

Alphathérapie à l'Actinium 225 : évaluation des risques et mesures de radioprotection

AYACHI Tarek, MAZILLE Grégory, KHAYI Fouzi, LAFAY Frédéric

Mercredi 20 Novembre 2024

SOMMAIRE

01

Introduction

02

Objectifs

03

Méthodologie

04

Résultats

05

Conclusion



01

Introduction

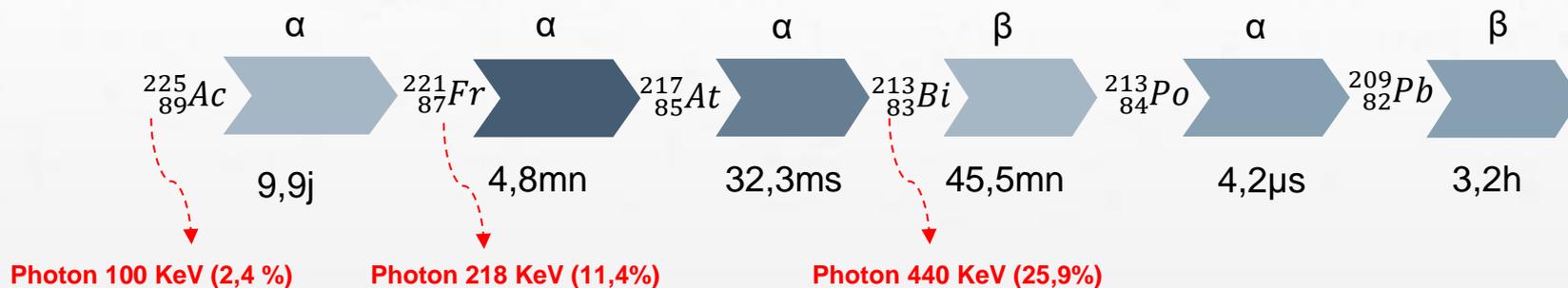
La RIV ou la médecine nucléaire à visée thérapeutique

- Utilisation des MRP pour viser un organe cible
- But thérapeutique ou palliatif
- Voie orale (Gélule d'I131) ou voie intraveineuse
- Hospitalisation des patients dans des chambres spécialement aménagées
- Mesures particulières de radioprotection du personnel et de l'environnement

Les protocoles de recherche en cours au CLB

- Protocole utilisant Le Lu177m
- Protocole MIBG thérapeutique
- Protocole utilisant le Ra223
- Protocole utilisant l'Ac225
- Protocole utilisant le Pb212 (prochainement)

Filiation radioactive de l'Actinium225

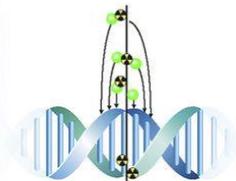


- ✓ Emission α : Intérêt thérapeutique
- ✓ Emission γ : Intérêt diagnostique

ALPHA vs BETA

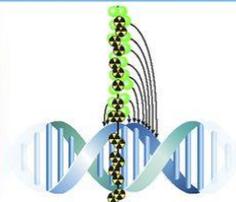
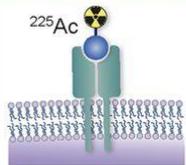
Radioactive particle effects on tumor cells

Beta particle radiation



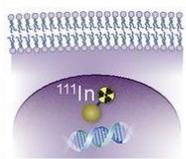
Energy: 50-2300 keV
Range: 0.05-12 mm
LET: 0.2 keV/mm

Alpha particle radiation

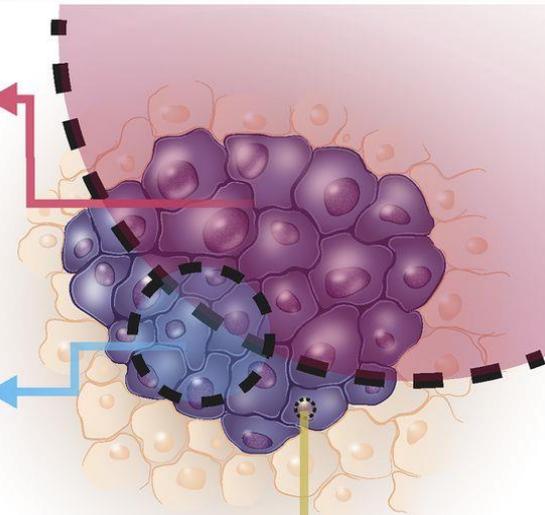


Energy: 5-9 MeV
Range: 40-100 μm
LET: 80 keV/mm

Auger electron radiation



Energy: eV-keV
Range: 2-500 nm
LET: 4-26 keV/mm



-  Tumor
-  Healthy cell
-  Reactive oxygenated species
-  Particle range

➤ Parcours des α très faible dans la matière

➤ Rayonnement non détectable par la dosimétrie opérationnelle et à lecture différée

02

Objectifs

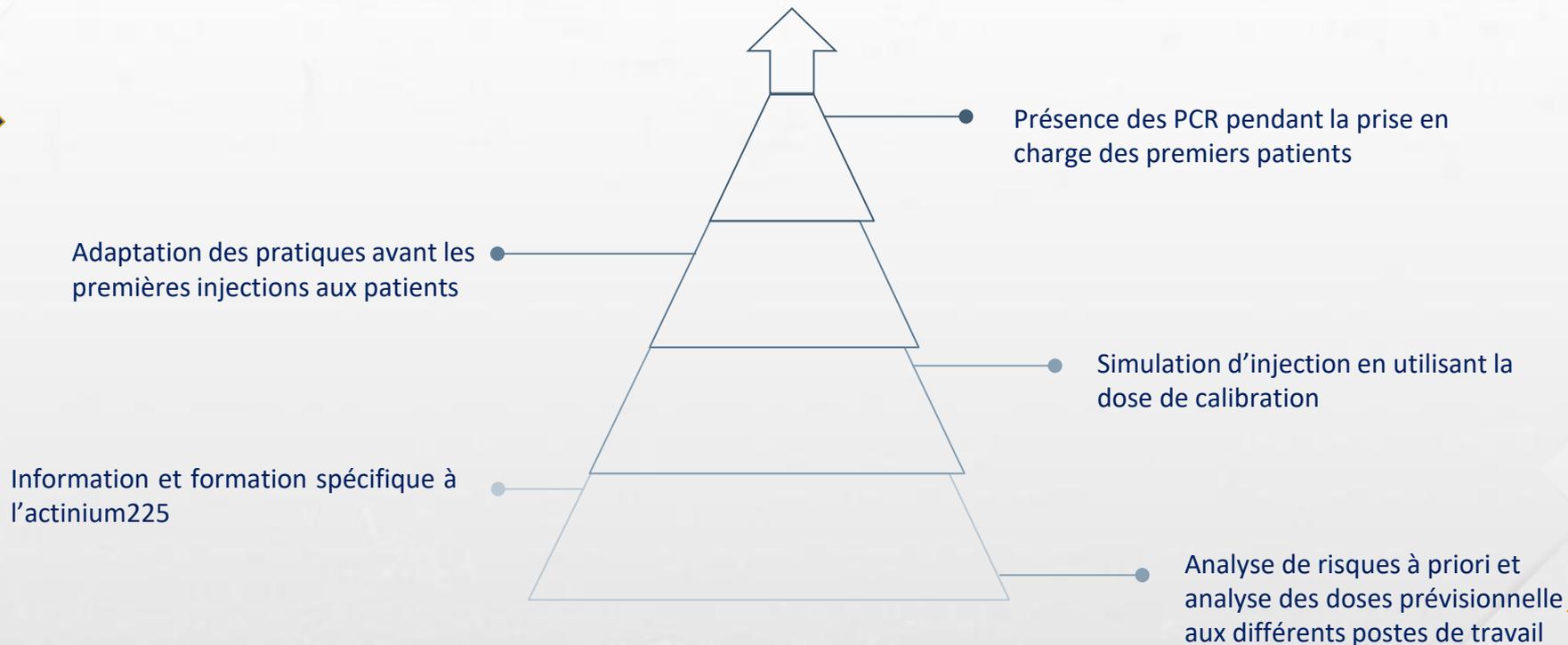


- Evaluer les risques d'exposition externe et interne
- Evaluer les risques de contamination surfacique et atmosphérique
- Mettre en place les mesures nécessaires à la radioprotection du personnel et de l'environnement

03

Méthodologie

Atténuer au maximum les risques



Analyse des risques à priori : Recherche bibliographique

Aspect	Extrait de Texte	Source	Date de Publication
Risques d'Exposition Externe	L'exposition externe aux radiations alpha de l'Ac-225 est minime en termes de dose pour la peau, mais le risque provient principalement de la mauvaise gestion des matériaux radioactifs ou de la contamination.	Centre universitaire de santé McGill	2023
Risques d'Exposition Externe	L'exposition externe à l'Ac-225, bien que faible, peut être contrôlée par des mesures de blindage et de distance de sécurité. Les risques externes restent relativement faibles si des mesures sont respectées.	CORDIS - Projet Alpha Cancer Therapy	2022
Comparaison des Risques Internes vs Externes	L'exposition interne par inhalation ou ingestion de particules radioactives d'Ac-225 peut entraîner des doses significatives, jusqu'à plusieurs sieverts (Sv), et présente des risques accrus de cancers.	Centre universitaire de santé McGill	2023
Comparaison des Risques Internes vs Externes	La dose de radiation externe est généralement inférieure à 0,1 mSv par an pour les travailleurs dans des environnements contrôlés. La principale préoccupation est donc la contamination interne.	CORDIS - Projet Alpha Cancer Therapy	2022

Analyse prévisionnelle des doses aux différents postes de travail pour 7 MBq d'activité

Étape	Description	Exposition Corps Entier (μSv)	Exposition Extrémités (μSv)	Données de base
Réception de la dose	Manipulation du flacon (10 ml, plombé 10 mm), distance 25 cm	0.0044	1.4	
Calibration	Mesure à l'activimètre avec une pince de 25 cm	0.00021	0.012	Guide pratique Radionucléides et Radioprotection, D. Delacroix
Transport	Transport du flacon	0.007	0.028	

Analyse prévisionnelle des doses aux différents postes de travail pour 7 MBq d'activité

Étape	Description	Exposition Corps Entier (μSv)	Exposition Extrémités (μSv)	Données de base
Préparation de l'injection	Préparation avec pince longue, distance 25 cm	0.15	2.1	Guide pratique Radionucléides et Radioprotection, D. Delacroix
Injection	Injection automatisée, opérateur à 25 cm de la source	0.0044	7.0	
Total	Cumul des expositions pour l'ensemble des étapes	0.16561 μSv	10.54 μSv	

Analyse des risques à priori :

Phase du processus	Libellé du risque	Causes	Conséquences	F	G	C	Dispositif de maîtrise en place			Action à mettre en place
							Prévention	Détection Récupération	Atténuation	
				de 1 à 5	de 1 à 5	FxG	J'évite l'événement	L'événement s'est produit/ ou a failli se produire mais je le détecte	L'événement s'est produit et je limite les conséquences	si risque résiduel jugé inacceptable
Administration du produit	Difficulté de montage du circuit de la pompe	Défaut de formation absence de procédure	Perte de tps dans la prise en charge	2	2	4	Répétition entrainement	alarme sécurité		procédure dégradé acc 225 à rédiger
	présence de bulle d'air dans le circuit	oubli de faire le vide	Administration de bulle d'air au patient	2	2	4	Check list alarme pompe	Verification purge avant injection	Caisson hyper bar	
	Erreur dans la programmation du débit de la pompe	Erreur humaine	risque de bulle d'air dans la cassette arret injection	2	4	8	Check list	faire la purge	Remontage de la pompe + appel pcr pour contrôle contamination	Vérification avant d'injecter le produit
	Risque de bulle d'air dans le circuit pendant administration	Non vérification du circuit pendant administration	sortie du radiopharmaceutique par l'aiguille de mise à l'air	2	2	4	verification en permanence de l'administration du produit et reajustement avec la seringue de serum phy	reinjection de produit	appel PCR decontamination	Alarme de la pompe
	Oublie de mettre bouchon sur tubulure lors du demontage de la pompe	Erreur humaine	contamination fuite de liquide des tubulures	2	3	6	check lit	verification de non contamination	appel PCR	Vérification croiser avant d'injecter
	projection piqure	erreur humaine	contamination interne	2	4	8	port EPI +++	Vérif des contaminations	Déclaration ASN + AES +Contrôle conta interne	Présence PCR
Transport sources LUMEN/Chambre RIV	panne d'ascenseur	dysfonctionnement du materiel	retard dans l'administration	2	1	2	prendre un autre ascenseur			
	chute du chariot	dysfonctionnement du materiel	contamination surfacique	2	4	8	flacon fermé dans cache plombé + valise fermée	Verification de l'integrité du flacon	appel PCR	

Information et formation spécifique à l'actinium225

Tableau Formation MER SATISFACTION

	MER1	formateur	MER2	formateur	MER3	formateur
Mise en place (MER referent)						
Réunion mise en place de l'essai	15/02/2024		N		15/02/2024	
Ecriture du protocole	13/03/2024		13/03/2024		13/03/2024	
Création protocole (machine, Venus...)	13/03/2024		13/03/2024		20/03/2024	
Etude du protocole						
Lecture et analyse du protocole	13/03/2024		13/03/2024		13/03/2024	
Parcours patient	13/03/2024		13/03/2024		13/03/2024	
Actes techniques						
Radiopharmacie (réception du MRP, préparation, dispensation)	13/03/2024		08/07/2024	MER	13/03/2024	
Préparation du matériel	13/03/2024		08/07/2024	MER	13/03/2024	
Injection du produit (ou autre)	13/03/2024		08/07/2024	MER	13/03/2024	
Imagerie	N		N		N	
Traitement des images	N		N		N	
Envoi des images (PACS + autre plateforme)	N		N		N	
Gestion de la validation de l'acte (VENUS / CristalNet)	13/03/2024		08/07/2024	MER	13/03/2024	
Radioprotection						
Radioprotection	13/03/2024	PCR	08/07/2024	PCR+MER	13/03/2024	PCR
Transport de matière / patient radioactif	13/03/2024	PCR	08/07/2024	PCR+MER	13/03/2024	PCR
Gestion des déchets	13/03/2024	PCR	08/07/2024	PCR+MER	13/03/2024	PCR
Actes spécifiques						
Prélevement sanguins	13/03/2024		08/07/2024	MER	13/03/2024	
Gestion des urines	13/03/2024		08/07/2024	MER	13/03/2024	
Pompe à injection du MRP	13/03/2024		08/07/2024	MER	13/03/2024	
EKG	13/03/2024		08/07/2024	MER	13/03/2024	
Holter	N		N		N	
plateforme internet nécessaire à l'etude	N		N		N	

Information et formation spécifique à l'actinium225

- Mise à jour du programme de formation en radioprotection pour inclure les risques des particules alpha (Actinium-225)
- Présentation des caractéristiques des particules alpha : forte énergie, faible pénétration mais haute toxicité interne
- Sensibilisation renforcée sur l'utilisation d'Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Utiliser la dose de calibration des activimètres pour réaliser une simulation d'injection :

- Accompagnement du radiopharmacien du centre pendant les étapes de calibration des activimètres



Utiliser la dose de calibration des activimètres pour réaliser une simulation d'injection :

- Réglage des paramètres d'injection de la pompe PLUM



Utiliser la dose de calibration des activimètres pour réaliser une simulation d'injection :

- Evaluation de la contamination atmosphérique



Utiliser la dose de calibration des activimètres pour réaliser une simulation d'injection :

- Préparation de matériel d'injection et des équipements de protection collective (champs de protection, pince longuette, protège seringue)
- Port des équipements de protection individuelle (gants, surchaussures, surblouse, visière)



Utiliser la dose de calibration des activimètres pour réaliser une simulation d'injection :

- Relevé de débits d'équivalent de dose dans la chambre



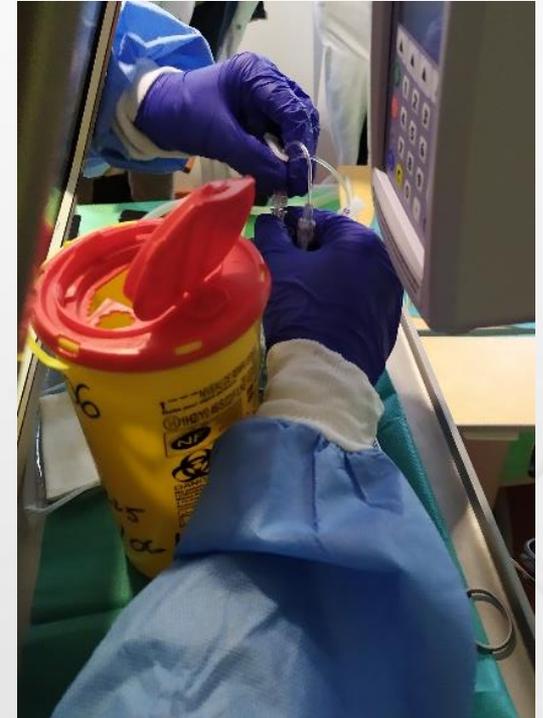
Utiliser la dose de calibration des activimètres pour réaliser une simulation d'injection :

- Vérifications des contaminations externes des travailleurs en sortie de la chambre
- Vérifications des contaminations des surfaces



Utiliser la dose de calibration des activimètres pour réaliser une simulation d'injection :

- Gestion des déchets



Moyens des mesures utilisés :

- Radiamètre Spectromètre FLIR type Identifinder R400
- Systèmes de prélèvement d'air type APA91
- Filtres de type ester de cellulose présentant une porosité de $1,2 \mu\text{m}$ pour la recherche d'aérosols émetteurs alpha
- Filtres de type charbon actif pour la recherche de radioéléments émetteurs gamma
- Chaîne de spectrométrie gamma équipée d'un détecteur GeHP
- Chaîne de mesure alpha équipée d'un photomultiplicateur (PM) associé à un scintillateur ZnS



04

Résultats

Résultats : Mesures des débits d'équivalent de doses

- Mesures dans les ambiances de travail

Type de mesure	Valeur mesurée	Radioélément identifié	Valeur guide
Débit de dose ambiant H*(10)	3,2 $\mu\text{Sv/h}$ au niveau du flacon placé au centre du lit, contenant la solution de 1,18 MBq d'^{225}Ac	Ac225	< 2mSv en une heure

→ **Faible enjeu d'irradiation**

Résultats : Mesures de la contamination dans l'air de la chambre

- Mesures dans les ambiances de travail

Deux prélèvements simultanés ont été effectués au niveau de l'entrée de la chambre, à droite et à gauche du lit et proche du flacon recevant la solution d'actinium225:

Type de mesure	Valeur mesurée	Radioélément identifié	Période de la mesure
Activité volumique alpha des aérosols	< 0,01 Bq/m ³	Ac225	Entre 14h30 et 15h
Activité volumique des radioéléments émetteurs gamma	Fr211 : < 0,5 Bq/m ³ Bi213 : < 0,5 Bq/m ³		
Estimation de l'activité volumique en 225Ac	< 0,003 Bq/m ³		



05

Conclusion

Conclusion :

Selon les indications figurant dans **l'arrêté du 16 novembre 2023** définissant les modalités de calcul des doses efficaces et des doses équivalentes résultant de l'exposition des personnes aux rayonnements ionisants, la dose efficace engagée par unité d'incorporation par inhalation applicable aux travailleurs exposés, est de **$2,6 \cdot 10^{-6} \text{ Sv} \cdot \text{Bq}^{-1}$** pour l' ^{225}Ac .

- Sur la base des valeurs mesurées lors de l'intervention d'ALGADE et compte tenu des limites de détection des méthodes d'analyses mises en œuvre (**$< 0,003 \text{ Bq} \cdot \text{m}^{-3}$ en ^{225}Ac**), les agents ayant travaillé pendant 8 heures dans la chambre, ont été exposés à une dose efficace inférieure à **$0,1 \mu\text{Sv}$** due à l'inhalation d' ^{225}Ac .
- Les résultats obtenus pendant la phase de simulation d'injection et les données calculés pour l'analyse des doses prévisionnelle aux différents postes de travail se concordent avec les premières mesures réalisées pendant la prise en charge des premiers patients

SOMMAIRE

01

Introduction

02

Objectifs

03

Méthodologie

04

Résultats

05

1^{er} Patient

06

Conclusions

05

1^{er} patient



1^{er} Patient : Adaptation des pratiques d'injection et optimisation des moyens de radioprotection



1^{er} Patient : Etude des postes

- Etapes du protocole de traitement

Etape	Tâche	Temps d'exposition
1 (Radiopharmacien)	Contrôles à réception de la boîte de transport	5 minutes
2 (Radiopharmacien)	Préparation de la dose en radiopharmacie ; vérification de l'activité	2 minutes
3 (MER1)	Transport de la boîte de radiopharmaceutique vers la chambre de RIV	7 minutes
4 (MER2)	Préparation du dispositif d'injection	5 minutes

Phase de préparation de traitement

Etape	Tâche	Temps d'exposition
1 (MER1)	Branchement des seringues et début d'injection à H0	1 minute
2 (MER2)	Prélèvement sanguin à H0 + 15	2 minutes
3 (MER2)	Fin d'injection et débranchement des seringues à T0	5 minutes
4 (MER2)	Prélèvement sanguin à T0 + 5mn	2 minutes
5 (MER2)	Prélèvement sanguin à T0 + 15 mn	3 minutes
6 (MER2)	Prélèvement sanguin à T0 + 30 mn	2 minutes
7 (MER2)	Gestion des déchets	2 minutes
8 (Radiopharmacien)	Mesure de la dose résiduelle	1 minute

Phase de dispensation de traitement

1^{er} Patient : Etude des postes

- Estimation des doses reçues par dosimétrie à lecture différée (IRSN)

	Equivalent de dose en mSv			
	Hp(3)	Hp(10)	Hp(0.07) Peau	Hp(0.07) Extrémités
MER 1	0	0.002	0.007	0.04
MER 2	0.01	0	0.003	0
RADIOPHARMACIEN	0.01	0.004	0.004	NM

Equivalent de dose mesurée pour une injection

	Equivalent de dose annuelle en mSv			
	Hp(3)	Hp(10)	Hp(0.07) Peau	Hp(0.07) Extrémités
MER 1	0	0.072	0.252	1.44
MER 2	0.36	0	0.108	0
RADIOPHARMACIEN	0.36	0.144	0.144	NM

Equivalent de dose estimée pour une année (36 injections)

1^{er} Patient : Mesure des débits d'équivalent de dose (ALGADE)

- Mesures dans les ambiances de travail

Type de mesure	Valeur mesurée	Radioélément identifié	Valeur guide
Débit de dose ambiant H*(10)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 6 $\mu\text{Sv/h}$ au contact de la solution injectable contenant 6,83 MBq d'²²⁵Ac dans sa protection plombée ➤ 17 $\mu\text{Sv/h}$ au niveau de la tubulure au moment de l'injection ➤ 0,4 $\mu\text{Sv/h}$ ambiant à 1 m du patient, 30 minutes après la fin de l'injection ➤ 3 $\mu\text{Sv/h}$ au maximum auprès du patient, 30 minutes après la fin de l'injection 	Ac225	< 2mSv en une heure

1er patient : Mesures de la contamination dans l'air de la chambre

- Mesures dans les ambiances de travail

Type de mesure	Valeur mesurée	Radioélément identifié	Période de la mesure
Activité volumique alpha des aérosols	< 0,01 Bq/m ³	Ac225	Entre 8h25 et 16h40
Activité volumique des radioéléments émetteurs gamma	Fr211 : < 0,5 Bq/m ³ Bi213 : < 0,5 Bq/m ³		
Estimation de l'activité volumique en 225Ac	< 0,003 Bq/m ³		

Résultat : Analyses par spectrométrie gamma des urines excrétées par le patient

- Mise en évidence la présence de radioéléments émetteurs gamma de la chaîne de l'actinium 225 avec des activités volumiques de l'ordre de **6,9.106 Bq.l-1** en 225Ac pour les urines recueillies entre **0 et 8 heures** après la fin de l'injection
- Mise en évidence la présence de radioéléments émetteurs gamma de la chaîne de l'actinium 225 avec des activités volumiques de l'ordre de **1,3.106 Bq.l-1** en 225Ac pour les urines recueillies entre **8 et 24 heures** après la fin de l'injection
- Les volumes d'urines recueillies étant respectivement de **0,6 et de 1,4 l**, l'activité totale dans les urines excrétées entre **0 et 24 heures** après la fin de l'injection, est de l'ordre de **5,9 MBq** d'225Ac

06

Conclusion



Conclusion :

- Utilisation limitée de l'actinium-225 dans le cadre des protocoles de recherche
- Evolution rapide de la RIV et la théranostique
- Travail Pluridisciplinaire ++

Merci