

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS TOURS

CENTRE D'ETUDES ET DE RECHERCHE
SUR LES RADIOPHARMACEUTIQUES

EVALUATION DES RISQUES SANITAIRES

EMISSION DE FLUOR 18 DANS L'ATMOSPHERE

PAR LE CERRP

Ce rapport s'appuie sur l'étude **faite par les Laboratoires Cyclopharma et ayant déjà été transmise à l'ASN et l'IRSN (en annexe)**. En effet, les conditions de rejets du CERRP et de Cyclopharma en termes d'environnement sont identiques.

1-INTRODUCTION

Le CERRP Centre d'études et de Recherche sur les RadioPharmaceutiques est un des 5 centres d'études et de recherche (CER) de l'Université François Rabelais de Tours. Ces CER sont des laboratoires mixtes publics-privés, issus d'un partenariat entre l'université François-Rabelais de Tours et une ou plusieurs entreprises, et sont dédiés à la recherche collaborative dans un secteur d'activité donné, constituant ainsi des outils performants de recherche et développement au niveau international.

Le CERRP est né en 2007 de ce partenariat entre l'université François-Rabelais, l'Inserm, le CHRU de Tours et les laboratoires **Cyclopharma**. Le projet a bénéficié d'un important soutien financier de la part de la Communauté d'Agglomération Tour(s)plus, du Conseil Départemental d'Indre-et-Loire et du Conseil Régional du Centre, afin de renforcer le positionnement de l'agglomération tourangelle sur le secteur des biotechnologies, en particulier de l'Imagerie Médicale et attirer de nouvelles entreprises. L'implantation du CERRP a ainsi permis la création de plus d'une vingtaine d'emplois directs et indirects, répartis entre Cyclopharma et les différentes structures académiques partenaires.

Le CERRP est donc une structure collaborative de recherche, bénéficiant d'une expertise translationnelle, de la chimie à la clinique, grâce à sa relation étroite avec les cliniciens du CHRU de Tours et de son Centre d'Investigation Clinique – Innovation Technologique (CIC-IT) « Ultrasons-Radiopharmaceutiques ». Ses objectifs scientifiques sont donc les suivants :

- développer de nouveaux médicaments radiopharmaceutiques destinés à l'imagerie moléculaire en TEP (Tomographie à Émission de Positons) dans les domaines de la neurologie, de la psychiatrie et de la cancérologie.
- optimiser les traitements de ces maladies
- permettre aux chercheurs d'accéder à une imagerie moléculaire de haute résolution TEP (Tomographie par Émission de Positons)

Le CERRP participe ainsi à de nombreux programmes de recherche, tant au niveau national, comme le Labex IRON (Innovative Radiopharmaceuticals in Neurology and Oncology, « investissements d'avenir »), qu'au niveau européen, comme le programme InMind (7^{ème} PCRD), portant sur l'imagerie de la neuro-inflammation dans les maladies neurodégénératives.

Cette activité permet ainsi de mettre à la disposition des équipes de recherche locorégionales des médicaments radiopharmaceutiques innovants, non commercialisés mais déjà validés, indispensables pour certaines recherches cliniques dans le cadre des affections neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, ou du cancer.

Contexte de l'étude

Le CERRP n'est pas soumis à la réglementation sur les installations classées pour l'environnement. Ses activités sont encadrées par l'ASN, il possède une autorisation (y compris des autorisations de rejet). L'ASN a demandé au CERRP un rapport contenant l'évaluation des risques sanitaires liés à l'émission de Fluor 18 dans l'atmosphère par le procédé de production du Centre.

Le rapport proposé s'appuie sur l'étude faite par les **Laboratoires Cyclopharma**. En effet, les conditions de rejets du CERRP et de Cyclopharma en terme d'environnement sont identiques (cheminée d'extraction terminale commune ayant un débit d'environ 20000 m³/h).

2 - PRODUCTION DE L'INSTALLATION

❖ Encadrement des activités :

Le CERRP possède une autorisation de détention de 150 GBq de Fluor 18 avec une activité maximale par radiosynthèse de 80 GBq.

❖ Approvisionnement en Fluor 18 :

Le Fluor 18 utilisé au sein du CERRP provient du cyclotron de l'entreprise Cyclopharma (Tours). Une ligne de faisceau permet de récupérer l'eau enrichie en Fluor 18 de manière sécurisée, directement dans les automates de synthèse des enceintes blindées des laboratoires de recherche.

❖ Caractéristiques du Fluor 18 :

Le Fluor 18 a une période radioactive de 110 min

Il se désintègre principalement par émission de positons β^+ , qui sont ensuite ralentis et s'annihilent en émettant deux photons de même énergie et diamétralement opposés.



Principales émissions	Energie	Pourcentage %
Positons β^+	E max 634 keV E moy 250 keV	97
Photons γ	511 keV	194
e^- photons X		3

❖ Productions de CERRP

Le CERRP produit des molécules marquées au Fluor 18.

✓ Marquage au Fluor 18 :

Les radiosynthèses de ces molécules se font à partir d'une activité de 80 GBq de ${}^{18}\text{F}$ au maximum. Les différentes étapes sont réalisées à l'intérieur des enceintes blindées (COMECER) à l'aide d'automate de synthèse jusqu'à l'obtention d'un produit fini. Les synthèses sont effectuées sous une extraction permanente d'air, générant une dépression à l'intérieur de l'enceinte. Chaque enceinte est équipée de filtres charbon en sortie. La cheminée à l'émissaire est également équipée de filtres charbon.

Aucune intervention manuelle n'est effectuée au cours de ce type de synthèse. La sécurité des manipulations est assurée par la présence d'un système de verrouillage des enceintes à partir de la détection d'une activité seuil.

Les productions de sources radioactives se font :

- soit dans le cadre de la mise au point de nouvelles molécules et analysées sur place.
- soit dans le cadre de projets de recherche où elles sont utilisées :
 - à des fins de recherche préclinique au laboratoire de Biophysique à l'UFR de Médecine de TOURS, dans le cadre des recherches de l'Unité INSERM U930
 - à des fins de recherche clinique dans le service de Médecine Nucléaire au CHRU Bretonneau de TOURS, (Annexe PUI du CHRU) mais également dans d'autres CHU, dans le cadre d'études multicentriques : Caen, Rennes, Paris, Poitiers...

✓ Conditions d'émission

Le CERRP effectue en moyenne 2 radiosynthèses par jour 2 à 3 fois par semaine, à partir d'une activité en Fluor 18 moyenne de 40 GBq, allant de quelques GBq (4 à 5) pour les essais de synthèse, à 80 GBq maximum pour certaines productions cliniques.

L'émission de Fluor 18 pour le CERRP a lieu majoritairement pendant les radiosynthèses, également pendant le contrôle qualité.

Les synthèses sont en général effectuées entre 9h et 12h, exceptionnellement au-delà de 13h. La durée moyenne d'une synthèse est de 1h30.

Les émissions en provenance du CERRP sont canalisées vers une cheminée d'extraction principale recueillant également les émissions en provenance des activités de Cyclopharma.

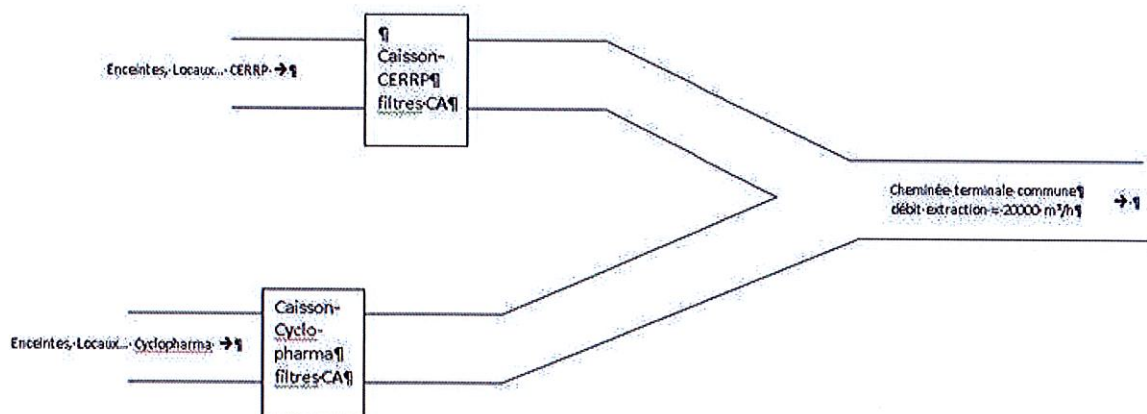
Cheminée		Rejets	Débits	Hauteur du point de rejet
principale	1,8 m x 0,7m	rejets production Cyclopharma + rejets CERRP	16 000 m ³ /h	8,3 m

Les Laboratoires Cyclopharma ont publié un rapport détaillé déjà consulté par l'ASN sur l'impact sanitaire de l'ensemble des rejets du site.

Le rapport démontre que la concentration moyenne maximale constatée de Fluor 18 dans l'air ambiant, à une hauteur de 1 m par rapport au sol, calculée sur la zone d'étude en un point localisé au niveau du site lui-même est de 0, 39 Bq/m³.

En s'appuyant sur ce rapport, et compte tenu

- de la fréquence de fonctionnement des installations du CERRP (inférieure à l'installation Cyclopharma)
- des activités mises en œuvre (inférieures à l'installation Cyclopharma)
- du fait que chacune des enceintes COMECER est équipée de filtres à charbon,
- du fait que les effluents gazeux du CERRP sont filtrés de la même façon à l'émissaire du bâtiment avant d'être évacués par la cheminée d'extraction terminale commune (cf schéma ci-dessous) :



L'impact de nos propres rejets peut être évalué au maximum au même niveau d'impact que l'installation Cyclopharma.

Sur la base de cette étude, on peut déduire que le CERRP génère une exposition supplémentaire inférieure à 0,154 $\mu\text{Sv}/\text{an}$, soit environ 6000 fois plus faible que la dose efficace maximale admissible par le public (1 mSv /an), et plus de 10 000 fois plus faible que la dose efficace moyenne annuelle en France due à l'exposition naturelle (2,5 mSv).