

RADIOPROTECTION ASSOCIEE AUX NOUVELLES EVOLUTIONS, DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, EN MEDECINE NUCLEAIRE

Bernard AUBERT¹, Jean François CHATAL²

1- IRSN/DRPH/SER/UEM, Fontenay-aux-Roses

2- UMR INSERM U 601, Université de Nantes

Une véritable révolution a, au cours des cinq dernières années, profondément modifié le périmètre d'application et les perspectives de la médecine nucléaire. Cette révolution concerne actuellement et principalement la cancérologie mais elle s'étendra progressivement aux autres spécialités en particulier la cardiologie et la neurologie. Elle se traduit, pour les applications diagnostiques, par le rapide développement de la Tomographie par Emission de Positons (TEP), le plus souvent associée à la tomодensitométrie (systèmes hybrides TEP/scanner) et, pour les applications thérapeutiques, par le développement, également rapide de la radiopeptide thérapie et de la radioimmunothérapie. Ces développements induisent des problèmes particuliers de radioprotection qu'il convient de prendre en compte pour un bénéfice optimal de ces innovations diagnostiques et thérapeutiques.

1. EVOLUTIONS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

Ces évolutions peuvent être classées, d'une part, entre celles concernant les applications diagnostiques qui se développent autour de la TEP et, d'autre part, entre celles liées au développement d'applications thérapeutiques.

1.1. La Tomographie par Emission de Positons (TEP)

Si la TEP s'est développée ces dernières années autour du fluorodeoxyglucose (FDG), il est à prévoir pour l'avenir des évolutions autour de traceurs fluorés ou utilisant d'autres émetteurs de positons.

1.1.1. Apport diagnostique déterminant du ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)

En France, le développement de cette nouvelle technique d'imagerie fonctionnelle en cancérologie de routine date du début des années 2000 avec l'installation progressive de systèmes hybrides TEP/Scanner qui permettent de fusionner les images fonctionnelles de la TEP et les images anatomiques du scanner pour un diagnostic optimal. Cette installation a été accompagnée de celle de cyclotrons de faible énergie pour la production de fluor 18 et sa distribution locale, dans un périmètre maximal de 250 km du fait de la courte période physique du fluor 18 (110 minutes).

Actuellement le seul agent radiopharmaceutique disponible en routine est le ¹⁸F-fluoro déoxyglucose (FDG). Parallèlement à l'installation de nouveaux systèmes TEP/scanner, la demande d'exams par les oncologues est en progression impressionnante (10% par mois) et les services les plus actifs pratiquent plus de 10 exams par jour. L'activité injectée en fluor 18 est de 5 à 8 MBq/kg soit 350 à 600 MBq pour un patient de 70/75 kg.

Un développement aussi rapide est justifié par le fort impact diagnostique de cette nouvelle imagerie sur la stratégie thérapeutique. Dans le bilan d'extension initial de plusieurs types de cancers relativement fréquents (cancers du poumon, du colon, lymphomes malins etc..) la TEP avec FDG apporte des informations additionnelles et complémentaires de celles de l'imagerie conventionnelle (échographie, scanner, IRM) avec un impact important sur la décision thérapeutique (par exemple décision d'effectuer ou non une chirurgie d'exérèse lourde).

L'apport fonctionnel de la TEP avec FDG (indication de la nature maligne ou non d'une lésion) par rapport à l'information morphologique de l'imagerie conventionnelle est illustré par la situation clinique d'une masse résiduelle après chimiothérapie d'un lymphome non hodgkinien (pathologie cancéreuse en constante augmentation de fréquence). L'imagerie conventionnelle montre la persistance d'une masse anormale sans pouvoir préciser s'il s'agit d'une tumeur encore active qui nécessite alors la poursuite d'un traitement ou d'une masse fibreuse inactive qui témoigne de l'efficacité de la chimiothérapie. La TEP avec FDG permet d'apporter cette information précieuse pour le médecin oncologue.

Une autre indication non encore complètement validée de la TEP avec FDG est de prédire précocement l'efficacité d'un traitement (chimiothérapie ou radiothérapie). Actuellement la seule information dont on dispose est de nature morphologique avec un examen par scanner réalisé à la fin du traitement (augmentation, diminution ou stabilité du volume tumoral). La TEP avec FDG devrait confirmer sa capacité de prédire l'efficacité du traitement (diminution ou non de la radioactivité tumorale) très tôt après sa mise en œuvre avec la conséquence déterminante de poursuivre le traitement en cas d'efficacité démontrée (diminution de la captation tumorale de FDG) ou de l'arrêter et le remplacer par un traitement alternatif en cas d'inefficacité (absence de diminution voire augmentation de la captation tumorale).

1.1.2. Perspectives de développement des traceurs fluorés et autres radionucléides émetteurs de positons

La tendance actuelle à la multiplication des demandes d'examen par TEP-FDG, liées à la qualité des informations diagnostiques obtenues, ne va pas s'arrêter car le nombre de systèmes TEP-Scanner installés va continuer de croître, de nouveaux traceurs fluorés vont être introduits en clinique et plus tard de nouveaux radionucléides émetteurs de positons vont devenir disponibles tout en compliquant la radioprotection du fait de certaines de leurs caractéristiques physiques défavorables comme la période ou l'émission de rayonnement gamma énergétique associé.

a) Traceurs fluorés

De nombreux traceurs fluorés sont en cours d'évaluation clinique et sont destinés à étudier des fonctions tumorales diverses (prolifération tumorale, hypoxie, apoptose chimioinduite etc..) pouvant avoir des répercussions thérapeutiques importantes. Il est possible que le premier d'entre eux à être utilisé en routine soit la ¹⁸F-fluorothymidine (FLT) qui fait actuellement l'objet d'un projet d'étude clinique inter-cancéropôle en France. Ce traceur permet d'évaluer in vivo la cinétique de prolifération tumorale et donc l'agressivité relative d'une tumeur [1]. Il pourrait alors également prédire l'efficacité d'un traitement en indiquant son impact sur la vitesse de prolifération de la tumeur. Par rapport au FDG qui est également capté par des lésions inflammatoires bénignes compliquant ainsi l'interprétation des images (faux positifs), la FLT est peu capté par ces lésions inflammatoires, ce qui constitue un avantage important.

D'autres traceurs fluorés sont également en cours d'étude clinique mais il faudra quelques années pour évaluer leur impact clinique respectif par rapport au FDG.

b) Radionucléides émetteurs de positons

Actuellement les applications de la TEP sont limitées à la cancérologie mais il est hautement probable que, demain, elles s'étendront à la cardiologie et la neurologie. En cardiologie nucléaire de très nombreux examens sont réalisés avec du thallium 201 et du technétium 99m (MIBI) pour étudier la perfusion du myocarde avec des gamma caméras conventionnelles. Le rubidium 82, également analogue du potassium et émetteur de positons peut être utilisé en TEP même s'il n'est pas disponible en France. Du fait de sa très courte période physique (75 sec) il est produit par un générateur de strontium 82-rubidium 82 avec une période du strontium 82 de 25 jours. Il est actuellement disponible aux USA dans 2 sociétés (Bristol Myers Squibb et Eastern Isotopes) à un coût encore excessif. La spécificité du rubidium 82 a été démontrée supérieure à celle du thallium et du technétium du fait de la correction d'atténuation plus efficace avec un émetteur de photons de 511 keV [2]. Sa courte période physique permet d'injecter de fortes activités (1,85 GBq) au malade et de répéter l'examen 10 minutes plus tard pour des épreuves pharmacologiques. Dans ces conditions, la dosimétrie patient reste acceptable mais la radioprotection du personnel doit être sérieusement considérée même si le déclenchement de l'injection se fait à distance du malade. Cet examen est actuellement remboursé aux USA par les systèmes d'assurance. Il est difficile de prédire la disponibilité ou non de générateurs de rubidium-82 en France à moyen terme du fait de la difficulté de produire du strontium-82. En effet ce dernier est produit par des réactions de spallation dans des accélérateurs linéaires de haute énergie (Los Alamos aux USA ou en Russie), ce qui explique en partie son coût de production. Il peut aussi être produit par des cyclotrons de forte énergie (40 à 70 MeV) mais qui sont encore peu disponibles pour sa production.

Enfin il est hautement vraisemblable que d'autres radionucléides émetteurs de positons seront disponibles à terme. Le fluor 18 est certainement le radionucléide le mieux adapté au marquage de petits vecteurs (analogues du glucose et de la thymidine) qui ont un profil pharmacocinétique court, compatible avec sa période physique (110 minutes). Par contre, il ne convient pas au marquage de gros vecteurs qui mettent plusieurs jours à se distribuer dans leurs cibles (anticorps). Certaines études précliniques d'immuno-TEP ont déjà montré l'intérêt d'utiliser des émetteurs de positons avec des périodes physiques de quelques heures à quelques jours pour le radiomarquage d'anticorps ou de « diabody » [3]. Les radionucléides les plus prometteurs sont le cuivre-64 (période de 12 heures), l'iode-124 (période de 4,1 jours) et l'yttrium-86 (période de 15 heures). Ces 2 derniers radionucléides posent néanmoins des problèmes de radioprotection du personnel encore plus importants du fait principalement d'un pourcentage d'émission non négligeable de photons gamma de haute énergie, venant s'ajouter au rayonnement photonique de 511 keV. Un questionnaire a été distribué aux USA, aux services de médecine nucléaire pour enquêter sur les souhaits prioritaires de nouveaux émetteurs de positons. L'iode 124 (période : 4,18 jours) est le plus demandé.

Au total il importe de clairement définir les règles de radioprotection qui devront s'appliquer à l'utilisation des radionucléides émetteurs de positons incluant bien sûr le fluor 18 mais s'étendant aux autres radionucléides qui pourraient devenir disponibles en France à moyen terme.

1.2. La radiothérapie interne

La révolution technologique en médecine nucléaire concerne aussi les applications thérapeutiques. Pendant longtemps (plusieurs décennies) la radiothérapie interne a été limitée au cancer thyroïdien avec l'iode 131 et à quelques indications orphelines faute de pouvoir disposer de vecteurs et de radionucléides adéquats. Depuis une dizaine d'années les vecteurs originaux se multiplient avec en particulier des anticorps monoclonaux (radioimmunothérapie) [4] et des peptides (radiopeptide thérapie) [5]. L'iode 131 est toujours

utilisé mais il tend à être remplacé par l'yttrium 90, émetteur bêta pur, qui ne nécessite pas le confinement des malades en chambre spécialement aménagée pour la radioprotection. D'autres radionucléides émetteurs bêta sont également utilisés comme le lutétium 177 et peut-être dans l'avenir le cuivre 67 qui a des propriétés physiques et biologiques intéressantes.

Enfin une nouvelle classe de radionucléides est en cours d'évaluation préclinique et clinique aux USA et en Europe : il s'agit de radionucléides émetteurs de particules alpha comme le bismuth 213 et l'astate 211 qui ont de courtes périodes physiques (45 minutes et 7,2 heures respectivement) et l'actinium 225 et le radium 223 qui ont des périodes plus longues (10 et 11 jours). Une étude clinique de phase II a déjà commencé en Suède, Grande Bretagne et Allemagne avec du chlorure de radium 223 pour le traitement antalgique des métastases osseuses des cancers de la prostate.

En ce qui concerne les problèmes de radioprotection du personnel, un élément doit être pris en considération, à savoir l'activité injectée. Comme la radiothérapie interne entraîne une toxicité principalement hématologique, cette toxicité peut être contrôlée par l'injection de cellules souches hématopoïétiques et on a donc tendance à augmenter significativement le niveau d'activité injectée (de l'ordre de 10 GBq avec le ^{131}I et de 4 GBq pour le ^{90}Y).

Par ailleurs les indications de la radiothérapie interne vont probablement se multiplier car il est maintenant démontré que cette forme de radiothérapie agit en synergie avec la chimiothérapie et d'autres formes de biothérapies. Toutes ces évolutions technologiques ont bien sûr une implication en radioprotection. Le tableau I récapitule les caractéristiques des principaux radionucléides utilisés et susceptibles d'être utilisés dans les prochaines années.

2. LES ASPECTS DE RADIOPROTECTION

Pendant longtemps, et au moins durant les trente dernières années, la radioprotection en médecine nucléaire a principalement été conçue autour du technétium 99 m pour les applications diagnostiques et de l'iode 131 pour la thérapie. Les évolutions récentes décrites ci-dessus n'ont peu, ou pas, été prises en compte dans la réglementation à l'exception de l'aménagement des unités utilisant le FDG. Il serait cependant utile, si ce n'est indispensable, de s'interroger sur les problèmes de radioprotection spécifiques des nouveaux radionucléides tant au niveau du personnel que de l'entourage du patient et de l'environnement.

2.1. Situation actuelle

Le classement des services de médecine nucléaire fait référence à une classification relevant d'une ancienne nomenclature des actes médicaux. On différencie les services qui pratiquent la "thérapie anticancéreuse" (service de première classe) avec des niveaux d'activité supérieurs à 740 MBq (20 mCi) d'iode 131 et ceux qui pratiquent le "diagnostic et la thérapie non anticancéreuse" (services de 2^{ième} et 3^{ième} classe) avec des niveaux d'activité inférieurs à cette valeur. Il en résulte que les patients traités avec plus de 740 MBq d'iode 131 doivent être hospitalisés alors que ceux traités avec une activité inférieure sont gérés en ambulatoire. En complément de cette mesure, on peut noter que les dispositions en vigueur concernant l'aménagement d'un service de médecine nucléaire sont toujours celles définies dans l'arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales. Ces dispositions ont été complétées au cours du temps, en particulier pour prendre en compte le développement du FDG. A cet effet, la notice DGSNR/SD9 L/04-V3 « Contraintes de radioprotection liées à l'utilisation de ^{18}F FDG dans une unité de médecine nucléaire » a été publiée par la DGSNR en 2005.

Tableau I : Récapitulatif des caractéristiques des principaux radionucléides utilisés ou susceptibles d'être utilisés dans les prochaines années.

Radionucléide	Période physique (heures)	Energie α , β^- , β^+ max (keV)	Emission gamma		Utilisation potentielle	Activité probable (MBq)
			(%)	(keV)		
Emetteurs β^+						
Fluor-18	1,83	634	194	511	+++	350-600
Cuivre-64	12,7	578 - 653	36	511	+++	175-370
Iode-124	100,3	1532 - 2135	46 63	511 603	++	74-158
Yttrium-86	14,7	1221 - 1545 - 1988 - 3141	64 82	511 1077	++	185-370
Rubidium-82	0,02	730	42 62 84	511 555 777	++	1850
Fer-52	8,3	804 - 2633	305	511	+	
Emetteurs β^-						
Yttrium-90	64	2284	0	0	+++	1480-3700
Iode-131	192,7	606	82	365	+++	3700-11000
Cuivre-67	61,9	390	49	185	++	
Lutetium-177	161	497	11	208	++	3700-11000
Carbone-14	50 194 800	157	0		+	
Tritium	107 748	19	0		+	
Emetteurs α						
Bismuth-213	0,77	5869	28	440	++	3000
Astate-211	7,2	5870	12	79	+	370-740
Actinium-225	240	5830	1	100	+	
Radium-223	273,6	5871,3	14	269	+	

Parmi les dispositions relativement récentes, on peut également citer celles concernant les effluents et déchets radioactifs contenues dans la circulaire DGS/SD 7 D/DHOS/E 4 n°2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides. Dans le cadre de cette circulaire, le texte « avis du ministère de la santé publique et de la sécurité sociale aux utilisateurs de radioéléments soumis au régime d'autorisation prévu par le code de la santé publique et relatif à l'élimination des déchets radioactifs », publié au JO du 6 juin 1970 est abrogé. Ces dispositions devraient être largement reprises dans la future réglementation. Il est intéressant de noter que l'essentiel des dispositions concerne le technétium 99m pour les applications diagnostiques et l'iode 131 en thérapie. Par exemple, une mesure de l'activité à l'émissaire de l'établissement doit conduire à des valeurs moyennes sur 8 h inférieures à 1 000 Bq/L pour le technétium 99m et 100 Bq/L pour les autres radionucléides dont l'iode 131.

Nous allons aborder les trois aspects de la radioprotection liés aux évolutions en médecine nucléaire : le personnel, l'entourage et l'environnement.

2.2. L'exposition du personnel du service de médecine nucléaire

L'arrivée du fluor 18 a eu un impact essentiellement sur l'exposition externe et les moyens de protection adaptés au rayonnement de 511 keV, alors que l'utilisation de l'yttrium 90 pose surtout des problèmes vis-à-vis du bêta de 2 284 MeV et, à un degré moindre, vis-à-vis du rayonnement de freinage produit dans le patient.

2.2.1. Cas du fluor 18

Plusieurs études sont maintenant disponibles sur les niveaux d'exposition externe rencontrés lors d'un examen au FDG, depuis la préparation de la seringue jusqu'à la réalisation de l'examen. Les valeurs peuvent varier d'un auteur à l'autre compte tenu de l'activité injectée, des moyens de protection utilisés (protège seringue, écran), du mode d'injection voire même de la conception du service (ensemble de locaux dédiés au FDG ou locaux intégrés dans le service de médecine nucléaire). Une étude menée en 2003 lors de la mise en place de cette pratique clinique dans le service de médecine nucléaire de l'Institut Gustave-Roussy a conduit aux résultats suivants (dose en μSv), pour une activité injectée de l'ordre de 500 MBq/patient :

- exposition max. des extrémités
 - préparation de la seringue 430 μSv index gauche
 - injection 184 μSv index droit
- exposition max. « corps entier »
 - préparation de la seringue 8,5 μSv
 - injection 9,1 μSv
 - examen (mise en place) 2,2 μSv

Il faut également noter que les débits de dose instantanés peuvent atteindre des niveaux relativement élevés, ces valeurs correspondent toujours à une injection de 500 MBq de ^{18}F et un examen une heure après l'injection :

- à 1 m du patient juste après l'injection $\approx 100 \mu\text{Sv/h}$
- derrière un paravent de protection, après l'injection $\approx 10 \mu\text{Sv/h}$
- lors de la mise en place du patient, 1 heure après injection, à environ 40-50cm du patient $\leq 140 \mu\text{Sv/h}$

Ces valeurs doivent inciter à une vigilance accrue et à un respect encore plus strict du règlement intérieur dans les locaux concernés. On peut également souligner que l'association de plus en plus fréquente d'un scanner aux appareils de tomographie par positons requiert la conformité de l'installation vis-à-vis de la réglementation relative au scanner, mais il faut bien sûr adapter la nature et l'épaisseur des parois au rayonnement de 511 keV.

A titre de comparaison le tableau II indique le débit d'exposition (en $\mu\text{Sv/h}$) à 1 m du patient pour quatre situations cliniques type : la scintigraphie osseuse après injection de 800 MBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, la thérapie anti-cancéreuse avec 3 700 MBq de ^{131}I (cas du patient juste après administration thérapeutique d'iode-131), la thérapie cancéreuse ou non cancéreuse avec 400 MBq (cas du patient passant une scintigraphie 3 jours après administration de 3,7 GBq de ^{131}I ou après administration d'une activité thérapeutique dans les applications non cancéreuses) et l'examen TEP après injection de 500 MBq.

Tableau II : Ordre de grandeur du débit d'exposition (en $\mu\text{Sv/h}$) à un mètre du patient dans 4 situations cliniques correspondant à l'utilisation de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{131}I et ^{18}F .

	Activité (MBq)	Débit d'exposition à 1 m ($\mu\text{Sv/h}$)
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (scinti osseuse)	800	18
^{131}I (thérapie anti-cancéreuse)	3 700	240
^{131}I (traitement thyroïde)	400	26
^{18}F (examen TEP)	500	80

2.2.2. Cas des émetteurs β purs

Lorsqu'un radionucléide émet à la fois des rayonnements bêtas et des photons (^{131}I , ^{18}F , ...), on considère que si la protection est adaptée au rayonnement photonique elle est aussi efficace pour le rayonnement β . Par contre en présence d'un rayonnement bêta pur (le ^{90}Y par exemple), les comportements ne sont pas toujours adaptés. En effet l'habitude est de considérer que 10 mm de PMMA¹ suffisent comme protection vis-à-vis de ce rayonnement. Si cela est vrai pour la plupart des émetteurs β et en particulier ceux dont l'énergie maximale est inférieure à 2 MeV, cela est limite en pratique pour les énergie supérieures et, surtout, cela conduit à des protège seringues dont la dimension les rendent difficilement utilisables. Vis-à-vis des matériaux plus denses (plomb, tungstène, ...), on met en avant la production de rayonnement de freinage. Physiquement cela est correct mais on peut aussi penser que vis-à-vis du rayonnement photonique de freinage ce matériau lourd sera plus efficace. C'est ce que nous pouvons vérifier en comparant les débits de dose au contact de 2 protège seringues différents, l'un de 10 mm de PMMA et l'autre de 5 mm de tungstène, contenant une source de ^{90}Y . Les débits de dose mesurés par thermoluminescence étaient respectivement de 2,4 et 1,7 $\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{MBq}^{-1}$.

En complément de cet aspect de radioprotection concernant les extrémités, il faut aussi s'interroger sur le niveau d'exposition après l'injection. En effet le patient constitue alors une source en raison du rayonnement de freinage. Le spectre de ce rayonnement est riche en basse énergie, aussi un tablier de protection en équivalent de plomb de 0,5 mm permet une atténuation d'un facteur ≈ 60 conduisant à un débit d'exposition à environ 50 cm du patient de l'ordre de quelques $\mu\text{Sv/h}$.

2.3. L'exposition de l'entourage familial ou du personnel hors service de médecine nucléaire)

Règlementairement seuls les patients traités avec plus de 740 MBq de ^{131}I doivent être hospitalisés. Cette période dure de 3 à 4 jours pendant lesquels les visites sont limitées, voire même interdites. Il est à noter que cette durée varie d'un centre à l'autre et ne repose sur aucune base bien définie. Après ce délai, et pour toutes les autres applications de médecine nucléaire, le patient peut soit retourner chez lui, soit dans un autre établissement ou service d'hospitalisation. Il convient alors d'informer le patient ou son accompagnant des mesures de précaution à prendre pour limiter les risques d'exposition externe et de contamination. Cette information est exigée par l'article 1333-64 du code la santé publique et l'arrêté du 21 janvier 2004 relatif à l'information des personnes exposées aux rayonnements ionisants lors d'un acte de médecine nucléaire. Par contre, à ce jour, aucune disposition pratique n'est recommandée sur la base du débit d'exposition du patient ou de l'exposition de l'entourage. Il est vrai que les hypothèses d'exposition (temps, distance, situation, ...) sont tellement variables que toute estimation s'avère imprécise. L'approche la plus simple

¹ PMMA : poly methyl méthacrylate (encore appelé Plexiglas™)

consisterait à s'appuyer sur le débit d'exposition à 1 mètre du patient à sa sortie. Le tableau III donne un aperçu de l'ordre de grandeur de ce débit pour un certain nombre de situations cliniques correspondant à des applications thérapeutiques et diagnostiques. Les valeurs ont été calculées en ne considérant que la décroissance physique, ce qui majore la valeur du débit dans la mesure où l'élimination biologique a été ignorée.

Tableau III : Ordre de grandeur du débit d'exposition à 1 m du patient lors de sa sortie du service de médecine nucléaire pour un certain nombre d'applications thérapeutiques et diagnostiques.

Examen	Radio nucléide	Forme chimique	Activité adm in. (MBq)	Délai injection - sortie (h)	Débit d'exposition* à 1 m lors de la sortie du service (µSv/h)
Thérapie					
Ttt thyroïde	¹³¹ I	Iodure	3 700	72	26
Ttt thyroïde	¹³¹ I	Iodure	555	1	36
Tumeurs	⁹⁰ Y	Analogue somatostatine	4 440	24	≈ 4
Diagnostic					
Squelette	^{99m} Tc	Phosphonate	600	4	≈ 7
Tumeurs	¹⁸ F	FDG	400	2	30

* prise en compte de la période physique uniquement.

Une autre indication indirecte de l'exposition de l'entourage peut être donnée par le débit d'exposition (en µSv/h) à 1 mètre pour une source de 1 MBq. Le tableau IV donne l'ordre de grandeur de ce débit pour les émetteurs γ, β⁻ et β⁺. Les données concernant l'exposition externe sont extraites en particulier du guide pratique Radioprotection & Radionucléides [6]. Pour les émetteurs α et β⁻ pur, cette valeur est sans objet en dehors du rayonnement de freinage essentiellement présent pour le ⁹⁰Y en raison de son énergie β élevée (≈ 2,3 MeV). Si on prend en compte la valeur du débit et la période physique, il apparaît qu'à activité identique le ⁵²Fe, le ⁸⁶Y et le ¹²⁴I sont les radionucléides susceptibles de présenter le débit le plus élevé lorsque le patient quitte le service et pendant les heures qui suivent l'injection.

Tableau IV : Débit d'exposition (en µSv/h) à 1 mètre d'une source de 1 MBq pour les radionucléides du tableau I (hors émetteurs α et β⁻ purs).

Radionucléide	Période (heures)	Débit d'exposition (en µSv/h) à 1 mètre d'une source de 1 MBq
Cuivre 64	12,7	$3,6 \cdot 10^{-2}$
Fluor 18	1,83	$1,88 \cdot 10^{-1}$
Iode 124	100,3	$2,05 \cdot 10^{-1}$
Iode 131	192,7	$7,65 \cdot 10^{-2}$
Lutétium 177	161	$7,64 \cdot 10^{-3}$
Tritium	107 748	s.o.
Carbone 14	50 194 800	s.o.
Technétium 99m	6	$2,1 \cdot 10^{-2}$
Fer 52	8,3	$4,7 \cdot 10^{-1}$
Rubidium 82	0,02	$1,65 \cdot 10^{-1}$
Yttrium 86	14,7	$4,6 \cdot 10^{-1}$ *

* estimation

2.4. L'exposition de l'environnement

Les dispositions actuelles relatives à l'élimination des effluents radioactifs sont précisées dans la circulaire DGS/SD 7 D/DHOS/E 4 n°2001-323 du 9 juillet 2001 (relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides). Il est prévu qu'une mesure de l'activité à l'émissaire de l'établissement soit effectuée régulièrement et les résultats des mesures seront comparés aux niveaux guides suivants :

- 1 000 Bq/L pour le technétium 99 m ;
- 100 Bq/L pour les autres radioéléments.

L'estimation de l'impact dosimétrique pour une personne dont le poste de travail se trouverait à la sortie du collecteur d'eaux usées d'un établissement hospitalier a été effectuée en supposant que les effluents rejetés présentent en permanence les activités volumiques ci-dessus. L'exposition externe due au champ de rayonnements produit par les radionucléides contenus dans les eaux usées, et l'exposition interne consécutive à l'inhalation d'eau contaminée et d'aérosols, compte tenu d'une hypothèse de conditions de travail en atmosphère saturée, ont été considérées pour 2 000 heures de travail annuel (40 heures x 50 semaines) :

- Vis-à-vis de l'exposition externe, pour une personne située à une distance d'un mètre de la surface de l'eau dans le cas le plus défavorable d'un mélange des deux radionucléides (^{99m}Tc et ^{131}I), la dose reçue pour 2 000 heures serait de 9 μSv ;
- Vis-à-vis de l'exposition interne (eau inhalée + aérosols inhalés), pour une personne respirant 1,2 m³ d'air/h, le volume total d'eau inhalée pour une année serait de 44 L. D'où, pour un coefficient de dose efficace engagée par unité d'activité incorporée par inhalation de $7,4 \cdot 10^{-9}$ Sv/Bq pour l'iode 131 (directive 96/29/Euratom [7]), la dose engagée pour l'année serait de 32,5 μSv (la dose pour le technétium serait de 0,9 μSv).

Ainsi le bilan de l'exposition interne + externe s'élèverait à 41,5 μSv . Si on prend l'hypothèse que la personne passe 10 % de son temps de travail à la sortie d'un collecteur hospitalier, la dose serait de l'ordre de 4 $\mu\text{Sv}/\text{an}$.

En prenant les mêmes hypothèses pour les radionucléides cités dans le tableau IV (sauf le rubidium 82 en raison de sa courte période de 1,27 minute) et pour les émetteurs alpha listés dans le tableau I, on obtient une estimation de l'exposition externe et interne en considérant une concentration de 100 Bq/L (tableau V). Les valeurs de débit d'exposition à 1 m sont données par Delacroix et col. [6] et les coefficients utilisés pour le calcul de l'exposition interne sont extraits du tableau B de la directive 96/29/Euratom [7].

Ces hypothèses conduisent à des niveaux de dose calculés, en particulier pour les émetteurs alpha, qui sont sûrement très loin de refléter la réalité du risque associé. En effet l'utilisation de tous ces radionucléides, contrairement au ^{99m}Tc et ^{131}I largement employés au quotidien sur des centaines de patients, ne concernera que quelques personnes. Aussi il serait justifié d'étudier d'autres hypothèses que celle d'une concentration permanente de 100 Bq/L.

Plusieurs approches peuvent être envisagées pour évaluer le risque associé à ces nouveaux radionucléides. L'une d'elle serait de considérer les limites de concentration à ne pas dépasser pour les rejets d'effluents. Ces valeurs n'existant pas en France on peut tenter de les déduire à partir des coefficients de dose efficace engagée par unité incorporée par ingestion (Sv/Bq) pour la population (tableau A de la directive 96/29/Euratom [7]). Ces coefficients permettent de connaître le nombre de becquerels correspondant à 1 mSv, limite annuelle d'exposition pour la population. En divisant cette valeur par 730 litres, qui est considérée comme la consommation d'eau annuelle moyenne de l'Homme de Référence, on obtient la limite en Bq/L de la concentration radioactive des effluents à ne pas dépasser (tableau VI). Cette approche est basée sur l'hypothèse que les effluents sont assimilables à

de l'eau potable. On en voit donc les limites et la nécessité d'introduire des facteurs de décroissance et de dilution pour tenir compte du devenir de ces effluents entre le moment du rejet à la sortie de l'établissement et la sortie de la station de traitement.

Tableau V : Ordre de grandeur de l'exposition liée à une concentration de 100 Bq/L des effluents de l'établissement

	Débit d'exposition à 1 m ($\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{Bq}^{-1}$)	Exposition externe (μSv)	Coefficient inhalation ($\text{Sv}\cdot\text{Bq}^{-1}$)	Exposition interne (μSv)
Emetteurs γ, β^- et β^+				
Tritium	0	0	$2,6\cdot 10^{-10}$	1,1
Carbone 14	0	0	$5,8\cdot 10^{-09}$	25,5
Fluor 18	$1,60\cdot 10^{-07}$	5,1	$5,9\cdot 10^{-11}$	0,3
Fer 52	$4,70\cdot 10^{-07}$	15	$6,3\cdot 10^{-10}$	2,8
Cuivre 64	$3,00\cdot 10^{-08}$	1	$1,2\cdot 10^{-10}$	0,5
Rubidium 82	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
Yttrium 86	$4,60\cdot 10^{-07}$	14,7	$4,7\cdot 10^{-10}$	2,1
Technétium 99m*	$2,20\cdot 10^{-08}$	0,7	$1,2\cdot 10^{-11}$	1
Iode 124	$1,70\cdot 10^{-07}$	5,4	$4,4\cdot 10^{-09}$	19,4
Iode 131	$6,40\cdot 10^{-08}$	2,1	$7,4\cdot 10^{-09}$	32,6
Lutétiem 177	$7,00\cdot 10^{-09}$	0,2	$1,2\cdot 10^{-09}$	5,3
Emetteurs α				
Astate-211	–	–	$1,1\cdot 10^{-07}$	484
Bismuth-213	–	–	$3,0\cdot 10^{-08}$	132
Radium-223	–	–	$8,7\cdot 10^{-06}$	38 280
Actinium-225	–	–	$8,5\cdot 10^{-06}$	37 400

* pour 1000 Bq/L

Une autre approche serait de se baser sur les éléments figurant dans la réglementation relative aux eaux potables (décret 2001-1220 et arrêté du 12 mai 2004 [8-9]). On y relève la notion de dose totale indicative (DTI), qui doit être inférieure à 0,1 mSv, ainsi que des valeurs guides de 0,1 Bq/L et 1 Bq/L respectivement pour une activité alpha globale et bêta globale.

Une DTI de 0,1 mSv conduit en pratique aux valeurs du tableau VI divisées par 10. Mais dans la mesure où on se trouve en présence d'un mélange de radionucléides il faudrait pondérer ces concentrations en fonction du pourcentage respectif moyen de chacun d'entre eux.

A titre de comparaison, les valeurs concernant le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et le ^{131}I ont également été portées dans le tableau VI. Rappelons qu'actuellement les dispositions réglementaires en France fixent des valeurs guides, respectivement de 1000 Bq/L et de 100 Bq/L pour ces deux radionucléides. On constate que la valeur retenue pour le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ est très en dessous de la valeur déduite de notre calcul, quelle que soit l'approche retenue, alors que pour le ^{131}I on est plus dans le cas de la première approche que de celle basée sur la réglementation de l'eau potable. Il est à noter qu'une réflexion globale devrait tenir compte de l'exposition externe associée pour les émetteurs gamma.

Tableau VI : Estimation des concentrations des effluents radioactifs en Bq/L conduisant à une exposition de 1 mSv/an pouvant être retenues d'après les données de la directive EURATOM 96/29 [7].

	Période (heures)	Concentration des effluents (Bq/L)
Emetteurs γ, β^- et β^+		
Tritium	107 748	$7,6 \cdot 10^4$
Carbone 14	50 194 800	$2,4 \cdot 10^3$
Fluor 18	1,83	$2,8 \cdot 10^4$
Fer 52	8,3	$9,8 \cdot 10^2$
Cuivre 64	12,7	$1,1 \cdot 10^4$
Rubidium 82	0,02	s.o.
Yttrium 86	14,7	$1,4 \cdot 10^3$
Technétium 99m	6	$6,2 \cdot 10^4$
Iode 124	100,3	$1,1 \cdot 10^2$
Iode 131	192,7	$6,2 \cdot 10^1$
Lutétium 177	161	$2,6 \cdot 10^3$
Emetteurs α		
Astate-211	0,77	$1,3 \cdot 10^2$
Bismuth-213	7,2	$6,9 \cdot 10^3$
Radium-223	240	$1,4 \cdot 10^1$
Actinium-225	273,6	$5,7 \cdot 10^1$

Cette analyse n'a pas pour objectif de proposer des valeurs de concentration des effluents radioactifs mais de montrer la nécessité de procéder à des études d'impact pour connaître plus précisément l'effet réel des rejets hospitaliers, non pas sur la base de valeurs de contrôle, mais sur celle de la nature des radiopharmaceutiques utilisés, du nombre d'actes effectués et du nombre de patients hospitalisés ou traités en ambulatoire

Discussion et Conclusion

Les évolutions récentes et futures des applications diagnostiques et thérapeutiques en médecine nucléaire sont très prometteuses d'un point de vue clinique. Cependant les caractéristiques physiques de bon nombre de ces nouveaux radionucléides doivent inciter les utilisateurs, ainsi que les responsables concernés, à analyser tous les aspects de radioprotection liés à ces nouvelles pratiques.

L'utilisation de sources radioactives sous forme non scellée et leur administration à un patient font que ces aspects de radioprotection se posent non seulement lors de la préparation et de l'administration du radiopharmaceutique, mais également au niveau du patient pendant son séjour dans le service puis à l'extérieur et enfin vis-à-vis de l'environnement.

Les données récentes concernant le ^{18}F et le ^{90}Y , montrent que les moyens et méthodes de radioprotection doivent faire l'objet d'une réflexion non pas lors de la mise en utilisation clinique de ces radionucléides mais plus en amont, dès la phase de développement. L'extension de notre réflexion aux futurs radiopharmaceutiques potentiellement utilisables chez l'homme montre qu'une attention particulière doit être portée sur 2 points :

- Sur quelle base définir les consignes de confinement des malades (Quand ? Combien de temps ?) et quelles consignes lors de la sortie du service de médecine nucléaire ?
- Quel modèle de calcul appliquer et quelle concentration radioactive accepter dans les effluents radioactifs, surtout ceux comportant émetteurs alpha ?

Pour répondre à ce dernier point, il serait sûrement intéressant d'étudier la possibilité de mener une démarche similaire à celle pratiquée pour les rejets des installations nucléaires et de l'extrapoler au milieu médical.

Bibliographie

- 1- Couturier O, Luxen A, Chatal JF, Vuillez JP, Rigo P, Hustinx R. Fluorinated tracers for imaging cancer with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Aug;31(8):1182-206.
- 2- Machac J. Cardiac positron emission tomography imaging. *Semin Nucl Med*. 2005 Jan;35(1):17-36.
- 3- Robinson MK, Doss M, Shaller C, Narayanan D, Marks JD, Adler LP, Gonzalez Trotter DE, Adams GP. Quantitative immuno-positron emission tomography imaging of HER2-positive tumor xenografts with an iodine-124 labeled anti-HER2 diabody. *Cancer Res*. 2005 Feb 15;65(4):1471-8.
- 4- Sharkey RM, Goldenberg DM. Perspectives on cancer therapy with radiolabeled monoclonal antibodies. *J Nucl Med*. 2005 Jan;46 Suppl 1:115S-27S.
- 5- Gotthardt M, Boermann OC, Behr TM, Behe MP, Oyen WJ. Development and clinical application of peptide-based radiopharmaceuticals. *Curr Pharm Des*. 2004;10(24):2951-63.
- 6- Delacroix D., Guerre J.P., Leblanc P. Guide pratique Radioprotection & Radionucléides. EDP Sciences 2004.
- 7- DIRECTIVE 96/29/EURATOM DU CONSEIL du 13 mai 1996 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants.
- 8- Décret no 2001-1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux minérales naturelles. J.O. du 20 décembre 2001.
- 9- Arrêté du 12 mai 2004 fixant les modalités de contrôle de la qualité radiologique des eaux destinées à la consommation humaine