

**GROUPE PERMANENT D'EXPERTS EN RADIOPROTECTION
DES PROFESSIONNELS DE SANTE, DU PUBLIC ET DES PATIENTS,
POUR LES APPLICATIONS MEDICALES ET MEDICO-LEGALES
DES RAYONNEMENTS IONISANTS**

GPMED

**Extrait du compte-rendu de la réunion du 7 février 2013
Elaboration de l'avis sur le rapport du GT « Dispositifs médicaux implantables
radioactifs »**

Présents :

Président : M. Bernard AUBERT

Vice-président : M. Lodewijk VAN BLADEL

Membres du GPMED

M. Sébastien BALDUYCK

M. Bardia FARMAN

Mme Manuela FIGUEIRA

Mme Anne FLORIN

M. Pascal FOURRIER

M. Jean-Pierre GERARD

Mme Nadine GUILABERT

Mme Janet HALL

M. Thomas LEMOINE

M. Albert LISBONA

M. Jean-Luc MARANDE

M. Xavier MARCHANDISE

M. Philippe MENECHAL (membre associé)

Mme Florence MENETRIER

Mme Virginie NAEL

M. Alain NOEL

Mme Nathalie RIZZO

M. Philippe ROCHER

M. Jean SABATIER

M. Jean-Pierre SCHIRATTI

M. Simon SCHRAUB

M. Dominique SIRINELLI

M. Nicolas STRITT

M. Eric VIAL

M. Jean-Pierre VIDAL

Mme Catherine VUILLEMARD

Représentant des administrations :

M. Nicolas THEVENET (ANSM)

Représentants de l'ASN :

M. Jean-Luc GODET (DIS)

Mme Carole ROUSSE (DIS)

Mme Anne JEGOUZO (DIS)

Mme Aurélie ISAMBERT (DIS)

6- Elaboration de l'avis sur le rapport du GT « Dispositifs médicaux implantables radioactifs »

Analyse des liens d'intérêts

Le sujet des dispositifs médicaux implantables radioactifs constitue une question de sécurité des produits de santé, à laquelle s'applique les nouvelles dispositions en matière de déontologie.

Avant d'aborder ce sujet, le président du GPMED invite les experts qui ont des liens d'intérêts à le signaler. M. Bardia FARMAN indique que le CHU de Marseille participe aux recherches biomédicales utilisant les microsphères marquées à l'yttrium 90. M. FARMAN étant PSRPM dans cet établissement, ce lien ne constitue pas un conflit.

Tous les experts participant à la réunion ont établi une déclaration d'intérêts préalablement à la réunion, conformément à l'article L. 1451-1 du code de la santé publique. Leur analyse n'a pas conduit à identifier de conflit.

6.1- Présentation des recommandations formulées dans le rapport par le rapporteur

Le secrétariat technique félicite le groupe pour la qualité du travail produit. Il indique que, préalablement à la séance, l'ASN a examiné les conclusions du GT, afin d'anticiper les suites à donner pour mettre en œuvre les recommandations formulées dans le rapport. Il souligne cependant que celui-ci ne répond pas totalement à la saisine qui demandait de formuler des recommandations sur le plan de la radioprotection des travailleurs et des patients. La conclusion du GT devrait préciser si les exigences de radioprotection du code de la santé publique et du code du travail sont suffisantes ou pas, et ceci devrait être repris dans l'avis.

Le président du GPMED demande au rapporteur du groupe de travail, de présenter les recommandations. Il est à noter que le rapport avait déjà été présenté lors de la séance plénière du 26 juin du GPMED, sans qu'un avis soit approuvé, du fait de l'absence de la mise en place des nouvelles dispositions en matière de déontologie au sein du GPMED à cette époque.

Le rapporteur précise que le thème retenu par le GT portait sur les microsphères marquées à l'yttrium 90 (substitut du Lipiocis[®]), tout en élargissant la réflexion aux autres produits qui pourraient être commercialisés ultérieurement et utilisés en radiothérapie interne vectorisée sélective. Il explique que ces sources sont injectées dans les services de radiologie après cathétérisme de l'artère hépatique par un radiologue. Les microsphères sont administrées par un médecin nucléaire. L'embolie formé par les microsphères irradie la tumeur. Le coût élevé du traitement (environ 12 000 euros) en limite le développement. Le GT a recueilli des données auprès des services utilisant déjà les microsphères au moyen d'un questionnaire et a audité les principaux centres utilisateurs, les administrations et les deux fournisseurs : MDS Nordion (Thérasphère[®]) et Sirtex Medical Europe (SIRSphère[®]).

En réponse à la question de l'ASN, le rapporteur indique que le GT n'a pas formulé de remarque étant donné qu'il n'a pas identifié d'anomalie dans la gestion de la radioprotection par les utilisateurs.

Une des questions qui s'est posée au GT en termes de radioprotection portait sur les modalités de prise en charge du patient. Le rayonnement bêta de l'yttrium 90 conduit à une irradiation externe négligeable du personnel soignant. Par ailleurs, ces sources sont considérées comme scellées. De ce fait, l'utilisation des chambres « radioprotégées » équipées de cuves de décroissance pour les urines n'a pas été recommandée par le groupe de travail. Toutefois, un point important remarqué est que les microsphères ne sont pas complètement scellées, puisque de la radioactivité est retrouvée dans les urines, en particulier avec les SIRSphères[®], microsphères à base de résine.

Le rapporteur passe en revue les six recommandations émises par le GT.

Recommandation 1

Elle rappelle la nécessité pour les services de demander une autorisation de la part de l'ASN pour les utilisations en dehors du service de médecine nucléaire, et en particulier pour la recherche biomédicale la nécessité d'obtenir une autorisation spécifique.

Recommandation 2

A ce jour, toutes les microsphères sont utilisées dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale en France. Dans ce contexte, les fournisseurs organisent la formation des nouveaux services et imposent leur pratique. Quand le traitement par microsphères sera remboursé, les fournisseurs n'interviendront plus directement, c'est pourquoi l'organisation et le partage des responsabilités entre les différents professionnels intervenant dans le processus du traitement devront être formalisés dans chaque centre.

Recommandation 3

Dans le contexte futur décrit au paragraphe précédent, la forme d'expertise appropriée pour un nouveau centre devra être définie, non plus par les industriels, mais par les sociétés savantes (ex : Conseil national professionnel (CNP) de médecine nucléaire).

Recommandation 4

L'émission de rayonnements bêta par l'yttrium 90 nécessite l'utilisation d'appareils spécifiques, qui ne sont pas forcément à disposition de tous les services de médecine nucléaire.

Recommandation 5

Une étude comparative des pratiques et de la radioprotection est à demander aux organismes professionnels.
Les notices fournies par les fabricants avec les deux produits comportent des informations non concordantes.

Recommandation 6

Cette recommandation fait état d'une élimination urinaire pour les patients ayant reçu des SIRSpères® alors que l'hospitalisation en chambre « radioprotégée » n'est pas jugée nécessaire. Du fait de l'absence d'utilisation des cuves de décroissance, la limite des 10 Bq/L n'est pas applicable. C'est pourquoi, le rapporteur, après échange avec les autres membres du GT, est favorable à la suppression de la phrase sur les 10 Bq/L.

Par ailleurs, des recommandations pourraient être formulées à destination des familles par les organismes professionnels.

6.2- Commentaires de l'ASN

Le président du GPMED expose ensuite l'analyse des recommandations réalisée par l'ASN, point par point.

Recommandation 1

Cette recommandation est déjà mise en œuvre par l'ASN au travers de la mise à jour de la doctrine relative à la recherche biomédicale (nouveau formulaire pour une demande d'autorisation en médecine nucléaire mis en ligne en 2012 avec de nouvelles pièces à joindre)

Recommandation 2

Cette recommandation est partiellement mise en œuvre avec la mise à jour de la doctrine relative à la recherche biomédicale. Elle sera prise en compte entièrement dans la future décision sur

l'aménagement et la conception des services de médecine nucléaire (consultation du public et des sociétés savantes en mai 2013 sur le projet de décision, en même temps que la publication de l'avis du GPMED)

Le secrétariat technique suggère de modifier un passage du rapport en remplaçant « L'indication clinique de tels traitements est indiscutablement du ressort d'une RCP » par « La justification d'un traitement par microsphères marquées à l'yttrium 90 doit être effectuée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie, qui émet un avis pour tout dossier d'un patient atteint d'un cancer. ».

Le rapporteur accepte cette proposition, en élargissant la réflexion au-delà des microsphères (à remplacer par « de tels traitements »).

Recommandation 3

Le secrétariat technique est d'accord sur la nécessité de renforcer la formation des opérateurs.

Recommandation 4

Le dossier de demande d'autorisation doit inclure des éléments sur les moyens de mesure et de dosimétrie, y compris la surveillance de l'exposition externe, lesquels sont vérifiés lors de l'instruction.

Le rapporteur indique que les personnes les plus exposées au cours de la procédure sont les radiopharmaciens, les radiologues et les médecins nucléaires. L'utilisation de moyens de mesure appropriés est indispensable.

Recommandation 5

La révision des notices des fournisseurs relève de la compétence de l'ANSM.

Le secrétariat technique regrette que le GT n'ait pas émis des recommandations de bonnes pratiques sur la base de l'évaluation des pratiques actuelles des services mettant en œuvre ces techniques.

Le rapporteur indique que le GT n'avait pas vraiment d'exigence et que, de son point de vue, à plus long terme, les recommandations relèvent des sociétés savantes.

Recommandation 6

Le secrétariat technique s'interroge sur cette recommandation. Le respect d'une valeur limite avant rejet des effluents (10 Bq/L) est inapplicable dans la mesure où les cuves de décroissance ne sont réglementairement requises que pour les chambres « radioprotégées ». Les cuves « diagnostic » ne sont pas destinées à recueillir les effluents en provenance des sanitaires des patients injectés. Or le GT se prononce sur le fait qu'il n'y a pas nécessité d'avoir recours à des chambres « radioprotégées ». Le secrétariat technique note que le rapport souligne que l'utilisation de microsphères SIRSphères® conduit à une élimination urinaire non négligeable. Elle regrette qu'il n'y ait pas eu une caractérisation plus précise de ces rejets permettant de justifier la recommandation de non recours à des chambres « radioprotégées » afin de faciliter le recueil des urines.

Le rapporteur indique que les rejets sont très inférieurs à ceux observés pour une scintigraphie osseuse au technétium 99m, l'examen le plus courant en médecine nucléaire (cf. valeurs p. 24 du rapport). En vue de la publication du rapport, le président indique qu'un élément de comparaison sera à ajouter, parce que les valeurs absolues ne sont pas parlantes pour le public.

S'agissant de la recommandation portant sur des informations à donner au patient à sa sortie pour limiter les risques de contamination, elle est *a priori* couverte par l'arrêté du 21 janvier 2004. Le rapporteur indique qu'il n'y a pas de recommandations supplémentaires pour ce type de patients.

6.3- Discussion par les membres du GPMED sur la base du projet d'avis

Le président du GPMED lit le projet de texte transmis aux membres du GPMED préalablement à la séance et recueille les modifications proposées par les experts.

Le projet d'avis discuté en séance est annexé à ce compte-rendu [Annexe 7]

1^{er} paragraphe

Un expert se demande si l'utilisation dont il est question se limite à la thérapie. Le président du GPMED signale que la saisine ne limite pas à la thérapie.

2^e paragraphe

Le caractère scellé des sources a fait l'objet d'une discussion au sein du groupe. Un membre du GPMED s'interroge pour savoir si les médecins nucléaires sont habilités à utiliser des sources scellées. Le rapporteur indique que les microsphères ont un statut de sources scellées reconnu au niveau européen (d'abord en Grande-Bretagne puis en Allemagne) et qu'en Europe, elles sont utilisées dans les services de médecine nucléaire. Le président du GPMED donne une définition des sources scellées. Plusieurs experts donnent des arguments en faveur des sources non scellées :

- ces produits nécessitent l'utilisation d'une enceinte blindée pour leur préparation, équipement qui n'existe pas dans les services de radiologie.
- le caractère scellé est revendiqué à l'échelle de la microsphère et on peut s'interroger sur les modalités de vérification du caractère scellé sur des particules si petites.

Un expert indique qu'une définition opérationnelle doit trouver un fondement dans un contexte juridique. Le secrétariat technique indique que ce point, qui a plusieurs fois fait l'objet de discussion, pourrait faire l'objet d'une observation qui sera portée à la connaissance de l'ANSM.

Un expert souhaite savoir qui a déterminé en France que ces sources sont scellées. Le représentant de l'ANSM expose que la réglementation sur les dispositifs médicaux ne fait pas de distinction en fonction du caractère scellé ou non des sources. L'ANSM n'a pas été sollicitée au moment de la mise sur le marché de ces produits pour se prononcer à ce sujet. Il propose que la question qui va être posée par l'ASN à l'ANSM sur les notices soit complétée par une question sur la justification du caractère scellé des sources.

Le président du GPMED indique qu'en tout état de cause, l'objectif est que le produit soit manipulé comme un médicament radiopharmaceutique d'un point de vue de la radioprotection. Cet objectif doit se traduire dans l'avis de façon pratique et efficace.

Un débat s'ensuit sur la façon de faire ressortir dans l'avis l'idée que le GT et les experts se sont penchés sur cette question sans trancher, mais le fait que cette pratique relève des services de médecine nucléaire n'est pas discutable. Le secrétariat technique indique qu'elle ne souhaite pas prendre partie dans ce qui pourrait être un « conflit de territoire » et met en garde les experts sur la rédaction d'un avis qui prendrait position. Le paragraphe suivant de l'avis comporte une formulation appropriée.

3^e paragraphe

Ce paragraphe factuel n'appelle pas de commentaire.

4^e paragraphe

Le secrétariat technique propose d'ajouter une phrase à caractère général répondant à la question de l'ASN sur les recommandations de radioprotection. Sur la radioprotection des travailleurs, les moyens de mesure et la formation répondent en partie et sur la radioprotection des patients, les chambres « radioprotégées » sont évoquées.

5e paragraphe, 1^{er} tiret

Un expert s'interroge sur l'utilisation restreinte à la recherche biomédicale en France, alors que le produit répond aux exigences de mise sur le marché par le marquage CE. Le représentant de l'ANSM rappelle que les dispositifs médicaux peuvent faire l'objet de recherche biomédicale dans trois situations : avant le marquage CE pour apporter la preuve de leur efficacité, après le marquage CE pour étendre leurs indications ou pour obtenir le remboursement. Les microsphères marquées à l'yttrium 90 se trouvent dans cette dernière situation : la HAS estime que la preuve de leur efficacité est insuffisante pour accepter leur remboursement. C'est pourquoi, tous les traitements administrés à ce jour en France ont été pris en charge financièrement par les fabricants dans le cadre de protocoles de recherche biomédicale. Leur marché potentiel est celui de toutes les métastases hépatiques.

5e paragraphe, 2e tiret

Un expert propose d'élargir les conclusions au delà du cas spécifique des microsphères, pour que l'avis s'applique à d'autres traitements. Le secrétariat technique approuve en attirant l'attention sur le risque d'une généralisation excessive, car certains points seront à examiner au cas par cas : l'élimination urinaire avec les SIRSphères[®] est faible, mais d'autres radionucléides pourraient être éliminés de façon plus importante et nécessiter des recommandations.

5e paragraphe, 3e tiret

Le secrétariat technique pose la question de la personne qui doit fournir des indications sur les conditions de mesure : est-ce au promoteur de fournir l'information à l'ANSM dans le cadre de la recherche biomédicale ou aux utilisateurs de fournir l'information à l'ASN ? Le rapporteur indique qu'il faut se placer dans la perspective où les produits seront remboursés. Un membre du GPMED indique que le promoteur ne peut pas recommander l'utilisation d'un type de détecteur spécifique. Cependant, à titre de comparaison, il est indiqué que le promoteur des essais avec l'Alpharadin[®] a pris en charge le coût d'achat des détecteurs spécifiques. Le président du GPMED rappelle qu'il appartient à la PCR de valider l'utilisation des appareils appropriés.

Un expert indique que la formulation de la recommandation n°4 du rapport semble plus claire que celle de l'avis. Le secrétariat technique demande que la recommandation ne soit pas uniquement un rappel de la réglementation et propose une formulation qui sera plus opérationnelle pour les divisions territoriales de l'ASN, du type : « il n'y a pas lieu d'ajouter des dispositions par rapport au code du travail, mais il est important de s'assurer que les moyens de mesure adaptés sont disponibles ».

5e paragraphe, 4e tiret

Concernant la formation des professionnels, le rapporteur informe que les fournisseurs estiment que la réalisation de 10 actes permet de garantir un niveau de formation suffisant des professionnels. Il propose que les organismes professionnels (CNP de médecine nucléaire) organisent ensuite la formation à la demande de l'ASN. Le secrétariat technique signale que cette formation pourrait rentrer dans le développement professionnel continu et que l'ASN ne souhaite pas intervenir dans l'organisation de cette formation. Le président du GPMED indique que l'objectif principal de la formation est la bonne réalisation de l'acte de radiologie interventionnelle, qui conditionne le reste. Un membre du GPMED rappelle le principe qu'une formation ne permet pas d'acquérir de l'expérience, mais seulement un état de connaissance permettant de pratiquer. Le secrétariat technique indique que cette formation étant pratique, elle doit permettre d'acquérir un savoir-faire.

5e paragraphe, 5e tiret

Le secrétariat technique attire l'attention sur la formulation initiale restreinte aux microsphères et la modification trop générale proposée. Le représentant de l'ANSM expose que l'ANSM n'est pas en mesure d'étudier les notices de tous les dispositifs émetteurs de rayonnements ionisants. Le

secrétariat technique propose de limiter la demande à l'ANSM, d'une part, aux nouveaux produits mis sur le marché et, d'autre part, aux 2 types de microsphères.

Le représentant de l'ANSM explique également que les mentions du type « Les lois locales doivent être respectées » qui figurent dans les notices sont liées à l'impossibilité pour les fabricants de décliner la réglementation de tous les pays dans lesquels sont distribués les produits. Le président du GPMED relève que les règles de radioprotection sont les mêmes dans tous les pays.

5e paragraphe, 6e tiret

Le secrétariat technique rappelle que l'avis doit être explicite quant au rejet des effluents. Il a bien été noté que le GT ne formule pas de recommandations vis-à-vis des rejets occasionnés par les microsphères, mais la question pourrait se poser dans le futur pour d'autres radionucléides en dehors du service de médecine nucléaire.

Un expert demande si les déchets solides ne sont pas également à prendre en compte. Le rapporteur rappelle qu'il faut considérer la situation en aval du traitement et qu'il n'y a donc plus que les effluents à prendre en compte.

Un membre du GPMED estime que l'information des services recevant des patients ayant reçu des radionucléides est insuffisante dans les faits. Le service d'hépatologie est l'exemple type d'un service qui n'est pas habitué aux risques liés aux rayonnements ionisants. Le vice-président du GPMED renchérit en étendant au problème de la traçabilité des traitements reçus par les patients. Le président du GPMED rappelle que la réglementation comporte déjà des exigences vis-à-vis des patients quittant un service de médecine nucléaire.

Un membre du GPMED informe que l'INRS a publié une fiche avec des recommandations pour la prise en charge des patients ayant reçu des radionucléides¹.

6.4- Report de l'approbation de l'avis

L'avis n'ayant pas été finalisé en cours de séance, une nouvelle version sera transmise aux experts par messagerie, sur la base de laquelle, ils pourront encore formuler des suggestions.

L'avis sera soumis à approbation lors de la prochaine séance.

¹ Fiche référencée ED 4242 « Médecine nucléaire : Prise en charge des patients sortant de médecine nucléaire » Mars 2006

<http://www.inrs.fr/accueil/produits/mediatheque/doc/publications.html?refINRS=ED%204242>