

Fontenay-aux-Roses, le 18 juillet 2016

Monsieur le Président de l'Autorité de sûreté nucléaire

Avis IRSN n° 2016-00243

Objet : Recommandations sur l'utilisation des contraintes de dose dans le milieu médical

Réf. :

1. Lettre ASN CODEP-DIS-N° 2015-046424 du 20 janvier 2016
2. Directive 2013/59/Euratom du Conseil du 5 décembre 2013 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire contre les dangers résultant de l'exposition aux rayonnements ionisants et abrogeant les directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom et 2003/122/Euratom
3. International Commission on Radiological Protection, *Publication 103 « The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection »*, Annals of the ICRP, 2007, vol. 37, n° 2-4
4. International Atomic Energy Agency, *Safety Guide No. RS-G-1.5 « Radiological Protection for Medical Exposure to Ionizing Radiation »*, 2002
5. International Atomic Energy Agency, *Draft Safety Guide DS399 « Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation »*, version 2.5 (draft), 2014
6. Commission européenne, *Radioprotection 97 « Radioprotection à la suite d'une thérapie à l'iode 131 - Expositions dues aux patients externes ou aux patients hospitalisés sortants »*, 1999
7. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France - Section Radioprotection, Avis du 18 janvier 2007, 2007
8. Groupe de travail de la section radioprotection du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, *Précautions recommandées aux patients ayant bénéficié d'un traitement par l'iode radioactif afin de limiter l'exposition aux rayonnements ionisants des personnes à son contact*, 2006
9. International Commission on Radiological Protection, *ICRP publication 62 « Radiological Protection in Biomedical Research »*, Annals of the ICRP, 1992, vol. 22, n° 3
10. World Health Organization, *Technical Report Series 611 « Use of ionizing radiation and radionuclides on human beings for medical research, training, and nonmedical purposes »*, 1977
11. Commission européenne, *Radioprotection 99 « Guide sur les expositions à des fins médicales dans le domaine de la recherche médicale et biomédicale »*, 2000
12. National Health Service, *NRES guidance on approval for research involving ionising radiation*, version 2, 2008
13. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine
14. Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE

Adresse courrier

BP 17
92262 Fontenay-aux-Roses
Cedex France

Siège social

31, av. de la Division Leclerc
92260 Fontenay-aux-Roses
Standard +33 (0)1 58 35 88 88
RCS Nanterre B 440 546 018

Par la lettre citée en référence [1], vous avez demandé à l'IRSN de dresser un état de lieux sur l'utilisation des contraintes de dose dans le domaine médical (documents nationaux publiés, recommandations européennes et internationales) puis de formuler des propositions sur les situations pour lesquelles il serait souhaitable d'introduire des contraintes de dose.

Cette demande s'inscrit dans le cadre de la transposition de la directive 2013/59/Euratom [2] et concerne les personnes visées par le point 1.c de son article 6 : les personnes participant au soutien et au réconfort de patients d'une part, les volontaires participant à des recherches médicales ou biomédicales d'autre part.

Les conditions d'exposition de ces deux types de personnes étant très différentes, leur cas est traité séparément. Pour chacun, cet avis présente une synthèse de l'examen de la directive 2013/59/Euratom, des recommandations et pratiques au niveau international, européen et national et formule des recommandations sur l'utilisation des contraintes de dose.

En préambule, il convient de noter que les cas étudiés ici diffèrent radicalement des cas d'utilisation des contraintes de dose pour le public ou les travailleurs. Les définitions et objectifs des contraintes de dose retenus par la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) et par l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) pour ces populations ne sont pas totalement appropriés dans le cas des personnes participant au soutien et au réconfort de patients ou des volontaires participant à des recherches médicales ou biomédicales. En effet, ces personnes ne peuvent pas être considérées comme un groupe pour lequel l'exposition serait inégalement répartie du fait des options choisies (concept appliqué aux expositions professionnelles). De plus, sont concernées ici des situations d'exposition pour lesquelles le principe de limitation ne s'applique pas. Ainsi l'approche visant à assurer le respect d'une limite dans le cadre d'une exposition à des sources multiples (concept appliqué à l'exposition de la population) n'est pas pertinente.

De la définition de la contrainte de dose de la directive 2013/59/Euratom, l'IRSN retient pour guider sa réflexion que l'utilisation de la contrainte de dose s'inscrit dans le cadre du processus d'optimisation.

1. CAS DES PERSONNES PARTICIPANT AU SOUTIEN ET AU RECONFORT DE PATIENTS

Deux situations très différentes sont à envisager :

- l'exposition des proches lors de la réalisation d'un acte diagnostique (parents qui accompagnent voire tiennent leur enfant lors d'un examen radiographique ou scanographique). Dans ce cas, l'exposition est ponctuelle et faible (inférieure voire très inférieure à 1 mSv si les protections adaptées sont fournies) et peut être maîtrisée par ceux qui réalisent l'acte ;
- l'exposition des proches par le patient à son retour au domicile après un acte de médecine nucléaire ou de curiethérapie par implants permanents. Si l'exposition reste faible pour les actes diagnostiques et la curiethérapie (inférieure à 1 mSv), elle peut être plus élevée pour

les actes thérapeutiques de médecine nucléaire, notamment avec de l'iode 131 (supérieure à 1 mSv). Par ailleurs, sa maîtrise repose sur le comportement du patient et de ses proches et n'est pas contrôlable par les professionnels.

1.1. DISPOSITIONS DE LA DIRECTIVE 2013/59/EURATOM

La directive 2013/59/Euratom demande que soient établies, « le cas échéant », des contraintes de dose pour les personnes participant au soutien et au réconfort de patients, « en termes de doses efficaces ou équivalentes individuelles reçues pendant une durée déterminée appropriée ». Elle demande également que des recommandations appropriées soient établies. Dans le cas d'un acte de médecine nucléaire, des instructions appropriées doivent être remises au patient en vue de restreindre les doses reçues par les personnes qui seront en contact avec lui.

De la définition des personnes participant au soutien et au réconfort de patients, « subissant, en connaissance de cause et de leur plein gré, une exposition à un rayonnement ionisant », il résulte que les enfants ne peuvent pas rentrer dans cette catégorie et qu'ils doivent donc être soumis à la limite d'exposition de la population.

1.2. RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

La CIPR [3] et l'AIEA [4] proposent une contrainte de dose de 5 mSv par épisode pour les adultes en indiquant que la valeur peut être plus élevée pour les personnes âgées, sans proposer de valeur. L'AIEA envisage une contrainte sur un an en cas d'expositions répétées. Pour les enfants, la CIPR recommande d'appliquer la limite de 1 mSv par an alors que l'AIEA propose une contrainte de dose de 1 mSv par épisode. Un guide de l'AIEA en cours d'élaboration [5] insiste, d'une part sur la nécessité d'une information correcte des personnes participant au soutien et au réconfort de patients, d'autre part sur la nécessité d'une consultation des parties prenantes lors de la sélection de contraintes de dose.

1.3. RECOMMANDATIONS ET PRATIQUES EUROPEENNES

Le guide Radioprotection 97 de la Commission européenne sur la protection de l'entourage des patients traités par iode 131 [6] préconise les contraintes de dose suivantes : 1 mSv par épisode pour les enfants jusqu'à 10 ans, 3 mSv pour les adultes (et enfants de plus de 10 ans), 15 mSv pour les personnes de plus de 60 ans. A partir de ces valeurs, sont proposées des durées pendant lesquelles les contacts entre le patient et différentes catégories de proches sont à éviter.

Dans tous les pays européens (Royaume-Uni, Irlande, Italie, Espagne, Danemark, Finlande, Pays-Bas, Autriche), dont la réglementation ou les recommandations officielles (portant souvent sur le seul cas des actes thérapeutiques de médecine nucléaire) ont pu être consultées et qui comportent des valeurs de contraintes de dose, la valeur de 3 mSv pour les adultes a été reprise. La valeur de 15 mSv pour les personnes âgées de plus de 60 ans n'est pas systématiquement reprise (absence de valeur ou valeur différente). Plusieurs pays interdisent explicitement de considérer les enfants et femmes enceintes comme personnes participant au soutien et au réconfort de patients.

1.4. REGLEMENTATION ET RECOMMANDATIONS NATIONALES

La réglementation nationale actuelle demande que les médecins réalisateurs d'actes établissent des contraintes de dose. Dans le cas de la médecine nucléaire thérapeutique, il leur est demandé de remettre aux patients un document écrit d'information mentionnant la durée pendant laquelle ils devront réduire leurs contacts avec différents types de personnes.

Un avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) [7], accompagné d'un rapport [8], recommande des durées d'application des consignes pour les patients traités à l'iode 131, calculées à partir des valeurs de contrainte de dose de la Commission européenne. Toutefois, le document présente des incohérences entre ses deux parties, l'une consacrée aux traitements du cancer de la thyroïde, l'autre à ceux de l'hyperthyroïdie. Ces divergences existent également dans la littérature.

1.5. RECOMMANDATIONS DE L'IRSN

L'IRSN considère que :

- l'utilisation de contraintes de dose n'a de réel intérêt, en lien avec l'enjeu radiologique, que pour les personnes participant au soutien et au réconfort de patients bénéficiant d'un acte thérapeutique de médecine nucléaire, en particulier avec l'iode 131, ou d'une curiethérapie par implants permanents ;
- dans le cas des applications diagnostiques, promouvoir les bonnes pratiques est plus approprié qu'établir des contraintes de dose (justification de l'exposition des personnes souhaitant participer au soutien et au réconfort de patients, recherche d'un état de grossesse, explication des consignes permettant de limiter l'exposition, fourniture de matériel de protection...) ;
- les enfants ne peuvent pas être considérés comme des personnes participant au soutien et au réconfort de patients et doivent être considérés comme des personnes du public. Leur présence lors d'examens ou de traitements de proches est à proscrire. L'exposition d'un enfant consécutive au retour d'un membre de la famille (parent, frère, sœur) au domicile après un acte de médecine nucléaire ou une curiethérapie de prostate est difficilement évitable. Elle doit demeurer aussi faible que possible, dans le respect de la limite d'exposition du public, en tenant compte de l'intérêt pour l'enfant à côtoyer son parent proche.

L'IRSN recommande que des contraintes de dose soient définies, en termes de dose efficace par épisode, pour les personnes participant au soutien et au réconfort de patients bénéficiant d'un acte thérapeutique de médecine nucléaire, en particulier avec l'iode 131. Tenant compte du retour d'expérience de plusieurs années, en France et dans un grand nombre d'autres pays européens, l'IRSN recommande de retenir les valeurs proposées par la Commission européenne [6], soit respectivement 3 et 15 mSv par épisode pour les adultes de moins et de plus de 60 ans.

Toutefois, pour une mise en œuvre aisée et homogène de ces contraintes, l'IRSN considère que des recommandations en termes de détermination des durées de restriction des contacts entre le patient et son entourage sont nécessaires et que les documents existants [7, 8] devraient être révisés, en concertation avec les parties prenantes (autorités, professionnels, représentants d'associations de

patients). Ces recommandations devraient être complétées par des critères d'hospitalisation et de sortie des patients, qui peuvent permettre de réduire ces durées de restriction des contacts et les rendre plus facilement applicables par les patients et leurs proches.

2. CAS DES VOLONTAIRES PARTICIPANT A DES RECHERCHES MEDICALES OU BIOMEDICALES

Les contraintes de dose ne concernent que les expositions sans bénéfice escompté pour le volontaire. Celles à visée thérapeutique ainsi que les examens qui seraient réalisés de toute façon dans le cadre du suivi habituel du patient sont exclues.

Deux types de situations d'exposition sont donc à prendre en compte :

- celles visant à tester une application d'imagerie (notamment les tests de médicaments radiopharmaceutiques diagnostiques). Le promoteur doit alors démontrer dans son protocole la pertinence des paramètres de réalisation de l'acte et l'investigateur doit scrupuleusement appliquer le protocole, sans latitude d'optimisation ;
- celles visant à s'assurer de l'état de santé d'un volontaire avant son inclusion ou à évaluer l'efficacité d'une modalité de traitement (une chimiothérapie par exemple) par un examen radiologique. Dans ces deux cas, il s'agit de réaliser un examen classique (notamment scanner et TEP-TDM) et l'acte est généralement réalisé par un radiologue ou un médecin nucléaire, et non par l'investigateur, qui peut mettre en œuvre le principe d'optimisation comme il le fait pour tout patient hors cadre de la recherche.

2.1. DISPOSITION DE LA DIRECTIVE 2013/59/EURATOM

La directive 2013/59/Euratom demande que soient établies des contraintes de dose pour les personnes participant à des recherches médicales ou biomédicales pour lesquelles aucun avantage médical direct n'est attendu de l'exposition. Ces contraintes de dose sont également à établir « en termes de doses efficaces ou équivalentes individuelles reçues pendant une durée déterminée appropriée ». Les expositions à des fins médicales pour la recherche médicale ou biomédicale doivent être examinées par un comité d'éthique et/ou par l'autorité compétente.

2.2. RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES ET EUROPEENNES

En 1992, dans sa publication 62 [9], s'inspirant de travaux de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 1977 [10], la CIPR a déterminé 4 catégories de recherches suivant le niveau de dose efficace et le risque associé, ainsi que le bénéfice escompté pour la société. Les 4 plages de dose associées figurent dans ses dernières recommandations comme contraintes de dose. L'AIEA ne propose aucune valeur chiffrée en la matière. La CIPR et l'AIEA insistent sur le rôle crucial des comités d'éthique en matière de protection des volontaires, y compris contre les rayonnements ionisants.

Dans son guide Radioprotection 99 publié en 2000 [11], la Commission européenne reprend les recommandations de la CIPR 62.

2.3. PRATIQUES INTERNATIONALES ET EUROPEENNES

Quelques pays fixent des contraintes de dose (5 mSv par an et 10 mSv sur une période de 5 ans pour les adultes en Australie) ou des valeurs limites de dose (30 mSv en 10 ans en Autriche), pouvant être assorties d'une période d'exclusion (5 mSv par an en Suisse, pouvant être porté à 20 mSv avec 12 mois d'exclusion).

Dans la plupart des pays, la réglementation pose le principe de l'établissement d'une contrainte de dose, généralement dévolu au promoteur, à l'investigateur ou au réalisateur des actes, sans apporter plus de précisions sur les modalités d'utilisation de cette contrainte.

Au Royaume-Uni [12], le système mis en place s'appuie sur la participation de médecins et de physiciens médicaux tout au long du processus, aux côtés des promoteurs, des investigateurs, des comités d'éthique. Des contraintes de dose sont fixées et validées par le promoteur et le comité d'éthique et déclinées au niveau local par chaque établissement investigateur.

2.4. REGLEMENTATION ET RECOMMANDATIONS NATIONALES

L'utilisation de rayonnements ionisants dans le cadre de recherches médicales ou biomédicales est encadrée par la réglementation relative à la radioprotection et celle relative à la recherche. La première demande au réalisateur de l'acte de définir la contrainte de dose, dont il doit être fait mention dans le document d'information du volontaire permettant d'obtenir son consentement éclairé, l'un des principes forts en matière de recherche sur l'Homme. La réglementation relative à la recherche biomédicale est complexe et en pleine évolution, avec une loi de 2012 [13] qui attend ses décrets d'application et un règlement européen de 2014 [14].

Une exposition aux rayonnements ionisants, sans bénéfice attendu par le volontaire, ne peut se faire que dans le cadre d'une recherche soumise à avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP, appellation du comité d'éthique en France) et/ou d'une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, autorité compétente en matière de recherche biomédicale en France). L'examen du document d'information du patient relève notamment du CPP.

2.5. RECOMMANDATIONS DE L'IRSN

L'optimisation est l'objectif visé au travers de l'utilisation de contraintes de dose selon la définition de la directive 2013/59/Euratom. Pour optimiser les expositions, la démarche doit être menée protocole par protocole, et même acte par acte à l'intérieur d'un protocole.

L'IRSN considère que des contraintes de dose en matière de recherche ne peuvent pas être fixées de façon générique. Elles ne peuvent être fixées qu'au cas par cas par ceux qui réalisent les recherches (promoteur, investigateurs, réalisateurs des actes) et validées lors du processus d'avis du CPP et/ou d'autorisation par l'ANSM.

Toutefois, l'IRSN estime que des contraintes de doses établies en termes de doses efficaces sont globalement inappropriées dans le cadre d'un processus d'optimisation, et que des indicateurs opérationnels, tels que les niveaux de référence diagnostiques utilisés pour les expositions médicales classiques, sont plus pertinents. Une réelle mise en œuvre du principe d'optimisation passe par l'implication de spécialistes (physiciens, médecins) tant du côté de ceux qui mettent au point et réalisent la recherche que de ceux qui l'évaluent et l'autorisent.

En conséquence, l'IRSN recommande que la question de la radioprotection des volontaires participant à des recherches médicales ou biomédicales fasse l'objet de consultations entre les parties prenantes (ASN, ANSM, CPP, ministère de la santé, radiologues, médecins nucléaires, physiciens médicaux, représentants du domaine de la recherche biomédicale, représentants d'associations de patients...). Une coordination des différents acteurs institutionnels devrait être mise en place, permettant le recours à des experts, physicien médicaux et médecins, par les organismes en charge de l'évaluation des dossiers de recherche.

Par ailleurs, compte tenu de la volonté européenne d'harmonisation en matière d'essais cliniques, l'IRSN considère que les modalités d'utilisation d'éventuelles contraintes de dose, et plus généralement de protection des volontaires participant aux recherches contre les rayonnements ionisants, devraient être également harmonisées au niveau européen.

Les plages de dose efficace définies dans la publication 62 de la CIPR ne sont pas des contraintes de dose à proprement parler, tout au plus des valeurs repères permettant de fixer des contraintes de dose. En revanche, elles sont utiles dans le processus de justification des expositions. L'IRSN recommande qu'une promotion de ses recommandations soit réalisée auprès des différents acteurs en matière de recherche biomédicale, en particulier les CPP.

Certains pays ont opté pour une limitation, plus ou moins souple, des doses pour les volontaires, notamment pour éviter des expositions cumulées trop élevées pour des volontaires qui participeraient régulièrement à des recherches, comme cela peut être le cas pour des volontaires sains. L'IRSN note que cette problématique n'entre pas *stricto sensu* dans le cadre de la demande [1] mais estime qu'elle mérite d'être étudiée.

Pour le directeur général et par délégation,

Alain RANNOU

Adjoint à la Directrice de la protection de l'homme