





Pierre Fabre



# Analyse de poste: contamination atmosphérique en tritium




Sylvie RIGAUD  
Personne Compétente en Radioprotection  
Institut de Recherche Pierre Fabre



# Cadre réglementaire

Circulaire n°64 du 21 avril 2010  
(article R. 4451-11)

*Dans le cadre de l'évaluation des risques, l'employeur, en collaboration, le cas échéant, avec le chef de l'entreprise extérieure ou le travailleur non salarié, **procède à une analyse des postes de travail** qui est renouvelée périodiquement et à l'occasion de toute modification des conditions pouvant affecter la santé et la sécurité des travailleurs.*



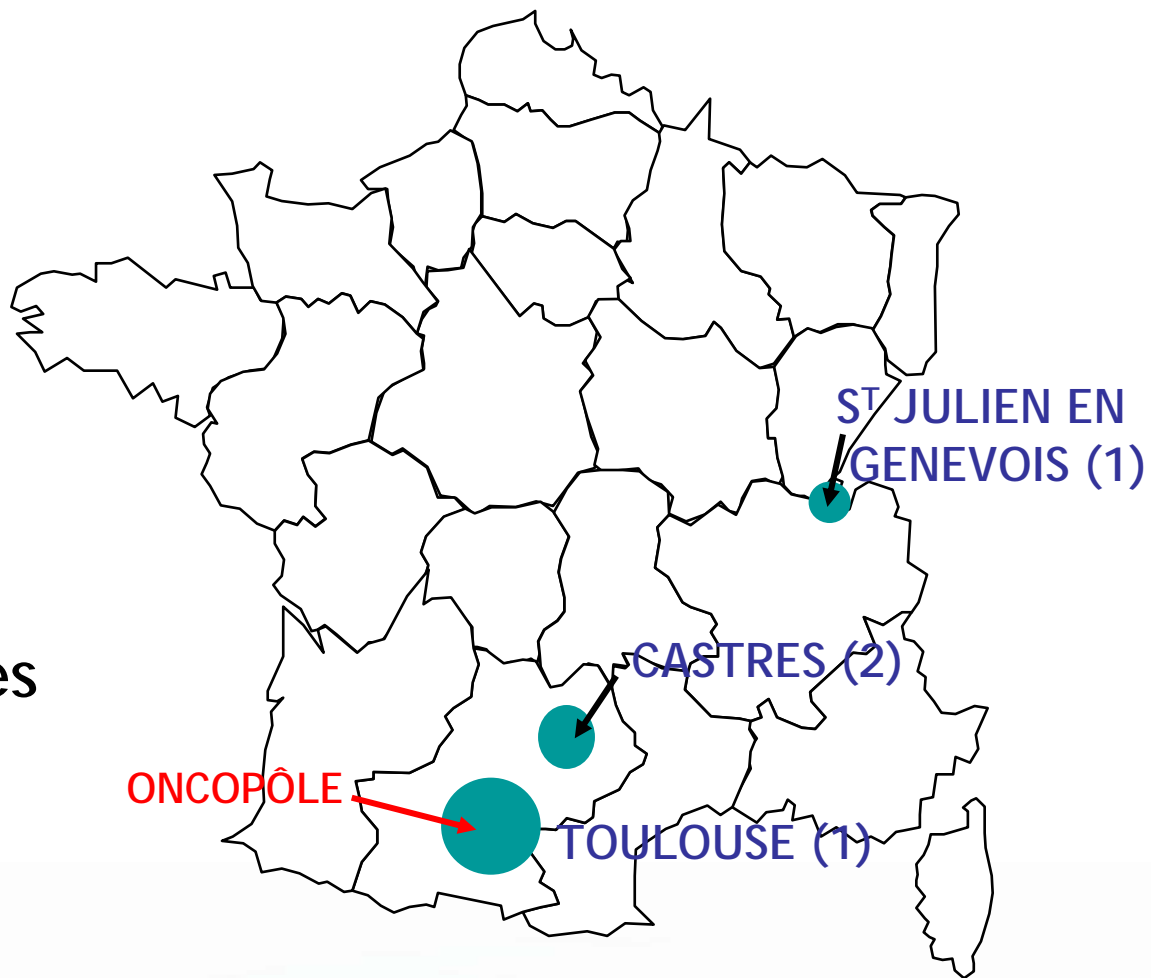
Cette évaluation menée sur la base des situations dites « normales » de travail par la personne compétente en radioprotection (PCR), sous la responsabilité de l'employeur, constitue l'une des premières actions de prévention à mettre en œuvre.

**Évaluation des doses collectives et individuelles**

**Valeur de l'exposition externe et interne**

**Justification optimisation limitation**

**4 sites R&D**  
utilisateurs de  
sources non scellées





# Utilisation en recherche biomédicale

- Tests de binding (liaison ligand froid-ligand chaud récepteur) *in vivo* et *in vitro*, binding fonctionnel *in vitro*
- Recherche d'inhibiteurs d'enzymes
- Etude de sécurité du médicament

**Radioéléments actuellement utilisés** :  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{51}\text{Cr}$

Données qualitatives/quantitatives fiables, précises, délais courts

- Pallie manque sensibilité ou impossibilité des techniques analytiques « froides »



# Méthodes d'évaluation de l'exposition interne

$$E_{int} = A \times k \times 1/f \times DPUI$$

- ▶ A=Activité manipulée (Bq)
  - ▶ k=facteur de volatilité=0.01
  - ▶ f=1 - 10 - 1000
  - ▶ DPUI=  $4,1 \cdot 10^{-11}$  ( $^3\text{H}$ ) Sv/Bq
  - ▶ DPUI=  $5,9 \cdot 10^{-9}$  ( $^{14}\text{C}$ ) Sv/Bq
- ↗ 0.8 mSv / évaporation mettant en jeu 140MBq
  - ↗ 8 mSv / prépa Sol Ad mettant en jeu 140MBq
  - ↗ 8 mSv / phase animale mettant en jeu 140MBq

**16.8 mSv / en 1 seule étude pK !!**



# Facteur temps

$$A = A_v \times Q \times t \quad \text{puis} \quad E_{\text{int}} = A \times \text{DPUI}$$

- ▶ A=Activité inhalée (Bq) ➡ 0.1 mSv / évaporation (140 MBq et 0.5h)
- ▶  $A_v$ =Activité dans l'air du laboratoire (Bq/m<sup>3</sup>) ➡ 0.03 mSv / prépa Sol Ad (140 MBq et 10mn)
- ▶ Q=Débit respiratoire (1.2m<sup>3</sup>/h) ➡ 1 mSv / phase animale (140 MBq et 5h)
- ▶ t=Temps d'exposition (h)

**1.13 mSv / étude soit 5.65 mSv / 5 études pK !!**

# Radiotoxicologie sur prélèvement urinaire: Bilan ponctuel ou au maximum semestriel

Ne surestime t'on pas  
le facteur K ?





Comment apprécier le « facteur k »

$k = \% \text{ inhalable}$



le manipulateur ne respirant jamais la totalité de la quantité évaporée !

→ évaluation de façon expérimentale du risque d'exposition interne







## Mise en place d'une étude de contamination atmosphérique

- ▶ Déterminer les modes opératoires conduisant aux situations les plus pénalisantes
- ▶ Rechercher et quantifier si nécessaire la présence de radioactivité dans l'air potentiellement inhalable par le manipulateur lors de ces étapes (risque et niveau)
- ▶ La comparer aux limites réglementaires
- ▶ Définition du facteur « k » pour nos études de postes



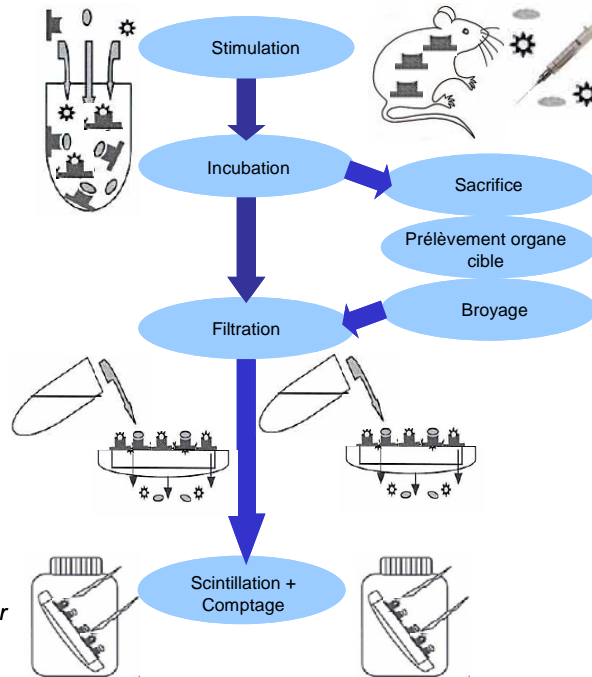
# Etude de contrôle de contamination atmosphérique en tritium



Barboteur du type SDEC: MARC7000  
placé à proximité des postes de travail les plus exposés

# Test de binding

***in vitro*** :  
= à partir de cellules






***in vivo***  
= à partir de souris

Plus il y a de la radioactivité,  
moins le ligand a d'affinité pour  
le récepteur.

**PRINCIPE DU BINDING :**  
***Réaction de compétition  
entre un ligand radioactif et  
un ligand non radioactif,  
spécifiques pour un même  
récepteur.***

**MESURE D’AFFINITE D’UN  
LIGAND FROID POUR UN  
RECEPTEUR**

-  **Radioligand** : molécule radio marquée ayant une affinité pour le récepteur
-  **Ligand froid** : molécule se liant au récepteur si elle a une affinité pour celui ci. Les médicaments sont des exemples de ligands. C'est un candidat médicament.
-  **Récepteur** : protéine située à la surface des cellules capable de fixer un ligand.

# ETUDE *IN VIVO* « LLNA » (*Local Lymph Node Assay*) : ETAPES RADIOACTIVES

## ETAPE 1 : LABORATOIRE

### Préparation/contrôle Solution Administration :

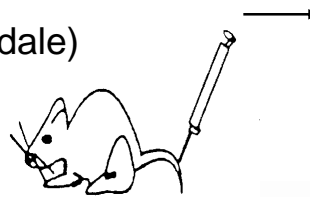
- 37 MBq sous hotte dans solvant aqueux
- **3h** environ



## ETAPE 2 : MODULE D'UNITE ANIMALE

### Phase expérimentale radioactive :

- **Injection intra-veineuse** (veine caudale)
- Plusieurs groupes de souris
- **1h** environ sur paillasse



**Les cages des souris traitées  
sont entreposées dans un bac :**

- **5h** dans module (R~20/h)
- Bac avec couvercle

- Le bac est ouvert dans le module
- Les ganglions lymphatiques sont prélevés
- Les déchets sont éliminés



# Méthode de calcul

## Comptages des pièges :

- Expression des résultats en kBq (débit respiratoire = 1,2 m<sup>3</sup>/h)
- Estimation de l'exposition interne mise en jeu (μSv/h)  
kBq/h des 4 biberons x h(g), avec  $h(g)=4.1.10^{-11} \text{ Sv/Bq (pour } ^3\text{H)}$
- Estimation de l'exposition par inhalation (nombre de LPCA)  
kBq/m<sup>3</sup> des 4 biberons/LPCA avec  $\text{LPCA}=2.10^5 \text{ Bq/m}^3 \text{ (pour } ^3\text{H)}$





## Autre indicateur

RCA: repère en concentration atmosphérique (en Bq/m<sup>3</sup>)

Estimation du RCA conduisant à la limite supérieure de la zone contrôlée verte soit 25 µSv/h

$$\text{RCA} = 25 \cdot 10^{-6} / Q \times h(\text{g})_{\text{inh}}$$

$$\text{RCA} = 25 \cdot 10^{-6} / 1.2 \times 4.1 \cdot 10^{-11}$$

$$\text{RCA} \cong 5 \cdot 10^5 \text{ Bq} \cdot \text{m}^{-3} \text{ (pour } ^3\text{H)}$$

Estimation du RCA en fonction d'une dose efficace engagée de 7.5 µSv/h (limite supérieure zone surveillée)

$$\text{RCA} \cong 1.5 \cdot 10^5 \text{ Bq} \cdot \text{m}^{-3} \text{ (pour } ^3\text{H)}$$



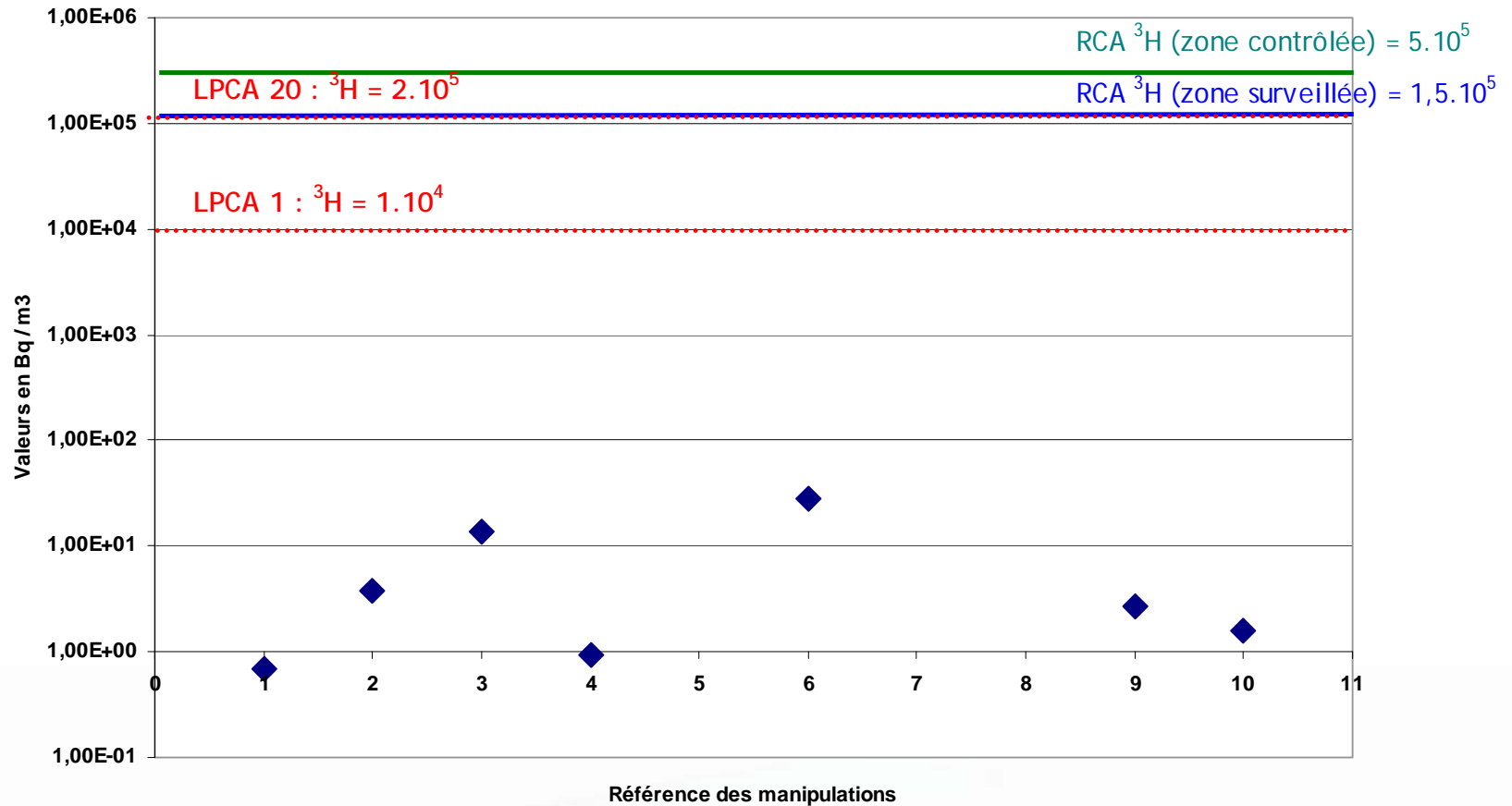
# Résultats binding (in vitro et in vivo)

<u>N° étude</u>	<u>Catégorie du local</u>	<u>Détails du local</u>	<u>Quantités en stock</u>	<u>Volume(L)</u>	<u>Durée</u>	<u>Valeurs en Bq/m<sup>3</sup></u>	<u>Valeurs en µSv</u>
1	Local de stockage déchets radioactifs	Déchets catégorie SI-SNI-SL-LA- LS V local ≠ 70 m <sup>3</sup>	141 MBq de <sup>3</sup> H en stock au moment de l'étude	2 à 804.70	94H	0.7	0,07
2	Local de stockage sources non scellées	<sup>3</sup> H- <sup>35</sup> S- <sup>14</sup> C V local ≠ 15 m <sup>3</sup>	1226 MBq de <sup>3</sup> H en stock au moment de l'étude	1 à 987.60	66H	3.74	0,4
<u>N° étude</u>	<u>Type de manipulation</u>	<u>Radioligands manipulés</u>	<u>Quantités totales manipulées</u>	<u>Volume(L)</u>	<u>Durée</u>	<u>Valeurs en Bq/m<sup>3</sup></u>	<u>Valeurs en µSv</u>
3-4-6-8-9-10	Binding in vitro	Cf liste jointe *	0,3 MBq à 7,25 MBq	228.8 à 4 153.20	8h à 140H	≤ 1,5 BDF à 28.5	0 à 2.80
7	Binding in vivo	<sup>3</sup> H RX821002	3,26 MBq	428.3	15H	≤ 1,5 BDF	—

\*= <sup>3</sup>H WIN35428 / <sup>3</sup>H CITALOPRAM / <sup>3</sup>H NISOXETINE / <sup>3</sup>H SPIPERONE / <sup>3</sup>H SCH-23390 / <sup>3</sup>H MESULERGINE  
<sup>3</sup>H 8-OH-DPAT / <sup>3</sup>H GR125,743 / <sup>3</sup>H-NALOXONE / <sup>3</sup>H-DAMGO / <sup>3</sup>H CORTISONE



# Analyse du risque d'exposition interne





### Classement de l'ensemble des zones réglementées

## ZONES SURVEILLEES

Dose efficace : 2 mSv/an au minimum

Classement des travailleurs: **catégorie B**



# Etudes sécurité du médicament (in vivo)

Phase d'étude	Durée barbotage (h)	Volume total air aspiré (L)	Moyenne Activité Air (KBq/m <sup>3</sup> )	Moyenne Activité Inhalable (KBq/h)
<b>LLNA_</b> <b>Préparation Solution d'administration</b> <b>(<sup>3</sup>H-Thymidine)</b>	2h49	83	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>LLNA_Phase expérimentale radioactive</b>	6h32	190	<b>8,225</b>	<b>9,871</b>
<b>Local déchets radioactifs</b>	137h36	4015	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>

*Débit respiratoire : 1.2 m<sup>3</sup>/h*



# Etudes sécurité du médicament (in vivo)

Phase d'étude	Activité départ mise en jeu (KBq)	Activité totale barboteurs (KBq)	Contamination atmosphérique (%)	Exposition interne ( $\mu\text{Sv/h}$ )	Exposition interne (nbre LPCA*)
LLNA Préparation Solution d'administration ( $^3\text{H}$ -Thymidine)	37000	0,000	0,000	0,0000	0,00
LLNA_Phase expérimentale radioactive	37000	1,559	0,042	0,4047	0,04
Local déchets radioactifs	7700	0,005	0,000	0,0001	6E-06

LPCA\* =  $2E5 \text{ Bq/m}^3$   
 (Guide pratique radionucléides de Delacroix, Guerre et Leblanc)

Soit  $800 \mu\text{Sv/an}$  pour 2000h de travail

► Surveillance « spéciale » (adaptée aux périodes de manipulations) radio-toxicologique urinaire :

**Résultats toujours négatifs !**



## Suites à donner

- ▶ Améliorer les conditions de l'étude

Mettre en place une recherche sur le métabolisme pulmonaire de la  $^3\text{H}$ -Thymidine (LLNA) chez la souris ( $^3\text{H}+\text{O}_2 \rightarrow$  eau tritiée)

- ▶ Passer notre « k » à 0.001, voire 0.0001

- ▶ Prendre la formule la plus pénalisante pour nos études de postes (et la plus aisée)

- ▶ Passer les zones de stockage (déchets & sol. mères) en zones surveillées (en accord avec la réglementation)



# Amélioration de l'étude



Etude de l'excrétion pulmonaire d'un produit radiomarqué par « metabowl »

# Résultats de l'étude de l'excrétion pulmonaire par « metabowl »

Tranche horaire	Liquide de piège de l'air expiré	Activité totale de <sup>3</sup> H expiré par souris (KBq)	Elimination <sup>3</sup> H expiré en % dose administrée	Exposition maximale du tech. d'étude	Exposition maximale pour une étude classique*	Exposition maximale pour 1 an**
<b>Manip.1</b> <b>0/5 h</b> sur 10 souris (Activité reçue in toto : 6700.5 KBq)	Piège 1	6,54	0,88	<b>0,269</b> μSv/souris	<b>10,77</b> μSv sur 5h	<b>0,13</b> mSv / an
	Piège 2	0,027	0,004			
	"garde"	0,0002	0,00003			
<b>Total</b>		<b>6,57</b>	<b>0,88</b>			
<b>Manip.2</b> <b>0/1 h</b> sur 10 souris (Activité reçue in toto : 7123.77 KBq)	Piège 1	1,57	0,20	<b>0,065</b> μSv/souris	<b>2,58</b> μSv sur 1h	<b>0,03</b> mSv / an
	Piège 2	0,004	0,001			
	"garde"	BLQ	BLQ			
<b>Total</b>		<b>1,57</b>	<b>0,20</b>			

\* : Mettant en jeu 40 souris

\*\* : Avec 12 études LLNA réalisées en 1 an



# Analyse des résultats

Même en considérant la situation la plus pénalisante:

- ▶ Nombre d'animaux maximum
- ▶ Techniciens d'étude respirent la totalité du tritium expiré par les souris en 1h (temps d'injection des souris)
- ▶ Ventilation du module ( $R \sim 20h^{-1}$ ) non prise en compte
- ▶ Nombre maximum d'études par an

Classification du personnel (techniciens d'étude):

Catégorie B (0.03 mSv par an)

Classification du local (module d'hébergement souris):

Zone surveillée (2.6  $\mu$ Sv sur 1h)





# Démarche d'optimisation

- ▶ Communication des résultats au personnel
- ▶ Manipulateurs présents 1h sur 6h
- ▶ Ventilation du bac « souris »
- ▶ Bac placé vers grilles d'aération du module d'hébergement
- ▶ Amélioration de la formation du personnel (TP)







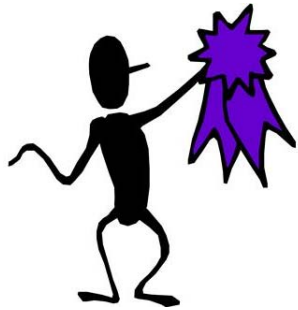
## Conclusions

- ▶ Utilisation de la formule de dose résultante la plus aisée
- ▶ Validation de notre hypothèse de départ
- ▶ Fixer la valeur du % inhalé en  $^3\text{H}$  à 0.001 voire 0.0001
- ▶ Intérêt d'une analyse complémentaire en  $^3\text{H}$  mais également pour d'autres radioéléments utilisés en recherche





# Remerciements



- ▶ Corinne GELHAY-LECRIQUE: ancienne coordinatrice du groupe des PCR PIERRE FABRE - PCR - CASTRES
- ▶ Sandrine CHANAL, PCR (études sécurité du médicament) - CASTRES
- ▶ Bernadette MAYNADIER, PCR (responsable pharmacocinétique animale) - CASTRES
- ▶ Olivier COLAS, ancien PCR - St JULIEN-GENEVOIS
- ▶ Véronique RAUFAST, PCR - TOULOUSE
  
- ▶ Chargés de sécurité et environnement - PCR
- ▶ Fabrice GAUDET (coordinateur du groupe des PCR PIERRE FABRE) - St JULIEN-GENEVOIS
- ▶ Francis LEMONTEY - CASTRES

