

**Rapport du groupe de travail sur la  
réévaluation des recommandations sur les  
conditions d'utilisation du lutétium 177 en  
médecine nucléaire**

## ABREVIATIONS UTILISEES

AFPPE	Association Française des Personnels Paramédicaux d'Electroradiologie
AFTMN	Association Française des Techniciens en Médecine Nucléaire
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ex AFSSAPS)
ASN	Autorité de Sûreté Nucléaire
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BSS	Basic Safety Standards (publiées par l'AIEA)
DED	Débit d'équivalent de Dose
EMA	European Medicine Agency
EPC	Equipement de protection collective
EPI	Equipement de protection individuelle
GP MED	Groupe Permanent d'Experts pour la radioprotection dans les applications médicales et médico-légales des rayonnements ionisants
GRPR	Gastrin Releasing Peptide Receptor
GT	Groupe de Travail
HERCA	Heads of European Radiological Protection Competent Authorities
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
LE	Limite d'Exemption (valeur réglementaire utilisée en Suisse pour la gestion des déchets et effluents)
MERM	Manipulateur d'Electro-Radiologie Médicale
MN	Médecine Nucléaire
MRP	Médicament RadioPharmaceutique
OFSP	Office Fédéral de la Santé Publique (Suisse)
ORaP	Ordonnance sur la RadioProtection de 1994 (Suisse)
PRRT	Peptid Receptor RadioTherapy
PSA	Prostate Specific Antigen (marqueur des tumeurs prostatiques)
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
REX	Retour d'EXpérience
RIV	Radiothérapie Interne Vectorisée
SFMN	Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire
SNRPH	Syndicat National des RadioPHarmaciens
SoFRa	Société Française de Radiopharmacie
STEP	STation d'EPuration des eaux usées
SWOG	Soutwest Oncology Group
TEMP	Tomographie par Emission Mono-Photonique
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TNE GEP	Tumeur Neuro-Endocrine Gastro-Entéro-Pancréatique

## TABLE DES MATIERES

<b>I. <u>SYNTHESE DU RAPPORT</u></b>	<b>5</b>
<b>II. <u>PRESENTATION DE LA SAISINE</u></b>	<b>7</b>
<b>III. <u>LE GROUPE DE TRAVAIL</u></b>	<b>7</b>
1. COMPOSITION	7
2. DATES DES REUNIONS	7
3. METHODOLOGIE DU GROUPE DE TRAVAIL	7
<b>IV. <u>RAPPEL DES GENERALITES SUR LE LUTETIUM 177</u></b>	<b>8</b>
1. LES LANTHANIDES	8
A. LE LUTETIUM PARMIS LES LANTHANIDES	8
B. LE CYCLE DES LANTHANIDES	8
C. LE METABOLISME DES LANTHANIDES	8
D. UTILISATIONS DES LANTHANIDES EN MEDECINE	9
2. LE LUTETIUM 177	9
A. METHODES DE PRODUCTION DU LU-177	9
B. LES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES LUTETIUMS	10
<b>V. <u>INDICATIONS ET PERSPECTIVES CLINIQUES</u></b>	<b>10</b>
1. LES TUMEURS NEUROENDOCRINES GASTRO-ENTERO-PANCREATIQUES	10
A. ESSAIS CLINIQUES IMPLIQUANT DU LU-177	10
B. LES TRAITEMENTS PAR LUTATHERA®	11
2. LES METASTASES DE CARCINOME PROSTATIQUE	11
A. RESULTATS AVEC LE LU-177-PSMA	11
B. BOMBESINE ET LU-177	12
3. AUTRES APPLICATIONS POTENTIELLES	12
A. APPLICATIONS AVEC LE LU-177-BIPHOSPHONATE	12
B. AUTRES ESSAIS DE RADIO-IMMUNOTHERAPIES	12
C. INJECTIONS IN SITU	12
D. AUTRES APPLICATIONS	12
4. CONCLUSIONS	13
<b>VI. <u>CONSIDERATIONS DE RADIOPROTECTION A PRENDRE EN COMPTE LORS DE L'UTILISATION DE NOUVEAUX MRP</u></b>	<b>13</b>
1. ACTIVITE INJECTEE AU PATIENT	13
2. EXPOSITION DES TRAVAILLEURS	13
A. PREPARATION DU MRP	13
B. ADMINISTRATION DU MRP	14
C. SURVEILLANCE ET SOINS DU PATIENT POST-TRAITEMENT	14
D. GESTION DES DECHETS ET DES EFFLUENTS	15
3. EXPOSITION DE LA POPULATION	15
A. ENTOURAGE DU PATIENT	15
B. POPULATION GENERALE	15
4. GESTION DES DECHETS ET DES EFFLUENTS	15

A. DISPOSITIONS REGLEMENTAIRES EN VIGUEUR	15
B. CALCULS AVEC L'OUTIL CIDRRE	17
C. PRESENCE DE CONTAMINANTS DANS LES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES	17

## **VII. GESTION DES PATIENTS ET PRATIQUES DE RADIOPROTECTION POUR L'UTILISATION DU LU-177 AU NIVEAU INTERNATIONAL**

---

<b>1. UTILISATION DU LU-177 EN SUISSE</b>	<b>18</b>
A. PRODUITS DISPONIBLES	18
B. EVOLUTION DU NOMBRE DE TRAITEMENTS	18
C. GESTION DES SUBSTANCES ET DECHETS RADIOACTIFS EN SUISSE	19
D. HOSPITALISATION DES PATIENTS	21
E. RESUME	22
<b>2. UTILISATION DU LU-177 EN BELGIQUE</b>	<b>22</b>

## **VIII. GESTION DES PATIENTS ET PRATIQUES DE RADIOPROTECTION POUR L'UTILISATION DU LU-177 EN FRANCE**

---

<b>1. MODALITES DE TRAITEMENT PAR LUTATHERA®</b>	<b>23</b>
A. POSOLOGIE	23
B. PROTECTION RENALE	23
C. NIVEAUX D'EXPOSITION DU PERSONNEL A L'ETAPE DE PREPARATION	23
<b>2. DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION</b>	<b>24</b>
A. METHODES DECRITES PAR LE FOURNISSEUR	24
B. DISPOSITIFS UTILISES PAR LES SERVICES	25
C. NIVEAUX D'EXPOSITION DU PERSONNEL A L'ETAPE D'ADMINISTRATION	26
D. CONCLUSIONS SUR LES DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION	26
<b>3. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS</b>	<b>26</b>
A. MODALITES D'HOSPITALISATION	26
B. NIVEAUX D'EXPOSITION DU PERSONNEL AU COURS DE L'HOSPITALISATION POST-TRAITEMENT	27
<b>4. CONCLUSIONS SUR L'EXPOSITION DES TRAVAILLEURS</b>	<b>27</b>
<b>5. GESTION DES DECHETS ET DES EFFLUENTS</b>	<b>27</b>
A. IMPACT DES REJETS D'EFFLUENTS GENERES PAR L'UTILISATION DU LUTATHERA®	27
B. REJETS DE LUTETIUM 177M	30
C. RECOMMANDATIONS SUR LA GESTION DES EFFLUENTS	31
D. GESTION DES DECHETS SOLIDES LIES A L'UTILISATION DU LU-177	31
<b>6. INFORMATION DU PATIENT</b>	<b>32</b>

## **IX. RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL**

---

## **REFERENCES**

---

[3837](#)

## **ANNEXE : LETTRE DE SAISINE DU GROUPE DE TRAVAIL**

---

## I. SYNTHÈSE DU RAPPORT

En juillet 2016, l'ASN a saisi le groupe permanent d'experts en radioprotection pour les applications médicales et médico-légales des rayonnements ionisants afin que ce groupe émette des recommandations sur les conditions d'utilisation du lutétium 177 en médecine nucléaire, en vue de :

- réévaluer les enjeux de protection des travailleurs, du public et de l'environnement liés à l'utilisation du lutétium 177,
- proposer des recommandations de prise en charge des patients et de gestion des déchets et des effluents.

A cet effet un groupe de travail (GT) a été constitué.

Au cours des différentes auditions menées dans le cadre de ses travaux, le GT a constaté que l'utilisation du Lu-177 à des fins thérapeutiques nécessitait de préciser les conditions d'hospitalisation du patient ainsi que celle relatives à la gestion des déchets et effluents radioactifs. Le travail du GT l'a également conduit à élargir ses réflexions au cadre plus large de l'utilisation de nouveaux radiopharmaceutiques.

Le GT est amené à émettre les 11 recommandations suivantes<sup>1</sup>:

**R 1 : Utiliser un dispositif de cuves de stockage pour recueillir les urines éliminées suite à traitement par Lutathera®.** Ce dispositif doit permettre de collecter au moins 80 % de l'activité administrée de Lu-177.

**R 2 : Fixer le critère de débit d'équivalent de dose ambiant retenu pour autoriser la sortie d'un patient hospitalisé à 20 µSv/h à 1 m.**

**R 3 : Adapter l'information écrite délivrée au patient traité par RIV aux enjeux de radioprotection.** Dans le cas du Lutathera®, le GT recommande que ces restrictions s'appliquent durant les 24 h suivant la sortie du patient.

**R 4 : Mettre à disposition des utilisateurs de Lutathera® plusieurs conditionnements d'activités différentes.**

**R 5 : Demander au fournisseur d'un nouveau MRP de préconiser les modalités d'injection.** En l'absence de cette préconisation les sociétés scientifiques concernées doivent analyser le REX national et international afin d'harmoniser ces modalités.

**R 6 : Proposer au plus vite une solution d'acides aminés adaptée à la protection rénale, sans les inconvénients émétiques actuels.**

**R 7 : Faire précéder toute nouvelle technique de RIV d'une formation en radioprotection,** adaptée à tous les personnels concernés et aux tâches à réaliser, et qu'elle soit effectuée, si nécessaire, avec la participation du fournisseur.

**R 8 : Gérer les déchets de radionucléides présentant des impuretés de période supérieure à 100 jours selon les mêmes critères que ceux de période inférieure à 100 jours** (stockage pendant au

---

<sup>1</sup> L'ordre de ces recommandations ne préjuge pas de leur importance.

moins 10 périodes et élimination lorsque la mesure du débit d'équivalent de dose ambiant au contact des déchets est inférieure à 2 fois le bruit de fond).

En cas de présence d'un risque biologique associé, la gestion des déchets doit s'effectuer sur la base de la période du Lu-177.

**R 9 : Inciter les fournisseurs à proposer aux utilisateurs un produit prêt à l'emploi marqué avec du Lu-177 présentant le plus faible taux d'impuretés possible.**

**R 10 : Réviser la réglementation notamment en ce qui concerne la libération des déchets de médecine nucléaire, les valeurs limites d'activité volumique des effluents en sortie de cuve, ainsi que la compléter vis à vis des critères d'hospitalisation et de débit de dose autorisant la sortie des patients.**

**R 11 : Initier une réflexion sur la radioprotection dès que l'utilisation d'un nouveau concept de MRP est prévue, surtout à des fins de thérapie.**

## II. PRESENTATION DE LA SAISINE

Dans sa lettre de saisine du 21 juillet 2016, référence CODEP-DIS-2016-029676 (annexe 1), concernant les conditions d'utilisation du lutétium 177 en médecine nucléaire, le Directeur général adjoint de l'ASN demande au Président du groupe permanent en radioprotection pour les applications médicales des rayonnements ionisants (GPMED), après consultation des différentes parties prenantes (médecins nucléaires utilisateurs, ANSM, promoteurs de recherche, industriels fournisseurs...), que le groupe :

- réévalue les enjeux de protection des travailleurs, du public et de l'environnement liés à l'utilisation du lutétium 177,
- propose des recommandations de prise en charge des patients et de gestion des déchets et des effluents.

Cette saisine fait suite à l'utilisation en constant développement du lutétium 177. Aussi le nombre de patients susceptibles de bénéficier de ce type de traitement pourrait significativement augmenter dans les années.

L'objectif du GT a été de répondre à la demande de la saisine tout en essayant de généraliser ses recommandations afin de les étendre à de futures applications et/ou à d'autres radionucléides. Pour cela, le GT s'est plus particulièrement interrogé sur les conditions d'administration du radiopharmaceutique, d'hospitalisation du patient et la gestion des effluents et des déchets.

## III. LE GROUPE DE TRAVAIL

### 1. Composition

Un groupe de travail (GT Lu-177) composé de membres du GPMED a été constitué sur la base du volontariat et de la non implication de l'expert dans l'utilisation du lutétium 177. David CELIER (IRSN), Nadège FAYARD (ASN-DIS) et Thierry KIFFEL (ASN-DIS) ont été invités.

Président	Bernard AUBERT (Président GPMED)
Secrétariat technique	Claire LETZELTER (ASN-DIS)
Membres (GPMED)	Sébastien BALDUYCK Xavier MARCHANDISE Florence MENETRIER Alain NOEL Nicolas STRITT (Vice-Président)
Membres invités	David CELIER (IRSN) Nadège FAYARD (ASN-DIS) Thierry KIFFEL (ASN-DIS)

Aucun conflit d'intérêt n'a été identifié par rapport à la mission confiée par l'ASN.

### 2. Dates des réunions

Le GT Lu-177 a débuté ses travaux en octobre 2016 et s'est réuni à 6 reprises :

- 04 octobre 2016
- 28 novembre 2016
- 13 décembre 2016
- 17 janvier 2017
- 27 février 2017
- 13 mars 2017

Le rapport du GT Lu-177 est présenté lors de la réunion du GPMED du 12 mai 2017.

### 3. Méthodologie du groupe de travail

La consultation des professionnels et des fournisseurs a été réalisée au moyen d'auditions. Celles-ci ont concerné :

- Les établissements utilisateurs du lutétium 177 via leurs médecins, PCR, radiopharmaciens et/ou physiciens médicaux (Hôpital Beaujon, Institut Gustave Roussy, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopôle, Hôpital de La Timone, CHU Grenoble Alpes),
- Les sociétés savantes et associations professionnelles : SFMN, SFPM, AFTMN, AFPPE, SoFRA
- Le représentant suisse de l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP),
- Le représentant belge de l'Agence Fédérale de Contrôle Nucléaire (AFCN) nous a informé par écrit et par l'envoi d'un document sur la situation en Belgique,
- Les représentants de la société Advanced Accelerator Applications (AAA), fournisseur du Lutathera®.

Suite à des informations obtenues début mars, le représentant de la société IASON, fournisseur de l'Endolucin Beta®, a répondu par écrit aux questions des membres du GT.

#### **IV. RAPPEL DES GENERALITES SUR LE LUTETIUM 177**

##### **1. Les lanthanides**

###### **a. Le lutétium parmi les lanthanides**

Le lutétium (ex-lutécium, ex-cassiopeium) de symbole Lu est un élément de numéro atomique 71. Il se situe dans la 3ème colonne du tableau de Mendeleïev, sur une ligne hors tableau caractérisée par le remplissage de la couche 4f et correspondant aux lanthanides dont il est le dernier. La couche 4f étant profonde par rapport aux couches 5 et 6, les lanthanides sont chimiquement très voisins.

A partir du minéral d'ytterbine identifié par JC. de Marignac, le lutétium a été isolé assez tard en 1907, quasi-simultanément en France par G. Urbain, en Allemagne par C. von Esbach et aux USA par C. James.

Par un phénomène de contraction de l'atome lié à la diminution progressive de son rayon au fur et à mesure du remplissage de la couche relativement profonde 4f, le lutétium se trouve être le plus lourd mais le plus petit (et le plus rare) des lanthanides, toujours fortement électropositif, avec une masse atomique de 175 (97 % de Lu-175 et 3 % de Lu-176).

Le lutétium fait partie des terres dites rares (paradoxalement plus abondantes que bien d'autres éléments dans l'écorce terrestre, mais moins solubles). Sa physico-chimie est pauvre, identique à celle du lanthane. Cependant, il se dissout en milieu faiblement acide, formant des solutions à cations trivalents et, comme pour les autres lanthanides, c'est cet état qui est le plus stable.

###### **b. Le cycle des lanthanides**

Les lanthanides sont rejetés dans l'environnement, notamment par les industries pétrolières (où ils sont utilisés comme catalyseurs pour déshydrogénation et polymérisation). Ils sont également utilisés comme dopants en électronique et rejetés dans l'environnement avec certains équipements électroniques (piles, écrans plats en particulier). Ces métaux s'accumulent graduellement dans le sol et les effluents, tendant finalement à augmenter leurs concentrations dans les sols, chez les animaux et chez l'homme.

###### **c. Le métabolisme des lanthanides**

Comme celui des 14 lanthanides qui le précèdent, le métabolisme du lutétium est pauvre en raison de leur très faible solubilité. Toutefois, *Methylophilum fumariolicum*, une bactérie isolée au volcan Solfatara (entrée mythique des Enfers), l'utilise pour son propre métabolisme, avec le méthane comme source d'énergie.

Chez l'homme, un lanthanide inhalé peut provoquer des embolies pulmonaires, surtout lors d'expositions prolongées (mines). Mais l'absorption digestive est très faible et, concernant cette voie d'exposition, il n'existe pratiquement pas de données sur la toxicité chez l'homme. Lorsqu'ils passent dans la circulation, les lanthanides s'accumulent dans le foie.



#### d. Utilisations des lanthanides en médecine

En médecine, parmi les lanthanides, le gadolinium stable (4f7) est communément utilisé en IRM à dose significative avec une accumulation cérébrale potentielle et discutée ; son rôle a été établi dans la fibrose néphrogénique systémique.

Par ailleurs, les radioéléments samarium 153 (4f6) et erbium 169 (4f12) sont des émetteurs  $\beta^-$  depuis longtemps utilisés en radiothérapie interne pour les synoviorthèses, le dysprosium 165 (4f10) ayant été proposé plus récemment. Plusieurs radio-isotopes du terbium (4f9) ont des applications potentielles thérapeutiques et font actuellement l'objet de programme de recherche. On peut citer parmi eux le Tb-149 (alphathérapie), le Tb-152 (diagnostic TEP), le Tb-155 (diagnostic TEMP) et le Tb-161 (diagnostic TEMP et thérapie) (Lehenberger, et al., 2011; Müller, et al., 2014; Beyer, et al., 2004).

Le carbonate de lanthane (Fosrenol®) contenant 1 g de lanthane absorbé au cours d'un repas inhibe l'absorption des phosphates contenus dans les aliments en se chélatant avec eux. Il est utilisé pour contrôler l'hyperphosphatémie des insuffisants rénaux en dialyse. Le lanthane reste alors très peu absorbé et à la différence du carbonate de calcium il entraîne très peu d'hypercalcémies.

### 2. Le lutétium 177

Parmi les nombreux radio-isotopes du lutétium, le Lu-177 présente un intérêt médical détaillé dans le chapitre suivant.

Le lutétium 177 (Lu-177) se désintègre en hafnium 177 (Hf-177 stable) avec une demi-vie de 6,7 jours en émettant majoritairement des rayonnements  $\beta^-$  d'une énergie maximale de 0,498 MeV et des rayonnements  $\gamma$  de 0,208 MeV (11,0 %) et 0,113 MeV (6,4 %).

Le lutétium 177, émetteur à la fois  $\gamma$  et  $\beta^-$  est un bon candidat pour des applications théranostiques. Cette double utilisation diagnostique et thérapeutique permet dans le même temps de voir les lésions par scintigraphie et de les traiter par radiothérapie métabolique.

#### a. Méthodes de production du Lu-177

Deux modes de production du Lu-177 sont disponibles à ce jour :

- Une production directe, par activation neutronique du Lu-176 naturel, selon la réaction  $\text{Lu-176} (n, \gamma) \text{Lu-177}$ . Le Lu-177 produit est associé à la production de l'isomère métastable Lu-177m (méthode utilisée par IDB/AAA ; (Pillai, et al., 2003)), mais aussi à d'autres impuretés comme le Eu-152, Eu-154, Hf-178 et Sc-46. La concentration en Lu-177m est de l'ordre de  $10^{-2}$  % de celle du Lu-177 à la date de production. Vu le rapport de 24 entre les périodes des deux radioéléments, le taux d'impureté augmente au fur et à mesure de la décroissance physique ; il reste actuellement inférieur à 0,2 % à la date de péremption (72 heures) mais pose le problème de la gestion des déchets contaminés par un radionucléide de plus de 100 jours de période (cf. § VI.4). Cette méthode est utilisée par IDB pour la production du LuMark® (chlorure de lutétium 177).
- Une alternative est la production indirecte, selon la réaction  $\text{Yb-176} (n, \gamma) \text{Yb-177} \rightarrow \beta^- + \text{Lu-177}$ , suivie d'une séparation radiochimique actuellement complexe des Yb-176 initial et Lu-177 produit. La concentration des impuretés est dans ce cas inférieure à  $10^{-5}$  % de celle du Lu-177 à la date de production. Le rendement de cette méthode de production est cependant plus faible que celui obtenu par la méthode directe. Cette méthode est utilisée par ITG pour la production de l'Endolucin Beta® (chlorure de lutétium 177).

Les deux méthodes sont discutées dans l'article publié en 2015 par A. Dash (Dash, et al., 2015). La seconde est plus complexe et plus coûteuse. Comme le résume l'article, les deux voies sont ouvertes et leur avenir dépendra du développement du Lu-177 et des progrès technologiques de sa production.

## **b. Les médicaments radiopharmaceutiques lutétiés**

A l'heure actuelle, deux MRP renfermant du Lu-177 sont disponibles:

- le Lutathera<sup>®</sup>, fourni par la société Advanced Accelerator Applications (AAA), est une solution de [Lu-177]-DOTA0-Tyr3-Octréotate ou DOTATATE-Lu-177. La société AAA a racheté en 2015 la société IDB, qui produit le LuMark<sup>®</sup>, utilisé pour la synthèse du Lutathera<sup>®</sup>. La demande d'AMM pour le Lutathera<sup>®</sup> est en cours d'instruction au niveau de l'EMA. Dans l'attente, le produit est utilisable en France dans le cadre d'essais cliniques ou sous ATU pour des applications thérapeutiques.
- l'Endolucin Beta<sup>®</sup>, fourni par la société ITG, est commercialisé pour réaliser des marquages de différents vecteurs directement dans les radiopharmacies des services de médecine nucléaire. L'AMM de ce produit est limitée à une utilisation diagnostique à ce jour, mais pourrait prochainement être étendue, notamment au travers d'ATU dans un premier temps, aux applications thérapeutiques. Certains établissements en Europe, comme l'hôpital de Bâle, ont choisi d'utiliser l'Endolucin Beta<sup>®</sup> pour produire du DOTATATE-Lu-177 en préparation magistrale à des fins thérapeutiques. La société IASON a déposé un dossier auprès de l'ASN pour être autorisé à distribuer l'Endolucin Beta<sup>®</sup> sur le territoire.

## **V. INDICATIONS ET PERSPECTIVES CLINIQUES**

Les domaines cliniques actuellement les plus développés autour du lutétium 177 concernent d'abord les tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen (anciennes tumeurs carcinoïdes) surexprimant des récepteurs de la somatostatine.

Les lésions secondaires de prostate exprimant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) représentent un champ d'application potentiellement considérable. De nombreux autres développements sont prometteurs.

### **1. Les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques**

Les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE GEP), sont des tumeurs rares aux manifestations diverses, à croissance lente, vascularisées, souvent héréditaires, volontiers métastatiques, généralement bien différenciées et caractérisées par leurs sécrétions hormonales et l'expression de récepteurs de peptides, comme la somatostatine (SST). Ces caractéristiques ouvrent la voie, non seulement aux traitements médicaux classiques mais aussi à une radiothérapie interne vectorisée utilisant ces récepteurs pour cibler les cellules tumorales (PRRT).

Différents peptides synthétiques ont été développés à partir de l'octréotide, analogue de la somatostatine. Le Tyr3-octreotide (TOC), le Tyr3-octreotate (TATE) et le 1NaI3-octreotide (NOC) présentent des affinités différentes aux cinq familles de récepteurs à la SST. Ces peptides sont complexés au DOTA (acide tetracarboxylique) afin de permettre leur marquage par un radionucléide (In-111, Ga-68, Y-90 ou Lu-177).

L'évaluation des lésions, préalable à la mise en place d'un traitement de TNE-GEP, s'appuie aujourd'hui sur une scintigraphie à l'In-111-octreotide (Octreoscan<sup>®</sup>). Au-delà du traitement des symptômes, la réduction de la masse tumorale peut faire alors appel à la chirurgie ou à la chimio-embolisation pour une lésion localisée, à la chimiothérapie classique ou ciblée (évérolimus, sunitinib<sup>2</sup>) ou à la radiothérapie interne vectorisée, comme le traitement par Lutathera<sup>®</sup>.

#### **a. Essais cliniques impliquant du Lu-177**

En 2015, une méta-analyse (Kim, et al., 2015) des résultats obtenus au cours de 6 essais montrait un taux moyen de contrôle de l'affection de 81 % selon les critères RECIST et de 82 % selon les critères SWOG.

---

<sup>2</sup> L'évérolimus (Afinitor<sup>®</sup>) et le sunitinib (Sutent<sup>™</sup>) sont des inhibiteurs de protéines kinases utilisés comme agents antinéoplasiques.

L'étude de phase 3 NETTER-1 compare le traitement par Lutathera® à une double dose d'octréotide froid dans les tumeurs dites de l'intestin moyen, inopérables mais surexprimant les récepteurs de somatostatine et souvent rebelles au seul octréotide froid. Elle montrait une réduction statistiquement et cliniquement significative du risque de progression de la maladie sous Lutathera® (Strosberg, et al., 2017).

L'association Y-90-DOTATOC + Lu-177-DOTATOC appliquée chez 6 patients présentant un gastrinome métastatique a été présentée avec des résultats favorables, voisins de ceux du traceur yttré mais sur un faible nombre de sujets (Dumont, et al., 2014).

L'essai OCLURANDOM de phase 2 est un essai multicentrique en cours comparant le Lutathera® au sunitinib dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas bien différenciées métastatiques inopérables positives en Octreoscan®, progressives après une 1ère ligne de traitement.

Dans le domaine voisin des tumeurs carcinoïdes pulmonaires une étude chez 114 patients ayant comparé rétrospectivement efficacité et tolérance des 3 protocoles 90Y-DOTATOC, Lu-177-DOTATATE et Y-90-DOTATOC+Lu-177-DOTATATE, conclut à l'avantage du Lu-177-DOTATATE (Mariniello, et al., 2016).

Un essai multicentrique dit COMPETE de phase 3 est en cours pour tester le Lu-177-DOTANOC en comparaison à l'évérolimus chez 250 patients présentant une tumeur neuroendocrine pancréatique.

### **b. Les traitements par Lutathera®**

Dès 2015, une ATU de cohorte a été mise en place en France pour permettre le traitement par Lutathera® des patients atteints de tumeurs neuroendocrines bien différenciées de l'intestin moyen (jéjunum, iléon, appendice et côlon ascendant) au stade métastatique ou inopérable, surexprimant les récepteurs de la somatostatine, dont l'indice de prolifération Ki67 est inférieur ou égal à 20 %, en cas d'échec des traitements par analogues retard non radiomarqués de la somatostatine. Les patients éligibles à ces traitements sont recrutés via le réseau Renaten (Réseau national de référence pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines malignes rares sporadiques et héréditaires).

Des ATU nominatives sont également délivrées pour permettre le traitement de patients n'entrant pas dans les critères de NETTER-1 et notamment pour des localisations différentes de l'intestin moyen.

En 2016, 67 patients ont été traités sous ATU de cohorte, 29 sous ATU nominative et 7 dans le cadre de l'essai OCLURANDOM, soit un total de 103 patients pris en charge dans 14 centres différents; selon les projections de la société AAA, 200 patients pourraient être traités en 2017 et 11 nouveaux centres pourraient proposer ce traitement.

## **2. Les métastases de carcinome prostatique**

L'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) est une glycoprotéine membranaire, homologue de la NAALADase (protéine du système nerveux central, impliquée dans le métabolisme du neurotransmetteur NAAG). Elle est surexprimée dans 90 à 100 % des cellules de carcinomes prostatiques, ce qui en fait une piste intéressante pour le développement d'outils diagnostiques et thérapeutiques.

Deux grands types de molécules ont été développés dans ce sens : des anticorps dirigé contre la région extracellulaire du PSMA d'une part (par ex., le J591), et des petites molécules dérivées d'inhibiteurs de la NAALADase d'autre part (par ex., le PSMA-617). Le potentiel clinique de ces molécules marquées au Lu-177 a été établi par de nombreuses études en les comparant aux méthodes classiques d'imagerie. Les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec un marquage par le gallium 68 pour le diagnostic en TEP et par le lutétium 177 pour les applications théranostiques.

Il faut souligner que la problématique clinique est beaucoup plus fréquente que celle des TNE GEP (§ V.1). En effet, 55 000 nouveaux cas de cancer de la prostate sont détectés par an et le nombre de décès est estimé autour de 9 000/an.

### **a. Résultats avec le Lu-177-PSMA**

Parmi les très nombreux articles (23 en 2016), la dernière étude et la plus complète (Rahbar, et al., 2017) porte sur 145 patients résistant aux traitements classiques. Ces patients ont été traités dans 12 sites allemands en 2014 et 2015, par 1 à 4 cycles de 2 à 8 GBq. La réponse biologique (définie comme une réduction de moitié des PSA) est de 40 % après un cycle et de 45 % au terme du traitement. Cette application est particulièrement prometteuse.

#### **b. Bombésine et Lu-177**

Plusieurs publications rapportent le potentiel de dérivés de la bombésine marqués au Lu-177 ; ce neuropeptide se lie aux récepteurs de la GRP surexprimée dans de nombreux cancers, en particulier de la prostate. Une revue est présentée par T. Reynolds (Reynolds, et al., 2016).

### **3. Autres applications potentielles**

#### **a. Applications avec le Lu-177-biphosphonate**

Le marquage d'un phosphonate par un agent émetteur  $\beta^-$  est classique. En effet, le chlorure de strontium 89 (Métastron®) et le 153Sm-EDTMP (Quadramet®) sont utilisés pour le traitement antalgique des métastases osseuses.

Plus récemment, un essai de phase 2 a testé l'efficacité antalgique du Lu-177-EDTMP sur 12 patientes atteintes de cancers du sein et 32 patients atteints de carcinome prostatique, tous porteurs de lésions osseuses résistantes aux traitements classiques (Agarwal, et al., 2015). Une réponse favorable a été observée sur 92 % des lésions d'origine mammaire et 84 % des lésions d'origine prostatique.

Cependant, un autre essai de phase 2 (Thapa, et al., 2015) a comparé 16 paires de patients porteurs de lésions secondaires osseuses douloureuses traitées par l'EDTMP marqué soit au Lu-177 soit au Sm-153 et l'essai a conclu à des résultats comparables dans les deux groupes.

#### **b. Autres essais de radio-immunothérapies**

Le Lu-177-gerentuximab (Gencarex®) a été testé dans un essai de phase 2 sur 14 patients présentant un cancer rénal à cellules claires métastatique évolutif sous traitement classique ; les résultats ont montré une myélotoxicité chez la plupart mais une stabilisation chez 9 patients (Muselaers, et al., 2016).

Une étude préliminaire a validé, sur la souris porteuse de mélanome, la faisabilité du Lu-177-DOTA-bevacizumab<sup>3</sup> (Camacho, et al., 2016)

#### **c. Injections in situ**

L'injection intra-artérielle de particules d'hydroxyapatite lutétiées dans les métastases hépatiques a été proposée dès 2008 (Chakraborty, et al., 2008).

Concernant les synoviorthèses isotopiques, des études préliminaires in vitro concernant des nanoparticules aurifiées liées au trastuzumab (Herceptin®) ou à base de colloïdes de zirconium et marquées par le Lu-177 ont été présentées, sans actuellement d'application clinique.

Sur 10 patients souffrant d'arthrite rhumatoïde résistant aux traitements, la radiosynovectomie des genoux par Lu-177-hydroxyapatite (333 ± 46 MBq) a été appliquée avec d'excellents ou bons résultats à court terme, tous confirmés par le suivi (Shinto, et al., 2015).

#### **d. Autres applications**

Le marquage par le Lu-177 de la kanamycine a été très récemment réalisé ouvrant une voie aux antibiotiques radiothérapeutiques (Akbar, et al., 2017).

---

<sup>3</sup> Le bevacizumab (Avastin®) se lie au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

## 4. Conclusions

Parmi les indications cliniques de la radiothérapie interne vectorisée du Lu-177, deux présentations métastatiques résistant aux traitements classiques sont d'actualité immédiate : celle des tumeurs neuroendocrines GEP, pour lesquelles un traitement est déjà actuellement utilisé, et celle potentiellement plus large et à venir des carcinomes prostatiques.

Pour la première, on peut estimer qu'elle concerne annuellement en France 100 à 200 patients porteurs de TNE GEP.

En ce qui concerne les patients porteurs de carcinome prostatique relevant de ce type de radiothérapie métabolique, la fourchette pourrait s'étendre de quelques centaines à plusieurs milliers de patients par an.

D'autres nombreuses potentialités du Lu-177 demandent à être plus précisément évaluées, en particulier vis-à-vis d'autres molécules marquées par les plus classiques émetteurs  $\beta^-$  comme le Sm-153, sur lesquelles elles ont néanmoins l'avantage de permettre des applications théranostiques.

## VI. CONSIDERATIONS DE RADIOPROTECTION A PRENDRE EN COMPTE LORS DE L'UTILISATION DE NOUVEAUX MRP

Les mesures de radioprotection à mettre en œuvre visent à garantir la délivrance d'un traitement adapté au patient et à réduire d'une part l'exposition des travailleurs participant à la prise en charge des patients et d'autre part l'exposition de la population.

La protection de la population concerne en premier lieu l'entourage des patients traités mais également la population générale qui pourrait être impactée par le rejet des effluents et déchets contaminés, occasionné par le développement de l'utilisation de ces produits.

### 1. Activité injectée au patient

Toutes les dispositions doivent être prises pour garantir l'administration de la bonne dose au bon patient. En particulier, dans le cas de l'utilisation d'une même enceinte de préparation pour des MRP thérapeutiques émetteurs  $\alpha$  ou  $\beta^-$  et pour les MRP émetteurs  $\gamma$  couramment utilisés en scintigraphie diagnostique par le service, il conviendra d'apporter une vigilance particulière à la vérification de l'absence de contamination de l'enceinte et de l'activimètre entre les manipulations d'émetteurs différents.

Idéalement, les préparations de MRP thérapeutiques se feront sur des plages horaires réservées afin d'éviter les manipulations concomitantes de MRP diagnostiques et thérapeutiques dans une même enceinte.

### 2. Exposition des travailleurs

Les travailleurs potentiellement exposés au cours des différentes étapes du traitement : préparation, administration et prise en charge du patient, gestion des déchets et des effluents, appartiennent à plusieurs catégories :

- Le personnel soignant du service de médecine nucléaire
- Le personnel soignant du service d'hospitalisation
- Les brancardiers
- Les travailleurs du circuit de collecte et d'évacuation des effluents
- Les ambulanciers
- Les travailleurs du réseau d'assainissement (dont les égoutiers et personnels de STEP).  
L'exposition de ces travailleurs est abordée dans le § VI.4.b.

#### a. Préparation du MRP

L'exposition liée à cette étape est variable selon la forme sous laquelle le produit est fourni.

Une formulation prête-à-l'emploi, en limitant les manipulations, sera moins exposante que lorsqu'une préparation est nécessaire (mise en suspension voire marquage).

De même, la disponibilité de doses adaptées au patient permet de limiter les expositions dues aux nécessaires ajustements lorsque seule une activité standard est fournie.

Enfin, la livraison du produit dans un conditionnement directement compatible au système d'administration peut éviter des transvasements à l'origine d'une augmentation de l'exposition et de contaminations potentielles.

Les travailleurs concernés par cette étape sont les radiopharmaciens, les préparateurs en pharmacie et/ou les manipulateurs. L'exposition aux extrémités peut être importante selon le radionucléide considéré, la nature et le temps de manipulation. La préparation systématique en enceinte permet de réduire l'exposition au corps entier et rend l'exposition interne très peu probable.

Il est à noter que si la préparation de MRP thérapeutique nécessite une étape de marquage, un contrôle de qualité avec analyse des résultats avant administration doit être réalisé.

### **b. Administration du MRP**

Selon les MRP considérés, l'administration peut se faire en injection lente ou en bolus. Les modalités d'administration sont recommandées de façon plus ou moins détaillée dans le RCP.

Dans le cas d'une injection lente, le personnel peut avoir recours à un dispositif d'administration permettant de plus ou moins automatiser cette étape : pompe péristaltique, pousse-seringue ou système d'injection automatique. Un système d'administration optimisé peut parfois être fourni avec le MRP, mais la plupart du temps, chaque service développe en interne son propre système. L'automatisation permet de limiter la proximité du personnel au produit et au patient injecté, donc de réduire son exposition. A contrario, cette automatisation peut générer davantage de déchets et de risque de fuites en raison d'un plus grand nombre de tubulures.

La surveillance du patient durant cette étape dépend du dispositif utilisé. Selon le cas, elle peut nécessiter une présence continue, une présence discontinue ou permettre une surveillance à distance (vidéo surveillance par exemple). Par ailleurs, l'état du patient est aussi un paramètre déterminant des modalités de surveillance.

Les travailleurs concernés par cette étape sont les manipulateurs et /ou les infirmiers, parfois les radiopharmaciens s'ils sont impliqués dans la mise en place et la vérification initiale du dispositif d'injection. L'exposition peut être importante aux extrémités et au corps entier. Le risque d'exposition interne dépend de la volatilité du MRP et du niveau de confinement obtenu par le dispositif d'injection.

Le risque de contamination est à considérer, en fonction du système choisi, et notamment lors des manipulations du dispositif de perfusion.

L'exposition du cristallin doit faire l'objet d'une analyse spécifique à chaque radionucléide et aux modalités d'administration retenues.

### **c. Surveillance et soins du patient post-traitement**

Une surveillance du patient peut être nécessaire dans les heures ou les jours qui suivent l'administration du MRP, pour plusieurs raisons :

- pour des raisons d'effets secondaires liés au traitement,
- pour des raisons de surveillance suite à un geste invasif,
- pour des raisons de réalisation d'examen complémentaire,
- en raison de l'état clinique de chaque patient.

En cas de nécessité de collecte des urines pour décroissance et de protection des personnes vis-à-vis du risque d'exposition à proximité du patient, ce dernier séjournera d'abord dans les chambres de RIV du service de médecine nucléaire. Lorsque l'hospitalisation n'est rendue nécessaire que pour des raisons cliniques, le patient peut être admis dans n'importe quel service de soins.

Selon les modalités de prise en charge du patient qui s'imposent, les travailleurs concernés peuvent être les manipulateurs du service de médecine nucléaire, les brancardiers, les infirmiers et les aides-soignants des services de soins.

L'exposition du personnel (essentiellement corps entier) dépend du temps de présence auprès du patient. Dans le cas des traitements mal tolérés, l'exposition peut être augmentée: interventions plus fréquentes et plus longues, risque de vomissements...

Le risque d'exposition interne et le risque de contamination sont à considérer en fonction du radionucléide impliqué et des effets secondaires prévisibles.

Bien que l'exposition du personnel du service concerné reste la plupart du temps limitée, cette organisation doit être accompagnée d'une formation adaptée à chaque catégorie de personnel intervenant.

#### **d. Gestion des déchets et des effluents**

La nature et la quantité de déchets solides est fonction du mode d'administration (flacons, tubulures, seringues...).

L'exposition due aux effluents est variable selon le mode de gestion (collecte des urines en bidons pour certains protocoles particuliers...)

Les travailleurs concernés par cette étape sont essentiellement les manipulateurs et les aides-soignants, et selon l'organisation de l'établissement, éventuellement les services techniques.

L'exposition est principalement celle du corps entier. Les risques d'exposition interne et de contamination sont la plupart du temps mineurs et à évaluer au cas par cas.

### **3. Exposition de la population**

#### **a. Entourage du patient**

La protection de l'entourage contre le risque d'exposition dû au patient lui-même peut justifier une hospitalisation. Celle-ci doit alors se faire dans une chambre spécialement aménagée, offrant les protections radiologiques adaptées. Il n'existe pas à l'heure actuelle de valeur seuil réglementaire pour libérer les patients. Cependant, la plupart des services de radiothérapie interne vectorisée (RIV), utilisent comme critère de sortie un débit d'équivalent de dose à 1 m du patient autour de 20 ou 25  $\mu\text{Sv/h}$ . Pour mémoire le groupe HERCA propose un seuil de 40  $\mu\text{Sv/h}$ .

#### **b. Population générale**

En fonction du métabolisme du MRP administré à des fins thérapeutiques, de la période biologique du radionucléide concerné et de sa voie principale d'élimination, le recueil des urines peut être imposé pour limiter le rejet d'effluents contaminés directement dans le réseau d'assainissement collectif et, par conséquent, l'exposition des égoutiers et des travailleurs des stations d'épuration.

Si le recueil est nécessaire durant les premières heures suivant le traitement, le dispositif de recueil du service de médecine nucléaire peut être suffisant si le service dispose de cuves de stockage des effluents radioactifs. Si une hospitalisation est ensuite nécessaire pour des raisons cliniques, elle pourra s'effectuer dans n'importe quel service de soins sous réserve que le débit de dose à proximité du patient soit suffisamment faible, ce qui doit être le cas si l'excrétion urinaire a été rapide.

Dans le cas où le recueil des urines est nécessaire au-delà des quelques heures suivant le traitement, le patient doit être hospitalisé dans une chambre disposant de toilettes reliées à des cuves de stockage des effluents radioactifs (cf § VI.4).

### **4. Gestion des déchets et des effluents**

#### **a. Dispositions réglementaires en vigueur**

Du point de vue de la radioprotection, la gestion des déchets et effluents contaminés produits par un service de médecine nucléaire est encadrée par l'article R.1333-12 du code de la santé publique et la décision 2008-DC-0095 de l'ASN du 29 janvier 2008. Les principales dispositions en vigueur sont rappelées ici :

Dans le cas d'une activité nucléaire soumise à autorisation de l'ASN, comme la médecine nucléaire, tout projet de rejet des effluents liquides et gazeux ainsi que d'élimination des déchets contaminés par des radionucléides, ou susceptibles de l'être du fait de l'activité nucléaire, doit faire l'objet d'un examen et d'une approbation dans le cadre de ladite autorisation. Le plan de gestion qui doit être établi par chaque service de médecine nucléaire pour définir les modalités pratiques de gestion de ses déchets et effluents est le document examiné par l'ASN.

Les effluents et déchets contaminés générés hors des établissements de santé par des patients sont exclus du champ d'application de la décision. Les modalités d'élimination de déchets générés par un patient pris en charge à l'extérieur d'une installation de médecine nucléaire, soit dans le même établissement, soit dans un autre établissement sanitaire et social, doivent être définies dans le plan de gestion.

- **Gestion des déchets solides**

De façon pratique, les déchets contaminés par des radionucléides de période inférieure à 100 jours peuvent être gérés par décroissance.

Après une durée de décroissance supérieure à 10 fois la période radioactive du radionucléide et un contrôle de leur radioactivité résiduelle<sup>4</sup>, les déchets sont dirigés vers une filière classique d'élimination (DASRI pour la plupart des déchets, DAOM pour certains).

Les déchets solides contaminés par des radionucléides de période supérieure à 100 jours doivent être gérés dans des filières autorisées pour la gestion des déchets radioactifs (ANDRA).

- **Gestion des effluents**

Seuls les liquides contaminés par des radionucléides de période inférieure à 100 jours peuvent être gérés par décroissance. Ces effluents sont dirigés vers un système de cuves d'entreposage avant leur rejet dans un réseau d'assainissement ou vers tout dispositif évitant un rejet direct dans le réseau d'assainissement.

Aujourd'hui les services de médecine nucléaire sont équipés de cuves pour le recueil des effluents issus des éviers « chauds » et pour le recueil des urines des patients hospitalisés dans les chambres de RIV.

En ce qui concerne les toilettes destinées aux patients du secteur diagnostic (et thérapie ambulatoire le cas échéant), elles sont généralement reliées à une fosse septique permettant de retarder le déversement dans le réseau des effluents et ainsi d'obtenir une décroissance des radionucléides (majoritairement de période très courte).

Dans le cas de cuves, la vidange ne peut intervenir que lorsque l'activité volumique est inférieure à 10 Bq par litre. Cette limite est fixée à 100 Bq par litre pour les effluents liquides issus des chambres de patients traités à l'iode 131.

Les effluents contaminés par des radionucléides de période supérieure à 100 jours doivent être gérés dans des filières autorisées pour la gestion des déchets radioactifs (ANDRA). Néanmoins, la décision de l'ASN ouvre la possibilité de rejet de ces effluents dans le cadre d'une approbation de l'ASN pouvant être obtenue sur la base d'un dossier contenant notamment une étude technico-économique et une étude d'incidence. Dans ce cadre, l'ASN peut fixer des prescriptions particulières quant à ces rejets.

---

<sup>4</sup> L'élimination des déchets solides radioactifs est permise si la valeur mesurée dans une zone à bas bruit de fond avec un appareil adapté est inférieure à 2 fois le bruit de fond.



Les systèmes de ventilation des locaux et des équipements où sont mises en œuvre des substances radioactives non scellées sont conçus en vue de limiter à un niveau aussi faible que raisonnablement possible les rejets d'effluents gazeux contaminés.

## **b. Calculs avec l'outil CIDRRE**

Parmi la population susceptible d'être exposée aux effluents radioactifs, celle concernant le personnel impliqué dans la gestion des eaux usées mérite une attention particulière. Dans le cadre de l'application de l'article L1331-10 du code de la santé publique, tout déversement d'eaux usées autres que domestiques dans le réseau public de collecte doit être préalablement autorisé par le gestionnaire du réseau. Les effluents des établissements de santé sont concernés par ces autorisations pour leurs rejets, notamment leurs rejets radioactifs lorsqu'ils abritent un service de médecine nucléaire. Aussi, face aux difficultés et aux incompréhensions constatées par les inspecteurs de la radioprotection concernant ces autorisations de rejet, l'ASN a créé un groupe de travail afin de faciliter les discussions entre les professionnels producteurs d'effluents contaminés et ceux de l'assainissement des eaux usées.

Dans le cadre de ce GT, l'ASN a demandé à l'IRSN de développer une méthode générique simple permettant d'évaluer l'impact sur les travailleurs de l'assainissement (égouts, stations d'épuration) des rejets de médecine nucléaire. L'IRSN a établi un modèle de calcul, CIDRRE (Calcul de l'Impact des Déversements Radioactifs dans les REseaux).

Le modèle CIDRRE permet, à partir d'un nombre limité de données (activités rejetées, débit d'eaux usées à la sortie de l'établissement rejetant les radionucléides, débit d'eaux usées entrant dans la station d'épuration), d'estimer l'exposition des travailleurs intervenant dans les égouts, dans les stations d'épuration ou en aval de ces dernières (épandage des boues). L'ensemble des autres paramètres intervenant dans les calculs (temps de transit, dilutions, géométrie des sources...) ont été déterminées de façon raisonnablement prudente. Les calculs ainsi réalisés surestiment l'exposition des différents types de travailleurs considérés.

Les postes de travail considérés sont les suivants :

- Egoutier émergé
- Egoutier immergé
- Travailleur de la file eau d'une station d'épuration
- Travailleur de la file boue d'une station d'épuration
- Travailleur transportant les boues d'épuration
- Travailleur épandant les boues d'épuration

La dose efficace annuelle reçue a été déterminée pour chaque poste et chaque radionucléide considéré, pour un rejet de 1 Bq/an dilué dans un débit 1 m<sup>3</sup>/an, à l'émissaire de l'établissement pour les travailleurs des égouts, à l'entrée de la STEP pour les travailleurs de la STEP et en aval. Les doses reçues par les travailleurs sont proportionnelles aux activités rejetées et inversement proportionnelles aux débits d'eau usées.

## **c. Présence de contaminants dans les médicaments radiopharmaceutiques**

Lors de la production de radionucléides, d'autres radionucléides que ceux attendus sont généralement produits du fait de réactions nucléaires avec des impuretés dans les cibles ou de réactions minoritaires avec le constituant principal des cibles. La teneur de ces contaminants peut être limitée lors de l'irradiation par le choix du processus de production ou par séparation chimique après irradiation.

Ainsi, les médicaments radiopharmaceutiques sont susceptibles de contenir des contaminants en faible quantité. Lorsque de fortes activités sont mise en œuvre, notamment pour des applications thérapeutiques, et que la période radioactive d'un contaminant est significativement plus longue que celle du radionucléide utilisé, ce dernier peut compliquer la gestion des déchets et effluents produits. Lorsque cette période dépasse 100 jours, en toute rigueur, la réglementation (cf. VI.4) interdit la gestion par décroissance puis l'élimination par les filières conventionnelles des déchets solides et soumet le rejet des effluents à une autorisation de l'ASN.

Néanmoins, il est à souligner que l'élimination de ces déchets et effluents très faiblement contaminés par des radionucléides de période supérieure à 100 jours par la filière adaptée n'apparaît pas toujours raisonnable en termes de bénéfices/risques pour les travailleurs et de bénéfices/coûts pour la société. A titre d'exemple, le stockage et le traitement des urines contaminées en vue d'une reprise par l'ANDRA peut entraîner une surexposition importante du personnel des services de soins, difficilement justifiable par le bénéfice environnemental obtenu ou par le gain de radioprotection pour les travailleurs des réseaux d'assainissement.

Ces considérations ont d'ores et déjà conduit à des recommandations de gestion des déchets faisant abstraction de la présence de contaminant (ex. : déchets solides issus de l'utilisation du Sm-153 contaminés par l'Eu-154, déchets et effluents issus de l'utilisation de l'Y-90 contaminés par le Sr-90...).

## **VII. GESTION DES PATIENTS ET PRATIQUES DE RADIOPROTECTION POUR L'UTILISATION DU LU-177 AU NIVEAU INTERNATIONAL**

### **1. Utilisation du Lu-177 en Suisse**

#### **a. Produits disponibles**

Les deux médicaments radiopharmaceutiques lutétiés décrits au § IV.2.b sont disponibles en Suisse. A titre d'information, une première demande d'autorisation de mise sur le marché du Lutathera® présentant un taux d'impureté en Lu-177m de l'ordre de  $10^{-1}$  % à la date de production a été refusée en Suisse. Cette valeur a été revue à la baisse lors des nouveaux processus de fabrication par la firme AAA. Les autorités suisses, que ce soient l'autorité de radioprotection (OFSP), ou l'autorité de mise sur le marché (Swissmedic), essaient de favoriser la production du Lu-177 par voie indirecte. Ceci vaut autant pour les demandes réalisées dans le cadre d'études cliniques que lors de demandes de mise sur le marché helvétique.

En Suisse, il n'existe pour l'instant pas d'autorisation de mise sur le marché. L'utilisation de ces radiopharmaceutiques s'effectue sous autorisation liée au médicament délivrée par Swissmedic. Il s'agit d'utilisation :

- sous formule magistrale pour le DOTATOC marqué par l'Endolucin Beta® à l'hôpital universitaire de Bâle,
- sous autorisations spéciales au cas par cas (équivalent des ATU) pour le Lutathera® dans 3 autres hôpitaux universitaires (Lausanne, Berne, Zürich).

#### **b. Evolution du nombre de traitements**

En Suisse, une augmentation croissante du nombre de thérapies avec le Lu-177 a été constatée ces dernières années. La figure 1 montre l'évolution de la quantité d'activité de Lu-177 utilisée par année sur le territoire suisse.

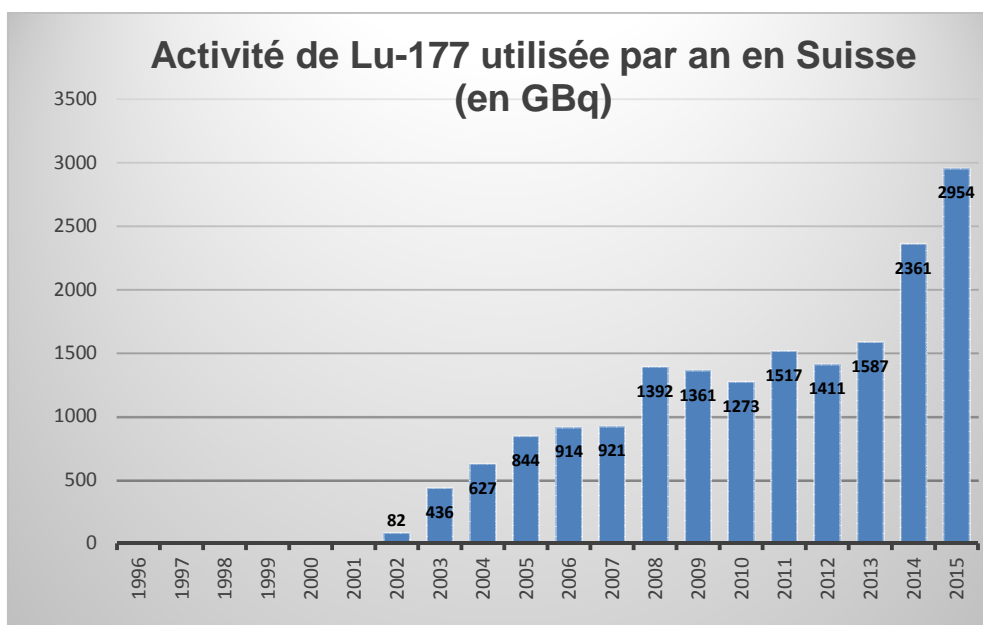


Figure 1 : Evolution de l'utilisation du Lu-177 pour la thérapie en Suisse.

Les quatre hôpitaux universitaires proposant ces thérapies ont pris en charge 460 patients en 2015, ce qui représente environ 3000 GBq de Lu-177 utilisés sur l'année. Le tableau I présente la répartition de l'utilisation du Lu-177 entre ces quatre hôpitaux pour l'année 2015.

Tableau I : Répartition de l'utilisation du Lu-177 entre les quatre hôpitaux suisses pour l'année 2015.

Lieu	Hôpitaux	Lu-177 GBq	Nombre de Patients	MRP
Bâle	Hôpital Universitaire	2550	~ 400	Dotatoc-Lu-177
Lausanne	Hôpital Universitaire	0	0	Lutathera®
Berne	Hôpital Universitaire	126	~ 20	Lutathera®
Zürich	Hôpital Universitaire	278	~ 40	Lutathera®
Suisse	Total	2954	~ 460	-

### c. Gestion des substances et déchets radioactifs en Suisse

- **Principe de la limite d'exemption (LE)**

La gestion des substances et des déchets radioactifs en Suisse est assez différente de celle de la France. Une libération de matériel radioactif est possible si les activités spécifiques ou absolues se trouvent en dessous de la limite d'exemption (LE). Les LE sont données en activité spécifique (en Bq/kg) et en activité absolue (en Bq). Les LE sont calculées selon l'hypothèse que l'ingestion de 1 kg d'une substance d'activité spécifique  $LE_{spe}$  provoque une dose efficace engagée de 10  $\mu$ Sv sur un an. La limite d'exemption a été calculée pour environ 300 radionucléides et les valeurs sont données dans l'annexe 3 de l'ordonnance sur la radioprotection de 1994 (voir lien suivant: RS 814.501, <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19940157/index.html>). Le tableau II donne quelques exemples de LE pour les principaux RN utilisés en médecine nucléaire ainsi que pour le Lu-177 et le Lu-177m.

Tableau II : Valeurs de LE (Bq/kg ou Bq) pour le Lu-177 et le Lu-177m ainsi que pour les principaux RN utilisés en MN.

Nucléide	Limite d'exemption Suisse (LE) en Bq/kg ou Bq
Lu-177	2.0E+04
Lu-177m	6.0E+03
I-131	5.0E+02
Tc-99m	5.0E+05
F-18	2.0E+05

Pour de grandes quantités de matériaux (supérieures à 1 tonne ou 1 m<sup>3</sup>), une directive de libération a été établie par les autorités de surveillance et décrit les mesures et les échantillonnages à faire pour les diverses catégories de matériaux qui pourraient être libérés.

- **Rejets très faiblement radioactifs**

Le rejet des substances (liquides ou solides) très faiblement radioactives dans l'environnement est possible en Suisse sous certaines conditions, par les centres de médecine nucléaire comme par les installations nucléaires.

Les déchets très faiblement radioactifs qui ont été caractérisés, dont l'activité est déterminée et dont les valeurs se situent en dessous de ces limites d'exemption, peuvent être éliminés directement dans l'environnement ou vers des filières d'élimination conventionnelle pour autant que les critères de débit de dose et de contamination de surface soient également respectés. Une décroissance jusqu'à 30 ans est aussi possible afin que les valeurs passent en dessous de ces limites d'exemption (LE) et ces déchets puissent, s'ils remplissent tous les critères de libération, être considérés comme des déchets conventionnels et puissent être éliminés en conséquence.

Il existe cependant une limite sur l'activité absolue pour ce type de rejets dans l'environnement que tout détenteur d'autorisation pour la manipulation de substances radioactives doit respecter. Elle a été fixée à 100 fois la limite d'exemption par mois. Si l'activité absolue des rejets liquides mensuels est supérieure à ces 100 LE, une autorisation de rejet est nécessaire.

Des autorisations de rejets spécifiques, au-delà des 100 LE par mois, peuvent être accordées sur la base de calculs ou de modèles basés sur les limites d'émission dans l'environnement et le respect des doses pour la population. La dilution de l'activité absolue rejetée (volume d'eau utilisé dans le bâtiment sur l'année déterminé par la consommation facturée), le nombre de patients traités par an, le taux d'impuretés sont pris en compte pour le calcul de la limite fixée dans l'autorisation de rejet. La valeur maximale de l'activité spécifique pouvant être rejetée sous autorisation est cependant limitée par la législation à 1 % de la LE par semaine en moyenne. Les calculs sont réalisés en tenant compte de la dose à la population cible la plus majorante. Un temps de décroissance de plusieurs semaines peut être envisagé pour certains radionucléides comme l'iode.

Cette limite de rejet autorisé est généralement donnée en équivalent d'iode 131 étant donné que les centres de médecine nucléaire effectuent plusieurs types de thérapie avec plusieurs sortes de radionucléides. Tous les centres de médecine nucléaire proposant les thérapies à base de Lu-177 possèdent des cuves de rétentions. Pour le calcul des limites de rejet autorisé, la somme de toutes les activités rejetées en tenant compte des LE des différents radionucléides utilisées est réalisée.

- **Application au Lu-177m**

Dans le cas du Lu-177m, l'activité absolue de 100 LE correspond à 600 kBq. Une autorisation de rejet n'est pas nécessaire tant que l'activité rejetée reste inférieure à 600 kBq/mois ; elle devient obligatoire au-delà.

En faisant une estimation très conservatrice, en négligeant l'activité résiduelle du Lu-177 et en estimant que toute l'activité de Lu-177m sera rejetée dans les eaux usées, on peut considérer que :

- un traitement par 7,5 GBq de Lu-177 produit de façon directe (taux de contamination de  $10^{-2}$  % de Lu-177, à la date de production) va entraîner le rejet de 750 kBq de Lu-177m ;
- un traitement par 7,5 GBq de Lu-177 produit de façon indirecte (impureté de  $10^{-5}$  % de Lu-177, à la date de production) va entraîner le rejet de 750 Bq de Lu-177m.

Dans le 1<sup>er</sup> cas (production directe), le rejet pour une injection est supérieur à 600 kBq et oblige à avoir une autorisation de rejet spécifique dès le 1<sup>er</sup> patient.

Dans le second cas (production indirecte), on peut administrer jusqu'à 800 doses avant d'atteindre les 600 kBq et d'avoir besoin d'une autorisation de rejet.

En pratique, tous les centres qui réalisent ces traitements avaient déjà une autorisation de rejet pour l'iode 131. Une augmentation de l'activité rejetée mentionnée dans l'autorisation était possible dans les limites de la réglementation, la limite maximale des 1 % de la LE par semaine en moyenne n'étant jamais atteinte pour l'iode. Une marge de manœuvre est encore possible pour intégrer d'autres radionucléides et d'autres applications thérapeutiques.

- **Entreposage des déchets radioactifs**

Les substances radioactives qui ne peuvent pas être libérées et qui sont considérées comme déchets radioactifs sont dirigées vers un dépôt intermédiaire pour être conditionnées (bétonnées) et seront par la suite stockées dans un dépôt en couche géologique profonde. Ce stockage est en planification et devrait être opérationnel en 2050.

Le schéma de la figure 2 résume les filières d'éliminations prévues en Suisse. Les matières qui ont été libérées ou qui sont en dehors du champ d'application de l'ORaP, c'est-à-dire en dessous de cette limite d'exemption, ne sont pas réglementées.

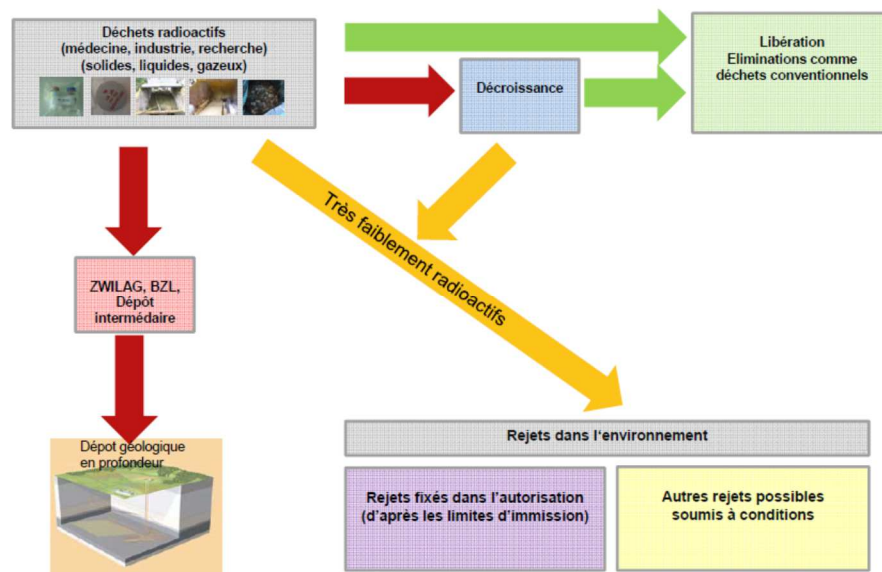


Figure 2 : Filières d'élimination des substances et déchets radioactifs en Suisse

#### d. Hospitalisation des patients

En Suisse, toute utilisation et application de rayonnements ionisants à l'homme, donc toute utilisation de produits radiopharmaceutiques, est soumise à autorisation par l'OFSP. Pour les thérapies avec du Lu-177, l'activité administrée varie entre 7,5 GBq et 9 GBq. Tous les patients suivant ces traitements sont hospitalisés en chambre radioprotégée (chambre de thérapie à l'iode) dans les centres de médecine nucléaire et les urines sont recueillies dans des cuves de décroissance avant rejet dans l'environnement.

Les patients restent hospitalisés en chambre radioprotégée pendant quelques jours. Le critère de sortie est déterminé par le débit de dose à 1 mètre qui doit être inférieur à 5  $\mu$ Sv/h. Cette limite va passer à 10  $\mu$ Sv/h en 2018, avec la révision de la législation suisse induite par la mise en application des BSS

européens. Cette limite de 5  $\mu\text{Sv/h}$  à 1 mètre est aussi utilisée pour les thérapies à l'iode. D'après les premiers retours d'expériences et la littérature à ce sujet, environ 80 % de l'activité du Lu-177 injectée est éliminée après 1 jour par les urines.

### e. Résumé

Actuellement en Suisse, les rejets du Lu-177m ne posent pas de problème, car le plus grand utilisateur de Lu-177, le service de médecine nucléaire de l'hôpital universitaire de Bâle, se procure du Lu-177 avec un faible taux d'impureté de Lu-177m ( $10^{-5}$  % de Lu-177 à la date de production). Pour l'instant, le nombre de traitements réalisés avec le Lu-177 ayant un taux d'impureté élevé reste en dessous de 100 patients/année. Il n'y a pas de problème avec les limites de rejets fixées dans les autorisations par les autorités, car cette limite fixée dans les autorisations de rejet délivrées aux centres de médecine nucléaire utilisant cette thérapie n'atteint pas encore la limite maximale admissible de 1 % de LE par semaine permis par la législation en la matière. Les autorités réalisent aussi des mesures de la radioactivité dans les stations d'épurations et les rivières dans le cadre de ses plans de prélèvement et de surveillance de l'environnement et aucune valeur élevée n'a pour l'instant été constatée dans les échantillons prélevés.

Si le Lutathera® obtient une autorisation de mise sur le marché européenne et que le nombre de patients traités en Suisse augmente fortement, des mesures supplémentaires seront probablement mises en place par les autorités.

## 2. Utilisation du Lu-177 en Belgique

Les recommandations pour l'utilisation et les rejets dans l'environnement en Belgique proviennent de la PUBLICATION OF THE SUPERIOR HEALTH COUNCIL No. 8838 - Peptide Receptor Radionuclide Therapy (01 August 2012). Dans cette publication, le Conseil Supérieur de Santé fournit une évaluation des risques (efficacité, toxicité, sécurité et radioprotection) pour la thérapie avec des peptides radiomarqués avec du lutétium 177 et de l'yttrium 90 pour des patients diagnostiqués avec des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques.

Ce conseil fournit des recommandations pour des recherches plus approfondies et des informations spécifiques sur son utilisation dans des conditions restreintes. Les hôpitaux en Belgique qui veulent pratiquer la thérapie au Lu-177, doivent mettre en œuvre les recommandations suivantes :

- Le traitement doit être mis en œuvre par un spécialiste en médecine nucléaire autorisé pour utiliser des radionucléides à des fins thérapeutiques avec hospitalisation,
- Un radiophysicien agréé pour le domaine de la médecine nucléaire, doit superviser tous les aspects de la radioprotection liée au patient,
- Toutes les procédures de radioprotection du public et du personnel doivent être validées au préalable par un expert en radioprotection habilité (procédures de travail concernant le transport sur site des produits radioactifs, concernant le management des déchets radioactifs, concernant la libération de la chambre après le départ du patient, concernant la décontamination,...),
- Les travailleurs concernés doivent recevoir une formation adaptée, spécifique à la thérapie métabolique au Lu-177, et relative aux procédures et instructions concernant la sécurité et la radioprotection, ceci avant le premier traitement d'un patient,
- L'hôpital doit disposer de chambre d'hospitalisation dédiée à la thérapie métabolique,
- Les urines et fèces doivent être collectés pendant les 24 heures qui suivent l'administration, pour récupérer 65 à 70 % de l'activité. Ces excréta sont collectés par un WC réfrigérant ou dans des cuves de rétention et stockés pour décroissance. En cas de contamination au Lu-177m, qui lui a une demi-vie longue, le stockage doit être fait séparément,
- La libération du patient est conditionnée à un débit de dose à 1 mètre inférieur à 20  $\mu\text{Sv/h}$ ,
- Un document écrit est remis au patient pour l'informer sur les mesures de radioprotection vis à vis de la famille et des proches. En particulier, ce document doit préciser les mesures de protection des enfants et des femmes potentiellement enceintes.

Des 145 services de médecine nucléaire en Belgique, 44 disposent d'une chambre d'hospitalisation dédiée et sont autorisés à pratiquer la thérapie métabolique. De ces 44 sites, un quart sont actuellement autorisés à faire de la thérapie métabolique au Lu-177.

## **VIII. GESTION DES PATIENTS ET PRATIQUES DE RADIOPROTECTION POUR L'UTILISATION DU LU-177 EN FRANCE**

Le seul MRP lutétié actuellement utilisé en France est le Lutathera<sup>®</sup>, dans le cadre d'essais cliniques ou sous ATU. Actuellement 9 sites sont autorisés à utiliser le Lutathera<sup>®</sup> en France.

### **1. Modalités de traitement par Lutathera<sup>®</sup>**

#### **a. Posologie**

Le protocole thérapeutique du Lutathera<sup>®</sup> comprend 4 perfusions de 7,4 GBq chacune, toutes les 8 semaines. La dose standard a été fixée lors de l'étude de Rotterdam qui comprenait 1000 patients. La justification de cette dose est peu documentée, elle correspond plutôt à la posologie du traitement historique du cancer de la thyroïde par l'iode 131, les limites dosimétriques sur des organes comme le foie et la rate ne sont pas connues. La toxicité rénale à partir de 23-27 Gy cumulée est en fait décrite lors de l'utilisation de l'yttrium mais son évaluation n'a pas été faite pour le Lutathera<sup>®</sup>.

L'état clinique du patient ou l'apparition d'effets indésirables sévères peut nécessiter une diminution de la posologie de moitié 3,7 GBq pour prévenir une toxicité hématologique. Dans ce cas, un reconditionnement du produit peut être nécessaire, ce qui peut entraîner une augmentation de l'exposition des opérateurs ou un risque accru de contamination.

Des analyses hématologiques (hémoglobine, nombre et types de leucocytes, plaquettes, taux de prothrombine) et biochimiques sont programmées avant le jour et le jour même de la perfusion de Lutathera<sup>®</sup> afin d'évaluer le dosage, l'intervalle entre les perfusions et leur nombre.

D'autres analyses sont également prévues après la dernière perfusion, afin d'identifier d'éventuels effets indésirables. Il est à noter que dans certaines pathologies, le traitement pourrait être arrêté après la 2<sup>ème</sup> injection de Lutathera<sup>®</sup> afin de ne léser ni le rein ni la moelle, et dans l'attente d'une démonstration du bénéfice du traitement, ceci pourrait être préconisé dans 10 à 30 % des tumeurs neuroendocrines.

#### **b. Protection rénale**

L'administration du Lutathera<sup>®</sup> en perfusion étant réputée pouvoir occasionner une toxicité rénale, une administration d'acides aminés concomitante à celle du Lutathera<sup>®</sup> est mise en place pour protéger le rein. La solution d'acides aminés (volume de 1 à plus de 2 L) est administrée seule pendant 30 minutes, aux termes desquelles est ajoutée la perfusion de Lutathera<sup>®</sup> (22 à 25 ml) pour environ 30 minutes. La perfusion d'acides aminés se poursuit ensuite.

Cependant la solution d'acides aminés actuellement disponible (la seule disposant de l'AMM est Primene<sup>®</sup> 10 %) entraîne des vomissements pouvant être importants chez certains patients. Le débit de perfusion doit alors être diminué pour améliorer la tolérance du produit et l'administration des acides aminés peut alors durer entre 4 heures et 8 heures, sous traitement antiémétique préalable et parfois sous traitement sédatif.

La préparation magistrale d'une solution d'acides aminés mieux adaptée se heurte à l'absence d'équipement permettant de garantir l'apyrogénicité de la préparation.

Le fournisseur du Lutathera<sup>®</sup> ayant pris en compte cet inconvénient majeur a proposé d'organiser, pour le compte des services de médecine nucléaire et au travers d'une convention avalisée par l'ARS, la sous-traitance de la préparation hospitalière d'une solution d'acides aminés adaptée, auprès d'un laboratoire pharmaceutique spécialisé. Les services utilisateurs du Lutathera<sup>®</sup> devraient avoir accès prochainement à une solution d'acides aminés limitant les effets secondaires constatés actuellement.

#### **c. Niveaux d'exposition du personnel à l'étape de préparation**

Les mesures indiquent une exposition par traitement de 7,4 GBq de Lutathera® :

- comprise entre 5 et 12  $\mu\text{Sv}$  pour le corps entier,
- comprise entre 4 et 20  $\mu\text{Sv}$  pour les extrémités (DED max extrémités 7 mSv/h pendant quelques secondes), l'exposition peut augmenter de 50 à 100  $\mu\text{Sv}$  en cas d'ajustement de l'activité (concession de dose).
- très faible pour le cristallin du fait des EPC (enceinte et pot plombés).

## 2. Dispositifs d'administration

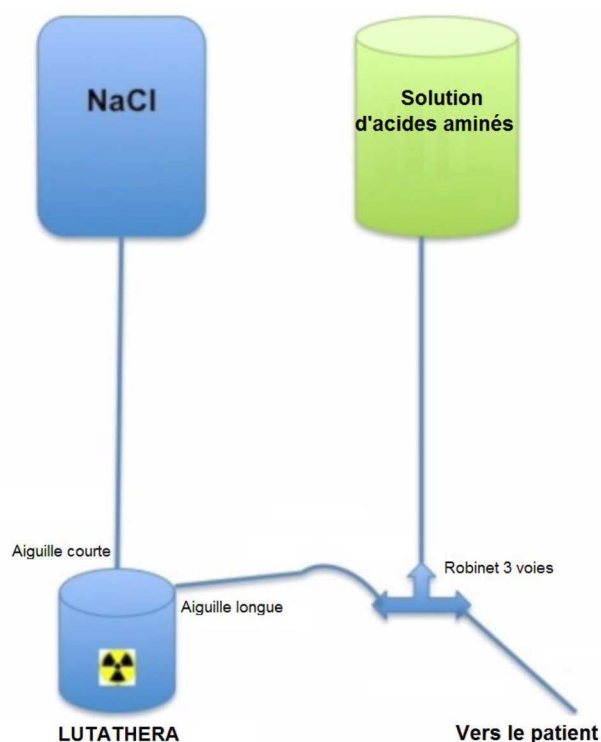
A partir des 2 méthodes de perfusion décrites dans le RCP du Lutathera®, et résumées ci-dessous, le retour d'expérience (REX) des centres impliqués montre que les opérateurs ont souvent apporté des modifications localement pour améliorer le confort des patients et la radioprotection des professionnels.

### a. Méthodes décrites par le fournisseur

- **La méthode par gravité**

Une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL est perfusée directement dans le flacon de Lutathera® (première tubulure) qui lui, est relié à la seconde tubulure perfusant directement le patient. Cependant lorsque la perfusion d'acides aminés est effectuée par la même voie veineuse, l'autre extrémité de la seconde tubulure est relié à un robinet 3 voies sur lequel est branché la solution d'acides aminés.

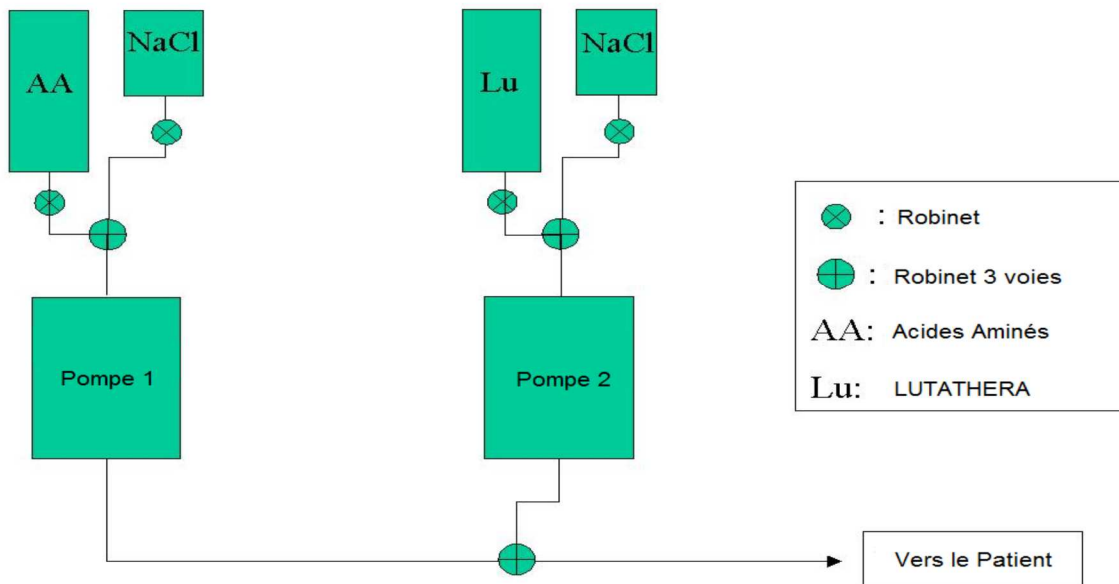
Dans ce cas la solution d'acides aminés est perfusée en parallèle également par gravité.



- **La méthode par pompes**

Deux pompes (pompe 1 et pompe 2) permettent la perfusion de Lutathera® et d'acides aminés qui sont ainsi perfusés indépendamment l'un de l'autre. Le Lutathera® est directement envoyé dans la tubulure de perfusion, laquelle est par la suite rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL. Le schéma est le même pour la solution d'acides aminés. Un robinet 3 voies réunit les 2 tubulures provenant des 2 pompes en une seule reliée au patient.





### b. Dispositifs utilisés par les services

Dans les services, on peut distinguer les systèmes par gravité, les systèmes à pompes et les systèmes industriels.

Parmi les centres qui utilisent les systèmes par gravité, certains rajoutent une pompe à débit variable ou un pousse-seringue. Dans certains sites, la méthode par gravité associant une pompe de perfusion pour faible volume a été préférée à l'administration en pousse seringue car elle évite la manipulation du produit et limite l'exposition des opérateurs (Pesque, et al., 2016).

Parmi les deux centres qui utilisent un système à pompe, l'un emploie un système à 1 pompe qui permet de réguler le débit de la perfusion du Lutathera® tandis que l'autre utilise un système à 2 pompes.

Enfin, un centre utilise le système d'injection automatique (sous contrôle manuel) Jetti® de Lemer Pax, qui permet de réaliser une injection lente.

Le tableau III décrit brièvement les systèmes utilisés dans les centres recensés par l'Association française des techniciens en médecine nucléaire (AFTMN).

Tableau III : Dispositif d'administration utilisé et opérateur pratiquant l'administration selon le site

Sites	Dispositif d'administration du Lutathera®	Opérateur impliqué
1	Dispositif plombé dédié	MERM
2	Perfusion par gravité + pompe	IDE
3	Perfucis sans prépa labo	MERM
4	Jetti® de Lemer Pax	MERM
5	Pousse-seringue blindé	IDE
6	Perfusion par gravité + pousse-seringue	MERM
7	Perfucis avec prépa labo	MERM
8	Perfusion par gravité + pompe	IDE
9	Pousse-seringue blindé	MERM

De plus, deux centres ont recours à 2 voies veineuses (l'une dans un bras pour le Lutathera®, l'autre dans le second bras pour les acides aminés).

Un centre a mis en place le principe d'installation et d'administration par deux manipulateurs pour éviter les contaminations croisées.

Enfin, la surveillance de patient pendant la perfusion varie quelque peu selon les sites (surveillance directe, passages fréquents dans la chambre, surveillance vidéo). Dans deux des services, l'injection est réalisée sans présence permanente du personnel dans la chambre, une surveillance à distance est effectuée par l'infirmière.

### **c. Niveaux d'exposition du personnel à l'étape d'administration**

Compte tenu de cette variabilité d'administration, les expositions rapportées par les utilisateurs sont également très hétérogènes.

Pour un traitement de 7,4 GBq de Lutathera<sup>®</sup>, l'exposition est :

- comprise entre 2 et 16  $\mu\text{Sv}$  pour le corps entier,
- comprise entre 60 et 100  $\mu\text{Sv}$  pour les extrémités quand les mesures sont disponibles.
- de l'ordre de 60  $\mu\text{Sv}$  pour le cristallin selon un site.

Les effets secondaires liés à la perfusion des acides aminés (vomissements) augmentent la probabilité de contamination surfacique dans la chambre. Sans préjuger des futures évolutions des molécules lutétiées, les radiopharmaceutiques actuels sont très peu volatils et ne présentent pas de problèmes de contamination dans l'air. En effet, pour le Lutathera<sup>®</sup>, les mesures par préleveur atmosphérique n'ont pas montré de contamination dans l'air. La contamination externe et interne n'est donc possible que dans les tâches de soins au patient (contaminations via des rejets physiologiques) ou en cas d'incident lors de l'administration comme pour tout MRP (fuite du système de perfusion, chute de flacon...).

### **d. Conclusions sur les dispositifs d'administration**

Le retour d'expérience des services confrontés à la mise en place d'un traitement par le Lutathera<sup>®</sup> a mis en évidence les points suivants :

- l'existence de systèmes adaptés par les différents centres en fonction des besoins : par gravité avec et/ou sans pompe, avec mise en seringue, transvasement du produit ou utilisation du conditionnement d'origine...
- les différents systèmes d'administration utilisés sont automatisés mais avec contrôle manuel pour permettre la perfusion lente,
- si les causes d'exposition radiologique sont diverses selon les systèmes, les différences de niveaux d'exposition mesurés pour les professionnels ne permettent pas de recommander un système aux dépens des autres,
- la surveillance du patient est facilitée par la mise en place de système industriel. Du point de vue de la radioprotection des travailleurs, tant que le nombre de patients pris en charge reste limité, l'acquisition d'un système d'injection industriel n'est toutefois pas indispensable.

L'AFTMN conseille de privilégier les dispositifs protégés automatisés (avec adaptation au volume...) et souhaite la mise à disposition par les industriels de systèmes généralisables aux autres traitements RIV et adaptables à différents volumes.

## **3. Prise en charge des patients**

### **a. Modalités d'hospitalisation**

La plupart des services administrent le Lutathera<sup>®</sup> dans une chambre dédiée aux RIV où le patient est hospitalisé 24 h. Cette hospitalisation est davantage justifiée par la nécessité d'une surveillance médicale que pour des raisons de radioprotection. Elle permet toutefois le recueil des urines contaminées et l'élimination de la majorité de l'activité injectée dans les cuves de décroissance.

Un centre administre le Lutathera<sup>®</sup> dans le service de médecine nucléaire. Le patient utilise les toilettes du service qui sont reliées à une fosse septique. Après la perfusion, le patient est hospitalisé pour la nuit dans une chambre conventionnelle.

Les résultats des débits de dose mesurés à 1 m du patient sont comparables entre les différents centres :

- environ 25  $\mu\text{Sv/h}$ , 1 h après l'injection du Lutathera<sup>®</sup>
- entre 5 et 12  $\mu\text{Sv/h}$ , 24 h après le traitement.

Dans certains centres de médecine nucléaire, un examen est réalisé 24 à 48 h après le traitement pour suivre l'accumulation et la répartition du Lutathera<sup>®</sup>. Certains avis évoquent cependant une meilleure imagerie 3 jours après l'injection.

#### **b. Niveaux d'exposition du personnel au cours de l'hospitalisation post-traitement**

La dose efficace pour les soins d'une nuit est comprise entre 6 et 10  $\mu\text{Sv}$ .

Un site a mesuré l'exposition des brancardiers lors des transferts entre le service de médecine nucléaire et la chambre. Les résultats sont inférieurs à 5  $\mu\text{Sv}$  par tâche.

#### **4. Conclusions sur l'exposition des travailleurs**

Les différentes mesures recueillies reflètent la diversité des options retenues, notamment pour les étapes d'administration et d'hospitalisation. Pratiquement chaque site a une procédure dédiée au Lutathera<sup>®</sup>, différente de celles utilisées dans les autres services.

Le port d'équipement de protection individuel (EPI) (tablier plombé) diminue l'exposition externe de  $70 \pm 15$  %. Plusieurs sites l'utilisent pour les étapes d'injection et de surveillance et soins au patient.

La formation des travailleurs amenés à participer aux différentes étapes du traitement a été soulignée comme une action importante par tous les sites, ainsi que l'information des agents qui y participent plus indirectement.

L'introduction du Lutathera<sup>®</sup> dans les services du RIV n'a jamais à notre connaissance conduit à un reclassement des travailleurs (catégories A, B ou non exposés).

#### **5. Gestion des déchets et des effluents**

Selon les données recueillies dans les études cliniques, l'élimination du Lutathera<sup>®</sup> est essentiellement rénale. Il ne reste plus que 10 à 20 % de l'activité initiale administrée à 24 h dans le corps du patient, la seconde fraction aurait une période d'élimination d'environ 70 h.

Les établissements ayant obtenu à ce jour une autorisation d'utilisation du lutétium 177 utilisent déjà l'iode 131 pour des traitements du cancer par RIV et disposent de chambres d'hospitalisation dédiées, équipées de toilettes permettant de recueillir les urines contaminées des patients. Seul un site n'utilise pas de chambre de RIV pour ces traitements.

##### **a. Impact des rejets d'effluents générés par l'utilisation du Lutathera<sup>®</sup>**

Le modèle CIDRRE a été utilisé pour évaluer l'impact des rejets d'effluents contaminés par le lutétium 177 et le lutétium 177m. Faute de données concernant les autres traitements potentiels avec du lutétium 177 (pharmacocinétique, activité administrée, nombre de patients...), seul le cas du Lutathera<sup>®</sup> a été étudié, en considérant les hypothèses suivantes :

- Activité administrée par injection : 8 GBq
- Nombre de patients traités dans l'établissement : 25 par an
- Nombre d'injections par an : 100 (4 injections par patient)
- Excrétion : 80 % en 24 h
- Taux de lutétium 177m : 0,2 % (spécifications pharmaceutiques à la péremption)

Dans le modèle CIDRRE, pour le Lu-177 et le Lu-177m, les travailleurs les plus exposés sont, dans les égouts, les égoutiers immergés et dans les STEP, les travailleurs de la filière boue. Seuls les résultats de ces deux populations seront présentés.

- **Cas des établissements disposant de cuves de décroissance**

Les effluents produits par les patients dans les chambres de RIV et dirigés vers les cuves de décroissance ne peuvent être rejetés dans le réseau des eaux usées que lorsque leur activité volumique est inférieure à 100 Bq/L par analogie avec les dispositions existantes pour l'iode 131. Les cuves ayant été dimensionnées pour l'iode 131 de période radioactive plus longue, les activités rejetées correspondant au Lu-177 injecté (et non pas au Lu-177 lié à la décroissance du Lu-177m) seront en général largement inférieures à ces valeurs. Un des sites rapporte une activité volumique au moment du rejet, calculée à partir de l'activité en Lu-177 mesurée à la fermeture de la cuve, inférieure à 0,1 Bq/L. Les cuves contiennent quelques milliers de litres et quelques vidanges de cuve sont réalisées par an. L'activité annuelle rejetée est donc au maximum égale à quelques MBq, hors impureté et Lu-177 lié à la décroissance du Lu-177m (voir VIII.5b).

Une estimation de l'exposition de différentes catégories de travailleurs de l'assainissement a été réalisée en considérant soit un rejet direct de la totalité des activités administrées, soit un rejet direct limité à 20 % des activités administrées par l'utilisation des cuves de décroissance. Ces estimations sont présentées ci-dessous.

Exposition des travailleurs des égouts.

Le débit d'eaux usées rejetées est variable d'un établissement à un autre. Pour les établissements concernés par les traitements au Lutathera<sup>®</sup>, la valeur de 500 m<sup>3</sup>/j semble être représentative. Néanmoins, le calcul a été réalisé pour 50 m<sup>3</sup>/j, ce qui correspond au rejet d'un établissement disposant de moins d'une centaine de lits.

Dans cette configuration, en cas de rejets directs de la totalité de l'activité administrée, l'égoutier recevrait 85 µSv/an (80 pour le Lu-177 et 5 pour le Lu-177m).

Si 80 % de l'activité est gérée en cuves de décroissance (avec un rejet de Lu-177 négligeable après décroissance, comparé au rejet de 20 % de l'activité après la phase de recueil des urines en cuves), l'exposition est abaissée à 21 µSv/an.

En conséquence, l'exposition des travailleurs intervenant dans les égouts est très faible y compris en retenant des hypothèses très pénalisantes.

Exposition des travailleurs dans et en aval des STEP.

La taille de la station d'épuration est également variable. Pour les établissements utilisant déjà le lutétium 177, les plus petites STEP recevant les eaux usées rejetées traitent de l'ordre de 30 000 m<sup>3</sup>/j. Dans ce cas, avec une gestion en cuves de stockage de 80 % de l'activité administrée, l'exposition du travailleur de la filière boue est estimée à 0,15 mSv/an.

Parmi les sites du réseau Renaten disposant d'un service de médecine nucléaire, la plus petite STEP traite 5 000 m<sup>3</sup>/j. Dans cette situation, la dose efficace du travailleur de la filière boue est évaluée à 0,86 mSv si 80 % de l'activité est gérée en cuves de stockage. Toutefois, il est peu probable qu'un tel site, s'il devait utiliser le Lutathera<sup>®</sup>, traite 25 patients par an.

Au regard de la diversité des situations qui peuvent et pourraient être rencontrées (nombre de patients, autres radionucléides utilisés, caractéristiques des réseaux et des STEP), il apparaît nécessaire que chaque établissement évalue l'impact de ses rejets, comme le préconise le GT « Déversement dans les réseaux d'assainissement des effluents contenant des radionucléides provenant des services de médecine nucléaire et des laboratoires de recherche », en utilisant par exemple l'outil CIDRRE.

- **Cas des établissements disposant de fosses septiques**

Les fosses septiques sont utilisées depuis plus de 15 ans pour traiter les effluents provenant des toilettes utilisées par les patients pris en charge dans le secteur de médecine nucléaire, essentiellement pour des applications diagnostiques. Les résultats obtenus en termes de décroissance des effluents sont très variables, probablement en fonction des types de systèmes utilisés et surtout de leur entretien.

Souvent, cette décroissance est calculée en considérant un temps de séjour (en jours) égal au rapport du volume du dispositif sur le volume rejeté par jour. Cette méthode repose sur le postulat, très discutable, qu'il n'y a aucun mélange dans le dispositif.

Pour pouvoir apprécier la quantité de radionucléides rejetés par un établissement traitant ses effluents lutétiés au moyen d'une fosse septique, il est nécessaire de connaître la durée de transit et donc de

décroissance de ces effluents durant leur séjour dans la fosse. Cette durée diminue au fur et à mesure que la fosse va s'encrasser jusqu'à son curage.

Dans le cas d'une fosse garantissant une durée de transit d'une période du Lu-177 et dans laquelle serait dirigé 80 % du rejet d'un patient, le rejet de l'établissement pourrait atteindre  $80 \% \times 0,5 + 20 \% = 60 \%$  de l'activité injectée (les 20 % correspondent aux rejets ultérieurs au recueil vers la fosse lors de son hospitalisation ou s'agissant de la STEP des rejets à domicile dans un même bassin versant).

#### Cas de l'établissement utilisant une fosse septique

Un hôpital ne réalisant pas de traitements de cancers de la thyroïde est autorisé à utiliser le Lutathera®. Cet établissement ne dispose pas de cuves de décroissance et utilise une fosse septique.

Le descriptif du système retard utilisé annonce une décroissance théorique liée à un temps de séjour de 18 à 36 jours (soit 2,7 à 5,4 périodes du Lu-177) calculé suivant la méthode précitée. Cette durée, potentiellement surestimée, et cette décroissance sont donc discutables.

Pour montrer l'efficacité de la fosse, cet hôpital s'appuie sur les résultats de mesure à l'émissaire réalisés par une société possédant une expertise solide dans ce domaine. Les mesures ne montrent effectivement aucune activité décelable ( $< 10 \text{ Bq/L}$ ) au niveau de l'émissaire vers lequel sont dirigés les effluents en provenance de la fosse.

Cependant la date de la campagne de mesure a été déterminée en prenant en compte le temps de séjour théorique dans la fosse et en connaissant les dates de 3 injections survenues 36, 22 et 8 jours plus tôt. Il n'y a donc pas de réelle garantie que les mesures, réalisées en continu sur une seule journée, aient été réalisées au moment du rejet de Lu-177.

Il est à noter que l'absence de technétium 99m à l'émissaire plaide pour l'efficacité du dispositif pour ce radionucléide, pourtant en général mis en évidence dans les émissaires des établissements disposant de fosses. Les éléments présentés ne permettent pas de savoir quelle sont les parts respectives de la fosse et de la dilution dans ce bon résultat.

Même sans dilution des effluents entre la sortie de la fosse et l'émissaire, une absence de technétium 99m ne garantit que la décroissance de ce radionucléide à vie très courte (6 h). En considérant qu'une durée de 20 périodes (5 jours) permet de faire disparaître un fort rejet de technétium (décroissance d'un facteur  $10^6$ ), l'absence de ce radionucléide permet de garantir un temps de séjour maximal de 5 jours, soit moins d'une période de Lu-177. En conséquence, les mesures réalisées 8 jours après la dernière injection de Lu-177 pourraient être intervenues trop tard pour détecter le pic de rejet de ce radionucléide.

En outre, sur la base des hypothèses de l'hôpital, en considérant un rejet de 50 % de l'activité administrée (7,4 GBq) dans la fosse de 2000 L et une sortie de la fosse 36 jours plus tard, l'activité volumique en sortie de fosse serait de 45 kBq/L. Sauf à envisager une dilution d'un facteur supérieur à 1000 entre la fosse et l'émissaire, cette activité devrait être détectable lors des mesures (d'autant plus si le temps de séjour réel dans la fosse est plus court). Cela conduit à penser que les mesures pourraient n'avoir pas été effectuées au moment du pic du rejet de Lu-177 à l'émissaire.

En conclusion, même si les données présentées sont rassurantes, elles ne permettent pourtant pas de garantir pour cet établissement l'efficacité du système en place, ni a fortiori de quantifier le rejet de Lu-177.

En tout état de cause, la décroissance offerte par la fosse, même en considérant la valeur théorique très discutée d'environ 5 périodes retenue par les utilisateurs, est très largement inférieure à celle des cuves. Pour atteindre 100 Bq/L pour des urines de patients traités par iode 131, l'ordre de grandeur de la durée de décroissance dans une cuve est plutôt de l'ordre d'une quinzaine de périodes. En comparaison, un des sites auditionnés dispose de cuves de stockage permettant une décroissance de l'ordre de 23 périodes de Lu-177.

- **Retour des patients à leur domicile**

Lors de leur retour au domicile, ou dans un autre établissement de santé, les patients vont éliminer l'activité résiduelle. Ces rejets, vont se faire dans des réseaux et vers des STEP de taille potentiellement largement inférieure à ceux des établissements où sont réalisés les traitements.

Le modèle CIDRRE a été utilisé pour estimer l'exposition des travailleurs des réseaux et stations dans cette configuration.

Il a été considéré en premier lieu, le rejet à domicile de la totalité de l'activité administrée à un seul patient (4 x 8 GBq) dans un égout le conduisant vers une petite STEP. Pour être accessible à des égoutiers l'égout doit être d'une taille suffisante et les urines d'un patient à domicile subissent donc une dilution avant d'arriver à des sections accessibles. Il a été considéré un débit de 24 m<sup>3</sup>/j (1 m<sup>3</sup>/h) au point où pourrait être exposé un égoutier. S'agissant de la STEP, il a été considéré un débit d'entrée de 275 m<sup>3</sup>/j (100 000 m<sup>3</sup>/an). Il est à noter que pour une STEP traitant peu d'effluents, le volume de boues produites est également faible. Or le modèle CIDRRE prend en compte de grands volumes de boues pour évaluer les doses, ce qui conduit à leur surestimation pour les très petites STEP.

L'exposition des égoutiers est très faible, inférieure à 10 µSv/an. Pour un patient ayant éliminé 80 % des activités injectées (4 administrations) dans les cuves de l'hôpital et rejetant les 20 % restant à son domicile, l'exposition des travailleurs dans la file boue est estimée à 0,5 mSv/an. Cette valeur serait 5 fois supérieure si le patient éliminait la totalité des activités injectées à domicile.

Il est donc nécessaire que les patients séjournent une durée minimale dans le service de médecine nucléaire pour que la plus grande part du rejet soit collectée et traitée par le réseau de l'établissement de soins. Les éléments fournis montrent qu'une durée de 24 h semble suffisante (bien qu'il existe des différences entre les sources). Une durée plus courte, permettant des traitements ambulatoires, est probablement possible, toutefois les données d'excrétion entre 6 h et 10 h après traitement sont insuffisantes pour pouvoir conclure.

#### **b. Rejets de lutétium 177m**

Du fait de sa période (160 jours), l'utilisation de cuves ou de fosses septiques n'a quasiment aucun effet sur le rejet du contaminant lutétium 177m. Une véritable décroissance de ce radionucléide supposerait un stockage long en bidons, dont l'IRSN a montré qu'il conduit à une exposition significative des travailleurs et à des risques de contamination.

Les calculs réalisés en prenant en compte le taux d'impuretés des spécifications pharmaceutiques à péremption montrent qu'il ne pose pas de réel problème d'impact, avec des doses efficaces au-dessous de 0,3 mSv dans les scénarii les plus pénalisants, même si la valeur de 100 Bq/L à la sortie des cuves sera dépassée dans la majorité des cas pour le Lu-177m. Les taux réels mesurés présentés par AAA au GT sont environ 10 fois moins élevés, ce qui réduit les doses estimées d'un facteur 10 (soit inférieures à 30 µSv).

Néanmoins, conformément à la réglementation, une approbation de l'ASN est nécessaire pour un rejet de radionucléide de période supérieure à 100 jours.

Notons cependant que si le Lu-177 lié à l'injection du MRP décroît rapidement, le Lu-177 créé en permanence par décroissance du Lu-177m demeure au fil du temps. A l'équilibre, 1 Bq de Lu-177m est associé à 0,23 Bq de Lu-177 (compte tenu du rapport d'embranchement de 21,7% et des périodes des deux radionucléides). Cette activité résiduelle de Lu-177 décroît suivant la période du Lu-177m, et comme pour le Lu-177m, le stockage en cuves n'a quasiment pas d'effet.

Dans un certain nombre de cas, cette composante de « Lu-177 impureté » devrait dépasser la valeur de 100 Bq/L après décroissance du « Lu-177 injecté ». Il ne doit pas être pris en compte pour l'application de la limite de 100 Bq/L. En pratique, deux méthodes sont possibles :

- Une mesure de l'activité volumique du Lu-177 (et des autres radionucléides utilisés) à la fermeture de la cuve et un calcul de sa décroissance pour estimer l'activité lors de la vidange ;

- Une mesure des activités volumiques avant la vidange. Dans ce cas, une activité volumique égale à 0,23 fois celle du Lu-177m doit être déduite de l'activité volumique mesurée pour le Lu-177.

L'utilisation de lutétium 177 produit par méthode indirecte rendrait l'impact des rejets réellement négligeable.

### **c. Recommandations sur la gestion des effluents**

Il n'apparaît pas nécessaire de mettre en place un stockage pour décroissance ou une évacuation vers l'ANDRA pour gérer le Lu-177m présent dans les excréta des patients traités.

En revanche, le rejet du Lu-177 doit être limité par le recueil des urines pendant la phase d'élimination rapide. Les données relatives à l'excrétion du Lutathera® nécessitent d'être complétées pour déterminer la durée appropriée du recueil des urines, pour être traitées par décroissance. En effet, les taux d'excrétion diffèrent sensiblement d'une source à l'autre (entre 46 % et 84 % à 4 h).

Pour la décroissance des effluents collectés, l'utilisation des cuves est la solution la plus efficace avec des durées de décroissance supérieures à 10 périodes radioactives. Avec une fosse septique telle que celles parfois utilisées actuellement, le temps de transit ne dépasserait pas quelques périodes et nécessiterait donc d'imposer une performance minimale pour ces fosses.

Comme indiqué au § VIII.5.b, la présence de Lu-177 lié à la décroissance du Lu-177m pourrait conduire, dans les établissements traitant un nombre important de patients, à ne pas pouvoir respecter la valeur de 100 Bq/L sauf à stocker les urines sur plusieurs années.

Il semble donc raisonnable de considérer le Lu-177 en équilibre avec le Lu-177m comme une impureté, et de ne pas le prendre en compte lors de la vérification de la limite de 100 Bq/L.

L'article L110-1 du code de l'environnement pose le principe d'action préventive et de correction, par priorité à la source, des atteintes à l'environnement, en utilisant les meilleures techniques disponibles à un coût économiquement acceptable. Son application conduit à favoriser d'une part l'utilisation des cuves de décroissance et d'autre part, l'utilisation du Lu-177 de production indirecte.

### **d. Gestion des déchets solides liés à l'utilisation du Lu-177**

#### **• Gestion du lutétium 177**

Pour un service de médecine nucléaire disposant de chambres dédiées aux traitements par l'iode 131, la gestion de déchets contaminés par le lutétium 177 générés lors des traitements et de l'éventuelle hospitalisation qui s'ensuit ne pose pas de difficulté particulière. En effet il possède les infrastructures de gestion des déchets adéquates en termes de surface de stockage ou de dispositifs pour gérer les déchets putrescibles contaminés (congélation des restes de repas par exemple). Les émissions beta/gamma du lutétium 177 sont d'intensité et d'énergie plus faibles que celles de l'iode 131, sa période est plus courte et sa volatilité moindre.

Pour un service de médecine nucléaire ne réalisant pas de traitements par l'iode 131 avec hospitalisation, voire n'utilisant pas du tout l'iode 131, la gestion des déchets n'est pas insurmontable mais il doit néanmoins vérifier si ses installations sont adaptées et les mettre à niveau si nécessaire.

#### **• Gestion du lutétium 177m**

La décision ASN 2008-DC-0095 ne prévoit pas, comme pour les effluents (art. 23), de dérogation pour gérer par décroissance les déchets solides contenant des radionucléides de période supérieure à 100 jours (hormis les descendants de période très longue comme le Tc-99). Son application stricte conduirait donc à envoyer tous les déchets contaminés par du Lu-177m, autrement dit tous les déchets contaminés par du Lu-177, vers la filière dédiée aux déchets radioactifs de vie longue, c'est-à-dire l'ANDRA.

Ces dispositions conduisent à la mise en place d'un système dont le coût semble disproportionné par rapport aux enjeux de radioprotection.

Les déchets faiblement contaminés par le Lu-177 (compresses, seringues et flacons vides...), donc encore moins par le Lu-177m, pourraient être gérés en négligeant ce dernier, c'est-à-dire par décroissance sur la base de la période du Lu-177.

En revanche, s'agissant de déchets contenant des activités élevées de Lu-177 (notamment les flacons inutilisés ou non intégralement utilisés), le contaminant ne peut être négligé. Une évacuation après décroissance du seul Lu-177 est à proscrire, d'autant que la présence du Lu-177m doit logiquement conduire à dépasser la valeur de 2 fois le bruit de fond lors des contrôles avant évacuation. Trois solutions seraient donc possibles : faire reprendre les flacons par les fournisseurs, évacuer ces déchets vers l'ANDRA ou les gérer par décroissance. Cette dernière solution supposerait une longue durée de d'entreposage (10 périodes correspondent à 5 ans) mais qui semble possible pour des déchets en volume limité.

## 6. Information du patient

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Lutathera® recommande de communiquer les informations suivantes aux patients :

- afin de limiter « autant que possible l'exposition des tiers aux radiations ionisantes », le patient doit « éviter les contacts rapprochés et prolongés avec des tiers durant toute la semaine qui suit l'administration de Lutathera® ». Un conseil spécifique vis-à-vis des enfants de moins de 10 ans et des femmes enceintes est mentionné.
- pour faciliter l'élimination du lutétium 177, le patient est « encouragé à boire et à uriner toutes les heures le jour du traitement et le lendemain », il est incité « à aller à la selle tous les jours et à utiliser un laxatif si besoin ».
- le « médecin expliquera au patient les recommandations et précautions générales qu'il devra prendre lors de ses activités quotidiennes pendant les jours suivant le traitement afin de limiter l'exposition des personnes de son entourage ».

D'après l'enquête de la SFPM, la majorité des services (3 sur 4) administrant ce traitement ne transmet aucune recommandation spécifique au patient pour son entourage; la seule recommandation commune à tous est de s'hydrater suffisamment pour faciliter l'élimination du lutétium 177.

Dans un autre centre, le patient reçoit en plus la recommandation d'éviter les contacts prolongés et rapprochés avec les femmes enceintes et les enfants en bas âge pendant une semaine.

La notice du produit élaborée par AAA en concertation avec l'ANSM formule des recommandations jugées excessives par les services hospitaliers administrant le Lutathera®.

Des travaux sont réalisés en concertation avec l'Association de Patients atteints de Tumeurs Endocrines Diverses (APTED) pour rédiger des informations plus accessibles aux patients.

## IX. RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

### **Recommandation 1 relative au recueil des excréta des patients traités par Lutathera®.**

Dans la mesure où, en radiothérapie interne, les produits administrés ont des périodes de plusieurs jours et des activités de plusieurs GBq, il convient de recueillir les urines contaminées dans les cuves, comme c'est le cas pour le traitement par l'iode 131 des pathologies thyroïdiennes cancéreuses. Néanmoins ces dispositions ne se justifient que si une part importante (au moins 80 %) de l'activité administrée peut être recueillie au cours d'une hospitalisation de durée raisonnable.

Le dispositif de recueil des urines par cuves de décroissance est celui qui permet la plus grande réduction et la meilleure maîtrise de l'activité rejetée. Il se doit d'être privilégié à tout autre système, y compris la fosse septique.

L'établissement devra s'assurer que la valeur de 100 Bq/L (seule valeur réglementaire existant à ce jour en référence à l'I-131) au moment de la vidange des cuves soit respectée, en tenant compte de tous les



radionucléides administrés à des fins thérapeutiques (hors impuretés). La problématique des impuretés pourrait cependant conduire à reconsidérer les modalités de gestion des cuves (voir Recommandation 9). Cette valeur de 100 Bq/L est à estimer à partir du calcul de la décroissance radioactive du Lu-177 selon le délai entre la fin du remplissage de la cuve et sa vidange.

Avant la mise en œuvre de nouveaux traitements, l'étude d'impact devra être actualisée afin de garantir que l'exposition des travailleurs des réseaux d'assainissement reste inférieure à 1 mSv/an en considérant l'ensemble des radionucléides rejetés. Le GT recommande l'utilisation d'un outil de calcul tel que CIDRRE pour réaliser cette étude d'impact fondée notamment sur les informations relatives à la cinétique d'élimination de la radioactivité par les urines indiquées par le fournisseur du produit, ainsi que sur toutes les données concernant le réseau d'effluents de l'établissement (voir recommandations du GT « Déversement dans les réseaux d'assainissement des effluents contenant des radionucléides provenant des services de médecine nucléaire et des laboratoires de recherche »).

**Le GT recommande que tout service de médecine nucléaire envisageant de mettre en œuvre un nouveau traitement par Lutathera® recueille les urines dans un dispositif de cuves de décroissance permettant de collecter au moins 80 % de l'activité administrée de Lu-177. Le SMN devra s'assurer que cette nouvelle activité de RIV permet de respecter la valeur de 100 Bq/L en sortie de cuves, en tenant compte de tous les radionucléides administrés à des fins thérapeutiques (hors impuretés). Le GT recommande de plus de mettre à jour l'étude d'impact pour vérifier que l'exposition des travailleurs du réseau d'assainissement reste inférieure à 1 mSv par an.**

### **Recommandation 2 relative au critère de sortie des patients vis-à-vis de l'exposition de leur entourage.**

En dehors des patients devant être hospitalisés compte tenu de leur état clinique ou nécessitant une surveillance, il n'y a pas à ce jour de dispositions réglementaires régissant de manière précise la sortie d'un patient de l'établissement ou son hospitalisation.

Actuellement, tout patient bénéficiant d'un examen diagnostique peut quitter l'établissement après l'examen, de même que ceux bénéficiant d'une administration d'iode 131 pour le traitement des pathologies thyroïdiennes non cancéreuses (activité administrée < 740 MBq) ainsi que certaines autres administrations thérapeutiques (synoviorthèses, traitement au Metastron®, au Quadramet®, au Xofigo®, au Zevalin®...)

Pour les autres applications thérapeutiques nécessitant une hospitalisation, les procédures appliquées sont héritées du REX de la gestion des patients traités pour pathologie thyroïdienne cancéreuse (activité administrée > 740 MBq et généralement ≈ 4 GBq). Dans ce cas le patient est systématiquement hospitalisé plusieurs jours (2 à 4 jours selon les règles du service) en chambre de RIV. De plus un contrôle du débit d'exposition à 1 m du patient permet d'autoriser ou non sa sortie et de déterminer la durée pendant laquelle les contacts avec ses proches devront être réduits. En France, la valeur retenue habituellement se situe autour de 20 à 25 µSv/h à 1 m. Notons que HERCA a récemment proposé 40 µSv/h à 1 m et qu'en Suisse cette valeur va passer de 5 à 10 µSv/h à 1 m.

**Le GT recommande que le critère de débit d'équivalent de dose ambiant retenu pour autoriser la sortie d'un patient hospitalisé soit fixé à 20 µSv/h à 1 m.**

### **Recommandation 3 relative à l'information fournie au patient traité par RIV.**

L'arrêté du 21 janvier 2004 relatif à l'information des personnes exposées aux rayonnements ionisants lors d'un acte de médecine nucléaire demande que tout patient quittant un SMN soit informé des dispositions et des précautions à prendre vis à vis de ses proches et de son entourage. Dans le cas des traitements par Lutathera®, le niveau d'exposition externe 24 h après administration est inférieur à 10 µSv/h à 1 m. Cette constatation rassurante ne dispense cependant pas d'une information pertinente (ni trop laxiste ni trop anxiogène) adaptée aux risques réels.

**Le GT recommande que l'information écrite délivrée au patient traité par RIV soit adaptée aux enjeux de radioprotection. Il rappelle que la réglementation demande que soient précisées la durée de restriction des contacts avec leur entourage (conjoints, enfants...).**

**Dans le cas du Lutathera<sup>®</sup>, le GT recommande que ces restrictions s'appliquent durant les 24 h suivant la sortie du patient.**

#### **Recommandation 4 relative aux activités de Lutathera<sup>®</sup> disponibles.**

Actuellement seul le conditionnement de 7,4 GBq par flacon est disponible. Or pour certains patients, des services ont été conduits à injecter une activité moindre entraînant des manipulations et des déchets supplémentaires. Afin d'éviter ces risques inutiles vis à vis de la radioprotection il serait souhaitable de pouvoir disposer d'autres niveaux d'activité.

**Le GT recommande que le fournisseur du Lutathera<sup>®</sup> mette à disposition des utilisateurs plusieurs conditionnements d'activités différentes.**

#### **Recommandation 5 relative au dispositif d'injection du Lutathera<sup>®</sup>.**

Il ressort du bilan des dispositifs d'injection utilisés, que 7 établissements sur 9 utilisent des dispositifs « maison » basés soit sur la gravité, soit sur des pompes ou pousse-seringues. Les 2 autres établissements utilisent des dispositifs industriels dont un en phase de développement. Les données de radioprotection relatives à l'exposition des travailleurs sont disparates et ne permettent pas de recommander un dispositif particulier.

**Le GT recommande que le fournisseur préconise des modalités d'injection garantissant le bon déroulement de celle-ci et limitant l'exposition des opérateurs et les risques de contamination en s'appuyant sur le REX international.**

**En l'absence de cette préconisation le GT recommande que les sociétés scientifiques concernées analysent le REX national et international afin d'harmoniser les modalités d'injection.**

#### **Recommandation 6 relative à la solution d'acides aminés injectée concomitamment au Lutathera<sup>®</sup>.**

La solution d'acides aminés sous AMM, utilisée concomitamment à l'injection de Lutathera<sup>®</sup>, n'est pas adaptée. Elle engendre un inconfort pour le patient (vomissements), associé à un risque de contamination, et la nécessité de moduler le débit d'injection pour en améliorer la tolérance. Des données étrangères, suisses en particulier, montrent qu'une solution adaptée est beaucoup mieux tolérée par le patient.

**Le GT recommande que le fournisseur du Lutathera<sup>®</sup> propose au plus vite aux utilisateurs une solution d'acides aminés adaptée à la protection rénale, sans les inconvénients émétiques actuels.**

#### **Recommandation 7 relative à la formation du personnel.**

Le personnel d'un SMN habitué à gérer des patients traités par RIV dispose, vis à vis de la radioprotection, de la formation de base et de l'expérience pour prendre en charge tout nouveau traitement RIV présentant des problématiques semblables de radioprotection. Une formation complémentaire aux éventuelles spécificités du nouveau traitement sera nécessaire.

**Le GT recommande que préalablement à la mise en place de toute nouvelle technique de RIV dans un SMN, une formation en radioprotection, adaptée à tous les personnels concernés et aux tâches à réaliser soit effectuée avec, si nécessaire, la participation du fournisseur.**

#### **Recommandation 8 relative à la présence de contaminant de période supérieure à 100 jours.**

Actuellement la réglementation prévoit la possibilité d'accorder au cas par cas, sur la base d'une étude d'impact, une dérogation autorisant le rejet d'effluents contaminés par des radionucléides de période supérieure à 100 jours. Cependant, aucune disposition de ce type n'est prévue pour les déchets solides.

Dans le cas du Lutathera<sup>®</sup>, des flacons contenant encore du produit radioactif peuvent être éliminés, soit suite au fractionnement de l'activité soit en cas de non-utilisation. La gestion de ces déchets par décroissance pourrait être appliquée au contaminant Lu-177m de 160 jours de période (10 périodes équivalant à 4,5 ans).

En raison du risque biologique associé, les déchets solides très faiblement contaminés par le Lu-177 (seringues, tubulures...) pourront être gérés selon la période de celui-ci.

*Voir aussi Recommandation 9.*

**Le GT recommande d'autoriser la gestion des fonds de flacon et ceux non utilisés par décroissance des impuretés de période supérieure à 100 jours en appliquant les mêmes critères d'évacuation que pour les radionucléides de période inférieure à 100 jours (stockage pendant au moins 10 périodes et élimination lorsque la mesure du débit d'équivalent de dose ambiant au contact des déchets est inférieure à 2 fois le bruit de fond).**

**En ce qui concerne tous les autres déchets contaminés présentant un risque biologique associé, le GT recommande leur gestion sur la base de la période du Lu-177.**

**Cette recommandation peut également s'appliquer à tous les MRP présentant des impuretés de période supérieure à 100 jours.**

### **Recommandation 9 relative au taux d'impureté en Lu-177m.**

Deux produits seront bientôt autorisés sur le marché français mais aucun des deux n'est totalement satisfaisant du point de vue de la radioprotection :

Le Lutathera<sup>®</sup>, radiopharmaceutique prêt à l'injection, produit à partir de Lu-177 obtenu par méthode directe, présente le taux d'impureté en Lu-177m le plus élevé.

L'Endolucin Beta<sup>®</sup>, dont le Lu-177 obtenu par méthode indirecte avec un très faible taux d'impureté en Lu-177m, impose un marquage sur site, potentiellement à l'origine d'expositions supplémentaires pour le personnel.

L'objectif serait de disposer d'un radiopharmaceutique prêt à l'emploi pour limiter l'exposition du personnel en radiopharmacie mais présentant le plus faible taux d'impuretés possible pour limiter les rejets radioactifs dans l'environnement.

**Le GT recommande aux fournisseurs de proposer aux utilisateurs un produit prêt à l'emploi marqué avec du Lu-177 présentant le plus faible taux d'impuretés.**

### **Recommandation 10 relative à une évolution réglementaire.**

Face à l'évolution des pratiques et au développement de nouveaux MRP, le GT a rencontré des difficultés pour établir ses recommandations dans le cadre réglementaire actuel. Ses interrogations ont porté en particulier sur la gestion des déchets et effluents radioactifs et sur le critère d'hospitalisation et de sortie des patients.

**Le GT recommande d'envisager de réviser la réglementation notamment en ce qui concerne la libération des déchets de médecine nucléaire, les valeurs limites d'activité volumique des effluents en sortie de cuve, ainsi que de compléter vis à vis des critères d'hospitalisation et de débit de dose autorisant la sortie des patients.**

**Le GT recommande d'initier une réflexion sur ces différents points à partir des valeurs figurant dans les BSS de l'AIEA et des propositions d'HERCA.**

### **Recommandation 11 relative à la saisine du GPMED.**

Le GT relatif à la mise à jour des dispositions de radioprotection concernant l'utilisation du Lutathera<sup>®</sup> a constaté que ces réflexions étaient menées plusieurs mois voire plusieurs années après la première utilisation de ce MRP en France. Rappelons qu'en Belgique les dispositions relatives au Lu-177 datent de 2012.

**Le GT recommande qu'une réflexion sur la radioprotection soit initiée au plus vite lorsque l'utilisation d'un nouveau concept de MRP est prévue, surtout à des fins de thérapie. À cette fin le GT demande à ce que l'ANSM et la SFMN informent le GPMED dès que l'utilisation d'un nouveau concept de MRP est prévue.**

## REFERENCES

- Agarwal, KK, et al. 2015.** (177)Lu-EDTMP for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer: a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015, Vol. 42, 1, pp. 79-88.
- Akbar, MU, et al. 2017.** Radiolabeling, quality control, and biological characterization of 177 Lu-labeled kanamycin. *Chem Biol Drug Des*. 2017, Vol. [Epub ahead of print].
- Beyer, GJ, et al. 2004.** Targeted alpha therapy in vivo: direct evidence for single cancer cell kill using 149Tb-rituximab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004, Vol. 31, 4, pp. 547-54.
- Camacho, X, et al. 2016.** 177Lu-DOTA-Bevacizumab: Radioimmunotherapy agent for melanoma. *Curr Radiopharm*. 2016, Vol. [Epub ahead of print].
- Chakraborty, S, et al. 2008.** Preparation and preliminary studies on 177Lu-labeled hydroxyapatite particles for possible use in the therapy of liver cancer. *Nucl Med Biol*. 2008, Vol. 35, 5, pp. 589-97.
- Dash, A, Pillai, MR et Knapp, FF. 2015.** Production of (177)Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nucl Med Mol Imaging*. 2015, Vol. 49, 2, pp. 85-107.
- Dumont, RA, et al. 2014.** Survival after somatostatin based radiopeptide therapy with (90)Y-DOTATOC vs. (90)Y-DOTATOC plus (177)Lu-DOTATOC in metastasized gastrinoma. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014, Vol. 5, 1, pp. 46-55.
- Kim, SJ, et al. 2015.** The efficacy of (177)Lu-labelled peptide receptor radionuclide therapy in patients with neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015, Vol. 42, 13, pp. 1964-70.
- Lehenberger, S, et al. 2011.** The low-energy  $\beta^-$  and electron emitter 161Tb as an alternative to 177Lu for targeted radionuclide therapy. *Nucl Med Biol*. 2011, Vol. 38, 6, pp. 917-24.
- Mariniello, A, et al. 2016.** Long-term results of PRRT in advanced bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016, Vol. 43, 3, pp. 441-52.
- Müller, C, et al. 2014.** Direct in vitro and in vivo comparison of (161)Tb and (177)Lu using a tumour-targeting folate conjugate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014, Vol. 41, 3, pp. 476-85.
- Muselaers, CH, et al. 2016.** Phase 2 Study of Lutetium 177-Labeled Anti-Carbonic Anhydrase IX Monoclonal Antibody Girentuximab in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2016, Vol. 69, 5, pp. 767-70.
- Pesque, R, et al. 2016.** . Mise au point d'une nouvelle méthode de perfusion en radiothérapie interne vectorisée du 177 lu-dotatate. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2016, Vol. 51, 1.
- Pillai, MR, et al. 2003.** Production logistics of 177Lu for radionuclide therapy. *Appl Radiat Isot*. 2003, Vol. 59, 2, pp. 109-18.
- Rahbar, K, et al. 2017.** German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med*. 2017, Vol. 58, 1, pp. 85-90.
- Reynolds, TS, et al. 2016.** Lutetium-177 Labeled Bombesin Peptides for Radionuclide Therapy. *Curr Radiopharm*. 2016, Vol. 9, 1, pp. 33-43.
- Shinto, AS, Chakraborty, S et Das, T. 2015.** Radiosynovectomy of Painful Synovitis of Knee Joints Due to Rheumatoid Arthritis by Intra-Articular Administration of (177)Lu-Labeled Hydroxyapatite Particulates: First Human Study and Initial Indian Experience. *World J Nucl Med*. 2015, Vol. 14, 2, pp. 81-88.
- Strosberg, J, et al. 2017.** Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med*. 2017, Vol. 376, 2, pp. 125-135.
- Thapa, P, et al. 2015.** Clinical Efficacy and Safety Comparison of 177Lu-EDTMP with 153Sm-EDTMP on an Equidose Basis in Patients with Painful Skeletal Metastases. *J Nucl Med*. 2015, Vol. 56, 10, pp. 1513-9.

## ANNEXE : LETTRE DE SAISINE DU GROUPE DE TRAVAIL



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DIRECTION DES RAYONNEMENTS  
IONISANTS ET DE LA SANTÉ

CODEP-DIS-2016-029676

Affaire suivie par : Le secrétariat technique  
du GPMED

Tél : 01 46 16 42 08

Fax : 01 46 16 44 28

Mel : [asn.GPE-Radiopro@asn.fr](mailto:asn.GPE-Radiopro@asn.fr)

Montrouge, 21 JUL. 2016

Le Directeur général adjoint  
de l'Autorité de sûreté nucléaire

à

Monsieur le Président du GPMED

**Objet :** Réévaluation des recommandations sur les conditions d'utilisation du lutétium 177 en médecine nucléaire.

**Références :** [1] Courrier CODEP-DIS-2013-050731 du 8 octobre 2013  
[2] Note interne CODEP-DIS-2014-03413 du 12 septembre 2014

Monsieur le Président,

Le lutétium 177 a d'abord été utilisé en radiothérapie interne vectorisée pour le traitement de certaines tumeurs neuroendocrines, dans le cadre de protocoles de recherche biomédicale. Ces protocoles concernaient initialement un nombre restreint de patients.

Dans ce contexte, l'ASN a formulé en 2013 [1] des recommandations de radioprotection pour l'utilisation du lutétium 177, notamment vis-à-vis des rejets en lutétium 177 et lutétium 177m (contaminant de période physique supérieure à 100 jours). Ces recommandations, mises à jour en 2014 [2] et toujours d'actualité, sont les suivantes :

- l'utilisation des chambres de radiothérapie interne vectorisée pendant 24h afin que les urines des patients soient dirigées vers les cuves de décroissance, lors de l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques éliminés majoritairement par voie urinaire,
- la gestion des déchets solides en décroissance sur la base de la période physique du radionucléide principal (Lu177 : 6,7 jours).

L'utilisation du lutétium 177 est depuis en constant développement et le nombre de patients susceptibles de bénéficier de ce type de traitement pourrait significativement augmenter dans les années à venir, pour plusieurs raisons :

- le Lutathéra® (Advanced Accelerator Applications) bénéficie désormais d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, ainsi que d'ATU nominatives, dans l'attente de son autorisation de mise sur le marché qui devrait être délivrée dans les prochains mois,
- une autorisation de mise sur le marché a été délivrée pour le précurseur LuMark® (IDB Radiopharmacy) ; des autorisations de mise sur le marché sont en cours d'instruction pour des vecteurs susceptibles d'être utilisés avec ce précurseur,
- deux essais cliniques sont toujours en cours,

[www.asn.fr](http://www.asn.fr)

15, rue Louis-Lejeune • 92541 Montrouge cedex  
Téléphone 01 46 16 40 00 • Fax 01 46 16 44 21

- de nouveaux essais cliniques sont en projet, correspondant à de nouvelles indications pour l'utilisation du lutétium 177.

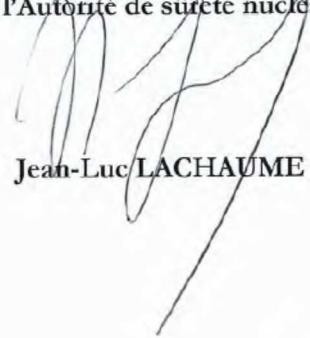
Du fait du retour d'expérience et des données désormais disponibles, et considérant la multiplication des utilisations du lutétium, l'ASN juge nécessaire de réévaluer sa position en termes de recommandations sur les conditions d'utilisation du lutétium 177, en s'appuyant sur un avis d'experts.

Je souhaite qu'un groupe de travail émanant du GPMED soit constitué afin de réévaluer les enjeux de protection des travailleurs, du public et de l'environnement liés à l'utilisation du Lutétium 177 et proposer des recommandations de prise en charge des patients et de gestion des déchets et des effluents. Outre les données collectées jusque-là par la DIS, ce groupe pourrait s'appuyer sur des auditions des différentes parties prenantes (médecins nucléaires utilisateurs, ANSM, promoteurs de recherche, industriels fournisseurs...).

Je vous propose de me transmettre l'avis de ce groupe de travail au plus tard au 31 mars 2017.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

**Le Directeur général adjoint  
de l'Autorité de sûreté nucléaire**



**Jean-Luc LACHAUME**