

Guide pour la rédaction de protocoles pour le traitement des métastases osseuses algiques par les radiopharmaceutiques.

Rédaction: Société Française de Médecine Nucléaire (SFBMN)

Version: 1.0

Date de la dernière mise à jour 31/03/2004

Responsable de la rédaction: F. Brunotte

Membres du comité de rédaction: F. Brunotte, M. Toubeau, C.Touzery

Membres du comité de validation:, M.Bourguignon, F.Brunotte, I. Gardin, E. Gremillet, G.Karcher, F.Moati, RC Munsch, R. Le Net, A.Prigent, B.Tillon, J.M. Vinot

Date de la ratification par le conseil d'administration de la SFBMN: 31/03/2004

Adresse internet où la procédure peut être chargée: www.sfbmn.org

But du guide: Aider les responsables et le personnel des services de médecine nucléaire français à rédiger les protocoles et modes opératoires de réalisation des examens en conformité avec les directives EURATOM du conseil de l'Union Européenne en particulier la directive 97/43, le code de la santé publique, la jurisprudence française sur l'information des patients, les recommandations des groupes de travail français, européens et nord-américains, le résumé des caractéristiques des produits (RCP) validé par l'Union Européenne et repris dans la notice pour l'utilisateur distribuée par le fabricant pour chaque médicament radiopharmaceutique disposant d'une AMM.

Mise en garde: Le guide est destiné aux seuls spécialistes de médecine nucléaire. Les recommandations qu'il contient peuvent ne pas s'appliquer au cas particulier de chaque patient. La Société Française de Biophysique et de Médecine Nucléaire décline toute responsabilité quant aux conséquences d'erreurs qui se seraient glissées dans la reproduction ou la transformation de ce document.

I INFORMATIONS ET DEFINITIONS PREALABLES

Le traitement par le strontium 89 est l'injection intraveineuse de strontium 89 sous forme de sel soluble de chlorure de strontium.

Le traitement par samarium-153 leixidronam est l'injection intraveineuse de Samarium 153 chélaté sous forme de éthylène diamine tetraméthylène phosphonate.

Les métastases ostéoblastiques sont définies dans la suite comme un foyer d'hyperfixation sur la scintigraphie osseuse

II INDICATIONS:

Indications reposant sur des essais avec répartition aléatoire des sujets, méta-analyses, passages en revue systématiques

Traitement de douleurs osseuses en relation avec une maladie métastatique ostéoblastique osseuse concernant des sites osseux multiples et hyperfixant sur la scintigraphie osseuse.

Douleurs hyperalgiques limitant l'activité du patient et/ou nécessitant le recours thérapeutique aux opiacés.

Espérance de vie supérieure à trois mois.

Concernant le strontium 89, l'autorisation de mise sur le marché du Métastron® concerne les métastases osseuses secondaires au cancer de la prostate.

Indications reposant sur des travaux d'expérimentation ou d'observation fiables

Sans objet

Indications reposant sur d'autres éléments probants lorsque les conseils se fondent sur des avis d'experts et sont validés par des instances faisant autorité.

Sans objet

III CONTRE-INDICATIONS

Absolues

Femme enceinte

Femme allaitante

Compression médullaire par une métastase osseuse

Leucopénie inférieure à 3000/mm³

Thrombopénie inférieure à 60 000/ mm³

Relatives

Incontinence

Risque de fracture pathologique

Risque de compression médullaire du fait d'une métastase rachidienne menaçante

Coagulation intravasculaire disséminée

Hypersensibilité connue aux dérivés phosphonates (pour le ¹⁵³Sm lexidronam uniquement)

IV REALISATION DU TRAITEMENT

A. Informations souhaitables pour un traitement de qualité

Evaluation de l'espérance de vie

Evaluation objective de la douleur qui pourra être utilisée pour évaluer ultérieurement l'effet du traitement.

Test de grossesse négatif chez une femme en âge de procréer

Une scintigraphie osseuse de moins de deux mois doit avoir montré une augmentation de l'activité ostéoblastique sous forme de sites hyperfixants de plusieurs territoires osseux coïncidant avec les régions douloureuses.

Reconnaître les patients à risque de compression médullaire, nerveuse ou de fracture pathologique. Dans ce cas le traitement par le strontium ne sera envisageable qu'en association à un traitement chirurgical ou une radiothérapie externe.

Une numération formule sanguine doit être réalisée peu avant l'injection et pas plus de sept jours avant. A titre indicatif, il est souhaitable que les plaquettes dépassent 100 000/mm³, les leucocytes 3000/mm³ et les polynucléaires 2000/mm³. Ces chiffres ne sont pas des contraintes absolues mais les risques d'infection et d'hémorragie augmentent si ces taux sont plus faibles.

Il peut être utile de rechercher une coagulation intra-vasculaire disséminée par le dosage des D-dimères et des produits de dégradation de la fibrine en raison du risque de thrombopénie sévère à la suite de l'injection.

Le traitement par les biphosphonates dans les deux semaines avant le traitement est susceptible de réduire la fixation osseuse du radiopharmaceutique. Dans ce cas, une scintigraphie osseuse peut préciser si la fixation persiste ou non.

Le traitement doit se faire à distance (au moins 6 semaines) de toute irradiation hémicorporelle à titre antalgique afin d'éviter l'addition des effets myélotoxiques des deux traitements.

Les patients ne doivent pas avoir reçu de traitement myélosuppressif au long cours (nitrosurée notamment dans les 6 à 8 semaines qui précèdent le traitement). Les autres traitements myélotoxiques doivent être interrompus depuis au moins 4 semaines. Leur reprise ne doit pas se faire dans les 6 à 12 semaines qui suivent l'injection (pour éviter la potentialisation des effets myélotoxiques).

L'interrogatoire doit enfin rechercher une incontinence urinaire susceptible de modifier le choix du radiopharmaceutique (en faveur d'un radiopharmaceutique à élimination brève et demi-vie physique courte) et les précautions de radioprotection.

B. Information et préparation du patient

Information du patient

Certains points spécifiques doivent être portés à la connaissance du patient

- Le caractère palliatif du traitement
- L'effet, la plupart du temps partiel, du traitement
- L'effet retardé
- La possibilité d'une recrudescence des douleurs au cours des trois premières semaines
- Le risque de leucopénie et de thrombopénie nécessitant une surveillance de la numération formule sanguine régulièrement pendant trois mois.
- Les précautions à prendre vis à vis des contaminations éventuelles: éviter la contamination des toilettes, uriner en position assise si possible, vidanger deux fois les toilettes, isoler et laver séparément tout tissu contaminé par les urines.

En application de l'arrêté du 21 janvier 2004 paru au Journal officiel du 6 février 2004, le médecin qui réalise un acte de médecine nucléaire à visée thérapeutique doit, avant la réalisation de l'acte, remettre au patient ou à son représentant légal un document écrit dans lequel sont faites des recommandations pour limiter l'exposition des personnes qui seront en contact avec lui lorsqu'il aura quitté l'unité de médecine nucléaire.

Préparation avant l'administration

Il n'est pas nécessaire que le patient soit à jeun.

C. Précautions

Effets secondaires possibles

- La possibilité d'une recrudescence des douleurs au cours des trois premières semaines
- Le risque de leucopénie et de thrombopénie nécessitant une numération formule sanguine toutes les deux semaines à partir de deux semaines jusqu'à 12 semaines.
- Le risque de fracture pathologique
- Le risque de compression médullaire
- Le risque de coagulation intra-vasculaire disséminée

Interférences médicamenteuses possibles à rechercher par l'interrogatoire et l'examen du dossier

Il s'agit surtout des interférences susceptibles d'effets myélotoxiques cumulés ou risquant d'inhiber la fixation osseuse du radiotraceur:

Radiothérapie
Administration de chimiothérapie

D. Les radiopharmaceutiques

Caractéristiques physiques des radionuclides utilisés

	Demi-vie physique	Mode de désintégration	Energie maximum des β^-	Energie moyenne des β^-	Pic photo-électrique
Sr 89	50,5 j	β^-	1,46 MeV	0,58 MeV	0,91 MeV (0,01%)
Sm153	46,3 h	β^-	640 keV (30%) 710 keV (50%) 810 keV (20%)	233 keV	103 keV (29%)

Caractéristiques des molécules vectrices utilisées

Le Strontium 89 se présente sous forme d'une solution injectable par voie intraveineuse de chlorure de strontium. Le ^{89}Sr a un comportement biologique similaire à celui du calcium et se concentre dans les régions osseuses à fort renouvellement notamment au niveau de la réaction ostéoblastique des métastases. L'élimination est à 90% urinaire et pour le reste biliaire. L'élimination urinaire est maximum dans les premières 24 heures. La rétention corps entier à trois mois varie de 11% à 88% selon le degré d'atteinte osseuse.

Le ^{153}Sm lexidronam est fixé sur l'os à $65,5 \pm 15,5\%$ à la douzième heure et 35,3% de l'activité administrée est excrétée dans l'urine.

Préparation du radiopharmaceutique

Se conformer à la notice du fournisseur.
Décongeler le ^{153}Sm -lexidronam avant usage.

La seringue doit être protégée par un protège-seringue en plexiglas ou en résine afin d'éviter la formation de rayons X de freinage. Pour le lexidronam, il est souhaitable que la couche de plexiglas soit doublée extérieurement par une protection de plomb ou de tungstène destinée à absorber les rayons γ .

Contrôle de qualité

Vérifier la limpidité de la solution avant injection
Se conformer à la notice du fournisseur

Activité administrée, mode d'administration et données dosimétriques

Si une mesure de l'activité est nécessaire, se référer aux indications du fabricant notamment pour le strontium 89 qui est un émetteur β^- .

	89 Sr	153 Sm lexidronam
Activité administrée	1,5-2,2 Mbq/kg voie intraveineuse	37 Mbq/kg voie intraveineuse
Surface osseuse	17 mGy/MBq	6,8 mGy/MBq
Moëlle osseuse	11 mGy/MBq	1,5 mGy/MBq
Colon	3 mGy/MBq	0,01 mGy/MBq
Vessie	1,3 mGy/MBq	0,1 mGy/MBq
Testicules	0,8 mGy/MBq	0,005 mGy/MBq
Ovaires	0,8 mGy/MBq	0,009 mGy/MBq
Utérus	0,8 mGy/MBq	0,011 mGy/MBq
Reins	0,8 mGy/MBq	0,02 mGy/MBq
Dose efficace	2,7 mSv/MBq	0,307 mSv/MBq

Pour les calculs dosimétriques concernant le strontium, la répartition des radiopharmaceutiques utilisée est celle du rapport CIPR 53 . Le calcul de la dose efficace utilise les coefficients de pondération de la CIPR 60 (addendum 1)

Pour le lexidronam, les données utilisées sont celles du fournisseur.

Il est à souligner que la fixation plus ou moins intense sur les foyers métastatiques est susceptible de modifier de manière variable les chiffres indiqués.

Compte-tenu de l'objectif thérapeutique de l'administration de ce radiopharmaceutique, il est nécessaire d'être particulièrement attentif quant à d'éventuelles erreurs d'activité ou d'identité du patient.

L'administration se fait par voie intraveineuse. Un cathéter intraveineux doit être installé afin d'éviter le risque de diffusion sous cutanée au moment de l'injection. La seringue et le cathéter sont rincés avec du NaCl physiologique par injection ou par perfusion à l'aide d'un robinet à trois voies.

L'hospitalisation n'est pas nécessaire. Au cas où une extravasation sous-cutanée du radiopharmaceutique se produirait, aucun traitement n'est envisageable en dehors d'un réchauffement local qui pourrait accroître la réabsorption et donc réduire la dose reçue au niveau de la région d'injection.

Traçabilité des informations réglementaires:

La traçabilité des informations suit la réglementation en vigueur.

E. Interventions

Type d'intervention

Sans objet

Surveillance et mesure de sécurité

Sans objet

F.Acquisition des images

Sans objet pour le strontium 89

L'imagerie peut éventuellement être réalisée après injection de ^{153}Sm lexidronam. Elle sera réalisée de la même manière que la scintigraphie osseuse: voir "guide pour la rédaction de protocoles pour la scintigraphie osseuse". Généralement l'imagerie est réalisée en fin de journée avant le départ du patient.

G. Traitement des images

Voir "guide pour la rédaction de protocoles pour la scintigraphie osseuse"

H. Interprétation des images

Voir "guide pour la rédaction de protocoles pour la scintigraphie osseuse"

I. Artefacts et sources d'erreur

Voir "guide pour la rédaction de protocoles pour la scintigraphie osseuse"

J. Le compte-rendu de l'examen

Le compte-rendu mentionne

L'indication du traitement

La nature du radiopharmaceutique et l'activité injectée

Les recommandations de surveillance en particulier concernant la toxicité médullaire

Les précautions à prendre pour éviter les contaminations notamment urinaires (voir supra)

Des informations doivent être données sur le risque d'accroissement temporaire de la douleur et la possibilité de réponses tardives jusqu'à 4 semaines après l'injection.

V PRECAUTIONS DE RADIOPROTECTION

A. Gestion des déchets

L'aiguille ayant servi à l'injection doit être éliminée dans un récupérateur d'aiguilles

Flacon et seringue après injection

Stockage aux fins de décroissance puis d'élimination.

B. Personnel soignant et famille du patient

La protection des mains doit être assurée par le choix d'un protège-seringue adapté (voir guide de préparation et contrôles des Radiopharmaceutiques")

Les précautions visent aussi à éviter les contaminations par l'usage de gants pour les soins, la manipulation des urines et le nettoyage des toilettes.

C. Urines, selles et prélèvements sanguins

Afin d'éviter les contaminations, il est recommandé aux patients d'uriner en position assise. Chez les patients incontinents, des précautions doivent être prises pour éviter la contamination. Ces précautions peuvent nécessiter une hospitalisation.

Les linges souillés par les urines, sondes urinaires, poches urinaires vides, couches, protections et tout matériel absorbant, bouchons, crachoirs, tout matériel souillé par la salive, les vomissements et les expectorations doivent être manipulés avec des gants et stockés aux fins de décroissance. La collecte de ces objets contaminés doit se faire durant 15 jours pour le samarium avec conservation aux fins de décroissance durant 30 jours. Pour le strontium, la durée de la collecte est de 17 jours et la conservation aux fins de décroissance de 500 jours. Les urines sont rejetées dans les toilettes.

D. Conduite à tenir en cas d'erreur de dispensation (surdosage, erreur d'identification) à un patient.

Pour le strontium, ont été proposés: la perfusion de gluconate de calcium, le lactate de strontium et le chlorure d'ammonium per os qui entraîne une acidose métabolique favorisant l'excrétion du strontium.

E. Conduite à tenir pour la radioprotection en cas de décès du patient

De simples précautions pour la manipulation du corps et l'autopsie (port de masque et de gants et de lunettes).

Aucune autre interdiction particulière n'est à prévoir pour l'inhumation ou la crémation.

F. Niveau de référence diagnostique

Sans objet : radiopharmaceutique à visée thérapeutique

G. Suggestions pour la réduction de la dose absorbée par le patient

Sans objet : Radiopharmaceutique à visée thérapeutique

VI PRECAUTIONS VIS A VIS DU RISQUE INFECTIEUX

A. Produits sanguins

Sans objet

B. Prévention des infections nosocomiales

Voir plus haut les questions concernant l'induction éventuelle d'une neutropénie par le traitement

VII PHARMACOVIGILANCE ET MATERIOVIGILANCE

Les effets secondaires ou incidents doivent être déclarés selon la législation en vigueur.

VIII REFERENCES

Society of nuclear medicine procedure guideline for bone pain treatment. Disponible sur internet à www.snm.org

Leitlinie für die Radionuklidtherapie bei schmerzhaften Knochenmetastasen. Nuklearmedizin 1999; 38: 370-372

ICRP Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals (including addendum 1), Pergamnon Press 1994

Medical internal Radiation Dose (MIRD) committee. Radionuclide data and decay schemes. The Society of Nuclear Medicine, New-York 1989.

Arrêté du 9 août 1994 modifiant la nomenclature générale des actes professionnels des médecins, des chirurgiens-dentistes, des sages-femmes et des auxiliaires médicaux JO 1° septembre 1994 page 12648.

Bulletin Officiel. catalogue des actes médicaux (1995). Champ gamma. Actes d'imagerie médicale. Direction des journaux officiels. 26 rue Desaix 75727 Paris cedex 15

Lewington VJ. Cancer therapy using bone-seeking isotopes. Phys. Med. Biol 1996; 41: 2027-2042

Mc Ewan AJ, Unsealed source therapy of painful bone metastases: an update. Semin. Nucl. Med 1997; 27: 165-182

Mertens WC, Reid RH, Porter AT, Powe JE
Recent advances in Radionuclide therapy for bone metastases.
Nucl. Med. Annu. 1997; :69-97

Resche I., Chatal JF, Pecking A et al. A dose controlled study of ¹⁵³Sm EDTMP in the treatment of patients with painful bone metastases. Eur. J. Cancer 1997; 33: 1583-1591

Serafini AN, Houston SJ, Resche I et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using Samarium-153 lexitronan: a double blind placebo-controlled clinical trial. J. Clin. Oncol 1998; 16: 1574-1581

Taylor AJ jr. Strontium-89 for the palliation of bone pain due to metastatic disease. J. Nucl. Med 1994; 35: 2054

Touzery C, Prévot S, Perrette B, Boichot C, Berriolo-Riedinger A, Toubeau M, Riedinger JM, Brunotte F. Conseil pour la gestion des déchets solides contaminés par des urines de patients après administration de radiopharmaceutiques. Médecine nucléaire 2003 ; 27 : 69-78

VIII ANNEXES

A. Données administratives concernant l'examen et sa cotation

1-Nomenclature des actes médicaux

ZN40 "Traitement n'impliquant pas une surveillance médicale et dosimétrique par une hospitalisation en secteur radioprotégé"

Ajouter ZN100 + PRA 100 en cas de scintigraphie osseuse réalisée (uniquement après injection de lexidronam.)

2-Catalogue des actes médicaux

Autres traitements faisant appel à des éléments radioactifs en source non scellée. B 644

En cas de scintigraphie corps entier: ajouter B 623, si l'examen est réalisé sur système informatisé: ajouter B 400. Si l'examen comporte une étude localisée des membres supérieurs, du tronc ou des membres inférieurs, ajouter respectivement: B600, B103 ou B590.

3. Classification Commune des Actes Médicaux

15.02.08

AUTRES INTERVENTIONS SUR LES OS ET LES ARTICULATIONS

PANL001

Irradiation interne d'une lésion osseuse par injection intraveineuse d'agent pharmacologique radioactif

1 0

B. Fiche d'information du patient

Non rédigée à ce jour. Il est possible de se référer au document fourni par le fabricant.