

Pénurie de technétium 99m imminente ?

«*Nous vous confirmons la décision [...] de mise à l'arrêt définitif du réacteur Osiris au 31 décembre 2015, date fixée par l'Autorité de sûreté nucléaire [...].*» C'est ainsi que se termine la lettre signée par 5 membres (1) du gouvernement qu'a reçue début août 2014 l'Administrateur général du CEA. Cf ref 1

Pourtant l'Académie de Médecine s'était publiquement inquiétée par un communiqué du 18 février 2014 du risque sanitaire que provoquerait une pénurie de technétium 99m, radioélément très utilisé en imagerie médicale. Son titre, Cf ref 2, donne le ton : « Un risque de pénurie inquiétant pour la santé publique ».

Mais d'abord, qu'est-ce que le technétium 99m ?

Le technétium 99m

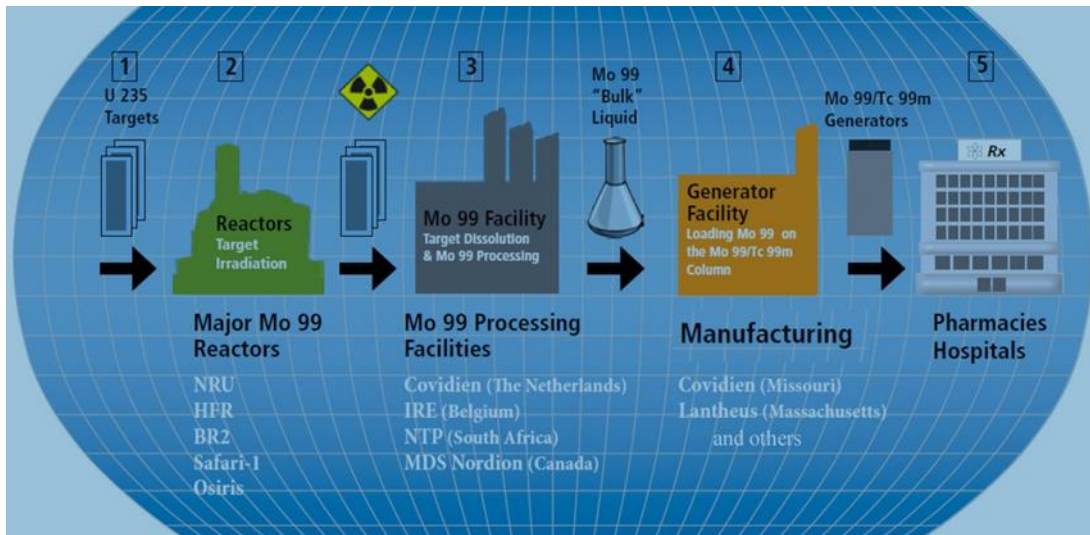
Le **technétium 99m**, noté ^{99m}Tc , est un isomère nucléaire du technétium 99. Il se transforme en ce dernier élément en émettant un rayonnement γ (gamma) à 141 keV. Sa période radioactive est brève, de l'ordre de six heures. Après 24 heures, il ne subsiste plus qu'environ 6 % du technétium 99m initial.

Cette faible durée de vie limitant l'exposition des patients, cumulée avec d'autres avantages, en a fait le principal élément radioactif utilisé en médecine nucléaire.

Mais, revers de la médaille, le technétium 99m a une durée de vie trop courte pour pouvoir être stocké. Il doit donc être préparé à la demande à l'aide d'un générateur de technétium 99m, une machine qui permet d'extraire le ^{99m}Tc formé par désintégration β (béta) du molybdène 99 (^{99}Mo) qui s'y trouve. Ce dernier est produit surtout par fission de l'uranium 235. La production de molybdène 99 par activation neutronique de molybdène 98 dans des réacteurs à haut flux neutronique (HFR) est inférieure à 2 %.

Le molybdène 99 est livré aux sites d'utilisation sous forme fixée sur une colonne échangeuse d'ions. Le technétium est récupéré par le lavage de la colonne par une solution saline. La demi-vie de molybdène 99 étant de 2,7 jours, le kit de fabrication peut être ainsi utilisé un peu plus d'une semaine ce qui nécessite un acheminement rapide entre le lieu de production et le lieu d'utilisation.

Le schéma ci-après, extrait de Ref 3, montre les principales étapes de production avant l'utilisation du technétium 99m en milieu hospitalier.



Chaine de production de technétium 99m (source : ref 3 AIEA / Covidien)

Concernant la France, jusqu'à l'arrêt du réacteur Osiris, voici le déroulé des opérations effectuées avant utilisation finale du technétium 99m :

- Fabrication des cibles à Romans (cylindres de 20 cm où se trouve l'uranium très enrichi (> 90 %) en isotope 235 (2), en sandwich avec des plaques d'aluminium.
- Irradiation des cibles dans le réacteur OSIRIS de Saclay durant 5 à 7 jours (la fission de l'uranium 235 va produire du molybdène 99 de période 2,7 jours).
- Mise en château de transport des cibles et expédition vers une usine de traitement (généralement l'IRE à Fleurus en Belgique ou Covidien à Petten aux Pays-Bas).
- Extraction du molybdène formé dans les cibles.
- Le molybdène extrait est renvoyé à Saclay à la société CIS Bio.
- Conditionnement du ⁹⁹Mo en générateur de technétium 99m (souvent moins de 2 jours après avoir quitté une première fois le site).
- Livraison une à deux fois par semaine dans chaque service de médecine nucléaire (le générateur n'est utile qu'une douzaine de jours au maximum).
- Préparation dans leur « laboratoire chaud » des produits radio-pharmaceutiques et mise en seringues qui sont transportées en valisettes plombées.



Hotte permettant l'extraction et la mise en seringue du 99mTc (source : Wikipédia)



Le transport des seringues est effectué dans des conteneurs plombés (source : Wikipédia)

Élément radioactif indispensable

C'est l'Académie Nationale de Médecine qui l'écrit en sous-titre dans son communiqué ref 2. Elle ajoute : « *Actuellement, près de 75% des examens scintigraphiques utilisent le ^{99m}Tc avec des indications qui recouvrent pratiquement tous les domaines de la médecine (notamment, cardiologie, neurologie, endocrinologie, rhumatologie, pneumologie, néphrologie, urologie, gynécologie), apportant des renseignements fonctionnels et métaboliques qu'aucune autre technique d'imagerie ne peut fournir.* » Ce qui représente en France environ 1 100 000 examens par an. Dans le monde ce sont, selon l'OCDE, 40 millions d'examens qui sont effectués grâce à ce radioélément qui est devenu, depuis plusieurs décennies, indispensable.

Il faut dire qu'il possède de nombreux arguments : un coût relativement faible, il se lie facilement à une grande gamme de traceurs, sa faible période et son émission gamma exclusive limitent l'exposition des patients, et, son émission est bien adaptée à la détection par les gamma-caméras.

Une pénurie de technétium ^{99m}Tc s'avèrerait catastrophique pour nombre de patients. Car leurs maladies ne pourraient tout simplement pas être dépistées ou suivies. En effet, les substitutions sont impossibles ou trop coûteuses. Ainsi l'ANM indique :

Aucune substitution possible pour 6 indications majeures :

- la détection du ganglion sentinelle à effectuer avant traitement chirurgical du cancer du sein (55 000 examens par an),
- la recherche d'embolie pulmonaire chez la femme enceinte (plusieurs milliers d'examens par an),
- tous les patients ayant une contre-indication aux produits de contraste radiologiques,
- la détection de l'origine d'une hyperparathyroïdie (plusieurs milliers d'examens par an),
- la plupart des scintigraphies de l'enfant,
- la scintigraphie rénale (plusieurs milliers d'examens par an),

D'autres examens sont en théorie substituables, notamment par des examens TEP (Tomographes à Emission de Positons), mais avec un surcoût très significatif, et surtout

l'impossibilité de faire face à la demande considérable que cela représenterait étant donné le trop faible nombre de TEP installés en France :

- La scintigraphie osseuse, à la base du dépistage des métastases, soit 495 000 examens annuels et un surcoût de 150 000 000 €,
- Les scintigraphies cardiaques soit 275 000 examens par an et des expositions de patients plus importantes,
- Les scintigraphies thyroïdiennes (90 000 examens par an)
- Les scintigraphies cérébrales pour le diagnostic des troubles cognitifs (40 000 examens par an).

L'ANM attire également l'attention sur le développement de nouveaux produits radio-pharmaceutiques marqués au ^{99m}Tc qui sera lui aussi impacté en cas de pénurie de cet élément radioactif.

Une pénurie annoncée de ^{99m}Tc

Encore un sous-titre emprunté au communiqué ref 2 de l'ANM qui montre une véritable inquiétude du monde médical relative à l'arrêt annoncé du fonctionnement du réacteur OSIRIS.

En effet, selon un rapport de l'AIEA (ref 3), datant de 2010, la production mondiale de molybdène 99 (source du ^{99m}Tc) est principalement assurée (à 95 %) par 5 réacteurs dont OSIRIS qui couvre en temps normal 5 à 8 % de la production mondiale. Or ces 5 réacteurs ont tous plus de 45 ans d'âge et connaissent des arrêts, planifiés ou non, de plus en plus longs et de plus en plus fréquents. Si, en fonctionnement normal, ces réacteurs couvrent les besoins, il suffit de l'indisponibilité d'un petit nombre d'entre eux pour entraîner une pénurie de ^{99m}Tc . A plusieurs occasions, OSIRIS a été mis à contribution pour augmenter sa production de ^{99}Mo . Alors qu'il assure habituellement 12 % de la production européenne de molybdène 99, dans son rapport d'activité de 2013 sur les réacteurs de recherche, le CEA estime avoir couvert cette année-là, en moyenne 35 % des besoins annuels européens avec des pointes de 75 % certaines semaines.

Suite à plusieurs épisodes de pénurie, notamment à l'automne 2008, lorsque le réacteur OSIRIS a été seul à approvisionner l'Europe à la suite de l'arrêt temporaire des deux réacteurs du Benelux, l'AEN (l'Agence de l'Energie Nucléaire de l'OCDE) a créé en avril 2009 une commission spécifique le HLG-MR (High-level Group on the Security of Supply of Medical Radioisotopes) pour principalement « Renforcer la fiabilité des approvisionnements en Mo 99 / Tc 99m à court, moyen et long terme ». Fin 2014, un communiqué (ref 4) est publié sur son site. Les pays signataires, dont la France (début 2015), déclarent s'engager notamment à « prendre les mesures nécessaires [...] conscients du besoin d'agir rapidement afin d'éviter une éventuelle pénurie de radio-isotopes à usage médical qui pourrait survenir dès 2016 ».

Il est vrai qu'à cet instant, la situation apparaît plus qu'inquiétante :

- Le réacteur OSIRIS, prévu fonctionner par l'AEN jusqu'en 2018 doit s'arrêter fin 2015,

- Le réacteur Jules Horowitz (RJH) à Cadarache qui devait prendre la suite d'OSIRIS a pris beaucoup de retard dans sa construction,
- Le réacteur canadien NRU, le plus gros producteur mondial, doit cesser son activité en octobre 2016,
- Le réacteur belge BR-2 doit être en maintenance pendant 18 mois en 2015-2016.

Le réacteur OSIRIS

Implanté sur le centre d'études de Saclay, OSIRIS est un réacteur de recherche, de type pile-piscine à cœur ouvert où l'eau joue le rôle de modérateur, de fluide caloporteur et de protection biologique. Sa puissance thermique est de 70 MWth.

Les missions d'OSIRIS sont de réaliser des irradiations technologiques de matériaux et de combustible nucléaire pour les besoins de l'industrie nucléaire ou ceux de la recherche. Elles permettent d'améliorer encore la connaissance des matériaux et combustibles utilisés aujourd'hui et de développer ceux qui seront utilisés dans les centrales nucléaires du futur.

OSIRIS permet également la production de radioéléments à usage médical ou industriel, la production de silicium dopé pour les besoins de l'électronique de puissance, l'analyse par activation neutronique.

Les irradiations sont effectuées dans des dispositifs expérimentaux (boucles et capsules) qui sont placés, par le dessus, dans des emplacements réservés à cet effet soit directement dans le cœur ou à sa périphérie.

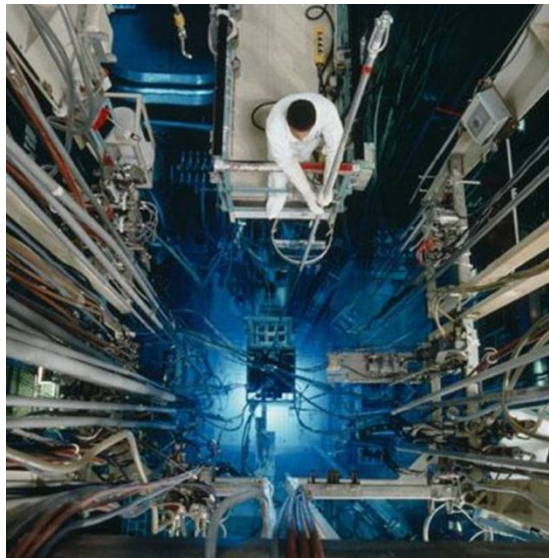
Le cœur du réacteur OSIRIS peut accueillir jusqu'à 16 dispositifs expérimentaux dans des emplacements où le flux neutronique rapide (supérieur à 1 MeV) est de 1 à $2 \cdot 10^{18}$ n / (m².s). Des structures placées à l'extérieur du cœur permettent d'accueillir simultanément 27 dispositifs en première périphérie où le flux neutronique rapide maximum est 10 fois plus faible qu'en cœur et de nombreux autres en seconde et troisième périphéries.

Le flux important de neutrons rapides et thermiques souvent supérieur à celui rencontré en centrale nucléaire permet ainsi de qualifier combustibles et matériaux de structure dans les conditions requises par un nouveau mode de fonctionnement ou une nouvelle filière (réacteur à haute température (HTR), à très haute température (VHTR) ou encore réacteur à sels fondus...). Ainsi, fin 2013, débutait l'expérience RAJAH 1 Prime destinée à acquérir, en avance de phase, l'évolution des propriétés mécaniques du caisson du RJH, soumis à l'irradiation neutronique.

Ce flux de neutrons particulièrement élevé permet également la production de radioéléments artificiels dont le molybdène 99, précurseur du fameux technétium 99m, objet du présent article. D'après le CEA ce sont environ 1,5 million de scintigraphies qui ont été réalisées en 2013 grâce au réacteur OSIRIS.

L'irradiation de lingots monocristallins de silicium, en modifiant la structure de ce matériau, le rend semi-conducteur. Le silicium ainsi « dopé » est utilisé dans l'électronique industrielle pour les composants de puissance, notamment pour les onduleurs. L'industrie électronique, essentiellement japonaise, regroupe les principaux clients d'OSIRIS pour ces productions.

Le CEA prévoyait qu'OSIRIS poursuive la réalisation de ces irradiations technologiques jusqu'au démarrage du RJH, en cours de construction à Cadarache, et ainsi permette d'assurer la continuité du service auprès de ses clients. Les 50 ans d'existence d'OSIRIS en 2016 ne sont pas a priori un handicap puisque les plus gros producteurs de molybdène 99 aujourd'hui en activité, sont encore plus anciens ; notamment BR-2 et HFR qui ont 5 ans de plus et surtout NRU qui a 9 ans de plus. Et puis l'année 2014 a vu l'achèvement des travaux décidés dans le cadre de l'évaluation complémentaire de sûreté faisant suite à l'accident de Fukushima...



Le réacteur OSIRIS peut accueillir de nombreux dispositifs expérimentaux (source : CEA)

L'arrêt programmé d'OSIRIS

Alors, connaissant tous les éléments ci-dessus, ainsi que l'avis motivé de l'ANM, pourquoi les autorités françaises ont-elles décidé la mise à l'arrêt définitif du réacteur OSIRIS à fin 2015 ?

Certes l'arrêt d'OSIRIS était programmé depuis longtemps. En effet, en 2007, à la suite de discussions entre l'ASN et le CEA, il avait été décidé de réaliser des améliorations de sûreté en contrepartie d'une prolongation de l'exploitation jusqu'en 2015 puis de l'arrêter à cette date puisqu'à l'époque le CEA pensait que le RJH serait déjà en service. Sauf que, les retards se sont accumulés et que ce dernier ne devrait pas être opérationnel avant 2020. Aussi, ne pouvait-on pas laisser à OSIRIS un répit de quelques années, compte tenu du risque sanitaire encouru qu'entraîne son arrêt et aussi de la perte d'un outil indispensable pour la recherche et l'industrie ? Quels risques nucléaires supplémentaires entraîne la prolongation de l'exploitation d'OSIRIS ? Nécessitent-ils l'arrêt définitif, sine die, de ce réacteur ?

L'article ref1 d'un journaliste du journal Libération donne à penser que, suite à des incompréhensions et à un manque de discussion entre le CEA et l'ASN, cette dernière a pris une décision, non pas au fond mais sur la base de principes maintenant applicables aux nouvelles installations. Et les arguments techniques du rapport de sûreté du CEA ont été balayés par l'avis de l'ASN du 25 juillet 2014.

Pourtant l'avis ref 5 de l'IRSN du 2 août 2013, indiquait : « *l'installation Osiris dispose d'un certain nombre de « points forts » tels que la conception générale du réacteur et des circuits principaux associés et le concept de « bloc-eau » rendant physiquement impossible un dénoyage du cœur du réacteur [...] que l'évacuation de la puissance résiduelle du cœur d'Osiris ne nécessite pas de système actif [...] Il apparaît que ces caractéristiques confèrent au réacteur d'Osiris une robustesse particulière qui a été confirmée dans le cadre des évaluations complémentaires de sûreté menées dans le contexte post-Fukushima. »*

Mais l'ASN semble n'avoir retenu que ces trois remarques « *en retrait par rapport aux règles et pratiques de sûreté à l'état de l'art [...] :*

- *l'approche retenue pour la démonstration de sûreté du réacteur ;*
- *la capacité de confinement de l'enceinte de confinement du réacteur ;*
- *la protection à l'égard des risques liés à une chute d'avion ou à une explosion externe.»*

Sur son site, relativement à son avis ref 5, l'IRSN indique : « *Ces aspects nécessiteraient une analyse ou une réévaluation de la part de l'exploitant dans la perspective d'un fonctionnement de l'installation au-delà de 2015. En tout état de cause, un réexamen de sûreté complet de l'installation devra être réalisé d'ici 2019. »*

Dans son avis ref 6 l'ASN concède : « *Toutefois, l'ASN pourrait examiner, pour la période 2016-2018, une démarche qui limiterait au maximum le fonctionnement du réacteur OSIRIS, en le réservant au seul objectif de pallier une pénurie de ⁹⁹Mo »*. Ce qui montre que l'ASN est prête à accepter, tout compte fait, le risque nucléaire. Mais la condition est économiquement inacceptable pour le CEA et sans doute pour son actionnaire l'Etat.

Ce dernier a-t-il recherché un compromis entre une prolongation d'OSIRIS, souhaitable du point de vue santé mais aussi économiquement et industriellement, et l'intransigeance affichée de l'ASN (3) ? En tout cas, la lettre de confirmation du gouvernement français de mise à l'arrêt définitif du réacteur OSIRIS montre que ce compromis n'a pas eu lieu.

Des raisons d'espérer

Si côté France l'espoir de conserver l'irradiateur OSIRIS semble avoir disparu, la crainte du risque de pénurie de ⁹⁹Mo / ^{99m}Tc qui prévalait fin 2014 a perdu de son intensité, comme le montre le rapport ref 6 de l'OCDE / AEN. Ce rapport actualise le précédent de 2014, focalisé sur la période 2015 – 2020, jugée potentiellement critique notamment du fait de l'arrêt programmé du réacteur OSIRIS fin 2015 et du réacteur NRU (et de son usine de traitement du Mo 99) en octobre 2016.

Actualisation des besoins

Ce rapport indique en premier lieu que les besoins s'avèrent actuellement moins élevés que précédemment anticipés. Ainsi, alors que les besoins en Mo 99 étaient estimés en 2011 à 12 000 curies « à 6 jours fin de traitement » par semaine (4), ils ne plus qu'à 9 000 à fin 2014.

Les raisons de cette baisse significative, malgré l'augmentation du nombre d'exams médicaux, sont attribuées à plusieurs facteurs intervenus après les importantes pénuries de ⁹⁹Mo / ^{99m}Tc des années 2009 – 2010 : élution plus efficace du ^{99m}Tc des générateurs,

meilleures planification des interventions médicales, augmentation du nombre des tests et traitements de substitution qui s'est poursuivie après la fin de la pénurie, diminution de la dose moyenne injectée suite à l'amélioration des gamma caméras et des protocoles médicaux.

Capacité en réserve

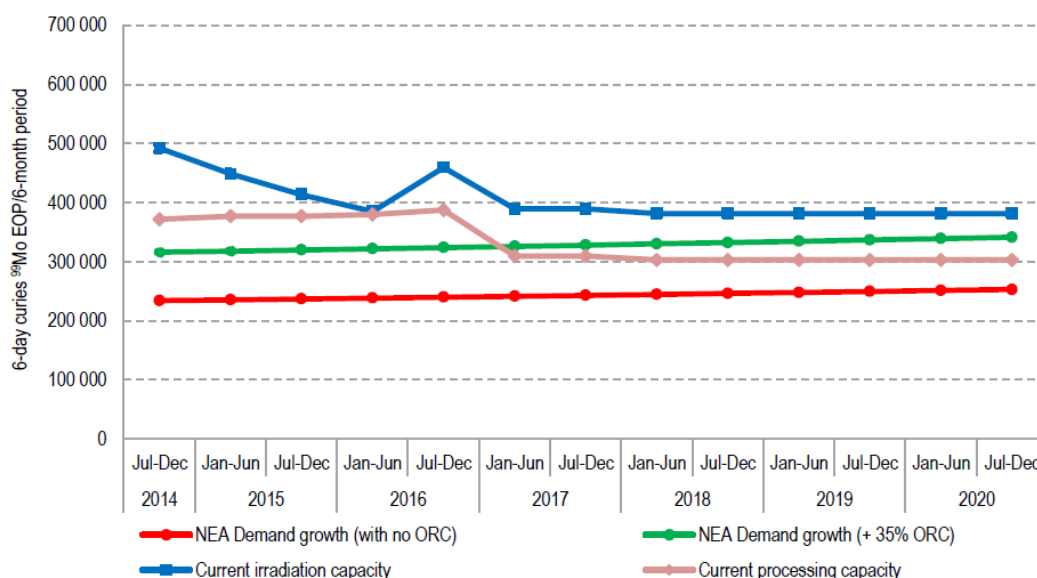
Payer pour avoir disponibles à tout moment des capacités d'irradiation et de traitement de secours est une mesure que préconise la commission HLG-MR de l'AEN. C'est ce principe qui, d'après le rapport ref 6, a permis de pallier la pénurie qui aurait dû intervenir en 2013 – 2014 lorsque le réacteur HFR et l'usine Covidien des Pays-Bas ainsi que l'usine NTP d'Afrique du Sud (bloquant la production de ⁹⁹Mo du réacteur Safari) se sont arrêtées de façon imprévue.

C'est pourquoi le rapport donne les prévisions de besoins de Mo 99 en chiffres bruts ainsi qu'avec capacité de production de 35 % mise en réserve, notée « + 35 % ORC » (5).

Scénario de référence A de l'AEN

Ce scénario est illustré par la figure suivante du rapport ref 6 :

« Demandes brutes et demandes augmentées de 35 % en capacité de ⁹⁹Mo (base 9 000 curies à 6 jours EOP (4) par semaine en fin 2014) comparées aux capacités actuelles en irradiation et en traitement – entre 2015 et 2020 »



Ces estimations prennent en compte notamment :

- L'arrêt du réacteur OSIRIS à fin 2015,
- L'arrêt du réacteur canadien NRU à fin octobre 2016,
- L'arrêt pour maintenance du réacteur belge BR-2 (début 2015 à mi 2016),
- L'arrivée de nouveaux producteurs tels que la Russie et l'Argentine.

Elles ne prennent pas en compte de retard imprévu dans les projets, en particulier lorsque ces derniers sont soumis à des autorisations. L'arrivée prévue sur le marché de nouveaux

producteurs est analysée dans la suite du rapport ref 6 qui montre alors des perspectives très optimistes sur la disponibilité du ^{99}Mo / $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Ceci, bien que le RJH (Réacteur Jules Horowitz), qui n'est pas prévu produire à année pleine avant 2021, ne soit pas intégré dans les prévisions.

En ne retenant que le scénario A, le plus pessimiste, les besoins en ^{99}Mo / $^{99\text{m}}\text{Tc}$ paraissent couverts jusqu'en 2020, même si à partir de début 2017 la marge de 35 % n'est plus assurée en capacité de traitement. Mais, une sécurité supplémentaire existe, grâce à la décision de février 2015 du gouvernement canadien de garder prêt à fonctionner le réacteur NRU et son usine de traitement, du 31 octobre 2016 au 31 mars 2018, en dernier ressort, en cas de pénurie avérée. De plus, si les délais sont tenus, 2017 devrait voir l'arrivée d'une capacité supplémentaire (irradiation + traitement) en provenance d'Australie.

Conclusion

Si toutes les hypothèses de l'AEN s'avèrent bonnes, il ne devrait donc pas y avoir de sitôt, au niveau mondial, de pénurie de technétium 99m. C'est rassurant de le savoir. Tout au plus, pourra-t-on regretter que la France ait choisi d'abandonner cet important marché de la santé. En Europe, d'autres réacteurs sont déjà prêts pour prendre la relève d'OSIRIS :

- Maria (Pologne),
- LVR-15 (République Tchèque),
- FRM-II (Allemagne).

Le réacteur RJH aura-t-il sa place sur ce marché en 2021 ?

Commentaires :

- (1) A savoir : Ségolène Royal, Benoît Hamon, Geneviève Fioraso, Arnaud Montebourg et Michel Sapin. On remarquera que la ministre de la Santé n'a pas signé cette lettre.
- (2) Pour des raisons de non-prolifération, les instances internationales, en particulier l'AEN, préconisent l'utilisation de cibles faiblement enrichies (20 % environ).
- (3) L'ASN est l'autorité de sûreté la plus exigeante au monde. Par exemple, ses exigences pour le prolongement des réacteurs d'EDF au-delà de 40 ans d'exploitation sont deux à trois fois plus coûteuses que celles d'autres pays Cf ref 1.
A ce propos, on remarquera que l'ASN est totalement indépendante et n'est, en conséquence, soumise à aucun contrôle d'aucune sorte...
- (4) Activité restante 6 jours après la fin de traitement / sortie d'usine de traitement du Mo 99 (EOP : end of processing = fin de traitement).
- (5) ORC (Outage Reserve Capacity) : Capacité de production en réserve.

Sources :

Internet, en particulier le site Wikipédia et les sites de Libération et les documents suivants :

Ref 1 : Article de Sylvestre Huet : <http://sciences.blogs.liberation.fr/home/2014/09/osiris-au-tapis-crise-du-technetium-en-vue-.html>

Ref 2 : Académie Nationale de Médecine : communiqué du 18 février 2014 disponible sur son site <http://www.academie-medecine.fr/>

Ref 3 : Annexe au "Nuclear Technology Review 2010" de l'AIEA : "Production and Supply of Molybdenum-99"

Ref 4 : « Déclaration commune sur la sécurité d'approvisionnement en radio-isotopes à usage médical » publiée sur le site de l'AEN : <http://www.oecd-nea.org/med-radio/jointdeclaration-fr.html>

Ref 5 : Avis IRSN N° 2013-00316 du 2 août 2013

Ref 6 : Rapport OCDE / NEA "2015 Medical Isotope Supply Review: 99Mo/99mTc Market Demand and Production Capacity Projection 2015-2020" d'août 2015
<http://www.oecd-nea.org/cen/docs/2015/sen-hlgmr2015-5.pdf>