

22 MARS 2025

NOUVEAUX RADIONUCLÉIDES EN MÉDECINE NUCLÉAIRE ET RADIOPROTECTION ASSOCIÉE

44es journées d'études et de formation AFTMN

Célian Michel, DRES/SER/ Unité d'Expertise en radioprotection Médicale (UEM)

Guillaume Phan, DRES/SESANE/ Laboratoire de recherche en Radiochimie,
Spéciation et Imagerie (LRSI)

01

RADIONUCLÉIDES USUELS EN MÉDECINE NUCLÉAIRE

APPLICATION CLINIQUES USUELLES EN MÉDECINE NUCLÉAIRE (FRANCE)

En diagnostic :

▶ Gamma-caméra :

- **Technétium-99m** (6 h) : os, cœur, poumon (ventilation+perfusion), thyroïde, neurologie, rein, digestif, ganglion sentinelle, etc.
- **Iode-123** (13 h) : thyroïde, neurologie
- **Thalium-201** (3 j) : cœur
- **Indium-111** (2,8 j) : tumeurs neuroendocrines
- **Gallium-67** (3,3 j) : infections et tumeurs
- **Krypton-81m** (13 s) : ventilation pulmonaire

▶ TEP :

- **Fluor-18** (110 min) : oncologie, neurologie
- **Gallium-68** (68 min) : tumeurs neuroendocrines, cancers prostatiques métastatiques

En thérapie :

▶ Emetteurs betas/gamma :

- **Iode-131** (8 j) : thyroïde
- **Lutétium-177** (6,6 j) : tube digestif (tumeurs neuroendocrines), cancers prostatiques métastatiques
- **Yttrium-90** (2,7 j) : foie (radioembolisation microsphères), articulations (radiosynoviorthèse)
- **Samarium-153** (2 j) : métastases osseuses des cancers prostatiques
- **Erbium-169** (9,4 j), **Rhénium-186** (9,4 j) : radiosynoviorthèse

▶ Emetteurs alpha :

- **Radium-223** (11,4 j) : métastases des cancers prostatiques (principalement osseuses)

→ Plus d'infos dans l'enquête nationale annuelle SFMN : enquête 2024 sur les données de l'année 2023 - nombre d'actes (diagnostic et thérapie), effectifs en MN, matériels

https://www.cnp-mn.fr/wp-content/uploads/2024/04/240326_ENQUETE_2024-1.pdf

(Enquêtes années précédentes : https://www.cnp-mn.fr/sfmn-accueil/enquete_nationale_annuelle/)

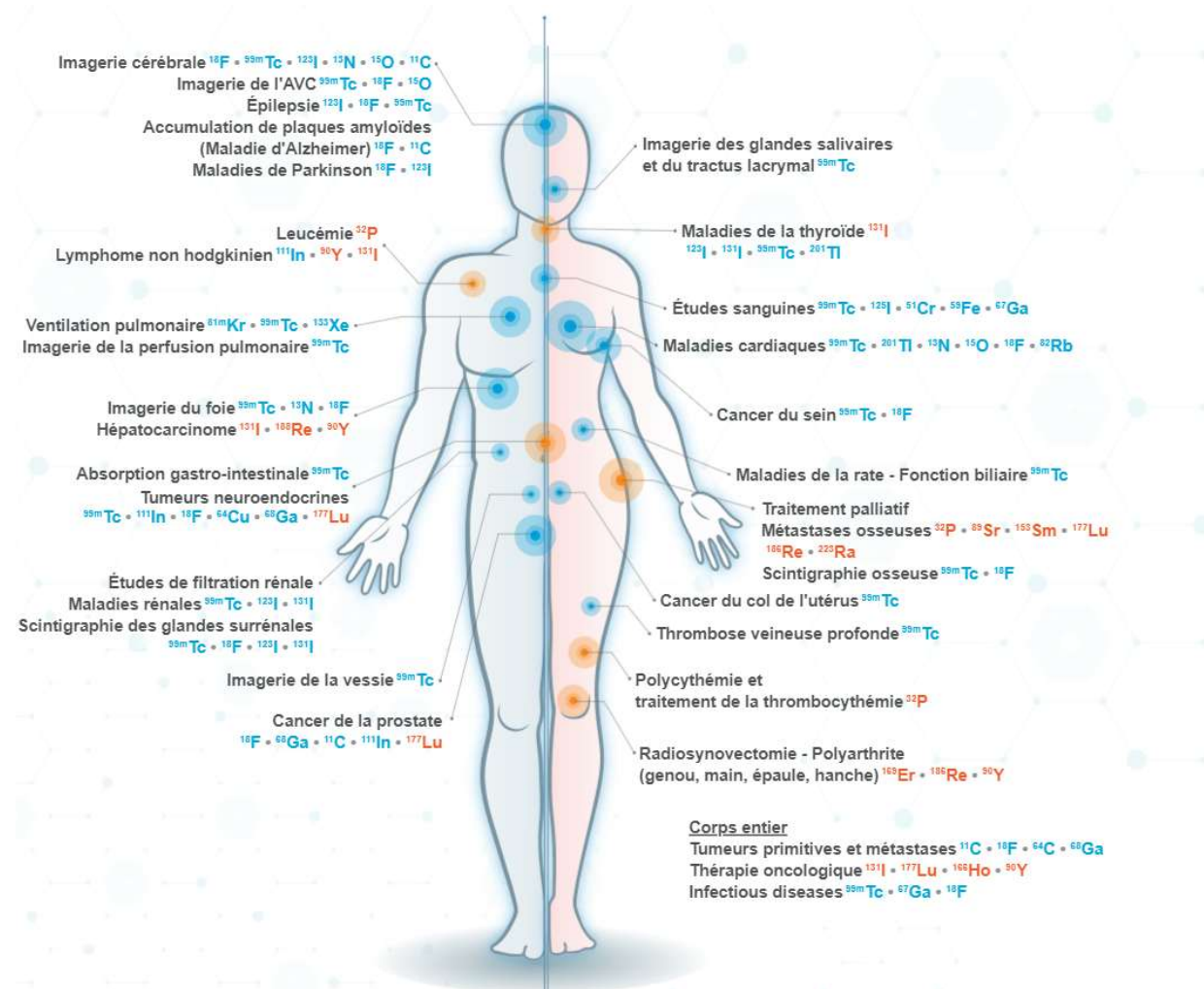
APPLICATION CLINIQUES AUTORISÉES EN EUROPE

Plus d'infos sur les radionucléides et applications cliniques autorisés en Europe

→ cartographie établie par l'association européenne des fabricants en médecine nucléaire : Nuclear Medicine Europe (NMEU)

<https://hygieia.nuclearmedicineeurope.eu/>

Disponible en plusieurs langues : français, anglais, etc.
Sélection possible des radionucléides diagnostiques, thérapeutiques, ou individuellement



02

SAISINE ASN/IRSN SUR LES NOUVEAUX RADIONUCLÉIDES EN MÉDECINE NUCLÉAIRE

NOUVEAUX RADIONUCLÉIDES : CONTEXTE DE LA SAISINE ASN/IRSN

- ▶ Nombre d'actes en MN diagnostique en forte croissance en France et dans le monde
 - ▶ Tout comme en thérapie
 - Nouvelle application thérapeutique à large échelle : ^{177}Lu -PSMA-617 (certains cancers de la prostate)
- Expertise IRSN (saisine ASN) : perspectives d'utilisation clinique des nouveaux radionucléides en MN (diagnostique et thérapeutique) afin d'anticiper leur arrivée en termes de radioprotection - avril 2020

ELÉMENTS DEMANDÉS DANS LA SAISINE

abordé aujourd'hui

1) Etude bibliographique :

- Radionucléides prometteurs pour une utilisation chez l'Homme et ceux déjà utilisés en Europe ou à l'international
- informations disponibles sur leurs différents vecteurs possibles selon les indications diagnostiques, théranostiques et thérapeutiques
- données biologiques (fixation, élimination, biocinétique, etc.)

2) Perspectives d'application clinique en France

3) Mesures de RP des patients (planification individuelle du traitement) et de leur entourage le cas échéant

abordé aujourd'hui

4) Mesures de RP des travailleurs :

- préparation à l'hôpital
- prise en charge des patients en établissement de santé
- hors des établissements : effluents + décès de patient (funéraire)

Partie 1 :
1^{er} rapport (février 2021)

Partie 2 :
2^e rapport (juin 2021)

Partie 3 :
3^e rapport (octobre 2021)

Partie 4 :
4^e rapport (janvier 2023)

RAPPORTS SUR LES NOUVEAUX RADIONUCLÉIDES EN MN



RAPPORT D'EXPERTISE

NOUVEAUX RADIONUCLÉIDES EN MÉDECINE NUCLÉAIRE

PREMIÈRE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES NOUVEAUX RADIONUCLÉIDES ET PERSPECTIVES D'UTILISATION CLINIQUE EN FRANCE

Pôle Santé-Environnement – Direction de la Santé
Rapport IRSN N° 2021-00083

Rapport établi en support à l'avis IRSN/2021-00016 du 1er février 2021

RAPPORT D'EXPERTISE

NOUVEAUX RADIONUCLÉIDES EN MÉDECINE NUCLÉAIRE

DEUXIÈME PARTIE : RADIOPROTECTION DES PATIENTS ET DE LEUR ENTOURAGE

Pôle Santé-Environnement – Direction de la Santé
Rapport IRSN N° 2021-00484

Rapport établi en support à l'avis IRSN/2021-00117 du 30 juin 2021

RAPPORT D'EXPERTISE

NOUVEAUX RADIONUCLÉIDES EN MÉDECINE NUCLÉAIRE

TROISIÈME PARTIE : RADIOPROTECTION DES TRAVAILLEURS DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ, DES TRANSPORTEURS SANITAIRES ET DES TRAVAILLEURS DANS LES SYSTÈMES D'ASSAINISSEMENT

Pôle Santé-Environnement – Direction de la Santé
Rapport IRSN N° 2021-00753

Rapport établi en support à l'avis IRSN/2021-00175 du 29 octobre 2021

RAPPORT D'EXPERTISE

NOUVEAUX RADIONUCLÉIDES EN MÉDECINE NUCLÉAIRE

QUATRIÈME PARTIE : RADIOPROTECTION DES TRAVAILLEURS PRENANT EN CHARGE LES PATIENTS DÉCÈDES APRÈS UN ACTE DE MÉDECINE NUCLÉAIRE

Pôle Santé-Environnement – Direction de la Santé
Rapport IRSN N° 2023-00026

Rapport établi en support à l'avis IRSN/2023-00004 du 10 janvier 2023

<https://www.irsn.fr/nouveaux-radionucleides-medecine>

03

PERSPECTIVES D'APPLICATION CLINIQUE EN FRANCE DES NOUVEAUX RADIONUCLÉIDES

MÉTHODE D'EXPERTISE

- ▶ Plusieurs équipes en interne : expertise et recherche
- ▶ Echanges avec les parties prenantes françaises de la MN :
 - Pôles de compétitivité : MEDICEN (Ile-de-France) et Atlanpole Biothérapies (Grand Ouest)
 - Groupements de recherche : ARRONAX (cyclotron de haute technicité, Nantes) et Institut Laue-Langevin ILL (réacteur nucléaire de recherche à haut flux, Grenoble)
 - SMN : CHRU de Nancy (développement d'une plateforme de RIV à l'époque)
 - Sociétés savantes professionnelles : SFMN, SoFRA, SFPM
 - Agence du médicament/dispositifs médicaux : ANSM
- ▶ Europe :
 - Michael Lassmann, physicien médical en Allemagne et Scientific Liaison Officer de l'EANM
 - Association d'industriels : Nuclear Medicine Europe
 - Experts en MN : MEDraysintell
 - Réseau HERCA (association des autorités de radioprotection européennes)
- ▶ International : IAEA

FACTEURS D'INFLUENCE (ET INDICATEURS) DU DÉVELOPPEMENT

LIÉS AU RADIONUCLÉIDE

- ▶ Caractéristiques physiques (période, émissions)
- ▶ Production des radionucléides, purification, coûts associés
- ▶ Nature chimique du radionucléide

LIÉS AU MÉDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE

- ▶ Nombre d'essais cliniques et stade du médicament (indicateurs du caractère prometteur)
- ▶ Remboursement par l'assurance maladie
- ▶ Concurrence des autres techniques thérapeutiques disponibles
- ▶ Critères cliniques au niveau des SMN

CATÉGORISATION DES RADIONUCLÉIDES (EN 2021)

Consultations de parties prenantes en MN. Aspect subjectif ++ (chercheurs **vs** cliniciens)

+ identification des facteurs d'influence/indicateurs du développement des radionucléides/MRP

→ classement des RN concernant leur probabilité d'arrivée sur le marché français prochainement

1=certain (AMM en France), 2=très probable, 3=probable, 4=peu probable

Diagnostic

Radionucléide	Imageur	Catégorie
⁶⁸ Ga	TEP	1
⁸² Rb	TEP	1
⁶⁴ Cu	TEP	2
⁸⁹ Zr	TEP	2
⁴³ Sc	TEP	3
⁴⁴ Sc	TEP	
⁶² Cu	TEP	
^{117m} Sn	SPECT	
¹²⁴ I	TEP	4
⁷⁵ Se	SPECT	
¹⁵² Tb	TEP	
¹⁵⁵ Tb	SPECT	
²⁰³ Pb	SPECT	4

8 radionucléides les « plus prometteurs »

→ Focus principal sur ces radionucléides pour les travaux d'expertise IRSN (saisine ASN)

e.g. une fiche dédiée en annexe (Rapport n°1) contenant les données biologiques pour la RP

Thérapie

Radionucléide	Type	Catégorie
¹⁷⁷ Lu	β	1
²²³ Ra	α	1
¹⁶⁶ Ho	β	2
²²⁵ Ac	α	
⁴⁷ Sc	β	3
⁶⁷ Cu	β	
¹⁶¹ Tb	β	
¹⁸⁸ Re	β	
²¹¹ At	α	
²¹² Bi	α	
²¹² Pb	α	
²¹³ Bi	α	4
²²⁷ Th	α	
¹⁴⁹ Tb	α	4

« α » = émetteurs α ou dont un descendant est émetteur α

UPDATE 2025 DES NOUVEAUX RADIONUCLÉIDES IDENTIFIÉS EN 2021

► Nouveaux radionucléides discutés actuellement au niveau France côté ASNR (en lien avec ANSM) pour une utilisation en recherche clinique, déjà démarrée ou prochaine éventuelle :

- Actinium-225
- Zirconium-89
- Cuivre-64

✦ Ho-166 utilisé cliniquement au Centre Léon Bérard (Lyon)

► Ces 4 radionucléides sont ceux classés par l'IRSN comme « très probable » pour une utilisation clinique en France prochaine (= cat. 2)

→ Accord avec les prévisions de 2021

► A plus long terme, les radionucléides thérapeutiques « probable » (=cat. 3) sont très souvent mentionnés dans les réunions/congrès/rapports, en particulier les émetteurs alpha (le diagnostic fait moins l'objet de discussions)

► Par exemple, au dernier congrès EANM (2024) : Astate-211 et Plomb-212 régulièrement mentionnés

→ Effectivement identifiés comme « probable » en 2021

RADIONUCLÉIDES EN RECHERCHE PRÉCLINIQUE OU CLINIQUE



	¹⁷⁷ Lu	²²⁵ Ac	²¹² Pb	^{121,123,131} I	⁶⁷ Cu	⁹⁰ Y	UDC
Peptide / Ligand	▲	◆	▲	◆	+	◆	■
Antibody	▼	◆	▲	◆	+	◆	■
Small Molecule	▼	◆	▲	◆	+	◆	■
Mini Proteins	▼	◆	▲	◆	+	◆	■
UDC	▼	◆	▲	◆	+	◆	■

Preclinical	○
Phase 1/2	○
Phase 2	○
Phase 3 / Reg.	○
Approved	○

UDC: Undisclosed.

Source: Oppenheimer & Co. Research

En **France**, à date de mars 2025, d'après la base mondiale ClinicalTrials.gov :

- **Pb-212, Cu-67, At-211** : Aucun EC
- **Ac-225** : 1 EC recrutement en cours (TNE digestives, MRP=RYZ101, Phase 1) + 1 EC « SatisfAction », recrutement en cours (cancers prostate métastatiques, Phase 1)
- **Cu-64** : 1 EC (actif sans recrutement) ATSM, cancer rectum
- **Zr-89** : 1 EC complété « ZIRCON » (Girentuximab, cancer rein) + 1 EC nouveau « ELEGANCE » (recrutement non démarré, Girentuximab, TNE et cancers du foie)
- **Lu-177, Ga-68** : de très nombreux EC



04

RADIOPROTECTION DE L'ENTOURAGE DES PATIENTS APRÈS RIV

RADIOPROTECTION DE L'ENTOURAGE : PRINCIPE DU CALCUL

► Principe du calcul de dose à l'entourage :

- débit de dose autour du patient à sa sortie, et sa décroissance au fil du temps
- scénario d'exposition (fréquence, durée, distance des contacts) + contrainte de dose (mSv)

► Mise au point par l'IRSN d'une méthode de calcul de dose à l'entourage :

- 1- choix parmi les scénarios et méthodes de calcul publiés
- 2- amélioration du modèle de décroissance du débit de dose
mono-exponentiel → bi-exponentiel
- 3- vérification des résultats par calculs tests

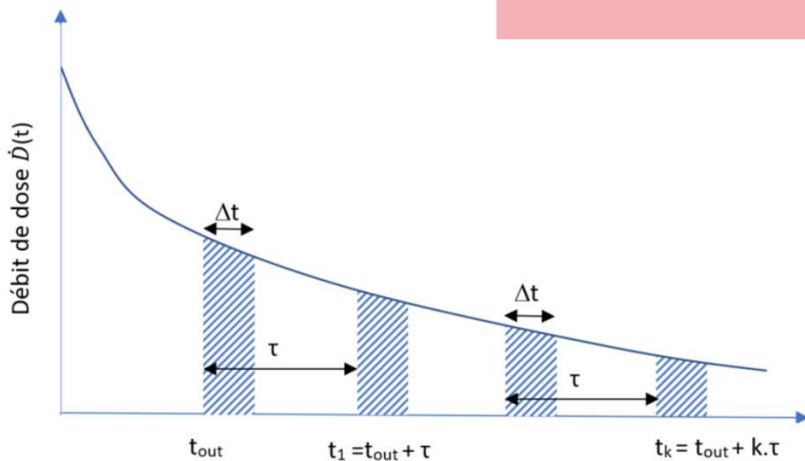
Calcul des doses susceptibles d'être reçues

→ durées de restriction des contacts respectant les contraintes de dose

RADIOPROTECTION DE L'ENTOURAGE : EXPRESSION MATHÉMATIQUE

Calcul sur le modèle bi-exponentiel = combinaison deux exponentielles (élimination rapide + lente) :

$$D_{bi} = \frac{\dot{D}_{out} k_d}{(f_r e^{-\lambda_r t_{out}} + f_l e^{-\lambda_l t_{out}})} \left(\frac{f_r}{\lambda_r} \frac{1 - e^{-\lambda_r \Delta t}}{1 - e^{-\lambda_r \tau}} e^{-\lambda_r t_{out}} e^{-\lambda_r d_{res}} + \frac{f_l}{\lambda_l} \frac{1 - e^{-\lambda_l \Delta t}}{1 - e^{-\lambda_l \tau}} e^{-\lambda_l t_{out}} e^{-\lambda_l d_{res}} \right)$$



Normalisation par la mesure du débit de dose propre au patient à sa sortie

Facteur pour corriger l'effet de distance entre la mesure (en général 1 m) et le scénario

Décroissance dans le temps fixée par la rétention « enveloppe » à partir de la date de sortie qui est connue

SUITE DES TRAVAUX SUR L'ENTOURAGE APRÈS LA FIN DE LA SAISINE

► Calculateur IRSN « entourage » :

- Pendant la saisine, utilisé pour les nouveaux radionucléides lutétium-177 et holmium-166
- Après la saisine, complété avec d'autres thérapies courantes : iode-131 et yttrium-90
- Publication en mars 2023, en libre accès : Journal of Radiological Protection (SRP Society of Radiological Protection), accompagné du calculateur Excel (matériel supp.) <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6498/acc4d1>

► GT radioprotection SFMN :

- Avant la période COVID, développement depuis + de 10 ans d'un calculateur SFPM-SFMN
- Pas de réunion physique pendant la période COVID, redémarrage du GT lors de la réunion de déc. 2022
- Plusieurs réunions où les deux calculateurs ont été abordés, en parallèle d'autres sujets
- Calculateur SFPM-SFMN validé, puis publié en mai 2023 : https://www.cnp-mn.fr/reco_riv/

► En sept. 2024, demande de l'IRSN d'une réunion GT en présentiel dédiée à la comparaison des deux calculateurs :

- Réunion GT radioprotection SFMN le 10 janv. 2025 : présentation ASNR du comparatif approfondi des 2 calculateurs
- Réunion GT « consignes à l'entourage » (au sein du GT RPP de l'ASNR) le 15 janv. 2025 : présentation des 2 calculateurs (par SFMN-SFPM et ASNR) et de leur comparaison (par ASNR)

CALCULATEUR « ENTOURAGE » SFMN-SFPM

A	B	C	D	E	F	G
Calcul de durée de restriction des contacts après radiothérapie interne vectorisée RIV						
établi le mardi 18 mars 2025						
Nom				Date du traitement		
Prénom				Opérateur ?		
Né-e le				Appareillage ?		
Eléments obligatoires à préciser (en jaune)						
Radiopharmaceutique (menu déroulant)				Lutétium-177 NET		
Débit de dose à 1m (µSv/h) en sortie de chambre				15		
Taille du patient(e) (cm)				170		
Eléments optionnels (en bleu)						
Période effective (j) imposée par l'utilisateur (laisser vide sinon)						
Scénario utilisateur (éventuel)		Temps (h)		Distance (m)		
Durée à la distance X						
Durée à 1 m (valeur non nulle obligatoire)				1		
Limite dosimétrique (mSv)						
Période effective retenue en jours : 4,17						
Période effective retenue en heures : 100						
Scénario		Durée restriction (jours)		Conditions		
Contact avec le (la) conjoint(e) > 60 ans		0		8 h à 0,3 m et 3 h à 1 m, limite 15 mSv		
Contact avec le (la) conjoint(e) < 60 ans		2		8 h à 0,3 m et 3 h à 1 m, limite 3 mSv		
Contact avec la conjointe enceinte		8		8 h à 0,3 m et 3 h à 1 m, limite 1 mSv		
Transport en commun		0		3 h à 0,5 m, limite 1 mSv		
Contact avec un enfant (<3 ans) au retour à la maison		0		9 h à 1 m, limite 1 mSv		
Contact avec un enfant (entre 3 et 11 ans) au retour à la maison		0		2 h à 0,5 m et 2 h à 1 m, limite 1 mSv		
Contact avec des collègues de travail		0		6 h à 1 m, limite 1 mSv		
Scénario utilisateur		-		h à m et h à 1 m, limite mSv		

Fermeture automatique

Capture écran

Sauvegarde PDF

Impression Couleur

Impression NB

[Notice d'utilisation](#)

Insertion Logo Institution

Configuration

CALCULATEUR « ENTOURAGE » IRSN (ASNR)

1
2
3

READ THE DISCLAIMER AND INSTRUCTION SHEET BEFORE USING
Sheet for 177Lu-PSMA

BIOKINETIC PARAMETERS for 177Lu-PSMA
It is not recommended to change these values

For mono-exponential decay define T_{short} and A_{short} and leave T_{long} and A_{long} empty

T_{short} (hours)	7,4	A_{short} (unitless)	0,44
T_{long} (hours)	95,6	A_{long} (unitless)	0,56

INPUT HERE MEASUREMENT DISTANCES AND DOSE RATES AT PATIENT DISCHARGE
- at least one distance and dose rate pair
- at most five pairs

distance (meter)	1				
dose rate (micro-Sv/hour)	5				

INPUT HERE DISCHARGE TIME
relative to radiopharmaceutical administration

discharge time relative to administration (hours)

Select distance scaling method **Line source option is recommended**

RESTRICTION TIME CALCULATION
- Default scenarios are provided
- you can create new ones, taking the existing ones' as example (copy and modify the lines)
- scenarios are defined by "distance", "contact time", "dose constraint"

Scenario description	Dose constraint (mSv)	contact time #1 (hours)	distance #1 (meter)	contact time #2 (hours)	distance #2 (meter)	Contact restriction time (days)
Contact with partner	3	8	0,3	6	1	0
Travel in public transport	0,3	0,5	0,1			0
Contact with child (age<2 years)	1	9	0,1			9
Contact with child (2≤age<5)	1	4	0,1	8	1	5
contact with child (5≤age ≤11)	1	2	0,1	4	1	1
Contact with pregnant woman	1	6	1			0
Contact with co-workers	0,3	8	1			0
Other scenario as example	1	8	0,3			2

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

Disclaimer-Instruction | 131-I-Follow-Up | 131-I-Graves' Disease | 131-I-Remnant | 131-I-mIBG | 177Lu-DOTATATE | **177Lu-PSMA** | 90Y | ... + : ◀

PERSPECTIVES DES TRAVAUX IRSN SUR LES NOUVEAUX RADIONUCLÉIDES, DANS LA NOUVELLE ENTITÉ ASNR

► Constat IRSN d'un manque de données de RP (patient, travailleurs, etc.) pour les nouveaux radionucléides

→ GT sur les recommandations aux promoteurs/investigateurs d'essais cliniques au sein du GP d'experts en RP (GPRP) pour obtenir ces données

- Travail finalisé au sein du GT
- En cours de préparation d'une position ASNR
- Souhait de porter ce travail au niveau européen

► GT « consignes à l'entourage » au sein du GT RP Patient (GT RPP, émane du GPRP)

- Travaux débutés en sept. 2024, deux présentations des travaux « entourage » sur les nouveaux radionucléides

► Contexte européen : HERCA (association des autorités de radioprotection européennes)

- Participation des 2 équipes ASNR qui s'occupent de la RP médicale (UEM/BEMM) au GT dédié aux applications médicales (WG MA : <https://www.herca.org/activity/medical-applications/>)
- Et en particulier son sous-groupe sur la médecine nucléaire (WP NM : Work Package Nuclear Medicine), dans lequel nous contribuons aux sujets sur la radioprotection des patients, de leur entourage, des travailleurs, des déchets/effluents, etc.

Merci pour votre attention

Questions ?

Rapports (et avis) sur les nouveaux radionucléides disponibles sur :

<https://www.irsn.fr/nouveaux-radionucleides-medecine>