

Guide pour la rédaction de protocoles pour l'utilisation de l'¹³¹I-lipiodol ou Lipiocis®

Rédaction : Groupe Oncologie de la Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire

Version : 2.0

Date de la dernière mise à jour : 10/02/2006

Responsable de la rédaction : E. Garin

Membres du groupe de rédaction : E. Garin

Membres du comité de validation : M.Bourguignon, F.Brunotte, G.Karcher, I. Gardin, F.Moati, R. Le Net, A.Prigent, B.Tillon, J.M. Vinot
Avec le concours de H. Boulhadour, et M. Toubeau

Date de la ratification par le conseil d'administration de la SFBMN :

Adresse internet ou le protocole peut être chargé : 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 Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire 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

Définition

L'¹³¹I-lipiodol ou Lipiocis® (SCHERING-CIS biointernational) est une huile iodée pouvant être utilisée pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires (CHC), après injection au niveau de l'artère hépatique.

Informations générales

Après injection au niveau de l'artère hépatique l'¹³¹I-lipiodol se localise préférentiellement au niveau de la tumeur, du foie sain puis des poumons.

Le rapport « tumeur/foie non tumoral » mesuré sur des acquisitions planaires est généralement élevé 4.3 ± 2.6 [1]. Des valeurs particulièrement élevées de 15 à 20 ont été mesurées en

tomoscintigraphie [2]. La clairance tumorale du lipiodol est plus lente que la clairance hépatique, ainsi le rapport de fixation « tumeur/foie non tumoral » augmente avec le temps [1-3]. Par ailleurs le degré de rétention du Lipiodol dépend de la taille de la tumeur et diminue généralement quand le volume tumoral augmente [4].

Le pourcentage d'activité présent au niveau du foie varie entre 70 et 90% [1, 4, 5] de l'activité injectée et a tendance à diminuer avec le temps [3, 5]. Lorsque la fixation hépatique diminue, la fixation pulmonaire augmente, témoignant d'un relargage secondaire du lipiodol du foie vers les poumons [3, 5].

L'activité présente au niveau des poumons varie entre 10 et 43% [1] de l'activité injectée et augmente avec le temps [3, 5] mais peut parfois être beaucoup plus importante [3].

Une fixation thyroïdienne est possible [6]

L'¹³¹I-lipiodol est éliminé principalement par voie urinaire, 30 à 50% de l'activité injectée à J8, mais aussi faiblement par voie fécale, < 3% à J5 [1].

La demi-vie effective de l'¹³¹I-lipiodol se situe autour de 4 à 6 jours en fonction des études.

Prise en charge d'un patient

La prise en charge d'un patient en vue d'un traitement par ¹³¹I-lipiodol doit se faire en collaboration étroite entre les différents spécialistes (chirurgiens, oncologues, gastro-entérologues, médecins nucléaires et radiologues).

Le radiologue réalisant les artériographies et la personne réalisant les injections doivent être entraînés de manière à réaliser cette procédure le plus rapidement possible pour des raisons de radioprotection.

Des procédures doivent être établies pour intervenir en urgence auprès d'un patient injecté hospitalisé en chambre protégée et en cas de transfert vers une unité de soins intensifs ou de chirurgie. Des procédures doivent également être établies concernant la recherche et la gestion d'éventuelles contaminations du personnel et du matériel.

II. INDICATIONS

Situation ou l'utilité est formellement démontrée :

CHC avec thrombose porte [7], seule indication ayant l'AMM

Situations où l'utilité est possible mais non formellement démontrée :

Traitement adjuvant des CHC après résection [8]

CHC non opérable (alternative à la chimioembolisation) [9]

III. CONTRES INDICATIONS

Formelles :

Grossesse, allaitement

Survie prévisible < 1mois

Encéphalopathie hépatique

Tumeur de stade Okuda III [10]

Allergie aux produits de contraste iodés

Relatives :

Troubles sévères de la coagulation.

Insuffisance rénale chronique ou aiguë (clairance de la créatinine < 30ml/min).
Toute situation pathologique rendant difficile un isolement de 7 jours.

IV. Réalisation du traitement

A. Informations souhaitables pour un examen de qualité : sans objet

B. Information et préparation du patient :

Information du patient :

Une information concernant les buts, les modalités, les effets secondaires du traitement (en particulier le risque de décès lié aux pneumopathies) ainsi que les précautions liées à l'utilisation d'une forte dose de radioactivité doit être donnée au patient lors d'une consultation réalisée par un médecin nucléaire les jours précédents le traitement (consultation pré-¹³¹I-lipiodol). Un prélèvement sanguin doit être réalisé lors de cette consultation pour contrôler le TP et le taux de plaquettes. Ces informations doivent être reprises dans une note donnée aux patients.

Préparation du patient :

A jeun pour l'artériographie

Arrêt des antiagrégants plaquettaire 10 jours avant l'artériographie (reprise le soir après l'artériographie)

Relais AVK/ héparine en cas de traitement par les AVK

Arrêt des biguanides 3 jours avant l'artériographie (reprise 3 jours après)

L'intérêt du blocage thyroïdien prolongé (4 semaines après l'injection) est discuté.

C. Précautions :

Effets secondaires possibles :

Rares mais graves :

Pneumopathie d'origine immuno-allergique et/ou radique (3%)

Insuffisance hépatocellulaire

Fréquents et bénins :

Hyperthermie (29%)

Asthénie

Anorexie

Douleurs (12.5%)

Nausées

Élévation transitoire des transaminases (20%), leucopénie transitoire (7%)

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

Risque d'acidose lactique avec les biguanides (majorée par l'utilisation de produits de contraste iodé)

D. Le radiopharmaceutique

Caractéristiques physiques du radiopharmaceutique utilisé :

L'iode 131 est un émetteur β^- ayant une demie vie de 8,04 jours. Les énergies maximale et moyenne de cette émission sont respectivement 0,61 et 0,192 MeV. L'iode 131 émet également un rayonnement γ de 364 KeV avec une abondance de 81%.

Caractéristiques de la molécule vectrice utilisée :

Le lipiodol est une huile extraite de l'oeillette, naturellement riche en iode (48%) composée des esters poly-insaturés mono, di et tri-iodés des acides linoléique (73%), oléique (14%), palmitique (9%) et stéarique (3%).

Préparation du radiopharmaceutique :

L'activité commercialisée est de 2220 MBq d'¹³¹I-lipiodol dans 2 ml. Avant utilisation cette activité est habituellement diluée dans 2 à 10 ml de lipiodol froid.

Durée et conditions de conservation assurant sa stabilité :

L'¹³¹I-lipiodol doit être conservé à température ambiante dans son emballage d'origine. Les études de stabilité ont montré qu'il existait moins de 5% d'iode 131 libre après une semaine de conservation à température ambiante. La conservation est possible 7 jours après la date de fabrication.

Contrôle de qualité du radiopharmaceutique avant sa délivrance :

Se conformer aux recommandations des RCP.

Activité administrée, mode d'administration et données dosimétriques

Le lipiodol est injecté dans l'artère hépatique, sous contrôle scopique, lors d'une artériographie selon la technique de Seldinger. Le niveau de sélectivité de l'artériographie de même que la vitesse d'injection ne sont pas standardisés. Il faut prendre garde à ne pas utiliser de matériel pouvant être dissout par le lipiodol (certains plastiques).

Une compression manuelle ou mécanique est réalisée au point de ponction artériel puis le patient est transféré en chambre protégée.

Plusieurs traitements espacés en général de 8 à 12 semaines peuvent être nécessaires pour obtenir une efficacité thérapeutique optimale

Données dosimétriques (Citer les références pour les données ci dessous)

Organe	Doses en mGy/MBq (moyenne ± écart type)
Foie tumoral	43±22
Foie non tumoral	5±4
Poumons	3±1
ovaires	0,47
Corps entier	0,5

E. Intervention

Sans objet

F. Acquisition des images

Sept jours après l'injection, des images scintigraphiques sont réalisées de même qu'un scanner sans injection.

Contrôle de qualité des gamma-caméra : Voir guide spécifique

Séquences d'imagerie :

Acquisition planaire : 256*256, 300kcp, centrée sur le foie et les poumons

Tomoscintigraphie : facultative

G. Traitement des images :

Il doit comporter une évaluation du rapport d'activité « tumeur/foie non tumoral » et du rapport « poumons/(foie + poumons) »

H. Interprétation des images :

Evaluation de la fixation tumorale et pulmonaire. Recherche d'autres sites de fixation (tube digestif en cas de reflux, thyroïde...)

I. Artéfact et sources d'erreurs :

Sans objet

J. Compte rendu de l'examen :

Il doit comporter :

L'indication du traitement,

Le nombre d'administration d'¹³¹I-lipiodol préalablement réalisé,

Le nom des médecins réalisant l'artériographie et l'injection de l'¹³¹I-lipiodol, le niveau de sélectivité, l'activité injectée,

Une description des sites de fixation comportant une évaluation de la fixation tumorale et pulmonaire.

V. PRECAUTIONS DE RADIOPROTECTION

A. Gestion des déchets

La gestion des déchets doit être conforme à la législation en vigueur (cf. Circulaire n° DGS/SD7D/DHOS/E4/2001/323). En particulier, afin de limiter les risques infectieux liés au stockage des déchets fermentés ciblés (restes de nourriture de patients hospitalisés en chambres protégées), ces déchets « peuvent être :

- *Conservés dans un local de stockage adapté pour la décroissance radioactive et réfrigéré (chambre froide),*
- *Conservés dans une armoire réfrigérée installée dans le local de stockage adapté pour la décroissance radioactive, »*

Stockage des déchets issus de la salle d'artériographie pendant au moins 80 jours, contrôle avant évacuation et stockage pendant la durée supplémentaire nécessaire tant que le niveau d'activité est supérieur au seuil réglementaire.

Les déchets ayant été en contact du patient lors de son hospitalisation (déchets alimentaires...) doivent être contrôlés et stockés pendant la durée nécessaire tant que le niveau d'activité est supérieur au seuil réglementaire.

B. Personnel soignant et familles des patients

L'administration à visée thérapeutique d'iode 131 nécessite l'hospitalisation du patient en chambre protégée contre les rayonnements ionisants.

La durée d'hospitalisation est de l'ordre d'une semaine compte tenue de l'élimination lente du radiopharmaceutique. Les visites ne sont pas autorisées.

1. Personnel Soignant

Afin de réduire l'exposition des opérateurs, il est conseillé de réaliser le point de ponction à gauche, d'utiliser une seringue de 10 ml équipé d'un protège seringue adapté et d'injecter le plus rapidement possible [11].

Le personnel soignant prenant en charge le patient lors de cette hospitalisation doit bénéficier d'une formation adaptée à la radioprotection. Celle-ci peut être dispensée par la Personne Compétente en Radioprotection de l'Etablissement. Les précautions visent surtout à :

- Limiter les contacts avec le patient
- Eviter les contaminations par l'usage de gants pour les soins, la manipulation des urines et le nettoyage des chambres et en particulier des toilettes.
- Suivre les recommandations de gestion des déchets susceptibles d'être radioactifs.

Ces précautions sont également à formuler au personnel soignant lorsque le patient a une prise en charge médicalisée en sortie d'hospitalisation de chambre radio protégée.

2. Le public et les proches

- Une notice d'information écrite est remise au patient, conformément à l'arrêté du 21 janvier 2004 relatif à l'information des personnes exposées aux rayonnements ionisants lors d'un acte de médecine nucléaire. Un modèle de notice et un livret d'information plus détaillé) sont donnés en annexe.
- D'une manière générale, les contacts avec le public conduisent à une exposition inférieure à 1 mSv/an. Cependant, afin de limiter l'exposition du public, il peut être conseillé au patient de limiter les contacts avec le public, en particulier les jeunes enfants et les femmes enceintes.
- Dans quelques cas particuliers, de contacts proches et prolongés, des dépassements de la dose limite de 1 mSv peuvent être atteints. Des recommandations sont alors à formuler, en conformité avec l'arrêté du 21 janvier 2004.
- Pour les proches, des recommandations de limitations de contacts avec le conjoint et les enfants sont à formuler, leur durée d'application dépend de l'activité résiduelle d'iode 131 ou de la valeur du débit de dose à 1 m mesuré à l'aide d'un débitmètre d'exposition placé en vis à vis de la partie inférieure du sternum, en sortie d'hospitalisation.
- Il est recommandé de ne pas débiter de grossesse au moins 1 an après la dernière injection d'¹³¹I-lipiodol.

L'allaitement doit être arrêté définitivement.

C. Urines selles et prélèvements sanguins :

Après l'hospitalisation en secteur protégé où les urines sont recueillies dans des cuves spéciales, les urines et les selles sont rejetées au domicile du patient dans les toilettes.

- Si une nouvelle hospitalisation ou la poursuite de l'hospitalisation se fait en *secteur normal*, les garnitures, sondes urinaires, bouchons doivent être manipulés avec des gants à usage unique.
- Les déchetteries hospitalières n'acceptant que les déchets exempts de toute trace de radioactivité, il est recommandé pour les patients hospitalisés de collecter les déchets solides (mouchoirs à jeter, couches, pansements, linge souillé par les urines, poches urinaires vides...) durant leur séjour et ceci dans les 30 jours qui suivent l'administration et de les conserver durant 80 jours aux fins de décroissance [12].
- Cette recommandation est aussi valable pour les cas de patients susceptibles d'avoir des déchets solides quand ils rentrent à leur domicile car les déchetteries publiques ont aussi des seuils de radioactivité tolérée faibles.

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

Le conditionnement en flacon uni-dose rend très improbable un surdosage.

En cas d'injection « accidentelle » hospitalisation 7 jours en chambre protégée, test de grossesse chez une femme en âge de procréer, contre indication d'un début de grossesse pendant 1 an (contraception efficace).

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

Mesurer le niveau d'exposition à 1 m du corps.

Prévenir les pompes funèbres et la famille de ne pas rester de façon prolongée auprès du corps.

Absence de condition particulière de mise en bière.

Evaluer l'exposition du chauffeur en cas de nécessité de transporter le corps sur un trajet long et le retarder si nécessaire.

F. Suggestions pour la réduction de la dose absorbée par le patient :

Hydratation satisfaisante pendant l'hospitalisation, utilisation de laxatifs en cas de constipation.

VI. PRECAUTIONS VIS A VIS DU RISQUE INFECTIEUX

L'artériographie et l'injection d'¹³¹I-lipiodol doivent être réalisées de façon stérile.

VII. PHARMACOVIGILANCE ET MATERIOVIGILANCE

Les effets secondaires sévères, en particulier la survenue d'une pneumopathie, doivent être déclarés à la pharmacovigilance.

VIII. REFERENCES

- 1- Raoul JL, Bourguet P, Bretagne JF, Duvauferrier R, Coornaert S, Darnault P, Ramée A, Herry JY, Gastard J. Hepatic artery injection of I-131-labeled Lipiodol. Part 1. Biodistribution study results in patients with hepatocellular carcinoma and liver metastases. *Radiology* 1988; 168: 541-545.

- 2- Yoo HS, Park CH, Lee JT, Kim KW, Yoon CS, Suh JH, Park CY, Kim BS, Choi HJ, Lee KS, Park CI. Small hepatocellular carcinoma: high dose internal radiation therapy with super selective intra-arterial injection of I-131-labeled Lipiodol. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33 (suppl): S128-S133.
- 3- Nakajo M, Kobayashi H, Shimabukuro K, Shirono K, Sakata H, Taguchi M, Uchiyama N, Sonoda T, Shinohara S. Biodistribution and in vivo kinetics of iodine 131 Lipiodol infused via the hepatic artery of patients with hepatic cancer. *J Nucl Med* 1988; 29: 1066-1077.
- 4- Raoul JL, Duvauferrier R, Bretagne JF, Bourguet P, Bekhechi D, Deugnier M, Siproudhis L, Gosselin M. Usefulness of hepatic artery injection of iodized oil and I-131-labeled iodized oil before the therapeutic decision in hepatocellular carcinoma. *J Scan Gastroenterol* 1993; 28: 217-223.
- 5- Raoul JL, Duvauferrier R, Bourguet P, Bretagne JF, Coornaert S, Darnault P, Deugnier M, Herry JY, Gastard J. L'angiographie lipiodolée au cours des carcinomes hépatocellulaires. Apport du Lipiodol marqué à l'iode 131. *J Radiol* 1986; 67: 797-801.
- 6- Toubreau M, Touzery C, Berriolo-Riedinger A, Cochet A, Brunotte F, Bedenne L, Cercueil JP, Krause D. ¹³¹I thyroid uptake in patients treated with ¹³¹I-Lipiodol for hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2001 ; 28 : 669-670
- 7- Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Duvauferrier R, Bourguet P, Bekhechi D, Deunier YM, Gosselin M. Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. *J Nucl Med* 1994; 35: 1782-1787.
- 8- Lau WY, Leung TWT, Ho SKW, Chan M, Machin D, Lau J, Chan ATC, Yeo W, Mok TSK, Yu SCH, Leung NWY, Johnson PJ. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled Lipiodol for respectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 797-801.
- 9- Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, Bekhechi D, Deunier YM, Gosselin M. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of ¹³¹I-labeled iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26: 1156-1161.
- 10- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okasaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-928.
- 11- Garin E, Laffont S, Rolland Y, Olivié D, Lecloirec J, Herry JY, Boucher E, Raoul JL, Bourguet P. Safe radiation exposure of medical personnel using simple radioprotection means while administering ¹³¹I-lipiodol therapy for hepatocellular carcinoma. *Nucl Med Comm*, 2003; 24: 671-678.
- 12- Touzery C, Prévot S, Perrette B, Boichot C, Berriolo-Riedinger A, Toubreau 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.

IX ANNEXES

A. Classification commune des actes médicaux

04.03.12.07

Chimiothérapie anticancéreuse intraartérielle hépatique

EDLL001

Injection intraartérielle hépatique in situ d'agent pharmacologique radio-isotopique avec embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée

Indication : carcinome hépatocellulaire

Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale

Environnement : spécifique

Activité 1 : cathétérisme de l'artère hépatique par voie artérielle transcutanée

Activité 2 : préparation et administration du radio-isotope

(YYYYY170, YYYYY300, ZZLP030)

B. Fiche d'information du patient

Une fiche d'information du patient est à rédiger par chaque service et à remettre au patient lors de la consultation pré-¹³¹I-lipiodol.