

**Faculté de Pharmacie**

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Tenant lieu de

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE  
HOSPITALIERE

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 juin 2022

Par

Estelle MONTANARD

Née le 24 août 1995 à Limoges

**Etude de poste dosimétrique dans le cadre de la mise en place de  
l'activité TEP (Tomographie par Emission de Positons)  
DOTATOC marqué au Gallium 68**

Thèse dirigée par le Pr Jacques MONTEIL et le Dr Hélène CARPENET-GUERY

Examineurs :

M. le Pr Jean Luc DUROUX, PU, Université de Limoges

M. le Pr Jacques MONTEIL, PU-PH, Université et CHU de Limoges

Mme. le Dr Hélène CARPENET-GUERY, PH, CHU de Limoges

Mr. le Dr Joachim MAZERE, MCU-PH, Université et CHU de Bordeaux

M. Jean Philippe MARTINEZ, CRP, CHU de Limoges

Président

Directeur - Juge

Co-directrice - Juge

Juge

Membre invité





**Faculté de Pharmacie**

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Tenant lieu de

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE  
HOSPITALIERE

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 juin 2022

Par Estelle MONTANARD

Née le 24 août 1995 à Limoges

**Etude de poste dosimétrique dans le cadre de la mise en place de  
l'activité TEP (Tomographie par Emission de Positons)  
DOTATOC marqué au Gallium 68**

Thèse dirigée par le Pr Jacques MONTEIL et le Dr Hélène CARPENET-GUERY

Examineurs :

M. le Pr Jean Luc DUROUX, PU, Université de Limoges

M. le Pr Jacques MONTEIL, PU-PH, Université et CHU de Limoges

Mme. le Dr Hélène CARPENET-GUERY, PH, CHU de Limoges

Mr. le Dr Joachim MAZERE, MCU-PH, Université et CHU de Bordeaux

M. Jean Philippe MARTINEZ, CRP, CHU de Limoges

Président

Directeur - Juge

Co-directrice - Juge

Juge

Membre invité

## Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2021

### Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

### Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

### Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

### Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

### Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

**Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**M. BARRAUD Olivier (\*)** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. JOST Jérémie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**M. BASLY Jean-Philippe (\*)** Chimie analytique et bromatologie

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme COOK-MOREAU Jeanne** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Elise (\*)** Pharmacologie

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. FROISSARD Didier** Botanique et cryptogamie

**Mme JAMBUT Anne-Catherine (\*)** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

<b>M. LAWSON Roland</b>	Pharmacologie
<b>M. LÉGER David</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>Mme MARRE-FOURNIER Françoise</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>Mme POUGET Christelle (*)</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

**Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche**

**Mme AUDITEAU Émilie**                      Épidémiologie, statistique, santé publique

**Enseignants d'anglais**

**M. HEGARTY Andrew**                      Chargé de cours

**Mme VERCELLIN Karen**                      Professeur certifié

## Remerciements

---

*Aux membres du jury*

### **A mon Président de thèse,**

Au Pr. Jean Luc DUROUX,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail.

### **A mon directeur de thèse,**

Au Pr. Jacques MONTEIL,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée dans le service ainsi que pour votre aide dans ce travail.

### **A ma co-directrice de thèse,**

Au Dr. Hélène CARPENET-GUERY

Avant tout, merci de m'avoir accueillie dans le service, de m'avoir fait confiance et de m'avoir fait découvrir la radiopharmacie. Et merci de m'avoir si bien encadrée pour ce projet, que ce soit pour la rédaction (avec toutes les relectures), le remplissage de la base de données, l'analyse des données ... Je n'y serai jamais arrivée sans toi !

### **A mes juges / membres invités**

Au Dr. Joachim MAZERE

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Malgré le fait que nous n'ayons pas pu travailler ensemble sur ce projet, je sais l'intérêt que vous portez à la radiopharmacie.

A l'un des CRP du CHU de Limoges, Mr. Jean Philippe MARTINEZ

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci également pour ton aide tout au long de ce travail, que ce soit pour la dosimétrie prévisionnelle effectuée à priori, le recueil, l'extraction et l'analyse des données.

*A mes collègues*

**Au Dr. Stéphanie LOPEZ,**

Pour ton aide dans la mise en forme de la thèse, tes conseils pour la rédaction ... et également le fait de bien m'avoir fait comprendre que j'étais le chat noir du service ! Et sois rassurée, les résultats de cette étude, où tu faisais des « one shot » en sortant les seringues, montrent bien ta rapidité lors des manipulations ! (#thefish)

**Au service de médecine nucléaire du CHU de Limoges,**

A toute l'équipe du service (médecins, manipulateurs, préparateurs, infirmières, secrétaires ...), pour m'avoir si bien intégrée lors de cette année de stage et avoir participé à cette étude pour le recueil de données. Merci également à Diana pour ta bonne humeur au quotidien et nos conversations musicales, et Guillaume pour me motiver à publier.

**Aux conseillers en radioprotection,**

Pour m'avoir aidée dans ce travail, que ce soit pour la mise à disposition du matériel de dosimétrie, leur mise en place, l'extraction des données et également leur analyse.

**Aux statisticiens du CEBIMER de Limoges, Julien MAGNE et Martin FAURE,**

Pour m'avoir tant aidée dans l'analyse de mes résultats.

**A la société LANDAUER,**

Pour le prêt du matériel ainsi que votre aide pour la compréhension des données obtenues.

**A toutes les personnes rencontrées au cours de mes stages d'internat,**

Aux pharmaciens (sénior et assistants) et chefs de service des pharmacies hospitalières de Limoges, Guéret, St Junien et Brive, pour m'avoir fait découvrir les différents aspects de la pharmacie hospitalière et m'avoir fait confiance. Merci également à tous les préparateurs et magasiniers que j'ai pu rencontrer et avec qui j'ai passé de très bons moments.

**Au Dr. Elodie CHASSEUIL,**

Je te remercie en particulier pour toute la confiance que tu m'as accordée au cours de mon stage et encore maintenant.

**Aux copains internes et assistants,**

Clotilde, pour tous ces bons moments passés au DU de stérilisation à Bordeaux où l'on a pu encore plus apprendre à se connaître, et où on a également pu en profiter pour faire des cures de cannelés et chanter dans la voiture (on retiendra Ed Sheeran, et Rihanna !)

Aux internes de Bordeaux - Amélie, Cyrielle, Marie-Sophie, ... – pour tous ces bons moments passés à Bordeaux, et le superbe accueil que l'on a reçu à chaque fois.



Gigi, pour avoir apporté le Sud à Limoges avec ton accent et tes chocolaines !

Stéphanie, pour m'avoir supportée quand je rentrais dans mes « moments de stress »

Jean Pascal, pour ta bonne humeur au quotidien et ton franc parler légendaire.

Adrien, pour avoir retenu la seule blague que je connaissais.

Aux colocs de Brive - Julie, Sonia, Emilie, Florence, Hugo, Jules, Ismaël - pour tous ces bons moments passés ensemble !

Mais aussi tous les autres, pour lesquels je n'ai pas d'anecdotes précises, mais avec qui j'ai passé de supers moments tout au long de mon internat : Valentin, Lise, Julien, Mickael, Augustin, Elodie, Martine, Paul, Marie-Lyne... et tous ceux que j'ai pu oublier !

*A mes proches*

**A mes parents,**

Merci de m'avoir soutenue et d'avoir toujours cru en moi. Votre patience, vos encouragements votre calme dans les moments plus compliqués (tels que les périodes de révision, ou même la traversée de Paris en taxi pour le deuxième jour du concours de l'internat !) m'ont permis d'arriver à la fin de ces 9 années d'études. A force de me dire « You can do it Estelle » et de ne jamais cesser de croire en moi, j'y suis arrivée !

**A ma sœur Céline, et Jordan,**

Merci d'avoir toujours été présente aux côtés de ta « petite sœur » dans les bons comme dans les mauvais moments, de m'avoir soutenue et de continuer à le faire au quotidien. Merci à toi aussi Jordan pour ta présence dans notre famille, mais aussi pour m'avoir conseillé de regarder une série sur la radioactivité (étape cruciale pour renforcer ma curiosité sur le phénomène, et mon intérêt ensuite) !

**A ma belle-maman,**

Merci de m'avoir si bien accueillie dans la famille, et de m'avoir toujours soutenue dans les moments compliqués.

**A ma cousine,**

Pour avoir fait des études de pharmacie au moment où, à quatre ans, on m'a demandé ce que je voulais faire comme métier plus tard. Sans toi, qui sait si j'aurais eu l'idée !

**Aux copains de la musique,**

Parce que même si à la base on est tous différent, la musique nous réunit. Les moments passés ensemble ne sont que partage, rire ... Vous êtes toujours là pour remonter le moral et passer un bon moment. Merci de m'avoir si bien intégrée quand j'ai débarqué en 2014, et pour tout le soutien depuis.

**A Stéphanie et Clément,**

Pour m'accepter comme je suis, sans jamais me juger ni être dans l'exagération !! Et sinon pour tous les bons moments passés ensemble : les soirées musicales, les matchs de basket...

**A Alexia et François (alias Mich), et Candice !**

Pour notre complicité dès qu'on se retrouve ensemble, tous les bons moments partagés, et votre soutien permanent. Et parce que même si on n'est pas au même endroit, on continuera toujours à se voir, c'est certain ! Et si ce n'est pas le cas et que vous ne voulez plus nous voir, et bien « elle va tomber celle-là ! ».

**A Damien, mon futur mari,**

Parce que le début des études est synonyme de ton arrivée dans ma vie et que depuis tu n'as jamais arrêté de me soutenir ! Merci pour ton énorme soutien, ta patience extraordinaire avec mon caractère de têtue, tes encouragements et ton amour au quotidien. Et comme tu le dis souvent, dans la vie il faut être « cool cool » !

**Et à tous ceux que j'ai pu oublier ...**

*« Il faut toujours viser la lune, car même en cas d'échec, on atterrit dans les étoiles »*

*Oscar Wilde*

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



# Table des matières

---

<b>LISTE DES ENSEIGNANTS .....</b>	<b>4</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>7</b>
<b>DROITS D'AUTEURS .....</b>	<b>13</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>14</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>17</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>20</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>22</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>24</b>
<b>1. GENERALITES.....</b>	<b>25</b>
1.1. PHYSIQUE NUCLEAIRE .....	25
1.1.1. <i>Notions de base</i> .....	25
1.1.1.1. Noyaux atomiques.....	25
1.1.1.2. Rayonnements .....	26
1.1.1.2.1. Alpha ( $\alpha$ ), bêta ( $\beta$ ) et électro-magnétiques.....	26
1.1.1.2.2. Types de rayonnements ionisants.....	28
1.1.1.2.3. Pouvoir pénétrant.....	28
1.1.1.3. Cinétique radioactive .....	29
1.1.1.3.1. Loi de décroissance radioactive .....	29
1.1.1.3.2. Activité d'une source .....	29
1.1.1.3.3. Période radioactive .....	30
1.1.2. <i>Médecine nucléaire</i> .....	30
1.1.2.1. Principe général.....	30
1.1.2.2. Médicaments radiopharmaceutiques.....	30
1.1.2.2.1. Définition .....	30
1.1.2.2.2. Contraintes liées à la préparation des MRP .....	31
1.1.2.2.2.1. Locaux .....	31
1.1.2.2.2.2. Types de préparation.....	32
1.1.2.2.2.3. Formation du personnel .....	33
1.1.2.2.2.4. Contrôles qualité.....	33
1.1.2.2.2.5. Contrôles microbiologiques.....	34
1.1.2.2.3. Applications des radioisotopes en médecine nucléaire.....	34
1.1.2.3. Principe de fonctionnement des caméras.....	35
1.1.2.3.1. Tomographie par émission monophotonique (TEMP).....	35
1.1.2.3.2. Tomographie par émission de positons (TEP).....	36
1.1.3. <i>Radioprotection</i> .....	36
1.1.3.1. Grandeurs dosimétriques en radioprotection.....	36
1.1.3.2. Effets biologiques des rayonnements ionisants sur l'organisme.....	38
1.1.3.3. Principe de la radioprotection en médecine nucléaire .....	38
1.1.3.3.1. Généralités.....	38
1.1.3.3.2. Risques d'exposition .....	39
1.1.3.3.3. Réglementation .....	40
1.1.3.4. Mesures mises en place dans un service de médecine nucléaire.....	41
1.1.3.4.1. Délimitation des zones de travail.....	41
1.1.3.4.2. Equipements de protection collective (EPC) et équipements de protection individuelle (EPI).....	42
1.1.3.4.3. Appareils de mesure / contrôle.....	42
1.1.3.4.3.1. Sondes de détection .....	42

1.1.3.4.3.2. Dosimètres.....	43
1.1.3.4.3.2.1. Passifs.....	43
1.1.3.4.3.2.2. Opérationnels.....	46
1.1.3.5. Etude de poste dosimétrique.....	47
<b>1.2. DIAGNOSTIC DES TUMEURS NEUROENDOCRINES PAR LE <sup>68</sup>GA-DOTATOC .....</b>	<b>48</b>
1.2.1. Généralités sur les tumeurs neuroendocrines.....	48
1.2.1.1. Physiopathologie.....	48
1.2.1.2. Classification.....	48
1.2.1.3. Epidémiologie.....	50
1.2.1.4. Diagnostic.....	50
1.2.1.5. Traitement.....	51
1.2.2. <sup>68</sup> Ga-DOTATOC dans le diagnostic des TNE-GEP.....	52
1.2.2.1. Le <sup>68</sup> Ga.....	53
1.2.2.1.1. Propriétés physico-chimiques.....	53
1.2.2.1.2. Générateur <sup>68</sup> Ge/ <sup>68</sup> Ga.....	54
1.2.2.2. Chélatants.....	55
1.2.2.3. Analogues de la somatostatine radiomarqués au <sup>68</sup> Ga.....	56
<b>2. MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>58</b>
2.1. MATERIEL.....	58
2.1.1. Radiomarquage.....	58
2.1.2. Contrôle qualité.....	59
2.1.3. Injection – Prise en charge du patient.....	59
2.1.4. Etude dosimétrique.....	60
2.1.4.1. Passive.....	60
2.1.4.1.1. Equipements à lecture immédiate.....	60
2.1.4.1.2. Equipements à lecture différée.....	60
2.1.4.2. Active.....	61
2.2. METHODE.....	61
2.2.1. Technique.....	61
2.2.1.1. Radiomarquage.....	61
2.2.1.2. Contrôle qualité.....	62
2.2.1.3. Injection – prise en charge du patient.....	63
2.2.2. Etude de poste dosimétrique.....	63
2.2.2.1. Prévisionnelle.....	63
2.2.2.2. Réelle.....	63
2.2.2.2.1. Recueil de données.....	64
2.2.2.2.1.1. Dosimétrie passive.....	64
2.2.2.2.1.1.1. Equipements à lecture immédiate.....	64
2.2.2.2.1.1.2. Equipements à lecture différée.....	64
2.2.2.2.1.2. Dosimétrie active.....	65
2.2.2.2.2. Extraction des données.....	66
2.2.2.2.2.1. Dosimétrie passive.....	66
2.2.2.2.2.1.1. Equipements à lecture immédiate.....	66
2.2.2.2.2.1.2. Equipements à lecture différée.....	66
2.2.2.2.2.2. Dosimétrie active.....	66
2.2.2.2.3. Analyse statistique des données.....	66
2.2.2.2.3.1. Remplissage de la base de données.....	66
2.2.2.2.3.2. Analyse descriptive et comparative des valeurs.....	67
<b>3. RESULTATS.....</b>	<b>70</b>
3.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES RECUEILLIES.....	70
3.2. ANALYSE STATISTIQUE DESCRIPTIVE.....	71
3.2.1. Dosimétrie passive à lecture immédiate – nanoDots.....	71
3.2.2. Dosimétrie passive à lecture différée.....	73
3.2.3. Dosimétrie opérationnelle.....	75

3.2.4. Synthèse des résultats .....	77
3.3. ANALYSE STATISTIQUE COMPARATIVE .....	78
3.3.1. Comparaison des données obtenues au cours de l'étude de poste .....	78
3.3.2. Comparaisons entre les données de l'étude et celles prévisionnelles .....	87
<b>4. DISCUSSION .....</b>	<b>89</b>
4.1. ANALYSE STATISTIQUE DESCRIPTIVE .....	89
4.1.1. Dosimétrie passive à lecture immédiate - nanoDots .....	89
4.1.2. Dosimétrie passive à lecture différée .....	89
4.1.3. Dosimétrie opérationnelle .....	90
4.2. ANALYSE STATISTIQUE COMPARATIVE .....	91
4.2.1. Avec les données obtenues au cours de l'étude de poste .....	91
4.2.2. Entre les données de l'étude et les données prévisionnelles .....	93
4.3. MISE EN PARALLELE DE L'ETUDE DE POSTE REALISEE .....	93
4.4. AVANTAGES ET LIMITES DE NOTRE ETUDE .....	98
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>99</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>100</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>105</b>
ANNEXE 1. RESULTATS DE DOSIMETRIE DE L'ETUDE PREVISIONNELLE – VERSION COMPLETE	106
ANNEXE 2. RESULTATS DE DOSIMETRIE DE L'ETUDE PREVISIONNELLE – VERSION SIMPLIFIEE	107
ANNEXE 3. REGISTRE DE L'ETUDE DOSIMETRIQUE DE POSTE .....	108
<b>SERMENT DE GALIEN .....</b>	<b>109</b>



## Liste des abréviations

---

µl : microlitre  
µm : micromètre  
µSv : microsievert  
µSv/h : microsievert par heure  
<sup>111</sup>In-pentétréotide : pentétréotide-Indium111  
<sup>123</sup>I : Iode 123  
<sup>177</sup>Lu : Lutetium 177  
<sup>18</sup>F : Fluor 18  
18-FDG : 18-fluorodésoxyglucose  
18F-FDOPA : 6-fluoro-[18F]-L- dihydroxyphénylalanine  
2D : deux dimensions  
<sup>68</sup>Ga : Gallium 68  
<sup>68</sup>GaCl<sub>3</sub> : chlorure de Gallium 68  
<sup>68</sup>Ga-DOTATOC : DOTATOC - Gallium 68  
<sup>68</sup>Ge : Germanium 68  
<sup>68</sup>Zn : Zinc 68  
<sup>90</sup>Y : Yttrium 90  
<sup>99m</sup>Tc : Technétium 99m  
Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : oxyde d'aluminium  
ALARA : as low as reasonably achievable  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
ASN : autorité de sûreté nucléaire  
BFCA : bifunctional chelate agent  
BPF : bonnes pratiques de fabrication  
BPP : bonnes pratiques de préparation  
BPPH : bonnes pratiques de pharmacie hospitalière  
Bq : becquerel  
CCM : chromatographie sur couche mince  
CDA : couche de demi-atténuation  
CE : capture électronique  
CHU : centre hospitalier universitaire  
Ci : curie  
CIPR : commission internationale de protection radiologique  
cm : centimètre  
cm<sup>3</sup> : centimètre cube  
CRP : conseillers en radioprotection  
CSP : code de la santé publique  
DD : débit de dose  
DM : dispositifs médicaux  
DOTA : acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique  
DOTA-LAN : [<sup>68</sup>Ga-DOTA-2-Nal, Tyr3, ThrNH2 8]-octréotide  
DOTA-NOC : [<sup>68</sup>Ga-DOTA, 1-Nal3]-octréotide  
DOTA-TATE : [<sup>68</sup>Ga-DOTA, Tyr3, Thr8]-octréotide  
DOTA-TOC : [<sup>68</sup>Ga-DOTA, Tyr3]-octréotide  
DR(0.07) : débit de dose individuel à 0.07 mm de profondeur dans les tissus  
DR(10) : débit de dose individuel à 10 mm de profondeur dans les tissus  
e<sup>-</sup> : électron  
E : dose efficace

$e^+$  : positon  
 EPC : équipements de protection collective  
 EPI : équipements de protection individuelle  
 EPP : évaluation des pratiques professionnelles  
 eV : électronvolt  
 FEWR : family wise error rate  
 Gy : gray  
 HBED-CC : acide N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyéthyl)benzyl]éthylènediamine-N,N'-diacétique  
 HCl : acide chlorhydrique  
 $H_p(0.07)$  : équivalent de dose individuel à 0.07 mm de profondeur dans les tissus  
 $H_p(10)$  : équivalent de dose individuel à 10 mm de profondeur dans les tissus  
 $H_p(3)$  : équivalent de dose individuel à 3 mm de profondeur dans les tissus  
 $H_T$  : dose équivalente  
 INSTN : institut national des sciences et techniques nucléaires  
 IRM : imagerie par résonance électro-magnétique  
 IRSN : institut de radioprotection et de sûreté nucléaire  
 keV : kiloélectronvolt  
 MBq : mégabecquerel  
 MeV : mégaélectronvolt  
 mGy : milligray  
 mm : millimètre  
 mol/l : mole par litre  
 MRP : médicament radiopharmaceutique  
 mSv : millisievert  
 NODAGA : acide 1,4,7-triazacyclononane-N-glutamique -N',N"-diacétique  
 NOTA : acide 1,4,7-triazacyclononane-N,N',N"-triacétique  
 OMS : organisation mondiale de la santé  
 OSL : optically stimulated luminescence  
 pH : potentiel hydrogène  
 PRC : pureté radiochimique  
 RCP : résumé des caractéristiques du produit  
 REA : radioéléments artificiels  
 $R_f$  : rapport frontal  
 RIV : radiothérapie interne vectorisée  
 s : seconde  
 $s^{-1}$  : seconde<sup>-1</sup>  
 SISERI : système d'information de la surveillance de l'exposition aux rayonnements ionisants  
 SSRT : somatostatine récepteurs  
 SST : somatostatine  
 Sv : sievert  
 TEMP : tomographie par émission monophotonique  
 TEP : tomographie par émission de positons  
 TiO<sub>2</sub> : dioxyde de titane  
 TLD thermoluminescent dosimeter  
 TNE : tumeurs neuroendocrines  
 TNE-GEP : tumeurs neuroendocrines gastro entéro pancréatiques  
 TNM : tumor node metastasis  
 UFC : unité formant colonie  
 $W_R$  : facteur de pondération radiologique  
 $W_T$  : facteur de pondération tissulaire  
 ZAC : zone à atmosphère contrôlée  
 $\alpha$  : alpha  
 $\beta$  : bêta

$\beta^-$  : bêta -  
 $\beta^+$  : bêta +  
 $\gamma$  : gamma

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Cliché développé par Henri Becquerel lors de son expérience en 1896 .....	25
Figure 2 : Symbole d'un noyau atomique.....	25
Figure 3 : Diagramme de stabilité .....	26
Figure 4 : Equation de désintégration $\alpha$ .....	27
Figure 5 : Equation de désintégration $\beta^+$ .....	27
Figure 6 : Réaction d'annihilation entre électron et positon.....	27
Figure 7 : Equation de désintégration $\beta^-$ .....	27
Figure 8 : Equation de désintégration $\gamma$ .....	28
Figure 9 : Pouvoir de pénétration des différents types de rayonnements ionisants (2).....	28
Figure 10 : Décroissance radioactive.....	29
Figure 11 : Caractéristiques d'un médicament radiopharmaceutique (7) .....	31
Figure 12 : Enceintes blindées : basse énergie (a) et haute énergie (b) .....	33
Figure 13 : Principe de fonctionnement d'une TEMP .....	35
Figure 14 : Principe de fonctionnement d'une TEP .....	36
Figure 15 : Concept de doses (12) .....	38
Figure 16 : Facteurs de protection contre l'exposition externe (14).....	39
Figure 17 : Mesure anthroporadiométrique.....	40
Figure 18 : Délimitation des zones de travail .....	42
Figure 19 : Exemple de sonde de détection.....	42
Figure 20 : Exemple de détecteur mains-pieds.....	43
Figure 21 : Caractéristiques d'un dosimètre passif poitrine.....	44
Figure 22 : Dosimètre passif d'ambiance.....	44
Figure 23 : Dosimètres passifs monobagues.....	45
Figure 24 : Positionnement d'un dosimètre passif cristallin.....	45
Figure 25 : Pastille TLD avec étiquette d'identification scellée dans le sachet .....	46
Figure 26 : NanoDot .....	46
Figure 27 : Exemple de dosimètres opérationnels placés sur leur borne .....	47
Figure 28 : Principales localisations des tumeurs neuroendocrines.....	48
Figure 29 : Schéma de filiation du $^{68}\text{Ga}$ .....	54
Figure 30 : Générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ GalliaPharm®.....	54
Figure 31 : Générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Galliad® .....	54
Figure 32 : Vues en coupe des générateurs GalliaPharm® (a) et Galliad® (b).....	55

Figure 33 : Complexation $^{68}\text{Ga}$ -DOTA .....	56
Figure 34 : Structure chimique du $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC .....	56
Figure 35 : Structure chimique du $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC.....	57
Figure 36 : Structure chimique du $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.....	57
Figure 37 : Présentation du Somakit® .....	58
Figure 38 : Radiochromatographe MiniGita® (Elysia).....	59
Figure 39 : Matériel du contrôle qualité.....	59
Figure 40 : Equipements plombés utilisés pour l'injection du $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC aux patients : protège-seringue (a), chariot de transport (b), paravent (c) et poubelle (d) .....	60
Figure 41 : Lecteur et nanoDots du pack Microstarii® (Landauer) .....	60
Figure 42 : Equipements de dosimétrie passive à lecture différée .....	61
Figure 43 : Montage pour le radiomarquage du $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC .....	61
Figure 44 : Disposition de la dosimétrie passive aux extrémités .....	65
Figure 45 : Disposition de la dosimétrie passive "cristallin" .....	65
Figure 46 : Représentation des tests bilatéraux et unilatéraux (57) .....	69

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Caractéristiques particulières des différentes classes de ZAC .....	32
Tableau 2 : Caractéristiques microbiologiques des différentes classes de ZAC.....	32
Tableau 3 : Facteur de pondération radiologique $W_R$ pour différents types de rayonnements (11).....	37
Tableau 4 : Facteur de pondération tissulaire $W_T$ pour différents tissus ou organes (11).....	37
Tableau 5 : Limites d'exposition sur un an consécutif (17).....	41
Tableau 6 : Classification OMS 2010 concernant les tumeurs neuroendocrines digestives (25).....	49
Tableau 7 : Classification OMS 2017 concernant les tumeurs neuroendocrines.....	49
Tableau 8 : Classification TNM (25).....	50
Tableau 9 : Spécifications du $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC (40).....	62
Tableau 10 : Représentation des jours de recueil des données dosimétriques de l'étude de poste 2021 .....	70
Tableau 11 : Abréviations du tableau " présentation des jours de recueil des données dosimétriques de l'étude de poste 2021" .....	71
Tableau 12 : Présentation des « données moyennes » par phase (activité manipulée, durée) recueillies au cours de l'étude de poste 2021 .....	71
Tableau 13 : Description de la dose équivalente aux extrémités, relevée par les nanoDots, toutes phases confondues, sur 12 jours .....	72
Tableau 14 : Description de la dose équivalente aux extrémités, relevée par les nanoDots, pour chaque phase, sur 12 jours .....	72
Tableau 15 : Description de la dose équivalente au cristallin, relevée par les nanoDots, pour chaque phase, sur 10 jours .....	73
Tableau 16 : Description de la dose équivalente aux extrémités, relevée par les monobagues, toutes phases confondues, sur 22 jours.....	74
Tableau 17 : Description de la fréquence de détection d'une dose équivalente par les monobagues, selon la phase de manipulation, sur 22 jours.....	74
Tableau 18 : Description des doses équivalentes et efficaces obtenues par la dosimétrie opérationnelle, toutes phases confondues, sur 22 jours .....	75
Tableau 19 : Description des débits de dose obtenus par la dosimétrie opérationnelle, pour chaque phase, sur 22 jours .....	76
Tableau 20 : Comparaison des doses équivalentes maximales (moyennes des doses maximales) enregistrées à partir des 3 nanoDots de la main dominante à celles enregistrées à partir des 3 nanoDots de la main non dominante, toutes phases confondues, sur 12 jours .....	78

Tableau 21 : Comparaison des doses équivalentes maximales (moyennes des doses maximales) enregistrées à partir des 3 nanoDots de la main dominante à celles enregistrées à partir des 3 nanoDots de la main non dominante, par phase, sur 12 jours.....	79
Tableau 22 : Comparaison des doses équivalentes enregistrées à partir des nanoDots de la main non dominante, au niveau du pouce, de l'index et du majeur, par phase, sur 12 jours.	81
Tableau 23 : Comparaison des doses équivalentes enregistrées à partir des nanoDots de la main dominante, au niveau du pouce, de l'index et du majeur, par phase, sur 12 jours.....	83
Tableau 24 : Comparaison des débits de doses aux extrémités, mesurés à partir des nanoDots, par phase, sur 12 jours.....	84
Tableau 25 : Comparaison des doses équivalentes aux extrémités mesurées par les nanoDots et de celles mesurées par les monobagues, pour les phases 2, 4 et 5, sur 12 jours .....	86
Tableau 26 : Comparaison des doses aux extrémités mesurées au cours de l'étude à celles calculées pour l'étude prévisionnelle, pour chaque phase .....	87
Tableau 27 : Dosimétries passives et opérationnelles, mesurées lors de la préparation de médicaments radiopharmaceutiques au <sup>68</sup> Ga (toutes phases confondues) et mises en parallèle des limites réglementaires de l'exposition d'un travailleur classé en catégorie A....	94
Tableau 28 : Dosimétries passives et opérationnelles moyennes mesurées lors de la préparation de médicaments radiopharmaceutiques au <sup>68</sup> Ga (toutes phases confondues) et mises en parallèle des valeurs calculées dans l'étude prévisionnelle .....	95
Tableau 29 : Dosimétries passives et opérationnelles mesurées lors de la préparation de médicaments radiopharmaceutiques au <sup>68</sup> Ga (par phase) pour une synthèse, et mises en parallèle des valeurs calculées dans l'étude prévisionnelle .....	96

## Introduction

---

Les Tumeurs NeuroEndocrines (TNE) forment un groupe hétérogène de tumeurs susceptibles de naître en tout point de l'organisme. Ayant une structure proche des cellules nerveuses, elles reçoivent des signaux du système nerveux et y réagissent en fabriquant des hormones, au même titre que les cellules endocrines. Bien que pouvant avoir de multiples localisations anatomiques, elles sont majoritairement présentes au niveau du système gastro-entéro-pancréatique (estomac, intestin et pancréas), des bronches et des poumons. Les TNE étant caractérisées par une évolution lente avec des signaux peu alarmants, leur diagnostic est souvent réalisé de façon tardive et fortuite, et le pronostic est variable et difficile à prédire. Ces tumeurs sont rares puisque l'incidence annuelle est de 2 à 5 nouveaux cas par an pour 100 000 personnes. Cette incidence a cependant connu une augmentation constante au cours de ces dernières années, probablement due à une meilleure connaissance de la maladie et des méthodes diagnostiques (1). Ces dernières varient en fonction du type de TNE.

En cas de TNE bien différenciée, l'examen le plus couramment réalisé pour déterminer le diagnostic est la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (récepteurs surexprimés dans le cadre de ces tumeurs). Deux techniques existent à ce jour : la tomographie par émission monophotonique (TEMP) à l'Octréoscan®, remplacée au fur et à mesure dans les services de médecine nucléaire par la tomographie par émission de positons (TEP) au Somakit® (DOTATOC-Gallium68).

Le déploiement de l'activité TEP au DOTATOC-Gallium68 dans un service de médecine nucléaire nécessite l'acquisition d'un générateur de Gallium 68 (<sup>68</sup>Ga). Pour cela, une étude de poste dosimétrique doit être réalisée, afin d'obtenir l'autorisation de l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) pour détenir un nouveau radioélément.

Une étude de poste prévisionnelle pour les médicaments radiopharmaceutiques (MRP) marqués au <sup>68</sup>Ga a donc été réalisée. L'objectif de ce travail de thèse est de connaître, à la suite de l'étude prévisionnelle réalisée, la réelle exposition du personnel due à cette activité supplémentaire dans le service, depuis l'élution du générateur jusqu'à l'installation des patients sous la caméra TEP, afin de pouvoir mettre en place les mesures adaptées concernant la radioprotection et modifier les procédures si besoin.

Nous évoquerons tout d'abord des généralités concernant la médecine nucléaire ainsi que les tumeurs neuroendocrines et leur diagnostic. Ensuite, nous décrirons le matériel et les méthodes nécessaires à la mise en place de l'étude de poste évaluant l'activité au <sup>68</sup>Ga-DOTATOC. Nous présenterons enfin les résultats obtenus, en étudiant s'il existe des différences de doses reçues au niveau des mains, des doigts..., afin de pouvoir conclure quant à des recommandations en termes de radioprotection sur le port d'équipements de dosimétrie et l'acquisition de nouveau matériel.



# 1. Généralités

## 1.1. Physique nucléaire

### 1.1.1. Notions de base

Les premières découvertes concernant la radioactivité ont été faites par hasard en mars 1896 par Henri Becquerel, alors qu'il réalise des expériences relatives aux rayons X et à la phosphorescence. Après avoir rangé dans un tiroir un sel phosphorescent d'uranium avec une plaque photographique vierge enveloppée dans du papier noir, il se rend compte quelques temps plus tard que ce sel avait émis spontanément un rayonnement pénétrant capable d'impressionner la plaque photographique. Ces rayons uraniques ont été mis en évidence par le chercheur, par la distinction d'une croix de Malte (comme on peut le voir sur la partie inférieure de la Figure 1) puisqu'il avait placé une lame de cuivre de cette même forme entre l'uranium et les plaques photographiques : l'uranium semble donc capable d'émettre un rayonnement qui lui est propre, et en dehors de toute excitation par la lumière.

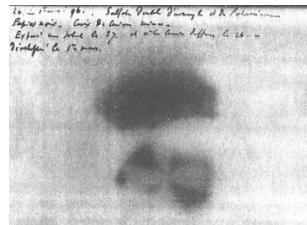


Figure 1 : Cliché développé par Henri Becquerel lors de son expérience en 1896

Après cette découverte, Marie Curie réalise des recherches sur les « rayons de Becquerel » et effectue des mesures quantitatives. C'est alors qu'elle réalise que certains minéraux d'uranium (pechblende, chalcopite) ont une émission infiniment plus intense que l'uranium. Elle émet alors l'hypothèse que cette propriété dépend de la matière, et lui donne le nom de « radioactivité ». C'est en 1898 que Marie Curie et son mari Pierre Curie découvrent le polonium et le radium, deux éléments inconnus présents en faible quantité dans la pechblende.

#### 1.1.1.1. Noyaux atomiques

La matière est constituée d'atomes, qui sont eux-mêmes composés d'un noyau entouré d'un cortège électronique. Le noyau atomique (Figure 2) comporte  $Z$  protons et  $N$  neutrons.  $A$ , correspondant au nombre de nucléons (ou nombre de masse), est égal à la somme des protons et des neutrons. Dans un atome, le nombre d'électrons est égal au nombre de protons.

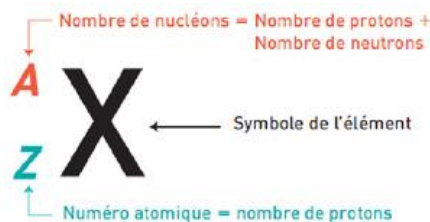


Figure 2 : Symbole d'un noyau atomique

La classification des noyaux atomiques est la suivante :

- Les isotones sont des noyaux avec le même nombre  $N$  de neutrons
- Les isotopes sont des noyaux avec le même nombre  $Z$  de protons
- Les isobares sont des noyaux avec le même nombre  $A$  de nucléons
- Les isomères sont des noyaux avec le même nombre  $Z$  de protons et le même nombre  $N$  de neutrons, mais avec un état énergétique différent

Il existe des noyaux atomiques stables, et d'autres instables. Ces derniers sont dits « radioactifs » : ils se désintègrent et dégagent de l'énergie sous forme de rayonnements divers pour retourner vers la zone stabilité (comme on peut le voir sur la Figure 3 ci-dessous).

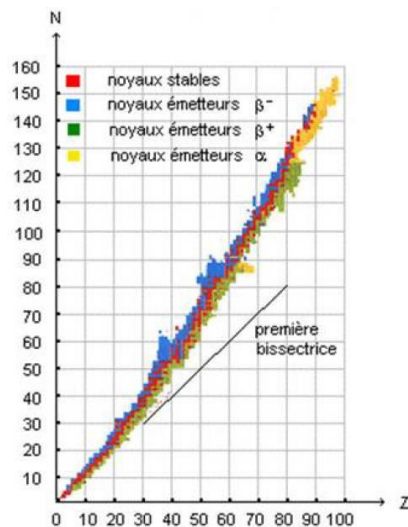


Figure 3 : Diagramme de stabilité

L'énergie émise est exprimée en électronvolt (eV), qui correspond à l'énergie acquise par un corpuscule doté d'une charge électrique élémentaire comme l'électron (ou le proton) sous l'effet d'une différence de potentiel de 1 volt.

### 1.1.1.2. Rayonnements

#### 1.1.1.2.1. Alpha ( $\alpha$ ), bêta ( $\beta$ ) et électro-magnétiques

Il existe trois principaux types de rayonnements émis par les noyaux instables au cours des désintégrations :

- **La désintégration  $\alpha$**  (Figure 4) concerne les noyaux lourds et consiste en une émission d'un noyau d'Hélium, aussi appelé particule  $\alpha$ . Le noyau d'hélium se compose de deux protons et de deux neutrons. L'énergie libérée par cette particule est supérieure à celle émise par les particules  $\beta$  et gamma ( $\gamma$ ), et est généralement supérieure ou égale à 4 mégaélectronvolts (MeV). Cette énergie libérée explique l'activité destructrice de cette particule et justifie son utilisation thérapeutique en médecine nucléaire.



Figure 4 : Equation de désintégration  $\alpha$

• **Les désintégrations  $\beta$  :**

➔ **Bêta + ( $\beta^+$ )** (Figure 5): Elle concerne les noyaux ayant un excès de protons. Un proton du noyau se transforme donc en neutron, avec émission d'un positron (ou positon) et d'un neutrino (particule sans charge électrique).

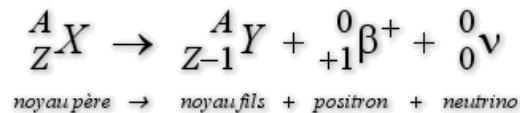


Figure 5 : Equation de désintégration  $\beta^+$

Le positon chargé positivement,  $e^+$ , crée pendant son trajet dans les tissus une réaction d'annihilation avec un électron  $e^-$ , entraînant l'émission de 2 photons  $\gamma$  d'énergie 511 kiloélectronvolts (keV) (Figure 6). Ces deux photons vont chacun dans une direction opposée, et forment un angle de  $180^\circ$ .

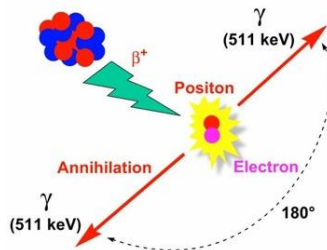


Figure 6 : Réaction d'annihilation entre électron et positon

Les particules  $\beta$  sont utilisées en diagnostic en médecine nucléaire, via la détection des 2 photons d'annihilation.

➔ **Bêta - ( $\beta^-$ )** (Figure 7) : Elle concerne les noyaux ayant un excès de neutrons. Un neutron se transforme en proton avec émission d'un électron et d'un anti-neutrino. Les émetteurs  $\beta^-$  sont utilisés en thérapeutique.

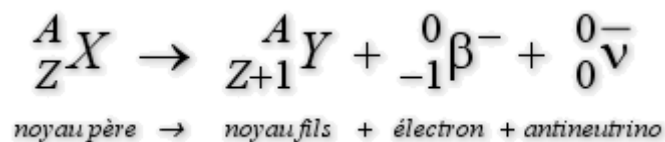


Figure 7 : Equation de désintégration  $\beta^-$

• **L'émission  $\gamma$**  fait généralement suite aux désintégrations  $\alpha$  ou  $\beta$  qui laissent le noyau dans un état excité. Ce dernier retourne alors dans son état naturel en émettant un photon (Figure 8). Les émetteurs  $\gamma$ , comme ceux  $\beta^+$ , ont une utilisation diagnostique en médecine nucléaire.

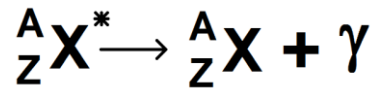


Figure 8 : Equation de désintégration  $\gamma$

### 1.1.1.2.2. Types de rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants sont des rayonnements dont l'énergie est assez élevée pour arracher des électrons à un atome. Il en existe deux types :

- Rayonnements directement ionisants : constitués de particules électriquement chargées, d'énergie suffisante pour produire des ions (atomes porteurs de charges électriques) par interaction avec la matière. Ils correspondent aux rayonnements particuliers tels que  $\alpha$  et  $\beta$ .
- Rayonnements indirectement ionisants : constitués de particules non chargées électriquement, susceptibles de transférer leur énergie à des particules chargées. Ils correspondent aux rayonnements  $\gamma$ , X et également neutroniques.

### 1.1.1.2.3. Pouvoir pénétrant

Les rayonnements ionisants ont un pouvoir de pénétration différent en fonction de leur type (Figure 9) :

- Les rayonnements  $\alpha$  ont un faible pouvoir pénétrant car ils parcourent seulement quelques centimètres dans l'air et quelques millimètres dans les tissus. Leur trajet est arrêté par une feuille de papier ou bien par la couche cornée de la peau.
- Les rayonnements  $\beta$  sont un peu plus pénétrants que les particules  $\alpha$  car ils parcourent quelques mètres dans l'air. Ils sont arrêtés par une feuille d'aluminium de quelques millimètres ou par des matériaux de faible poids atomique (plexiglas, etc.) et ne pénètrent pas en profondeur dans l'organisme.
- Les rayonnements  $\gamma$  ont une pénétration importante puisqu'ils parcourent quelques centaines de mètres dans l'air et traversent les vêtements et le corps. Ils sont arrêtés ou atténués par des écrans protecteurs en matériaux denses (épaisseurs de béton, d'acier ou de plomb).

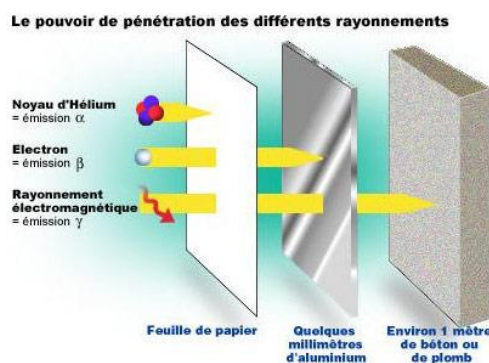


Figure 9 : Pouvoir de pénétration des différents types de rayonnements ionisants (2)

### 1.1.1.3. Cinétique radioactive

#### 1.1.1.3.1. Loi de décroissance radioactive

En 1902, Ernest Rutherford et Frederick Soddy ont établi expérimentalement la loi de décroissance des noyaux radioactifs (3): le nombre de désintégrations nucléaires spontanées ( $dN$ ) qui se produisent dans une quantité donnée de matière pendant un temps infiniment petit ( $dt$ ) est proportionnel au nombre d'atomes radioactifs ( $N$ ) et au temps ( $dt$ ).

La formule est donc la suivante :  $dN = -\lambda \cdot N \cdot dt$

Avec  $\lambda$  la constante radioactive qui correspond à la probabilité pour qu'un noyau radioactif se désintègre par unité de temps. Elle est caractéristique du radionucléide et exprimée généralement en seconde<sup>-1</sup> ( $s^{-1}$ ).

En intégrant cette équation, on obtient :  $N(t) = N_0 \times e^{-\lambda \Delta t}$

$N(t)$  : nombre d'atomes radioactifs à un temps  $t$

$N_0$  : nombre d'atomes radioactifs à l'instant initial  $t_0$

$\Delta t$  : temps écoulé entre  $t$  et  $t_0$  (en s)

$\lambda$  : coefficient de proportionnalité appelé constante radioactive (en  $s^{-1}$ )

Le nombre d'atomes radioactifs décroît donc de manière exponentielle en fonction du temps (Figure 10).

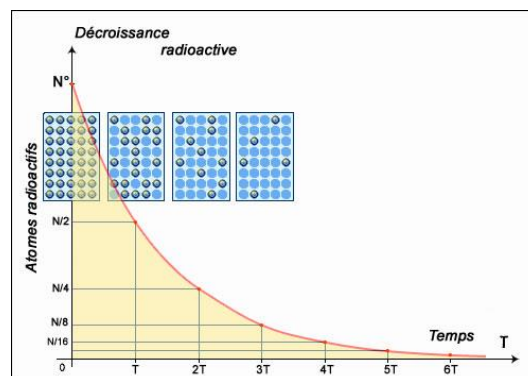


Figure 10 : Décroissance radioactive

#### 1.1.1.3.2. Activité d'une source

Une source radioactive est caractérisée par son activité,  $A(t)$ , qui correspond au nombre de désintégrations par unité de temps. L'activité est proportionnelle au nombre d'atomes radioactifs qu'elle contient :  $A(t) = \lambda N$ , avec  $\lambda$  la constante radioactive du nucléide concerné (exprimée généralement en  $s^{-1}$ ) et  $N$  le nombre d'atomes radioactifs.

L'activité décroît également de manière exponentielle en fonction du temps :  $A(t) = A_0 \times e^{-\lambda \Delta t}$

$A(t)$  : activité à un temps  $t$

$A_0$  : activité à l'instant initial  $t_0$

$\Delta t$  : temps écoulé entre  $t$  et  $t_0$  (en s)

$\lambda$  : coefficient de proportionnalité appelé constante radioactive (en  $s^{-1}$ )

L'unité la plus couramment utilisée pour une activité est le Becquerel (Bq), qui correspond à une désintégration par seconde.

L'ancienne unité, le Curie (Ci), correspond au nombre de désintégrations par seconde produites par 1 gramme de radium à l'équilibre, soit 37 milliards de désintégrations par seconde. Donc :  $1\text{Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq}$ .

### 1.1.1.3.3. Période radioactive

La période radioactive, aussi appelée période physique ou demi-vie, est caractéristique de chaque élément radioactif. Elle est notée  $T$ , et correspond au temps au bout duquel l'activité initiale est divisée par deux. Elle peut être calculée par l'équation suivante :  $T = \ln 2 / \lambda$ .

En médecine nucléaire, on distingue la période physique  $T$  de :

- La période biologique,  $T_b$ , qui est le temps nécessaire pour que la moitié d'un corps chimique soit éliminé de l'organisme par les voies naturelles (physico-chimiques).
- La période effective,  $T_{\text{eff}}$ , qui est le temps au bout duquel la radioactivité aura diminué de moitié dans l'organisme :  $1/T_{\text{eff}} = 1/T + 1/T_b$

## 1.1.2. Médecine nucléaire

Le radiodiagnostic a vu le jour en 1913 : Georg de Hevesy met en place une méthode utilisant les radioisotopes comme traceurs dans les réactions chimiques. La première utilisation chez l'homme est effectuée en 1924, mais au vu du petit nombre de radioéléments naturels utilisables, ce n'est qu'en 1934 que la médecine nucléaire peut vraiment commencer à se développer avec Irène et Frédéric Joliot-Curie qui démontrent la possibilité de créer des isotopes radioactifs de n'importe quel élément (radioactivité artificielle).

### 1.1.2.1. Principe général

La médecine nucléaire repose sur l'utilisation de radiopharmaceutiques spécifiques d'organes, d'une fonction physiologique ou d'une pathologie, et s'effectue donc par l'administration de substances radioactives chez le patient. Elle est basée sur l'utilisation de rayonnements ionisants émis par des radioéléments artificiels (REA), eux même issus de sources non scellées.

Elle est utilisée :

- En diagnostic → localisation de la cible. L'imagerie nucléaire est une technique qui connaît ses réels débuts dans les années 1950 et permet d'obtenir des images de l'intérieur du corps humain et de son fonctionnement.
- En thérapie → destruction de la cible afin de traiter une pathologie.

### 1.1.2.2. Médicaments radiopharmaceutiques

#### 1.1.2.2.1. Définition

Un MRP est défini dans l'article L.5121-1 du Code de la santé publique (4) comme étant soit « *tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales* », soit une préparation radiopharmaceutique *in situ* réalisée à partir d'une trousse (vecteur) qui correspond à « *toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final* ». Il répond à la loi du 8 décembre 1992 (5) et au décret du 26 décembre 2000 (6).

Un radiopharmaceutique peut être constitué :

- Par un radioisotope seul sous forme d'ion (joue le rôle de traceur et de vecteur)
- Par un traceur fixé ou complexé à un vecteur qui permet d'atteindre la cible biologique

Lorsqu'il n'est pas prêt à l'emploi, il est préparé par radiomarquage : en marquant un élément vecteur non radioactif, la trousse, par un radionucléide ou radioisotope, le traceur (Figure 11). Ce dernier peut être issu d'un générateur ou alors arriver sous forme de précurseur prêt à l'emploi.

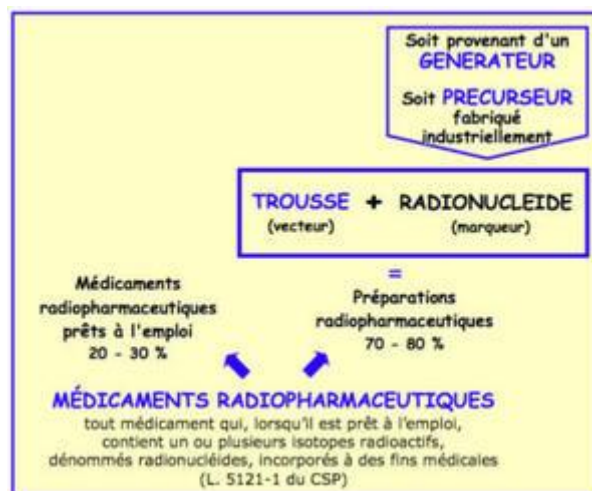


Figure 11 : Caractéristiques d'un médicament radiopharmaceutique (7)

La majorité des MRP n'est pas prête à l'emploi, ce qui explique la nécessité de réaliser des radiomarquages dans le service de médecine nucléaire. La plupart sont des médicaments injectables.

#### 1.1.2.2.2. Contraintes liées à la préparation des MRP

Le radiomarquage est une réaction chimique entre le traceur et le vecteur. En fonction des molécules, il peut nécessiter des conditions techniques particulières telles que la température ou le potentiel hydrogène (pH). Toutes les préparations effectuées en radiopharmacie nécessitent des mesures de radioprotection, relevant de l'ASN sous recommandations de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN), ainsi que des conditions spécifiques de préparation afin de garantir la stérilité des médicaments injectables.

Les textes de référence opposables et applicables pour la préparation des médicaments radiopharmaceutiques sont les bonnes pratiques de préparation (BPP) (8) et les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (BPPH) (9).

La préparation, le contrôle qualité et la dispensation de ces médicaments sont sous la responsabilité du radiopharmacien.

##### 1.1.2.2.2.1. Locaux

Les locaux nécessaires à la production aseptique doivent être isolés, bien éclairés et ventilés. Leur accès y est réglementé (règles d'habillement : surchaussures, surblouse, charlotte). Le nettoyage et la désinfection doivent y être faciles : parois lisses et imperméables, angles arrondis, peintures lessivables, système de renouvellement de l'air fréquent. Ces locaux sont également appelés Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC). Elles sont classées selon la norme

ISO 14644-1 en fonction des exigences environnementales attendues : contamination particulaire, en fonction de la taille des particules en micromètre ( $\mu\text{m}$ ) (Tableau 1), et microbiologique, en fonction du nombre d'unité formant colonie (UFC) (Tableau 2).

Tableau 1 : Caractéristiques particulières des différentes classes de ZAC

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par $\text{m}^3$ de taille supérieure ou égale à			
	0.5 $\mu\text{m}$	5 $\mu\text{m}$	0.5 $\mu\text{m}$	5 $\mu\text{m}$
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Tableau 2 : Caractéristiques microbiologiques des différentes classes de ZAC

Classe	Echantillon d'air UFC/ $\text{cm}^3$	Boîtes de pétri (Diamètre 90 mm) UFC/4h	Géloses contact (Diamètre 90mm) UFC/plaque	Empreintes de gants (5 doigts) UFC/gants
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

#### 1.1.2.2.2. Types de préparation

A l'intérieur de ces ZAC, il existe deux types de processus de fabrication permettant la préparation aseptique :

- Le système clos, défini dans les BPP (2007) comme étant un "procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement."(8)



- Le système ouvert, où au minimum une étape de préparation n'est pas réalisée en système clos. Elle est généralement associée à une filtration stérilisante (filtre stérilisant à 0,22  $\mu\text{m}$ ).

Les préparations radiopharmaceutiques sont réalisées en système clos, à l'intérieur de hottes/enceintes blindées, basse et haute énergie.

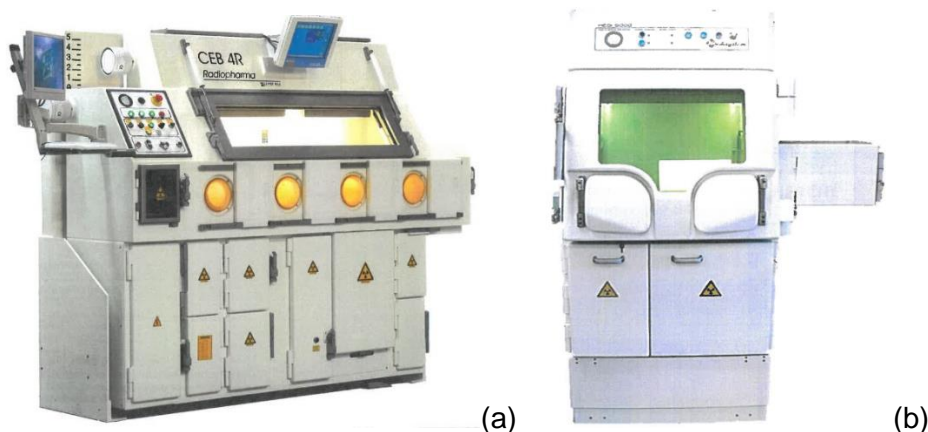


Figure 12 : Enceintes blindées : basse énergie (a) et haute énergie (b)

#### 1.1.2.2.2.3. Formation du personnel

Le personnel doit être formé et évalué afin d'acquérir les gestes techniques à effectuer pour la préparation des MRP ainsi que les notions d'hygiène (primordiales pour éviter tout risque de contamination microbiologique) et de radioprotection. Parmi ces notions, l'habillement (charlotte, surchaussures, surblouse, gants stériles, tablier plombé ...), l'hygiène des mains, la désinfection de tout matériel entrant dans les enceintes blindées sont primordiales. Les BPP et les bonnes pratiques de fabrication (BPF) (10), applicables aux industriels, soulèvent l'importance de la formation initiale et continue du personnel en charge des manipulations.

#### 1.1.2.2.2.4. Contrôles qualité

Le principe des contrôles qualité des préparations est de vérifier la conformité d'un MRP aux spécifications en vérifiant différents éléments :

- Aspects organoleptiques

Ces derniers sont contrôlés visuellement et sont spécifiques à une préparation. Ils correspondent à la couleur (transparent, brunâtre, jaunâtre), la nature (solution, suspension) et l'aspect (trouble, limpide).

- pH

Le pH, permet de caractériser une préparation comme étant acide ou basique. Il est déterminé, après le dépôt d'une goutte (de quelques microlitres -  $\mu\text{L}$ ) de préparation sur un papier indicateur de pH, par la variation de couleur. Cette dernière est alors comparée à l'échelle fabricant colorimétrique. L'intervalle de pH dans lequel la stabilité du MRP est maximale est donnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque trousse.

- Pureté radionucléidique :

L'évaluation de la pureté radionucléidique consiste à identifier la présence d'impuretés radionucléidiques (par exemple = élément père non voulu) et de les quantifier le cas échéant. Elle est déterminée par l'identification du pic énergétique de l'isotope voulu (réalisée à l'aide d'un radiochromatographe par spectrométrie gamma).

- Pureté radiochimique (PRC) :

La pureté radiochimique correspond à l'activité du radionucléide considéré sous une forme chimique spécifique (afin de pouvoir se lier au vecteur) par rapport à l'activité totale de ce même radionucléide présent dans le MRP. La PRC est définie dans le RCP des différentes trousse. Si elle est trop en dessous du pourcentage recommandé, cela signifie qu'il y a majoritairement des impuretés. Ces dernières, par leur comportement biologique différent, peuvent entraîner une irradiation non désirée du patient et des images de mauvaise qualité gênant l'interprétation des examens.

La PRC est généralement déterminée par chromatographie sur couche mince (CCM) : après dépôt de l'échantillon sur la plaque de chromatographie, celle-ci est placée dans la cuve fermée contenant le solvant approprié. Lorsque le front du solvant atteint le haut de la plaque (0.5 cm du bord), celle-ci est lue à l'aide d'un radiochromatographe.

Ces contrôles sont réalisés en laboratoire, c'est-à-dire avant l'injection à un patient, dans le service.

#### **1.1.2.2.5. Contrôles microbiologiques**

Ils attestent de la stérilité et concernent les préparations radiopharmaceutiques mais également l'environnement. Ils sont réalisés à différentes fréquences (journalières, hebdomadaires, mensuels) et s'effectuent par :

- Prélèvement à l'aide d'une gélose contact pour déterminer la contamination des surfaces, ou d'une gélose au sang pour les gants
- Mise en culture dans des flacons spécifiques pour le contrôle de la stérilité (BactAlert®) pour les préparations
- Mesure de l'aérobiocontamination et comptages particuliers de l'air

Ces prélèvements / mesures sont réalisés à fréquence définie afin de vérifier la conformité aux normes ISO et aux BPP, ce qui permet de garantir que toutes les opérations sont réalisées de façon aseptique.

Les contrôles microbiologiques des préparations radiopharmaceutiques sont effectuées à posteriori de l'injection au patient, contrairement aux contrôles qualité.

#### **1.1.2.2.3. Applications des radioisotopes en médecine nucléaire**

Les médicaments radiopharmaceutiques sont utilisés à visée :

- Diagnostique dans 90% des cas, avec l'utilisation des émetteurs  $\beta^+$  et  $\gamma$  car il s'agit de rayonnements peu ionisants et assez pénétrants pour pouvoir sortir de l'organisme afin d'être détectés. Ces examens à objectif diagnostique sont appelés scintigraphies.
- Thérapeutique dans 10% des cas. Ce sont des émetteurs  $\alpha$  et  $\beta^-$  qui sont utilisés, pour délivrer localement une dose irradiante importante à la cible. Cette utilisation des MRP est appelée radiothérapie interne vectorisée ou radiothérapie métabolique.

### 1.1.2.3. Principe de fonctionnement des caméras

Les caméras utilisées dans un service de médecine nucléaire sont conçues pour détecter des photons gamma ( $\gamma$ ) capables d'émerger du corps humain afin d'y être détectés. Pour obtenir une image, un MRP (vecteur + traceur) est administré / injecté dans l'organisme. Il va se fixer sélectivement sur l'organe à explorer et émettre des rayonnements. Un système de détection très sensible observe les photons émis par les atomes radioactifs. Ces photons sont suffisamment nombreux pour reconstituer la façon dont les atomes se sont fixés dans l'organe. Les images sont acquises par des caméras où le détecteur de rayonnements est couplé à un système électronique d'amplification du signal et un système informatique.

Il existe deux types de caméras, qui diffèrent en fonction de l'isotope utilisé et injecté au patient.

#### 1.1.2.3.1. Tomographie par émission monophotonique (TEMP)

Concernant les caméras TEMP, aussi appelées gamma-caméra, elles permettent de détecter des MRP émetteurs  $\gamma$ .

Le rayonnement émis est alors amplifié par la tête de détection de la  $\gamma$ -caméra (Figure 13), et transformé sous forme de signal électrique qui pourra être détecté. La tête de détection est constituée de :

- Un collimateur : c'est une épaisse plaque de plomb ou de tungstène percée de canaux fins parallèles. Son rôle est de sélectionner les photons gamma dont la direction est perpendiculaire à la surface du cristal scintillateur.
- Un cristal scintillateur : Il est constitué d'iodure de sodium activé par du thallium, et permet d'arrêter les photons gamma pour convertir une partie de l'énergie déposée en scintillations lumineuses.
- Un réseau de photomultiplicateurs : il permet de convertir les photons lumineux en signal électrique.

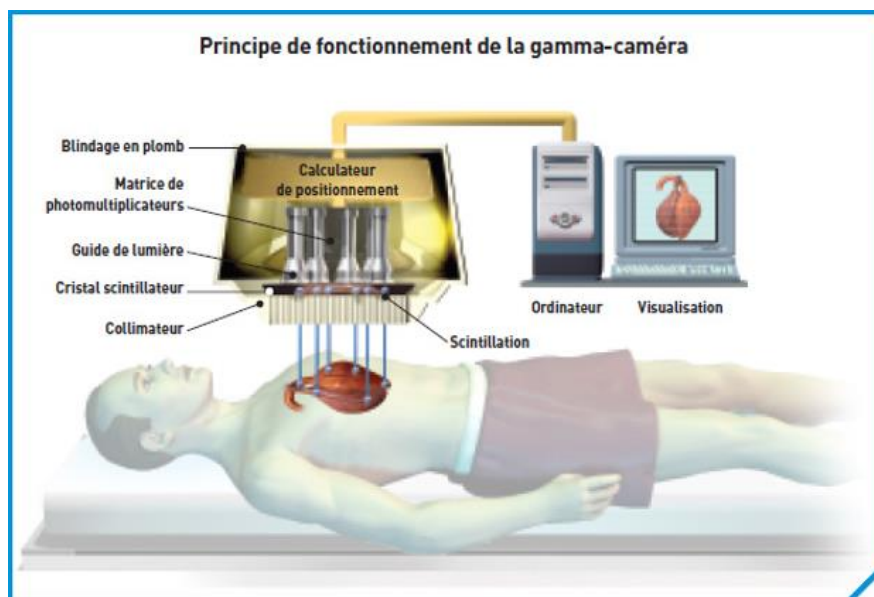


Figure 13 : Principe de fonctionnement d'une TEMP

Les signaux électriques sont alors exploités par un logiciel qui effectue une reconstruction de la distribution du radiopharmaceutique dans l'organisme.

### 1.1.2.3.2. Tomographie par émission de positons (TEP)

Pour les caméras TEP, les rayonnements gamma détectés résultent d'une réaction d'annihilation matière (électron) – antimatière (positron). Le MRP injecté au patient est donc dans ce cas un émetteur  $\beta^+$ . Les rayonnements résultant de cette réaction sont deux photons gamma, d'énergie 511 keV et de direction opposée. Ces deux photons atteignent simultanément une paire de détecteurs opposés, situés sur l'anneau entourant le patient et centré sur l'organe cible. Des circuits électroniques reliant ces détecteurs reconnaissent ces photons d'annihilation. Grâce à cette localisation, on peut reconstituer une carte de la répartition des émetteurs de positons après leur fixation dans l'organisme, et cette méthode est ainsi beaucoup plus sensible et résolutive.

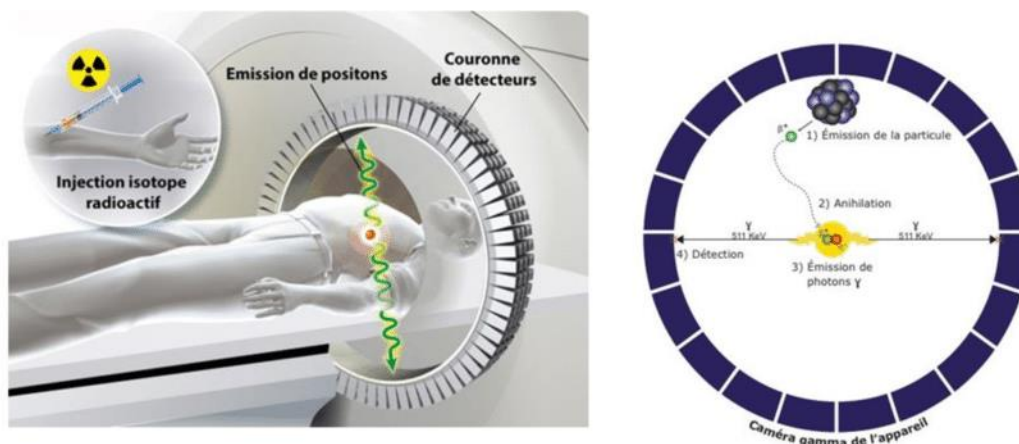


Figure 14 : Principe de fonctionnement d'une TEP

### 1.1.3. Radioprotection

La radioprotection relève de l'ASN et de l'appui technique de l'IRSN. Ce dernier correspond à l'expert public en matière de recherches et d'expertises relatives aux risques liés aux rayonnements ionisants (industrie, médecine ou rayonnements naturels). Il traite l'ensemble des questions scientifiques et techniques associées à ces risques, en France et à l'international.

Les établissements détenant une source de rayonnements ionisants sont tenus d'appliquer :

- Le code de la santé publique (CSP) pour la fixation des limites de doses accessibles pour le public
- Le code du travail pour l'organisation de la radioprotection dans l'établissement.

Ces réglementations concernent la protection de la population, des patients et des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants.

#### 1.1.3.1. Grandeurs dosimétriques en radioprotection

La dosimétrie correspond à la mesure de la dose de rayonnements ionisants (rayons X,  $\gamma$ ,  $\beta$ , neutrons) auxquels une personne ou un être vivant ont été exposés.

Il existe différents types de dose (Figure 15) que l'on peut calculer/mesurer :

- La dose absorbée, dans le tissu ou l'organe, correspond à la quantité d'énergie cédée par unité de masse de matière. Elle est exprimée en gray (Gy) → 1 Gy vaut 1 joule par kilogramme.
- La dose équivalente  $H_T$  au tissu ou à l'organe T, prend en compte le type de rayonnement, et est exprimée en sievert (Sv). Elle est calculée en multipliant la dose absorbée par un facteur de pondération radiologique  $W_R$ , aussi appelé facteur de pondération, qui dépend du type de rayonnement (X, gamma...).

$$H_T \text{ (Sv)} = \sum_R W_R \cdot D_{T,R} \text{ (Gy)}$$

Tableau 3 : Facteur de pondération radiologique  $W_R$  pour différents types de rayonnements (11)

Nature et énergie (E) des rayonnements	Facteur de pondération radiologique $W_R$
Photons toutes énergies	1
Électrons, muons (toutes énergies)	1
Neutrons E < 10 keV	5
10 keV < E < 100 keV	10
100 keV < E < 2 MeV	20
2 MeV < E < 20 MeV	10
E > 20 MeV	5
Protons E > 2 MeV	5
Particules $\alpha$ , fragments de fissions, Noyaux lourds	20

- La dose efficace E à l'organisme entier, prend en compte le type de tissu et l'organe touché, et est exprimée en sievert (Sv). Elle se calcule en faisant le total des doses équivalentes de tous les tissus et organes, à l'aide du facteur de pondération tissulaire  $W_T$ .

$$E \text{ (Sv)} = \sum_T W_T \cdot H_T \text{ (Sv)}$$

Tableau 4 : Facteur de pondération tissulaire  $W_T$  pour différents tissus ou organes (11)

Tissu ou organe	Facteur de pondération tissulaire $W_T$
Gonades	0.20
Moëlle osseuse	0.12
Colon	0.12
Poumons	0.12
Estomac	0.12
Vessie	0.05
Seins	0.05
Foie	0.05
Œsophage	0.05
Thyroïde	0.05
Peau	0.01
Surface des os	0.01
Autres tissus ou organes	0.05



Figure 15 : Concept de doses (12)

Seule la dose absorbée est mesurée, les autres (dose équivalente et dose efficace) sont calculées.

### 1.1.3.2. Effets biologiques des rayonnements ionisants sur l'organisme

La radioactivité entraîne sur l'organisme des effets biologiques qui dépendent de la dose reçue, de la source, du mode d'exposition ainsi que de la sensibilité des tissus ou organes irradiés. L'étude de ces effets sur l'être vivant correspond à la radiobiologie. Ces effets sont de deux types :

- Les effets survenant à court terme, également appelés effets déterministes. Ils sont déclenchés par une forte irradiation dûs aux rayonnements ionisants et se manifestent de quelques heures à quelques jours / mois après l'exposition. Ils correspondent par exemple à des brûlures, des nausées...
- Les effets survenant à long terme, également appelés effets stochastiques. Ils surviennent après une exposition à des doses plus ou moins élevées de rayonnements ionisants et se manifestent de quelques mois à quelques années après l'exposition, et correspondent par exemple à l'apparition de cancers, leucémies, anomalies génétiques...

### 1.1.3.3. Principe de la radioprotection en médecine nucléaire

#### 1.1.3.3.1. Généralités

La radioprotection consiste à protéger les personnes des rayonnements ionisants. Elle est décrite, dans le décret 2002-255 du 22 février 2002 (13) comme *"l'ensemble des règles, des procédures et des moyens de prévention et de surveillance visant à empêcher ou à réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants, produits sur les personnes directement ou indirectement, y compris par les atteintes portées à l'environnement"*. Elle repose essentiellement sur trois principes (14) :



- L'optimisation des expositions afin qu'elles soient maintenues au niveau le plus faible raisonnablement possible, compte tenu de l'état des connaissances scientifiques, de l'état des techniques et le cas échéant de l'objectif médical recherché. Elle correspond au principe ALARA - As Low As Reasonably Achievable – terme apparu pour la première fois dans la publication 26 de 1977 de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR), et consiste à « *mettre en œuvre les actions de protection les plus efficaces jugées raisonnables quels que soient les niveaux d'exposition* » (15).
- La justification des activités utilisant des rayonnements ionisants et susceptibles d'accroître l'exposition des individus.
- La limitation des doses afin qu'elles ne dépassent pas les limites fixées pour les travailleurs exposés.

Concernant l'exposition externe, la protection repose sur 3 facteurs (Figure 16), qui sont les suivants :

- L'utilisation d'écran de protection
- Le temps
- La distance

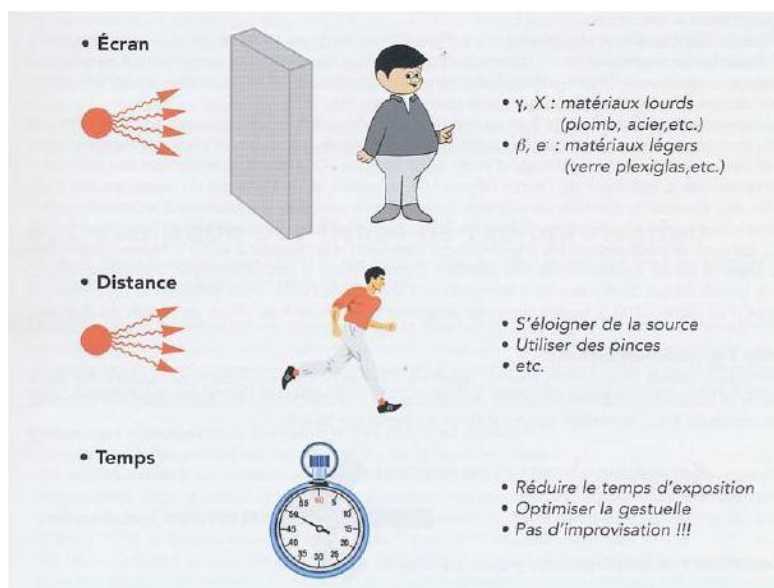


Figure 16 : Facteurs de protection contre l'exposition externe (14)

Concernant l'exposition interne, la protection repose sur 3 principes :

- La conception des équipements et locaux (ventilation, filtration, dépression ...)
- La protection individuelle adaptée (blouse, gants, masques ...)
- Les contrôles systématiques du poste de travail

### 1.1.3.3.2. Risques d'exposition

Il existe deux types d'exposition :

• Interne : elle correspond à l'incorporation de radionucléides dans l'organisme après une ingestion, une inhalation ou bien le transfert à travers la peau avec ou sans blessure associée. La mesure s'effectue par différentes techniques qui permettent d'identifier, de quantifier les radioéléments. Cela permet d'estimer la dose efficace reçue par la personne contaminée et d'évaluer la nature et la gravité de l'exposition. Ces techniques correspondent à :

- ➔ Une analyse radiotoxicologique d'excrétas (urine, selles...) avec dosage des radionucléides émetteurs alpha, bêta et gamma
- ➔ Une anthroporadiamétrie, qui permet la mesure directe et non invasive de contamination interne corporelle par des radionucléides émettant des rayonnements X et gamma pour estimer l'activité totale présente dans l'organisme ou dans un organe cible. Cette technique est mise à disposition par l'IRSN sous formes de deux laboratoires : fixes (sur le site du Vésinet) ou mobiles (camions dédiés).



Figure 17 : Mesure anthroporadiamétrie

• Externe : elle correspond à une irradiation avec une source qui se situe à l'extérieur de l'organisme. Les modes d'exposition peuvent être au contact, à distance ou bien par immersion. La mesure s'effectue avec des dosimètres individuels (passifs et opérationnels).

### 1.1.3.3.3. Réglementation

Les limites de dose sur une période d'un an sont définies par l'IRSN (Tableau 5). Elles sont également énoncées dans le Décret n° 2018-437 du 4 juin 2018 (16) relatif à la protection des travailleurs contre les risques dus aux rayonnements ionisants.

Concernant les travailleurs, ils sont divisés en deux catégories suivant la nature du poste :

- A : Susceptibles de recevoir, dans les conditions habituelles de travail, une dose efficace supérieure à 6 millisieverts (mSv) par an ou bien une dose équivalente annuelle supérieure aux trois dixièmes de l'une des limites fixées pour les expositions partielles de l'organisme.
- B : Travailleurs qui ne relèvent pas de la catégorie A.

Pour les femmes enceintes, de la déclaration de la grossesse à l'accouchement, la dose équivalente pour le fœtus doit être inférieure à 1 mSv. Il en est de même pour les femmes allaitantes qui ont interdiction de travailler à un poste entraînant un risque d'exposition interne.

Concernant la catégorie A, la dose équivalente limite pour le cristallin évolue : elle est fixée à 50 mSv sur douze mois consécutifs du 1<sup>er</sup> juillet 2018 au 30 juin 2023, puis à partir de cette date, la dose limite sera de 20 mSv par an.



Tableau 5 : Limites d'exposition sur un an consécutif (17)

	Catégorie A	Catégorie B et jeunes travailleurs	Population générale
<b>Corps entier</b> (dose efficace)	20 mSv	6 mSv	1 mSv
<b>Peau</b> (dose équivalente sur tout cm <sup>2</sup> )	500 mSv	150 mSv	50 mSv
<b>Cristallin</b> (dose équivalente)	50 mSv (20 mSv à partir de juillet 2023)*	15 mSv	15 mSv
<b>Main, poignet, pied, cheville</b> (dose équivalente)	500 mSv	150 mSv	non existante

\* Par disposition transitoire, la limite est fixée à 50 mSv sur douze mois consécutifs jusqu'au 1<sup>er</sup> juillet 2023 et 100 mSv sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> juillet 2018 et le 1<sup>er</sup> juillet 2023.

Le suivi de la dosimétrie dans les services de médecine nucléaire est effectué par les conseillers en radioprotection (CRP), qui équipent le service de dosimètres d'ambiance (environnement) et mettent à disposition des dosimètres individuels pour le personnel exposé aux rayonnements ionisants. En effet, les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants bénéficient d'une surveillance médicale renforcée sous la responsabilité du médecin du travail.

Les résultats de dosimétrie passive sont ensuite transmis au Système d'Information de la Surveillance de l'Exposition aux Rayonnements Ionisants (SISERI). Ces données sont alors accessibles par les médecins de santé au travail, les conseillers en radioprotection des travailleurs dont ils ont la charge, et sont exploitées par l'IRSN.

#### 1.1.3.4. Mesures mises en place dans un service de médecine nucléaire

##### 1.1.3.4.1. Délimitation des zones de travail

Dans les services de médecine nucléaire, les zones où sont utilisés et entreposés les radionucléides sont délimitées (Figure 18) et les accès y sont limités aux travailleurs. Elles correspondent à :

- Une zone surveillée : les travailleurs sont susceptibles d'y recevoir, dans les conditions normales de travail, une dose dépassant 1 mSv par an ou bien une dose équivalente annuelle dépassant le dixième de l'une des limites fixées pour les expositions partielles de l'organisme.
- Une zone contrôlée : les travailleurs sont susceptibles d'y recevoir, dans les conditions normales de travail, une dose efficace de 6 mSv par an ou bien une dose équivalente annuelle dépassant les trois dixièmes de l'une des limites fixées pour les expositions partielles de l'organisme.

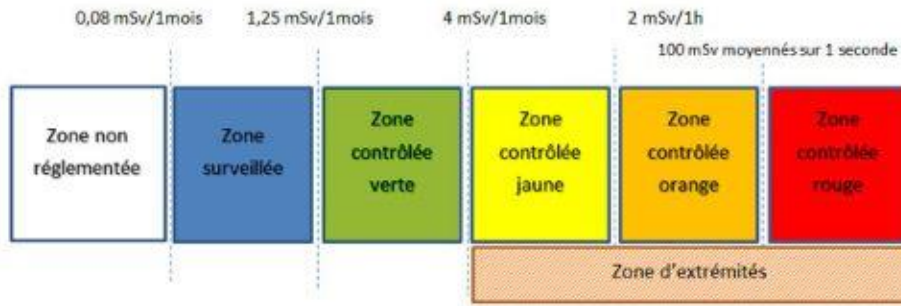


Figure 18 : Délimitation des zones de travail

#### 1.1.3.4.2. Equipements de protection collective (EPC) et équipements de protection individuelle (EPI)

En fonction de la nature des rayonnements, des équipements peuvent permettre au personnel de s'en protéger. C'est le cas par exemple avec l'utilisation de matériel plombé pour la manipulation d'émetteurs  $\gamma$ , puisque leur rayonnement peut être atténué par des matériaux denses tels que le plomb.

Plusieurs types d'EPC dans le service peuvent être distingués en fonction du poste concerné :

- Préparation → enceinte, poubelles, protège flacon
- Injection → protège-seringue, malette de transport du MRP, paravent
- Installation du patient en caméra → paravent
- Configuration des salles (épaisseur de béton, vitre plombée)

Comme EPI, on trouve essentiellement le tablier plombé.

Parmi les mesures mises en place dans les services de médecine nucléaire, la rotation du personnel sur les postes dits irradiants est une mesure essentielle.

#### 1.1.3.4.3. Appareils de mesure / contrôle

##### 1.1.3.4.3.1. Sondes de détection

Des équipements de détection de radioactivité sont présents dans le service de médecine nucléaire afin de déterminer les éventuelles contaminations.

Ils peuvent être sous forme de simples sondes (Figure 19) placées dans les zones à risque élevé de contamination telles que la salle de préparation, les salles d'injection. Ces sondes permettent un contrôle des mains, des paillasse, des sols, une mesure de frottis ...



Figure 19 : Exemple de sonde de détection

Ces équipements se déclinent également sous forme de détecteurs mains-pieds (Figure 20) qui sont placés avant la sortie de la zone réglementée du service et permettent de détecter une contamination externe éventuelle du personnel.



Figure 20 : Exemple de détecteur mains-pieds

#### 1.1.3.4.3.2. Dosimètres

Il en existe de deux catégories : passifs et opérationnels.

##### 1.1.3.4.3.2.1. Passifs

Les dosimètres passifs n'ont pas besoin de source externe d'énergie pour fonctionner. Ils sont constitués de films dosimétriques sensibles aux rayonnements ionisants (photons X, photons  $\gamma$  et rayonnements  $\beta$ ). Ces films sont insérés dans un badge constitué de trois zones :

- L'une sans protection
- La deuxième protégée par un écran de cuivre
- La dernière protégée par un écran de plomb

Ces films permettent d'identifier la nature des différents rayonnements et de corriger la réponse du détecteur en fonction de l'énergie des rayonnements.

Ces dosimètres permettent de mesurer les doses reçues en étant placés directement sur l'individu (au niveau de la poitrine, des extrémités ou du cristallin) ou bien dans l'environnement (dosimètres d'ambiance).

- Utilisés en routine

Ces dosimètres sont nominatifs et fournissent l'assurance de la limitation des doses individuelles reçues. Ils permettent également aux médecins de santé au travail de prendre les mesures nécessaires en cas de dépassement des doses réglementaires. Ils sont portés de façon mensuelle (catégorie A) ou trimestrielle (catégorie B), et permettent donc de mesurer toutes les doses reçues sur cette période par accumulation : ils ne donnent qu'une estimation d'une dose globale. Les valeurs obtenues correspondent aux équivalents de dose individuels à 10 mm de profondeur dans les tissus  $H_p(10)$  [dosimètre corps entier], à 0.07 mm de profondeur dans les tissus  $H_p(0.07)$  [dosimètre corps entier et monobague] et à 3 mm de profondeur dans les tissus  $H_p(3)$  [dosimètre cristallin].

Contrairement aux dosimètres actifs / opérationnels, ils ne permettent pas d'estimer les doses instantanées maximales.

#### ➔ Poitrine

Ces dosimètres corps entier sont sous forme de boîtiers à accrocher sur la blouse au niveau de la poitrine, et sont caractérisés par une étiquette sur le devant avec toutes les données de l'agent portant ce dosimètre (Figure 21).

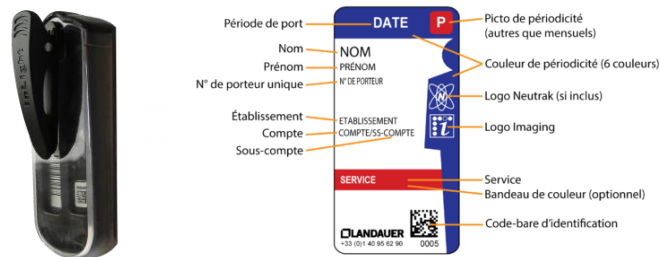


Figure 21 : Caractéristiques d'un dosimètre passif poitrine

Ils sont composés de pastilles OSL (Optically Stimulated Luminescence) insérées dans un boîtier comportant différents filtres. La technologie OSL repose sur le principe d'une émission de lumière. En effet, lors de l'exposition du dosimètre à des rayonnements ionisants, des charges se trouvent piégées dans le matériau sensible (cristal d'oxyde d'aluminium  $Al_2O_3$ ) dopé au carbone. Sous les flashes lumineux d'un laser ou de diodes électroluminescentes, les charges sont libérées et émettent alors une lumière proportionnelle à la dose équivalente reçue.

Les dosimètres passifs poitrine sont prêts à l'emploi et permettent de mesurer la dosimétrie pour les rayonnements  $\beta$ ,  $\gamma$  et rayons X. Leur gamme de détection est de 0.05 mSV à 10 Sv pour les valeurs de  $H_p(10)$  et  $H_p(0.07)$ .

#### ➔ D'ambiance

Ils sont positionnés sur des surfaces afin de s'assurer de la conformité des zones réglementées et publiques attenantes à chaque salle disposant d'un générateur ou d'une source. Ils permettent entre autres de détecter des fuites éventuelles de générateur ou d'un défaut de blindage sur une source.

Leur mode de fonctionnement est le même que celui des dosimètres poitrine, puisqu'ils sont également basés sur la technologie OSL. Etant similaires aux dosimètres passifs poitrines, ils sont différenciés par un fond vert et un pictogramme carré (Figure 22). Le dosimètre d'ambiance ne se substitue pas au dosimètre personnel.



Figure 22 : Dosimètre passif d'ambiance

#### ➔ Monobagues

La monobague se présente sous la forme d'une bague monobloc en polyéthylène (Figure 23), dans laquelle est insérée une pastille TLD (ThermoLuminescent Dosimeter ou dosimètre stimulé thermiquement) en fluorure de lithium. Ce détecteur est placé dans une cavité fermée par une lentille qui est soudée par ultrasons. Les informations gravées sur la lentille sont révélées par laser, les rendant indélébiles. Ces bagues sont nominatives, et leur couleur

correspond également à celle des dosimètres corps entier du mois/trimestre concerné. Elles permettent de mesurer la dose reçue aux extrémités.



Figure 23 : Dosimètres passifs monobagues

Le principe de la technologie TLD repose sur le chauffage du capteur (fluorure de lithium). Cette opération entraîne alors l'émission d'une lumière proportionnelle à la dose exposée. Les monobagues sont prêtes à l'emploi et permettent de mesurer la dosimétrie pour les rayonnements  $\beta$ ,  $\gamma$  et rayons X. Leur gamme de détection est de 0.1 mSv à 10 Sv pour la valeur de  $H_p$  (0.07).

#### → Cristallin

Ces dosimètres se présentent sous la forme de pince en polyamide qui peut s'adapter à tout support de protection tels que les lunettes plombées, les visières, les charlottes, les masques ... (Figure 24). Ils sont constitués d'une lentille contenant une pastille TLD. Le principe de mesure est donc la même que celui des monobagues. Pour se repérer, la couleur de période de port est la même que celle des dosimètres corps entier et monobague.



Figure 24 : Positionnement d'un dosimètre passif cristallin

Les dosimètres cristallins sont prêts à l'emploi. Leur gamme de détection est de 0.1 mSv à 10 Sv pour la valeur de  $H_p$  (3).

- Utilisés dans les études

#### → Pastilles TLD

Ces dosimètres se présentent sous forme de pastilles radio transparentes (3 x 3 mm, épaisseur < 1 mm), et peuvent être placés dans des endroits exigus grâce à une fixation par ruban adhésif. Leur principe de mesure, reposant sur la méthode TLD, est le même que celui des monobagues et du dosimètre cristallin.



Figure 25 : Pastille TLD avec étiquette d'identification scellée dans le sachet

Elles permettent de mesurer la dosimétrie pour les rayonnements  $\beta$ ,  $\gamma$  et rayons X. Leur gamme de détection est de 0.1 mSV à 10 Sv. La lecture de ces dosimètres se fait de façon différée, après leur envoi au laboratoire.

#### → NanoDots (18–20)

Les nanoDots (10 x 10 mm, épaisseur 2 mm) sont composés de pastilles radiotransparentes de faible dimension. Le principe de mesure repose, comme pour les dosimètres poitrine, sur la méthode OSL. Chaque détecteur est identifié au verso par un code alphanumérique unique. Sa sensibilité est indiquée sous forme d'un code-barres 2D au verso.

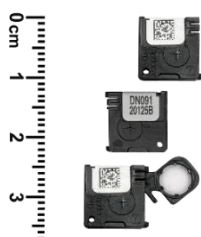


Figure 26 : NanoDot

Elles sont livrées avec un lecteur portable pour leur lecture, puisque cette dernière se fait de façon immédiate (contrairement aux autres dosimètres passifs vus ci-dessus).

L'analyse s'effectue in situ grâce au lecteur portable et grâce à un kit d'étalonnage adapté à des mesures de radioprotection ou à des mesures en radiodiagnostic. Au moment de la lecture, le dosimètre doit être clipé dans un porte-élément (élément du lecteur).

Ces nanoDots permettent de mesurer la dosimétrie pour les rayonnements  $\beta$ ,  $\gamma$  et rayons X. Leur gamme de détection est de 0.05 milligray (mGy) à 15 Gy.

#### 1.1.3.4.3.2.2. Opérationnels

Les dosimètres opérationnels ou actifs sont des dosimètres électroniques. Ils peuvent donner une information en temps réel, non seulement en dose intégrée mais aussi en débit de dose. Ils peuvent être équipés d'alarmes réglées à différents seuils, selon les limites de la réglementation. Ils peuvent également être lus par télétransmission, ce qui permet de surveiller toute une zone ou une équipe en continu. Ils indiquent différentes valeurs :

- $H_p(10)$ , l'équivalent de dose individuel à 10 mm de profondeur dans les tissus, considéré comme la valeur de dose efficace.
- $H_p(0.07)$ , l'équivalent de dose individuel à 0.07 mm de profondeur dans les tissus, considéré comme la valeur de dose équivalente à la peau.
- $D_r(10)$ , le débit de dose individuel à 10 mm de profondeur dans les tissus
- $D_r(0.07)$ , le débit de dose individuel à 0.07 mm de profondeur dans les tissus

Les dosimètres opérationnels sont sous forme de boîtiers à accrocher sur la blouse au niveau de la poitrine, et sont à récupérer sur une borne située dans le service de médecine nucléaire. La dosimétrie opérationnelle est obligatoire en zone contrôlée, en plus de la dosimétrie passive.



Figure 27 : Exemple de dosimètres opérationnels placés sur leur borne

### 1.1.3.5. Etude de poste dosimétrique

Avant la mise en place d'une activité avec un nouvel isotope, comme c'était le cas dans notre service avec l'activité TEP au  $^{68}\text{Ga}$ , une étude de poste doit être réalisée.

D'après le guide pratique « réalisation des études dosimétriques de poste de travail présentant un risque d'exposition aux rayonnements ionisants » publié par l'IRSN (21), l'étude de poste consiste à « *évaluer, dans des conditions normales de travail, les doses susceptibles d'être délivrées au personnel, consécutives à des expositions externes et internes aux rayonnements ionisants* ».

Les études de poste sont intégrées dans le code du travail par l'article R.4451-11 (22) : « *Dans le cadre de l'évaluation des risques, l'employeur, en collaboration, le cas échéant, avec le chef de l'entreprise extérieure ou le travailleur non salarié, procède à une analyse des postes de travail qui est renouvelée périodiquement et à l'occasion de toute modification des conditions pouvant affecter la santé et la sécurité des travailleurs* ».

Elles sont essentielles pour s'assurer du respect des limites réglementaires et du principe d'optimisation de la radioprotection, ainsi que pour définir le classement des travailleurs.

Ces études doivent être réalisées avant la mise en place de toute nouvelle activité, de tout nouveau poste de travail, puis périodiquement, ou à l'occasion de toute évolution notable d'un nouveau poste.

Cette évaluation des doses reçues par le personnel peut être réalisée par des mesures au poste de travail, ou bien à partir de calculs numériques. Elle peut également s'appuyer sur des études réalisées sur des postes similaires dans d'autres services de médecine nucléaire.

La méthode d'étude de poste par calcul, prenant en compte la configuration de chaque poste de travail (géométrie, nature des matériaux) et la nature des rayonnements, peut être réalisée lors de la conception de nouveaux postes de travail afin d'obtenir l'autorisation de l'ASN pour détenir et utiliser l'isotope radioactif. Cependant, elle doit ensuite être comparée à des données réelles mesurées au poste de travail. C'est pour cela que nous avons réalisé une étude de poste dosimétrique dans le service de médecine nucléaire lors des premiers mois de l'activité TEP au  $^{68}\text{Ga}$ .



## 1.2. Diagnostic des tumeurs neuroendocrines par le $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC

### 1.2.1. Généralités sur les tumeurs neuroendocrines

#### 1.2.1.1. Physiopathologie

Les TNE touchent le système neuroendocrinien. Ce dernier correspond à un réseau de cellules dispersées dans tout l'organisme. D'une structure proche des cellules nerveuses (neurones), les cellules neuroendocrines reçoivent des messages (signaux électriques ou chimiques) du système nerveux et y réagissent en fabriquant des hormones, au même titre que les cellules endocrines. Parmi ces hormones on trouve : la sérotonine, l'insuline, le glucagon, la gastrine, le cortisol, la somatostatine (SST) ... Ces dernières contrôlent de nombreuses fonctions de l'organisme, telles que la régulation du flux d'air dans les poumons, la vitesse de digestion ou la libération des sucs digestifs dans l'intestin...

Les TNE forment un groupe hétérogène de tumeurs susceptibles de naître en tout point de l'organisme (23). Les plus fréquentes sont retrouvées dans le système gastro-entéro-pancréatique (60-70%). Elles sont suivies par les tumeurs du poumon (20-30%), puis par celles dans d'autres régions du corps (10%) comme la peau, la glande thyroïde, la glande parathyroïde ou les glandes surrénales.

Les TNE sont caractérisées par leur capacité à sécréter des hormones. Elles peuvent être non cancéreuses (bénignes) ou cancéreuses (malignes). Leur évolution est en général lente, mais le pronostic est variable et difficile à prédire.

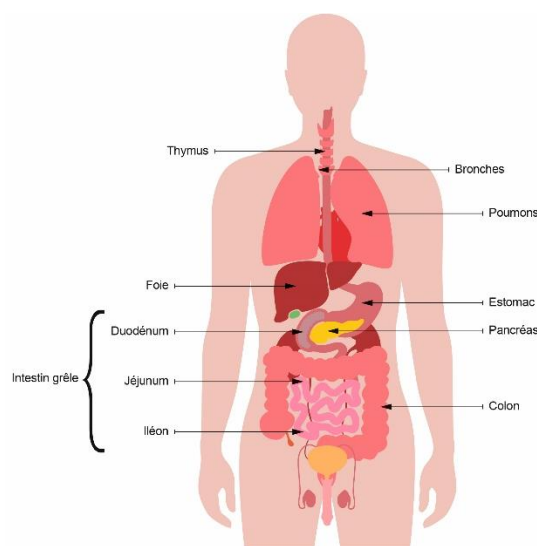


Figure 28 : Principales localisations des tumeurs neuroendocrines

#### 1.2.1.2. Classification

Les TNE peuvent être classées en fonction de :

- Leur localisation (poumons, système gastro-entéro-pancréatique ...)
- Les sécrétions hormonales qu'elles produisent. En effet, les TNE peuvent entraîner une sécrétion excessive d'hormones, responsables de symptômes cliniques spécifiques. Il s'agit alors de tumeurs fonctionnelles. A l'inverse, les tumeurs non fonctionnelles n'engendrent pas de symptômes associés.



- Les caractéristiques histologiques, visibles lors de l'examen au microscope. Les TNE peuvent être classées selon les caractéristiques des cellules qui les composent : on distingue les tumeurs bien différenciées (sécrétantes le plus souvent) des tumeurs peu différenciées (appelées carcinomes neuroendocrines).

Il existe plusieurs types de classifications en fonction des facteurs étudiés (24), dont voici quelques exemples ci-dessous:

- La classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS), qui permet d'évaluer la différenciation et de grader histologiquement en évaluant la prolifération :
  - ➔ OMS 2010 : Tumeurs neuroendocrines digestives

Tableau 6 : Classification OMS 2010 concernant les tumeurs neuroendocrines digestives (25)

	Morphologie	Index mitotique	Ki-67
Tumeur neuroendocrine G1	Bien différenciée	< 2 mitoses	≤ 2 %
Tumeur neuroendocrine G2	Bien différenciée	2-20 mitoses	3-20 %
Carcinome neuroendocrine G3	Peu différenciée, à petites ou grandes cellules	> 20 mitoses	> 20 %
Carcinomes adéno-neuroendocrines			

L'antigène Ki-67 est un marqueur de prolifération, et permet de calculer l'index de prolifération.

- ➔ OMS 2017 : Tumeurs neuroendocrines pancréatiques

Tableau 7 : Classification OMS 2017 concernant les tumeurs neuroendocrines

	Morphologie	Ki67	Index mitotique
Tumeur Neuroendocrine G1	Bien différenciée	< 3%	< 2mitoses
Tumeur Neuroendocrine G2	Bien différenciée	3-20%	2-20 mitoses
Tumeur Neuroendocrine G3	Bien différenciée	> 20%	> 20 mitoses
Carcinome neuroendocrine G3	Peu différencié P C / GC	> 20%	> 20 mitoses
Carcinomes adéno-neuroendocrines (MANEC)			

- La classification TNM (Tumor - Node - Metastasis, soit en français tumeur – ganglion – métastase) , qui permet d'évaluer le stade :

Tableau 8 : Classification TNM (25)

T - Tumeur primitive :

T	Classification ENETS	Classification UICC
TX	Tumeur non évaluable	Tumeur non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable	Pas de tumeur identifiable
T1	T limitée au pancréas et T < 2 cm	T limitée au pancréas et T < 2 cm
T2	T limitée au pancréas et T de 2 à 4 cm	T limitée au pancréas et T > 2 cm
T3	T envahit le duodénum ou la voie biliaire ou T > 4 cm	T dépassant le pancréas mais sans envahir l'axe coeliaque ni l'artère mésentérique supérieure
T4	T envahit les vaisseaux (axe coeliaque, A mésentérique sup), estomac, rate, colon ou surrénale	T envahissant l'axe coeliaque ou l'artère mésentérique supérieure

N - Ganglions lymphatiques régionaux : les deux classifications sont identiques :

NX	statut non évaluable
N0	absence de métastase ganglionnaire
N1	présence de métastases ganglionnaires

M - Métastases à distance : les deux classifications sont identiques :

MX	statut non évaluable
M0	absence de métastase à distance
M1	présence de métastases à distance

### 1.2.1.3. Epidémiologie

Ces tumeurs sont rares : on estime que l'incidence annuelle de cette maladie est de 2 à 5 nouveaux cas par an pour 100 000 personnes, l'âge de survenue se situant le plus souvent entre 40 et 60 ans. Cette pathologie peut également survenir, dans de très rares cas, chez des enfants.

### 1.2.1.4. Diagnostic

Il existe différents examens pour le diagnostic des TNE.

En premier lieu, il y a l'anatomopathologie de la tumeur. Elle consiste en une analyse d'un morceau de tumeur, prélevé lors d'une chirurgie ou d'une biopsie, afin de voir l'aspect et de préciser la différenciation tumorale (bien ou peu différenciée).

Les examens de biologie permettent l'analyse de la production de certains marqueurs dans le sang et/ou dans les urines (exemples : chromogranine A, acide 5-hydroxy-indol-acétique, calcitonine, cortisol, gastrine, glucagon, insuline, somatostatine, méthanéphrines...).

Enfin, l'imagerie a pour objectif de rechercher le siège initial de la tumeur, de faire le bilan d'extension puis de suivre l'évolution de la pathologie. Il existe différents examens d'imagerie (26) :

- Imagerie morphologique :
  - ➔ Scanner ou tomodensitométrie : examen de première intention, permettant de caractériser la tumeur et également de faire le bilan d'extension de la maladie.
  - ➔ Echographie abdominale : examen performant pour rechercher d'éventuelles métastases hépatiques.
  - ➔ IRM ou imagerie par résonance électro-magnétique : examen apportant des renseignements complémentaires à ceux fournis par le scanner notamment sur le foie et les os. C'est le meilleur examen pour la détection des métastases hépatiques (27).
  - ➔ Entéroscanner, endoscopies, échoendoscopies.

- Imagerie fonctionnelle :

D'autres examens d'imagerie plus spécifiques existent. Il s'agit d'examens réalisés en médecine nucléaire et basés sur le rayonnement émis par les isotopes radioactifs qui, étant concentrés dans la tumeur grâce au vecteur, permettent sa détection :

- TEP au 18-fluorodésoxyglucose (18-FDG). Ce traceur permet la détection des lésions hypermétaboliques, en particulier néoplasiques. Cependant, l'hypermétabolisme se retrouvant dans tous les processus cancéreux et inflammatoires, il n'est pas spécifique des TNE (28). Cet examen est donc préconisé en complément des examens précédents, et surtout en cas de TNE peu différenciée. Il permet de faire un bilan d'extension.
- TEP à la 6-fluoro-[18F]-L- dihydroxyphénylalanine (18F-FDOPA). L'intérêt de ce traceur dans l'exploration des TNE repose sur les capacités de ces tumeurs à stocker, accumuler et décarboxyler les précurseurs des amines biogènes (29) : il est donc utilisé pour le diagnostic des TNE ayant un métabolisme des acides aminés élevé (essentiellement les TNE de l'intestin grêle bien différenciées).
- Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. Les analogues utilisés se lient de façon spécifique à ces récepteurs, qui sont fortement exprimés dans de nombreuses tumeurs endocrines (30). Cet examen a pour objectif la recherche du primitif, le bilan d'extension, la prédiction de la réponse au traitement par les analogues radiomarqués (31) et le suivi des TNE surexprimant certains récepteurs de la somatostatine. Il existe deux examens en médecine nucléaire ciblant les récepteurs de somatostatine couramment réalisés :
  - TEMP à l'Octreoscan® = pentétréotide-Indium111 (<sup>111</sup>In-pentétréotide). Le pentétréotide est un analogue de la somatostatine qui se lie de façon spécifique aux récepteurs de la somatostatine -SSRT (forte affinité pour SSRT2, et à un moindre degré pour SSRT5).
  - TEP au Somakit® = <sup>68</sup>Ga-DOTATOC. Le DOTATOC est composé d'un chélatant et d'un peptide (octréotide). Ce dernier est un analogue de la somatostatine se liant aux récepteurs à la somatostatine avec une affinité importante pour les SSRT2 et SSRT5.

### 1.2.1.5. Traitement

Le premier traitement repose sur la chirurgie, la plus étendue possible. Le type de chirurgie dépend de l'emplacement de la tumeur. Ce traitement est le moyen le plus efficace, et le seul curatif, pour guérir les TNE lorsqu'elles sont localisées (32).

Lorsque la chirurgie est impossible ou insuffisante, d'autres traitements sont possibles :

- Traitements anti-hormonaux ou anti-sécrétoires. Leur objectif est de diminuer les sécrétions hormonales de la tumeur, qui sont souvent responsables de nombreux symptômes. Ils permettent également de stabiliser la progression de la tumeur. Parmi ces traitements, on retrouve les analogues de la somatostatine qui vont se fixer sur les cellules tumorales et ainsi bloquer ou réduire la production d'hormones par la tumeur. Ces derniers sont utilisés dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-hépatiques (TNE-GEP), puisqu'environ 80% des TNE-GEP bien différenciées surexpriment les récepteurs à la somatostatine (33).

- Chimiothérapie : traitement général permettant de ralentir / stopper la croissance des cellules cancéreuses. Elle est surtout préconisée pour les TNE ayant des métastases, ou bien pour les TNE pancréatiques avancées (26). Son utilisation dépend de la différenciation et de la localisation initiale de la tumeur.
- Radiothérapie externe : son objectif est de détruire les cellules malades par les radiations ionisantes. Elle est utilisée dans certaines TNE, et parfois en association avec une chimiothérapie.
- Chimio-embolisation hépatique : c'est une technique d'action locale qui permet la destruction des métastases hépatiques. Sa réalisation s'effectue sous contrôle radiologique et à l'aide d'un cathéter placé dans l'artère irriguant directement la région du foie comportant les métastases : elle consiste alors en une administration de façon ciblée et à une dose très élevée de chimiothérapie en association avec des particules permettant de bloquer l'apport artériel aux tumeurs.
- Thérapies ciblées : elles correspondent à de nouveaux traitements et combattent des anomalies moléculaires ou la néovascularisation (anti-angiogénique) qui stimulent la croissance des cellules tumorales.  
Exemples : le sunitinib (anti-angiogénique) dans les TNE du pancréas métastatique progressive, ou bien l'évérolimus (inhibiteur de la voie mTOR qui stimule la croissance des cellules tumorales) en cas de TNE digestives ou bronchiques métastatiques progressives.
- Radiothérapie interne vectorisée (RIV) : elle consiste en l'irradiation spécifique des cellules cancéreuses disséminées dans l'organisme. Ce traitement est particulièrement efficace pour les TNE-GEP ayant des récepteurs à la somatostatine, et fait suite au diagnostic par TEMP à l'Octreoscan® ou par TEP au Somakit®. Il consiste à fixer un radionucléide sur un analogue de la somatostatine, qui va ainsi conduire le produit radioactif dans la tumeur afin de permettre une irradiation spécifique des cellules tumorales. Le Lutetium 177 (<sup>177</sup>Lu) est un des radionucléides qui peut être utilisé. C'est un traitement efficace (en termes de survie sans progression, survie globale) dans les TNE de l'intestin, en comparaison à une prise à hautes doses d'analogues de la somatostatine (34).
- Surveillance sans traitement : elle peut être proposée lors de la prise en charge initiale ou après une ou plusieurs séquences de traitements. Ce choix se justifie par la lenteur évolutive de certaines TNE, la toxicité des traitements qui impose une prescription raisonnée mais aussi la nécessité de période de récupération pour l'organisme.

### 1.2.2. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC dans le diagnostic des TNE-GEP

L'imagerie basée sur les récepteurs à la somatostatine est l'examen à visée diagnostique de 1<sup>ère</sup> intention des TNE-GEP bien différenciées.

#### **Rappels : Somatostatine et TNE-GEP**

La somatostatine est une hormone naturellement présente dans le corps, qui permet la régulation des sécrétions hormonales par l'intermédiaire des récepteurs à la somatostatine, présents sur de nombreux organes. Dans certaines TNE (dont les TNE-GEP), ces récepteurs sont surexprimés et présents sur les cellules tumorales, ce qui explique le diagnostic par scintigraphie des récepteurs à la somatostatine. Les analogues de la somatostatine sont également envisagés pour le traitement puisqu'ils se fixent sur les récepteurs et permettent de limiter la production excessive d'hormones par la tumeur.

La TEMP à l'Octreoscan® était l'examen de référence pour les scintigraphies aux analogues de la somatostatine, avant la mise sur le marché du Somakit® utilisé en TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC. Cela s'explique par :

- Une meilleure sensibilité de détection, notamment au niveau des métastases (35) et également des petites tumeurs (36)
- Une meilleure résolution (5 mm versus 10-15 mm) (37)
- Une radioprotection du patient améliorée avec :
  - Une demi vie de 67,71 minutes pour le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC contrairement aux 67 heures pour l'Octreoscan®
  - Une dosimétrie patient diminuée (3 mSv pour le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC versus 8-9 mSv pour l'Octreoscan®)
- Une amélioration du déroulement de l'examen pour le patient : absence de préparation colique préalable et diminution des temps d'imagerie → 20 minutes pour le TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC contrairement à deux fois 1 heure (4 heures et 24 heures après injection) pour l'Octreoscan®
- Une diminution du coût de revient pour le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC (38,39)
- Une production sur site pour le  $^{68}\text{Ga}$  (générateur sur site) contrairement à l'Indium 111 (production industrielle d'une dose pour un patient)

Le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC est donc indiqué pour l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) de la surexpression de récepteurs de la somatostatine afin de localiser les tumeurs primitives et leurs métastases chez des patients adultes atteints de TNE-GEP bien différenciées confirmées ou suspectées (40).

### 1.2.2.1. Le $^{68}\text{Ga}$

#### 1.2.2.1.1. Propriétés physico-chimiques

- Physiques : le  $^{68}\text{Ga}$  est un radiosotope avec une demi-vie de 67,71 minutes. Son mode de décroissance se fait principalement par émission de positon  $\beta^+$  (88%) avec une énergie maximale  $\beta^+$  de 1899 keV. La désintégration peut également s'effectuer par capture électronique (CE) (12%) par émission de photon  $\gamma$  de haute énergie (1077 keV). Le  $^{68}\text{Ga}$  décroît en Zinc 68 ( $^{68}\text{Zn}$ ), un élément stable (Figure 29).

Il a comme élément père le germanium 68 ( $^{68}\text{Ge}$ ) qui a une demi- vie de 270 jours. Le  $^{68}\text{Ga}$  peut ainsi être obtenu à l'aide d'un générateur  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ .

La couche de demi-atténuation (CDA), correspondant à l'épaisseur nécessaire d'un matériau pour réduire l'intensité du rayonnement incident d'un facteur deux, est pour le  $^{68}\text{Ga}$  de :

- 4 mm pour le plomb
- 2.9 mm pour le tungstène

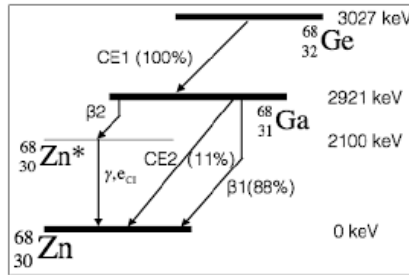


Figure 29 : Schéma de filiation du  $^{68}\text{Ga}$

- Chimiques : le  $^{68}\text{Ga}$  est un métal trivalent, la forme ionique étant  $\text{Ga}^{3+}$ . Sous cette forme, il est stable à pH acide (< 3) et en milieu aqueux, et peut se complexer avec un ligand / chélatant au niveau de son centre métallique.

### 1.2.2.1.2. Générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Le  $^{68}\text{Ga}$  est issu d'un générateur  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  : l'élément père est le  $^{68}\text{Ge}$ , qui se désintègre par capture électronique en  $^{68}\text{Ga}$ . Il existe deux générateurs ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :

- GalliaPharm<sup>®</sup> (ECKERT & ZIEGLER) – AMM obtenue en 2015 (41):



Figure 30 : Générateur  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  GalliaPharm<sup>®</sup>

- Galliad<sup>®</sup> (IRE-ELiT) – AMM obtenue en 2018 (42):



Figure 31 : Générateur  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  Galliad<sup>®</sup>

Ces générateurs sont constitués d'une colonne de dioxyde de titane ( $\text{TiO}_2$ ) sur laquelle est adsorbé du chlorure de Germanium 68 (nucléide père du Gallium sous forme de chlorure). Après élution avec de l'acide chlorhydrique ( $\text{HCl}$ ), une solution de chlorure de Gallium 68 ( $^{68}\text{GaCl}_3$ ) est obtenue.

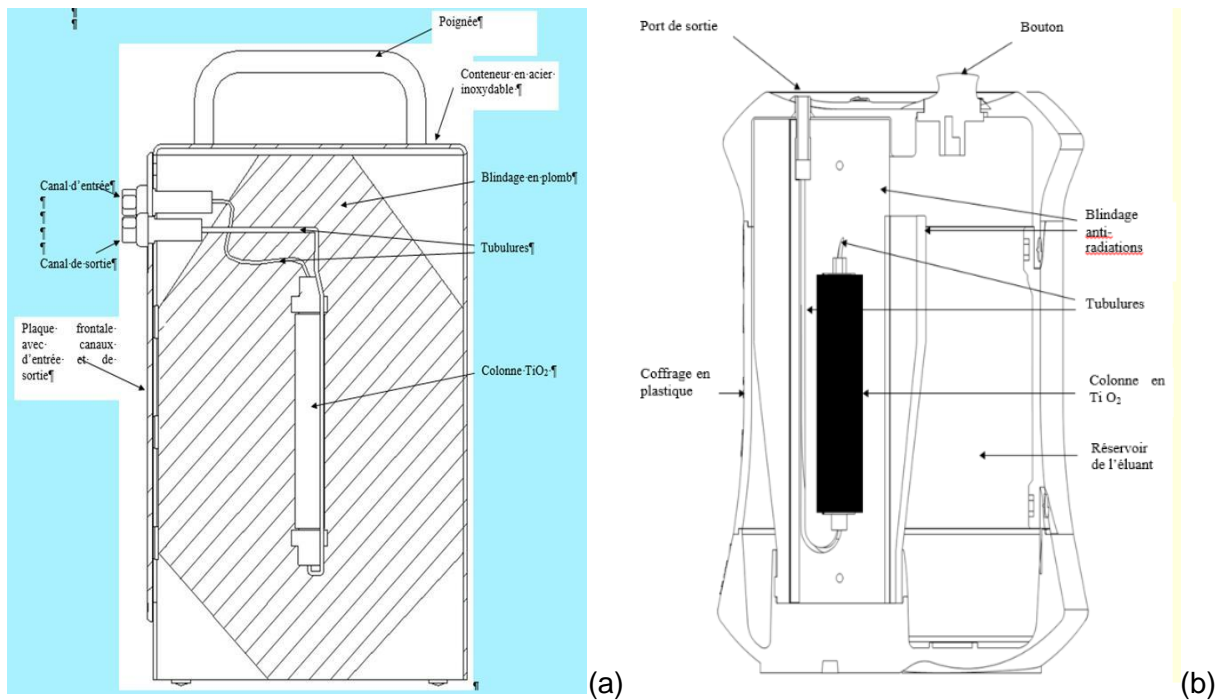


Figure 32 : Vues en coupe des générateurs GalliaPharm® (a) et Galliad® (b)

A chaque élution, une petite quantité de  $^{68}\text{Ge}$  est décrochée de la colonne : ce relargage ne doit pas être supérieur à 0,001% de l'activité en  $^{68}\text{Ga}$  élué. Pour maintenir le relargage à un niveau faible, le générateur doit être élué au moins une fois par jour ouvrable.

### 1.2.2.2. Chélatants

Le radiomarquage du  $^{68}\text{Ga}$  au peptide/vecteur est effectué par méthode indirecte avec :

- La fonctionnalisation de la protéine par un synthon bifonctionnel (BiFunctional Chelate Agent - BFCA)
- La complexation de l'isotope radioactif métallique ( $\text{Ga}^{3+}$ )

Ces deux étapes nécessitent donc la présence d'un chélatant, aussi appelé BFCA (BiFunctional Chelate Agent). Ce dernier possède à une extrémité les propriétés de ligand multi denté, permettant la coordination du métal, et à une deuxième extrémité un groupe fonctionnel, permettant une liaison covalente avec la molécule à marquer. Du fait de ce double rôle (complexer le métal ( $\text{Ga}^{3+}$ ) et rester lié à la molécule *in vivo* (43)), ils sont appelés chélatants bifonctionnels.

Un bon chélatant doit répondre à plusieurs critères :

- Chimie de conjugaison souple : pour pouvoir se fixer à différents vecteurs
- Chimie simple : permettant un processus de fabrication dans des conditions simples (température ambiante, pH neutre...)
- Cinétique de complexation rapide (surtout pour les radionucléides à périodes courtes)
- Inertie vis-à-vis des molécules *in vivo*

Stabilité de marquage : interaction entre le radionucléide et le chélatant forte afin d'éviter tout phénomène de démétallation → la constante de stabilité doit être élevée, supérieure à celle de la transferrine qui est le compétiteur majeur retrouvé *in vivo*

- Peu coûteux et facilement productible à l'échelle industrielle

Il existe à ce jour plusieurs chélatants d'intérêt pour le  $^{68}\text{Ga}$  :

- L'acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique (DOTA)
- L'acide 1,4,7-triazacyclononane-N,N',N''-triacétique (NOTA)
- L'acide N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyéthyl)benzyl]éthylènediamine-N,N'-diacétique (HBED-CC)
- L'acide 1,4,7-triazacyclononane-N-glutamique -N',N''-diacétique (NODAGA)
- ...

Le plus utilisé des chélatants pour le  $^{68}\text{Ga}$  est le DOTA, car il a pour caractéristique principale une stabilité cinétique élevée. La réaction de complexation nécessite cependant un chauffage (environ  $100^\circ\text{C}$ ) ainsi qu'un pH faible (3-4). D'après une étude de comparaison de chélateurs macrocycliques : à pH acide, contrainte liée à la stabilité du  $\text{Ga}^{3+}$ , le DOTA semble être le chélateur permettant d'obtenir le meilleur rendement de radiomarquage après chauffage (44).

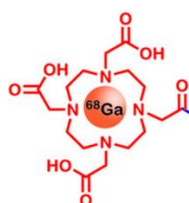


Figure 33 : Complexation  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA

### 1.2.2.3. Analogues de la somatostatine radiomarqués au $^{68}\text{Ga}$

Ces derniers correspondent aux MRP utilisés dans le diagnostic des TNE-GEP par TEP. Ils sont donc constitués de trois parties : le radioisotope ( $^{68}\text{Ga}$ ), le chélatant et le peptide.

Il en existe plusieurs :

- Le [ $^{68}\text{Ga}$ -DOTA, Tyr3]-octréotide (DOTA-TOC) :

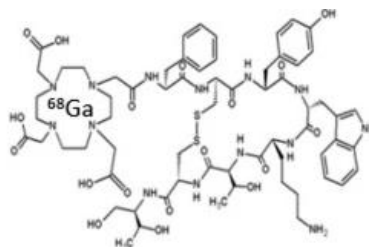


Figure 34 : Structure chimique du  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC

Il correspond au premier peptide qui a été marqué au  $^{68}\text{Ga}$ , et utilisé en clinique. Il possède une grande affinité pour les SSRT2 et SSRT5. De nombreuses études ont été menées et ont montré sa supériorité dans le diagnostic des TNE-GEP par rapport à la TEMP à l'Octreoscan<sup>®</sup> (37,45)

D'autres études ont également été réalisées, dont une pour montrer la sécurité et la tolérance clinique du Somakit<sup>®</sup> (kit prêt à l'emploi de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC)(46).

- Le [ $^{68}\text{Ga}$ -DOTA, 1-Nal3]-octréotide (DOTA-NOC) :



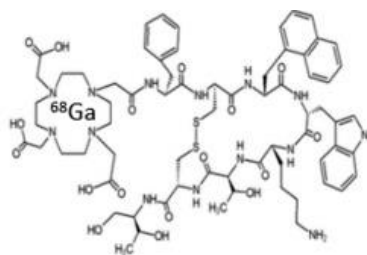


Figure 35 : Structure chimique du  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC

Cet analogue possède une grande affinité pour les SSRT2, SSRT3 et SSRT5 (47). Des études ont montré le bénéfice de l'utilisation de cet analogue dans le diagnostic des TNE par rapport à d'autres techniques d'imagerie (48,49) notamment pour les TNE digestives différenciées (50).

- Le [ $^{68}\text{Ga}$ -DOTA, Tyr3, Thr8]-octréotide (DOTA-TATE) :

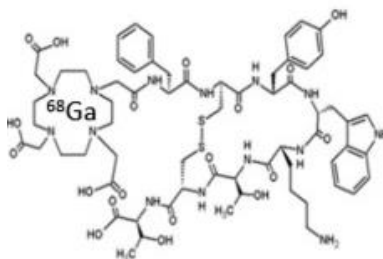


Figure 36 : Structure chimique du  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE

Il possède une grande affinité pour les récepteurs SSRT2. Cette différence d'affinité par rapport au DOTATOC n'entraîne cependant pas de différence significative dans le diagnostic des TNE (51,52).

- Le [ $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-2-NAI, Tyr3, ThrNH2 8]-octréotide (DOTA-LAN) :

Cet analogue de la somatostatine est le moins connu actuellement. Cependant, des études ont été réalisées dès les années 2010 chez des patients atteints de tumeurs positives aux récepteurs à la somatostatine (53). Cet analogue semble tout de même inférieur aux autres, notamment le DOTATATE. En effet, dans une étude (54), il a été démontré que le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE semblait être un meilleur radio ligand que leu  $^{68}\text{Ga}$ -DOTALAN dans le diagnostic des TNE.

## 2. Matériel et méthode

### 2.1. Matériel

#### 2.1.1. Radiomarquage

- Locaux :

Les synthèses de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC sont effectuées dans la salle de préparation / radiopharmacie du service de médecine nucléaire. Cette salle est en classe C et dispose d'un sas.

- Equipements :

Ces radiomarquages sont réalisés dans une enceinte plombée haute énergie à flux laminaire de classe A avec une épaisseur de plomb de 50 mm (MEDI 9000 Recherche<sup>®</sup>, Medisystem, France) (Figure 12b). Un module de synthèse est également utilisé pour faciliter le radiomarquage et optimiser la radioprotection : il s'agit du mini ALLINONE<sup>®</sup>, entièrement commandé à distance grâce au logiciel Supervision<sup>®</sup> (Trasis, Belgique) réalisant ainsi l'interface entre l'automate et le manipulateur. Le module de synthèse est relié au générateur  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  (Galliapharm<sup>®</sup>, Eckert & Ziegler, Allemagne) (41), ce dernier étant situé en partie inférieure de l'enceinte.

- MRP / matières premières :

La trousse utilisée pour ces radiomarquages est le Kit Somakit<sup>®</sup> (AAA Advanced Accelerator Applications, France). Cette dernière est constituée de deux flacons : l'un contenant le vecteur (DOTATOC appelé aussi édotrétotide, en poudre), l'autre le tampon acétate (solution).



Figure 37 : Présentation du Somakit<sup>®</sup>

Le générateur est élué avec de l'HCl 0.1 mole par litre (mol/L) (poche de 250 mL) – Curium PET France).

Les synthèses sont réalisées à l'aide d'un montage de dispositifs médicaux (DM), reliant le générateur  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  au module de synthèse pour permettre le radiomarquage.

Les activités en  $^{68}\text{Ga}$  pour la préparation et les seringues sont mesurées à l'aide d'un activimètre MEDI 405 (Medisystem, France) et tracées sur Actidose<sup>®</sup>.

Le logiciel utilisé pour la gestion de la radiopharmacie (de la réception à l'administration) est PharmaManager<sup>®</sup> avec le versant préparation Actidose<sup>®</sup> (Softway medical, France).

- Matériel de radioprotection

Pour le radiomarquage, du matériel est utilisé afin d'optimiser la radioprotection : des pinces de 20 cm et un protégé flacon de 28 mm de plomb.

### 2.1.2. Contrôle qualité

Les contrôles qualité ont été réalisés dans la salle dédiée sous une hotte à flux laminaire (PSM Cytogarde modèle 120, ESI Flufrance). Ils ont nécessité :

- La mesure du papier pH 2.5-4.5 (MQuant®)
- Pour la PRC :
  - Deux bandelettes de papier ITLC-SG (Varian®) pour la phase stationnaire de la CCM
  - Deux phases mobiles, chacune dans une cuve, pour la chromatographie sur couche mince
    - ITLC 1 : acétate d'ammonium (1 mol/L) / méthanol (1 :1 V/V)
    - ITLC 2 : citrate de sodium (0.1 mol/L, pH 5)
  - Un radiochromatographe MiniGita® (Elysia, Belgique) pour analyser les CCM (Figure 38), relié au logiciel GinaStar®
- Une mallette plombée, 10 mm de plomb + 2 mm d'inox, pour le transfert de la salle de préparation à la salle de contrôle qualité
- Un protège seringue, 2 mm de tungstène, contenant la seringue de 1 mL utilisée pour le contrôle qualité



Figure 38 : Radiochromatographe MiniGita® (Elysia)



Figure 39 : Matériel du contrôle qualité

### 2.1.3. Injection – Prise en charge du patient

Les injections ont nécessité des équipements plombés, tels que :

- Un protège-seringue plombé haute énergie, 5 mm de tungstène, placé autour des seringues de 5 mL utilisées pour l'injection
- Un chariot de transport plombé haute énergie, 30 mm de plomb, permettant de transporter la seringue de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC de la salle de préparation à la salle d'injection blindée
- Un paravent plombé, 30 mm de plomb, pour l'administration du médicament radiopharmaceutique au patient
- Une poubelle plombée, 15 mm de plomb, pour jeter la seringue (fermée par un bouchon) et l'aiguille, après administration au patient

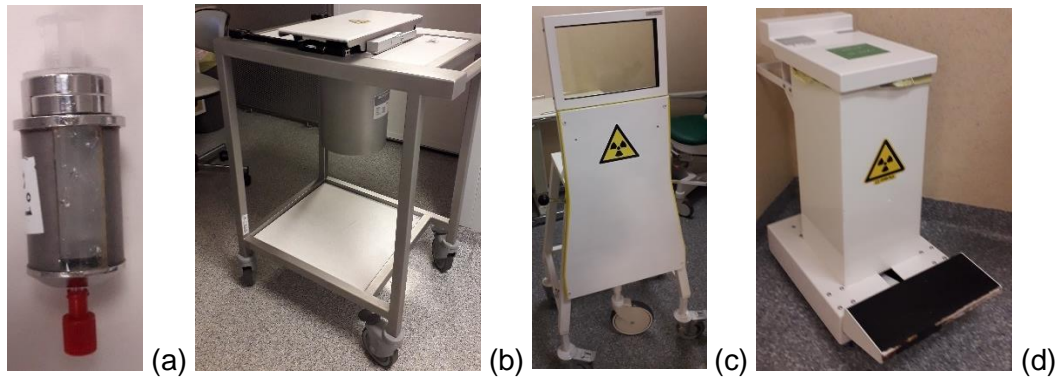


Figure 40 : Equipements plombés utilisés pour l'injection du  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC aux patients : protégé-seringue (a), chariot de transport (b), paravent (c) et poubelle (d)

## 2.1.4. Etude dosimétrique

Les équipements de dosimétrie nous ont été fournis par l'intermédiaire des CRP.

### 2.1.4.1. Passive

La dosimétrie passive utilisée comprenait deux types d'équipements : des équipements à lecture différée (résultats cumulés sur 1 mois) et des équipements à lecture immédiate.

#### 2.1.4.1.1. Equipements à lecture immédiate

Dans le cadre de cette étude de poste, un pack Microstarii® nous a été fourni en tant que matériel de prêt par la société Landauer France. Ce dernier se compose :

- D'un logiciel Microstarii préinstallé sur le PC, connecté à une douchette pour lire les nanoDots
- D'un lecteur portable pour la lecture *in situ* des dosimètres
- De nanoDots

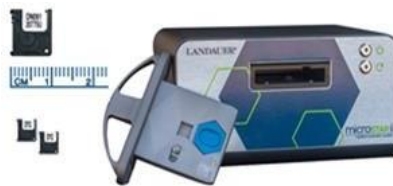


Figure 41 : Lecteur et nanoDots du pack Microstarii® (Landauer)

#### 2.1.4.1.2. Equipements à lecture différée

Ces équipements de dosimétrie proviennent de la société Landauer. Ils permettent d'assurer un suivi mensuel des personnes concernées par l'étude de poste, et d'obtenir l'exposition cumulée mensuelle du personnel. Ils comprenaient, pour chaque phase, les dosimètres suivants (Figure 42) :

- Une monobague « main dominante »
- Une monobague « main non dominante »
- Un dosimètre passif poitrine
- Un dosimètre cristallin



Figure 42 : Equipements de dosimétrie passive à lecture différée

#### 2.1.4.2. Active

La dosimétrie active/opérationnelle est celle utilisée habituellement par chaque agent, de façon nominative.

Il s'agit donc de dosimètres électroniques personnels (Société Dosilab, France) pris sur la borne située dans le vestiaire du service de médecine nucléaire.

## 2.2. Méthode

### 2.2.1. Technique

#### 2.2.1.1. Radiomarquage

La solution de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC est préparée en respectant les normes de radioprotection et d'hygiène de manière à garantir la stérilité de la préparation. Cette synthèse est réalisée par trois personnes : deux pharmaciennes et une interne en pharmacie.

Ce radiomarquage est réalisé en suivant les instructions techniques spécifiées dans le RCP du Somakit<sup>®</sup> (40).

Dans un premier temps, nous avons réalisé le montage des dispositifs médicaux sur le module de synthèse afin d'y connecter le générateur (Figure 43) : Connexion d'une seringue de 5 mL de HCl à la ligne d'entrée du générateur. A la sortie de celui-ci, mise en place d'un filtre et d'une tubulure permettant l'arrivée de l'éluat de  $^{68}\text{GaCl}_3$  dans le flacon de poudre d'édotrétotide situé dans le four du module de synthèse. Entre la sortie du générateur et la flacon d'édotrétotide, mise en place d'une seringue sur un robinet permettant l'injection du tampon (0,5 mL).



Figure 43 : Montage pour le radiomarquage du  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC

Une fois le montage réalisé (avec l'HCl et le tampon prélevés), la synthèse à l'aide du logiciel Supervision® est lancée.

À la fin de l'élution, le tampon de réaction est immédiatement ajouté. Le flacon réactionnel est laissé dans le four à 95°C pendant au minimum 7 minutes (sans dépasser 10 minutes de chauffage) sans agitation ni mélange. A la suite du chauffage, le flacon est retiré du four pour être placé dans un conteneur blindé en plomb afin qu'il refroidisse à température ambiante pendant environ 10 minutes.

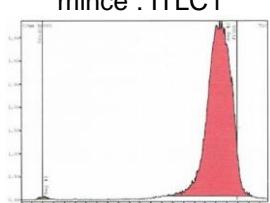
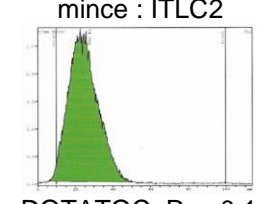
L'activité de la préparation a ensuite été mesurée à l'aide de l'activimètre et a été enregistrée sur le logiciel de la radiopharmacie.

### 2.2.1.2. Contrôle qualité

Les contrôles qualité sont réalisés en laboratoire, avant injection au patient, et en suivant le RCP du Somakit® (40). Ils consistent en :

- Un contrôle visuel de l'aspect de la préparation
  - Un contrôle du pH à l'aide de papier pH en comparant la couleur obtenue à l'échelle colorimétrique fournie par le fabricant.
  - Une détermination de la PRC, (grâce aux rapports frontaux  $R_f$ ), par la réalisation de deux CCM :
    - 1<sup>ère</sup> méthode : support ITLC-SG, solution d'acétate d'ammonium à 77 (g/L) dans un mélange eau/méthanol 50:50 V/V. Le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC migre avec le front de solvant et le  $^{68}\text{Ga}$  non complexé reste au point de dépôt.
    - 2<sup>ème</sup> méthode : support ITLC-SG, citrate de sodium 0,1 mol/L (pH 5) dans l'eau. Le  $^{68}\text{Ga}$  libre migre avec le front de solvant, le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC reste au point de dépôt.
- Les résultats obtenus des contrôles qualité sont comparés à ceux du RCP :

Tableau 9 : Spécifications du  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC (40)

Test	Critères d'acceptation	Méthode
Aspect	Solution limpide, sans particules visibles	Inspection visuelle
pH	3,2 – 3,8	Bandelettes indicatrices de pH
Efficacité de radiomarquage : Espèces colloïdales de $^{68}\text{Ga}$	$\leq 3 \%$	Chromatographie couche mince : ITLC1  $^{68}\text{Ga}$ non complexé, $R_f = 0 - 0,1$ $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, $R_f = 0,8 - 1$
Efficacité de radiomarquage : Pourcentage de $^{68}\text{Ga}$ libre	$\leq 2 \%$	Chromatographie couche mince : ITLC2  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, $R_f = 0,1 - 0,2$ $^{68}\text{Ga}$ libre, $R_f = 0,9 - 1$

### 2.2.1.3. Injection – prise en charge du patient

Les injections sont réalisées par les infirmières ou les manipulateurs du service de médecine nucléaire.

L'installation des patients sous la caméra est réalisée par les manipulateurs du service de médecine nucléaire.

## 2.2.2. Etude de poste dosimétrique

### 2.2.2.1. Prévisionnelle

Cette étude a été effectuée en fin d'année 2020, par les CRP en collaboration avec les radiopharmaciennes. Pour réaliser cette étude prévisionnelle, une réflexion a été menée en amont afin de déterminer les phases à étudier et les actions rattachées, le matériel nécessaire à l'atténuation des rayonnements à chaque phase et la durée des manipulations.

Elle s'est intéressée à sept phases : réception et installation du générateur, synthèse, contrôle qualité, préparation et dispensation seringue patient, injection patient, prise en charge du patient pour l'imagerie et gestion des déchets.

Ensuite, des débits de dose (DD) - aux extrémités et au corps entier - pour les différentes phases ont été recherchés. Pour ce faire, deux sources ont été utilisées :

- Le livre « Guide pratique Radionucléides et radioprotection » (14)

Il contient des fiches de radioprotection pour chaque radionucléide, reprenant : les caractéristiques physiques, les données concernant l'exposition externe et l'exposition interne, les limites pratiques pour les contaminations surfaciques et atmosphériques, les protections, la détection, les activités manipulables en fonction des équipements utilisés (paillasse, hotte ventilée, boîte à gants). Pour cette étude, les CRP se sont essentiellement intéressés à la partie exposition externe en microsievert par heure ( $\mu\text{Sv/h}$ ) pour une activité de 1 Bq en fonction du contenant utilisé.

- Le logiciel Dosimex<sup>®</sup> (Institut National des Sciences et Techniques Nucléaires INSTN, France)

Il est utilisé par un CRP ayant reçu une formation pour son utilisation. Il permet de calculer les débits d'équivalent de dose  $\gamma$ ,  $\beta$  et X générés par des émetteurs de rayonnements ionisants de type radionucléide ou générateurs X. Ces débits sont calculés en prenant en compte les équipements de radioprotection.

Après avoir trouvé les débits de dose pour chaque action reliée à l'activité TEP  $^{68}\text{Ga}$ , une estimation de la durée de ces actions et des activités manipulées a été réalisée. Cela a permis d'en déduire les doses reçues aux extrémités et au corps entier en microsievert ( $\mu\text{Sv}$ ).

En estimant la fréquence des synthèses sur une année, une dose collective reçue aux extrémités et au corps entier a pu être calculée. (voir Annexes 1 et 2 - Résultats de dosimétrie de l'étude prévisionnelle).

### 2.2.2.2. Réelle

L'étude a été menée sur les périodes suivantes en fonction de l'équipement dosimétrique :

- Dosimétrie passive à lecture immédiate (nanoDots) : 5 Mars au 11 Mai 2021, sur 12 synthèses au total

- Dosimétrie passive à lecture différée : 5 Mars au 20 Juillet 2021, sur 22 synthèses au total
- Dosimétrie active : 5 Mars au 20 Juillet 2021, sur 22 synthèses au total

Pour cette étude de poste, sept phases sensibles ont été suivies :

- Réception et installation du générateur
- Elution et préparation
- Contrôle qualité
- Mise en seringue
- Injection et déperfusion du patient
- Installation du patient pour l'imagerie
- Mise en déchets

### **2.2.2.2.1. Recueil de données**

#### **2.2.2.2.1.1. Dosimétrie passive**

##### **2.2.2.2.1.1.1. Equipements à lecture immédiate**

Les nanoDots ont été attribués pour une phase donnée. Pour chaque phase, 7 nanoDots sont positionnés comme suit :

- Pouce main dominante
- Index main dominante
- Majeur main dominante
- Pouce main non dominante
- Index main non dominante
- Majeur main non dominante
- Cristallin

L'unité des nanoDots est le Gy et le seuil de détection est de 0.05 mGy (dans le cas des rayonnements gamma, il est considéré que 1 mGy = 1 mSv).

Les nanoDots ont été placés sur la pulpe des doigts ainsi que sur le masque, et fixés à l'aide de sparadrap. Ils restaient les mêmes pour chaque phase réalisée (Figure 44 et Figure 45).

##### **2.2.2.2.1.1.2. Equipements à lecture différée**

Pour chacune des phases étudiées, des dispositifs tests ont été commandés mensuellement, et placés sur chaque agent de la façon suivante (Figure 44 et Figure 45) :

- Une monobague dominante au majeur de la main dominante
- Une monobague non dominante sur le majeur de la main non dominante
- Un dosimètre passif poitrine accroché à la poche gauche de la blouse
- Un dosimètre passif cristallin positionné sur le haut du masque

En plus de ces dosimètres « tests », les agents portaient également leur équipement de dosimétrie personnelle et réglementaire, soit une monobague à l'un des doigts de la main dominante et un dosimètre poitrine également accroché à la poche de la blouse de l'agent. Tous les membres du personnel postés sur l'une des phases devaient porter leur équipement de dosimétrie et remplir un registre (voir Annexe 3 – Registre de l'étude dosimétrique de poste) en y renseignant : la période de port de la dosimétrie passive « test » (= date + heure de début



et de fin de manipulation) - l'agent concerné - la fonction - l'activité manipulée - la phase concernée et les observations éventuelles.

Les équipements de dosimétrie passive, à lecture différée ainsi qu'à lecture immédiate, étaient disposés de la façon suivante :

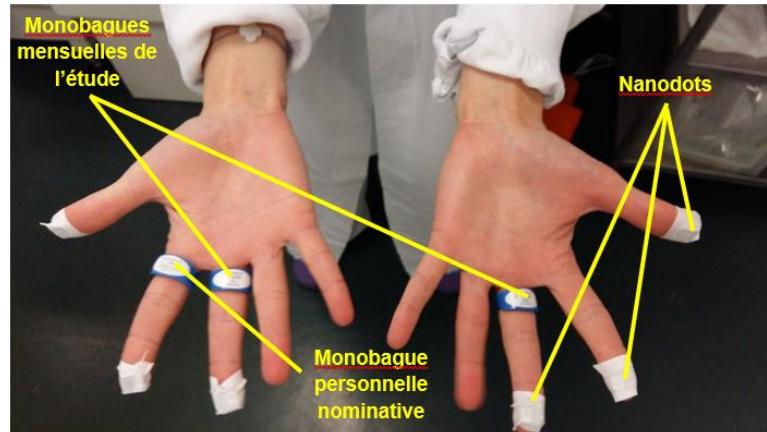


Figure 44 : Disposition de la dosimétrie passive aux extrémités



Figure 45 : Disposition de la dosimétrie passive "cristallin"

Dosimètres passifs poitrine → Unité = mSv, seuil de détection = 0.05 mSv

Dosimètres passifs monobague → Unité = mSv, seuil de détection = 0.1 mSv

Dosimètres passifs cristallin → Unité = mSv, seuil de détection = 0.1 mSv

#### 2.2.2.1.2. Dosimétrie active

Le personnel portait sa dosimétrie opérationnelle personnelle (Dosilab®), dans la poche gauche de leur blouse au niveau de la poitrine.

L'unité du dosimètre opérationnel est le  $\mu\text{Sv}$  et le seuil de détection est de 1  $\mu\text{Sv}$  (20  $\mu\text{Sv/h}$  pour le débit de dose).

## **2.2.2.2.2. Extraction des données**

### **2.2.2.2.2.1. Dosimétrie passive**

#### **2.2.2.2.2.1.1. Equipements à lecture immédiate**

Avant la mise en place de ces équipements pour l'étude de poste, les conseillers en radioprotection ont bénéficié d'une formation afin d'utiliser ces dosimètres et de lire les mesures. Chaque jour de synthèse, les conseillers en radioprotection et l'interne réalisaient des contrôles qualité des nanoDots et créaient informatiquement les nanoDots pour pouvoir les lire :

- Une première lecture était effectuée avant utilisation
- Une seconde lecture était effectuée après utilisation
- La différence des deux valeurs était ensuite calculée afin de déterminer la dose réelle à laquelle le personnel était exposé

La lecture des données a été réalisée au minimum 30 minutes à 1 heure après la fin du port des nanoDots (équipement de dosimétrie passive à lecture immédiate).

#### **2.2.2.2.2.1.2. Equipements à lecture différée**

Les résultats de lecture de ces équipements ont été envoyés mensuellement par la société Landauer aux CRP, qui nous les ont transmis ensuite. Pour déterminer les doses équivalentes par synthèse, nous avons effectué une estimation à posteriori en divisant les valeurs cumulées mensuelles enregistrées par les dosimètres par le nombre de synthèses réalisées dans le mois.

### **2.2.2.2.2.2. Dosimétrie active**

L'extraction des données a été réalisée par les CRP, à l'aide du registre dosimétrique étude de poste (voir Annexe 3 – Registre de l'étude dosimétrique de poste) qui comportait en détail les étapes (durée, initiales de la personne concernée avec sa fonction, activité manipulée, commentaires éventuels...). En effet, les valeurs  $H_p(10)$  et  $H_p(0.07)$  étant enregistrées toutes les 20 minutes pendant la période de port, les CRP ont pu extraire les données grâce aux heures de début et de fin de chaque manipulation pour chaque personne concernée.

## **2.2.2.2.3. Analyse statistique des données**

### **2.2.2.2.3.1. Remplissage de la base de données**

Les données recueillies ont été saisies dans une base Excel® reprenant les dates des synthèses réalisées et les valeurs obtenues par phase (valeurs de la dosimétrie passive et opérationnelle, activité manipulée, identité du manipulateur et durée de manipulation).

Les valeurs de dosimétrie ont été saisies dans la base de données en  $\mu\text{Sv}$ . Pour la dosimétrie passive à lecture différée, les résultats mensuels ont été divisés en fonction du nombre de synthèse réalisées dans le mois lorsqu'ils étaient supérieurs au seuil de détection, et mis à 0  $\mu\text{Sv}$  lorsque la valeur mensuelle obtenue était inférieure au seuil de détection.

Les unités utilisées pour les autres valeurs sont :

- Le mégabecquerel (MBq) pour l'activité manipulée
- La seconde (s) pour la durée de manipulation

Les phases ont été numérotées de la façon suivante :

- Phase 1 = réception – installation générateur
- Phase 2 = élution préparation
- Phase 3 = contrôle qualité
- Phase 4 = mise en seringue
- Phase 5 = injection déperfusion
- Phase 6 = installation patients

Dans l'étude prévisionnelle, nous avons envisagé une septième phase qui correspondait à la gestion des déchets. Lors de l'étude de poste réelle, nous nous sommes rendus compte que cette étape faisait partie intégrante d'une autre phase (injection / déperfusion), et c'est pour cela qu'elle a été supprimée.

#### **2.2.2.3.2. Analyse descriptive et comparative des valeurs**

La base de données a ensuite été analysée en collaboration avec les biostatisticiens, de façon descriptive et comparative. Ces analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R version 4.0.3 (The R Foundation for Statistical Computing).

Les descriptions des différentes variables n'ont pas été faites sur les mêmes échantillons de dates, car les différents types de dosimètres n'ont pas été portés sur la même période, les mêmes jours, ou même sur toutes les phases pour un même jour. Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de la moyenne  $\pm$  écart-type, de la médiane et de l'intervalle interquartile.

Afin de vérifier les conditions d'application des tests statistiques, pour chaque variable quantitative continue, la compatibilité de la distribution observée dans l'échantillon considéré avec une distribution théorique associée à une loi normale a été explorée graphiquement et à l'aide d'un test de normalité (ou d'adéquation à la loi normale) qui correspond au test de Shapiro-Wilk. Comme attendu avec la taille des échantillons sur lesquels se portaient les analyses ( $N < 30$ ), aucun des échantillons ne pouvait être considéré comme issu d'une loi normale ou ne pouvait être approximé par une loi normale. Donc :

- Pour les comparaisons de deux distributions indépendantes observées, un test des rangs de Wilcoxon-Mann-Whitney a été utilisé. Il s'agit d'un test de comparaison des médianes. (55,56)
- Pour les comparaisons de trois distributions indépendantes ou plus (comparaison de plusieurs sous-groupes), un test de Kruskal-Wallis - généralisation du test U de Wilcoxon-Mann-Whitney à plus de deux groupes - a été utilisé. (56)
- Pour les comparaisons de trois distributions indépendantes ou plus, lorsque l'hypothèse nulle d'égalité des distributions pouvait être rejetée, des comparaisons multiples ont été effectuées. En effet, des comparaisons multiples paires par paires (tests « post-hoc » après l'examen des résultats du test de Kruskal-Wallis) ont été réalisées afin de préciser quelles distributions différaient significativement entre elles. Ces tests permettent donc d'identifier le sens de la différence observée. (56)

- Afin de contrôler l'augmentation du Family-Wise Error Rate (FEWR , probabilité d'obtenir au moins un résultat significatif alors que l'ensemble des hypothèses nulles est vrai [différence obtenue « à tort » due au hasard]) relative aux comparaisons multiples paires par paires, les p-values ont été ajustées à l'aide d'une méthode conservatrice, celle de Bonferroni, afin de conserver un risque  $\alpha$  global  $\leq 5\%$ . Elle consiste à prendre pour chaque comparaison effectuée un risque  $\alpha = 0,05/n$ , avec n le nombre de tests réalisés. Elle doit être utilisée chaque fois qu'on réalise des tests répétés dont le nombre doit être déterminé *a priori* et non au vu des résultats finaux. (57,58)

« À l'exception de l'objectif relatif à la dosimétrie prévisionnelle », l'ensemble des tests statistiques étaient bilatéraux en acceptant un risque d'erreur de 1<sup>ère</sup> espèce  $\alpha = 5\%$ . Toutes les p-values  $< 0,05$  étaient considérées comme statistiquement significatives. Pour « l'objectif relatif à la dosimétrie prévisionnelle », le test de conformité comparant la distribution d'une distribution observée à une valeur pré-établie (dosimétrie prévisionnelle) était unilatéral. Il était considéré *a priori* que la distribution de la dose équivalente observée ne pouvait être que supérieure à la dose équivalente prévisionnelle.

## Rappels : Généralités des tests statistiques

### • Hypothèses

Un test statistique, ou test d'hypothèse, a pour but de fournir une règle de décision permettant, sur la base de résultats d'échantillon, de faire un choix entre deux hypothèses statistiques. Ces dernières correspondent à des affirmations qui concernent les caractéristiques (valeurs des paramètres, forme de la distribution des observations) d'une population. (59)

- L'hypothèse nulle, notée  $H_0$ , est l'hypothèse selon laquelle on fixe à priori un paramètre de la population à une valeur particulière. C'est cette hypothèse qui est soumise au test, et toute la démarche du test s'effectue en considérant cette hypothèse comme vraie.

- L'hypothèse alternative, ou contre-hypothèse, notée  $H_1$ , est n'importe quelle autre hypothèse qui diffère de l'hypothèse  $H_0$ .

### • Risque de première espèce ( $\alpha$ ), risque de deuxième espèce ( $\beta$ ) et puissance

Lors d'un test d'hypothèse ou test statistique, deux sortes d'erreur sont possibles (55,59):

- Le risque de première espèce,  $\alpha$ , correspond au risque de rejeter l'hypothèse  $H_0$ , alors que  $H_0$  est vraie.

- Le risque de deuxième espèce,  $\beta$ , correspond au risque de ne pas rejeter l'hypothèse nulle  $H_0$  alors que c'est l'hypothèse  $H_1$  qui est vraie.

La puissance du test, notée  $1-\beta$ , correspond à la probabilité de rejeter l'hypothèse nulle  $H_0$  lorsque l'hypothèse vraie est  $H_1$ . Plus  $\beta$  est petit, plus le test est puissant. La puissance d'un test dépend de plusieurs facteurs : le niveau de signification du test, la vraie valeur du paramètre test, la taille de l'échantillon et la nature du test utilisé.

Dans les tests statistiques, la prise de décision dépend du seuil de signification, également appelé risque de première espèce  $\alpha$  ou risque d'erreur. Dans la table adéquate, il renvoie à la valeur seuil que le test doit dépasser. Usuellement, le risque  $\alpha$  accepté est à 5%. Si la probabilité  $p \leq \alpha$  (0,05), on rejette  $H_0$  au risque  $\alpha$  (5%) (57).

### • p-value

La p-value est la probabilité sous un modèle statistique spécifique d'observer un résumé statistique des données égal ou encore plus extrême que celui rapporté. Plus la p-value diminue, plus l'incompatibilité statistique des données observées avec l'hypothèse nulle à priori est grande, si on admet toujours cette hypothèse.

- Si p-value < 0.05, on rejette l'hypothèse nulle, sans pouvoir dire que l'hypothèse alternative est vraie.

- Si p-value > 0.05, on ne rejette pas l'hypothèse nulle, sans pouvoir dire que cette hypothèse est vraie (60).

La valeur p est donc utilisée pour quantifier la significativité statistique d'un résultat dans le cadre d'une hypothèse nulle.

### • Test bilatéral et test unilatéral

Les tests statistiques peuvent être soit bilatéraux, soit unilatéraux, en fonction du sens des conclusions que l'on cherche à en tirer (61).

- Le test bilatéral permet de conclure de façon statistiquement significative, en fonction de ce qui est observé, à une différence (soit une supériorité, soit une infériorité).

- Le test unilatéral ne permet qu'une seule conclusion de façon statistiquement significative : celle de la supériorité.

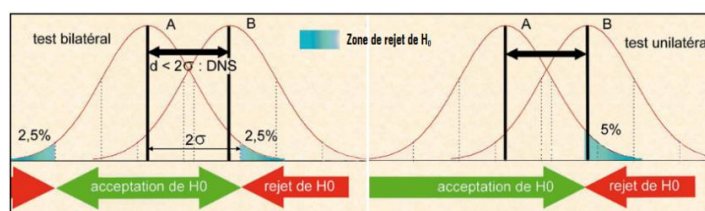


Figure 46 : Représentation des tests bilatéraux et unilatéraux (57)

### 3. Résultats

#### 3.1. Synthèse des données recueillies

À la suite des premières synthèses réalisées, nous nous sommes rendu compte que la phase « déchets » faisait partie intégrante de celle « injection / déperfusion » : nous l'avons donc supprimée. Les six étapes analysées dans cette étude de poste ont donc été :

- Phase 1 = réception et installation du générateur
- Phase 2 = élution / préparation
- Phase 3 = contrôle qualité
- Phase 4 = mise en seringue
- Phase 5 = injection / déperfusion
- Phase 6 = installation du patient

Pour l'analyse statistique, la première étape « réception et installation du générateur » n'a pas été prise en compte car il n'y avait qu'une donnée. En effet, cette étape ne s'est déroulée que sur un seul jour car le générateur a une durée de vie d'environ 1 an.

L'étude de poste s'est intéressée à 22 synthèses, dont 12 avec les nanoDots.

Tableau 10 : Représentation des jours de recueil des données dosimétriques de l'étude de poste 2021

		Synthèses																					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Phase 2	ND	X	X		X		X	X	X	X		X	X	X	X								
	NC	X			X			X	X				X	X	X								
	DPB	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	DPP	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	DPC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	DO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Phase 3	ND	X	X		X		X	X	X	X		X	X	X	X								
	NC				X				X				X	X	X								
	DPB	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	DPP	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	DPC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	DO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Phase 4	ND				X	X	X	X	X	X		X	X	X	X								
	NC				X	X		X	X			X	X	X	X								
	DPB			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	DPP			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	DPC			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	DO			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Phase 5	ND				X	X	X	X	X	X		X	X	X	X								
	NC				X	X		X	X	X		X	X	X	X								
	DPB			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	DPP			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	DPC			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	DO			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Phase 6	ND				X	X	X	X	X	X		X	X	X	X								
	NC				X	X	X	X	X	X		X	X	X	X								
	DPB			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	DPP			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	DPC			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	DO			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tableau 11 : Abréviations du tableau " présentation des jours de recueil des données dosimétriques de l'étude de poste 2021"

ND	NanoDots doigts
NC	NanoDots cristallin
DPB	Dosimètres passifs bagues
DPP	Dosimètres passifs poitrine
DPC	Dosimètres passifs cristallin
DO	Dosimètre opérationnel
	Equipements de dosimétrie non portés
X	Equipements de dosimétrie portés

Le tableau ci-dessus (Tableau 10) montre la répartition des équipements durant les 22 jours de synthèse étudiés. En effet, les équipements n'ont pas été portés tous les jours de synthèse. En ce qui concerne les nanoDots, il s'agissait d'un prêt pendant une durée déterminée : ils ont été rendus avant la fin de la période de recueil de données, ce qui explique les données manquantes (synthèses n°15 à n°22). De plus, pour les deux premières synthèses, toutes les phases n'ont pas eu lieu (comme la mise en seringue, l'injection / déperfusion et l'installation du patient).

Tableau 12 : Présentation des « données moyennes » par phase (activité manipulée, durée) recueillies au cours de l'étude de poste 2021

	Phase 1 N = 1	Phase 2 N = 22	Phase 3 N = 22	Phase 4 N = 20	Phase 5 N = 20	Phase 6 N = 20
Activité moyenne (MBq)	1900	978	9	456	418	264
Durée moyenne (s)	1872	1404	753	768	1047	2739

Le tableau ci-dessus montre que les 6 phases diffèrent en fonction de l'activité manipulée et de leur durée. Pour la phase 1, les valeurs ne sont pas des moyennes car il n'y a eu qu'une seule phase 1 mesurée sur cette étude de poste (réception annuelle du générateur de <sup>68</sup>Ga).

## 3.2. Analyse statistique descriptive

### 3.2.1. Dosimétrie passive à lecture immédiate – nanoDots

Concernant les nanoDots, les données ont été recueillies sur un total de 12 jours au début de la mise en place de l'activité dans le service. Parmi ces jours de synthèse, tous les nanoDots, extrémités et cristallin, n'ont pas été portés systématiquement pour toutes les phases (comme vu précédemment Tableau 10).

Afin de réaliser une analyse descriptive des données obtenues avec les 6 nanoDots placés au bout des doigts, nous nous sommes intéressés à deux paramètres par phase pour chaque synthèse :

- La moyenne des valeurs des 6 nanoDots
- La valeur maximale observée parmi les 6 nanoDots

Tableau 13 : Description de la dose équivalente aux extrémités, relevée par les nanoDots, toutes phases confondues, sur 12 jours

<b>Hp(0,07) (μSv)<sup>1</sup></b>	<b>N = 12</b>
<b>Durée (minutes)</b>	
<i>Moyenne ± (ET)</i>	92,9 ± (37,3)
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[37,0 ; 159,0]
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	102,0 (62,2 ; 110,0)
<b>Moyenne 6 NanoDots</b>	
<i>Moyenne ± (ET)</i>	2 265,8 ± (1 503,9)
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[348,5 ; 6 020,8]
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	2 188,7 (1 495,1 ; 2 862,5)
<b>Maximum observé</b>	
<i>Moyenne ± (ET)</i>	4 224,2 ± (3 034,1)
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[616,0 ; 11 074,0]
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	3 517,5 (2 615,0 ; 5 030,0)

<sup>1</sup> Moyenne ± Écart-type, 25% ; 75% : Intervalle inter-quartile

Comme le montre le tableau ci-dessus, les doses cumulées moyennes sont de 2 265,8 (± 1 503,9) μSv en prenant la valeur moyenne des 6 nanoDots, et de **4 224,2 (± 3 034,1) μSv en prenant la valeur maximale des 6 nanoDots** sur 12 jours.

Les doses cumulées moyennes pour chaque phase, avec les valeurs moyennes et maximales des six nanoDots, ont également été calculées.

Tableau 14 : Description de la dose équivalente aux extrémités, relevée par les nanoDots, pour chaque phase, sur 12 jours

<b>Hp(0,07) (μSv)<sup>1</sup></b>	<b>Phase 2, N = 12</b>	<b>Phase 3, N = 12</b>	<b>Phase 4, N = 12</b>	<b>Phase 5, N = 12</b>	<b>Phase 6, N = 12</b>
<b>Durée (minutes)</b>					
<i>Moyenne ± (ET)</i>	25,5 ± (5,5)	14,0 ± (2,8)	12,9 ± (5,9)	15,8 ± (10,8)	43,8 ± (7,3)
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[18,0 ; 35,0]	[9,0 ; 17,0]	[8,0 ; 26,0]	[6,0 ; 43,0]	[35,0 ; 60,0]
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	24,0 (21,0 ; 30,0)	15,0 (13,5 ; 15,0)	11,0 (8,2 ; 15,2)	13,5 (8,2 ; 19,2)	43,0 (40,0 ; 45,0)
<i>Manquant</i>	1	1	2	2	3
<b>Moyenne 6 NanoDots</b>					
<i>Moyenne ± (ET)</i>	342,1 ± (345,5)	76,5 ± (84,7)	1 737,1 ± (1 361,4)	517,8 ± (362,8)	4,1 ± (2,9)
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[84,2 ; 1 326,2]	[15,2 ; 314,5]	[785,7 ; 5 424,7]	[337,5 ; 1 540,5]	[1,3 ; 10,2]
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	293,2 (153,5 ; 352,2)	53,2 (36,4 ; 67,2)	1 205,5 (1 071,4 ; 1 746,8)	405,4 (368,5 ; 436,0)	2,7 (2,0 ; 5,7)
<i>Manquant</i>	1	1	2	2	3
<b>Maximum observé</b>					
<i>Moyenne ± (ET)</i>	608,5 ± (770,1)	214,6 ± (361,0)	2 446,4 ± (2 662,2)	945,0 ± (768,7)	9,8 ± (9,1)
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[0,0 ; 2 935,0]	[0,0 ; 1 337,0]	[0,0 ; 9 857,0]	[0,0 ; 2 997,0]	[0,0 ; 30,0]
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	438,0 (216,0 ; 595,0)	136,5 (55,8 ; 170,0)	1 655,0 (1 388,2 ; 2 362,0)	845,5 (636,5 ; 1 138,5)	8,0 (3,0 ; 16,0)

<sup>1</sup> Moyenne ± Écart-type, 25% ; 75% : Intervalle inter-quartile



Ce tableau montre que la phase pour laquelle les doses équivalentes moyennes et maximales les plus élevées ont été observées est celle de la « mise en seringue » (phase 4) avec des doses moyennes et maximales respectives de 1 737,1 ( $\pm$  361,4)  $\mu$ Sv et 2 446,4 ( $\pm$  2 662,2)  $\mu$ Sv.

**Les phases les plus dosantes, dans l'ordre décroissant, sont :**

- **Phase 4 = mise en seringue**  $\rightarrow$  1 737,1 ( $\pm$  361,4)  $\mu$ Sv et 2 446,4 ( $\pm$  2 662,2)  $\mu$ Sv
- **Phase 5 = injection**  $\rightarrow$  517,8 ( $\pm$  362,8)  $\mu$ Sv et 945,0 ( $\pm$  768,7)  $\mu$ Sv
- **Phase 2 = élution / préparation**  $\rightarrow$  342,1 ( $\pm$  345,5)  $\mu$ Sv et 608,5 ( $\pm$  770,1)  $\mu$ Sv
- **Phase 3 = contrôle qualité**  $\rightarrow$  76,5 ( $\pm$  84,7)  $\mu$ Sv et 214,6 ( $\pm$  361,0)  $\mu$ Sv
- **Phase 6 = installation patient**  $\rightarrow$  4,1 ( $\pm$  2,9)  $\mu$ Sv et 9,8 ( $\pm$  9,1)  $\mu$ Sv

Une analyse descriptive a également été réalisée pour les données obtenues avec les nanoDots placés au niveau du cristallin.

Tableau 15 : Description de la dose équivalente au cristallin, relevée par les nanoDots, pour chaque phase, sur 10 jours

Hp(0,07) ( $\mu$ Sv) <sup>1</sup>	N = 10
<b>Durée</b>	
Moyenne $\pm$ (ET)	116,7 $\pm$ (22,5)
[Minimum ; Maximum]	[100,0 ; 159,0]
Médiane (25% ; 75%)	106,0 (104,5 ; 120,2)
Manquant	4
<b>Dose cristallin</b>	
Moyenne $\pm$ (ET)	106,5 $\pm$ (178,0)
[Minimum ; Maximum]	[4,0 ; 466,0]
Médiane (25% ; 75%)	46,5 (14,2 ; 66,0)
Manquant	4

<sup>1</sup> Moyenne  $\pm$  Écart-type. 25% ; 75% : Intervalle inter-quartile

Comme le montre le tableau ci-dessus, **la dose cumulée moyenne au niveau du cristallin est de 106,5 ( $\pm$  178,0)  $\mu$ Sv**. Etant donnée que ces nanoDots n'ont pas été mis de façon systématique à chaque synthèse / chaque phase, on voit également sur ce tableau qu'il y a des données manquantes et que le recueil ne s'est fait que sur 10 synthèses.

### 3.2.2. Dosimétrie passive à lecture différée

Concernant les monobagues, les données ont été recueillies sur un total de 22 jours de synthèse, à partir de la mise en place de l'activité dans le service.

Afin de réaliser une analyse descriptive des données obtenues avec les 2 monobagues, nous nous sommes intéressés à deux valeurs par phase pour chaque synthèse :

- La moyenne des valeurs des 2 monobagues
- La valeur maximale observée parmi les deux monobagues

Tableau 16 : Description de la dose équivalente aux extrémités, relevée par les monobagues, toutes phases confondues, sur 22 jours

<b>Hp(0,07) (µSv)<sup>†</sup></b>	<b>N = 22</b>
<b>Durée (minutes)</b>	
<i>Moyenne ± (ET)</i>	105,0 ± (25,7)
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[37,0 ; 159,0]
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	106,0 (100,8 ; 117,2)
<b>Dose moyenne</b>	
<i>Moyenne ± (ET)</i>	900,0 ± (292,0)
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[555,0 ; 1 261,0]
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	875,4 (639,2 ; 1 111,7)
<b>Dose maximale</b>	
<i>Moyenne ± (ET)</i>	1 109,1 ± (336,1)
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[770,0 ; 1 564,0]
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	1 071,7 (791,7 ; 1 308,3)
<sup>†</sup> Moyenne ± Écart-type, 25% ; 75% : Intervalle inter-quartile	

Comme le montre le tableau ci-dessus, les doses cumulées moyennes sont de 900,0 (± 292,0) µSv en prenant la valeur observée parmi les 2 monobagues, et de **1 109,1 (± 336,1) µSv en prenant la valeur maximale des 2 monobagues**.

Concernant les monobagues, de nombreuses valeurs mesurées se sont révélées inférieures à la limite de détection, comme on peut le voir sur le tableau ci-dessous :

Tableau 17 : Description de la fréquence de détection d'une dose équivalente par les monobagues, selon la phase de manipulation, sur 22 jours

<b>Détection</b>	<b>Main Dominante, N = 22<sup>1</sup></b>	<b>Main Non Dominante, N = 22<sup>2</sup></b>
<b>Phase 2</b>	22 (100,0%)	22 (100,0%)
<b>Phase 3</b>	12 (54,5%)	19 (86,4%)
<b>Phase 4</b>	22 (100,0%)	22 (100,0%)
<b>Phase 5</b>	20 (90,9%)	22 (100,0%)
<b>Phase 6</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<sup>1</sup> n (%)		

Ce tableau montre le nombre de synthèses où une dose équivalente a été enregistrée (n), c'est-à-dire où elle est revenue supérieure au seuil de détection. La proportion de ces synthèses sur le nombre total des synthèses mesurées est inscrite entre parenthèses, et est exprimée en pourcentage.

On observe que pour les phases 2 et 4, une dose équivalente a été enregistrée par la monobague sur la main dominante et non dominante pour tous les mois : la dose mensuelle est donc revenue supérieure au seuil de détection. Cependant pour les autres phases, les

doses mensuelles ne sont pas toutes revenues supérieures au seuil de détection. Il est à noter que pour la phase 6 « installation du patient », elles se sont révélées être toutes inférieures au seuil de détection.

Ces résultats limitent l'analyse. En effet, au départ de cette étude, il était prévu de comparer les doses reçues par les monobagues à celles reçues par les nanoDots pour chaque phase. Cependant, pour les monobagues, un grand nombre de doses sont revenues inférieures au seuil de détection. **De ce fait, une comparaison des doses des monobagues à celles des nanoDots sera réalisée uniquement pour les phases 2 « élution – préparation », 4 « mise en seringue » et 5 « injection – déperfusion ».**

Concernant les valeurs obtenues grâce aux dosimètres passifs à lecture différée « cristallin » et « poitrine » les résultats mensuels sont revenus inférieurs au seuil de détection toute phase confondue. Il n'est donc pas possible de réaliser de test statistique pour les comparer aux valeurs respectives obtenues avec les nanoDots.

### 3.2.3. Dosimétrie opérationnelle

Concernant les dosimètres opérationnels, les données ont été recueillies sur un total de 22 jours de synthèse, au début de la mise en place de l'activité dans le service.

Pour la dosimétrie opérationnelle, deux valeurs ont été relevées :

- $H_p(10)$ , l'équivalent de dose individuel à 10 mm de profondeur dans les tissus, considéré comme la valeur de dose efficace.
- $H_p(0.07)$ , l'équivalent de dose individuel à 0.07 mm de profondeur dans les tissus, considéré comme la valeur de dose équivalente à la peau.

Tableau 18 : Description des doses équivalentes et efficaces obtenues par la dosimétrie opérationnelle, toutes phases confondues, sur 22 jours

Dosimétrie opérationnelle <sup>1</sup>	N = 22
<b>Durée (min)</b>	
<i>Moyenne ± (ET)</i>	105,0 ± (25,7)
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[37,0 ; 159,0]
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	106,0 (100,8 ; 117,2)
<b>Activité (MBq)</b>	
<i>Moyenne ± (ET)</i>	2 021,0 ± (365,6)
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[1 060,7 ; 2 463,6]
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	2 086,1 (1 932,9 ; 2 256,6)
<b>Hp(0,07) (µSv)</b>	
<i>Moyenne ± (ET)</i>	5,8 ± (2,6)
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[0,0 ; 12,0]
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	5,5 (5,0 ; 6,8)
<b>Hp(10) (µSv)</b>	
<i>Moyenne ± (ET)</i>	5,6 ± (2,7)
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[1,0 ; 12,0]
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	5,0 (5,0 ; 6,8)

Comme le montre le tableau ci-dessus, la **dose équivalente moyenne à la peau est de 5,8 ( $\pm 2,6$ )  $\mu\text{Sv}$**  et la **dose efficace moyenne est de 5,6 ( $\pm 2,7$ )  $\mu\text{Sv}$** .

A partir des doses mesurées ramenées au temps, les débits de dose moyens ont été calculés en fonction des différentes phases : ces valeurs sont exprimées en  $\mu\text{Sv/h}$ .

Tableau 19 : Description des débits de dose obtenus par la dosimétrie opérationnelle, pour chaque phase, sur 22 jours

Dosimétrie opérationnelle <sup>†</sup>	Phase 2, N = 22	Phase 3, N = 22	Phase 4, N = 22	Phase 5, N = 22	Phase 6, N = 22
<b>Activité (MBq)</b>					
Moyenne $\pm$ (ET)	978,0 $\pm$ (89,5)	8,8 $\pm$ (1,1)	456,0 $\pm$ (66,2)	418,0 $\pm$ (53,2)	263,7 $\pm$ (33,5)
[Minimum ; Maximum]	[739,0 ; 1 097,0]	[6,2 ; 10,9]	[337,2 ; 605,0]	[315,6 ; 508,6]	[199,0 ; 320,7]
Médiane (25% ; 75%)	993,9 (942,0 ; 1 045,8)	9,0 (8,0 ; 9,6)	459,2 (414,8 ; 482,6)	422,8 (376,5 ; 460,0)	266,6 (237,4 ; 290,1)
Manquant	0	0	2	2	2
<b>H<sub>p</sub>(0,07) (<math>\mu\text{Sv/h}</math>)</b>					
Moyenne $\pm$ (ET)	3,6 $\pm$ (3,3)	3,6 $\pm$ (3,9)	14,9 $\pm$ (11,1)	3,2 $\pm$ (3,0)	0,7 $\pm$ (0,9)
[Minimum ; Maximum]	[0,0 ; 12,6]	[0,0 ; 17,1]	[3,2 ; 42,0]	[0,0 ; 10,6]	[0,0 ; 3,0]
Médiane (25% ; 75%)	3,0 (1,8 ; 4,6)	4,0 (0,0 ; 4,8)	11,1 (6,5 ; 20,0)	3,0 (0,0 ; 4,8)	0,0 (0,0 ; 1,4)
Manquant	0	0	2	2	2
<b>H<sub>p</sub>(10) (<math>\mu\text{Sv/h}</math>)</b>					
Moyenne $\pm$ (ET)	3,5 $\pm$ (3,2)	3,1 $\pm$ (3,6)	15,5 $\pm$ (10,5)	2,9 $\pm$ (3,1)	0,4 $\pm$ (0,6)
[Minimum ; Maximum]	[0,0 ; 12,6]	[0,0 ; 13,3]	[5,0 ; 42,0]	[0,0 ; 9,2]	[0,0 ; 1,7]
Médiane (25% ; 75%)	2,8 (1,9 ; 3,8)	3,5 (0,0 ; 4,8)	12,7 (7,4 ; 18,5)	3,0 (0,0 ; 5,6)	0,0 (0,0 ; 1,1)
Manquant	0	0	2	2	2

<sup>†</sup> Moyenne  $\pm$  Écart-type, 25% ; 75% : Intervalle inter-quartile

Ce tableau montre tout d'abord que les activités manipulées diffèrent en fonction des phases.

Concernant les débits de dose pour **H<sub>p</sub> (0.07)**, on voit d'après le tableau qu'ils sont plus importants pour la phase 4 = mise en seringue avec une valeur de 14,9 ( $\pm 11,1$ )  $\mu\text{Sv/h}$ .

**Les phases les plus dosantes d'après ce tableau sont, dans l'ordre décroissant :**

- **Phase 4 = mise en seringue  $\rightarrow$  14,9 ( $\pm 11,1$ )  $\mu\text{Sv/h}$**
- **Phase 3 = contrôle qualité  $\rightarrow$  3,6 ( $\pm 3,9$ )  $\mu\text{Sv/h}$**
- **Phase 2 = élution/préparation  $\rightarrow$  3,6 ( $\pm 3,3$ )  $\mu\text{Sv/h}$**
- **Phase 5 = injection au patient  $\rightarrow$  3,2 ( $\pm 3,0$ )  $\mu\text{Sv/h}$**
- **Phase 6 = installation du patient  $\rightarrow$  0,7 ( $\pm 0,9$ )  $\mu\text{Sv/h}$**

Concernant les débits de dose pour **H<sub>p</sub> (10)**, on voit d'après le tableau qu'ils sont plus importants pour la phase 4 = mise en seringue avec une valeur de 15,5 ( $\pm 10,5$ )  $\mu\text{Sv/h}$ .

**Les phases les plus dosantes d'après ce tableau sont, dans l'ordre décroissant :**

- **Phase 4 = mise en seringue  $\rightarrow$  15,5 ( $\pm 10,5$ )  $\mu\text{Sv/h}$**
- **Phase 2 = élution/préparation  $\rightarrow$  3,5 ( $\pm 3,2$ )  $\mu\text{Sv/h}$**
- **Phase 3 = contrôle qualité  $\rightarrow$  3,1 ( $\pm 3,6$ )  $\mu\text{Sv/h}$**

- **Phase 5 = injection au patient → 2,9 (± 3,1) µSv/h**
- **Phase 6 = installation du patient → 0,4 (± 0,6) µSv/h**

### 3.2.4. Synthèse des résultats

Au vu de la statistique descriptive des dosimétries passives et opérationnelles, toutes les données ne seront pas utilisées pour les comparaisons statistiques.

En effet, concernant les valeurs de dosimétrie passive aux extrémités, seule la valeur maximale (des deux monobagues et des six nanoDots) sera analysée car elle est la plus péjorative et celle considérée dans les études dosimétriques.

De plus, toutes les valeurs obtenues avec les différents dosimètres ne seront pas analysées :

**Dosimétrie passive – nanoDots** : la dosimétrie cristallin n'est pas analysable car il n'y a pas assez de données

**Dosimétrie passive – monobagues** : seuls les résultats des phases 2, 4 et 5 sont analysés car les données obtenues pour les phases 3 et 6 sont inférieures au seuil de détection

**Dosimétrie passive – poitrine** : les valeurs ne sont pas analysables car elles sont inférieures au seuil de détection

**Dosimétrie passive – cristallin** : les valeurs ne sont pas analysables car elles sont inférieures au seuil de détection

**Dosimétrie opérationnelle** : les valeurs (en µSv/h) sont analysables

### 3.3. Analyse statistique comparative

#### 3.3.1. Comparaison des données obtenues au cours de l'étude de poste

- **Doses reçues (mesurées avec les nanoDots) : main dominante / main non dominante**

Pour les valeurs mesurées avec les nanoDots, une comparaison entre les doses reçues aux extrémités de la main dominante et celles reçues aux extrémités de la main non dominante a été réalisée.

Le test utilisé est celui de Wilcoxon-Mann-Withney.

#### Hypothèses statistiques testées :

- ➔ Hypothèse nulle : H0 = les doses équivalentes médianes enregistrées aux extrémités de la main dominante et de la main non dominante sont égales
- ➔ Hypothèse alternative : H1 = les doses équivalentes médianes enregistrées aux extrémités de la main non dominante et celles enregistrées aux extrémités de la main dominante sont statistiquement différentes

Tableau 20 : Comparaison des doses équivalentes maximales (moyennes des doses maximales) enregistrées à partir des 3 nanoDots de la main dominante à celles enregistrées à partir des 3 nanoDots de la main non dominante, toutes phases confondues, sur 12 jours

Hp(0,07) (µSv) <sup>1</sup>	Main Dominante, N = 12	Main Non Dominante, N = 12	p-value <sup>2</sup>
<b>Maximum observé</b>			0,242
<i>Moyenne ± (ET)</i>	2 591,9 ± (1 727,4)	3 818,2 ± (2 809,1)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[368,0 ; 5 840,0]	[354,0 ; 11 074,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	2 233,5 (1 603,5 ; 3 147,8)	3 324,0 (2 586,8 ; 4 416,2)	

<sup>1</sup> Moyenne ± Écart-type, 25% ; 75% : Intervalle inter-quartile  
<sup>2</sup> Test de Mann-Whitney

En moyenne, sur 12 jours (N = 12), la dose équivalente maximale observée au niveau de la main dominante est de 2 591,9 µSv (avec une médiane de 2 233,5 µSv). Elle est, en moyenne, de **3 818,2 µSv au niveau de la main non dominante (avec une médiane à 3 324,0 µSv)**.

D'après la p-value (p = 0.242 > 0.05), on ne rejette pas l'hypothèse nulle : cette différence de médiane de 1 090,5 µSv n'est pas statistiquement significative.

Tableau 21 : Comparaison des doses équivalentes maximales (moyennes des doses maximales) enregistrées à partir des 3 nanoDots de la main dominante à celles enregistrées à partir des 3 nanoDots de la main non dominante, par phase, sur 12 jours

Hp(0,07) (µSv) <sup>1</sup>	Main Dominante, N = 12	Main Non Dominante, N = 12	p-value <sup>2</sup>
<b>Phase 2</b>			0,478
<i>Moyenne ± (ET)</i>	388,5 ± (338,1)	589,2 ± (802,5)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[83,0 ; 1 238,0]	[183,0 ; 2 935,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	252,0 (166,5 ; 469,0)	338,0 (202,5 ; 523,0)	
<i>Manquant</i>	1	1	
<b>Phase 3</b>			<b>0,009</b>
<i>Moyenne ± (ET)</i>	49,1 ± (18,9)	232,9 ± (372,6)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[19,0 ; 83,0]	[32,0 ; 1 337,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	49,0 (37,5 ; 60,0)	147,0 (64,5 ; 171,0)	
<i>Manquant</i>	1	1	
<b>Phase 4</b>			0,393
<i>Moyenne ± (ET)</i>	2 135,0 ± (1 640,1)	2 534,2 ± (2 624,4)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[925,0 ; 5 244,0]	[928,0 ; 9 857,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	1 277,0 (1 074,5 ; 2 391,8)	1 655,0 (1 453,0 ; 2 238,5)	
<i>Manquant</i>	2	2	
<b>Phase 5</b>			<b>0,001</b>
<i>Moyenne ± (ET)</i>	486,7 ± (432,7)	1 134,0 ± (695,8)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[179,0 ; 1 697,0]	[614,0 ; 2 997,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	375,5 (330,8 ; 420,5)	964,0 (748,5 ; 1 207,5)	
<i>Manquant</i>	2	2	
<b>Phase 6</b>			0,419
<i>Moyenne ± (ET)</i>	8,1 ± (8,8)	10,4 ± (7,5)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[0,0 ; 30,0]	[0,0 ; 19,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	4,0 (4,0 ; 8,0)	15,0 (4,0 ; 16,0)	
<i>Manquant</i>	3	3	

<sup>1</sup> Moyenne ± Écart-type. 25% ; 75% : Intervalle inter-quartile  
<sup>2</sup> Test de Mann-Whitney

Pour la phase 2, en moyenne, sur N = 11 jours (1 donnée manquante), la dose équivalente maximale observée est de 388,5 µSv pour la main dominante (avec une médiane de 252,0 µSv) et **589,2 µSv pour la main non dominante (avec une médiane de 338,0 µSv)**. D'après la p-value (p = 0.478 > 0.05), on ne rejette pas l'hypothèse nulle : cette différence de médiane de 86 µSv n'est pas statistiquement significative.

Pour la phase 3, en moyenne, sur N = 11 jours (1 donnée manquante), la dose équivalente maximale observée est de 49,1  $\mu\text{Sv}$  pour la main dominante (avec une médiane de 49,0  $\mu\text{Sv}$ ) et **232,9  $\mu\text{Sv}$  pour la main non dominante (avec une médiane de 147,0  $\mu\text{Sv}$ )**. D'après la p-value ( $p = 0.009 < 0.05$ ), on rejette l'hypothèse nulle : **cette différence de médiane de 98  $\mu\text{Sv}$  est statistiquement significative.**

Pour la phase 4, en moyenne, sur N = 10 jours (2 données manquantes), la dose équivalente maximale observée est de 2 135,0  $\mu\text{Sv}$  pour la main dominante (avec une médiane de 1 277,0  $\mu\text{Sv}$ ) et **2 534,2  $\mu\text{Sv}$  pour la main non dominante (avec une médiane de 1 655,0  $\mu\text{Sv}$ )**. D'après la p-value ( $p = 0.393 > 0.05$ ), on ne rejette pas l'hypothèse nulle : cette différence de médiane de 378  $\mu\text{Sv}$  n'est pas statistiquement significative.

Pour la phase 5, en moyenne, sur N = 10 jours (2 données manquantes), la dose équivalente maximale observée est de 486,7  $\mu\text{Sv}$  pour la main dominante (avec une médiane de 375,5  $\mu\text{Sv}$ ) et **1 134,0  $\mu\text{Sv}$  pour la main non dominante (avec une médiane de 964,0  $\mu\text{Sv}$ )**. D'après la p-value ( $p = 0.001 < 0.05$ ), on rejette l'hypothèse nulle : **cette différence de médiane de 588,5  $\mu\text{Sv}$  est statistiquement significative.**

Pour la phase 6, en moyenne, sur N = 9 jours (3 données manquantes), la dose équivalente maximale observée est de 8,1  $\mu\text{Sv}$  pour la main dominante (avec une médiane de 4,0  $\mu\text{Sv}$ ) et **10,4  $\mu\text{Sv}$  pour la main non dominante (avec une médiane de 15,0  $\mu\text{Sv}$ )**. D'après la p-value ( $p = 0.419 > 0.05$ ), on ne rejette pas l'hypothèse nulle : cette différence de médiane de 11  $\mu\text{Sv}$  n'est pas statistiquement significative.

#### • Doses reçues (mesurées avec les nanoDots) : pouce / index / majeur

Pour les valeurs mesurées avec les nanoDots, une comparaison entre les doses moyennes reçues aux extrémités des différents doigts a été réalisée.

Le test utilisé est celui de Kruskal–Wallis.

#### Hypothèses statistiques testées :

- ➔ Hypothèse nulle :  $H_0$  = les doses équivalentes médianes sont égales entre les différents doigts
- ➔ Hypothèse alternative :  $H_1$  = au moins une des doses équivalentes médianes d'un doigt est statistiquement différente des deux autres



## **Main non dominante :**

Tableau 22 : Comparaison des doses équivalentes enregistrées à partir des nanoDots de la main non dominante, au niveau du pouce, de l'index et du majeur, par phase, sur 12 jours

<b>Main Non Dominante<sup>1</sup></b>	<b>Pouce, N = 12</b>	<b>Index, N = 12</b>	<b>Majeur, N = 12</b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Phase 2</b>				<b>0,484</b>
<i>Moyenne ± (ET)</i>	523,5 ± (824,8)	446,6 ± (560,1)	211,5 ± (139,1)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[23,0 ; 2 935,0]	[113,0 ; 2 021,0]	[20,0 ; 442,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	218,0 (175,0 ; 447,0)	210,0 (173,0 ; 404,5)	175,0 (109,5 ; 331,5)	
<i>Manquant</i>	1	1	1	
<b>Phase 3</b>				<b>0,500</b>
<i>Moyenne ± (ET)</i>	207,6 ± (381,9)	98,1 ± (81,4)	77,0 ± (73,9)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[0,0 ; 1 337,0]	[12,0 ; 283,0]	[15,0 ; 226,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	66,0 (55,5 ; 166,0)	75,0 (45,5 ; 112,0)	33,0 (22,5 ; 128,0)	
<i>Manquant</i>	1	1	1	
<b>Phase 4</b>				<b>0,519</b>
<i>Moyenne ± (ET)</i>	2 316,2 ± (2 324,6)	2 140,8 ± (2 743,9)	1 402,2 ± (636,8)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[928,0 ; 8 762,0]	[745,0 ; 9 857,0]	[471,0 ; 2 312,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	1 547,0 (1 374,8 ; 2 108,5)	1 275,0 (975,5 ; 1 638,2)	1 152,0 (1 018,0 ; 1 999,0)	
<i>Manquant</i>	2	2	2	
<b>Phase 5</b>				<b>0,022</b>
<i>Moyenne ± (ET)</i>	759,7 ± (620,2)	1 023,1 ± (754,4)	429,9 ± (472,6)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[249,0 ; 2 464,0]	[268,0 ; 2 997,0]	[27,0 ; 1 369,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	573,5 (524,8 ; 755,8)	845,5 (643,2 ; 1 087,5)	279,0 (154,8 ; 318,0)	
<i>Manquant</i>	2	2	2	
<b>Phase 6</b>				<b>0,526</b>
<i>Moyenne ± (ET)</i>	3,0 ± (5,2)	4,3 ± (6,9)	6,9 ± (8,0)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[0,0 ; 16,0]	[0,0 ; 16,0]	[0,0 ; 19,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	0,0 (0,0 ; 4,0)	0,0 (0,0 ; 8,0)	4,0 (0,0 ; 16,0)	
<i>Manquant</i>	3	3	3	

<sup>1</sup> Moyenne ± Écart-type, 25% ; 75% : Intervalle inter-quartile

<sup>2</sup> Test de Kruskal-Wallis

Pour la phase 2, en moyenne, sur N = 11 jours (1 donnée manquante) la dose équivalente enregistrée est de **523,5 µSv pour le pouce (avec une médiane de 218,0 µSv)**, 446,6 µSv pour l'index (avec une médiane de 210,0 µSv) et 211,5 µSv pour le majeur (avec une médiane de 175,0 µSv). D'après la p-value (p = 0.484 > 0.05), on ne rejette pas l'hypothèse nulle : ces différences de médiane ne sont pas statistiquement significatives.

Pour la phase 3, en moyenne, sur N = 11 jours (1 donnée manquante) la dose équivalente enregistrée est de **207,6 µSv pour le pouce (avec une médiane de 66,0 µSv)**, 98,1 µSv pour l'index (avec une médiane de 75,0 µSv) et 77,0 µSv pour le majeur (avec une médiane de 33,0 µSv). D'après la p-value ( $p = 0.500 > 0.05$ ), on ne rejette pas l'hypothèse nulle : ces différences de médiane ne sont pas statistiquement significatives.

Pour la phase 4, en moyenne, sur N = 10 jours (2 données manquantes) la dose équivalente enregistrée est de **2 316,2 µSv pour le pouce (avec une médiane de 1 547,0 µSv)**, 2 140,8 µSv pour l'index (avec une médiane de 1 275,0 µSv) et 1 402,2 µSv pour le majeur (avec une médiane de 1 152,0 µSv). D'après la p-value ( $p = 0.519 > 0.05$ ), on ne rejette pas l'hypothèse nulle : ces différences de médiane ne sont pas statistiquement significatives.

Pour la phase 6, en moyenne, sur N = 9 jours (3 données manquantes) la dose équivalente enregistrée est de 3,0 µSv pour le pouce (avec une médiane de 0 µSv), 4,3 µSv pour l'index (avec une médiane de 0 µSv) et **6,9 µSv pour le majeur (avec une médiane de 4,0 µSv)**. D'après la p-value ( $p = 0.526 > 0.05$ ), on ne rejette pas l'hypothèse nulle : ces différences de médiane ne sont pas statistiquement significatives.

Pour la phase 5, en moyenne, sur N = 10 jours (2 données manquantes) la dose équivalente enregistrée est de 759,7 µSv pour le pouce (avec une médiane de 573,5 µSv), **1 023,1 µSv pour l'index (avec une médiane de 845,5 µSv)** et 429,9 µSv pour le majeur (avec une médiane de 279,0 µSv).

D'après la p-value ( $p = 0.022 < 0.05$ ), on rejette l'hypothèse nulle : il existe donc au moins une différence statistiquement significative entre les doses équivalentes médianes de deux doigts de la main non dominante.

Des analyses « post-hoc » ont été réalisées pour déterminer quelle doses équivalentes différaient statistiquement des autres. Des comparaisons multiples paires par paires, sans correction du risque d'augmentation du risque  $\alpha$ , mettent en évidence que **la différence entre les doses équivalentes médianes enregistrées au niveau de l'index et du majeur - respectivement 845,5 µSv et 279 µSv - est statistiquement significative** (p-value ajustée = 0,023).

L'étude des comparaisons des doses enregistrées au niveau des doigts deux à deux, avec correction du risque d'augmentation du risque  $\alpha$  par la méthode de Bonferroni, ne met pas en évidence une différence statistiquement significative entre les doses équivalentes médianes enregistrées au niveau de l'index et du majeur - respectivement 845,5 µSv et 279 µSv- (p-value ajustée = 0,069).

## **Main dominante :**

Tableau 23 : Comparaison des doses équivalentes enregistrées à partir des nanoDots de la main dominante, au niveau du pouce, de l'index et du majeur, par phase, sur 12 jours

<b>Main Dominante<sup>1</sup></b>	<b>Pouce, N = 12</b>	<b>Index, N = 12</b>	<b>Majeur, N = 12</b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Phase 2</b>				0,643
<i>Moyenne ± (ET)</i>	284,3 ± (301,4)	334,3 ± (324,0)	252,5 ± (194,2)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[4,0 ; 1 057,0]	[83,0 ; 1 238,0]	[4,0 ; 712,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	160,0 (97,5 ; 346,0)	251,0 (163,5 ; 383,5)	199,0 (141,0 ; 359,5)	
<i>Manquant</i>	1	1	1	
<b>Phase 3</b>				0,649
<i>Moyenne ± (ET)</i>	26,3 ± (23,9)	29,2 ± (25,3)	20,9 ± (21,4)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[0,0 ; 65,0]	[0,0 ; 83,0]	[0,0 ; 63,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	19,0 (9,5 ; 47,5)	26,0 (11,5 ; 46,0)	15,0 (3,5 ; 30,0)	
<i>Manquant</i>	1	1	1	
<b>Phase 4</b>				0,140
<i>Moyenne ± (ET)</i>	1 355,5 ± (1 119,3)	1 083,1 ± (659,5)	2 124,6 ± (1 648,5)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[540,0 ; 4 285,0]	[105,0 ; 2 134,0]	[885,0 ; 5 244,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	932,0 (756,5 ; 1 550,0)	985,5 (634,0 ; 1 545,5)	1 277,0 (1 074,5 ; 2 391,8)	
<i>Manquant</i>	2	2	2	
<b>Phase 5</b>				0,346
<i>Moyenne ± (ET)</i>	290,9 ± (133,9)	397,8 ± (467,5)	205,2 ± (99,4)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[133,0 ; 511,0]	[95,0 ; 1 697,0]	[110,0 ; 460,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	300,5 (159,0 ; 381,8)	294,5 (192,8 ; 361,2)	192,5 (148,8 ; 216,2)	
<i>Manquant</i>	2	2	2	
<b>Phase 6</b>				0,542
<i>Moyenne ± (ET)</i>	4,2 ± (9,8)	2,2 ± (4,1)	3,9 ± (4,3)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[0,0 ; 30,0]	[0,0 ; 12,0]	[0,0 ; 11,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	0,0 (0,0 ; 4,0)	0,0 (0,0 ; 4,0)	4,0 (0,0 ; 8,0)	
<i>Manquant</i>	3	3	3	

<sup>1</sup> Moyenne ± Écart-type, 25% ; 75% : Intervalle inter-quartile

<sup>2</sup> Test de Kruskal-Wallis

Pour la phase 2, en moyenne, sur N = 11 jours (1 donnée manquante) la dose équivalente enregistrée est de 284,3 µSv pour le pouce (avec une médiane de 160,0 µSv), **334,3 µSv pour l'index (avec une médiane de 251,0 µSv)** et 252,5 µSv pour le majeur (avec une médiane de 199,0 µSv). D'après la p-value (p = 0.643 > 0.05), on ne rejette pas l'hypothèse nulle : ces différences de médiane ne sont pas statistiquement significatives.

Pour la phase 3, en moyenne, sur N = 11 jours (1 donnée manquante) la dose équivalente enregistrée est de 26,3 µSv pour le pouce (avec une médiane de 19,0 µSv), **29,2 µSv pour l'index (avec une médiane de 26,0 µSv)** et 20,9 µSv pour le majeur (avec une médiane de 15,0 µSv). D'après la p-value ( $p = 0.649 > 0.05$ ), on ne rejette pas l'hypothèse nulle : ces différences de médiane ne sont pas statistiquement significatives.

Pour la phase 4, en moyenne, sur N = 10 jours (2 données manquantes) la dose équivalente enregistrée est de 1 355,5 µSv pour le pouce (avec une médiane de 932,0 µSv), 1 083,1 µSv pour l'index (avec une médiane de 985,5 µSv) et **2 124,6 µSv pour le majeur (avec une médiane de 1 277,0 µSv)**. D'après la p-value ( $p = 0.140 > 0.05$ ), on ne rejette pas l'hypothèse nulle : ces différences de médiane ne sont pas statistiquement significatives.

Pour la phase 5, en moyenne, sur N = 10 jours (2 données manquantes) la dose équivalente enregistrée est de 290,9 µSv pour le pouce (avec une médiane de 300,5 µSv), **397,8 µSv pour l'index (avec une médiane de 294,5 µSv)** et 205,2 µSv pour le majeur (avec une médiane de 192,5 µSv). D'après la p-value ( $p = 0.346 > 0.05$ ), on ne rejette pas l'hypothèse nulle : ces différences de médiane ne sont pas statistiquement significatives.

Pour la phase 6, en moyenne, sur N = 9 jours (3 données manquantes) la dose équivalente enregistrée est de **4,2 µSv pour le pouce (avec une médiane de 0 µSv)**, 2,2 µSv pour l'index (avec une médiane de 0 µSv) et 3,9 µSv pour le majeur (avec une médiane de 4,0 µSv). D'après la p-value ( $p = 0.542 > 0.05$ ), on ne rejette pas l'hypothèse nulle : ces différences de médiane ne sont pas statistiquement significatives.

#### • Doses reçues (mesurées avec les nanoDots) par phase

Pour les valeurs mesurées avec les nanoDots, une comparaison des doses reçues aux extrémités entre les phases a été réalisée.

Le test utilisé est celui de Kruskal–Wallis.

#### Hypothèses statistiques testées :

- ➔ Hypothèse nulle :  $H_0$  = les doses équivalentes médianes enregistrées aux extrémités sont égales pour chaque phase
- ➔ Hypothèse alternative :  $H_1$  = au moins une dose équivalente médianes enregistrée aux extrémités au cours d'une phase est statistiquement différente des autres

Tableau 24 : Comparaison des débits de doses aux extrémités, mesurés à partir des nanoDots, par phase, sur 12 jours

Hp(0,07) (µSv/min) <sup>2</sup>	Phase 2, N = 12	Phase 3, N = 12	Phase 4, N = 12	Phase 5, N = 12	Phase 6, N = 12	p-value <sup>2</sup>
<b>Maximum observé</b>						<b>&lt;0,001</b>
<i>Moyenne ± (ET)</i>	25,1 ± (25,9)	21,5 ± (42,5)	218,9 ± (123,5)	92,4 ± (62,5)	0,3 ± (0,1)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[7,6 ; 97,8]	[2,1 ; 148,6]	[102,5 ; 518,8]	[28,9 ; 213,2]	[0,1 ; 0,5]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	15,9 (11,3 ; 24,4)	8,6 (4,3 ; 13,3)	177,1 (153,8 ; 255,4)	66,4 (48,4 ; 119,8)	0,3 (0,2 ; 0,4)	
<i>Manquant</i>	1	1	2	2	3	

<sup>1</sup> Moyenne ± Écart-type. 25% ; 75% : Intervalle inter-quartile

<sup>2</sup> Test de Kruskal-Wallis

La dose équivalente est exprimée par unité de temps (débit) pour permettre de comparer les différentes phases qui diffèrent sur cette caractéristique de durée.

Pour la phase 2, en moyenne, sur N = 11 jours (1 donnée manquante), la dose équivalente par unité de temps (débit) est de 25,1  $\mu\text{Sv}/\text{min}$  (avec une médiane de 15,9  $\mu\text{Sv}/\text{min}$ ). Pour la phase 3, en moyenne, sur N = 11 jours (1 donnée manquante), la dose équivalente par unité de temps (débit) est de 21,5  $\mu\text{Sv}/\text{min}$  (avec une médiane de 8,6  $\mu\text{Sv}/\text{min}$ ). Pour la phase 4, en moyenne, sur N = 10 jours (2 données manquantes), la dose équivalente par unité de temps (débit) est de 218,9  $\mu\text{Sv}/\text{min}$  (avec une médiane de 177,1  $\mu\text{Sv}/\text{min}$ ). Pour la phase 5, en moyenne, sur N = 10 jours (2 données manquantes), la dose équivalente par unité de temps (débit) est de 92,4  $\mu\text{Sv}/\text{min}$  (avec une médiane de 66,4  $\mu\text{Sv}/\text{min}$ ). Pour la phase 6, en moyenne, sur N = 9 jours (3 données manquantes), la dose équivalente par unité de temps (débit) est de 0,3  $\mu\text{Sv}/\text{min}$  (avec une médiane de 0,3  $\mu\text{Sv}/\text{min}$ ).

**On observe donc, par ordre décroissant, qu'en moyenne, les médianes des doses maximales observée parmi l'ensemble des 6 nanoDots sont :**

- Phase 4 = 177,1  $\mu\text{Sv}/\text{min}$
- Phase 5 = 66,4  $\mu\text{Sv}/\text{min}$
- Phase 2 = 15,9  $\mu\text{Sv}/\text{min}$
- Phase 3 = 8,6  $\mu\text{Sv}/\text{min}$
- Phase 6 = 0,3  $\mu\text{Sv}/\text{min}$

D'après la valeur de p-value ( $p < 0.001$ ), l'hypothèse selon laquelle les doses équivalentes médianes enregistrées aux extrémités sont égales pour chaque phase est rejetée. Il existe donc au moins une différence statistiquement significative entre les médianes des doses maximales observées parmi l'ensemble des 6 nanoDots de deux phases de manipulation.

La réalisation de tests post-hoc met en évidence que la dose équivalente maximale observée parmi l'ensemble des 6 nanoDots au cours de la phase 4 n'est pas significativement différente de celle observée au cours des phases 5 (p-value ajustée = 0,07), mais est significativement différente de celles observées au cours des phases 2, 3, et 6 (p-value ajustées  $< 0,001$ ). **On peut ainsi conclure que la phase de manipulation 4 est plus exposante que les phases 2, 3, et 6.**

De même, la dose équivalente maximale observée parmi l'ensemble des 6 nanoDots au cours de la phase 5 est significativement plus importante que celles observées au cours des phases 2, 3, et 6 (p-value ajustées respectives = 0,004, = 0,004 et  $< 0,001$ ). **On peut ainsi conclure que la phase de manipulation 5 est également plus exposante que les phases 2, 3, et 6.**

La dose équivalente maximale observée parmi l'ensemble des 6 nanoDots au cours de la phase 2 n'est pas significativement différente de celle observée au cours de la phase 3 (p-value ajustée = 0,40). La dose équivalente maximale observée parmi l'ensemble des 6 nanoDots au cours de la phase 2 est significativement différente de celle observée au cours de la phase 6 (p-value ajustée  $< 0,001$ ). De même, la dose équivalente maximale observée parmi l'ensemble des 6 nanoDots au cours de la phase 3 est significativement différente de celle observée au cours de la phase 6 (p-value ajustée  $< 0,001$ ). **Autrement dit, les doses équivalentes enregistrées aux extrémités au cours des phases de manipulation 2 et 3 sont significativement plus importantes que celles enregistrées au cours de la phase 6.**

## • Doses reçues aux extrémités : nanoDots / monobagues

Une comparaison des doses reçues aux extrémités avec les nanoDots et les monobagues, pour les phases 2, 4 et 5, a été réalisée. Ces analyses ont été réalisées uniquement sur ces 3 phases car pour les phases 3 et 6, les données recueillies avec les monobagues n'étaient pas analysables (valeurs inférieures au seuil de détection).

Le test utilisé est celui de Wilcoxon-Mann-Withney.

### Hypothèses statistiques testées :

- ➔ Hypothèse nulle : H0 = la dose équivalente médiane mesurée aux extrémités avec les nanoDots est égale à la dose équivalente médiane enregistrée aux extrémités avec les monobagues
- ➔ Hypothèse alternative : H1 = la dose équivalente médiane observée aux extrémités avec les nanoDots est statistiquement différente de la dose équivalente médiane mesurée aux extrémités avec les monobagues

Tableau 25 : Comparaison des doses équivalentes aux extrémités mesurées par les nanoDots et de celles mesurées par les monobagues, pour les phases 2, 4 et 5, sur 12 jours

Hp(0,07) (μSv) <sup>1</sup>	NanoDots, N = 12	Monobagues, N = 12	p-value <sup>2</sup>
<b>Phase 2</b>			<b>0,005</b>
<i>Moyenne ± (ET)</i>	608,5 ± (770,1)	156,5 ± (75,0)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[0,0 ; 2 935,0]	[0,0 ; 225,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	438,0 (216,0 ; 595,0)	182,0 (83,3 ; 225,0)	
<b>Phase 4</b>			<b>0,003</b>
<i>Moyenne ± (ET)</i>	2 446,4 ± (2 662,2)	558,6 ± (382,8)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[0,0 ; 9 857,0]	[0,0 ; 922,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	1 655,0 (1 388,2 ; 2 362,0)	738,3 (300,0 ; 922,0)	
<b>Phase 5</b>			<b>0,004</b>
<i>Moyenne ± (ET)</i>	945,0 ± (768,7)	229,3 ± (130,0)	
<i>[Minimum ; Maximum]</i>	[0,0 ; 2 997,0]	[0,0 ; 364,0]	
<i>Médiane (25% ; 75%)</i>	845,5 (636,5 ; 1 138,5)	250,0 (181,7 ; 364,0)	

<sup>1</sup> Moyenne ± Écart-type, 25% ; 75% : Intervalle inter-quartile  
<sup>2</sup> Test de Mann-Whitney

Pour la phase 2, en moyenne, sur 12 jours (N = 12), la **dose équivalente aux extrémités mesurée par les nanoDots est de 608,5 μSv (avec une médiane de 438,0 μSv)**. Celle mesurée par les monobagues est, en moyenne, de 156,5 μSv (avec une médiane à 182,0 μSv).

Pour la phase 4, en moyenne, sur 12 jours (N = 12), la **dose équivalente aux extrémités mesurée par les nanoDots est de 2 446,4 μSv (avec une médiane de 1 655,0 μSv)**. Celle mesurée par les monobagues est, en moyenne, de 558,6 μSv (avec une médiane à 738,3 μSv).

Pour la phase 5, en moyenne, sur 12 jours (N = 12), la **dose équivalente aux extrémités mesurée par les nanoDots est de 945,0 μSv (avec une médiane de 845,5 μSv)**. Celle mesurée par les monobagues est, en moyenne, de 229,3 μSv (avec une médiane à 250,0 μSv).



Pour ces trois phases, les différences de médiane sont statistiquement significatives (avec respectivement  $p = 0.005$ ,  $p = 0.003$  et  $p = 0.004$ ).

### 3.3.2. Comparaisons entre les données de l'étude et celles prévisionnelles

#### • Doses reçues aux extrémités : mesurées avec les nanoDots / prévisionnelles

Une comparaison des doses mesurées aux extrémités au cours de l'étude, avec celles calculées dans l'étude prévisionnelle a été réalisée.

Le test utilisé est un Wilcoxon-Mann-Whitney unilatéral, comparant la distribution des doses équivalentes observées à une valeur pré-établie théorique (dosimétrie prévisionnelle).

#### Hypothèses statistiques testées :

- ➔ Hypothèse nulle :  $H_0$  = la dose équivalente médiane observée aux extrémités dans l'étude de poste est égale à celle calculée dans l'étude prévisionnelle
- ➔ Hypothèse alternative :  $H_1$  = la dose équivalente médiane observée aux extrémités dans l'étude de poste est supérieure à la dose équivalente calculée dans l'étude prévisionnelle

Tableau 26 : Comparaison des doses aux extrémités mesurées au cours de l'étude à celles calculées pour l'étude prévisionnelle, pour chaque phase

	Dose mesurée aux extrémités, rapportée à l'activité ( $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ )	Dose calculée aux extrémités, rapportée à l'activité ( $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ )	IC unilatéral à 95% (p-value)
<b>PHASE 2</b> Elution et préparation	0,66 $\pm$ (0,81)	3,21	[0,31 ; + $\infty$ ] (> 0,99)
<b>PHASE 3</b> Contrôle qualité	<b>27,29 <math>\pm</math> (47,29)</b>	1,72	[9,70 ; + $\infty$ ] ( <b>&lt; 0,001</b> )
<b>PHASE 4</b> Mise en seringue	5,78 $\pm$ (4,44)	38,50	[3,40 ; + $\infty$ ] (> 0,99)
<b>PHASE 5</b> Injection – déperfusion	2,54 $\pm$ (1,45)	43,03	[1,86 ; + $\infty$ ] (> 0,99)
<b>PHASE 6</b> Installation du patient	0,05 $\pm$ (0,03)	0	-

Pour la phase 2, la dose observée aux extrémités est de 0,66  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  et celle calculée dans l'étude prévisionnelle est de 3,21  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ . Cette différence absolue de moyennes entre les doses équivalentes observées et théoriques, de 2,55  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ , n'est pas statistiquement significative ( $p > 0,99$ ).

Pour la phase 4, la dose observée aux extrémités est de 5,78  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  et celle calculée dans l'étude prévisionnelle est de 38,50  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ . Cette différence absolue de moyennes entre les doses équivalentes observées et théoriques, de 32,72  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ , n'est pas statistiquement significative ( $p > 0,99$ ).

Pour la phase 5, la dose observée aux extrémités est de 2,54  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  et celle calculée dans l'étude prévisionnelle est de 43,03  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ . Cette différence absolue de moyennes entre les

doses équivalentes observées et théoriques, de 40,49  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ , n'est pas statistiquement significative ( $p > 0,99$ ).

Pour la phase 3, la dose observée aux extrémités est de 27,29  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  et celle calculée dans l'étude prévisionnelle est de 1,72  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ . Cette différence absolue de moyennes entre les doses équivalentes observées et théoriques, de 25,57  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ , est statistiquement significative ( $p < 0,001$ ). On peut donc raisonnablement exclure que la dose observée est inférieure à la dose prévisionnelle pour cette phase.

Pour la phase 6, la dose prévisionnelle aux extrémités étant considérée à 0, la comparaison avec la dose mesurée aux extrémités n'a donc pas pu être réalisée.

**• Doses reçues corps entier : mesurées avec les dosimètres opérationnels / calculées de façon prévisionnelle**

Les valeurs des doses corps entier calculées dans l'étude prévisionnelle étant quasiment toutes nulles, la comparaison de ces données avec celles mesurées dans l'étude de poste n'a pas été réalisée.



## 4. Discussion

---

### 4.1. Analyse statistique descriptive

#### 4.1.1. Dosimétrie passive à lecture immédiate - nanoDots

- **Extrémités**

Les résultats obtenus concernant les doses reçues aux extrémités par phase, mesurées par les nanoDots, sont à nuancer.

En effet, dans ce cas il s'agit d'une analyse descriptive et non d'une analyse comparative : la classification établie est seulement à visée indicative.

*Rappel → cette classification des doses reçues aux extrémités par phase correspond, dans l'ordre décroissant à : phase 4 = mise en seringue > phase 5 = injection et déperfusion > phase 2 = élution préparation > phase 3 = contrôle qualité > phase 6 = installation patients*

De plus, il existe des biais. Tout d'abord, des données sont manquantes. En effet, sur les 12 jours de manipulation, certaines phases n'ont pas été mesurées alors qu'elles ont bien eu lieu. Les moyennes obtenues diffèrent donc de ce qu'elles auraient pu être si le nombre de synthèses avait été plus important : cela constitue un biais de sélection. De plus, les petits échantillons (effectif compris entre 9 et 11 pour chaque phase) entraînent des biais concernant l'interprétation des résultats. Cela se voit par exemple lorsque l'étendue de la distribution de la variable est importante, comme pour la phase 4 « mise en seringue » (minimum = 785,7  $\mu$ Sv et maximum = 5 424,7  $\mu$ Sv) : cela constitue un biais d'échantillonnage. Il faut également prendre en compte que la dose mesurée est dépendante de l'activité manipulée et du temps de manipulation, qui ne sont pas les mêmes pour chaque phase : cela constitue également un biais.

- **Cristallin**

Comme attendu, du fait du facteur distance et de l'utilisation d'équipements de protection collective, les doses reçues au niveau du cristallin sont inférieures à celles reçues aux extrémités. En effet, la dose équivalente moyenne au cristallin (106,5  $\mu$ Sv avec une médiane de 106,0  $\mu$ Sv) est environ 40 fois moins importante que la dose cumulée équivalente moyenne cumulée aux extrémités (4 224,2  $\mu$ Sv avec une médiane de 3 517,5  $\mu$ Sv).

Les résultats obtenus concernant les doses reçues au cristallin par synthèse, mesurées par les nanoDots, sont également à nuancer. En effet, il existe également des biais d'estimation dus aux données manquantes et aux petits échantillons.

#### 4.1.2. Dosimétrie passive à lecture différée

- **Extrémités**

Les résultats obtenus concernant les doses reçues aux extrémités par synthèse, mesurées par les monobagues, sont à nuancer. En effet, le tableau décrivant la dose équivalente aux extrémités toute phase confondue ne montre pas la distribution des données obtenues pour chaque monobague, qu'il faut cependant prendre en compte. Les résultats étant mensuels, une estimation a été réalisée puisque la valeur mensuelle mesurée a été divisée par le nombre

de synthèses réalisées dans le mois : les valeurs pour un mois donné pour chaque phase sont donc égales. Cette estimation constitue une réelle limite et un biais dans notre étude.

Par rapport aux valeurs mesurées avec les nanoDots, les biais de sélection et d'échantillonnage sont moindres. En effet, il n'y a pas de données manquantes car les monobagues ont été mises à chaque phase de chaque synthèse, et ici l'effectif (= nombre de synthèses) est un peu plus important car il est de 22 au lieu de 12. Cependant, la dose mesurée est dépendante de l'activité manipulée et du temps de manipulation, qui ne sont pas les mêmes pour chaque phase, et cela constitue un biais.

- **Cristallin et poitrine**

Les résultats obtenus concernant les doses reçues au cristallin et à la poitrine, mesurées par les dosimètres passifs, étaient également mensuels. Comme pour les valeurs des monobagues, il a fallu effectuer une estimation. De plus, les valeurs obtenues se sont révélées être inférieures au seuil de détection, donc non analysables.

#### **4.1.3. Dosimétrie opérationnelle**

La dose équivalente moyenne aux extrémités, extrapolée à partir des valeurs de  $H_p(0.07)$  mesurées avec les équipements de dosimétrie opérationnelle toutes phases confondues, est largement inférieure à celle mesurée avec les nanoDots. En effet, elle est de  $5.8 \mu\text{Sv}$  avec la mesure par dosimétrie opérationnelle, contre  $4\,224 \mu\text{Sv}$  avec la mesure par dosimétrie passive (nanoDots). Cette différence de valeur s'explique par le fait que l'équipement de dosimétrie opérationnelle, utilisé pour indiquer la dose équivalente au niveau des mains, est positionné au niveau du thorax : le facteur distance entre les mains et le thorax entre donc en jeu pour la valeur enregistrée. De plus, pour les manipulations telles que la mise en seringue et l'injection au patient, il y a un écran plombé (enceinte plombée haute énergie ou paravent plombé) interposé entre le dosimètre opérationnel du manipulateur et la source radioactive : le dosimètre opérationnel, placé au niveau du thorax, n'est donc exposé qu'aux rayonnements atténués par cet écran alors que les mains sont présentes au plus proche de la source radioactive et sans écrans interposés. Pour l'équivalent de dose aux extrémités, la dosimétrie passive par bague et nanoDots donne donc des résultats plus fiables que la dosimétrie opérationnelle.

Concernant la dose efficace corps entier, elle est bien moins importante que celle reçue aux extrémités. Ceci s'explique, comme pour la valeur mesurée au cristallin, par le facteur distance ainsi que par les équipements de protection collective mis en place.

Les résultats obtenus concernant les débits de dose reçus par phase, mesurés par les dosimètres actifs, sont à nuancer. En effet, dans ce cas il s'agit uniquement d'une analyse descriptive et non d'une analyse comparative : la classification établie est seulement indicative.

-

*Rappel → cette classification des débits de dose reçus par phase correspond, dans l'ordre décroissant à : phase 4 = mise en seringue > phase 3 = contrôle qualité > phase 2 = élution préparation > phase 5 = injection déperfusion > phase 6 = installation patients [ $H_p(0.07)$ ]  
et phase 4 = mise en seringue > phase 2 = élution préparation > phase 3 = contrôle qualité > phase 5 = injection déperfusion > phase 6 = installation patients [ $H_p(10)$ ]*

Ces classifications sont comparables pour les valeurs  $H_p$  (0.07) et  $H_p$  (10). Cependant, elles semblent différer de celle vue précédemment avec la dosimétrie aux extrémités enregistrée avec les nanoDots → les phases 3 et 5 sont inversées dans la classification. En effet, la dosimétrie corps entier est moins importante dans la phase 5 « injection patient » puisque cette étape est réalisée derrière un paravent plombé. Cependant, la dosimétrie aux extrémités durant de cette phase est importante puisque l'activité est importante et que la personne qui injecte – malgré un protège seringue plombé - est exposée aux rayonnements. De plus, la dosimétrie corps entier est plus importante dans la phase 3 « contrôle qualité » puisque cette étape n'est pas réalisée derrière un paravent plombé. Cependant, la dosimétrie extrémités au cours de cette phase est moins importante car l'équipement de protection mis en place se trouve à ce niveau : protège seringue plombé – éléments en plomb positionnés devant la zone de contrôle.

Comme pour les valeurs obtenues avec la dosimétrie passive (nanoDots), la phase 4 est celle pour laquelle la dose reçue est la plus importante. Pour cette phase, l'activité manipulée n'est pas la plus importante par rapport aux autres phases, mais le manipulateur prélève les 4 seringues et réalise le transfert de ces seringues dans l'activimètre : il passe donc plus de temps de manipulation que pour les autres phases. De plus, cette phase nécessite une étape de transfert de la seringue plombée de l'enceinte dans le chariot : cette étape se fait sans écran de protection collectif (enceinte plombée, ...). De plus, la phase 6 est celle pour laquelle la dose reçue est la moins importante : il n'y a en général aucun contact avec le patient, et les explications de l'examen au patient concernant le passage sous caméra se font derrière un paravent plombé.

-

Comme pour la dosimétrie mesurée aux extrémités, il faut également prendre en compte que la dose mesurée est dépendante de l'activité manipulée et du temps de manipulation, qui ne sont pas les mêmes pour chaque phase : cela constitue un biais. Cependant, par rapport aux valeurs obtenues avec la dosimétrie passive (nanoDots), les biais de sélection et d'échantillonnage sont moindres. En effet, il y a moins de données manquantes rapportées sur le nombre de synthèses, sachant que l'effectif (= nombre de synthèses) est un peu plus important car il est de 22 au lieu de 12.

## 4.2. Analyse statistique comparative

### 4.2.1. Avec les données obtenues au cours de l'étude de poste

- **Doses reçues (mesurées avec les nanoDots) : main dominante / main non dominante**

Les résultats de ce test de comparaison ne montrent pas une différence significative entre les médianes des doses aux extrémités (mesurées par les nanoDots) des mains dominantes et non dominantes, toutes phases confondues.

Cependant, les résultats du test de comparaison effectué entre les médianes des doses aux extrémités (mesurées par les nanoDots) des mains dominantes et non dominantes par phase montrent une différence significative pour les phases 3 « contrôle qualité » et 5 « injection /

déperfusion ». En effet, pour ces phases, les valeurs mesurées au niveau de la main non dominante sont plus élevées que celles mesurées au niveau de la main dominante.

Bien que pour ces tests, les différences de médianes ne se révèlent pas systématiquement significatives pour toutes les phases ( $p$ -value > 0.05), il faut prendre en compte qu'il peut s'agir d'un manque de puissance du test dû à un petit échantillon. Ces résultats sont à nuancer également par le fait qu'ils sont opérateur-dépendants.

Cependant, ces résultats montrent **l'intérêt d'avoir une monobague à chaque main afin de pouvoir mesurer la valeur la plus péjorative** (en effet, il est difficile de connaître, avec ces tests, la main où il faut placer le dosimètre pour avoir la valeur la plus péjorative de l'exposition).

#### • Doses reçues (mesurées avec les nanoDots) : pouce / index / majeur

Les résultats de ce test de comparaison ne montrent pas de différence significative entre les médianes des doses aux extrémités (mesurées par les nanoDots) des différents doigts (pouce / index / majeur) pour la main dominante par phase. Cependant, pour la main non dominante, ces résultats montrent une différence significative entre les médianes des doses aux extrémités (mesurées par les nanoDots) des différents doigts de la main (pouce / index / majeur) pour la phase 5 « injection /déperfusion ». En effet, grâce aux différents tests réalisés (sans correction du risque  $\alpha$ ), il a été démontré pour cette phase qu'il existait une différence significative entre les doses équivalentes de l'index et du majeur : les valeurs mesurées au niveau de l'index sont plus élevées que celles mesurées au niveau du majeur.

Ces résultats sont toutefois à nuancer car il faut prendre en compte qu'il peut y avoir un manque de puissance du test dû à un petit échantillon. De plus, l'exposition aux différents doigts de la main est manipulateur dépendant.

Cependant, ces résultats tendent à montrer **l'intérêt du choix du doigt lorsque l'on met une monobague ou un équipement de dosimétrie sur une main (index).**

#### • Doses reçues (mesurées avec les nanoDots) par phase

Les résultats de ce test de comparaison montrent une différence significative entre les médianes des débits de dose aux extrémités (mesurées par les nanoDots) d'au moins deux phases de manipulation. La réalisation des tests complémentaires permet de montrer que la phase 4 « mise en seringue » et la phase 5 « injection / déperfusion » sont plus exposantes que les phases 2, 3 et 6, et que les phases 2 « élution / préparation » et 3 « contrôle qualité » sont plus exposantes que la phase 6. La classification établie se rapproche de celle vue précédemment en analyse descriptive : phase 4 > phase 5 > phase 2 > phase 3 > phase 6.

Ces résultats sont toutefois à nuancer car il faut prendre en compte qu'il peut y avoir un manque de puissance du test dû à un petit échantillon.

Cependant, ils mettent en évidence **l'intérêt de la rotation du personnel pour les différentes phases, notamment les plus dosantes comme la mise en seringue et l'injection / déperfusion.**

#### • Doses reçues aux extrémités : nanoDots / monobagues

Les résultats de ce test de comparaison montrent une différence significative entre les médianes des doses mesurées aux extrémités entre les nanoDots et les monobagues pour les phases 2, 4 et 5. En effet, les valeurs mesurées avec les nanoDots sont plus élevées que celles mesurées avec les monobagues.

Ces résultats sont toutefois à nuancer car il faut prendre en compte qu'il peut y avoir un manque de puissance du test dû à un petit échantillon.

Cependant, ils mettent en évidence **la place importante de la distance à la source radioactive : les doses mesurées ne sont pas les mêmes à la première et à la troisième phalange. Il serait utile d'être équipé de nanoDots pour la surveillance dosimétrique des travailleurs.**

#### 4.2.2. Entre les données de l'étude et les données prévisionnelles

- **Doses reçues aux extrémités : mesurées avec les nanoDots / calculées de façon prévisionnelle**

Pour ce test unilatéral de comparaison, l'hypothèse alternative est : la dose équivalente médiane observée aux extrémités dans l'étude de poste est supérieure à la dose équivalente calculée dans l'étude prévisionnelle. En effet, on estime ici avoir sous-estimé les valeurs prévisionnelles.

Les résultats de ce test de comparaison, pour les phases 2 – 4 – 5 ne mettent pas en évidence une différence significative entre les médianes des doses mesurées aux extrémités avec les nanoDots et celles calculées dans l'étude prévisionnelle. Pour ces phases, les doses reçues semblent toutefois inférieures à celles calculées dans l'étude prévisionnelle : il s'agit de l'inverse de ce que l'on attend dans l'hypothèse alternative. Cependant, pour la phase 3, les résultats mettent en évidence une différence significative entre les médianes des doses mesurées aux extrémités avec les nanoDots et celles calculées dans l'étude prévisionnelle. En effet, la dose mesurée est supérieure à celle calculée dans l'étude prévisionnelle. Cela montre que nous avons sous-estimé la dosimétrie de cette phase. Cependant, cela s'explique par une valeur aberrante sur l'un des doigts pour l'une des synthèses : 1337  $\mu\text{Sv}$  (alors que la dose moyenne mesurée par doigt est de 56.48  $\mu\text{Sv}$ ). Cette valeur peut être expliquée par une action supplémentaire de celles réalisées dans cette phase, comme le transfert d'une seringue de l'enceinte au chariot.

De plus, ces résultats sont également à nuancer car il faut prendre en compte que les résultats des tests statistiques dépendent également de la taille des échantillons (qui est petit dans notre étude de poste) ainsi que de la formulation de l'hypothèse de départ.

Cependant, ils mettent en évidence **l'intérêt de réaliser une étude de poste en plus de celle réalisée en prévisionnel, car les résultats peuvent différer.**

#### 4.3. Mise en parallèle de l'étude de poste réalisée

- **Aux valeurs réglementaires (17)**

Dans l'étude de poste prévisionnelle, une estimation du nombre de synthèses par an a été réalisée. En effet, on estimait le nombre de synthèses à 2 par semaine, soit environ 100 par an. A partir de cette estimation, nous avons extrapolé nos valeurs obtenues (mesurées avec les nanoDots pour la dosimétrie passive) par synthèse lors de l'étude de poste, à celles reçues sur un an, afin de pouvoir les comparer aux valeurs annuelles réglementaires.

Tableau 27 : Dosimétries passives et opérationnelles, mesurées lors de la préparation de médicaments radiopharmaceutiques au  $^{68}\text{Ga}$  (toutes phases confondues) et mises en parallèle des limites règlementaires de l'exposition d'un travailleur classé en catégorie A

	Résultats étude de poste → pour une synthèse	Résultats étude de poste → sur un an	Valeur annuelle à ne pas dépasser pour un opérateur classé A
<b>Dosimétrie passive nanoDots</b>			
Dose équivalente extrémités $H_p(0.07)$ en mSv	4,22	422	500
Dose équivalente cristallin $H_p(3)$ en mSv	0.11	11	20
<b>Dosimétrie opérationnelle</b>			
Dose équivalente à la peau $H_p(0.07)$ en mSv	0.006	0.6	500
Dose efficace corps entier $H_p(10)$ en mSv	0.006	0.6	20

Ce tableau montre que la dose équivalente mesurée (moyenne des valeurs maximales des 6 nanoDots) sur un an pour l'activité relative au  $^{68}\text{Ga}$  est de 422 mSv, soit **84,4% de la valeur maximale annuelle admissible aux extrémités pour un opérateur classé en catégorie A**. La dose équivalente reçue au cristallin sur un an pour l'activité relative au  $^{68}\text{Ga}$  est de 11 mSv, soit **55% de la valeur maximale annuelle admissible au cristallin pour un opérateur classé en catégorie A**.

Concernant la dosimétrie opérationnelle, la dose équivalente reçue aux extrémités sur un an pour l'activité relative au  $^{68}\text{Ga}$  est de 0.6 mSv, **soit 0.12% de la valeur maximale annuelle admissible aux extrémités pour un opérateur classé en catégorie A**. La dose efficace corps entier reçue sur un an pour l'activité relative au  $^{68}\text{Ga}$  est de 0.6 mSv, soit **3 % de la valeur maximale annuelle admissible corps entier pour un opérateur classé en catégorie A**.

Les valeurs présentées dans le tableau ne prennent cependant pas en compte la phase d'installation du générateur (la valeurs moyenne des 6 nanoDots étant de 38,8  $\mu\text{Sv}$  sur 1 an), ni les éluions quotidiennes nécessaires au bon fonctionnement du générateur de  $^{68}\text{Ga}$ . De plus, toutes ces doses sont uniquement relatives aux synthèses de  $^{68}\text{Ga}$ , et ne prennent pas en compte toutes les autres activités du service (Technétium 99m –  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , Fluor 18 -  $^{18}\text{F}$ , Iode 123 –  $^{123}\text{I}$ , Yttrium 90 –  $^{90}\text{Y}$  ...).

Ce tableau montre que les doses aux extrémités (mesurées par la dosimétrie passive) ainsi que celles reçues au cristallin pour une même personne sur un an d'activité  $^{68}\text{Ga}$  sont importantes.

Pour limiter l'exposition du personnel aux rayonnements ionisants relatifs à cette activité, il est nécessaire **d'aménager cette activité par différents moyens**. Ces derniers peuvent être :

- La **rotation du personnel** sur les différentes étapes, et surtout pour les plus dosantes, voire l'augmentation du personnel (intégration de l'interne dans le pool des synthèses)
- L'acquisition d'**équipement de protection individuelle et collective** pour cet isotope : poubelle plombée, protèges seringues plombés ...
- Il peut également être envisagé d'acquérir un **préleveur automatique**, ce qui réduirait l'exposition des manipulateurs lors de la phase « mise en seringue ».

• **Aux valeurs prévisionnelles**

Dans l'étude de poste prévisionnelle, une estimation du nombre de synthèses par an a été réalisée. En effet, on estimait le nombre de synthèses à 2 par semaine, soit environ 100 par an. A partir de cette estimation, nous avons extrapolé nos valeurs obtenues (mesurées avec les nanoDots pour la dosimétrie passive) par synthèse lors de l'étude de poste, à celles reçues sur un an, afin de pouvoir les comparer aux valeurs prévisionnelles calculées.

Tableau 28 : Dosimétries passives et opérationnelles moyennes mesurées lors de la préparation de médicaments radiopharmaceutiques au <sup>68</sup>Ga (toutes phases confondues) et mises en parallèle des valeurs calculées dans l'étude prévisionnelle

	ETUDE DE POSTE 2021		ETUDE PREVISIONNELLE 2020	
	Pour 1 synthèse	Sur 1 an	Pour 1 synthèse	Sur 1 an
<b>NanoDots</b>				
Dose équivalente extrémités H <sub>p</sub> (0.07) en mSv	4,22	422	17,75	1775
<b>Dosimétrie opérationnelle</b>				
Dose efficace corps entier H <sub>p</sub> (10) en mSv	0.006	0.6	0.0026	0.26

Ce tableau montre que la dose équivalente aux extrémités mesurée (moyenne des valeurs maximales des 6 nanoDots) sur un an pour l'activité relative au <sup>68</sup>Ga est de 422 mSv, soit **23,8% de la dose équivalente aux extrémités calculée lors de l'étude prévisionnelle**.

Concernant la dose efficace corps entier mesurée sur un an pour l'activité relative au <sup>68</sup>Ga, elle est de 0.6 mSv. Elle est donc plus élevée que celle calculée lors de l'étude prévisionnelle puisqu'elle est de 0.26 mSv.

Ces résultats sont à nuancer car les valeurs présentées dans le tableau ne prennent cependant pas en compte la phase d'installation du générateur (la valeur moyenne des 6 nanoDots étant de 38.8 µSv sur 1 an), ni les éluions quotidiennes nécessaires au bon fonctionnement du générateur de <sup>68</sup>Ga.

Ce tableau montre néanmoins que dans l'étude prévisionnelle nous avons surestimé les doses équivalentes reçues aux extrémités et sous estimé les doses efficaces corps entier. Pour mieux approfondir cela, nous avons mis en parallèle les valeurs obtenues lors de l'étude de poste et celles calculées en prévisionnel pour chaque phase.

Tableau 29 : Dosimétries passives et opérationnelles mesurées lors de la préparation de médicaments radiopharmaceutiques au <sup>68</sup>Ga (par phase) pour une synthèse, et mises en parallèle des valeurs calculées dans l'étude prévisionnelle

	ETUDE DE POSTE 2021						ETUDE PREVISIONNELLE 2020					
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5	Phase 6	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5	Phase 6
<b>Dosimétrie passive</b>												
Dose équivalente extrémités H <sub>p</sub> (0.07) en µSv	38,8	608,5	214,6	2446,4	945,0	9,8	38,5	15,84	244	17349	141	0
<b>Dosimétrie opérationnelle</b>												
Dose efficace corps entier H <sub>p</sub> (10) en µSv	1	3,5	3,1	15,5	2,9	0,4	1,89	0	0,07	1,77	0	12

Ce tableau montre les différences des doses équivalentes aux extrémités mesurées et celles calculées pour l'étude de poste prévisionnelle :

- Phase 1 : les doses sont **proches** (dose mesurée = 38,8 µSv ; dose calculée = 38,5 µSv)
- Phase 2 : la dose mesurée (608,5 µSv) est **supérieure** à celle calculée (15,84 µSv).
- Phase 3 : les doses sont **proches** (dose mesurée = 214,6 µSv ; dose calculée = 244 µSv)
- Phase 4 : la dose mesurée (2446,4 µSv) est **inférieure** à celle calculée (17349 µSv).
- Phase 5 : la dose mesurée (945,0 µSv) est **supérieure** à celle calculée (141 µSv).
- Phase 6 : la dose mesurée (9,8 µSv) est **supérieure** à celle calculée (0 µSv).

Ce tableau montre également les différences des doses efficaces corps entier mesurées et celles calculées pour l'étude de poste prévisionnelle :

- Phase 1 : les doses sont **proches** (dose mesurée = 1 µSv ; dose calculée = 1,89 µSv)
- Phase 2 : la dose mesurée (3,5 µSv) est **supérieure** à celle calculée (0 µSv).
- Phase 3 : la dose mesurée (3,1 µSv) est **supérieure** à celle calculée (0,07 µSv)
- Phase 4 : la dose mesurée (15,5 µSv) est **supérieure** à celle calculée (1,77 µSv).
- Phase 5 : la dose mesurée (2,9 µSv) est **supérieure** à celle calculée (0 µSv).
- Phase 6 : la dose mesurée (0,4 µSv) est **inférieure** à celle calculée (12 µSv).

**A prendre en compte :** Dans l'étude de poste prévisionnelle, une estimation du nombre de seringues (préparées - administrées – jetées) par synthèse a été réalisée → elle était de 3 seringues par synthèse. Cependant, lors de l'étude de poste, les seringues préparées, administrées et jetées étaient au nombre de 4 (forte activité du générateur en début d'acquisition).

Mise à part pour la phase 1 où les résultats des deux études sont quasiment égaux, pour les autres phases nous pouvons noter des différences. En effet, dans l'étude prévisionnelle, pour la phase :

- 2 : nous avons sous-estimé les doses équivalentes et efficaces reçues
- 3 : nous avons sous-estimé la dose efficace reçue
- 4 : nous avons sur-estimé la dose équivalente reçue et sous-estimé la dose efficace reçue



- 5 : nous avons sous-estimé les doses équivalentes et efficaces reçues
- 6 : nous avons sous-estimé la dose équivalente reçue et sous-estimé la dose efficace reçue

Ces différences peuvent s'expliquer par :

- Une activité manipulée différente de celle estimée. En effet, lors de cette étude, le générateur était nouveau et l'activité était donc élevée.
- Une durée de manipulation différente de celle estimée. En effet, cette étude a été réalisée au tout début de la mise en place de l'activité  $^{68}\text{Ga}$  dans le service. Le personnel n'avait donc pas l'habitude de réaliser ces gestes et prenait donc du temps pour les différentes étapes.
- Des étapes non prises en compte dans l'étude prévisionnelle. Par exemple, dans la phase d'élution du générateur - préparation du médicament radiopharmaceutique, nous avons envisagé dans l'étude prévisionnelle très peu de manipulations directes vis-à-vis de l'élément radioactif du fait de l'utilisation d'un module de synthèse. Cependant, des manipulations supplémentaires se sont révélées être nécessaires.

Ces résultats montrent **l'importance de réaliser une étude de poste dans des conditions réelles à la suite d'une étude de poste prévisionnelle.**

#### • Aux autres études de poste réalisées

La production de médicaments radiopharmaceutiques au  $^{68}\text{Ga}$  étant assez récente, très peu d'études dosimétriques ont été réalisées pour cette activité. On en trouve cependant une réalisée en 2019 à Bordeaux (62). Notre étude diffère de cette dernière concernant la méthode utilisée. En effet, le nombre de synthèses étudié est différent : nos mesures portent sur un nombre limité de synthèses (22, voire 12 pour les nanoDots) contrairement aux 60 synthèses étudiées en 2019. Le nombre de phases étudiées n'est pas le même : nous avons étudié 6 phases contrairement aux 2 analysées en 2019. Du fait d'une méthode utilisée différente, les résultats obtenus ne sont pas les mêmes. Cependant, ils aboutissent à la même conclusion générale : l'activité au  $^{68}\text{Ga}$  est directement implantable dans les services de médecine nucléaire ayant déjà une activité TEP au  $^{18}\text{F}$ , au regard des résultats de dosimétrie et en appliquant les mesures de radioprotection. Ces études apportent des résultats complémentaires.

Bien que le nombre d'études de poste concernant le  $^{68}\text{Ga}$  soit limité, il en existe beaucoup plus sur d'autres radio-éléments. En effet, dans notre établissement, une étude a été réalisée en 2012 pour le 18-FDG (63) : pour la dosimétrie aux extrémités, des bagues ainsi que des pastilles avaient été utilisées, alors que dans notre étude les nanoDots ont remplacé les pastilles. Les résultats sont proches de ce que nous avons obtenus : les doses reçues sont plus péjoratives avec les pastilles qu'avec les monobagues. Une étude de poste a également été menée sur le  $^{18}\text{F}$ , le  $^{90}\text{Y}$  et le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  afin de conclure à des recommandations pratiques pour réduire les doses aux mains lors des procédures de médecine nucléaire (64).

Les études de poste permettent de mesurer la dosimétrie en condition réelle, et d'arriver à une conclusion générale commune qui est **l'aménagement de l'activité (personnel, matériel, formation ...) afin de limiter l'exposition du personnel.**

#### 4.4. Avantages et limites de notre étude

Notre étude est l'une des premières réalisées dans un service de médecine nucléaire avec comme équipement de dosimétrie les nanoDots. Elle porte sur un grand nombre, voire la totalité des phases que l'on peut retrouver dans une synthèse de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC. De plus, les équipements de dosimétrie utilisés sont complets puisqu'ils permettent de mesurer les doses reçues aux extrémités, au cristallin et également au niveau du corps entier.

Cependant, des limites sont à noter au niveau des équipements de dosimétrie et de la méthode employée.

Les équipements de dosimétrie passive à lecture différée étaient fournis de façon mensuelle pour cette étude. Le problème qui s'est posé était pour les valeurs qui se sont révélées être inférieures au seuil de détection (dosimétrie cristallin, corps entier et certaines monobagues) : elles n'ont pas pu être exploitées car on n'a pas pu déterminer de façon certaine les réelles doses obtenues pour chaque phase.

Pour cette étude, les nanoDots n'étaient pas remis à zéro après les lectures successives. De plus, nous avons choisi de garder les mêmes nanoDots pour chaque phase des différentes synthèses réalisées. Les doses obtenues sur chaque nanoDot étaient donc des doses cumulées. Sachant que la dose obtenue relève d'une soustraction de doses (avant et après exposition), le fait que ces doses soient cumulées entraînent des biais. Nous aurions pu mettre une nouvelle nanoDot pour chaque phase de chaque synthèse pour que nos résultats soient plus représentatifs. De plus, les nanoDots ne nous ont été fournis que pour une période limitée : leurs mesures ne portent que sur 12 synthèses. Cet échantillon est assez petit pour réaliser des analyses et cela entraîne des biais : il serait intéressant de poursuivre l'étude pour avoir un échantillon plus grand et pouvoir confirmer nos résultats. En plus des biais entraînés par notre méthode, il en existe également qui relèvent du matériel utilisé. En effet, les nanoDots, comme tout instrument de mesure, dispose d'incertitudes de mesures. De plus, les seuils de détection doivent être pris en compte lors de la mesure de doses.

Pour les synthèses auxquelles nous nous sommes intéressés pour mesurer la dosimétrie, il s'agissait également des premières synthèses de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC réalisées dans notre service de médecine nucléaire. Il était donc parfois compliqué, en plus du manque d'habitude des opérateurs pour les gestes à réaliser, de mettre les équipements de dosimétrie. C'est pour cela qu'ils n'ont pas été mis de façon systématique, comme on peut le voir avec les nanoDots placés au niveau du cristallin : le nombre de doses obtenu n'a pas été suffisant pour pouvoir réaliser des analyses.

## Conclusion

---

Au vu de l'évolution des connaissances concernant les TNE-GEP et notamment de leur diagnostic, la mise en place des TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC se généralise dans les services de médecine nucléaire.

Lors de la mise en place de cette activité au centre hospitalier universitaire (CHU) de Limoges, nous avons réalisé une étude dosimétrique en réel. Cette dernière avait pour objectif de compléter l'étude prévisionnelle réalisée pour l'autorisation d'obtention et de détention du générateur de  $^{68}\text{Ga}$  dans le service, mais aussi de définir les aménagements nécessaires à cette activité pour limiter l'exposition du personnel aux rayonnements ionisants. Grâce aux différentes valeurs obtenues, nous avons pu effectuer une analyse descriptive ainsi qu'une analyse comparative. Ces dernières montrent que les doses diffèrent en fonction des mains, des doigts, des phalanges, mais aussi en fonction des phases étudiées. Tous ces éléments sont à prendre en compte dans la poursuite de l'activité TEP au  $^{68}\text{Ga}$  afin de respecter les limites réglementaires dosimétriques, et peuvent induire de nombreux changements : modification de la rotation du personnel, achat de matériel de radioprotection, renforcement du suivi dosimétrique, évolution des procédures et formation du personnel à froid (sans radioactivité) afin d'améliorer la dextérité des professionnels.

Brièvement, cette étude montre que :

- l'une des phases qui expose le plus le personnel aux rayonnements ionisants est celle de la mise en seringue. L'acquisition d'un préleveur automatique permettrait de réduire la dose équivalente aux extrémités et donc indirectement de pouvoir mettre en place de nouvelles activités dans le service de médecine nucléaire.
- les doses sont plus importantes au niveau de la main non dominante qu'au niveau de la main dominante et le doigt qui semble le plus exposé (parmi le pouce, l'index et le majeur) est l'index. Ces résultats ont amené les radiopharmaciennes à demander l'acquisition d'une monobague supplémentaire afin d'en avoir une à chaque main pour la synthèse du  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC et ainsi renforcer leur suivi dosimétrique.
- les nanoDots se révèlent être un équipement de dosimétrie passive qui semble plus représentatif pour les extrémités que les monobagues, car ils sont plus proches de la source radioactive. Il serait intéressant, dans un premier temps, de réaliser une nouvelle étude de poste sur cette activité avec les nanoDots à distance de celle réalisée en 2021, afin de faire une évaluation des pratiques professionnelles (EPP). Dans un second temps, il est envisagé de mettre en place un suivi dosimétrique renforcé pour les opérateurs des étapes les plus dosantes de la synthèse de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC. Ce suivi serait réalisé à l'aide de dosimètres passifs, placés sur la pulpe de l'index de la main non dominante, tels que les pastilles TLD dont l'analyse en routine est plus simple que celle des nanoDots.

A la suite de cette étude, une nouvelle activité diagnostique relative au  $^{68}\text{Ga}$  a été mise en place dans le service : il s'agit du  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11. Ce MRP est indiqué dans le cancer de la prostate métastatique en récurrence biologique (65,66). De plus, l'implantation d'une activité de RIV est envisagée dans le service pour le traitement des TNE-GEP bien différenciées : cette dernière consiste à irradier spécifiquement les cellules cancéreuses disséminées dans l'organisme, et utilise comme MRP le Lutathera<sup>®</sup> =  $^{177}\text{Lu}$ -oxodotréotide (67). Ces évolutions confortent la nécessité de renforcer le suivi dosimétrique et les moyens de radioprotection

## Références bibliographiques

---

1. De Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, et al. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN). Dig Liver Dis. Mai 2020 ;52(5) :473-92.
2. Les bases de la radioactivité - Qu'est-ce qu'un rayonnement ionisant ? [Internet]. IRSN. 2021 [Cité 28 juill. 2021]. Disponible sur : [https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Nucleaire\\_et\\_societe/education-radioprotection/bases\\_radioactivite/Pages/8-rayonnement-ionisant.aspx#.YXqn55rP3IU](https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Nucleaire_et_societe/education-radioprotection/bases_radioactivite/Pages/8-rayonnement-ionisant.aspx#.YXqn55rP3IU)
3. Jaspard E. Cours rayonnements ionisants et radioactivité [Internet]. Université Angers. [Cité 28 juill. 2021]. Disponible sur : <https://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/5RayonNIONISANT/Cours1/1Cours1.htm>
4. Article L5121-1 du code de la santé publique [Internet]. Légifrance. 2021 [Cité 28 juill. 2021]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037950971](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971)
5. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament. [Internet]. Légifrance. 1992 [Cité 28 juill. 2021]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000178408/>
6. Décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) [Internet]. Légifrance. 2000 [Cité 28 juill. 2021]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000220429/>
7. Fiche : Les médicaments radiopharmaceutiques [Internet]. Ordre des pharmaciens. 2016 [Cité 28 juill. 2021]. Disponible sur : [http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Lemetier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Les-medicaments-radiopharmaceutiques/\(language\)/fre-FR](http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Lemetier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Les-medicaments-radiopharmaceutiques/(language)/fre-FR)
8. Décision du 5 novembre 2007 relative aux bonnes pratiques de préparation [Internet]. Légifrance. 2007 [Cité 4 août 2021]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000341518>
9. Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière [Internet]. Légifrance. 2001 [Cité 4 août 2021]. Disponible sur : Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière
10. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain [Internet]. ANSM. 2021 [Cité 4 août 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
11. Biau A. Dosimétrie individuelle, grandeurs et unités. Radioprotection. 2011 ;46(5): S15-21.
12. Les bases de la radioactivité - Les concepts de dose [Internet]. IRSN. 2021 [Cité 4 août 2021]. Disponible sur : [https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Nucleaire\\_et\\_societe/education-radioprotection/bases\\_radioactivite/Pages/9-concepts-de-dose.aspx?dId=fdfffb94-5a08-4374-99a7-e772c13d6efc&dwId=4ebb03d4-cee6-4f60-b75e-bf421cc5b46c#.YdNWN2CZPIU](https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Nucleaire_et_societe/education-radioprotection/bases_radioactivite/Pages/9-concepts-de-dose.aspx?dId=fdfffb94-5a08-4374-99a7-e772c13d6efc&dwId=4ebb03d4-cee6-4f60-b75e-bf421cc5b46c#.YdNWN2CZPIU)
13. Décret n°2002-255 du 22 février 2002 modifiant le décret n° 93-1272 du 1er décembre 1993 et créant une direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection

- [Internet]. Légifrance. 2002 [Cité 4 oct. 2021]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000226318/>
14. Delacroix D, Guerre J, Leblanc P. Guide pratique radionucléides et radioprotection. Les Ulis : EDP Sciences ; 2006. 262 p.
  15. Gauron C, Lefaure C. Le réseau ALARA européen - Support et vecteur de l'optimisation de la radioprotection en Europe. DMT - INRS. 2007;(111) :301-5.
  16. Décret n° 2018-437 du 4 juin 2018 relatif à la protection des travailleurs contre les risques dus aux rayonnements ionisants [Internet]. Légifrance. 2018 [Cité 5 août 2021]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036985602/>
  17. Modalités de surveillance de l'exposition des travailleurs [Internet]. IRSN. 2021 [Cité 28 oct. 2021]. Disponible sur : [https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-travailleurs-sante-radioprotection/radioprotection-travailleurs/bilan-annuel-exposition-travailleurs-France/Pages/1-Exposition-travailleurs-France-modalites-surveillance.aspx?dId=0f71a5db-6f73-4788-ae65-6087d6e48e16&dwId=7fe23480-b613-453f-b0bf-1a57d9a809e5#.YXqdyxw6\\_IV](https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-travailleurs-sante-radioprotection/radioprotection-travailleurs/bilan-annuel-exposition-travailleurs-France/Pages/1-Exposition-travailleurs-France-modalites-surveillance.aspx?dId=0f71a5db-6f73-4788-ae65-6087d6e48e16&dwId=7fe23480-b613-453f-b0bf-1a57d9a809e5#.YXqdyxw6_IV)
  18. NanoDot® - Mesure de points particuliers [Internet]. LANDAUER. 2020 [Cité 9 avr. 2022]. Disponible sur : <blob:resource://pdf.js/352f8115-0348-4f39-83d6-9f71a88ea92c>
  19. Pack Microstar® - Mesures de dose in situ [Internet]. LANDAUER. 2020 [Cité 9 avr. 2022]. Disponible sur : <http://docplayer.fr/storage/99/141963758/1649489790/gUIG-QRRXGeUQ9VduCaxFw/141963758.pdf>
  20. Microstar®ii - Mesure de la dose patients [Internet]. LANDAUER. 2021 [Cité 9 avr. 2022]. Disponible sur : [https://www.landauer.eu/voy\\_content/uploads/sites/3/2021/06/FT-MII-002-RevC\\_microSTAR-ii\\_avril21\\_FR.pdf](https://www.landauer.eu/voy_content/uploads/sites/3/2021/06/FT-MII-002-RevC_microSTAR-ii_avril21_FR.pdf)
  21. Guide pratique : Réalisation des études dosimétriques de poste de travail présentant un risque d'exposition aux rayonnements ionisants (version 4) [Internet]. IRSN. 2015 [Cité 15 mars 2022]. Disponible sur : [https://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports\\_expertise/radioprotection-homme/Pages/Guide-pratique-realisation-etudes-dosimetriques-poste-de-travail-version4.aspx#.YjCiM3rMLIU](https://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/radioprotection-homme/Pages/Guide-pratique-realisation-etudes-dosimetriques-poste-de-travail-version4.aspx#.YjCiM3rMLIU)
  22. Article R4451-11 - Code du travail - Légifrance [Internet]. Légifrance. 2021 [Cité 5 oct. 2021]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000022441786/2010-07-05](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000022441786/2010-07-05)
  23. Livret - Tumeurs neuroendocriniennes [Internet]. Institut Gustave ROUSSY. 2020 [Cité 15 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/system/files/docutheque/livret-tumeurs-neuro-endocrines-2020.pdf>
  24. Couvelard A. Nouveautés dans la classification des tumeurs neuroendocrines digestives [Internet]. 2018 [Cité 15 mars 2022]. Disponible sur : <https://carrefour-pathologie.org/wp-content/uploads/2018/12/359-COUVELARD.pdf>
  25. Lombard-Bohas C. Nouveau thésaurus des Tumeurs Endocrines Pancréatiques. PostU - Assoc Fr Form Médicale Contin En Hépatogastro-Entérologie. 2012 ;169-74.
  26. Hentic O. Traitement médical des tumeurs neuroendocrines (TNE) avancées. PostU - Assoc Fr Form Médicale Contin En Hépatogastro-Entérologie. 2014 ;1-3.

27. de Mestier L, Deguelte-Lardière S, Brix H, Kianmanesh R, Cadiot G. Tumeurs neuroendocrines digestives. Rev Médecine Interne. Août 2016 ;37(8) :551-60.
28. Ducloux T. Les indications de la TEP-TDM en oncologie digestive. Gastroentérologie Clin Biol. 2009 ;33(4) :295-300.
29. Ansquer C. La TEP-DOPA dans l'exploration des tumeurs endocrines en 2017. Ann Endocrinol. 1 sept 2017 ;78(4) :202.
30. Lebtahi R. la SFMN - La scintigraphie à la somatostatine [Internet]. SFMN. 2009 [Cité 27 oct. 2021]. Disponible sur : <https://www.sfmn.org/index.php/69-societe/guides-et-recommandations/guides-des-procedures/examens-diagnostiques/189-la-scintigraphie-a-la-somatostatine?showall=1>
31. Esper IE. Scintigraphic imaging of digestive and pulmonary neuroendocrine tumors. Corresp En Métabolismes Horm Diabètes Nutr. 2016 ;20(7):5.
32. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Ramage JK. Neuroendocrine Tumors. Gastroenterol Clin North Am. sept 2016;45(3):487-507.
33. Perez K, Chan J. Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. Surg Pathol Clin. déc 2019;12(4):1045-53.
34. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With <sup>177</sup>Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 sept 2018;36(25):2578-84.
35. Van Binnebeek S, Vanbilloen B, Baete K, Terwinghe C, Koole M, Mottaghy FM, et al. Comparison of diagnostic accuracy of <sup>111</sup>In-pentetreotide SPECT and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours. Eur Radiol. mars 2016;26(3):900-9.
36. Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Mäcke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [<sup>68</sup>Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [<sup>111</sup>In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. Mol Imaging Biol. févr 2003;5(1):42-8.
37. Schwartz P. Formation à l'interprétation médicale TEP-TDM au <sup>68</sup>Ga-DOTATOC [Internet]. 2021 [Cité 25 mars 2022]. Disponible sur : [Imagerie moléculaire TNE P. Schwartz Fév 2021.pdf](#)
38. LEBOSSÉ A. Mise en place des examens au <sup>68</sup>Ga-dotatoc (Somakit®) au CHRU de Tours [Thèse d'exercice : Pharmacie]. [Angers] : Université d'Angers ; 2019.
39. HENNEBICQ S. Les analogues de la somatostatine marqués au Gallium-68 évaluation clinique et budgétaire en vue de leur mise en place au CHRU de Lille [Thèse d'exercice : Pharmacie]. [Lille] : Université de Lille 2 ; 2015.
40. Résumé des caractéristiques du produit -SomaKit [Internet]. EMA. [Cité 4 août 2021]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200327147317/anx\\_147317\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200327147317/anx_147317_fr.pdf)
41. Résumé des Caractéristiques du Produit - Galliapharm générateur <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga [Internet]. ANSM. 2015 [Cité 4 août 2021]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0258781.htm>

42. Résumé des Caractéristiques du Produit - Galliad générateur  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  [Internet]. ANSM. [Cité 4 août 2021]. Disponible sur : <https://www.ire.eu/medias/294/FR.pdf>
43. Lamesa C. Production de médicaments radiopharmaceutiques marqués au Gallium-68 : évaluation des contraintes à l'hôpital [Thèse d'exercice : Pharmacie]. Université Claude Bernard - Lyon 1; 2012.
44. Tsionou MI, Knapp CE, Foley CA, Munteanu CR, Cakebread A, Imberti C, et al. Comparison of macrocyclic and acyclic chelators for gallium-68 radiolabelling. *RSC Adv.* 2017;7(78):49586-99.
45. Tolomeo A, Lopopolo G, Dimiccoli V, Perioli L, Modoni S, Scilimati A. Impact of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT in comparison to  $^{111}\text{In}$ -Octreotide SPECT/CT in management of neuroendocrine tumors: A case report. *Medicine (Baltimore)*. févr 2020;99(7):1-5.
46. Manoharan P, Lamarca A, Navalkissoor S, Calero J, Chan PS, Julyan P, et al. Safety, tolerability and clinical implementation of « ready-to-use »  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA0-Tyr3-octreotide ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC) (SomaKIT TOC) for injection in patients diagnosed with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *ESMO Open*. mars 2020;5(2):1-9.
47. Wild D, Schmitt JS, Gijl M, Mäcke HR, Bernard BF, Krenning E, et al. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2003;30(10):1338-47.
48. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, Nanni C, Castellucci P, Allegri V, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT Clinical Impact in Patients with Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*. 1 mai 2010;51(5):669-73.
49. Fanti S, Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, Montini G, Allegri V, et al. Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC PET. *Biomed Pharmacother*. déc. 2008 ;62(10) :667-71.
50. Mathieu C, Colombié M, Couturier O, Rauscher A, Matysiak T, Dupas B, et al. Comparaison de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC à la scintigraphie à l'Octréoscan et à la TDM dans les tumeurs endocrines digestives différenciées. *Médecine Nucl*. 2014;(786):129-39.
51. Velikyan I, Sundin A, Sörensen J, Lubberink M, Sandström M, Garske-Román U, et al. Quantitative and qualitative intrapatient comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. *J Nucl Med*. févr 2014;55(2):204-10.
52. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, et al. Differential uptake of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE in PET/CT of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Recent Results Cancer Res*. 2013; 194:353-71.
53. Traub-Weidinger T, Von Guggenberg E, Dobrozemsky G, Kendler D, Eisterer W, Bale R, et al. Preliminary experience with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-lanreotide positron emission tomography. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2010;54(1):52-60.
54. Demirci E, Ocak M, Kabasakal L, Araman A, Ozsoy Y, Kanmaz B. Comparison of Ga-68 DOTA-TATE and Ga-68 DOTA-LAN PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours: preliminary results. *Nucl Med Commun*. Août 2013 ;34(8):727-32.

55. Monbet V. Tests statistiques Notes de cours [Internet]. 2009 [Cité 19 janv. 2022]. Disponible sur : [https://perso.univ-rennes1.fr/valerie.monbet/doc/cours/Cours\\_Tests\\_2009.pdf](https://perso.univ-rennes1.fr/valerie.monbet/doc/cours/Cours_Tests_2009.pdf)
56. Kramar A, Mathoulin-Pélissier S. Méthodes biostatistiques appliquées à la recherche en oncologie. Montrouge : J. Libbey Eurotext; 2011. 401 p. (L'innovation thérapeutique en oncologie).
57. Mion G, Daban JL, Bordier E. Eléments indispensables de statistiques médicales - comparaison de moyennes (distribution normale). Urgence Prat. 2007;(85) :13-8.
58. Jouan-Flahault C, Casset-Semanaz F, Minini P. Du bon usage des tests dans les essais cliniques. Med Sci. févr 2004;20(2):231-5.
59. Lenoir JP. Les tests d'hypothèse [Internet]. [Cité 16 mars 2022]. Disponible sur : [https://www.imo.universite-paris-saclay.fr/~pansu/web\\_ifips/Tests.pdf](https://www.imo.universite-paris-saclay.fr/~pansu/web_ifips/Tests.pdf)
60. Grela F. Tests multiples d'un continuum d'hypothèses [Rapport de stage : Mathématiques]. Institut de Recherche Mathématiques de Rennes. Université de Rennes 2 ; 2018.
61. Cucherat M. Test statistique unilatéral-bilatéral. Lett Pharmacol. févr 2003;17(1):32-3.
62. Morgat C, Vimont D, Hindié E, Fernandez P, Buj S. Étude dosimétrique de préparations de médicaments radiopharmaceutiques au <sup>68</sup>Ga. Médecine Nucl. oct 2019 ;43(5-6):381-5.
63. Quelven-Bertin I. Etude dosimétrique des extrémités en radiopharmacie. 2012 janv.
64. Sans Merce M, Baechler S, Barth I, Carnicer A, Donadille L, Ferrari P, et al. ORAMED : Dosimétrie des extrémités en médecine nucléaire (Groupe de travail n°4) - Recommandations pratiques pour réduire les doses aux mains lors des procédures de médecine nucléaire.
65. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations - PSMA-11 10 µg, poudre pour solution injectable [Internet]. ANSM. 2022 [Cité 2 avr. 2022]. Disponible sur : <blob:resource://pdf.js/5b7f3fee-80d3-403c-8e96-92c517c1b9cb>
66. Valentin B. <sup>68</sup>Ga-PSMA-11, un nouveau traceur TEP pour l'imagerie du carcinome prostatique : essais de production au sein de la radiopharmacie du CHU d'Angers [Thèse d'exercice : Pharmacie]. [Angers] : Université d'Angers ; 2020.
67. Résumé des caractéristiques du produit -Lutathera [Internet]. EMA. 2017 [Cité 2 avr. 2022]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_fr.pdf)



## Annexes

---

ANNEXE 1. RESULTATS DE DOSIMETRIE DE L'ETUDE PREVISIONNELLE – VERSION COMPLETE	106
ANNEXE 2. RESULTATS DE DOSIMETRIE DE L'ETUDE PREVISIONNELLE – VERSION SIMPLIFIEE	107
ANNEXE 3. REGISTRE DE L'ETUDE DOSIMETRIQUE DE POSTE .....	108



## Annexe 2. Résultats de dosimétrie de l'étude prévisionnelle – Version simplifiée

	Actions	Activité manipulée (MBq)	EXTREMITES			CORPS ENTIER		
			DD Extrémités $\mu\text{Sv/h}$	Temps manipulation (s)	Dose reçue pour 1 manipulation (en $\mu\text{Sv}$ )	DD CE $\mu\text{Sv/h}$	Temps manipulation (s)	Dose reçue pour 1 manipulation (en $\mu\text{Sv}$ )
Réception & installation générateur	Réception	1850	66	300	5,5	3,24	300	0,27
	Installation	1850	66	1800	33	3,24	1800	1,62
Synthèse	Elution	1850 de Ge/Ga	66	60	1,1	0,00	60	0,00
	Transfert du flacon dans le protégé-flacon plombé	900 de Ga68	10610	5	14,74	0,1	10	0,00
	Prélèvement d'un aliquot de MRP	50	19000	30	158	0,002	30	0,00
	Mesure du flacon de MRP	720	8490	10	24	0,08	10	0,00
Contrôle de qualité	Transfert de l'aliquot de MRP jusqu'à la salle CQ	50	3379	20	19	4,6	20	0,03
	CQ proprement dits	50	200	1200	67	0,11	1200	0,04
	Mise en déchet seringue + petit matériel CQ	40		5		25	5	0
Préparation de la seringue patient	Prélèvement de la seringue	150	46272	120	1542	0,007	120	0,00
	Mesure de la seringue	150	4848000	3	4040	0,016	10	0,00
Dispensation de la seringue	Transfert de la seringue dans le chariot	150	46272	15	193	106,6	20	0,59
Injection / Déperfusion	Transport de la seringue vers le box dans le chariot	150	258,7	30	2	0,22	30	0
	Injection du MRP	150	258,7	30	2	0,22	30	0
	Rinçage après injection	150	0	30	0	0	30	0
Gestion des déchets	Mise en déchet seringue patient	1	31000	5	43	0,641	5	0
Prise en charge du patient	Installation	80		120		8	120	0
	Désinstallation	80		180		8	180	0



## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## **Etude de poste dosimétrique dans le cadre de la mise en place de l'activité TEP (Tomographie par Emission de Positons) DOTATOC marqué au Gallium 68 (<sup>68</sup>Ga)**

*Objectif* : La tomographie par émission de positons (TEP) au <sup>68</sup>Ga-DOTATOC est l'un des examens en plein développement dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées. Sa mise en place dans un service de médecine nucléaire nécessite une étude de poste dosimétrique afin de connaître la réelle exposition du personnel générée par cette activité supplémentaire.

*Matériel et méthodes* : Cette étude a été réalisée lors des premières synthèses de <sup>68</sup>Ga-DOTATOC dans le service et s'est intéressée à six phases différentes. Les équipements de dosimétrie passive utilisés étaient à lecture immédiate (6 nanoDots sur les extrémités de la main et 1 au niveau du cristallin) et à lecture différée (2 monobagues, 1 dosimètre passif au niveau du cristallin et 1 placé à la poitrine). Concernant la dosimétrie opérationnelle, elle était mesurée par dosimètre électronique (Dosilab®).

*Résultats* : 12 synthèses ont été étudiées avec les équipements de dosimétrie passive à lecture immédiate, et 22 synthèses avec ceux à lecture différée ainsi qu'avec les dosimètres opérationnels. Pour la dosimétrie passive mesurée avec les nanoDots, la dose équivalente extrémités est de 4.22 ( $\pm$  3.03) mSv et la dose équivalente cristallin est de 0.11 ( $\pm$  0.18) mSv. Pour la dosimétrie active, la dose équivalente extrémités est de 0.006 ( $\pm$  0.003) mSv et la dose efficace moyenne corps entier est de 0.006 ( $\pm$  0,003) mSv.

*Conclusion* : Les doses reçues par le personnel montrent que l'activité <sup>68</sup>Ga-DOTATOC est réalisable dans notre service de médecine nucléaire. Cette étude montre également qu'il existe des aménagements (suivi dosimétrique, achat de matériel plombé ou de préleveur automatique) pour développer de nouvelles activités.

---

Mots-clés : TNE, <sup>68</sup>Ga, dosimétrie, nanoDots

## **Dosimetry study as part of the implementation of the PET activity (Positron Emission Tomography) DOTATOC labeled with Gallium 68 (<sup>68</sup>Ga)**

*Objective*: Positron emission tomography (PET) with <sup>68</sup>Ga-DOTATOC is one of the examinations in full development in the diagnosis of well-differentiated neuroendocrine tumors (NET). Its implementation in a nuclear medicine department requires a dosimetry study to know the real exposure of the personnel generated by this additional activity.

*Material and methods*: This study was performed during the first <sup>68</sup>Ga-DOTATOC labellings in the department and looked at six different phases. The passive dosimetry equipment used was immediate reading (6 nanoDots on the extremities of the hand and 1 for crystalline) and delayed reading (2 single rings, 1 passive dosimeter for crystalline and 1 placed on the chest). Operational dosimetry was measured by electronic dosimeter (Dosilab®).

*Results*: 12 syntheses were studied with the immediate-reading passive dosimetry equipment, and 22 syntheses with the delayed-reading equipment and with the operational dosimeters. For passive dosimetry measured with nanoDots, the extremity equivalent dose is 4.22 ( $\pm$  3.03) mSv and the crystalline equivalent dose is 0.11 ( $\pm$  0.18) mSv. For active dosimetry, the extremity equivalent dose is 0.006 ( $\pm$  0.003) mSv and the mean effective dose for the whole body is 0.006 ( $\pm$  0.003) mSv.

*Conclusion*: Doses received by the personnel show that the <sup>68</sup>Ga-DOTATOC activity is possible in our nuclear medicine department. This study also shows that there are adjustments (dosimetric monitoring, purchase of leaded equipment or automatic samplers) to develop new activities.

---

Keywords: NET, <sup>68</sup>Ga, dosimetry, nanoDots

