



Avis n° 2026-AV-028 du 2 juin 2026 relatif à l'utilisation des radionucléides dans le cadre de la recherche clinique en médecine nucléaire

L'Autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection,

Vu la directive 2013/59/Euratom du Conseil du 5 décembre 2013 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire contre les dangers résultants 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, notamment ses articles 6 et 56 ;

Vu la directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 modifiée instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;

Vu le 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 ;

Vu le règlement européen 2017/745 du parlement européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles R.1333-57, R.1333-62, R.1333-63, R. 1333-64, R.1333-68, R.1333-70 ;

Vu le code du travail, notamment ses articles R. 4451-13, R. 4451-14, R. 4451-18, R. 4451-52, R. 4451-56 ;

Vu la décision n° 2008-DC-095 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 29 janvier 2008 fixant les règles techniques auxquelles doit satisfaire l'élimination des effluents et des déchets contaminés par les radionucléides, ou susceptibles de l'être du fait d'une activité nucléaire ;

Vu la décision du 25 novembre 2008 de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé fixant les modalités du contrôle de qualité des installations de médecine nucléaire à visée diagnostique ;

Vu la décision n° 2014-DC-0463 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 23 octobre 2014 relative aux règles techniques minimales de conception, d'exploitation et de maintenance auxquelles doivent répondre les installations de médecine nucléaire in vivo ;

Vu la décision n° 2019-DC-0660 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 15 janvier 2019 fixant les obligations d'assurance de la qualité en imagerie médicale mettant en œuvre des rayonnements ionisants ;

Vu la décision n° 2021-DC-0708 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 6 avril 2021 fixant les obligations d'assurance de la qualité pour les actes utilisant des rayonnements ionisants réalisés à des fins de prise en charge thérapeutique ;

Vu les rapports de l'IRSN n° 2021-00083 « *Nouveaux radionucléides en médecine nucléaire. Première partie : étude bibliographique des nouveaux radionucléides et perspectives d'utilisation clinique en France* », n° 2021-00484 « *Nouveaux radionucléides en médecine nucléaire. Deuxième partie : radioprotection des patients et de leur entourage* », n° 2021-00753 « *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* » et n°2023-00026 « *Nouveaux radionucléides en médecine nucléaire. Quatrième partie : radioprotection des travailleurs prenant en charge les patients décédés après un acte de médecine nucléaire* » ;

Vu l'avis du Groupe permanent d'experts en radioprotection (GPRP) du 11 juin 2024 relatif aux recommandations sur les informations complémentaires aux demandes d'autorisation relatives aux recherches cliniques mettant en œuvre des produits de santé contenant des sources radioactives ;

Vu la révision 2 (édition 2025) du règlement de transport des matières radioactives de l'Agence internationale de l'énergie atomique, collection Normes de sûreté, N° SSR-6 ;

Vu le rapport SIMPLERAD de décembre 2024 "SAMIRA study on the implementation of the Euratom and EU legal bases with respect to the therapeutic uses of radiopharmaceuticals" ;

Vu les rapports du Centre commun de recherche de la Commission européenne "Study on Sustainable and Resilient Supply of Medical Radioisotopes in the EU / Diagnostic radionuclides" et "Study on Sustainable and Resilient Supply of Medical Radioisotopes in the EU / Therapeutic radionuclides",

Considérant ce qui suit :

- Dans le domaine de la médecine nucléaire, les dernières années ont été marquées par l'émergence de nouveaux radiopharmaceutiques, aussi bien en diagnostic qu'en thérapie.
- En thérapie, l'utilisation de radionucléides exploités pour leurs émissions bêta ou alpha présente des enjeux de radioprotection spécifiques, et qui sont différents selon le médicament radiopharmaceutique (MRP) dans lequel ils sont utilisés, notamment en matière de relation dose-effet, de planification des traitements, de dosimétrie, de biocinétique, de métrologie, ainsi que de radioprotection des travailleurs, des patients et de l'entourage ; en témoigne le développement de la thérapie à base de ligands marqués au lutétium 177 (Lutathera® en 2017 et Pluvicto® en 2023). Le développement de ces nouveaux radiopharmaceutiques, à visée thérapeutique ou diagnostique, nécessite la mise en œuvre de nombreuses recherches cliniques (RC) en médecine nucléaire recourant de façon innovante à des radionucléides comme l'actinium 225, le plomb 212, l'astate 211, le radium 223... Ces recherches peuvent également concerner des dispositifs médicaux (DM) ou des dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA), comme par exemple les microsphères à l'holmium 166 ou à l'yttrium 90.
- En diagnostic, le nombre d'exams TEP (tomographie par émission de positons) a considérablement augmenté ces dernières années, sans indication d'un ralentissement de cette dynamique, sachant que cette modalité d'imagerie utilise désormais en routine le gallium 68 en plus du fluor 18 et que la recherche clinique explore également d'autres émetteurs de positons, comme le zirconium 89 ou le cuivre 64.
- Les développements de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) et les perspectives de forte augmentation du nombre de patients susceptibles de bénéficier de ces traitements présentent des enjeux de maîtrise des rejets radioactifs des services de médecine nucléaire et de gestion des déchets, notamment ceux produits au domicile des patients. Ces enjeux ont fait l'objet de débats dans le cadre du débat public sur la 6^e édition du Plan national de gestion des matières et déchets radioactifs (PNGMDR). Ils sont également pris en compte dans le cadre des travaux entrepris par l'ASNR en vue de la révision de la décision n° 2008-DC-095 de l'ASN susvisée.

- Compte tenu de l'article R.1333-153 du code de la santé publique, pour faciliter le déroulement des essais cliniques, le promoteur doit veiller à ce que tout médicament radiopharmaceutique (MRP) mis en œuvre dans l'essai clinique soit obtenu auprès d'un fabricant ou fournisseur titulaire d'une autorisation de distribution du radionucléide utilisé et que, dans le cas de la recherche clinique portant sur un DM ou un DMIA, ce dernier dispose du marquage CE, ou à défaut, fasse l'objet d'une investigation clinique autorisée par l'ANSM.
- L'ASNR constate que la réalisation des essais cliniques de RIV dans les centres de médecine nucléaire nécessite la mise en place d'une organisation robuste qui s'appuie sur une équipe pluridisciplinaire comprenant notamment médecins nucléaires, radiopharmaciens, physiciens médicaux, manipulateurs électroradiologie médicale (MERM) et personnes compétentes en radioprotection (PCR) dont la disponibilité, les compétences et l'expérience acquise lors de la mise en œuvre permettront d'en assurer le déploiement et le retour d'expérience. Les centres disposant de ces capacités, des moyens techniques nécessaires (moyens de mesures par exemple) et du vivier de patients adapté sont en nombre limité.
- La production et la distribution des radionucléides d'intérêt pour des usages médicaux repose sur une chaîne industrielle et logistique complexe pouvant mobiliser des installations nucléaires (réacteurs de recherche, laboratoires de séparation-purification), des activités nucléaires (cyclotrons, laboratoires de préparation), et des transports de substances radioactives devant être réalisés sous forte contrainte de temps du fait de la période très courte des radionucléides considérés.
- La Commission européenne a mis en place des dispositifs de coordination et d'anticipation visant à garantir la soutenabilité et la résilience des approvisionnements européens en radionucléides médicaux pour des usages diagnostiques ou thérapeutiques. L'ASNR observe toutefois que la disponibilité des installations nucléaires nécessaires n'est pas durablement acquise, s'agissant de réacteurs anciens présentant des enjeux de vieillissement, ou de réacteurs en projet dont la construction ou les horizons de mise en service ont été reportés.
- Les transports de substances radioactives sont soumis à une réglementation spécifique reposant sur des prescriptions à caractère international élaborées par l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) et regroupées dans le document SSR-6 susvisé, qui sert de base aux réglementations modales (ADR notamment) applicables. La sûreté des transports repose sur plusieurs niveaux de défense, notamment la robustesse des colis, la fiabilité des opérations de transport, et la préparation aux situations accidentelles. L'ASNR observe que le transport de certains MRP, selon le radionucléide concerné et les quantités thérapeutiques prévues, et en application du SSR-6 ou de ses évolutions prochaines, pourrait nécessiter l'utilisation de colis de type B, répondant à des exigences de conception significativement plus sévères que celles qui s'appliquent aux colis exceptés et aux colis de type A actuellement utilisés pour la quasi-totalité des transports de radionucléides à usage médical. La disponibilité de tels colis, éventuellement spécifiques à cet usage, n'est pas acquise à ce jour. Leur utilisation pourrait par ailleurs imposer des contraintes techniques ou organisationnelles additionnelles pour les centres de médecine nucléaire (manipulation et ouverture du colis...) à la réception et à l'expédition de ces colis.
- L'instruction par l'ASNR des demandes d'autorisation de détention et d'utilisation de radionucléides sous forme de sources non scellées, dans le cadre de projets d'essais cliniques (pour les MRP) ou d'investigations cliniques (pour les DM et DMIA), ainsi que l'expertise menée par l'IRSN sur les nouveaux radionucléides en médecine nucléaire (qui fait l'objet des rapports de 2021 susvisés), ont mis en évidence un manque de données concernant la radioprotection des patients, des professionnels, de la population et de l'environnement, pourtant nécessaires à l'évaluation des enjeux de radioprotection et de l'adéquation des mesures de gestion prises par les responsables d'activités nucléaires.

- Le rapport SIMPLERAD de décembre 2024 susvisé a également souligné, d'une part, la nécessité d'harmoniser la procédure de demande d'autorisation pour les essais cliniques avec des produits radiopharmaceutiques, notamment en ce qui concerne les aspects liés à la radioprotection, tels que la dosimétrie des patients, sachant que des efforts doivent être déployés pour surmonter les différences nationales. Ces efforts doivent être portés tant au niveau européen (promotion de programmes de recherche pour développer la connaissance en quantification des images, en dosimétrie et sur la relation dose-effet ; développement de bases de données à l'échelle européenne permettant notamment d'alimenter des études sur l'apport de la planification personnalisée dans les traitements de RIV ; harmonisation des demandes sur la radioprotection dans le processus d'autorisation d'essai clinique mettant en œuvre des radionucléides), qu'au niveau national (intégration de la dosimétrie dans l'ensemble du processus clinique, y compris dans les modalités de calcul du remboursement, prise en compte de cette thématique dans le processus d'autorisation par les autorités compétentes). Le rapport souligne par ailleurs la nécessité de garantir l'harmonisation des règles et réglementations européennes applicables (directives des 6 novembre 2001 et 5 décembre 2013 susvisées) et, d'autre part, l'importance du partage des données produites à l'occasion de la recherche clinique, notamment de la part des promoteurs de cette recherche.
- L'avis du GPRP du 11 juin 2024 établit des recommandations à destination des promoteurs et des centres investigateurs sur les informations complémentaires aux demandes d'autorisation relatives aux recherches cliniques mettant en œuvre des produits de santé contenant des sources radioactives.
- La mise en œuvre de ces recommandations nécessite un travail collaboratif de l'ensemble des acteurs de la filière avec une démarche progressive et itérative, basée sur le retour d'expérience,

Recommande, du fait des vastes enjeux liés au développement de la médecine nucléaire pour les patients et son entourage, les professionnels, le public et l'environnement, et de l'émergence croissante d'essais cliniques mettant en jeu de nouveaux vecteurs et de nouveaux radionucléides, que ces sujets puissent être appréhendés dans leur globalité, dans le cadre d'un groupe national de suivi des mesures d'accompagnement de ces évolutions, permettant l'engagement de toutes les parties prenantes (ministère de la santé, agences de contrôle, fabricants, promoteurs d'essais cliniques, représentants des professionnels de la médecine nucléaire œuvrant dans les centres investigateurs, prestataires de soins, associations de patients...), indispensable pour permettre le développement de l'innovation dans un cadre sécurisé et ceci au bénéfice des patients ;

Souligne l'intérêt des travaux de coordination et d'anticipation entrepris à l'échelle nationale et européenne pour garantir la robustesse de la chaîne de production, de gestion et de transport des radionucléides d'intérêt, au regard des enjeux :

- de pérennité ou de construction des installations nucléaires nécessaires, notamment les réacteurs de recherche et les laboratoires de séparation-purification ;
- de logistique et de transport, notamment en termes de disponibilité de colis de type B adaptés à un tel usage, dans l'hypothèse où ceux-ci seraient rendus nécessaires pour certains MRP par l'évolution de la norme de sûreté SSR-6 établie par l'AIEA pour le transport des substances radioactives ;

Endosse les recommandations issues de l'avis du GPRP susvisé en rappelant que les recommandations 1, 1 bis et 3 relèvent d'obligations déjà présentes dans la réglementation française ;

Recommande d'étendre les recommandations 2 et 18 aux fabricants. En effet, la présence d'impuretés (radionucléides de période longue produits lors de la synthèse d'un MRP mais non utiles pour le traitement par RIV), mentionnées dans ces recommandations, rend plus complexe la gestion des déchets et des effluents, et peut entraîner des coûts supplémentaires importants. Il convient de privilégier autant que possible la méthode de production du radionucléide qui présente le plus bas taux d'impuretés. A défaut, la fourniture des MRP concernés doit s'accompagner de la définition, le plus en amont possible, de modalités spécifiques au protocole de recherche

clinique en vue de limiter l'impact en termes de radioprotection sur les personnels en aval des services de médecine nucléaire (centre de tri des déchets, d'une part, au sein desquels un nombre croissant de déclenchement de portique est observé, et réseaux d'égouts et stations d'épuration, d'autre part). Une partie des essais cliniques envisageant une administration au patient en ambulatoire, des modalités de collecte et de stockage de déchets produits au domicile des patients doivent être définies, en veillant à une équité de traitement des patients ;

Recommande d'étendre la recommandation 3 aux fabricants, du fait de deux aspects en lien avec le conditionnement du MRP :

- celui relatif à la radioprotection des travailleurs : le fabricant doit prévoir un conditionnement du MRP cohérent avec la quantité d'activité à injecter pour chaque patient, avec une description détaillée de ce conditionnement du MRP que les promoteurs puissent transmettre aux centres investigateurs afin que ces derniers anticipent les conditions de son utilisation ;
- celui relatif à la radioprotection des patients : le principe d'optimisation des doses doit être intégré dès la conception du conditionnement du MRP sous une forme appropriée afin de permettre, le cas échéant, d'adapter l'activité à injecter à chaque patient ;

Recommande que les coûts relatifs aux recommandations 6, 6 bis, 7 ter et 11 soient définis et pris en compte à la conception, dès la définition de la recherche clinique, sachant qu'ils peuvent difficilement être pris en charge en totalité par les centres investigateurs sans remettre en question la faisabilité des actions associées, et au vu du caractère ponctuel des activités de recherche impliquant la personne humaine pour les services de médecine nucléaire concernés. C'est le cas :

- de la fourniture de sources et autres matériels nécessaires à l'étalonnage des activimètres et des systèmes d'acquisition d'images ;
- de la réalisation d'examens TEP ou TEMP inclus dans le protocole de recherche clinique, par exemple à des fins de dosimétrie des patients, qui impliquent des moyens humains et du « temps machine » s'ajoutant à l'activité de routine du centre investigateur ;
- de la fourniture d'équipements spécifiques de protection radiologique si ceux préconisés ne sont pas déjà en possession du centre investigateurs ;

Recommande en complément des recommandations 6 et 6bis, que l'étalonnage des activimètres soit, autant que possible, réalisé auprès d'un laboratoire primaire ou secondaire, et a minima de façon indépendante du fournisseur de la source d'étalonnage (qui doit être fournie avec un certificat d'étalonnage) ;

Recommande en complément des recommandations 7, 7 bis, 8, 8 bis, 11, 12, 14, 17 et 20 qui sous-tendent le partage des données nécessaires à l'évaluation des enjeux de radioprotection, par chaque centre investigateur en fonction de ses spécificités, que les données d'intérêt, ne compromettant pas la propriété intellectuelle, doivent pouvoir être identifiées par les promoteurs. Compte tenu du fait que tous les centres investigateurs ne sont pas dotés des mêmes moyens, l'ASNR est favorable à ce que les essais ou investigations cliniques puissent être démarrés dans des centres pilotes bénéficiant des ressources et du personnel qualifié, pour permettre au promoteur de collecter les données nécessaires à l'évaluation des enjeux de radioprotection. Ces données doivent ensuite pouvoir être diffusées par le promoteur aux autres centres de façon à partager le retour d'expérience pour limiter les risques et à faciliter l'obtention des autorisations requises ;

Recommande pour préciser le retour d'expérience préconisé à la recommandation 20, que ce dernier comprenne pour chaque essai clinique ou investigation clinique au minimum les données de nature à alimenter la cartographie des risques, le suivi de l'exposition des travailleurs, l'optimisation de l'exposition des patients, les consignes aux patients et à leur entourage et la gestion des déchets et effluents, sans préjuger des prescriptions particulières qui seront émises par l'ASNR lors de la délivrance de l'autorisation de détention et d'utilisation ;

Recommande de plus aux responsables d'activités nucléaires des centres investigateurs :

- de prévoir la mise en place d'une organisation robuste permettant de coordonner et gérer la file active des patients, organisation devant être mise sous assurance de la qualité pour l'activité de RIV, avec notamment une obligation, au titre de la décision de l'ASN n° 2021-DC-0708 susvisée, d'habilitation des personnels des différentes professions impliquées dans l'activité lors du démarrage d'un nouvel essai clinique. Cette organisation devrait permettre la bonne transmission des informations ;
- d'y inclure les actions de communication nécessaires auprès des autres services et établissements pour maîtriser les expositions, par exemple en EHPAD ou dans les services des urgences ;

Recommande enfin aux promoteurs et aux centres investigateurs, au regard des enjeux associés à la dosimétrie des patients, de retenir et contribuer à l'application des principes suivants :

- la recherche clinique doit en premier lieu contribuer à la collecte de données de dosimétrie des patients pour faire avancer les connaissances en termes de relation dose-effet, en alimentant les bases de données déjà en développement ou à venir. A cette fin, la dosimétrie des patients devrait être intégrée au protocole de recherche clinique, sans se limiter aux essais de phase I ou II, qui incluent un faible nombre de patients ;
- de plus, les doses reçues aux organes à risque lors d'un acte de RIV devraient être définies et collectées à des fins de traçabilité, et un suivi du patient post-traitement être mis en place. Cette traçabilité des doses est essentielle pour les situations où un patient bénéficierait au cours de sa vie de plusieurs actes de thérapie avec utilisation de rayonnements ionisants ;
- enfin, la collecte de ces données doit contribuer, à plus long terme et dans les cas où cela est pertinent, à la planification du traitement en personnalisant l'activité administrée à chaque patient, conformément aux dispositions de l'article 56 de la directive du 5 décembre 2013 susvisée.

Le présent avis sera publié au *Bulletin officiel* de l'Autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection

Fait à Montrouge, le 2 juin 2026.

Le collège de l'Autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection*,


Olivier DUBOIS


Pierre-Marie ABADIE


Géraldine PINA