

Fontenay-aux-Roses, le 30 juin 2021

Monsieur le Président de l'Autorité de sûreté nucléaire

AVIS IRSN N° 2021-00117

Objet : Demande d'expertise concernant l'utilisation de nouveaux radionucléides en médecine nucléaire pour des actes à visées diagnostique, théranostique ou thérapeutique.
Deuxième partie

Réf. : [1] Lettre CODEP-DIS-2020-n°013841 du 21 avril 2020
[2] Avis IRSN N° 2021-00016 du 1^{er} février 2021

Par lettre citée en première référence, l'ASN a demandé à l'IRSN une expertise sur les nouveaux radionucléides en médecine nucléaire et l'impact de ces derniers en termes de radioprotection afin d'anticiper leur arrivée sur le marché français.

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

Un premier avis de l'IRSN, cité en deuxième référence, a été transmis à l'ASN le 1^{er} février 2021 afin de répondre aux deux premiers alinéas de la lettre ASN citée en première référence :

- réaliser une étude bibliographique concernant les nouveaux radionucléides prometteurs pour une utilisation chez l'Homme, rassemblant leurs différents vecteurs possibles et les données biocinétiques pertinentes pour des questions de radioprotection selon les applications diagnostiques ou thérapeutiques ;
- indiquer les perspectives d'utilisation de ces nouveaux radionucléides dans les services de médecine nucléaire français.

Le présent avis répond, quant à lui, au troisième alinéa de la lettre ASN précitée, à savoir les mesures de radioprotection à prendre dans le contexte d'une utilisation thérapeutique en médecine nucléaire, pour les patients (planification individuelle du traitement) et pour leur entourage.

Le dernier alinéa de la lettre ASN précitée, relatif à la radioprotection des professionnels travaillant dans les établissements de santé ou en dehors de ces établissements (gestion des effluents contaminés et des dépouilles radioactives) fera l'objet d'un avis ultérieur de la part de l'IRSN.

1. PLANIFICATION INDIVIDUELLE DE TRAITEMENT EN RIV

1.1. REVUE DE LA LITTÉRATURE

Une revue approfondie de la littérature a été réalisée concernant la planification individuelle de traitement en RIV, en particulier sur :

- le contexte réglementaire ;
- la position des professionnels du secteur ;
- les arguments avancés en faveur et en défaveur ;
- les moyens nécessaires.

En termes réglementaires, en France, avant de pouvoir être utilisé en routine clinique, un médicament radiopharmaceutique (MRP) doit recevoir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'AMM contient, en particulier, la posologie basée sur une activité prédéfinie à administrer (activité fixe quel que soit le patient par exemple). Par ailleurs, au niveau européen, l'article 56 « optimisation » de la directive 2013/59/EURATOM (transposée dans le Code de la santé publique pour la France) indique qu'en RIV, les expositions des volumes cibles doivent être planifiées individuellement et celles des volumes non cibles maintenues au niveau le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre tout en étant conformes à l'objectif radiothérapeutique. Se pose ainsi une contradiction entre la posologie prédéfinie dans l'AMM et le principe d'optimisation.

L'approche basée sur la planification individuelle du traitement ne fait toutefois pas l'unanimité chez les professionnels de la médecine nucléaire. Plusieurs freins sont avancés dans la littérature par certains auteurs.

Ainsi, afin d'être réalisée, la planification individuelle de traitement nécessite de disposer de moyens humains (personnel formé et disponible) et de certains matériels spécifiques (activimètres étalonnés (en efficacité) pour chaque radionucléide utilisé en RIV et logiciels de calcul de dose), mais également de mettre en place des protocoles de dosimétrie clinique.

1.2. PROPOSITIONS DE L'IRSN

Concernant la radioprotection des patients en RIV, la revue de la littérature montre que des travaux sont encore nécessaires pour améliorer les connaissances et la radioprotection des patients. Ainsi, à l'issue de l'expertise menée, l'IRSN formule ci-après des propositions de travaux complémentaires à conduire pour :

- lever les ambiguïtés réglementaires. Pour cela, il serait nécessaire de :
 - examiner avec les autorités de régulation compétentes au niveau européen, en collaboration avec les sociétés savantes et professionnelles médicales concernées, la possibilité d'inclure dans les RCP un mode de délivrance du traitement basé sur une approche dosimétrique, et non plus uniquement sur une approche basée sur une posologie prédéfinie ;
 - inciter à ce que les essais cliniques concernant de nouveaux MRP, en vue de l'obtention d'une AMM, comprennent un volet dosimétrique afin d'avoir une meilleure connaissance de la relation entre dose absorbée, efficacité clinique et effets secondaires ;
 - préciser l'implication des physiciens médicaux dans les services de médecine nucléaire réalisant des actes thérapeutiques. Il convient de noter que, sur ce sujet, un projet de décret est en cours au niveau de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) ;
- améliorer les connaissances en radiobiologie. Pour cela, la recherche devrait s'intensifier afin :
 - d'obtenir les courbes de survie cellulaire pour les organes à risque et les organes cibles avec les radiopharmaceutiques marqués (études *in vitro*) et comparer ces courbes au rayonnement externe de référence ;

- d'obtenir les relations dose-effet (TCP, NTCP)¹ chez l'animal à l'aide de modèle *in vivo* et comparer ces relations au rayonnement externe de référence ;
- d'étudier, *in vivo* ou *in vitro*, l'effet du débit de dose et de la répartition non uniforme d'activité ainsi que les modulateurs de la réponse au rayonnement (*e.g.* stimulation du système immunitaire) ;
- consolider les connaissances concernant les relations dose-effet. A cette fin, il serait nécessaire :
 - de conduire des essais cliniques intégrant une évaluation systématique des doses ;
 - d'harmoniser et de développer les pratiques dosimétriques ;
 - de disposer de logiciels de calculs de dose performants ;
 - de disposer de ressources en personnels formés à la dosimétrie.

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

2. LOGICIELS DE PLANIFICATION DE TRAITEMENT EN RIV

La première partie de l'étude a montré que, dans la mise en œuvre de la dosimétrie clinique, les logiciels de calcul de dose en RIV sont un maillon nécessaire en vue d'améliorer la radioprotection des patients, mais pas le seul. Une revue approfondie de la littérature, prolongée de quelques échanges avec des fournisseurs de logiciels de calcul de dose en RIV, a été réalisée.

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

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

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

¹ TCP : Tumor Control Probability (probabilité de contrôle tumoral) / NTCP : Normal Tissue Complication Probability (probabilité de complications des tissus sains)

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

3. RADIOPROTECTION DE L'ENTOURAGE DU PATIENT APRES UNE RIV

3.1. METHODE DE CALCUL ET RESULTATS

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

Afin d'estimer les doses susceptibles d'être reçues par l'entourage des patients après une RIV et les durées de restriction des contacts, l'IRSN propose une méthode utilisant une décroissance bi-exponentielle du débit de dose autour du patient pour tenir compte des deux composantes de l'élimination du MRP (rapide et lente), adaptée de la méthode mono-exponentielle proposée par Carlier et al (2004)². L'étude réalisée par l'IRSN montre une influence importante de différents paramètres de calcul (scénarios d'exposition, biocinétique du MRP et prise en compte des distances) sur les résultats.

Des ordres de grandeur des durées de restrictions ont été calculés pour le ¹⁷⁷Lu (DOTATATE ou PSMA) et l'holmium 166 (microsphères) à partir des données disponibles dans la littérature et selon la méthode précitée et des hypothèses de calcul. Ces estimations nécessitent d'être affinées, notamment avec le concours des professionnels de la médecine nucléaire, car de fortes variations dans les résultats peuvent être induites par le choix des paramètres d'entrée retenus.

Les ordres de grandeur des durées de restriction des contacts estimées, selon cette méthode de calcul et les hypothèses retenues, sont :

- Pour le ¹⁷⁷Lu : une dizaine de jours pour le conjoint et une quinzaine de jours pour les jeunes enfants, en supposant un débit de dose à 1 m du patient autour de 10-15 µSv/h à sa sortie de l'hôpital. Les contraintes de dose utilisées sont de 3 mSv (proches adultes) et 1 mSv (proches enfants) pour la totalité du traitement (4 injections) ;
- Pour l'¹⁶⁶Ho : une semaine pour les enfants et quelques jours pour les adultes. Cette estimation nécessite d'être affinée, les données disponibles sur les débits de dose autour des patients restant très limitées.

3.2. PROPOSITIONS DE L'IRSN

Implication des professionnels de la médecine nucléaire

Pour estimer les doses susceptibles d'être reçues par l'entourage des patients de RIV et les durées de restriction des contacts, des choix ont été faits en ce qui concerne les scénarios d'expositions (durées, distances). Toutefois, les professionnels de la médecine nucléaire (médecins nucléaires, physiciens médicaux et radiopharmaciens) n'ayant pas été directement impliqués dans le cadre de la réalisation de la présente étude, il apparaîtrait utile de les consulter pour confirmer les choix de paramètres à retenir, notamment lorsque que le GT Radioprotection

² T. Carlier et al. « Recommandations pratiques concernant la sortie des patients après traitement du cancer différencié de la thyroïde à l'¹³¹I », *Radioprotection*, vol. 39, no 4, Art. no 4, oct. 2004, doi: 10.1051/radiopro:2004012.

de la société française de médecine nucléaire (SFMN) sera réactivé. De plus, les travaux européens³ en cours menés par l'EURADOS⁴ et l'EANM⁵ pourraient fournir des données utiles pour estimer les doses reçues par l'entourage des patients et déterminer des durées de restriction des contacts.

Consignes aux patients en sortie d'hôpital

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

Les scénarios d'exposition utilisés dans les publications, même les plus récentes, sont globalement issus d'une seule et même publication (Barrington 1996) et pourraient être rediscutés. De façon pratique, dans l'objectif de délivrer des consignes aux patients à leur sortie de l'hôpital, deux possibilités pourraient être envisagées :

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

Prise en compte des distances entre le patient et son entourage

La réalisation d'une mesure unique de débit de dose autour du patient (généralement à 1 m de distance) en préalable à la sortie de l'hôpital ne permet pas de tenir compte des variations en fonction de la distance entre le patient et son entourage, et en fonction de la hauteur de la mesure.

S'agissant de la distance, il a été montré que l'extrapolation du débit de dose à de courtes distances conduit à de fortes variations des doses et des durées de restriction calculées selon le choix de la méthode utilisée.

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

Consignes de radioprotection à donner au patient

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

Travaux complémentaires à conduire

Biocinétique des MRP

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

³ Collaboration entre l'EURADOS (WGs 6, 7 et 12) et le comité radioprotection de l'EANM portant sur 'External dose rates of nuclear medicine patients for specific geometries: a computational approach'

⁴ European Radiation Dosimetry Group

⁵ European Association of Nuclear Medicine

Des études sur les patients traités en routine pourraient permettre de compléter les données publiées. Il y aurait notamment intérêt à disposer de données à des temps longs pour mieux estimer les périodes effectives de décroissance lente, et pouvoir « personnaliser » les paramètres biocinétiques. Cela permettrait ainsi de réduire les incertitudes associées au calcul des durées de restriction de contact et d'adapter ces durées au mieux pour chaque patient.

Cette personnalisation semble toutefois difficile à réaliser en cas de courtes durées de séjour à l'hôpital qui ne permettent d'étudier que le tout début de l'excrétion du MRP.

Contamination

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

En conclusion, les propositions formulées par l'IRSN à l'issue de son expertise devraient permettre d'améliorer encore la radioprotection des patients en RIV et de leur entourage, tant pour les nouveaux radionucléides que pour ceux déjà utilisés. Elles pourraient faire l'objet d'une discussion avec les professionnels de la médecine nucléaire.

IRSN

Le Directeur général
Par délégation

Alain RANNOU
Directeur adjoint de la Santé