

Relation médecin du travail, PCR et laboratoire de radiotoxicologie : à propos de la surveillance du personnel de médecine nucléaire manipulant du ^{223}Ra

**Dominique SAURAT, Olivier AUPEE, Eric GONTIER, Denis METIVIER, Alain
CAZOULAT, Yannick LECOMPTE**

Service de santé des armées
Service de protection radiologique des armées (SPRA)
1 bis, rue du Lieutenant Raoul Batany
92 141 CLAMART CEDEX
dominique.saurat@hotmail.fr

En raison de leur transfert linéique d'énergie élevé et de leur faible parcours dans les tissus, les radionucléides émetteurs alpha font l'objet d'un intérêt croissant en radiothérapie interne vectorisée (RIV). Parmi eux, le ^{223}Ra , a montré son efficacité dans la palliation de la douleur provoquée par les métastases osseuses des patients atteints d'adénocarcinome prostatique résistant à la castration. En 2013, le dichlorure de ^{223}Ra , plus connu sous le nom commercial Xofigo® (Bayer HealthCare) a ainsi été le premier médicament radiopharmaceutique émetteur alpha ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM). Le traitement par Xofigo® est réalisé en ambulatoire, selon un schéma thérapeutique s'étalant sur 5 mois, avec 6 injections intraveineuses lentes espacées chacune de 4 semaines. Administré dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital d'instruction des armées (HIA) du Val-de-Grâce jusqu'à sa fermeture en 2016, son utilisation a nécessité une réflexion commune entre le médecin du travail, la personne compétente en radioprotection (PCR) de ce service et le laboratoire de contrôle radiotoxicologique du Service de protection radiologique des armées (SPRA) afin de définir des modalités adaptées de surveillance du personnel manipulant ce radionucléide.

Au contact d'une source non scellée, le personnel s'expose à 2 types de risque : irradiation externe et contamination interne. Pour le ^{223}Ra et ses descendants, les émissions beta et gamma présentent, aux activités manipulées, un faible risque d'irradiation externe. Les règles classiques de radioprotection « temps, écran, distance » sont suffisantes pour limiter l'exposition externe du personnel. Deux études estiment la dose efficace corps entier autour de $0,05 \mu\text{Sv}$ ^(1,2). L'estimation de la dose équivalente aux extrémités varie, quant à elle, de 7 à $41 \mu\text{Sv}$ selon les études ⁽¹⁻³⁾. En revanche, s'agissant d'un émetteur alpha, les mesures pour éviter toute contamination interne doivent être extrêmement rigoureuses. Bien que ce radionucléide soit faiblement volatil (faible pression de vapeur), certaines étapes de préparation ou d'administration pourraient conduire à la formation d'aérosols. Malgré l'utilisation d'équipements de protection collective (boîte à gants pour la préparation) et individuels (port d'un masque durant l'injection), le risque d'inhalation ne peut donc être totalement écarté. Lors de la mise en place des procédures concernant la manipulation de ce radionucléide, il est donc important de vérifier la non-contamination du personnel. Pour cela, un programme de surveillance de contrôle destiné à confirmer l'adéquation des mesures de protection doit être mis en place. Une fois ces conditions validées, compte tenu des faibles activités manipulées, aucune surveillance de routine n'est à envisager. Néanmoins, en cas d'incident avec suspicion de contamination interne par inhalation, par exemple avec le renversement au sol du radiopharmaceutique en solution, une surveillance spéciale du personnel potentiellement exposé, serait à mettre en place.

Notre laboratoire a donc été contacté par le médecin du travail et la PCR du service de médecine nucléaire de l'HIA pour définir les modalités de ces 2 types de surveillance de la contamination interne : un programme de contrôle et un programme de surveillance spéciale.

L'objectif était de déterminer la méthode de surveillance la plus adaptée à chacun des cas en fonction des performances analytiques du laboratoire. Trois méthodes d'analyse, reposant sur la composante « gamma » du ^{223}Ra , et disponibles au laboratoire, ont été évaluées : l'anthroporadiométrie, l'analyse par spectrométrie gamma des urines de 24h et l'analyse par spectrométrie gamma des selles de 24h.

L'installation d'anthroporadiométrie est équipée de deux détecteurs à semi-conducteurs au germanium hyper-pur placés dans une enceinte blindée. L'analyse est effectuée en géométrie « corps entier » avec un temps d'acquisition de 45 min. La spectrométrie gamma des urines ou des selles est réalisée sur une chaîne de spectrométrie gamma équipée d'un détecteur semi-conducteur au germanium hyper-pur. Une prise d'essai de 500 mL des urines de 24 h est analysée sans préparation chimique préalable. La totalité des selles de 24 h est quant à elle préalablement calcinée. Les cendres sont ensuite dissoutes dans 50 mL d'acide nitrique avant analyse. Dans les deux cas le comptage des échantillons dure 3 h.

Dans un premier temps, les limites de détection de chacune de ces 3 méthodes ont été estimées. Concernant les analyses *in vitro* (selles et urines), compte tenu de la courte période radiologique du ^{223}Ra (11,4 jours), les limites de détection ont été ajustées en fonction du délai écoulé entre le prélèvement et l'analyse afin de tenir compte de la décroissance radioactive du ^{223}Ra (estimé à 48h pour des urines et 96h pour des selles). Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Performances analytiques des méthodes de mesure de l'activité du ^{223}Ra chez l'homme disponibles au Service de protection radiologique des armées (SPRA)

	Anthroporadiométrie	Urines de 24h	Selles de 24h
Limite de détection	70 Bq (n=9)	3,6 Bq.d ⁻¹ (n=3)	0,4 Bq.d ⁻¹ (n=3)
Scattering factor (SF)	1.2-1.7	1.1-1.7	1.4-2.0

Ces valeurs ont ensuite été utilisées pour estimer, selon le délai après l'incorporation, la dose efficace engagée minimale correspondante. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.

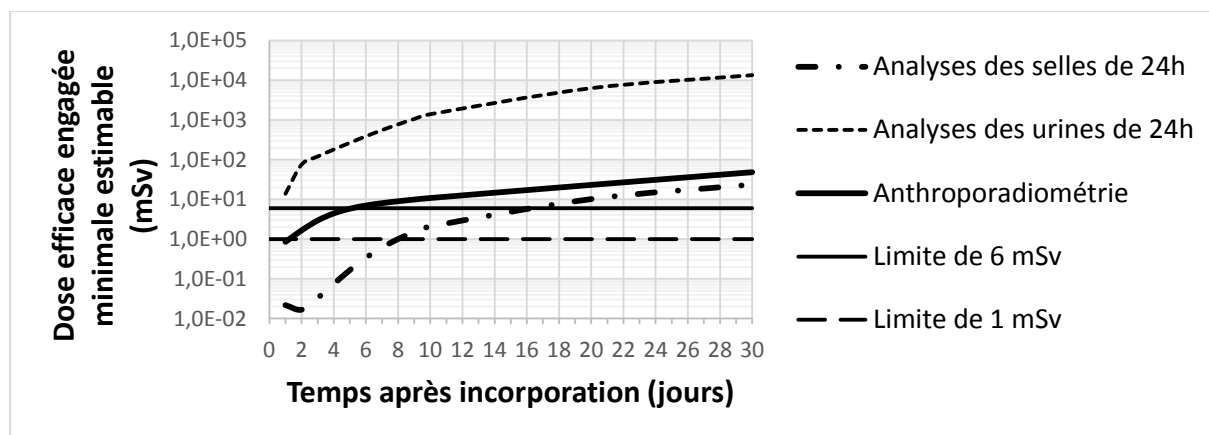


Figure 1 : Doses efficaces engagées minimales estimables calculées pour une inhalation aiguë de ^{223}Ra (aérosol de type M et 5 μm de diamètre aérodynamique moyen) selon les limites de détection obtenues pour l'anthroporadiométrie, l'analyse par spectrométrie gamma des selles de 24h ou des urines de 24h.

En comparant les doses efficaces engagées minimales au niveau d'enregistrement de 1 mSv, nous observons que l'anthroporadiométrie est suffisamment sensible uniquement dans les 24 h qui suivent l'incorporation. L'analyse par spectrométrie gamma des urines de 24h n'est jamais suffisamment sensible alors que l'analyse des selles de 24h peut être suffisamment sensible jusqu'au 8^e jour. Ces résultats vont donc à l'encontre des recommandations de la norme ISO 16637 :2016 qui préconise uniquement l'analyse des urines ⁽⁴⁾. C'est pourquoi l'échange d'informations entre le laboratoire, le médecin du travail et la PCR est essentiel pour permettre un choix adapté de la méthode de surveillance, en fonction des performances analytiques et des délais d'obtention des résultats.

Ainsi, nous proposons les méthodes suivantes pour la surveillance du personnel.

(i) Pour un programme de contrôle, planifiable à l'avance, l'anthroporadiométrie, méthode rapide et non invasive est la plus adaptée. Elle doit cependant être réalisée dans les 24h qui suivent la manipulation du radionucléide.

(ii) Pour une surveillance spéciale en cas d'inhalation et si le délai écoulé depuis la contamination supposée est inférieur à 24 h, une anthroporadiométrie puis adaptation du protocole de surveillance à l'estimation de la dose efficace engagée :

- si elle est estimée inférieure à 1 mSv, les investigations s'arrêtent ;
- si elle est comprise entre 1 et 6 mSv, la surveillance se poursuit avec 3 autres anthroporadiométries et 4 selles de 24h dans un délai de 7 jours ;
- si elle supérieure à 6 mSv, la surveillance se poursuit avec 5 autres anthroporadiométries et 6 selles de 24h.

(iii) Dans le cas d'une contamination qui daterait de plus de 24 h, l'anthroporadiométrie reste l'examen de 1^e intention mais, en cas d'activité inférieure à la limite de détection, il devra être couplé à l'analyse de 3 selles de 24h pour permettre une première estimation de dose. La suite du protocole de surveillance est le même que celui décrit précédemment.

En dépit des fluctuations individuelles d'excrétion fécale conduisant à une incertitude importante sur le résultat de cette analyse (SF relativement élevé) et de la possible réticence du personnel à faire le recueil de ses selles de 24 h, il est important de noter qu'il s'agit de la seule analyse susceptible d'être suffisamment sensible pour détecter une activité correspondant à une dose efficace engagée de 1 mSv au-delà de 24h d'incorporation. Le recueil d'urines, pour lequel le personnel est généralement plus compliant, n'aurait dans ce contexte, aucun intérêt.

En conclusion, cet exemple rapporte l'importance du dialogue entre le médecin du travail, la PCR, le laboratoire de radiotoxicologie afin de permettre la mise en adéquation du programme de surveillance aux conditions d'exposition et aux performances analytiques des différentes méthodes disponibles au laboratoire.

Bibliographie

1. Guilabert, N. Retour d'expérience : radioprotection et radium 223 dans le cadre du traitement des métastases osseuses du cancer de la prostate, Séminaire de médecine nucléaire le 4 juin 2014.
2. Mackowiak, J. Le Fur, P. Calas, L. Santoro, L. Exposition radiologique des professionnels de santé dans le cadre d'un traitement au Xofigo[®], Congrès national de Radioprotection, SFRP à Reims les 16,17 et 18 juin 2015.
3. Dauer, L. T. Williamson, M. J. Humm, J. O'Donoghue, J. Ghani, R. Awadallah, R. Carrasquillo, J. Pandit-Taskar, N. Aksnes, A. K. Biggin, C. et al. *Radiation safety considerations for the use of 223RaCl₂ DE in men with castration resistant prostate cancer*. Health Phys. 106(4), 494-504 (2014).
4. International Organization for Standardization. *Radiological protection - Monitoring and internal dosimetry for staff members exposed to medical radionuclides as unsealed sources*, ISO 16637 (Geneva, Switzerland) (2016).