

# MESURES OPERATIONNELLES DANS LE CADRE DES EXAMENS MEDICAUX : SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE

Isabelle GARDIN  
Centre Henri Becquerel – Département de Médecine Nucléaire  
Université de Rouen - Laboratoire LITIS  
76000 Rouen

## INTRODUCTION

Le principe de la médecine nucléaire repose sur l'administration d'un radionucléide chez l'Homme, à visée diagnostique ou thérapeutique. Ce radionucléide est administrée sous forme d'un radio-pharmaceutique ou radiotraceur. Celui-ci est composé d'une molécule vectrice, le traceur, qui est spécifique de l'organe et/ou de la pathologie étudiée, le radionucléide ayant pour but :

- ✓ l'observation de la distribution spatiale de la radioactivité lors d'examens diagnostics par détection de photons,
- ✓ le traitement par mort cellulaire à visée thérapeutique à l'aide généralement d'émissions d'électrons  $\beta^-$ .

L'administration d'un radiopharmaceutique génère une répartition de la radioactivité au niveau de sources internes au patient qui évoluent au cours du temps. On parle de pharmacocinétique du traceur. Ces sources émettent plusieurs types de rayonnements ionisants dont la nature dépend du but recherché (diagnostic, thérapie) et du radio-isotope. Ces rayonnements déposent de l'énergie à distance dans les tissus biologiques.

Les principales émissions sont :

- ✓ Positons : A visée diagnostique par Imagerie TEP (Tomographie d'Emission de Positons - Principalement le  $^{18}\text{F}$ ). A l'émission de positon est associée l'émission de 2 photons d'annihilation de 511 keV.
- ✓ Photons : A visée diagnostique par imagerie scintigraphique planaire ou tomographique (TEMP Tomographie d'Emission Simple Photon –  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ).
- ✓ Electrons :  $\beta^-$  à visée thérapeutique ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ , etc...) et électrons de conversion interne et Auger en diagnostic.

## PRINCIPE DE LA DETERMINATION DE LA DOSE ABSORBEE

### Expression de la dose absorbée

On s'intéresse à des organes sources (là où est localisée la radioactivité) et des organes cibles (là où il est important d'évaluer l'énergie déposée). Cette distinction est faite car le rayonnement peut déposer de l'énergie à distance. Les sources sont les organes les plus chargés en activité, alors que les cibles sont généralement les organes sources, la tumeur, et les organes radiosensibles.

Le calcul se fait selon les recommandations du comité du MIRD (Medical Internal Radiation Dose Committee [1]) (voir Figure 1). La dose moyenne absorbée  $\bar{D}$  (en cGy), pour une cible, délivrée par une source est donnée par la relation :

$$\bar{D}(\text{cible} \leftarrow \text{source}) = \tilde{A}_{\text{source}} * S(\text{cible} \leftarrow \text{source})$$

avec  $\tilde{A}$  (Bq.s) l'activité cumulée au niveau de la source ; S (cGy/Bq.s) la dose moyenne absorbée dans la cible par unité d'activité cumulée dans la source.

Bien évidemment, il faut opérer une sommation selon toutes les sources disponibles pour une même cible. L'exemple de la Figure 1 correspond à la présence de radioactivité au niveau du foie.  $\tilde{A}$  sera déterminé pour cet organe et S dépendra de la fraction de l'énergie émise par la radioactivité présente dans le foie qui sera absorbée dans le foie lui-même (dose auto-absorbée) et dans les organes voisins (reins, cœur, poumons, etc.).

S dépend exclusivement de paramètres physiques, alors que  $\tilde{A}$  dépend de paramètres biologiques (pharmaco-cinétique du traceur).

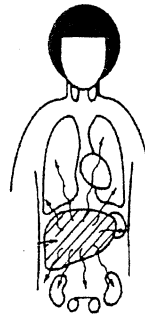


Figure 1 : Modèle du MIRD dans le cas de présence de radioactivité au niveau du foie responsable d'une irradiation des organes avoisinants

#### Calcul de S la dose absorbée par unité d'activité cumulée

Les valeurs de S dépendent du spectre d'émission du radioélément, des dimensions et distances entre les volumes sources et cibles. Si le spectre est bien connu, il n'en est pas de même pour les 2 autres paramètres qui sont patient dépendants. Les valeurs de S sont généralement calculées par méthodes de Monte Carlo. Même si ces calculs restent encore longs et nécessitent d'avoir le logiciel adéquat, l'obtention de valeurs de S n'est pas un problème méthodologique insurmontable.

Le comité du MIRD a calculé les valeurs de S, pour :

- 117 radionucléides
- 26 organes sources et 25 organes cibles
- 9 modèles anthropomorphiques : le nouveau-né, des enfants de 1, 5 et 10 ans, la femme adulte (correspondant également à l'enfant de 15 ans), l'homme adulte, la femme enceinte de 3, 6, 9 mois.

Ces valeurs sont disponibles sous forme de pamphlets [2] ou d'outils logiciels tels que MIRDOSE 3 [3] ou plus récemment OLINDA [4].

#### Détermination de l'activité cumulée

L'évaluation de la dose passe par la connaissance du nombre total de désintégrations dans l'ensemble des volumes sources pendant toute la durée de l'irradiation, correspondant à  $\tilde{A}$ .

La détermination de l'activité cumulée se fait à partir d'une série de mesures permettant de déterminer la distribution spatio-temporelle de la radioactivité, à partir d'images scintigraphiques ou TEP du patient. La pharmacocinétique du traceur au niveau d'un organe source est modélisé au maximum par une équation tri-exponentielle correspondant aux phases physiologiques de fixation, élimination rapide et élimination lente du traceur. Suivant la nature du radio-pharmaceutique, on peut se limiter à un système mono-exponentiel en ne

retenant qu'une phase d'élimination. C'est le cas lorsque les phases d'élimination rapide et lente sont confondues et la phase de fixation très rapide. Des systèmes bi-exponentiels sont également possibles. Ceci se rencontre lorsque la phase de fixation peut être négligée dans le calcul de l'activité cumulée, ou lorsque les phases d'élimination peuvent être regroupées. Le nombre de points de mesures (images acquises) doit être au minimum de 2 par exponentiel. Les images doivent être réalisées selon une répartition dans le temps adaptée à la pharmacocinétique du traceur.

La difficulté majeure que l'on rencontre dans l'évaluation de l'activité cumulée vient des imprécisions dans la délimitation des contours des volumes d'intérêt, dans la reproductibilité de leur positionnement d'un examen à l'autre et les biais quantitatifs dans la mesure de la radioactivité à l'aide de gamma-caméras et de caméras TEP. En effet, l'image obtenue d'une répartition volumique de la radioactivité est largement entachée d'erreurs dues principalement à :

- ✓ l'atténuation du rayonnement lors de la traversée des tissus biologiques,
- ✓ la diffusion du rayonnement
- ✓ la perte de résolution spatiale du système de détection en fonction de la distance source-collimateur (gamma-caméras),
- ✓ l'effet de volume partiel.

Un résumé des différentes méthodes de quantification des images a été proposé dans le pamphlet N°16 du MIRD [5]. A titre d'exemple, des erreurs relatives de mesures d'activité d'indium 111 avec le ZEVALIN comme radiopharmaceutique ont été estimées sur des données simulées (n=49 fantômes). Elles étaient de  $229,6 \pm 64,5\%$  et de  $448 \pm 184\%$  pour respectivement les poumons et la moelle osseuse sur des images scintigraphiques planaires sans correction. Alors qu'en mode tomographique, en mettant en jeu des méthodes de corrections sophistiquées, les erreurs étaient respectivement de  $-4,5 \pm 7,2\%$  et  $-9,2 \pm 7,4\%$  [6]. Cette précision n'est actuellement atteinte que dans le cadre de travaux de recherche réalisés par un nombre très limité d'équipes dans le monde et non pas en routine clinique.

## LES ASPECTS PRATIQUES

Les estimations dosimétriques chez les patients pour des examens diagnostics et thérapeutiques s'opèrent différemment.

En diagnostic, la dose d'irradiation est faible et les effets pathologiques dus aux rayonnements ionisants correspondent à des effets non prouvés et de nature stochastique. La dosimétrie n'est pas réalisée pour chaque patient, mais sur un groupe de patients au décours de la procédure de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché du radiopharmaceutique (AMM). Cette évaluation qui correspond à une moyenne sur un groupe de patients-témoins, fait office de référence pour les patients à venir. Les doses absorbées et efficace au corps entier sont fournies dans le dossier d'AMM pour les différents modèles anthropomorphiques du MIRD. Ils sont donnés sous forme de tableau, exprimés en mGy/MBq administrée (et mSv/MBq). Ainsi, pour un patient donné (c'est-à-dire homme, femme, enfant de 1, 5 ou 10 ans) et un radiopharmaceutique, il suffit de donner l'activité administrée pour caractériser complètement les données dosimétriques de l'examen. C'est donc la nature du radiopharmaceutique et l'activité administrée qui doivent réglementairement figurer dans le compte rendu d'examen [7] et dans les niveaux de référence diagnostique qui doivent être établis annuellement et envoyés à l'IRSN [8]. Ces données dosimétriques ne correspondent cependant qu'à des valeurs approchées, car elles ont été calculées pour des modèles anthropomorphiques standardisés, sans tenir compte des spécificités anatomiques et fonctionnelles du patient qui bénéficie de l'examen. Compte tenu des incertitudes dans la mesure d'activité et du faible niveau d'exposition des patients, on se contente largement de cette procédure simpliste. Le rapport SFPM n°19-2001 regroupe les valeurs des doses absorbées et de doses efficaces pour les principaux radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire diagnostique. Les doses absorbées

sont données pour les 3 organes les plus exposés, ainsi qu'aux gonades, chez l'homme et les enfants (15, 10, 5 et 1 an).

Par contre, en radiothérapie métabolique ou vectorisée, ce que l'on cherche c'est un effet systématique, en rapport avec une relation dose-efficacité thérapeutique comme en radiothérapie externe. L'évaluation dosimétrique devrait se faire par le calcul de la dose absorbée  $D$  à la tumeur et aux organes cibles, comme en radiothérapie externe. On devrait théoriquement réaliser un planning de traitement correspondant à une procédure personnalisée pour chaque patient dans un but d'optimisation du traitement, de limitation de son exposition et des effets secondaires. Compte tenu du manque de précision sur la mesure d'activité et du manque de logiciel de calcul dosimétrique adapté à la médecine nucléaire, les évaluations dosimétriques personnalisées ne sont jamais réalisées en dehors de quelques essais cliniques. L'activité administrée est soit identique d'un patient à l'autre, soit basée sur son poids. Pour la dose absorbée aux organes cibles, les modèles anthropomorphiques sont utilisés comme en diagnostique. Par contre, la dose à la tumeur n'est pas connue, ni sa contribution aux organes voisins.

## CONCLUSION

La détermination de l'exposition du patient en médecine nucléaire n'est pas basée sur des mesures précises, ni en diagnostic, ni en radiothérapie vectorisée. Ceci tient au fait que de très fortes imprécisions existent sur ces mesures. On utilise des données standardisées basées sur des doses absorbées aux organes cibles exprimées en MBq administrée. Ces données sont fournies pour un radiopharmaceutique donné. Si cette approche est suffisante en diagnostic, elle ne l'est pas en radiothérapie vectorisée.

L'estimation fiable de l'exposition est encore un vaste domaine de recherche, non encore résolue qui limite en partie les développements de la radiothérapie vectorisée.

## RÉFÉRENCES

- 1- Loevinger R, Budinger TF, Watson EE. *MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations*. Revised edition. New York, NY: Society of Nuclear Medicine; 1991.
- 2- Snyder WS et al. MIRD pamphlet N° 11: S, absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. *J Nucl Med*. 1975.
- 3- Stabin MG. MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med*. 1996.
- 4- Stabin MG, Siegel JF. Physical models and dose factors for use in internal dose assessment. *Health Phys*. 2003.
- 5- Siegel JA et al. MIRD pamphlet N° 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med*. 1999.
- 6- He B et al. Evaluation of quantitative imaging methods for organ activity and residence time estimation using a population of phantoms having realistic variations in anatomy and uptake. *Med Phys*. 2009
- 7- Arrêté du 12 février 2004 relatif aux niveaux de référence diagnostique en radiologie et médecine nucléaire
- 8- Arrêté du 22 septembre 2006 relatif aux informations dosimétriques devant figurer dans un compte rendu d'acte utilisant les rayonnements ionisants
- 9- Rapport Société Française de Physique Médicale N°19-2001: Dosimétrie des explorations diagnostiques en médecine nucléaire.