

***Points clés du circuit du médicament radiopharmaceutique au regard des spécificités liées à la radiothérapie interne et à la recherche biomédicale***

## **Application de la réglementation relative au transport de sources radioactives**



***Joachim Mazère***

***Service de Médecine Nucléaire, CHU de Bordeaux***



# Introduction

- Apparition de nouveaux médicaments radiopharmaceutiques pour la radiothérapie nécessite une **sécurisation renforcée du circuit du médicament**
- Contrôles à chaque étape du circuit : réception du colis++
- **Le transport des colis radioactifs** à destination des services de radiopharmacie et de médecine nucléaire fait l'objet d'une réglementation très stricte
  - normes prescrites par l'ADR (*Accord européen relatif au transport international des marchandises Dangereuses par Route – France : arrêté TMD 2009 modifié en 2017*)
  - nouvelles problématiques pratiques dans la routine d'un service hospitalier

# Les point essentiels de l'ADR

# Les acteurs du transport

- **L'expéditeur** : entreprise/personne qui expédie pour elle-même ou pour un tiers des marchandises dangereuses,
- **L'emballleur** : entreprise/personne qui conditionne les marchandises dangereuses dans les emballages et, le cas échéant, prépare les colis aux fins de leur transport,
- **Le commissionnaire** : entreprise/personne qui organise et fait exécuter le transport pour le compte de l'expéditeur
- **Le chargeur** : entreprise/personne qui charge les marchandises dangereuses dans ou sur un véhicule ou un conteneur,
- **Le transporteur** : entreprise/personne qui effectue le transport,
- **Le déchargeur** : entreprise/personne qui décharge des marchandises dangereuses,
- **Le destinataire** : entreprise/personne indiquée comme destinataire sur le document de transport.

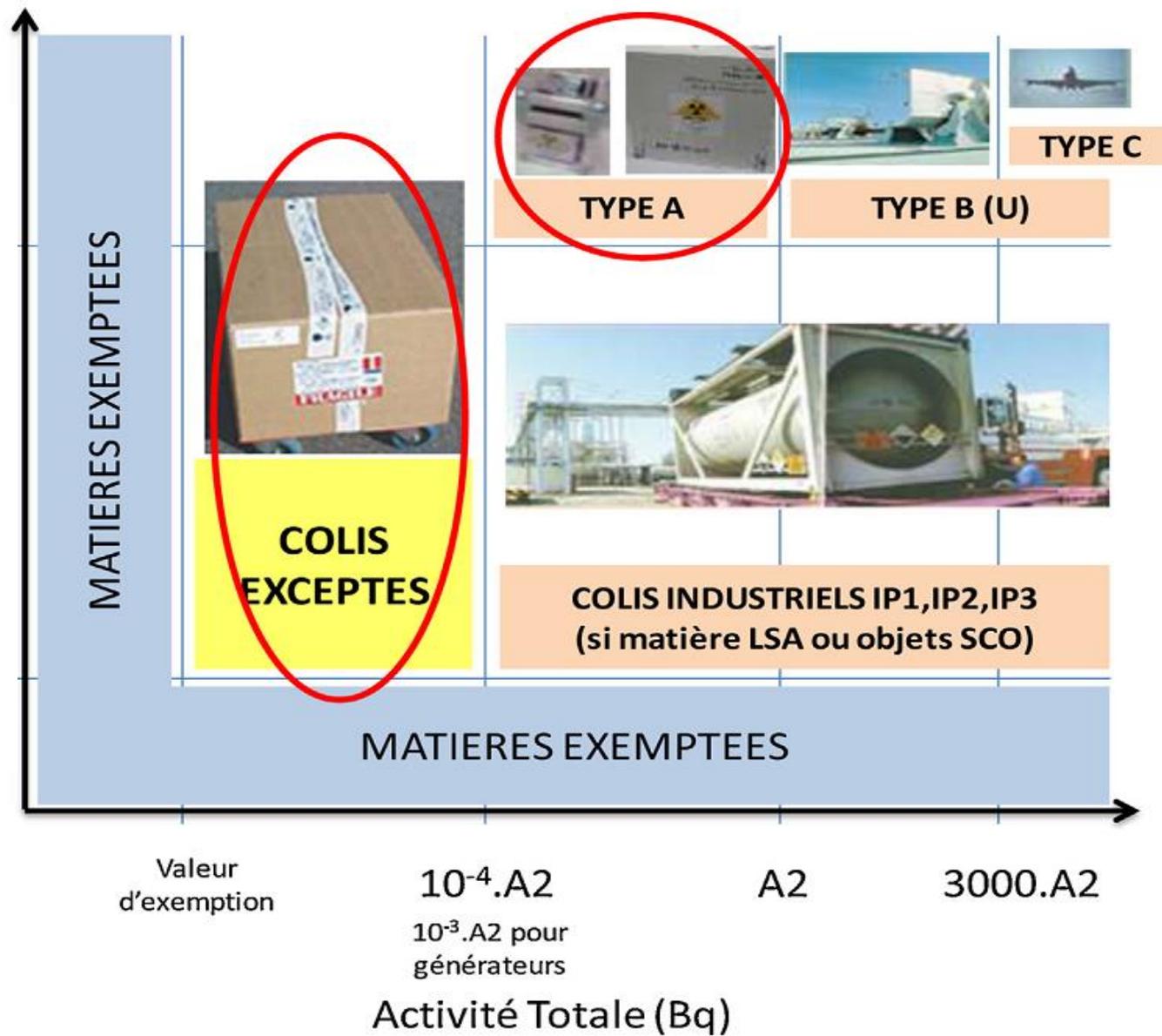
# Les différents types de colis

- **Colis :**
  - emballage + contenu « dangereux »
  - tel qu'il est présenté pour le transport
- Le **contenu** « dangereux » détermine
  - la **classification** du colis
  - le **type d'emballage** nécessaire à son transport sécurisé
- Les « **marchandises dangereuses** »
  - séparées en **9 classes**
  - **substances radioactives = classe 7**

# Les différents types de colis

- **Emballage à utiliser**

- pour chaque radionucléide, l'emballage est déterminé par des **seuils d'activité** définis (A1, A2)
- pour les **médicaments radiopharmaceutiques** (MRP) :
  - Seuil A2** = *Activité maximale de matières radioactives, sous forme dispersible, dite « non spéciale » (liquide, gaz, poudre, autres solides)*



(d'après Barret et al., Recommandations de la SoFRa, 2016)

# Les différents types de colis

- **Colis excepté** = contient seulement une fraction de A1 ou A2
  - Générateurs « décrus » ( $A < 10^{-3} \times A2$ )
  - Emballages vides ou non ayant contenu des MRP ( $A < 10^{-4} \times A2$ )

	Désignation officielle de transport
UN 2910	MATIERES RADIOACTIVES, QUANTITES LIMITEES EN COLIS EXCEPTES
UN 2911	MATIERES RADIOACTIVES, APPAREILS ou OBJETS EN COLIS EXCEPTES
UN 2908	MATIERES RADIOACTIVES, EMBALLAGES VIDES COMME COLIS

- **Colis type A** =  $A > 10^{-3} / 10^{-4} A2$

	Désignation officielle de transport
UN 2915	MATIERES RADIOACTIVES EN COLIS DE TYPE A SOUS FORME NON SPECIALE
UN 3332	MATIERES RADIOACTIVES EN COLIS DE TYPE A SOUS FORME SPECIALE

# Critères de conformité des colis de type A et exceptés

- **Débits de dose**

- **L'indice de transport (IT)**

- = débit de dose à 1 mètre (mSv/h) x 100

- **L'intensité du rayonnement** de surface

- = débit de dose au contact (mSv/h ou  $\mu$ Sv/h)

➔ Indice de transport et intensité de rayonnement de surface déterminent la **catégorie du colis**

# Critères de conformité des colis de type A et exceptés

## Catégories de colis

Débit de dose au contact (mSv/h)	Débit de dose à 1m (mSv/h)	Indice de transport [= $DD_{\text{mSv/h}} \text{ à } 1\text{m} \times 100$ ]	Catégorie	Etiquette
$\leq 0,005$	/	/	Excepté	/
$\leq 0,005$	0	0	I - BLANCHE	
$0,005 < DD_0 \leq 0,5$	$0 < DD_{1\text{m}} < 0,01$	$0 < IT < 1$	II - JAUNE	
$0,5 < DD_0 \leq 2$	$0,01 < DD_{1\text{m}} < 0,1$	$1 < IT < 10$	III - JAUNE	

# Critères de conformité des colis de type A et exceptés

- **Marquage et étiquetage des colis**

- doivent être correctement renseignés (radionucléide, activité, indice de transport)



- « type A » sur la face externe de l'emballage

# Application de l'ADR dans les services hospitaliers

# Les services hospitaliers de radiopharmacie

concernés par l'ADR en tant que :

- **destinataires**

majorité des colis de MRP

- **Expéditeurs/emballeurs**

–générateurs décrus:  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

– emballages vides : caisses + pots plombés ayant contenu des  $^{18}\text{F}$ -MRP

# Formations

- **Formation obligatoire du personnel** (chargement, déchargement, exploitation, administratif, emballeur, ... tout type de colis)
  - Contenu de la formation : selon le chapitre 1.3 de l'ADR : formation générale ADR classe 7
  - les dangers des matières radioactives (notions de radioprotection)
  - et sur les prescriptions applicables aux colis exceptés
- **Titulaire** (d'autorisation de détention de sources) **délègue l'autorisation de signature des documents de transport**
  - Listing des personnes habilitées à la réception
  - Listing des personnes habilitées à l'expédition

# Contrôles qualité à réception

- **Contrôles administratifs**
  - Produit livré = produit attendu
  - Vérifier la catégorie, le marquage, l'étiquetage, l'IT de chaque colis
  - Vérifier les documents de transport :
    - présence et contenu de la déclaration d'expédition
    - Présence et contenu du bon de transport
- **Intégrité du colis**
- **Contrôles radiologiques**
  - **catégorie du colis** : vérifier les **débits de dose** au contact et à 1m
  - Vérifier l'**absence de contamination surfacique** : **frottis ou mesure des gants**
    - Émetteurs bêta, gamma ou alpha de faible toxicité **< 4 Bq/cm<sup>2</sup>**
    - Tous les autres émetteurs alpha (dont le radium 223) **< 0,4 Bq/cm<sup>2</sup>**

# Contrôles qualités à réception

## Equipement nécessaire



Contrôle d'absence de contamination externe au colis

# En résumé : pour les MRP

**CLASSE** de colis : **classe 7**

↓ Médecine nucléaire

**TYPE** de colis : **excepté** ou **type A**  
(n° ONU 2915-2910-2908)

↓ Indice de transport  
Intensité de rayonnement

**CATEGORIE** de colis

I – blanc

II – jaune

III - jaune

# Conclusion

- **Contrôles à la réception des colis** → sécurise le circuit du MRP, donc ↗ sécurité du patient
- **Formation du personnel** indispensable
- Nécessité d'un **système d'assurance qualité**
  - chargement/déchargement de sources radioactives
  - protocole de sécurité

FIN

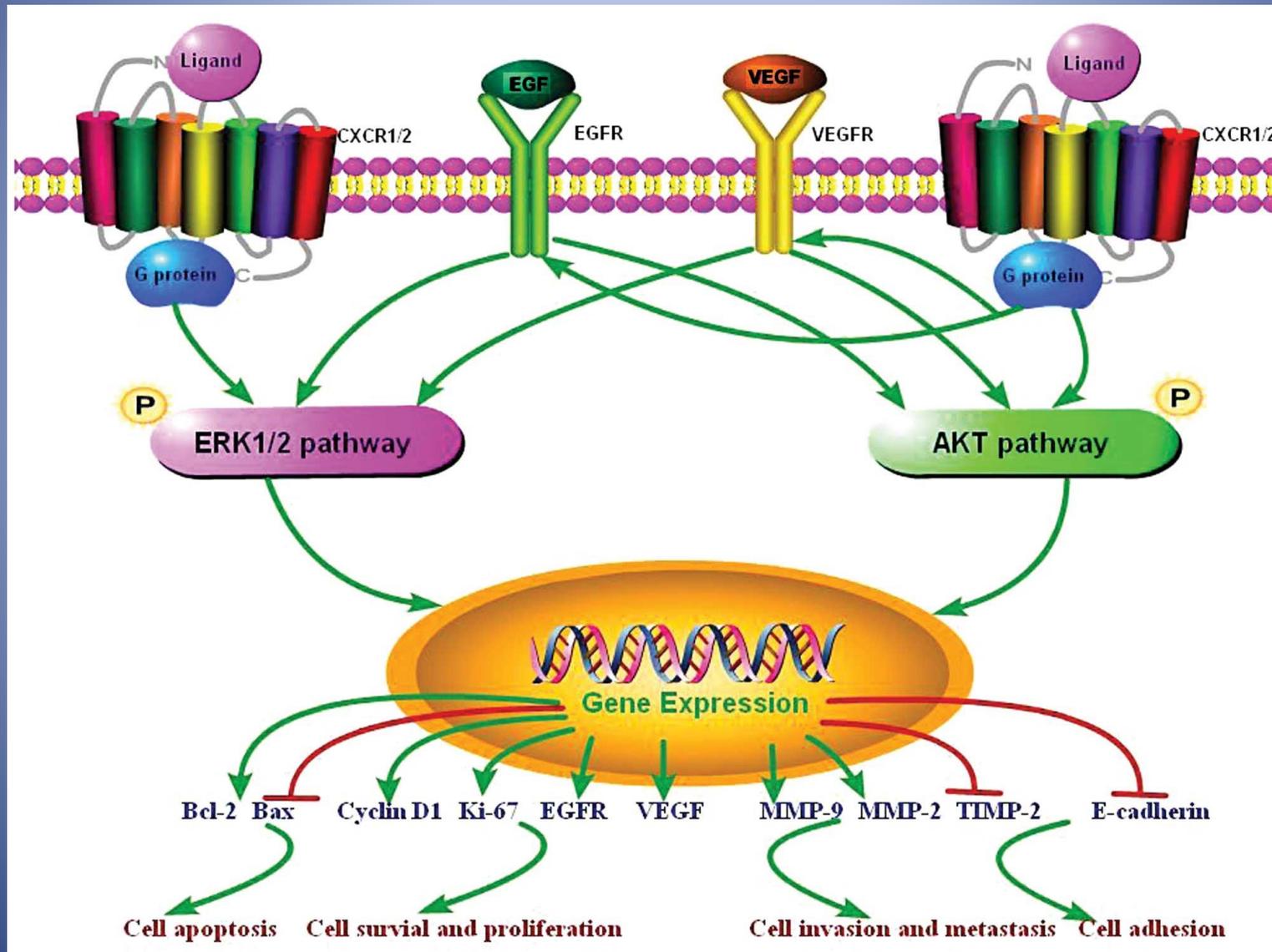
# Place des médicaments radioactifs dans les thérapies ciblées : enjeux et perspectives





# Des nouvelles cibles : associations synergiques

- inhibiteurs de points de contrôle du fonctionnement cellulaire et rayonnements ionisants
- Immunités et rayonnements ionisants (effet abscopal ; vaccination anti-tumorale)



## Des nouveaux radionucléides: les émetteurs alpha en oncologie nucléaire

Radionucléide	Mode d'émission	T1/2	Parcours Max (mm)
$^{90}\text{Y}$	b	64h	11,9
$^{131}\text{I}$	b,g	8j	2,4
$^{177}\text{Lu}$	b,g	6,7j	2,2
$^{213-212}\text{Bi}$	a,b,g	46m ; 1h	0,07
$^{211}\text{At}$	a,b,g	7,2 h	0,07
$^{227}\text{Th}$	a,b,g	19 j	0,07
$^{225}\text{Ac}$	a,b,g	10 j	0,07

# Les thérapies ciblées en médecine nucléaire

Peptide				Anticorps			
Cancer	Cible	Vecteur	Nucléide	Cancer	Cible	Vecteur	Nucléide
Gliome/Glioblastome	Récepteur à la neurokinine 1	Substance P	90Y ; 213Bi	Prostate,	PSMA	J591	90Y ; 177Lu
Prostate	PSMA	Glu-Urée-Lys	177Lu ; 225Ac ; 213Bi	Lymphome ; Leucémie aigüe	CD22	Epratuzumab	90Y ; 177Lu
Tumeurs neuroendocrines	Récepteurs somatostatine	Agonistes : TATE, NOC, TOC Antagonistes OPS 201	177Lu ; 90Y ; 188Re	Lymphome non Hodgkin	CD20	Ibritumomab	90Y ; 131I
Pancréas	Récepteur à la neurotensine	3BP227	177Lu	Colon, Médullaire thyroïde, Pulmonaire	ACE	Bispécifique/I MP288	177Lu ; 90Y ; 131I
Myelome, prostate, sein	Récepteurs aux chimiokines	CXCR4	177Lu ; 90Y				

**Un exemple concret : analogues de la SMS**

## En attendant l'AMM :



**ATU cohorte** : demande d'accès au traitement auprès du laboratoire  
Financement du produit par l'établissement hospitalier  
Envoi de fiche de données après chaque traitement et fiche de suivi des patients

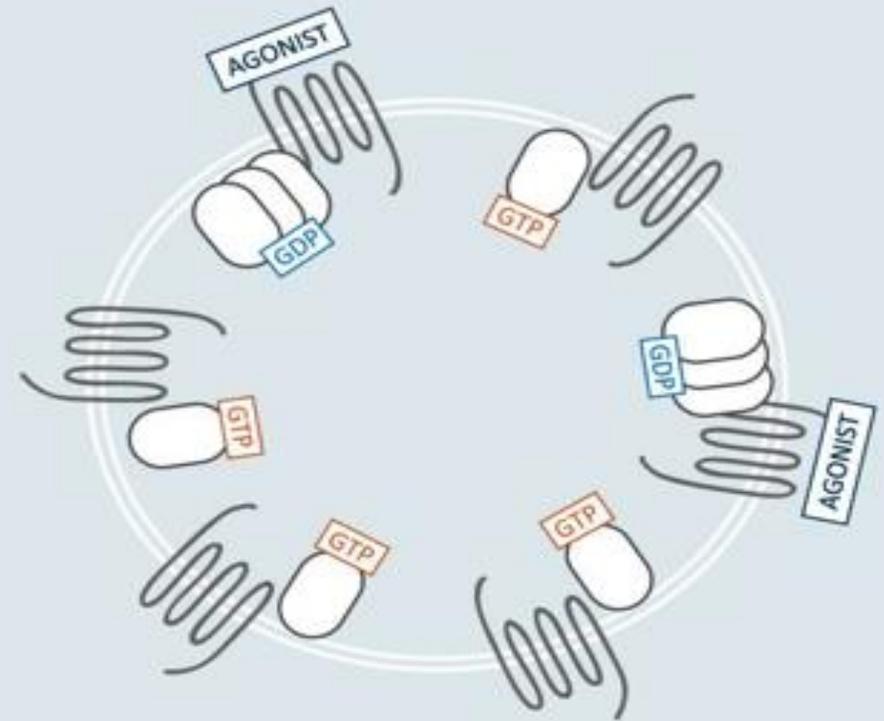
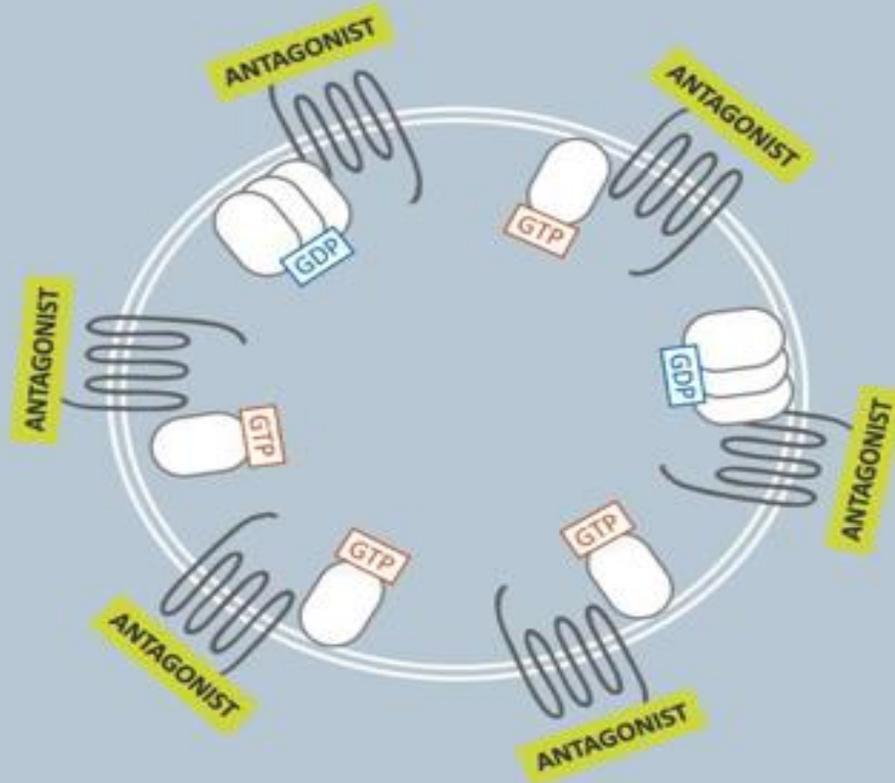


**ATU nominative** : demande d'accès au traitement auprès de l'ANSM  
Financement du produit par l'établissement hospitalier



**Essai Oclurandom** : essai clinique ouvert (critères d'inclusion à respecter)  
Randomisation Lutathera vs Sutent  
Financement du produit par le promoteur (IGR)  
Recueil dans données dans CRF

# Les antagonistes des récepteurs ont un intérêt :



**GDP** Activated state      **GTP** Resting state

# Problématiques liées à l'administration

- Radioprotection
- Contraintes administratives
- Hospitalisation/ambulatoire

## Poste Radiopharmacie :

### -Mesures de radioprotection à réception des colis :

- contact colis 1 à 2 fois le bruit de fond pour les anciens colisages (70 à 140 nSv/h) ; 400 à 450 nSv/h pour les nouveaux colisages
- contact pot plombé : 0,9 à 1,1  $\mu$ Sv/h (ancien emballage) ; 3,5 à 4  $\mu$ Sv/h (nouvel emballage)
- Contact septum : 8 à 8,5 mSv/h
- contamination septum par frottis : négligeable ; contamination col flacon par frottis : toujours (100 à 1000 fois le bruit de fond)

### -Système de préparation de l'injection par transfert à distance

- temps préparation : 2 à 5 min
- débit de dose moyenné : 20  $\mu$ Sv/h
- 0,7 à 2  $\mu$ Sv par opération aux extrémités ; négligeable corps entier et cristallin

### -Mise en place de l'injecteur :

- débit de dose au niveau de l'embase de la seringue : 160  $\mu$ Sv/h (sonde X/g ; 250  $\mu$ Sv/h (sonde  $\beta$ )
- contact piston seringue : 1,4  $\mu$ Sv/h (X:g) ; 2  $\mu$ Sv/h ( $\beta$ )
- poste de travail : BdF (70-90 nSv/h)
- Temps de transfert : 30 s ; dose reçue négligeable

## Caractéristiques du système de transfert

- Filtration stérilisante
- Transfert par pression
- Système clos (classe C)



# Mise en place de la seringue dans le pousse-seringue

- Mise en place des tubulures et purge du système
- Placement de la seringue dans la chemise de l'injecteur
- Placement de la chemise dans l'injecteur et verrouillage du système



## Début perfusion (10 min à 25 mL/h)

## Fin perfusion (25 min à 100 mL/h)

Poste A ( $\mu\text{Sv/h}$ )		Poste B ( $\mu\text{Sv/h}$ )		Poste C ( $\mu\text{Sv/h}$ )		Poste A ( $\mu\text{Sv/h}$ )		Poste B ( $\mu\text{Sv/h}$ )		Poste C ( $\mu\text{Sv/h}$ )	
Sonde X/ $\gamma$	Sonde $\beta$										
34	65-80	2,9	4-6	0,25	0,25	109	220-230	14-15	22-28	2	2,5-3,5



Poste B : 30 cm patient ; 1 m perfusion  
•Changement flacons AA  
•Gestion des nausées/vomissements

Poste A : 30 cm patient ; coté opposé perfusion  
•Prise des constantes  
•ECG

Poste C : 2,5 m patient  
•Surveillance patient

## Doses reçues en fonction des postes de travail (Corps entier)

	Poste A		Poste B		Poste C
Site	Sonde X/γ	Sonde β	Sonde X/γ	Sonde β	Sonde X/γ
Nantes	3 à 9 μSv (2 à 5 min)	7 à 18 μSv (2 à 5 min)	0,5 à 2,3 μSv (2 à 10 min selon vomissements)	0,8 à 4,1 μSv (2 à 10 min selon vomissements)	0,5 à 3,5 μSv (10 à 70 min selon vomissements)
Lyon	15,3 μSv (avec EPI)		3 μSv (avec EPI)		1 μSv (avec EPI)
Toulouse	5 à 7 μSv (avec EPI)		1 à 2 μSv (avec EPI)		1 à 2 μSv (avec EPI)

Doses cumulées sur les postes A, B, C relevées à l'aide des dosimètres opérationnels : 18 μSv (7 à 40 μSv)

Doses mensuelles relevées (dosifilm ; cumul sur 3 examens) :

- extrémités 200 μSv
- cristallin 190 μSv
- corps entier < seuil détection
- 177Lu pas de contamination air (salle injection)**
- Le port du tablier plombée (EPI) permet de diminuer les doses reçues
- L'utilisation d'un injecteur radioprotégé permet de limiter les doses reçues lors de l'injection
- Les doses reçues par les personnels sont faibles et permettent d'envisager la prise en charge d'un nombre élevé de patients

## Débits de dose émis par les patients après injection de Lutathera

Temps après injection (h)	1 m Sonde X/γ (μSv/h)	30 cm Sonde X/γ (μSv/h)
0	14-15	109 (225 sonde β)
2,5	4,5-4,7	48 (89 sonde β)
24	3,4-3,5	24,5 ( 50 sonde β)

- Le débit de dose estimé à 10h : 26 μSv/h (30 cm du patient)
- Diminution du débit de dose dans le temps : deux phases
- La phase rapide permet d'atteindre des débits de l'ordre de 25 μSv/h dès 6h et après, ce débit de dose diminue avec une pente faible

**Un traitement ambulatoire est possible**



# Administration du $^{177}\text{Lu}$ -octreotate

- **Antiémétique** (bolus Granisetron)
- Perfusion concomitante d' **ac. aminés** (Lys, Arg) 2l pour réduire la toxicité rénale (*diminution de la réabsorption tubulaire du peptide*) 1/2h avant, 4h en tout.
- Administration IV de l' **analogue SMS radiomarin** sur 30 min
- **Hydratation** sérum salé
- **Monitoring** des constantes vitales
- **Surveillance médicale** conseillée (crise carcinologique, troubles hydro-électriques...)
- Étude dosimétrique non systématique

