

Fontenay-aux-Roses, le 29 juillet 2020

Monsieur le Président de l'Autorité de Sûreté Nucléaire

Avis IRSN/2020-00124

Objet : Recueil des observations sur le projet de note d'orientations relative aux conditions d'utilisations du lutétium 177 en médecine nucléaire

Vous avez demandé à l'IRSN ses observations sur les nouvelles orientations envisagées par l'ASN relatives aux conditions d'utilisation des médicaments radio-pharmaceutiques (MRP) marqués au lutétium 177. Ces orientations sont présentées dans un projet de note et déclinées selon le plan d'actions. Elles découlent en partie des travaux sur la réévaluation des conditions d'utilisation du lutétium 177 en médecine nucléaire menés par le groupe de travail (GT lutétium 177) issu du Groupe permanent d'experts radioprotection - médicales, médico-légales (GPMED), auxquels l'IRSN a participé entre novembre 2016 et mai 2017. Elles sont destinées à actualiser les recommandations émises en 2014 à destination des divisions régionales de l'ASN afin d'encadrer la délivrance des autorisations de détention et d'utilisation du lutétium 177 à des fins de thérapie en médecine nucléaire.

Le présent avis tient compte des éléments qui ont été échangés lors de la concertation avec les professionnels et les sociétés savantes que vous avez organisée et à laquelle l'IRSN a participé.

I. Introduction

Les urines des patients constituent l'essentiel des effluents contaminés par du lutétium 177, de période 6,71 jours, dont on estime de manière prudente, selon les protocoles et médicaments utilisés aujourd'hui (Luthatera® et PSMA-¹⁷⁷Lu) qu'entre 60% et 80% de l'activité initiale est rejetée par voie urinaire dans les 24 heures suivant l'administration. Cette élimination varie pour ces médicaments entre 10% et 40% dans les six premières heures. C'est la raison pour laquelle, en 2014, l'ASN a imposé l'hospitalisation pendant 24 heures des patients traités au Luthatera® dans une chambre équipée de toilettes reliées à des cuves de décroissance. Les bénéfices attendus de ces traitements laissent à penser que les traitements aux médicaments radio-pharmaceutiques (MRP) marqués au lutétium 177 devraient s'accroître rapidement, notamment avec l'arrivée de nouvelles molécules telles le PSMA-¹⁷⁷Lu pour le traitement de tumeurs de la prostate (plus de 50 000 nouveaux cas par an en France, seconde cause de décès par cancer chez l'homme, environ 9000 par an). Cet accroissement est anticipé alors que l'équipement des hôpitaux en chambres radioprotégées reliées aux cuves de décroissance pour gérer les urines contaminées reste similaire voire a diminué ces dernières années. L'ASN s'interroge donc sur la possibilité de trouver des moyens de gestion alternatifs à celui imposé en 2014 fondés sur une estimation de l'incidence environnementale et sanitaire des rejets des effluents liquides. A cet égard, le projet de note introduit la possibilité de libérer le patient (ne

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 8 440 546 018

nécessitant pas *a priori* d'hospitalisation pour des seules raisons de radioprotection de son entourage) après le traitement comme pour les examens diagnostics, ou après six heures en chambre équipée de toilettes reliées à des cuves, et ouvre la possibilité que chaque service de radiothérapie propose des modalités de prise en charge des patients et de gestion des effluents en justifiant ces modalités par une estimation de leur incidence. Cette estimation de l'incidence pourrait, selon le projet de note, être réalisée à l'aide de l'outil de calcul CIDRRE développé et mis en ligne par l'IRSN sur son site internet, en l'adaptant le cas échéant pour pouvoir prendre en compte ces différents modes de gestion des différents radionucléides. L'analyse de l'IRSN associée à ces différents points est présentée au chapitre II du présent avis.

Enfin, le projet de note aborde la question de la contamination du lutétium 177 par du lutétium 177 métastable (de période radioactive de 160 jours) lors de sa fabrication, ce qui implique la présence de lutétium 177 métastable dans les effluents contaminés. Du fait du phénomène de production de lutétium 177 par décroissance du lutétium 177 métastable, des établissements peuvent se retrouver dans l'incapacité de respecter une activité résiduelle volumique en sortie de cuve de 100 Bq/L (limite qui pourrait être retenue par analogie à la limite pour les effluents liquides issus des chambres de patients traités à l'iode 131) dans un délai compatible avec la poursuite des traitements. L'analyse de l'IRSN associée à ce point est présentée au chapitre III du présent avis.

II. Intérêt des cuves de décroissance pour traiter un grand nombre de patients au PSMA-¹⁷⁷Lu

Pour illustrer l'intérêt, d'une part d'utiliser des cuves de décroissance pour la mise en œuvre de ce traitement à un grand nombre de patients, d'autre part de prévoir une hospitalisation d'une durée suffisamment longue pour recueillir une activité significative des urines dans les cuves, des calculs ont été réalisés avec l'outil CIDRRE pour évaluer l'impact sur les travailleurs des réseaux d'assainissement des déversements de 13 services de médecine nucléaire (SMN). Ces calculs ont été fondés, d'une part sur les traitements de thérapie et de diagnostic déjà mis en œuvre par ces services, d'autre part sur différentes hypothèses de traitement au PSMA-¹⁷⁷Lu, en plus des traitements précités déjà pratiqués. Les résultats sont présentés en Annexe 2. D'autres calculs ont également été réalisés pour illustrer le nombre de traitements réalisables en pratique dans ces 13 SMN, toujours en ajoutant pour chacun des 13 SMN l'impact des traitements de thérapie et de diagnostic déjà mis en œuvre à celui d'un nombre supposé de traitement annuels au PSMA-¹⁷⁷Lu.

Pour les calculs, trois hypothèses ont été considérées pour les traitements au PSMA-¹⁷⁷Lu :

- Un traitement en ambulatoire correspondant au cas d'absence de cuves de décroissance ;
- Un traitement avec hospitalisation de 6 heures et recueil en cuves de décroissance des urines pendant ces 6 heures. Le projet de note cité en deuxième référence mentionnant une élimination urinaire du lutétium 177 oscillant entre 10% et 40% dans les 6 heures suivant l'administration PSMA-¹⁷⁷Lu, une moyenne de 25% de recueil en cuves de décroissance a été retenue ;
- Un traitement avec hospitalisation de 24 heures et recueil en cuves de décroissance des urines pendant ces 24 heures. La moyenne de 60% de l'activité injectée recueillie au bout de 24h, citée par le projet de note citée en deuxième référence, a été retenue pour ces calculs.

Les résultats des calculs ont été analysés en considérant les critères suivants :

- le traitement de 1 patient/jour pendant 200 jours sur l'année (soit le traitement de 200 patients par an),
- le traitement de 2 patients/jour pendant 200 jours sur l'année (soit le traitement de 400 patients par an),
- le traitement de 5 patients/jour pendant 200 jours sur l'année (soit le traitement de 1000 patients par an), à titre d'illustration pour un très gros service qui serait dédié à ces traitements.

Il est rappelé qu'il est considéré dans CIDRRE que les résultats sont jugés satisfaisant si aucun travailleur des réseaux n'est susceptible de recevoir une dose supérieure à 1 mSv/an du fait des déversements radioactifs. Avec cette limite, les résultats (voir tableau 4 en annexe 2) montrent que :

- sans cuves de décroissance, 1 seul SMN pourrait traiter 2 patients/jour et 3 autres SMN pourraient traiter 1 patient/jour;
- avec les cuves de décroissance et une hospitalisation de 6 heures (hospitalisation de jour), l'amélioration est peu sensible, dans la mesure où un seul SMN de plus que les 4 cités ci-dessus pourrait traiter 1 patient/jour, et que la principale amélioration porte sur des capacités supérieures de 3 des 4 SMN cités ci-

dessus : le SMN qui pouvait traiter 2 patients/jour sans cuve passe à une capacité de 5 patients/jour et 2 SMN sur les 3 qui pouvaient traiter 1 patient par jour sans cuve passent à 2 patients par jour ;

- C'est seulement avec les cuves de décroissance et une hospitalisation de 24 heures que l'on constate une amélioration significative des capacités de soin. Ainsi, sur les 13 SMN, seuls 3 ne peuvent toujours pas traiter 1 patient/jour. En revanche, en plus du SMN pouvant déjà traiter 5 patients/jour, le nombre de SMN qui peuvent traiter 2 patients/jour passe à 4 auxquels se rajoutent 5 nouveaux SMN qui peuvent traiter 1 patient/jour.

Par ailleurs, il convient de souligner que ce sont pratiquement toujours les travailleurs des STEP qui sont les plus exposés à ces déversements. L'exposition de ces travailleurs est donc le facteur limitant pour l'administration de ces traitements (c'est seulement pour 2 SMN sur les 13 étudiés que le facteur limitant est un travailleur dans l'égout). Ce constat implique que la limitation du nombre de traitements mis en évidence par cette étude n'est pas seulement liée au fonctionnement d'un service mais dépend également du nombre de services dont les eaux usées sont traitées par la même STEP. Dans l'échantillon des 13 SMN étudiés, deux des services ont leurs eaux usées traitées par la même STEP. Or, les calculs effectués ici avec CIDRRE ne traitent que de manière indépendante les couples SMN/STEP. Ce constat implique que les résultats de cette étude surestiment pour les deux SMN concernés les possibilités de soin.

Cette difficulté d'administrer le traitement au PSMA-¹⁷⁷Lu à un grand nombre de patients résulte de la conjonction de plusieurs facteurs défavorables. Le premier de ces facteurs est bien entendu l'activité très importante administrée pour le traitement d'un seul patient au PSMA-¹⁷⁷Lu (6 cycles de 7,4 GBq par cycle, soit 44,4 GBq par patient). Le second facteur est l'élimination urinaire relativement lente du lutétium dans les premières heures ; après 24 heures, il reste encore de l'ordre de 40% du lutétium 177 qui n'ont pas été excrétés et qui aboutiront directement dans les réseaux après la sortie du patient de son hospitalisation. Le troisième facteur est la période relativement longue de ce radionucléide qui ne permet pas de bénéficier d'une décroissance radioactive significative avant sa présence dans les STEP.

Ces résultats, bien qu'illustratifs, mettent toutefois en évidence que pour la plupart des SMN, s'équiper de cuves de décroissance et prévoir une hospitalisation d'au moins 6 heures et préférentiellement 24 heures pour recueillir les urines des patients présente un réel intérêt.

En tout état de cause, dans l'hypothèse où les résultats obtenus avec l'outil CIDRRE ne permettent pas d'exclure que les travailleurs des réseaux d'assainissement reçoivent une dose supérieure à 1 mSv/an, l'IRSN rappelle que l'approche graduée recommandée par le groupe de travail « Déversement dans les réseaux d'assainissement des effluents contenant des radionucléides provenant notamment des services de médecine nucléaire et des laboratoires de recherche » (GTDE)¹ prévoit la mise en œuvre d'une hiérarchie de méthodes. Dans ce cas une analyse plus réaliste est recommandée (avec la modification de paramètres de l'outil CIDRRE pour tenir compte des spécificités locales des réseaux), puis une étude des postes de travail des réseaux d'assainissement concernés par les déversements radioactifs accompagnée d'une estimation des expositions sur la base de mesures dans les réseaux. Il convient de noter toutefois que cette dernière option nécessite que les déversements aient déjà lieu à un rythme nominal, ce qui introduit des difficultés avec la procédure d'autorisation de déversement qui nécessite l'évaluation préalable des expositions des travailleurs des réseaux. Il serait par exemple nécessaire d'autoriser à titre temporaire le déversement nominal des radionucléides pendant une courte période (par exemple quelques semaines), le temps d'acquiescer les mesures nécessaires à l'étude des postes concernés dans les réseaux. Puis, sur la base des résultats des études de poste, il serait possible d'accorder l'autorisation de déversement définitive si les doses des travailleurs des réseaux ont bien été estimées inférieures à 1 mSv/an. Cette démarche, qui nécessite en particulier de définir des protocoles d'études de poste et de mesurage pourrait faire l'objet d'une concertation entre les SMN, les gestionnaires de réseau et l'ASN.

III. La gestion par l'incidence des déversements des services de médecine nucléaire

L'utilisation systématique des cuves de décroissance pour les thérapies au lutétium 177

¹ Groupe créé en 2013 et placé auprès de l'ASN qui avait invité toutes les parties prenantes dont les collectivités compétentes en assainissement, les gestionnaires de réseaux et des stations de traitement ainsi que l'IRSN. Il avait pour mission de produire des recommandations pour permettre une réelle application de la réglementation de la radioprotection des travailleurs des réseaux soumis à l'influence des déversements hospitaliers et, le cas échéant, de proposer des modifications du cadre réglementaire existant.

Comme le rappelle le projet de note d'orientation, l'article R1333-16 du code de la santé publique stipule que « *le responsable d'une activité nucléaire rejetant dans ses effluents des quantités significatives de radionucléides dans l'environnement propose à l'autorité compétente des valeurs limites de rejet en tenant compte de l'utilisation des meilleures techniques disponibles dans des conditions techniquement et économiquement acceptables* ». Même si le propos, dans le projet de note d'orientation, concerne des déversements dans les réseaux et non pas *stricto sensu* des rejets dans l'environnement, *in fine* une bonne part des activités de lutétium 177 déversées (en quantité significative selon les anticipations du projet de note d'orientation) sera rejetée dans l'environnement. A ce titre, l'utilisation des meilleures techniques disponibles dans des conditions techniquement et économiquement acceptables devraient prévaloir pour les modalités de gestion du lutétium 177. L'IRSN rappelle de plus que le GTDE avait souligné dans son rapport que « *la maîtrise des rejets à la source, par la mise en place des meilleures techniques disponibles, reste la règle* ». **Pour ce radionucléide, les meilleures techniques disponibles sont les cuves de décroissance.** A cet égard, l'IRSN rappelle que la situation de la France est exemplaire avec l'utilisation systématique des cuves de décroissance pour les thérapies à l'iode 131. **En cohérence avec les pratiques retenues pour l'iode 131 en thérapie anticancéreuse, l'IRSN estime que les traitements au lutétium 177 mettant en œuvre des administrations de fortes activités devraient être systématiquement effectués en recueillant les premières mictions dans des cuves de décroissance.**

Comme l'indique le projet de note, les recherches sur l'utilisation du lutétium 177 sont actuellement en développement et le nombre de patients susceptibles de bénéficier de ce type de traitement pourrait fortement augmenter dans les années à venir, notamment si de nouvelles molécules telles que le PSMA-¹⁷⁷Lu, potentiellement utilisée dans le traitement de tumeurs de la prostate, obtenaient une autorisation de mise sur le marché. Dans l'objectif de déployer ces nouvelles thérapies, et compte tenu du fait que l'équipement des hôpitaux en cuves de décroissance pour gérer les urines contaminées reste similaire voire a diminué ces dernières années, l'ASN ouvre la possibilité de réduire le temps d'hospitalisation des patients en chambres équipées de cuve de décroissance (6 heures contre 24 heures aujourd'hui), ainsi que le retour sous certaines conditions des patients à leur domicile dès la fin de prise du traitement.

S'agissant de la première option, sur la base des calculs de l'IRSN, **l'Institut estime qu'un recueil en cuves de décroissance des urines des patients sur une durée de 6h permet, sur l'ensemble des 13 services de médecine ayant fait l'objet de l'étude, d'offrir en effet une certaine souplesse de gestion des nouveaux traitements à base de lutétium, à moduler service par service en fonction des autres thérapies et diagnostics qui sont déjà administrés.** Même si de manière générale le gain en termes de nombre de patients traités reste modeste (gain d'un tiers puisque 25 % du lutétium sont recueillis), le recueil des premières mictions en cuve pendant 6h est une bonne pratique qui permet de réduire de 25% les doses dues au déversement de lutétium 177 et reçues par les travailleurs des réseaux d'assainissement (voir tableaux 2 et 3 en annexe 2). Une durée trop courte, par exemple inférieure à 6 h, dans certains cas, conduirait à atteindre des doses potentiellement reçues par les travailleurs des réseaux proches du millisievert par an avec très peu de patients, du fait du nombre des autres MRP déjà administrés². En revanche, le recueil sur une durée de 24 h permettrait un gain plus significatif de patients traités (d'un facteur 2,5 puisque 60 % du lutétium sont recueillis), notamment pour les SMN dont les déversements actuels des autres radionucléides conduisent déjà à des doses significatives. **En tout état de cause, l'IRSN estime qu'une durée de 24 heures reste la cible à conserver afin de garantir qu'une part significative de l'activité administrée est recueillie.**

L'IRSN a par ailleurs noté, lors de la concertation avec les professionnels et les sociétés savantes, les préoccupations des services de médecine nucléaire concernant le coût de la mise en place des cuves mais l'Institut estime que la gestion des urines marquées au lutétium 177 ne requiert que la présence de toilettes reliées à des cuves, pas nécessairement d'un blindage ; le coût du recueil des urines en cuve de décroissance en serait donc diminué par rapport aux chambres radioprotégées.

Dispositions transitoires avant l'utilisation systématique des cuves de décroissance pour les thérapies au lutétium 177

Dans l'attente que l'ensemble des services de médecine nucléaire s'équipent de cuves de décroissance permettant de traiter la totalité des patients pouvant potentiellement bénéficier d'un traitement au PSMA-¹⁷⁷Lu, et compte

² A titre d'illustration, compte tenu des pratiques d'un des services de médecine nucléaire étudié, on estime que le traitement de seulement 2 patients au Lu177 dans l'année en ambulatoire pourrait conduire à une exposition proche du millisievert des travailleurs des réseaux (cf. Annexe 2, hôpital N° 10)

tenu par ailleurs que la répartition inégale de ces services sur le territoire introduirait *de facto* une inégalité territoriale d'accès au soin, l'IRSN estime justifié de prévoir des dispositions transitoires pour ne pas nuire à l'application sans délai d'une thérapie potentiellement efficace pour l'ensemble des patients concernés sur tout le territoire. Comme cela est mentionné par l'ASN dans son projet de note, ces dispositions transitoires autoriseraient l'administration de traitements thérapeutiques sans avoir recours au recueil des urines des patients dans des cuves de décroissance. Selon l'IRSN, de telles dispositions transitoires devraient néanmoins reposer sur le recueil d'une part significative de l'activité administrée et éliminée par premières mictions (par exemple sur une durée de l'ordre de 6h selon les premières données relatives à l'élimination du lutétium 177 disponibles pour le PSMA-¹⁷⁷Lu). Ces premières mictions devraient être collectées dans des toilettes reliées à un dispositif permettant d'éviter le rejet direct des effluents dans le réseau d'assainissement (fosses en l'absence de cuves), comme le prévoit la décision de l'ASN 2008-DC-0095 du 29 janvier 2008 (fixant les règles technique 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, prise en application des dispositions de l'article R. 1333-12 du code de la santé publique). Ces dispositions transitoires sont privilégiées par l'IRSN, par rapport à la libération du patient immédiatement après le traitement, au titre de l'application des règles habituelles de bonne gestion. L'IRSN insiste cependant sur le fait que ces dispositions transitoires, assimilables à une gestion « par la dose » des déversements, impliquent que les services de médecine nucléaire soient en capacité d'estimer l'incidence des déversements liés aux traitements qui seront administrés. Les résultats obtenus sur les 13 SMN étudiés laissent entrevoir que tous les SMN qui le souhaiteraient ne pourront pas mettre en œuvre à grande échelle les traitements au lutétium 177 sans les cuves³. Le projet de note précité suggère que cette incidence soit évaluée en utilisant l'outil CIDRRE développé par l'IRSN et mis en ligne sur son site internet (voir annexe). L'outil CIDRRE permet d'ores et déjà une telle évaluation puisque le lutétium 177 figure dans la liste des radionucléides proposés dans l'outil pour des déversements via les fosses (en ambulatoire donc). Toutefois l'IRSN estime que la maîtrise de cette incidence requiert que :

- les services de médecine nucléaire veillent à entretenir un dialogue étroit avec les gestionnaires des STEP afin que ceux-ci disposent des données nécessaires pour s'assurer que leur personnel n'est pas exposé de manière inappropriée du fait des déversements de plusieurs services. A cet égard, au cours des travaux du GTDE, il avait été admis qu'en pratique il était exclu que plusieurs établissements déversent dans le même égout. En revanche, il avait été souligné que les eaux usées de plusieurs services de médecine nucléaire pouvaient fort bien être traitées par la même STEP. Avec l'augmentation anticipée de l'utilisation du lutétium 177, plusieurs services de médecine nucléaire dans la zone de collecte des eaux usées d'une même STEP pourraient être amenés à administrer des médicaments marqués au lutétium 177 (à Paris par exemple ou d'autres métropoles). Il revient alors au gestionnaire de la STEP de vérifier que le cumul des déversements ne conduit pas à exposer le personnel de la STEP au-delà de 1 mSv/an. Ce point est sensible dans la mesure où les calculs réalisés avec CIDRRE et présentés ci-avant montrent que ce sont souvent les personnels des STEP qui sont les plus exposés par les déversements de lutétium 177 ;
- les valeurs maximales des activités administrées annuellement pour chaque radionucléide, dont celles du lutétium 177, figurent dans le plan de gestion des déchets et effluents, avec les résultats de CIDRRE, et que leur cohérence soit vérifiée à l'occasion des inspections de l'ASN ;
- les valeurs maximales des activités administrées annuellement pour chaque radionucléide, dont celles du lutétium 177, soient obligatoirement transmises, avec les résultats de CIDRRE obtenus par les services de médecine nucléaires, aux gestionnaires de réseaux et en particulier au gestionnaire de la STEP, pour d'éventuelles vérifications par leur soin avec l'outil CIDRRE ;
- dans l'éventualité où un même radionucléide, comme le lutétium 177, est administré sous la forme de plusieurs médicaments (i.e. couplé à différents vecteurs), ce sont les données qui conduisent à l'impact le plus élevé pour les travailleurs des réseaux d'assainissement (par exemple les valeurs les plus basses d'excrétion du lutétium vers les cuves lors des premières mictions) qui seront retenues pour les calculs. Cette démarche est conforme à l'approche qui a été choisie pour développer CIDRRE et qui a été approuvée par le GTDE⁴.

³ Sauf à revoir à la baisse le nombre des autres traitements qui sont effectués habituellement.

⁴ L'outil CIDRRE est conçu pour traiter les déversements de radionucléides, non de MRP. Il ne paraît pas envisageable à court terme que les gestionnaires de réseau soient contraints de faire des calculs avec l'outil CIDRRE en tenant compte des MRP administrés ni de préciser les MRP concernés dans les conventions de déversement. A cet égard, des nouveaux MRP marqués au lutétium 177 sont actuellement en phase d'essai clinique (par exemple BETALUTIN®). La multiplication des MRP marqués ne serait en effet pas gérable par les gestionnaires de réseaux.

La mise en application des recommandations ci-dessus nécessite des évolutions de l'outil CIDRRE qui sont présentées en annexe.

IV. La gestion des urines contaminées par le lutétium 177 métastable

Le contaminant lutétium 177 métastable : un risque négligeable

Les MRP marqués au lutétium 177 sont contaminés avec de faibles concentrations de lutétium 177 métastable d'une période supérieure à 100 jours (période de 160 jours environ). Cette contamination est variable mais toujours très faible ; le projet de note d'orientation indique des contaminations jusqu'à 0,01% en activité par la méthode de production directe et de 10^{-5} % par la méthode de production indirecte. L'IRSN estime que d'un point de vue de la protection des travailleurs des réseaux, ces contaminants d'activité très faible par rapport au radionucléide marquant le MRP ne sont pas en pratique susceptibles de générer un risque significatif. **Ainsi l'IRSN estime que la problématique des contaminants est très secondaire pour la protection des travailleurs des réseaux d'assainissement et négligeable devant celle des radionucléides marquant les MRP.** Par exemple pour le contaminant lutétium 177 métastable dans les MRP marqués au lutétium 177, la dose unitaire (par becquerel administré) reçue par les divers travailleurs des réseaux et due au lutétium 177 métastable est au maximum de l'ordre de 70 fois celle due au lutétium 177. Avec un taux de contamination inférieur à 0,01% fois l'activité du lutétium 177, l'incidence du lutétium 177 métastable est bien négligeable devant celle du lutétium 177. Pour la même raison, la dose due à la croissance du lutétium 177 dans les cuves par filiation du lutétium 177 métastable est très faible.

L'IRSN note par ailleurs que le Groupe de travail GTDE n'avait pas manifesté d'inquiétude particulière pour la problématique des contaminants. Cette position générale de l'IRSN sur les contaminants s'appuie sur les estimations effectuées avec pour hypothèses les caractéristiques des principaux traitements utilisés actuellement. Elle pourrait toutefois évoluer si d'autres MRP marqués par d'autres radionucléides et contenant des activités non négligeables de contaminants venaient à être autorisés ou s'il s'avérait que des situations où l'exposition des travailleurs des réseaux extrêmement proches de 1 mSv/an étaient mises en évidence (dans ce cas, même une dose faible en valeur absolue pour le déversement du lutétium 177 métastable pourrait potentiellement entraîner un dépassement de la limite de 1 mSv/an).

Adaptation de la réglementation pour le déversement des cuves contenant du lutétium 177 métastable

Eu égard aux teneurs très faibles en lutétium 177 métastable des MRP et dans la mesure où la gestion par décroissance du lutétium 177 est la meilleure technique disponible comme rappelé dans le présent avis, **l'IRSN recommande que, pour la gestion des effluents contenant des urines de patients traités avec des MRP marqués au lutétium 177 et potentiellement contaminés par du lutétium 177 métastable, l'ASN autorise les services de médecine nucléaire à déroger à l'article 19 de la décision ASN 2008-DC-0095 précitée qui stipule que seuls les effluents contenant des radionucléides de période radioactive inférieure à 100 jours peuvent être gérés par décroissance radioactive.** L'IRSN note à cet égard qu'une exception du même ordre avait déjà été prévue pour la gestion des effluents de patients traités au technétium 99 métastable (contamination par le technétium 99 de période très supérieure à 100 jours, issu de la décroissance du technétium 99 métastable).

L'IRSN estime que la décroissance du lutétium 177 métastable en lutétium 177 peut conduire à des difficultés pour atteindre, en un temps raisonnable par décroissance dans les cuves, l'activité volumique de 100 Bq/L (par analogie avec la limite pour les effluents liquides issus des chambres de patients traités à l'iode 131), stipulées à l'article 20 de la décision ASN 2008-DC-0095 précitée. **L'IRSN estime que, du point de vue de la radioprotection des travailleurs des réseaux, le déversement du contenu de cuve qui contiendrait éventuellement une activité résiduelle du lutétium 177 supérieure à 100 Bq/L due à la présence de Lu177 métastable conduit à un impact négligeable en comparaison d'un rejet direct (sans usage de cuve).** En conséquence, même si cette activité résiduelle excède 100 Bq/L à cause du lutétium 177 métastable et du lutétium 177 provenant de la décroissance dans les cuves de ce lutétium 177 métastable, il serait contre-productif de ne pas gérer ces effluents marqués au lutétium au moyen de cuves de décroissance vidangées à une fréquence appropriée (typiquement de l'ordre de 10 périodes du lutétium) du fait d'une application trop littérale du respect de la limite de 100 Bq/L.

En contrepartie de cette souplesse de gestion, **l'IRSN estime qu'il convient de prévoir un contrôle renforcé, par rapport à la surveillance mise en place pour les traitements avec d'autres radionucléides dont l'iode 131, du**

contenu des cuves avant déversement quand la présence du lutétium 177 métastable dans les cuves de décroissance conduit à déverser des effluents d'activité volumique supérieure à 100 Bq/L. L'IRSN estime que la dérogation permettant de déverser le contenu des cuves d'activité volumique supérieure à 100 Bq/L du fait de la présence du lutétium 177 métastable devrait être assortie d'une vérification spécifique par la mesure de l'activité des effluents avant déversement, afin de s'assurer d'une bonne gestion des effluents de la cuve. Les modalités de ce contrôle par la mesure, par exemple par spectrométrie gamma ou par mesure d'activité des effluents à différents instants, devraient être mises au point avec les représentants des services de médecine nucléaire concernés. A cet égard, l'IRSN note que certains services ont d'ores et déjà engagé des études dans cet objectif. Ces modalités devraient par ailleurs figurer dans le plan de gestion des déchets et effluents et leur application vérifiée au moment des inspections par l'ASN.

V. Conclusion

En cohérence avec les pratiques retenues pour l'iode 131 en thérapie anticancéreuse, l'IRSN estime que les traitements au lutétium 177 mettant en œuvre des administrations d'activités importantes devraient être systématiquement effectués en recueillant les premières mictions dans des cuves de décroissance. L'IRSN estime qu'un recueil sur une durée d'au moins 6h est acceptable, dans l'attente de pouvoir généraliser la durée de 24 heures. Pour autant, en attendant l'application de cette mesure d'utilisation systématique de cuves de décroissance, l'IRSN estime justifié de prévoir des dispositions transitoires sans recours à des cuves pour ne pas nuire à l'application sans délai d'une thérapie potentiellement efficace pour l'ensemble des patients concernés sur tout le territoire. Dans l'objectif de diluer l'activité éliminée par premières mictions par l'importante dilution obtenue au niveau du collecteur général de l'établissement hospitalier, ces dispositions transitoires devraient privilégier l'usage de toilettes reliées à un dispositif permettant d'éviter le rejet direct des effluents dans le réseau d'assainissement (fosses en l'absence de cuves). Le caractère acceptable de ces dispositions transitoires devrait s'accompagner d'une estimation de leur incidence, en matière de radioprotection, sur les travailleurs de l'assainissement. La maîtrise de cette estimation par les services de médecine nucléaire mais également par les gestionnaires de réseaux est un enjeu qui fait l'objet des observations figurant dans le présent avis.

Enfin l'IRSN estime que, du point de vue de la radioprotection des personnels des réseaux, il serait contre-productif de ne pas gérer ces effluents marqués au lutétium au moyen de cuves de décroissance vidangées à une fréquence appropriée (typiquement de l'ordre de 10 périodes du lutétium) du fait d'une application trop littérale du respect de la limite de 100 Bq/L qui pourrait être dépassée du fait de la présence de lutétium métastable. Toutefois, l'IRSN considère que cette souplesse de gestion devrait être assortie d'une vérification par la mesure de l'activité des effluents avant déversement.

Pour le Directeur général, par délégation

François BESNUS

Directeur de l'environnement

Annexe 1 à l'Avis IRSN/2020-00124 du 29 juillet 2020

Rappels sur l'outil CIDRRE et sur la méthode d'estimation dosimétrique des personnels des réseaux d'assainissement

L'ASN avait demandé à l'IRSN en 2013 d'identifier les hypothèses nécessaires pour estimer l'impact des rejets d'eaux usées radioactives des établissements hospitaliers et assimilés (cliniques...) sur les personnels des réseaux d'assainissement, ces derniers étant compris comme l'ensemble des réseaux de collecte des eaux usées et des stations d'épuration (STEP). En réponse à cette demande, l'IRSN a proposé une approche graduée (méthodes générique, semi-générique, spécifique au site) pour estimer l'impact des déversements radioactifs sur les travailleurs des réseaux d'assainissement. Cette approche a donné lieu au développement de l'outil CIDRRE par l'IRSN sur la base des méthodes générique et semi-générique.

L'outil CIDRRE a été configuré de manière à estimer de manière enveloppe l'impact des déversements ; les hypothèses retenues ont été validées par le GTDE. L'outil CIDRRE a été développé conformément aux recommandations du GTDE, comme un outil d'utilisation aisée, non seulement par les services de médecine nucléaire et les laboratoires, mais également par les services de l'assainissement. **Cet outil a pour vocation d'être un outil de dialogue entre les établissements de santé concernés et les gestionnaires de réseaux, notamment dans le cadre de l'établissement des autorisations de déversement d'effluents non domestiques dans les réseaux publics d'assainissement délivrées en l'application de l'article L.1331-10 du code de la santé publique.**

Evolutions de l'outil CIDRRE

Dans l'objectif d'inclure les traitements au Lu177 dans le calcul de l'incidence des traitements administrés par les services de médecine nucléaire, **dès lors que la ou les deux durées d'hospitalisation des patients traités avec des MRP marqués au lutétium 177 seront fixées, la modalité « en hospitalisation » pour le lutétium 177 pourra être aisément introduite** comme pour l'iode 131 (qui fait l'objet de deux modalités de gestion : en ambulatoire ou en hospitalisation). Si plusieurs nouveaux MRP marqués au lutétium 177, comme ceux actuellement en phase d'essai clinique (par exemple BETALUTIN®), bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché, ce sont les paramètres les plus conservatifs qui seront introduits. **Les activités totales administrées du Lu177⁵ dans l'année, sans traitement de ces données pour tenir compte de la décroissance dans les cuves (cette décroissance étant gérée directement par l'outil CIDRRE) seront alors renseignées par les services.**

⁵ La saisie des activités totales administrées évite l'occurrence d'erreur par les utilisateurs de CIDRRE. La multiplication des MRP marqués ne serait pas gérable par les gestionnaires de réseaux.

Annexe 2 à l'Avis IRSN/2020-00124 du 29 juillet 2020

Doses aux travailleurs des réseaux (égoutiers, travailleurs des STEP), pour les 13 services de médecine nucléaire pris en exemple, d'une part sans traitement au lutétium 177, d'autre part pour un patient traité au PSMA-¹⁷⁷Lu.

Remarque : seules les doses à l'égoutier et au travailleur des STEP les plus exposés sont présentées.

Tableau 1 : Doses à l'égoutier et au travailleur des STEP les plus exposés pour les traitements actuels, sans traitement au lutétium 177

Tableau 2 : Dose à l'égoutier le plus exposé pour le traitement d'un patient au PSMA-¹⁷⁷Lu

Tableau 3 : Dose au travailleur des STEP le plus exposé pour le traitement d'un patient au PSMA-¹⁷⁷Lu

Tableau 1 : Doses à l'égoutier et au travailleur des STEP les plus exposés pour les traitements actuels, sans traitement au lutétium 177

Doses actuelles par an (μSv) sans traitement au lutétium													
N° Hopital	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Doses 'égoutier'	73,39	12,83	465,46	102,36	145,92	315,45	70,64	82,65	62,38	58,66	32,27	190,39	204,31
Doses 'travailleur STEP'	33,75	34,53	8,98	165,68	111,46	27,99	99,45	4,19	14,55	883,64	25,07	93,87	90,71

Tableau 2 : Dose à l'égoutier le plus exposé pour le traitement d'un patient au PSMA-¹⁷⁷Lu

Doses à l'égoutier le plus exposé pour le traitement d'un patient au Lu177 (μSv)													
N° Hopital	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
sans cuve	0,51	0,61	3,57	0,57	1,71	5,38	0,54	1,29	0,77	0,57	0,51	1,19	2,24
avec cuves et hospitalisation 6h	0,38	0,46	2,68	0,43	1,28	4,03	0,41	0,97	0,58	0,43	0,38	0,89	1,68
avec cuves et hospitalisation 24h	0,20	0,25	1,43	0,23	0,68	2,15	0,22	0,52	0,31	0,23	0,20	0,47	0,90

Tableau 3 : Dose au travailleur des STEP le plus exposé pour le traitement d'un patient au PSMA-¹⁷⁷Lu

Doses au travailleur des STEP le plus exposé pour le traitement d'un patient au Lu177 (μSv)													
N° Hopital	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
sans cuve	8,65	10,07	1,60	26,43	19,72	4,23	2,73	2,73	1,11	51,20	3,70	10,60	5,55
avec cuves et hospitalisation 6h	6,49	7,55	1,20	19,82	14,79	3,17	2,04	2,04	0,83	38,40	2,77	7,95	4,16
avec cuves et hospitalisation 24h	3,46	4,03	0,64	10,57	7,89	1,69	1,09	1,09	0,44	20,48	1,48	4,24	2,22

Tableau 4 : Nombre de traitements au PSMA-¹⁷⁷Lu possibles dans l'année, en plus des traitements déjà réalisés, pour les 13 services de médecine nucléaire pris en exemple.

Trois hypothèses étudiées :

(i) sans cuve, (ii) avec cuves et hospitalisation de 6h, (iii) avec cuves et hospitalisation de 24h

nombre maximum de patients traités au Lu177													
N° Hopital	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
sans cuve	111	95	149	31	45	127	330	365	888	2	263	85	163
avec cuves et hospitalisation 6h	148	127	199	42	60	169	440	487	1184	3	351	113	218
avec cuves et hospitalisation 24h	279	239	374	78	112	318	825	913	2221	5	659	213	409