA, Etats-Unis

Mme Katie TAPP, physicienne médicale à la NRC, Etats-Unis

Mme Lisa DIMMICK et M. Vincent HOLAHAN de la NRC, Etats-Unis

La Société française de médecine nucléaire (SFMN) notamment son président, M. Florent CACHIN

M. Frédéric COURBON, médecin nucléaire à l'IUCT Oncopole, Toulouse

Mme Marleen VANDECAPELLE, coordinatrice de thème médecine nucléaire à l'AFCN, Belgique

Mme Ritva BLY et M. Sampsa KAIJALUOTO du STUK, Finlande / Work Package Nuclear Medicine, HERCA

L'ensemble des personnes du groupe de travail WG MA du réseau HERCA et notamment les personnes participant au work package nuclear medicine.

GLOSSAIRE

ADN : acide désoxyribonucléique

AFCN : Agence fédérale de contrôle nucléaire

AHASA : as high as safely attainable

AIEA/IAEA : Agence internationale de l'énergie atomique/ International Atomic Energy Agency

ALARA : As Low As Reasonably Achievable

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASCO : American Society of Clinical Oncology (Société américaine d'oncologie clinique)

ASN : Autorité de sûreté nucléaire

BED : Biological Effective Dose (Dose efficace biologique)

CCSN : Commission canadienne de sûreté nucléaire

CIPR/ICRP : Commission internationale de protection radiologique/International Commission on Radiological Protection

DGOS : Direction générale de l'offre de soins

DICOM : digital imaging and communications in medicine

DMIA : dispositif médical implantable actif

EANM : European Association of Nuclear Medicine (Association européenne de médecine nucléaire)

EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)

EPAR : European public assessment report (rapport européen public d'évaluation)

ETP : équivalent temps plein

EURADOS: European Radiation Dosimetry Group

FDA : U.S. Food and Drug Administration

FDG : fluorodéoxyglucose

GPU : graphics processing unit

GT RP : groupe de travail Radioprotection (de la SFMN)

HAS : Haute Autorité de santé

HDV : histogramme dose-volume

HERCA : Heads of the European radiological protection competent authorities (réseau des autorités européennes de radioprotection)

ICRU : International Commission on Radiation Units and Measurements (Commission internationale des unités et mesures radiologiques)

IRM : imagerie à résonance magnétique

IRSN : Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

MIRD : Medical Internal Radiation Dose

MRP : médicament radiopharmaceutique

NCI : National Cancer Institute

NRC : Nuclear Regulatory Commission (Commission de réglementation nucléaire des États-Unis)
NTCP : Normal Tissue Complication Probability (probabilité de complications des tissus sains)
OAR : Organ At Risk (organe à risque)
PET-CT : Positron Emission Tomography – Computed Tomography (tomographie d'émission de positons – scanner)
PLLA ou PLA : poly(-L)-lactic acid (acide poly lactique)
PSMA : prostate-specific membrane antigen
RCP : résumé des caractéristiques du produit
RIV : radiothérapie interne vectorisée
SFMN : Société française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire
SFPM : Société française de physique médicale
SIRT : Selective Internal Radiation Therapy (radiothérapie interne sélective)
SNMMI : Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (Association américaine de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire)
SoFRa : Société française de radiopharmacie
SPECT-CT : single photon emission computed tomography – Computed Tomography (tomographie d'émission mono-photonique – scanner)
SUV : standardized uptake value
TCP : Tumor Control Probability (probabilité de contrôle tumoral)
TEMP : tomographie d'émission mono-photonique
TEP : tomographie d'émission de positons
TEP/TDM : tomographie d'émission de positons/tomodensitométrie
TMD : toxicité modifiant la dose
TNE : tumeurs neuroendocrines
VSL : véhicule sanitaire léger

REFERENCES

- [1] Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, « Nouveaux radionucléides en médecine nucléaire - Première partie : étude bibliographique des nouveaux radionucléides et perspectives d'utilisation clinique en France - Rapport IRSN n° 2021-00083 », févr. 2021.
- [2] American Society of Clinical Oncology, « Targeted Radiotherapy Offers New Treatment Option for Patients Previously Treated for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer », juin 03, 2021, <https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/targeted-radiotherapy-offers-new-treatment-option-patients>.
- [3] Autorité de sûreté nucléaire, « Lettre CODEP-DIS-2020-013841 - Demande d'expertise concernant l'utilisation de nouveaux radionucléides en médecine nucléaire pour des actes à visée diagnostique, théranostique ou thérapeutique. », avr. 21, 2020.
- [4] R. Bly, « Radiation Safety of Current European Practices of Therapeutic Nuclear Medicine: Survey Results from 20 HERCA Countries », déc. 22, 2020. <https://www.researchsquare.com>.
- [5] C. Chiesa *et al.*, « The conflict between treatment optimization and registration of radiopharmaceuticals with fixed activity posology in oncological nuclear medicine therapy », *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 44, n° 11, p. 1783-1786, 2017, doi: 10.1007/s00259-017-3707-3.
- [6] Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM) et Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN), « Terapia medico nucleare: Ottimizzazione su base dosimetrica ai sensi della direttiva Europea 2013/59/EURATOM ; Documento di consensus intersocietario a cura dell'Associazione Italiana di Fisica Medica e Associazione Italiana di Medicina Nucleare », 2020. <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1747065.pdf>.
- [7] M. Konijnenberg *et al.*, « EANM position paper on article 56 of the Council Directive 2013/59/Euratom (basic safety standards) for nuclear medicine therapy », *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 48, n° 1, p. 67-72, janv. 2021, doi: 10.1007/s00259-020-05038-9.
- [8] International Commission on Radiation Units and Measurements, « ICRU Report 91 : Prescribing, Recording, and Reporting of Stereotactic Treatments with Small Photon Beams », déc. 2014. <https://www.icru.org/report/icru-report-91-prescribing-recording-and-reporting-of-stereotactic-treatments-with-small-photon-beams-2/>.
- [9] F. Giammarile, K. Muylle, R. Delgado Bolton, J. Kunikowska, U. Haberkorn, et W. Oyen, « Dosimetry in clinical radionuclide therapy: the devil is in the detail », *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 44, n° 12, p. 2137-2139, 2017, doi: 10.1007/s00259-017-3820-3.
- [10] G. D. Flux *et al.*, « From fixed activities to personalized treatments in radionuclide therapy: lost in translation? », *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 45, n° 1, p. 152-154, janv. 2018, doi: 10.1007/s00259-017-3859-1.
- [11] European Commission, « New radioisotopes in use and associated challenges : EU Scientific Seminar November 2019 ; Radiation Protection N°194 », 2020. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/30e0db9d-3a96-11eb-b27b-01aa75ed71a1/language-en>.
- [12] E. Dolgin, « Drugmakers go nuclear, continuing push into radiopharmaceuticals », *Nature Biotechnology*, vol. 39, n° 6, Art. n° 6, juin 2021, doi: 10.1038/s41587-021-00954-z.
- [13] Autorité de sûreté nucléaire et Société française de physique médicale, « Recommandations ASN-SFPM : Besoins, conditions d'intervention et effectifs en physique médicale, en imagerie médicale », avr. 2013. <https://www.asn.fr/Reglementer/Guides-de-l-ASN/Recommandations-ASN-SFPM-sur-les-besoins-conditions-d-intervention-et-effectifs-en-physique-medicale-et-en-imagerie-medicale>.

- [14] IAEA, « Medical Physics Staffing Needs in Diagnostic Imaging and Radionuclide Therapy: An Activity Based Approach ; IAEA HUMAN HEALTH SERIES No. 15 », Vienna, Austria, 2018. . https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/PUB1797_web.pdf.
- [15] IAEA, « Roles and Responsibilities, and Education and Training Requirements for Clinically Qualified Medical Physicists ; IAEA HUMAN HEALTH SERIES No. 25 », Vienna, Austria, 2013. . https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1610_web.pdf.
- [16] K. Sjögreen Gleisner *et al.*, « Variations in the practice of molecular radiotherapy and implementation of dosimetry: results from a European survey », *EJNMMI Physics*, vol. 4, n° 1, p. 28, déc. 2017, doi: 10.1186/s40658-017-0193-4.
- [17] A. Aerts *et al.*, « EANM position paper on the role of radiobiology in nuclear medicine », *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, avr. 2021, doi: 10.1007/s00259-021-05345-9.
- [18] M. Bardiès et J. I. Gear, « Scientific Developments in Imaging and Dosimetry for Molecular Radiotherapy », *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, vol. 33, n° 2, p. 117-124, févr. 2021, doi: 10.1016/j.clon.2020.11.005.
- [19] European Association of Nuclear Medicine, « Internal Dosimetry Task Force Report on: Treatment Planning For Molecular Radiotherapy: Potential And Prospects », 2017. . https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/documents/EANM_2017_iDTF-Report_online.pdf.
- [20] C. Stokke *et al.*, « Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy: a summary of the 2017 report from the Internal Dosimetry Task Force », *EJNMMI Phys*, vol. 4, n° 1, p. 27, nov. 2017, doi: 10.1186/s40658-017-0194-3.
- [21] R. Barone *et al.*, « Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship », *J Nucl Med*, vol. 46 Suppl 1, p. 99S-106S, janv. 2005.
- [22] B. W. Wessels *et al.*, « MIRd pamphlet No. 20: the effect of model assumptions on kidney dosimetry and response--implications for radionuclide therapy », *J Nucl Med*, vol. 49, n° 11, p. 1884-1899, nov. 2008, doi: 10.2967/jnumed.108.053173.
- [23] M. Cremonesi *et al.*, « Correlation of dose with toxicity and tumour response to 90Y- and 177Lu-PRRT provides the basis for optimization through individualized treatment planning », *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 45, n° 13, p. 2426-2441, déc. 2018, doi: 10.1007/s00259-018-4044-x.
- [24] C. Chiesa *et al.*, « Individualized dosimetry in the management of metastatic differentiated thyroid cancer », *Q J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 53, n° 5, p. 546-561, oct. 2009.
- [25] R. S. Benua, N. R. Cicale, M. Sonenberg, et R. W. Rawson, « The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer », *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, vol. 87, p. 171-182, janv. 1962.
- [26] C. Hindorf, G. Glatting, C. Chiesa, O. Lindén, et G. Flux, « EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry », *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 37, n° 6, p. 1238-1250, juin 2010, doi: 10.1007/s00259-010-1422-4.
- [27] L. Bodei *et al.*, « The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours », *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 40, n° 5, p. 800-816, mai 2013, doi: 10.1007/s00259-012-2330-6.
- [28] L. Strigari *et al.*, « The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy », *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 41, n° 10, p. 1976-1988, oct. 2014, doi: 10.1007/s00259-014-2824-5.

- [29] E. Ilan *et al.*, « Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE », *J Nucl Med*, vol. 56, n° 2, p. 177-182, févr. 2015, doi: 10.2967/jnumed.114.148437.
- [30] H. Levillain *et al.*, « ⁹⁰Y-PET/CT-based dosimetry after selective internal radiation therapy predicts outcome in patients with liver metastases from colorectal cancer », *EJNMMI Res*, vol. 8, n° 1, p. 60, juill. 2018, doi: 10.1186/s13550-018-0419-z.
- [31] H. Levillain *et al.*, « International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres », *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 48, n° 5, p. 1570-1584, 2021, doi: 10.1007/s00259-020-05163-5.
- [32] R. Salem *et al.*, « Clinical and dosimetric considerations for ⁹⁰Y: recommendations from an international multidisciplinary working group », *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 46, n° 8, p. 1695-1704, juill. 2019, doi: 10.1007/s00259-019-04340-5.
- [33] B. J. McParland, *Nuclear Medicine Radiation Dosimetry: Advanced Theoretical Principles*. London: Springer-Verlag, 2010.
- [34] J. Kurth, B. J. Krause, S. M. Schwarzenböck, L. Stegger, M. Schäfers, et K. Rahbar, « External radiation exposure, excretion, and effective half-life in ¹⁷⁷Lu-PSMA-targeted therapies », *EJNMMI Res*, vol. 8, n° 1, p. 32, avr. 2018, doi: 10.1186/s13550-018-0386-4.
- [35] C. Mair *et al.*, « Radiation exposure after ¹⁷⁷Lu-DOTATATE and ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy », *Ann Nucl Med*, vol. 32, n° 7, p. 499-502, août 2018, doi: 10.1007/s12149-018-1264-x.
- [36] L. Santoro *et al.*, « Clinical implementation of PLANET[®] Dose for dosimetric assessment after [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE: comparison with Dosimetry Toolkit[®] and OLINDA/EXM[®] V1.0 », *EJNMMI Res*, vol. 11, n° 1, p. 1, janv. 2021, doi: 10.1186/s13550-020-00737-8.
- [37] D. Kupitz *et al.*, « Software-assisted dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE for various imaging scenarios », *PLOS ONE*, vol. 12, n° 11, p. e0187570, nov. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0187570.
- [38] E. Mora-Ramirez *et al.*, « Comparison of commercial dosimetric software platforms in patients treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for peptide receptor radionuclide therapy », *Med Phys*, vol. 47, n° 9, p. 4602-4615, sept. 2020, doi: 10.1002/mp.14375.
- [39] H. McMeekin, « Calculation methods in Hermes Medical Solutions' dosimetry software. MRTDosimetry Scientific Workshop », Prague, 2018, http://mrtdosimetry-empir.eu/wp-content/uploads/2018/10/09_MRTdosimetryWorkshop_McMeekin_sm.pdf.
- [40] A. Petitguillaume, M. Bernardini, D. Broggio, C. de L. Vaylet, D. Franck, et A. Desbrée, « Fractionation protocol design for treatment planning optimization in SIRT using the OEDIPE software », *Radioprotection*, vol. 49, n° 4, Art. n° 4, oct. 2014, doi: 10.1051/radiopro/2014020.
- [41] A. Petitguillaume, M. Bernardini, D. Broggio, C. de L. Vaylet, D. Franck, et A. Desbrée, « OEDIPE, a software for personalized Monte Carlo dosimetry and treatment planning optimization in nuclear medicine: absorbed dose and biologically effective dose considerations », *Radioprotection*, vol. 49, n° 4, Art. n° 4, oct. 2014, doi: 10.1051/radiopro/2014021.
- [42] A. Petitguillaume, M. Bernardini, L. Hadid, C. de Labriolle-Vaylet, D. Franck, et A. Desbrée, « Three-dimensional personalized Monte Carlo dosimetry in ⁹⁰Y resin microspheres therapy of hepatic metastases: nontumoral liver and lungs radiation protection considerations and treatment planning optimization », *J Nucl Med*, vol. 55, n° 3, p. 405-413, mars 2014, doi: 10.2967/jnumed.113.120444.

- [43] I. Gardin *et al.*, « Voxeldoes: a computer program for 3-D dose calculation in therapeutic nuclear medicine », *Cancer Biother Radiopharm*, vol. 18, n° 1, p. 109-115, févr. 2003, doi: 10.1089/108497803321269386.
- [44] E. Grassi *et al.*, « Quantitative comparison between the commercial software STRATOS(®) by Philips and a homemade software for voxel-dosimetry in radiopeptide therapy », *Phys Med*, vol. 31, n° 1, p. 72-79, févr. 2015, doi: 10.1016/j.ejmp.2014.10.002.
- [45] E. T. Hippeläinen, M. J. Tenhunen, H. O. Mäenpää, J. J. Heikkonen, et A. O. Sohlberg, « Dosimetry software Hermes Internal Radiation Dosimetry: from quantitative image reconstruction to voxel-level absorbed dose distribution », *Nucl Med Commun*, vol. 38, n° 5, p. 357-365, mai 2017, doi: 10.1097/MNM.0000000000000662.
- [46] D. M. V. Huizing, B. J. de Wit-van der Veen, M. Verheij, et M. P. M. Stokkel, « Dosimetry methods and clinical applications in peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: a literature review », *EJNMMI Res*, vol. 8, n° 1, p. 89, août 2018, doi: 10.1186/s13550-018-0443-z.
- [47] D. M. V. Huizing *et al.*, « A head-to-head comparison between two commercial software packages for hybrid dosimetry after peptide receptor radionuclide therapy », *EJNMMI Phys*, vol. 7, n° 1, p. 36, juin 2020, doi: 10.1186/s40658-020-00308-9.
- [48] N. M. Maughan *et al.*, « Validation of post-treatment PET-based dosimetry software for hepatic radioembolization of Yttrium-90 microspheres », *Med Phys*, vol. 46, n° 5, p. 2394-2402, mai 2019, doi: 10.1002/mp.13444.
- [49] Y. Xiao *et al.*, « Toward Individualized Voxel-Level Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapy », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 109, n° 4, p. 902-904, mars 2021, doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.026.
- [50] M. Lassmann et U. Eberlein, « The Relevance of Dosimetry in Precision Medicine », *J Nucl Med*, vol. 59, n° 10, p. 1494-1499, oct. 2018, doi: 10.2967/jnumed.117.206649.
- [51] E. Garin, X. Palard, et Y. Rolland, « Personalised Dosimetry in Radioembolisation for HCC: Impact on Clinical Outcome and on Trial Design », *Cancers (Basel)*, vol. 12, n° 6, juin 2020, doi: 10.3390/cancers12061557.
- [52] European Commission, « Radiation Protection Following Iodine-131 Therapy (Exposures due to Outpatients or Discharged In-patients). Radiation Protection 97 », European Commission, 97, 1999.
- [53] International Commission on Radiological Protection, « Release of patients after therapy with unsealed radionuclides. ICRP Publication 94 », *Ann ICRP*, vol. 34, n° 2, Art. n° 2, 2004, doi: 10.1016/j.icrp.2004.08.001.
- [54] International Atomic Energy Agency, « Release of Patients After Radionuclide Therapy. Safety Reports Series No. 63 », IAEA, Text 63, 2009. https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/pub1417_web.pdf.
- [55] Heads of the European Radiological protection Competent Authorities, « 131I therapy: Patient release criteria », HERCA, 2010.
- [56] Groupe permanent d'experts en radioprotection pour les applications médicales et médico-légales des rayonnements ionisants, « Avis du GPMED sur la réévaluation des recommandations sur les conditions d'utilisation du lutétium 177 en médecine nucléaire », GPMED, oct. 2017. <https://www.asn.fr/content/download/171577/1762778/version/7/file/avis%20GPMED%20r%C3%A9%C3%A9valuation%20recommandations%20lut%C3%A9tium-177-3-oct-2017.pdf>.
- [57] « Rapport du groupe de travail sur la réévaluation des recommandations sur les conditions d'utilisation du lutétium 177 en médecine nucléaire ». <https://www.asn.fr/Informer/Actualites/L-ASN-met-a-jour-ses-conditions-d-autorisation-pour-la-detention-et-l-utilisation-du-lutetium-177>.
- [58] « Arrêté du 21 janvier 2004 relatif à l'information des personnes exposées aux rayonnements ionisants lors d'un acte de médecine nucléaire ». Journal officiel de la République française, févr. 06, 2004.
- [59] U.S. Nuclear Regulatory Commission, « Release of Patients Administered Radioactive Material. Regulatory Guide 8.39 Revision 1 », US NRC, 2020.

- [60] Belgian Society of Nuclear Medicine, Groupement des unions professionnelles belges de médecins spécialistes, et Agence Fédérale de Contrôle Nucléaire, « Information aux patients concernant le traitement au Xofigo® (radium-223 dichlorure) ». https://afcn.fgov.be/language_selection/system/files/informations_patients_traitement_xofigo.docx.
- [61] Groupe permanent d'experts en radioprotection pour les applications médicales et médico-légales des rayonnements ionisants, « Avis du GPMED : Recommandations sur l'utilisation des contraintes de dose lors de l'exposition aux rayonnements ionisants des personnes participant au soutien et au réconfort de patients et des volontaires participant à des recherches médicales ou biomédicales », GPMED, avr. 2017. <https://www.asn.fr/content/download/171578/1762810/version/6/file/Avis%20GPMED%20contraintes-doses-3%20avril%202017.pdf>.
- [62] Autorité de sûreté nucléaire, « Lettre circulaire sur l'évolution des conditions d'autorisation des services de médecine nucléaire par l'ASN pour la détention et l'utilisation du lutétium-177 », ASN, juin 2020. <https://www.asn.fr/content/download/171577/1762790/version/7/file/ASN-lettre-circulaire-12-juin-2020-%C3%A9volutions-recommdantions-lutetium-177-Mai-2017.pdf>.
- [63] M. J. O'Doherty, A. G. Kettle, C. N. Eustance, P. J. Mountford, et A. J. Coakley, « Radiation dose rates from adult patients receiving 131I therapy for thyrotoxicosis », *Nucl Med Commun*, vol. 14, n° 3, Art. n° 3, mars 1993, doi: 10.1097/00006231-199303000-00003.
- [64] S. F. Barrington, A. G. Kettle, M. J. O'Doherty, C. P. Wells, E. J. Somer, et A. J. Coakley, « Radiation dose rates from patients receiving iodine-131 therapy for carcinoma of the thyroid », *Eur J Nucl Med*, vol. 23, n° 2, Art. n° 2, févr. 1996, doi: 10.1007/BF01731834.
- [65] H. M. Crompton, H. Mitchell, et J. M. Cameron, « The Aberdeen formula », *Nurs Times*, vol. 72, n° 34, Art. n° 34, août 1976.
- [66] P. J. Mountford, M. J. O'Doherty, N. I. Forge, A. Jeffries, et A. J. Coakley, « Radiation dose rates from adult patients undergoing nuclear medicine investigations », *Nucl Med Commun*, vol. 12, n° 9, Art. n° 9, sept. 1991, doi: 10.1097/00006231-199109000-00003.
- [67] J. Cormack et J. Shearer, « Calculation of radiation exposures from patients to whom radioactive materials have been administered », *Phys Med Biol*, vol. 43, n° 3, Art. n° 3, mars 1998, doi: 10.1088/0031-9155/43/3/003.
- [68] P. B. Zanzonico, J. A. Siegel, et J. St Germain, « A generalized algorithm for determining the time of release and the duration of post-release radiation precautions following radionuclide therapy », *Health Phys*, vol. 78, n° 6, Art. n° 6, juin 2000, doi: 10.1097/00004032-200006000-00007.
- [69] I. Gardin, « Recommandations en radiothérapie métabolique vis à vis de la radioprotection des populations. », *Médecine Nucléaire*, 2002.
- [70] T. Carlier, A. Lisbona, F. Kraeber-Bodere, C. Ansquer, et O. Couturier, « Recommandations pratiques concernant la sortie des patients après traitement du cancer différencié de la thyroïde à l'131I », *Radioprotection*, vol. 39, n° 4, Art. n° 4, oct. 2004, doi: 10.1051/radiopro:2004012.
- [71] Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (goupe de travail de la section radioprotection), « Précautions recommandées aux patients ayant bénéficié d'un traitement par l'iode radioactif afin de limiter l'exposition aux rayonnements ionisants des personnes à son contact », Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, déc. 2006.
- [72] I. Bessières, J. M. Vrigneaud, M. Toubreau, A. Cochet, et I. Dygai-Cochet, « Radioprotection de l'entourage des patients traités à l'iode 131 pour des cancers différenciés de la thyroïde : comparaison de deux méthodes d'estimation des temps de restriction de contact », *Médecine Nucléaire*, vol. 41, n° 6, Art. n° 6, nov. 2017, doi: 10.1016/j.mednuc.2017.03.007.

- [73] D. Levart, E. Kalogianni, B. Corcoran, N. Mulholland, et G. Vivian, « Radiation precautions for inpatient and outpatient 177Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours », *EJNMMI Phys*, vol. 6, n° 1, Art. n° 1, avr. 2019, doi: 10.1186/s40658-019-0243-1.
- [74] Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (section radioprotection), « Avis du 18 janvier 2007 », Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, janv. 2007. . <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-02/a0020071.htm>.
- [75] Société française de médecine nucléaire, « Guide pour la rédaction de protocoles de traitement par iode 131 et de suivi des cancers thyroïdiens papillaires et vésiculaires », 2005. . https://www.sfmn.org/drive/SFMN/GUIDES%20DE%20PROCEDURES/GuidesEtRecommandation_PublicWeb/LeTraitementDesCancersDeLaThyroideParIode131_V1.0.pdf.
- [76] Société française de médecine nucléaire, « Guide pour la rédaction de protocoles de traitement des hyperthyroïdies par iode 131 », 2006. . https://www.sfmn.org/drive/SFMN/GUIDES%20DE%20PROCEDURES/GuidesEtRecommandation_PublicWeb/LeTraitementDesHyperthyroidiesParIode131_V1.0.pdf.
- [77] I. Mathieu, J. Caussin, P. Smeesters, A. Wambersie, et C. Beckers, « Recommended restrictions after 131I therapy: measured doses in family members », *Health Phys*, vol. 76, n° 2, Art. n° 2, févr. 1999, doi: 10.1097/00004032-199902000-00004.
- [78] H. Rémy *et al.*, « 131I effective half-life and dosimetry in thyroid cancer patients », *J Nucl Med*, vol. 49, n° 9, Art. n° 9, sept. 2008, doi: 10.2967/jnumed.108.052464.
- [79] American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety *et al.*, « Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I : practice recommendations of the American Thyroid Association », *Thyroid*, vol. 21, n° 4, Art. n° 4, avr. 2011, doi: 10.1089/thy.2010.0403.
- [80] F. Tabei, I. Neshandar Asli, Z. Azizmohammadi, H. Javadi, et M. Assadi, « Assessment of radioiodine clearance in patients with differentiated thyroid cancer », *Radiat Prot Dosimetry*, vol. 152, n° 4, Art. n° 4, déc. 2012, doi: 10.1093/rpd/ncs063.
- [81] R. Hewamanna, N. Loganathan, et D. K. A. Perera, « Releasing thyroid cancer patients from the hospital based on dose rate measurement after 131I activity administration », *J.Natn.Sci.Foundation Sri Lanka*, vol. 42, n° 2, Art. n° 2, 2014, doi: 10.4038/jnsfsr.v42i2.6993.
- [82] B. Liu, W. Peng, R. Huang, R. Tian, Y. Zeng, et A. Kuang, « Thyroid cancer: radiation safety precautions in 131I therapy based on actual biokinetic measurements », *Radiology*, vol. 273, n° 1, Art. n° 1, oct. 2014, doi: 10.1148/radiol.14132234.
- [83] A. B. de Carvalho, M. G. Stabin, J. A. Siegel, et J. Hunt, « Comparison of point, line and volume dose calculations for exposure to nuclear medicine therapy patients », *Health Phys*, vol. 100, n° 2, Art. n° 2, févr. 2011, doi: 10.1097/HP.0b013e3181eacf38.
- [84] Y.-C. Liu, K.-W. Lee, et R.-J. Sheu, « Comparing dose rates near a radioactive patient evaluated using various source models: point, line, cylinder, and anthropomorphic phantoms », *Health Phys*, vol. 109, n° 1, Art. n° 1, juill. 2015, doi: 10.1097/HP.0000000000000294.
- [85] J. A. Siegel, C. S. Marcus, et R. B. Sparks, « Calculating the absorbed dose from radioactive patients: the line-source versus point-source model », *J Nucl Med*, vol. 43, n° 9, Art. n° 9, sept. 2002.
- [86] Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, « Recommandations sur l'utilisation des contraintes de dose dans le milieu médical - Avis IRSN n° 2016-00243 », juill. 2016. . <https://www.irsn.fr/fr/expertise/avis/2016/documents/juillet/avis-irsn-2016-00243.pdf>.

- [87] S. Gabriel *et al.*, « Radiation doses to cohabitants of patients undergoing radioiodine ablation for thyroid cancer: poor compliance with radiation protection guidelines but low radiation exposure », *Nucl Med Commun*, vol. 32, n° 9, Art. n° 9, sept. 2011, doi: 10.1097/MNM.0b013e328347f1c2.
- [88] H. Rémy *et al.*, « Thyroid cancer patients treated with 131I: radiation dose to relatives after discharge from the hospital », *Thyroid*, vol. 22, n° 1, Art. n° 1, janv. 2012, doi: 10.1089/thy.2010.0406.
- [89] M. Monsieurs *et al.*, « Real-life radiation burden to relatives of patients treated with iodine-131: a study in eight centres in Flanders (Belgium) », *Eur J Nucl Med*, vol. 25, n° 10, Art. n° 10, oct. 1998, doi: 10.1007/s002590050310.
- [90] P. W. Grigsby, B. A. Siegel, S. Baker, et J. O. Eichling, « Radiation exposure from outpatient radioactive iodine (131I) therapy for thyroid carcinoma », *JAMA*, vol. 283, n° 17, Art. n° 17, mai 2000, doi: 10.1001/jama.283.17.2272.
- [91] M. Z. Kochovska, V. S. Jokic, V. Majstorov, et S. Dugonjic, « Estimated Dose to Family Members of Patients Treated with Radioiodine », *Radiat Prot Dosimetry*, vol. 174, n° 2, Art. n° 2, avr. 2017, doi: 10.1093/rpd/ncw138.
- [92] T. Cappelen, J. F. Unhjem, A. L. Amundsen, G. Kravdal, et I. Følling, « Radiation exposure to family members of patients with thyrotoxicosis treated with iodine-131 », *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 33, n° 1, Art. n° 1, janv. 2006, doi: 10.1007/s00259-005-1888-7.
- [93] J. Artus et P. Faurous, « Les rejets atmosphériques et liquides en milieu hospitalier », *Radioprotection*, vol. 29, n° 4, Art. n° 4, 1994.
- [94] K. Brudecki, A. Kluczevska-Gałka, P. Zagrodzki, B. Jarzab, K. Gorzkiewicz, et T. Mróz, « 131I thyroid activity and committed dose assessment among family members of patients treated with radioactive iodine », *Radiat Environ Biophys*, vol. 59, n° 3, Art. n° 3, 2020, doi: 10.1007/s00411-020-00860-z.
- [95] US National Library of Medicine, « Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION) ». US National Library of Medicine, juin 08, 2021, . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511664>.
- [96] J. F. Prince *et al.*, « Radiation emission from patients treated with holmium-166 radioembolization », *J Vasc Interv Radiol*, vol. 25, n° 12, Art. n° 12, déc. 2014, doi: 10.1016/j.jvir.2014.09.003.
- [97] N. Anizan, T. Gloaguen, L. Sauneuf, S. Laurent, et A. Cosse, « Développement d'une solution pour la mesure de rétention en chambre radioprotégée et pour la personnalisation des consignes de radioprotection à la sortie du patient suite à un traitement par radiothérapie interne vectorisée », présenté aux Journées scientifiques de la Société française de physique médicale, 2021.

SOMMAIRE DES ANNEXES

Annexe 1.	Principes de l'évaluation de la dose en médecine nucléaire.....	78
A 1.1.	Obtention de l'activité cumulée.....	78
A 1.2.	Calcul de la dose.....	79
A 1.3.	Le cas particulier de la SIRT.....	80
A 1.4.	Bases de données et logiciels de référence	80
Annexe 2.	Détail par pays des informations relatives aux critères de sortie des patients de l'hôpital après une radiothérapie interne vectorisée.....	82
Annexe 3.	Détail par pays des informations relatives aux durées de restriction des contacts après la sortie du patient de l'hôpital	84

ANNEXE 1. PRINCIPES DE L'ÉVALUATION DE LA DOSE EN MÉDECINE NUCLEAIRE

A 1.1. Obtention de l'activité cumulée

L'activité cumulée représente le terme source du calcul de dose. Pour connaître cette activité, il est en théorie nécessaire d'intégrer l'activité dans l'organe au cours du temps et, pour cela, de disposer d'examens d'imagerie quantitatifs ou d'une autre méthode de quantification. Par exemple, dans le cas de la mesure de l'iode dans la thyroïde, il est possible d'utiliser une sonde collimatée [Hänscheid 2013], mais c'est un cas très particulier difficilement applicable à d'autres organes.

La quantification de l'activité au cours du temps peut être réalisée après traitement, ce qui permet au moins de documenter la dose, voire de la planifier si plusieurs séances de traitement sont prévues.

La mesure de l'activité dans les organes cibles et les organes à risques, peut être réalisée avant traitement :

- par administration d'une faible quantité du radiopharmaceutique (dose traceuse),
- par administration d'un vecteur (identique ou différent de celui de l'agent thérapeutique) couplé à un autre radionucléide permettant une imagerie de meilleure qualité que le radionucléide thérapeutique.

La première méthode n'est guère envisageable que dans le cas des traitements à l' ^{131}I ou à l' ^{166}Ho . Pour les traitements à l' ^{131}I , il est même possible d'utiliser l' ^{123}I , plutôt que l' ^{131}I . Pour les radionucléides tels que le ^{177}Lu ou l' ^{90}Y , les gamma-caméras ne sont pas assez sensibles pour quantifier des doses traceuses, même si les activités thérapeutiques d' ^{90}Y peuvent être imagées par SPECT ou PET.

La seconde méthode consiste, par exemple, à quantifier la répartition en utilisant le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ plutôt que l' ^{90}Y , (par exemple dans le cas de la radioembolisation du foie par des microsphères), ou à utiliser le couple PSMA- ^{68}Ga plutôt que le couple PSMA- ^{177}Lu .

Quelle que soit la méthode choisie, que l'examen soit post ou prétraitement, que l'imagerie soit une SPECT 3D ou planaire ou une TEP, il s'agit ensuite de quantifier l'activité dans les organes cibles et les organes à risque. Une quantification robuste doit notamment tenir compte :

- des effets de volume partiel,
- des effets de temps morts des gamma-caméras ou TEP,
- de la superposition d'organes (cas de l'imagerie 2D),
- de la correction de l'atténuation due au patient.

En pratique, ces effets peuvent être pris en compte, en partie, à l'aide d'étalonnages adaptés à la thérapie. Par exemple, le protocole d'étalonnage pour les organes à risque tel que le rein n'est pas nécessairement le même que pour la quantification au niveau des tumeurs.

Un patient peut être soumis à des examens d'imagerie de natures différentes (typiquement une SPECT 3D et quelques imageries planaires). Certains parlent alors d'imagerie, voire de dosimétrie, hybride.

Une fois les activités quantifiées, il s'agit d'intégrer l'activité au cours du temps pour en déduire l'activité cumulée dans les zones d'intérêt. Cette étape ne pose pas de difficulté particulière, si ce n'est qu'un nombre important d'examens ne peut pas être imposé au patient. Il faut donc définir les dates pertinentes des examens d'imagerie afin que les phases d'assimilation et de clairance du produit soient quantifiées.

A 1.2. Calcul de la dose

L'activité cumulée étant connue, la dose peut être calculée directement. Pour cela plusieurs approches sont possibles (cf. tableau 20 ci-après) :

- utilisation de l'hypothèse du dépôt local : cette hypothèse consiste à supposer que toute l'énergie du radionucléide est déposée à la cible d'intérêt, qu'il s'agisse d'un voxel ou d'un organe [Dewaraja 2012]. La dose est ainsi surestimée si une composante gamma est présente ou des électrons de haute énergie, d'autant plus que la région d'intérêt est petite. Pour les émetteurs de courte portée, cette approche est tout à fait pertinente.
- utilisation de facteurs tabulés (facteurs S), comme ceux fournis par la CIPR : ces facteurs sont obtenus sur des modèles de référence, par définition pouvant sensiblement différer des caractéristiques du patient, leur utilisation est cependant possible tant qu'il s'agit d'émetteurs beta ou alpha et que l'on néglige le tir croisé. Les facteurs tabulés ne permettent pas de prendre en compte une répartition hétérogène d'activité.
- calcul analytique à l'aide de « kernel » : ce calcul consiste à pré-calculer la dose en fonction de la distance à une source dont la taille est de l'ordre de la résolution des examens d'imagerie. Une fois l'activité quantifiée par imagerie, les kernels sont appliqués et la distribution de dose obtenue. Les kernels sont pré-calculés dans l'eau ou dans les tissus mous mais des méthodes permettent de les appliquer en tenant compte de la variation de composition des tissus chez le patient [Götz 2019, Lee 2018, Dieudonné 2013].
- calcul Monte-Carlo : cette approche consiste à calculer la dose en prenant en compte les informations anatomiques et fonctionnelles fournies par l'imagerie et à construire un modèle qui est intégré comme donnée d'entrée à un code de calcul Monte-Carlo (par exemple MCNPX, GATE, PHITS). Le calcul Monte-Carlo s'affranchit de certaines limitations du calcul par kernel notamment par une meilleure prise en compte des hétérogénéités de densité. De plus, l'approche de type kernel peut être inadaptée à la résolution réelle de l'imagerie.

Tableau 20 : Résumé des méthodes de calcul de dose interne en médecine nucléaire

	Dépôt local	Facteurs tabulés	Kernel	Monte-Carlo
Temps de calcul	Immédiat	Immédiat	Seconde-minute	Heure-jour
Prise en compte de l'anatomie du patient	Non (que localement)	Partiellement (a)	Oui	Oui
Prise en compte des hétérogénéités d'activité	Oui	Non	Oui	Oui
Prise en compte des hétérogénéités de densité	Possible	Non	Partiellement (c)	Oui
Calcul d'Histogramme Dose Volume	Oui	Non	Oui	Oui
Prise en compte des tirs croisés	Non	Très partiellement (b)	Oui	Oui
Autre(s) facteur(s) limitant(s)	Peut surestimer la dose		Adéquation du kernel à la résolution des examens Disponibilité du kernel pour l'émetteur visé	Disposer d'un outil permettant de construire le modèle de calcul et d'en extraire l'information

(a) au niveau de l'organe source seulement et pour certains émetteurs

(b) nécessite d'appliquer des facteurs de correction si l'anatomie du patient est différente du modèle de référence

(c) plusieurs algorithmes possibles, la recherche est active sur le sujet

A 1.3. Le cas particulier de la SIRT

La SIRT (Selective Internal Radiation Therapy) ou radioembolisation consiste à injecter des microsphères de ^{90}Y ou ^{166}Ho dans le foie par voie artérielle. Trois types de microsphères sont actuellement disponibles : en verre (TheraSphere¹²), en résine (SIR-Spheres¹³) et à base d'Holmium (QuiremSpheres¹⁴). Ce type de traitement est actuellement destiné à traiter les cancers hépatiques non opérables.

Cette thérapie se caractérise par le fait que les microsphères sont implantées dans le foie et ne circulent pas, leur biocinétique se limite à la décroissance radioactive et à leur répartition entre foie sain, foie tumoral, et poumons (shunt hépato-pulmonaire).

La connaissance de la répartition d'activité est cependant importante. En effet, un panel multidisciplinaire d'experts a récemment fortement recommandé de baser la thérapie, pour les microsphères en résine, sur le modèle dosimétrique dit « à partition » qui nécessite de mesurer la répartition de l' ^{90}Y . En l'absence de meilleure alternative, il est fortement recommandé d'utiliser des macro-agrégats d'albumine marqué au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pour prédire la répartition de l' ^{90}Y (selon l'hypothèse que les macro-agrégats se distribueront comme les microsphères), en utilisant l'imagerie SPECT [Levillain 2021]. D'autres recommandations ont été émises pour le traitement avec les microsphères en verre. Dans plusieurs cas, le modèle à partition est également recommandé ainsi que l'utilisation de l'imagerie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pour planifier le traitement [Salem 2019].

Même si un certain consensus existe sur les modalités de traitement, des interrogations demeurent, notamment sur les modalités d'imagerie, de segmentation, d'étalonnage, la prise en compte de certains biais (e.g. spasme artériel) permettant la meilleure évaluation de l'activité [Garin 2020]. Par ailleurs, il convient de noter que la réponse tumorale est évaluée entre 100 et 120 Gy pour les microsphères en résine et entre 205 et 257 Gy pour les microsphères en verre [Garin 2020].

A 1.4. Bases de données et logiciels de référence

Les facteurs permettant de convertir l'activité cumulée en dose (facteurs S) sont fournis par certains logiciels ou base de données.

OLINDA

Le logiciel OLINDA/EXM 1.0 [Stabin 2005] est le premier logiciel à avoir obtenu l'approbation de la FDA en 2004 pour le calcul de dose. Les facteurs S ont été calculés sur des modèles anthropomorphes mathématiques représentant des modèles de référence de l'homme et de la femme adultes, des enfants de différents âges et des modèles de femme enceinte. La version 1.0 d'OLINDA/EXM contient une base de données de plus de 800 radionucléides. L'utilisateur peut spécifier la répartition d'activité cumulée dans les organes et obtenir les doses aux organes. En amont, il est également possible de saisir les activités au cours du temps, de les ajuster et d'obtenir les activités cumulées.

La version 2.0 d'OLINDA/EXM [Stabin 2018] conserve les mêmes fonctionnalités mais les coefficients de dose ont été calculés sur des modèles anthropomorphes plus réalistes obtenus à partir d'images tomodensitométriques. La version 2.0 d'OLINDA/EXM adopte les masses de référence de la CIPR 89 et inclut plus de 1 000 radionucléides, dont 100 radiopharmaceutiques.

La première version n'est plus accessible. La seconde version a été cédée à Hermes Medical Solutions qui l'a intégrée à ses logiciels. Pour certains radionucléides, la suite logicielle de Hermes Medical Solutions permet un calcul de dose personnalisé, pour d'autres, elle ne le permet pas et utilise alors OLINDA (cf. paragraphe 2.1.1 ci-avant). Ainsi, la version 2.0 d'OLINDA n'est pas disponible à la vente en tant que module unique.

¹² Biocompatibles UK Limited, Groupe BTG International

¹³ SIRTEX Medical

¹⁴ Quirem Medical

IDAC

IDAC 2.1 est disponible gratuitement sur le site de la CIPR. Il incorpore 1252 radionucléides considérés par la CIPR 107, et, pour certains émetteurs alpha d'intérêt en médecine nucléaire, les chaînes de décroissance peuvent être prises en compte. IDAC utilise les facteurs de conversion de la CIPR, obtenus sur les modèles voxels homme et femme de référence. L'utilisateur peut spécifier les activités cumulées dans 83 régions sources et obtenir des doses dans 47 organes cibles. IDAC inclut également un module permettant de calculer les doses dans des modèles sphériques, permettant par exemple de simuler des tumeurs [Andersson 2017].

OpenDose

La collaboration OpenDose¹⁵ a utilisé les fantômes adultes de référence de la CIPR pour calculer les facteurs S et a créé une base de données librement accessible en ligne. Pour tous les couples sources/cibles définis par les fantômes de référence cette base de données permet d'accéder :

- aux valeurs de la fraction d'énergie déposée, calculée par différents codes de calcul Monte-Carlo, pour des émissions mono-énergétiques de photons ou d'électrons,
- aux facteurs S spécifiques d'un radionucléide.

Cette base de données fournit ainsi les données nécessaires à un calcul de dose, non individualisé, à condition de disposer de données spécifiant l'activité cumulée [Chauvin 2020].

¹⁵ <https://www.opendose.org/>

ANNEXE 2. DETAIL PAR PAYS DES INFORMATIONS RELATIVES AUX CRITERES DE SORTIE DES PATIENTS DE L'HOPITAL APRES UNE RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE

En Belgique, pour les radionucléides émetteurs beta/gamma (tels que ^{131}I), la sortie est autorisée lorsque le débit de dose à 1 m est inférieur à 20 $\mu\text{Sv/h}$. Cette valeur est abaissée à 10 $\mu\text{Sv/h}$ si de jeunes enfants sont présents au domicile du patient, ou si le patient n'est pas autonome et doit compter sur l'assistance d'un aidant (personne qui aide volontairement le patient et en connaissance de cause, en dehors d'une activité professionnelle).

En Allemagne, la sortie est autorisée si l'exposition des personnes en contact avec le patient ne dépasse pas 1 mSv par an. De plus, pour les traitements nécessitant une hospitalisation, cette dernière doit durer au minimum 48 h à partir de l'administration.

En Suisse, pour une administration d' ^{131}I supérieure à 200 MBq, la sortie est autorisée sous condition d'une hospitalisation de 48 h post-administration et que le débit de dose à 1 m du patient soit inférieur à 10 $\mu\text{Sv/h}$ au moment de la sortie. Pour une administration de ^{177}Lu (PSMA ou DOTATATE) supérieure à 1 GBq, le patient peut être autorisé à quitter l'établissement après 48 h d'hospitalisation post-administration. Pour une administration de ^{153}Sm supérieure à 200 MBq, la sortie est autorisée 8 h après l'administration.

Aux Etats-Unis, le critère général de sortie des patients est que la dose efficace reçue par toute personne en contact avec le patient soit inférieure à 5 mSv. Ceci correspond, d'après une méthode de calcul précisée dans la réglementation, à des seuils d'activité administrée définis pour plusieurs radionucléides thérapeutiques (^{131}I , ^{186}Re , ^{32}P , ^{89}Sr , ^{67}Cu , ^{188}Re , ^{47}Sc , $^{117\text{m}}\text{Sn}$). La méthode de calcul considère l'activité administrée, la période physique, les facteurs d'occupation pour la personne en contact et suppose l'absence d'auto-atténuation par le patient. A titre d'exemple, pour ^{131}I l'activité seuil est 1,2 GBq. Par dérogation à cette règle, il est toutefois possible que patient quitte l'hôpital si l'activité résiduelle au moment de la sortie est inférieure à ces mêmes seuils. Par ailleurs, une autre dérogation à la règle est possible si le débit de dose à 1 m est inférieur à un seuil défini par radionucléide. A titre d'exemple, pour ^{131}I le seuil est égal à 70 $\mu\text{Sv/h}$ à 1 m. Dans le cas où l'établissement souhaite utiliser un radionucléide pour lequel les seuils n'ont pas été définis dans la réglementation, un calcul du débit de dose seuil doit être réalisé, la sortie d'un patient est alors possible si le débit de dose conduit à une dose efficace inférieure à 5 mSv.

En Lettonie, pour ^{131}I , le patient peut sortir de l'hôpital si le débit de dose à 1 m est inférieur à 20 $\mu\text{Sv/h}$. Cette valeur est abaissée à 10 $\mu\text{Sv/h}$ si des enfants de moins de 14 ans sont présents au domicile du patient.

Au Luxembourg, les contraintes de dose efficace sont égales à 1 mSv pour les enfants (ainsi que le fœtus et l'embryon, donc les femmes enceintes rentrent dans cette catégorie également), 3 mSv pour les proches adultes de moins de 60 ans, 15 mSv pour les proches adultes de plus de 60 ans et 0,3 mSv pour le public (hormis les personnes qui participent volontairement et en connaissance de cause au soutien et au réconfort du patient). Pour le traitement des hyperthyroïdies à ^{131}I , l'hospitalisation est nécessaire à partir de 800 MBq administrés et la sortie du patient est conditionnée à un débit de dose inférieur à 40 $\mu\text{Sv/h}$ à 1 m. Pour le traitement du cancer de la thyroïde à ^{131}I , l'hospitalisation doit être de 48h minimum et la sortie est conditionnée à un débit de dose inférieur à 40 $\mu\text{Sv/h}$ à 1 m ; la décision de sortie, prise par l'expert en physique médicale et le médecin réalisateur, dépend également des conditions de vie du patients (enfants ou femmes enceintes à domicile, nombre de chambres dans le logement, etc.).

Aux Pays-Bas, les contraintes de dose efficace sont égales à 1 mSv par traitement pour les enfants de moins de 10 ans, 3 mSv pour les adultes et 15 mSv pour les personnes de plus de 60 ans. Pour l'administration d'¹³¹I en ambulatoire d'une activité inférieure à 400 MBq, le patient peut quitter l'établissement immédiatement après administration si :

- le débit de dose à 1 m est inférieur à 20 µSv/h (ou 80 µSv/h à 50 cm de la thyroïde) ;
- le patient est autonome, n'a pas de nausées et n'est pas incontinent ;
- les conditions à domicile sont convenables en termes de radioprotection (sanitaires reliés aux égouts, logement de taille suffisante pour permettre la distanciation, etc.).

ANNEXE 3. DETAIL PAR PAYS DES INFORMATIONS RELATIVES AUX DUREES DE RESTRICTION DES CONTACTS APRES LA SORTIE DU PATIENT DE L'HOPITAL

En Belgique, le médecin nucléaire détermine les durées de restriction des contacts en tenant compte de la pathologie du patient, de son état clinique, de ses fixations de radionucléide, de sa situation familiale et socio-économique, de ses conditions de travail et de son degré d'instruction. Pour l'¹³¹I-NaI (hyperthyroïdies et cancer), des durées de restriction des contacts sont recommandées pour trois groupes de personnes :

- le partenaire ;
- le public et les collègues de travail ;
- les femmes enceintes et les enfants de moins de 6 ans, qu'ils soient à domicile ou sur le lieu de travail du patient.

Pour l'hyperthyroïdie, pour chacun des trois groupes de personnes cités ci-avant, des durées de restriction des contacts sont indiquées pour quatre niveaux d'activités administrées. Pour le cancer de la thyroïde, les durées de restriction sont indiquées en fonction de l'absence ou la présence de métastases et pour les trois groupes de personnes cités ci-avant, indépendamment de l'activité administrée. Ces durées s'étendent de trois jours (restriction vis-à-vis du public et des collègues de travail lorsque 200 MBq ont été administrés) à trois semaines et demi (restrictions vis-à-vis des enfants de moins de 6 ans et des femmes enceintes lorsque 800 MBq ont été administrés).

En Allemagne, la fin de la période de restriction correspond à l'instant à partir duquel une personne située en permanence à 2 m du patient à partir de cette date reçoit une dose efficace inférieure à 1 mSv en 1 an.

En France, pour l'¹³¹I-NaI (hyperthyroïdies et cancer), les deux guides des procédures de la SFMN [75] [76] recommandent des durées de restriction des contacts vis-à-vis de cinq groupes de personnes : collègue de travail (c'est-à-dire le nombre de jours d'arrêt de travail), partenaire enceinte, partenaire en général, enfant de moins de 3 ans, enfant âgé de 3 à 10 ans. Pour les hyperthyroïdies, ces durées sont données pour différents niveaux d'activité administrée. Pour le cancer de la thyroïde, ces durées sont données pour différents niveaux d'activité résiduelle au moment de la sortie de l'établissement (correspondant à un débit de dose à 1 m au même instant). Les valeurs des durées de restriction sont identiques pour les deux applications cliniques, la correspondance est telle que l'activité administrée pour le traitement d'une hyperthyroïdie correspond à l'activité résiduelle suite à un traitement du cancer de la thyroïde. La durée maximale est de 27 jours dans le cas d'un traitement d'une hyperthyroïdie avec 600 à 800 MBq (ou identiquement au traitement du cancer de la thyroïde dont l'activité résiduelle est comprise entre 600 et 800 MBq). Par ailleurs, ces mêmes documents indiquent des valeurs des contraintes de dose :

- 1 mSv pour le public, les enfants de moins de 10 ans et les femmes enceintes ;
- 3 mSv pour les proches âgés de 10 à 60 ans ;
- 15 mSv pour les proches de plus de 60 ans.

En Suisse, la durée minimale de restriction des contacts est précisée en fonction de l'application clinique :

- ¹³¹I-NaI pour le cancer de la thyroïde : 4 jours
- ¹³¹I-NaI pour l'hyperthyroïdie : 12 jours
- ¹⁷⁷Lu-DOTATATE pour les tumeurs neuroendocrines : 3 jours
- ¹⁷⁷Lu-PSMA pour les cancers métastatiques de la prostate : 6 jours

En Suisse, pour l'¹³¹I, la fin de la période de restriction correspond à un débit de dose au maximum égal à 2 µSv/h à 1 m du patient calculé à partir de la limite autorisant la sortie du patient égale à 10 µSv/h à 1 m et en utilisant une période effective de 5 j pour l'hyperthyroïdie et de 1,5 j pour le cancer de la thyroïde.

Aux Etats-Unis, la contrainte de dose pour les personnes en contact avec le patient est égale à 5 mSv. Il est conseillé d'utiliser une durée de 3 à 5 fois la période effective comme valeur guide pour la durée de la période de restriction.

En Lettonie, la contrainte de dose est de 1 mSv pour la famille et les collègues de travail. Pour l'¹³¹I-NaI (cancer et hyperthyroïdie) des durées de restriction sont recommandées en fonction de huit valeurs d'activités administrées (4 valeurs pour chacune des deux applications cliniques) et pour cinq groupes de personnes : personnes en contact au travail, partenaire, enfants de moins de 2 ans, enfants âgés de 2 à 5 ans, enfants âgés de 5 à 11 ans. Les durées s'étendent de 0 jours (restriction vis-à-vis des personnes en contact au travail pour le traitement d'une hyperthyroïdie dont l'activité administrée est 200 MBq) à 27 jours (restriction vis-à-vis des enfants de moins de 2 ans pour le traitement d'une hyperthyroïdie dont l'activité administrée est 800 MBq).

Au Luxembourg, pour l'¹³¹I et pour toutes ses applications, des durées de suivi des consignes sont recommandées en fonction du débit de dose efficace à 1 m du patient, et s'étendent de 24 h à 3 semaines. Dans le cas particulier du traitement des hyperthyroïdies, sont recommandées, pour quatre valeurs d'activités administrées, les durées pendant lesquelles le patient doit dormir seul, les durées d'évitement de contacts rapprochés (moins d'1 m) avec les enfants âgés de 3 à 5 ans d'une part, ceux de plus de 5 ans d'autre part. Afin de respecter une contrainte de dose de 0,3 mSv pour le collègue de travail après un traitement en ambulatoire, des durées d'arrêt de travail sont indiquées en fonction du scénario (8 h à 1 m, 4 h à 1 m et 8 h à 2 m) et du débit de dose à 1 m du patient, et s'étendent de 0 à 15 jours.

Aux Pays-Bas, pour l'¹³¹I, pour réduire l'exposition des collègues de travail, le nombre de jours d'arrêt de travail dépend, d'une part des durées et des distances de contact avec les collègues (8 h à 1m, 4 h à 1m, 8h à 2m), d'autre part du débit de dose limite appliqué pour autoriser la sortie du patient (10 ou 20 µSv/h). Pour les enfants de moins de 10 ans, les durées de restriction des contacts sont indiquées en fonction de cinq intervalles de débit de dose à 1 m (moins de 2 µSv/h à 10-20 µSv/h) mesuré à la sortie de l'hôpital. Ces durées s'étendent de 24 h à 3 semaines et s'appliquent aussi aux patients pédiatriques scolarisés en contact avec d'autres enfants de moins de 10 ans. Sur ces mêmes intervalles de débit de dose, des durées de restriction plus courtes sont également proposées vis-à-vis des personnes de plus de 10 ans, et s'étendent de 24 h à 2 semaines.

IRSN

INSTITUT DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

31 av. de la division Leclerc
92260 Fontenay-aux-Roses
RCS Nanterre B 440 546 018

COURRIER

B.P 17 - 92262 Fontenay-aux-Roses

TÉLÉPHONE

+33 (0)1 58 35 88 88

SITE INTERNET

www.irsn.fr

MEMBRE DE
ETSON