

MEDIRAD»»

**Comment améliorer
la radioprotection des patients
et des professionnels de santé
exposés à de faibles doses
d'irradiation?**

Recommandations de MEDIRAD, un projet européen
sur les conséquences des expositions médicales aux
rayonnements ionisants



Ce projet a été financé par le programme de recherche
et de formation Euratom 2014-2018 dans le cadre de la
convention de subvention n° 755523.

Quels sont les objectifs de MEDIRAD ?

MEDIRAD est un projet financé par l'Union Européenne dont l'objectif est d'améliorer les connaissances scientifiques et d'optimiser les pratiques médicales mettant en jeu des rayonnements ionisants, notamment en améliorant l'évaluation des effets indésirables sur la santé résultant de l'exposition à de faibles doses de rayonnements ionisants lors des procédures diagnostiques et thérapeutiques.

Ce consortium multidisciplinaire est constitué de 34 partenaires provenant de 14 états membres européens. Son activité est focalisée sur 3 axes majeurs :

1) Améliorer le calcul et l'enregistrement des doses reçues aux organes pour chaque patient et ainsi permettre de mieux caractériser sur le plan dosimétrique les nouveaux protocoles cliniques, d'optimiser et établir des recommandations cliniques concernant les doses délivrées et d'alimenter en données dosimétriques les études épidémiologiques de surveillance des effets indésirables. 2) Evaluer les effets indésirables des expositions médicales aux rayonnements ionisants et comprendre leur mécanismes biologiques, en se focalisant sur deux situations cliniques : la toxicité cardiaque observable chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par radiothérapie, et le risque de cancer suspecté chez les enfants ayant reçu des CT scans. 3) Elaborer une série de recommandations basées sur les données scientifiques de MEDIRAD pour améliorer la radio protection des patients et des professionnels de santé.

Parmi les principaux résultats de MEDIRAD, citons le développement d'une série d'outils en libre accès (outil de calcul de dose à l'organe et d'optimisation de la qualité de l'image dédiés à l'imagerie médicale, nouveaux fantômes voxelisés dédiés à la radiothérapie, niveaux de référence diagnostiques dédiés à l'imagerie médicale, outil de calcul de dose dédié à la radiothérapie interne), ainsi que l'identification de nouveaux biomarqueurs et le développement de modèles prédictifs spécifiques à la surveillance des toxicités cardiaques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par radiothérapie. MEDIRAD a également mis en place (i) une surveillance épidémiologique européenne des enfants exposés à des CT scans, (ii) le premier réseau européen d'imagerie par produits iodés, et (iii) une première base européenne de données « patient » (dose-image) en imagerie médicale.



Au-delà de la science

L'un des principaux objectifs du projet MEDIRAD est d'utiliser les résultats scientifiques obtenus tout au long du projet pour élaborer une série de recommandations visant à améliorer, en Europe, la radioprotection des patients et du personnel médical.

La valeur ajoutée de ces recommandations est qu'elles sont issues d'un dialogue engagé avec les parties prenantes européennes et internationales. Les parties prenantes ont été invitées à exprimer leurs besoins et leurs attentes, et à commenter le projet de recommandations.

L'ensemble du processus de consultation s'est déroulé sur les cinq années du projet MEDIRAD, au cours desquelles deux enquêtes et deux webinaires ont été organisés. A ce titre, un comité des parties prenantes composé de dix représentants (associations médicales européennes, plateformes européennes de recherche en radioprotection et associations européennes de patients, organisations internationales) et un forum plus large des parties prenantes constitué de 86 représentants (professionnels de la santé, association de patients, experts en radioprotection, décideurs, autorités compétentes et représentants d'organisations internationales) ont été créés pour faciliter ce dialogue.



Une enquête auprès des parties prenantes a permis d'identifier 10 grandes priorités cliniques qui, avec 15 résultats scientifiques majeurs de MEDIRAD, ont permis d'élaborer quatre recommandations sur : i) la consolidation des bases de données « patients » en Europe ; ii) l'optimisation des protocoles diagnostiques et thérapeutiques faisant appel aux rayonnements ionisants ; iii) la radioprotection des patients et du personnel médical ; iv) des pistes pour une recherche européenne en radioprotection médicale. Chaque recommandation est détaillée et le public ciblé est précisé (Tableau 1).

Résumé des recommandations MEDIRAD

1

Consolidation des bases de données « patients ».

Cette première série de recommandations souligne l'importance d'un **accès libre à des bases de données « patients » interconnectées, intégrant des données de dose et d'image clinique** convenablement codées pour protéger l'identité des patients. Ces bases de données sont importantes pour faire progresser la recherche en radioprotection, optimiser les pratiques cliniques et progresser vers une médecine personnalisée. Ainsi, cette première recommandation cible le développement de systèmes **interconnectés et pérennes de base de données au niveau européen**.

Cela nécessite, entre autres, le développement (i) de méthodes standardisées pour le codage des données, (ii) d'interfaces efficaces, (iii) d'infrastructures et (iv) de référentiels qualité, nécessaires à la collecte et au stockage sécurisé des données des patients. Ces bases de données « patients » (dose - image) doivent être mises en lien avec les bio-banques « patients » pour maximiser leur utilité.

Ces bases de données « patients » interconnectées ne peuvent pas être fonctionnelles sans une harmonisation, au niveau européen, de **la réglementation en matière de protection des données** médicales (i.e. RGPD), ni sans le **consentement éclairé des patients**.

Des actions doivent cibler (i) la diffusion de guide pratique RGPD, (ii) des formations spécifiques, (iii) la nomination de responsables des données protégées et (iv) l'information des patients et public sur les objectifs de recherche dans le domaine de la radioprotection médicale.



La base de données « patient » IRDBB (Image and Radiation Dose BioBank) construite au cours du projet MEDIRAD est alimentée par les 14 pays partenaires du projet. C'est la preuve de concept que la construction d'une base de données européenne pour la recherche en radioprotection est possible. Les données peuvent être téléchargées et sont accessibles à partir des études cliniques initiées en Europe en utilisant des interfaces spécifiques développées dans le projet MEDIRAD.



2

Optimisation des protocoles diagnostiques et thérapeutiques mettant en œuvre des rayonnements ionisants.

Cette deuxième série de recommandations propose des pistes d'optimisation du ratio bénéfice-risque pour les protocoles diagnostiques et thérapeutiques mettant en œuvre des rayonnements ionisants. Il s'agit de s'assurer que les doses délivrées soient aussi faibles que possible tout en assurant la meilleure qualité d'image requise pour l'indication clinique.

2.1. Diagnostic

Les doses délivrées lors d'acte de diagnostic médical faisant appel aux CT scans contribuent largement à l'exposition médicale de la population européenne. Optimiser le rapport bénéfice-risque est **particulièrement pertinent pour le patient pédiatrique**, étant donné sa sensibilité particulière aux rayonnements ionisants et son espérance de vie.

Ainsi, les paramètres de dose aux organes et de qualité de l'image doivent être fixés et documentés selon une procédure qui **n'alourdit pas la charge quotidienne de travail des cliniciens**. Par ailleurs, **l'évaluation de la dose à l'organe devrait être, idéalement, spécifique à chaque patient, chaque pathologie, chaque équipement et chaque protocole de diagnostic**.

Il serait utile d'établir des **niveaux de référence diagnostiques et de qualité d'image** pour chaque indication.



MEDIRAD a développé un logiciel en accès libre permettant de sélectionner le protocole optimal de CT thoracique basé sur la qualité de l'image. Cette méthodologie peut être appliquée à l'imagerie CT de n'importe quel autre organe.



2.2. Radiothérapie interne

L'utilisation de **radio-pharmaceutiques pour le diagnostic et le traitement** est en pleine évolution. MEDIRAD recommande de **développer des protocoles de dosimétrie personnalisée** lors des étapes de planification du traitement et de vérification des doses délivrées aux volumes cibles et aux organes à risque.

Compte tenu du faible nombre de patients traités dans chaque centre, **l'harmonisation des procédures de collecte et d'analyse des données** faciliterait la mise en place d'études cliniques multicentriques. Cela implique un soutien adapté des centres spécialisés en médecine nucléaire.



MEDIRAD a mis en place le premier réseau européen d'imagerie quantitative basée sur l'utilisation d'iode radioactif pour le traitement du cancer de la thyroïde. Les méthodologies développées sont applicables à d'autres radio-pharmaceutiques.



2.3. Radiothérapie du cancer du sein

La radiothérapie joue un rôle essentiel dans le traitement du cancer du sein, mais elle peut, dans certains cas, induire des toxicités cardiaques à l'origine d'événements coronariens observés jusqu'à plusieurs décennies après la fin du traitement.

MEDIRAD recommande de **déployer une stratégie à l'échelle européenne pour mieux prédire et réduire les risques cardiovasculaires** secondaires chez ces patientes.

Ainsi, les **modèles de probabilité de complication du tissu sain** (NCTP) devraient être utilisés **pour chaque patiente atteinte d'un cancer du sein**. La robustesse de ces modèles pourrait être améliorée en **enregistrant de façon systématique les données « patient »** (cf projet européen INSPIRE pour la proton-thérapie). Des **études cliniques de suivi à long terme**, basée sur l'imagerie cardiaque et des biomarqueurs moléculaires cardiaques, permettront d'identifier les femmes à risque et mettre en place des mesures préventives adaptées.

Par ailleurs, il est recommandé de **promouvoir les bonnes pratiques** visant à réduire les doses délivrées au cœur lors des protocoles de radiothérapie.



2.4. Modélisation de la dose « patient »

La meilleure évaluation de la dose délivrée au volume cible et aux tissus à risque avoisinant est essentielle pour améliorer la qualité des soins et réduire les effets indésirables. Elle permettra également d'optimiser les protocoles pour une approche personnalisée du traitement.

Ainsi, il est impératif d'**accélérer en Europe l'utilisation généralisée, en pratique clinique, des doses totales modélisées pour chaque patient**. L'une des actions recommandées repose sur la formation dans le domaine de la dosimétrie « patient » et sur l'utilisation des nouvelles technologies.



MEDIRAD a développé des modèles NCTP dédiés à la prédiction du risque d'événements coronariens aigus. MEDIRAD a également identifié des biomarqueurs d'image et des biomarqueurs moléculaires circulants qui pourraient permettre de diagnostiquer de façon précoce des complications cardiaques.



Un logiciel développé dans le cadre de MEDIRAD, en accès libre, permet l'évaluation dosimétrique pour les examens scanner et facilitera la modélisation systématique de la dose « patient ».



3

Progrès pour l'optimisation de la radioprotection des patients et du personnel de santé.

Cette série de recommandations aborde trois pistes essentielles pour améliorer la radioprotection des patients et du personnel de santé. La première concerne les patients traités par radiothérapie interne. La mise en œuvre dans les services de médecine nucléaire de systèmes optimisés d'imagerie quantitative mettant en jeu des radio-pharmaceutiques, quel que soit le type de gamma-caméra utilisé, est essentielle pour un traitement personnalisé des patients et pour faciliter les études cliniques multicentriques.

Afin d'atteindre cet objectif, il est important que les fabricants, les autorités, les praticiens et les experts en radioprotection travaillent à **élaborer une feuille de route** anticipant le développement de cette imagerie quantitative, et définissant les **systèmes de calibration de dose pouvant être rattachés** à une norme nationale.

Les services de médecine nucléaire, nécessiteront un **soutien** pour implanter ces systèmes d'imagerie et participer à des études cliniques multicentriques.

Par ailleurs, les patients bénéficieraient en Europe d'une qualité de soin accrue avec une **coopération plus étroite entre les différents spécialistes** impliqués tout au long de leur parcours de soin. Les actions soutenant (i) une prise en charge multidisciplinaire des patients pour la planification des traitements et le suivi des procédures à haut risque, (ii) une formation continue et adaptée des professionnels de la santé et (iii) une **implication des patients** et des associations de patients concourent à l'amélioration de la qualité des soins

MEDIRAD soutient une prise en charge multidisciplinaire des patients bénéficiant d'acte diagnostic ou thérapeutique mettant en jeu des rayonnements ionisants pour la meilleure qualité de soin.



MEDIRAD s'est également intéressé à la radioprotection des professionnels de santé au cours des procédures de radiologie interventionnelle. Ces procédures représentent une part importante de la dose collective reçue par le personnel médical en Europe. Des actions ont été identifiées comme l'élaboration d'un **guide européen de bonnes pratiques pour l'utilisation des équipements de radioprotection**, la formation continue des professionnels de santé et un **contrôle indépendant des équipements de radioprotection** dans des conditions représentatives d'utilisation en clinique.

Les résultats de MEDIRAD suggèrent que la mise en place de processus d'imagerie quantitative peut être simplifiée, mais identifient un manque de traçabilité des systèmes de calibration de dose en Europe.



Les évaluations réalisées par MEDIRAD montrent que les contrôles sont insuffisants pour garantir l'efficacité des équipements de radioprotection tels qu'utilisés dans les services de radiologie interventionnelle.



4

Piste de recherche pour la radioprotection médicale.

MEDIRAD identifie cinq pistes de recherche pour optimiser la radioprotection médicale. Ces recommandations ne cherchent pas à établir un nouvel agenda stratégique de recherche, mais soulignent l'importance de soutenir financièrement et d'encourager une coopération étroite entre scientifiques et professionnels de santé dans le domaine des irradiations médicales.

Il est nécessaire de poursuivre les **recherches sur les effets indésirables** liés aux expositions des tissus sains aux rayonnements ionisants dans le domaine médical. **Le concept d'AOP (Adverse Outcome Pathway)** est une piste prometteuse d'aide à la sélection de biomarqueurs pertinents de réponses des tissus à l'irradiation (biomarqueur moléculaire et biomarqueur d'image). La validation clinique de ces biomarqueurs et leur utilisation en routine constituera une aide à la décision pour un traitement personnalisé.

En outre, le développement et la validation de **modèles prédictifs de toxicité** basés sur la biologie clinique, prenant en compte les processus biologiques de toxicité des rayonnements et les reliant au risque radio-induit, est également une piste de recherche tout à fait pertinente.

La mise en place, à l'échelle européenne, d'**études cliniques épidémiologiques ciblant les effets indésirables**, en particulier pour les catégories de patients les plus à risque, contribuera à mieux comprendre et quantifier ce risque. Ces études nécessitent un financement et des infrastructures adéquates, notamment l'accès à des bases de données « patients » et à des bio-banques (comme décrit dans la première série de recommandations).

L'optimisation des procédures d'imagerie mettant en jeux des rayonnements ionisants est un domaine clé de recherche pour la radioprotection médicale. En effet, la majorité des patients séjournant dans les hôpitaux européens bénéficient de procédures d'imagerie à des fins de surveillance, de diagnostic ou de traitement. Des études sur la caractérisation dosimétrique de l'exposition des patients et la qualité des images permettront d'optimiser le rapport bénéfice-risque pour le patient, pour chaque procédure d'imagerie.

L'intelligence artificielle (IA) et l'apprentissage profond peuvent jouer un rôle majeur dans l'interprétation des données multi-sources acquises pour chaque patient et participer à améliorer l'aide à la décision médicale. Il est important de mettre en place, à l'échelle européenne, une stratégie de recherche pour le développement des applications



de l'IA en médecine pour des protocoles personnalisés de diagnostic et de traitement mettant en jeux des rayonnements ionisants.



Messages clé

1 » Ces recommandations ont été rédigées selon le principe d'optimisation du rapport bénéfice/risque des procédures médicales faisant appel aux rayonnements ionisants.

2 » L'un des principaux défis pour l'optimisation des pratiques et la recherche pour la radioprotection médicale est le libre accès à des bases de données « patients » (dose - image) interconnectées et structurées au niveau européen. Cela nécessite de :

- Harmoniser les procédures de collecte des données médicales, *i.e.* doses à l'organe et paramètres de qualité des images.
- Considérer l'hétérogénéité de la mise en œuvre du RGPD (règlement général sur la protection des données) dans les états membres de l'EU freinant un partage efficace des données.
- Relier ces données (dose – image) aux données biologiques des bio-banques pour maximiser l'intérêt de ces informations dans un objectif d'amélioration de la qualité des soins.

3 » Il convient de mettre au point des outils semi-automatiques facilitant la collecte des données dosimétriques et les images sans impacter la charge de travail du personnel médical.

4 » La modélisation des doses délivrées à chaque patient doit être généralisée au niveau européen pour chaque protocole clinique mettant en œuvre des rayonnements ionisants.

5 » L'intelligence artificielle et l'apprentissage profond joueront un rôle majeur dans l'évolution vers une médecine personnalisée, et constituent l'une des principales voies de recherche identifiées.

6 » La mise en œuvre d'études cliniques épidémiologiques multicentriques, à l'échelle européenne, est nécessaire pour évaluer les effets indésirables à long terme. La participation des petits centres à ces études doit être soutenue.

7 » L'interdisciplinarité (spécialités médicales-patient-recherche) est primordiale pour une meilleure harmonisation des pratiques et une meilleure qualité des soins et du suivi des patients.

8 » Des programmes réguliers de formation, répondant aux derniers standards européens et adaptés aux besoins cliniques, doivent être proposés aux professionnels de santé.

Synthèse

Les recommandations de MEDIRAD sont pertinentes car elles s'appuient à la fois sur les recherches scientifiques et cliniques menées tout au long du projet mais également sur un dialogue constant avec plus de 80 représentants des parties prenantes concernées. Ce processus déployé au cours du projet MEDIRAD met en évidence l'importance de faire converger différentes communautés (patients, professionnels de santé, scientifiques, autorités) pour optimiser les procédures médicales faisant appel aux rayonnements ionisants et pour explorer de nouvelles technologies et pistes de recherche.

Les travaux scientifiques menés tout au long du projet ont apporté la démonstration de la possibilité de mettre en œuvre rapidement certaines de ces recommandations (ex. : Base de données « patient » européenne en imagerie - IRDBB) et de transférer rapidement en routine clinique certains outils d'optimisation de radioprotection médicale.

MEDIRAD invite l'ensemble des parties prenantes à prendre en compte ces recommandations : l'industrie des technologies médicales lors du développement de nouveaux outils mettant en œuvre des rayonnements ionisants ; les autorités de radioprotection lors de la révision de leur normes (nationale et internationale) ; les associations de professionnels de santé lors de la révision des recommandations sur les protocoles cliniques ; les associations de patients dans leurs démarches d'information et de défense des patients ; les cliniciens et les scientifiques dans leurs démarches d'orientation des futures recherches pour la radioprotection médicale ; et les responsables politiques européens lors de la définition de leurs priorités de financement.



Les membres du consortium MEDIRAD encouragent l'ensemble des parties prenantes à diffuser ces recommandations au niveau national et européen, et restent à l'écoute pour échanger sur toute action permettant de soutenir la dissémination de ces recommandations.



Recommandations pour renforcer la radioprotection des patients et des professionnels de santé, et pour identifier de futures priorités de recherche

1



» CONSOLIDATION DES BASES DE DONNEES « PATIENT » AU NIVEAU EUROPEEN

Développer au niveau européen un système interconnecté et pérenne de base de données « dose-image ».

Harmoniser au niveau européen la réglementation RGPD pour la recherche en radioprotection.

Sensibiliser le public et les patients à la recherche pour la radioprotection.

2



» OPTIMISATION DES PROTOCOLES A VISEE DUIAGNOSTIC OU THERAPEUTIQUE METTANT EN JEU L'IRRADIATION

Développer des outils robustes pour l'optimisation des scanners et de l'imagerie multimodale.

Développer en Europe des protocoles guidés par la dosimétrie en radiothérapie moléculaire.

Déployer une stratégie européenne de prédiction et de réduction des complications cardiovasculaires secondaires aux radiothérapies du cancer du sein

Promouvoir les bonnes pratiques visant à réduire le risque de complications cardiovasculaires après radiothérapie du cancer

Accélérer en Europe l'utilisation généralisée en clinique d'une modélisation individualisée de la dose totale délivrée.

3



» OPTIMISATION COMPLEMENTAIRE POUR LA RADIOPROETCTION DES PATIENTS ET DU PERSONNEL MEDICAL

Optimiser les systèmes pour une imagerie quantitative indépendante de la marque ou du modèle de la caméra

Encourager l'harmonisation des pratiques par un engagement actif des professionnels de santé, de recherche, des autorités et des patients

Optimiser l'utilisation d'équipements de protection pour optimiser la radioprotection du personnel médical en radiologie interventionnelle

4



» PISTE DE RECHERCHE EUROPEENNE POUR LA RADIOPROETCTION MEDICALE

Mener des recherches sur les effets indésirables des rayonnements ionisants sur les tissus sains

Promouvoir une stratégie de recherche européenne pour l'utilisation de l'IA à des fins d'optimisation de la radioprotection

Développer des modèles biomathématiques pour l'évaluation des risques de pathologies radio-induites

Mener des études d'épidémiologie clinique de suivi des patients pour évaluer les effets tardifs des expositions médicales à l'irradiation

Optimiser et investiguer de nouveaux protocoles d'imagerie médicale pour améliorer le rapport bénéfice/risque et personnaliser les approches