



HAL
open science

Démarche d'optimisation des modalités de gestion des déchets lors des traitements au ^{177}Lu -oxodotrétotide (Lutathera®)

S. Prévot, I. Dygai-Cochet, J.M. Riedinger, J.M. Vrigneaud, L. Lavergnas, M. Quermonne, M. Gallet, N. Baptista, A. Nicolas, M. Silvestre, et al.

► To cite this version:

S. Prévot, I. Dygai-Cochet, J.M. Riedinger, J.M. Vrigneaud, L. Lavergnas, et al.. Démarche d'optimisation des modalités de gestion des déchets lors des traitements au ^{177}Lu -oxodotrétotide (Lutathera®). Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique, 2021, 45 (5-6), pp.263-270. 10.1016/j.mednuc.2021.06.144 . hal-03611637

HAL Id: hal-03611637

<https://hal.science/hal-03611637v1>

Submitted on 5 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Démarche d'optimisation des modalités de gestion des déchets lors des traitements au
¹⁷⁷Lu-oxodotrétotide (Lutathera®)**

**An approach for optimising waste management and disposal procedures after treatment
with ¹⁷⁷Lu Dotatate (Lutathera®)**

S. Prévot ^a, I. Dyaï-Cochet ^a, JM Riedinger ^a, JM Vrigneaud ^a, L. Lavergnas ^b, M.
Quermonne ^a, M. Gallet ^a, N. Baptista ^a, A. Nicolas ^a, M. Silvestre ^a, A. Cochet ^a

^a Service de Médecine nucléaire, Centre G.F. Leclerc, 1 Rue Pr Marion, 21079 Dijon Cedex,
France

^b Laboratoire Algade, Avenue du Brugeaud, BP 46, 87250 Bessines-sur-Gartempe, France

Contact Sylviane PREVOT
Service de Médecine nucléaire, Centre G.F. Leclerc, BP 77980, 21079 Dijon
Cedex – France
Tél : +33 3 80 73 75 00 - Fax : +33 3 80 73 77 32
Email : sprevot@cgfl.fr

Résumé

Cette étude propose un retour d'expérience sur les modalités de gestion et d'élimination des déchets contaminés au Lutétium-177 (^{177}Lu , Lu-177) instaurées dans le cadre des procédures de radiothérapie interne vectorisée au ^{177}Lu -oxodotrétotide (Lutathera®). Les traitements sont administrés dans un box dédié du service de Médecine nucléaire où tous les déchets solides sont triés et collectés dans des contenants appropriés. Des durées prévisionnelles de stockage ont été extrapolées à partir des résultats d'une campagne de mesures itératives sur deux ans. Les effluents radioactifs des éviers chauds se déversent dans des cuves, dont l'activité volumique mesurée à la fermeture permet de calculer la durée d'entreposage avant vidange. L'activité du Lu-177 éliminé par excrétion rénale dans les 6 heures qui suivent la fin de la perfusion du médicament radiopharmaceutique a été évaluée à partir de l'analyse de prélèvements urinaires. Les premières mictions sont dirigées vers trois fosses tampons dont l'efficacité a été estimée en comparant l'activité du Lu-177 qui entre dans le dispositif à celle qui en sort. Les résultats des contrôles semestriels, effectués par mesure en continu de l'activité volumique des effluents aux émissaires, ont permis d'évaluer la fraction de l'activité annuelle administrée finalement rejetée dans les eaux usées et de définir des valeurs guides. L'impact des déversements radioactifs de l'établissement sur l'exposition annuelle des travailleurs du réseau d'assainissement a été quantifié avec l'outil de Calcul de l'Impact des Déversements Radioactifs dans les REseaux (CIDRRE) développé par l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN).

Lutathera®, déchets solides, effluents, CIDRRE

Abstract

This paper provides an experience report on the handling and disposal procedures of waste contaminated with Lutetium-177 (^{177}Lu , Lu-177) that have been established in the context of peptide receptor-targeted radionuclide therapy with ^{177}Lu dotatate (Lutathera®). Treatments are administered in a dedicated infusion room within the nuclear medicine department where dry waste is separated and collected into appropriate containers. The expected duration of storage in decay was extrapolated from the results of a 2-year iterative measurement study for each type of waste. Effluents from hot sinks are collected in decay tanks whose radioactive concentration measured when closed as full is used to calculate the duration of storage required before discharge. Lu-177 activity eliminated by renal excretion for the 6 hours after injection of the radiopharmaceutical was evaluated from the analysis of urine samples. First micturitions are directed to three septic tanks whose efficacy was estimated comparing Lu-177 activity at the inlet and at the outlet of the system. Results of six-monthly controls performed by continuous measurement of radioactive concentration in wastewater were used to evaluate the fraction of the total activity administered annually that is finally discharged into the main sewage system and to define guide values. The impact of hospital radioactive discharge to sewers for the workers exposed at different steps of wastewater treatment was assessed using the numerical model called CIDRRE developed by the Institute of Radiation protection and Nuclear Safety (IRSN).

Lutathera®, *dry waste*, *wastewater*, *CIDRRE*

1 Introduction

En imposant à son titulaire la mise en œuvre d'un Plan de Gestion (PdG) interne, l'autorisation de détenir et d'utiliser des radionucléides pour des activités de Médecine nucléaire (MN) délivrée par l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) confronte les établissements de santé à la contrainte environnementale posée par l'élimination des déchets radioactifs qu'ils produisent. Ce PdG doit permettre de les caractériser, de les localiser et d'établir les modalités d'une gestion claire et rigoureuse incluant tri, collecte, stockage, contrôle et évacuation vers des filières autorisées. Afin d'assurer la protection des personnes et de l'environnement, l'élimination des effluents et des déchets solides doit satisfaire aux règles techniques fixées par la décision ASN n°2008-DC-0095 [1], dont les conditions d'application sont explicitées dans le guide n°18 de l'ASN [2]. Les déchets gérés par décroissance radioactive ne doivent contenir que des radionucléides de demi-vie inférieure à 100 jours. Si les délais réglementaires relatifs à l'élimination des déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI) [3] ne s'appliquent pas aux déchets radioactifs, la température du local où ils peuvent rester entreposés pendant plusieurs mois voire même plusieurs années avant incinération doit toutefois faire l'objet d'une attention toute particulière pour garantir la protection des agents qui en assurent la gestion. La mise à jour du PdG au rythme de l'évolution des pratiques permet de vérifier et d'améliorer les procédures existantes pour faire progresser les méthodes de travail dans le sens d'une optimisation de la radioprotection. Elle s'inscrit dans le cadre d'une démarche globale d'amélioration continue de la qualité.

L'utilisation du Lutétium-177 (Lu-177), jugé particulièrement attractif pour diverses indications de Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV), amène les services de MN à revoir leur stratégie de maîtrise du risque radiologique et le PdG qui en découle, pour les adapter aux caractéristiques et propriétés de ce nouveau marqueur. Le Lu-177 se désintègre en Hafnium-

¹⁷⁷Hf (Hf-177) avec une demi-vie de 6,7 jours, en émettant principalement des rayonnements β^- d'énergie maximale 497 keV (79 %) et des photons de basse énergie, 208 keV (11 %) et 113 keV (6 %), à l'origine d'un faible risque d'exposition externe à distance. Contrairement à l'iode-131, il est peu radiotoxique et non volatil, ce qui facilite également la définition des conditions optimales d'entreposage des déchets et le choix des moyens de protection associés.

Afin d'identifier les actions d'amélioration à mettre en place, nous nous sommes intéressés aux préoccupations induites dans notre établissement par l'arrivée du premier médicament radiopharmaceutique (MRP) marqué au Lutétium : le ¹⁷⁷Lu-oxodotrétotide (Lutathera®) [4], peptide analogue de la somatostatine, est indiqué chez l'adulte dans le traitement des tumeurs neuroendocrines bien différenciées de l'intestin moyen au stade métastatique ou inopérable, surexprimant des récepteurs de la somatostatine. Chaque flacon monodose contient une solution prête à l'emploi d'activité 7,4 GBq (± 10 %) à la date et à l'heure d'injection. Le protocole thérapeutique recommandé chez l'adulte comprend 4 doses de 7,4 GBq, administrées en perfusion lente à 8 ± 1 semaines d'intervalle. Certaines situations cliniques peuvent toutefois justifier l'abaissement de l'activité administrée à 3,7 GBq. L'activité commandée n'étant pas ajustable, la prescription d'une dose fractionnée occasionne la mise en décroissance d'un reliquat de solution d'activité supérieure à 3 GBq.

Les flacons contiennent également des traces de Lutétium-177m (Lu-177m) [4], isomère métastable du Lu-177 de demi-vie 160,4 jours, dont la présence est liée au mode de production utilisé [5]. Cette impureté se désintègre à 21,7 % en Lu-177 par transition isomérique et à 78,3 % en Hf-177. Le rejet de Lu-177m n'étant pas jugé déterminant en termes d'impact, la recommandation émise par la Direction des rayonnements Ionisants et de

la Santé (DIS) en octobre 2013 était d'organiser la gestion en décroissance des déchets solides sur la base de la seule demi-vie du Lu-177 [6].

Le Lutathera® est presque exclusivement éliminé par excrétion rénale : environ 60% de l'activité non fixée passe dans les urines dans les 24 heures qui suivent l'administration du MRP [4]. Les premières mictions doivent donc transiter dans un dispositif permettant à l'activité de décroître de manière significative avant de rejoindre le réseau des eaux usées. Dans le cadre de la mise à jour des conditions de délivrance des autorisations ASN de détenir et d'utiliser le Lu-177, de nouvelles directives ont été formalisées dans la lettre circulaire du 12 juin 2020 [7]. L'hospitalisation en chambre protégée pendant au moins 24 heures n'est plus requise. L'ASN accepte que les traitements soient administrés dans le service de MN et, qu'à défaut de cuves de décroissance, les urines des patients autonomes soient collectées dans un dispositif tampon pendant au moins 6 heures sous réserve de démontrer, en utilisant par exemple l'outil de Calcul de l'Impact des Déversements Radioactifs dans les REseaux (CIDRRE) développé par l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) [8], que l'impact de tous les rejets du service conduit à une dose efficace inférieure à 1 mSv/an pour l'ensemble des travailleurs du réseau local d'assainissement. Cette évaluation, à fournir en appui du dossier de demande d'autorisation déposé auprès de l'ASN, doit être annexée au PdG. Elle sert également de base à la mise à jour de l'autorisation de déversement des eaux usées non domestiques de l'établissement dans le réseau, en application de l'article L. 1331-10 du code de la santé publique.

Les objectifs de cette étude étaient :

- de proposer une rationalisation des modalités de gestion et d'élimination des déchets produits ;

- d'évaluer la fraction de l'activité administrée éliminée dans les urines dans les 6 heures qui suivent la fin de la perfusion du MRP et de quantifier l'efficacité du dispositif de collecte des premières mictions ;
- d'estimer la fraction maximale de l'activité annuelle administrée finalement rejetée dans les eaux usées de l'établissement et d'établir des valeurs guides ;
- de démontrer que les radionucléides déversés dans les eaux usées ne peuvent pas induire une dose efficace supérieure à 1 mSv / an pour les travailleurs du réseau local d'assainissement.

2 Matériel et méthodes

Les déchets solides et effluents produits au cours des 65 premières cures de Lutathera[®], administrées de Novembre 2017 à Juillet 2019 à raison d'un traitement par semaine, ont fait l'objet d'une étude prospective incluant : 46 doses d'activité moyenne 7404 ± 122 MBq et 19 doses fractionnées de 4118 ± 836 MBq. Chaque flacon, d'activité moyenne mesurée à réception 7562 ± 119 MBq, contenait $22,7 \pm 0,4$ mL de solution.

2.1 Prise en charge des patients

Les patients sont installés et traités dans un box dédié du service de MN, où ils restent pendant les 6 heures qui suivent la fin de la perfusion du MRP, sous la surveillance continue d'un médecin et de deux manipulatrices (MERM) habilitées. Ils sont ensuite transférés vers le service d'Hépatogastro-Entérologie (HGE) du CHU voisin, où ils passent la nuit en chambre individuelle standard délimitée zone surveillée.

2.2 Gestion des déchets solides

Tous les déchets de soins sont triés et collectés dans le box d'injection, dans des contenants appropriés dont le débit de dose (DD) est mesuré par les MERM en fin de journée. Les déchets non radioactifs sont jetés. Les emballages radioactifs sont identifiés avant d'être confiés aux personnes habilitées qui en assurent la gestion et la traçabilité. Une discrimination en quatre catégories permet d'optimiser le volume de stockage disponible : les flacons vides, les flacons fractionnés, les déchets de soins produits en MN et les déchets produits durant la nuit d'hospitalisation au CHU. Chaque procédure de traitement utilise un flacon de MRP et génère au plus 10 L de déchets en MN et 25 L dans le service d'HGE. Au démarrage des traitements, l'entreposage en décroissance a été organisé sur la base des conditions applicables aux déchets contaminés à l'iode-131 pour une durée prévisionnelle de 3 mois, équivalente à 13 demi-vies du Lu-177.

L'activité résiduelle des flacons vides a été mesurée sur un activimètre Veenstra Medi-404 (Medisystem, Guyancourt) après 3 mois de décroissance. Des mesures de débit de dose (DD) au contact de tous les contenants ont été effectuées avec un débitmètre IdentifINDER 2 (High Tech Detection Systems, Massy) à l'entreposage et après 3 mois de stockage. Elles ont été réitérées à 6 mois puis tous les 6 mois sur tous les déchets qui ne pouvaient pas être éliminés du fait d'un DD supérieur à $0,1 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$, correspondant à 2 fois le bruit de fond ambiant (2 BdF) : 46 flacons vides et 19 flacons fractionnés, dont l'activité résiduelle mesurée le jour du traitement était respectivement de $110 \pm 14 \text{ MBq}$ et $3,8 \pm 0,8 \text{ GBq}$ et 67 boîtes de déchets à risque infectieux (DASRI, 122 L) correspondant à environ 25 % du volume total des déchets de soins entreposés en décroissance sur la période de référence.

2.3 Gestion des effluents liquides

Les effluents contaminés proviennent des éviers chauds du service et des sanitaires réservés aux patients injectés. Les premières urines sont collectées dans un système de fosses tampons pendant les 6 heures qui suivent la fin de l'administration du MRP.

Les éviers chauds sont exclusivement réservés à l'eau de lavage et de rinçage du matériel (plateaux, pinces, protège-flacons, protège-seringues, etc...). Ces rejets faiblement contaminés sont recueillis dans un ensemble de deux cuves de 1 m³ (Medisystem, Guyancourt), fonctionnant alternativement en remplissage et en décroissance. Des prélèvements représentatifs du contenu de la cuve sont effectués à la fermeture et à la date prévisionnelle de rejet. Des échantillons sont mesurés sur un compteur gamma WIZARD 1480 à détecteur puits de type NaI (Perkin Elmer, Villebon-sur-Yvette), étalonné pour les contaminants les plus courants - Technétium-99m (Tc-99m), Indium-111 (In-111), Iode-123 (I-123), Iode-131 (I-131) et Thallium-201 (Tl-201) - mais dont la résolution en énergie n'est pas suffisante pour distinguer le Lu-177 du Lu-177m. Un échantillon est donc confié au laboratoire Algade (organisme agréé par l'ASN, Bessines-sur-Gartempe) pour analyse par spectrométrie gamma avec une chaîne de mesure haute résolution de type GeHP qui permet de quantifier le Lu-177m sur l'ensemble de ses raies spécifiques. L'activité du Lu-177 est ensuite obtenue par soustraction de celle du Lu-177m dans les deux raies d'émission commune à 113 keV et 208 keV. Cette valeur fixe le délai nécessaire pour que l'activité volumique de tous les radionucléides recherchés soit inférieure à 10 Bq.L⁻¹ au moment de la vidange.

Les sanitaires réservés aux patients injectés se déversent dans un système de trois fosses septiques montées en série - deux fosses de 5 m³ et une de 1 m³ - dont l'entrée est équipée

d'un tuyau plongeur permettant aux effluents contaminés d'arriver par le fond du collecteur, de pousser et de transférer le même volume de liquide décru vers la fosse suivante par surverse. Afin de garantir le bon fonctionnement du dispositif, les matières solides stockées sont évacuées par pompage sur une base trimestrielle. Trois semaines sont alors nécessaires pour que le système revienne à l'équilibre et qu'un très petit volume d'effluents décrus ne s'écoule à nouveau en direction de l'émissaire, uniquement aux heures ouvrables et chaque fois qu'un patient utilise les sanitaires. Avec un volume quotidien d'écoulement de l'ordre de 600 L, soit 5,5 % du volume total du système tampon, les fosses sont dimensionnées pour maintenir un temps de séjour d'environ 3 semaines, permettant d'assurer une décroissance par rétention.

Les échantillons des premières urines de 15 patients ont été confiés au laboratoire Algade pour détermination par spectrométrie gamma de l'activité volumique du Lu-177 excrété dans les 6 heures qui suivent la fin de l'administration du MRP. En première approximation, l'activité médiane a été considérée correspondre à celle qui entre une fois par semaine dans le système. L'activité volumique du Lu-177 qui en sort est mesurée dans le cadre des contrôles semestriels des eaux usées. L'efficacité du système a été évaluée en rapportant l'activité médiane entrante à la fraction qui en sort pendant 5 jours, avant le traitement suivant.

En plus des rejets en sortie du système d'assainissement radiologique, la surveillance aux émissaires prend en compte les radionucléides qui ne transitent par aucun dispositif de collecte. Elle permet de mesurer l'activité moyenne des déversements dans le réseau, d'en déduire la fraction de l'activité annuelle administrée qu'elle représente et de proposer des valeurs guides. L'activité des effluents fait l'objet d'une mesure en continu pendant 10 heures environ au niveau de chacun des collecteurs concernés. Le contrôle radiologique des effluents

à la sortie des fosses tampons et aux émissaires de l'établissement est fait par un technicien Algade. Pour réaliser ce contrôle, un enregistrement permanent du flux de photons émis par les effluents qui transitent par les collecteurs concernés est effectué à l'aide d'une sonde à scintillation équipée d'un dispositif d'enregistrement. Ces enregistrements permettent de déterminer la fréquence et la durée des rejets d'effluents radioactifs. Des prélèvements ponctuels, conditionnés dans des flacons normalisés pour l'analyse par spectrométrie gamma (type SG500), sont faits en complément et analysés in situ, au moyen d'un dispositif de spectrométrie gamma portable de type BSI (diode germanium) ou IdentiFINDER (scintillateur NaI). Les résultats obtenus in situ sont confirmés par des analyses complémentaires effectuées au laboratoire sur une chaîne de spectrométrie gamma équipée d'un détecteur GeHP, selon la norme ISO 10-703. La valeur de l'enregistrement du flux de photons est relevée à chaque prélèvement. Pour chaque radionucléide recherché, une corrélation entre le flux de photons enregistré et l'activité volumique des effluents qui transitent dans le collecteur permet de calculer l'activité volumique toutes les 5 secondes. L'activité volumique moyenne est la moyenne des activités volumiques à un instant t durant la période de mesure représentative d'une journée normale de travail d'environ 10 heures. Cette méthode permet de s'affranchir de la décroissance des radionucléides à demi-vie courte et de garantir la prise en compte de la totalité des rejets ayant eu lieu.

L'évaluation de l'impact des déversements radioactifs sur l'exposition des professionnels de l'assainissement a été réalisée avec le modèle numérique CIDRRE, conçu pour apprécier l'acceptabilité des rejets effectués. La méthode semi-générique utilise des hypothèses majorantes, établies par le Groupe de Travail « Déversement dans les réseaux d'assainissement des Effluents contenant des radionucléides provenant des services de MN et des laboratoires de recherche » (GTDE) qui aboutissent à des valeurs volontairement

surestimées, allant dans le sens de la protection des travailleurs. Pour chaque radionucléide utilisé, nous avons considéré que 100% de l'activité annuelle administrée par le service de MN était rejetée dans le réseau. Quatre radionucléides de demi-vie inférieure ou égale à 8 jours représentaient à eux seuls plus de 98% de l'activité totale administrée en 2019 : F-18 (23%), Tc-99m (63%), I-131 (6,9%) et Lu-177 (5,5%). La fraction maximale de l'activité initiale administrée, qui se retrouve au final dans les eaux usées d'un établissement, a été établie par le GTDE à 20% pour le F-18, 50% pour le Tc-99m, 20% pour l'iode-131 administré dans les secteurs d'hospitalisation et 70% pour les traitements ambulatoires [9]. Le modèle CIDRRE prend en compte les rejets diffus cumulés, effectués dans l'établissement et à l'extérieur, mais pas la décroissance des effluents qui transitent par des fosses tampons.

3 Résultats des mesures et analyse

3.1 Gestion des déchets solides

Les DD mesurés au contact des contenants mis en place dans la chambre du patient traité ne dépassent pas $40 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$. Tous les emballages peuvent être éliminés dans les 10 semaines qui suivent la date du traitement, soit 10 demi-vies du Lu-177. La gestion des déchets produits dans le service de MN s'avère beaucoup plus lourde. Les DD mesurés au contact de certains emballages contenant notamment le matériel de perfusion sont plus élevés et peuvent dépasser $1 \text{ mSv}\cdot\text{h}^{-1}$ le jour du traitement.

Les résultats des mesures effectuées sur les flacons vides après une durée médiane de stockage de 90 jours [69-98 jours], correspondant à la date prévisionnelle de leur élimination, figurent dans le **tableau 1**. Après une durée d'entreposage égale à 13 demi-vies du Lu-177, le DD médian mesuré au contact des flacons vides était encore 14 fois supérieur au seuil réglementaire de rejet (2 BdF) et ne diminuait plus. Les flacons ne pouvaient pas être éliminés

du fait de la présence d'un autre contaminant, d'activité résiduelle médiane 0,29 MBq et dont la demi-vie moyenne de 156 ± 24 jours est celle du Lu-177m.

Les résultats des mesures effectuées en décembre 2019, au contact de tous les déchets maintenus en décroissance depuis le début des traitements, sont présentés dans les **tableaux 2, 3 et 4**.

Les flacons vides (**Tableau 2**) entreposés au 1^{er} et 2^{ème} semestre 2018 dépassaient le seuil de rejet d'un facteur médian 1,5 et 3. Ils nécessitaient respectivement une et deux demi-vies du Lu-177m supplémentaires de décroissance. Le DD médian des flacons utilisés de janvier à juillet 2019 était 8 fois supérieur au seuil de déclenchement du portique (2 BdF), ils ne pourraient pas être tous éliminés avant au moins deux ans. L'activité médiane détenue à la date des mesures était de 6,4 MBq (n=46), soit 6 fois la valeur limite d'exemption du Lu-177m. La durée prévisionnelle d'entreposage des flacons vides est de 3 ans (6 demi-vies du Lu-177m).

Les flacons fractionnés (**Tableau 3**) contiennent un reliquat de solution d'activité initiale médiane 35 fois plus élevée que celle des flacons vides et, de fait, une plus grande quantité de Lu-177m très problématique au regard de la durée minimale d'entreposage qu'elle risque d'imposer. L'activité résiduelle médiane des flacons utilisés en 2017 et 2018 était de 13 MBq (n=10) et les DD mesurés à leur contact 26 à 142 fois supérieurs au seuil de rejet. Un délai supplémentaire de 4 ans de stockage était à prévoir. Les flacons 2019 ne pourraient pas être éliminés avant au moins 9 demi-vies supplémentaires. La durée prévisionnelle d'entreposage des flacons fractionnés est de 5 ans (12 demi-vies du Lu-177m).

Les déchets de soins (**Tableau 4**) : Six boîtes de DASRI, soit 9 % seulement du volume entreposé, ont pu être éliminées en 2019. Les DD des 35 contenants entreposés en 2017 et 2018 dépassaient le seuil de rejet d'un facteur 1,3 à 18,5. Ils ne pourraient pas être évacués avant 2 à 5 demi-vies supplémentaires du Lu-177m. Le DD médian des 26 boîtes produites en 2019 était 10 fois supérieur au seuil, la plupart d'entre elles devaient rester en décroissance jusqu'en décembre 2021. La durée prévisionnelle de stockage des DASRI est de 3 ans.

3.2 Gestion des effluents liquides

3.2.1 Effluents provenant des éviers chauds

Les données relatives à la gestion des cuves de décroissance des effluents rejetés dans les éviers chauds figurent dans le **tableau 5**. L'Activité Volumique (AV) médiane du Lu-177, contaminant de demi-vie la plus longue, est de 130 Bq.L^{-1} [$15 - 480 \text{ Bq.L}^{-1}$]. Le délai médian pour atteindre le seuil réglementaire de vidange fixé à 10 Bq.L^{-1} est de 24 jours pour une fréquence médiane de permutation des cuves de 42 jours, correspondant à un niveau de remplissage d'environ 60% du volume disponible.

3.2.2 Effluents provenant des sanitaires du service

Le **tableau 6** récapitule les données se rapportant aux analyses effectuées sur les premières urines de 15 patients. L'activité volumique médiane excrétée dans les 6 heures qui suivent l'administration du traitement était de $2,6 \text{ GBq.L}^{-1}$ [$1,5 - 6,5 \text{ GBq.L}^{-1}$] soit 37% [$20,0 - 91,5\%$] de l'activité administrée. En première approximation, nous avons considéré que 2,6 GBq de Lu-177 entrent chaque semaine dans le dispositif tampon.

Les résultats des analyses semestrielles effectuées en 2018 et 2019 à la sortie du système d'assainissement radiologique sont présentés dans le tableau 7. La moyenne des activités mesurées sur 4 journées de travail était de 94,3 kBq.L⁻¹ pour le Lu-177.

Pour un écoulement moyen de 600 L/jour, l'activité du Lu-177 qui sort des fosses en 5 jours est de l'ordre de 283 MBq, soit environ 9 fois plus faible que celle qui entre. Ces valeurs confirment le bon fonctionnement du dispositif et une rétention effective des effluents collectés de l'ordre de 3 semaines.

3.2.3 Surveillance des activités rejetées dans le réseau d'assainissement

Sur la base de plus de 7400 mesures réalisées sur une période d'environ 10 heures, le **tableau 8** récapitule les résultats des analyses réalisées et l'activité moyenne des radionucléides recherchés au niveau des deux collecteurs des eaux usées de l'établissement, lors des deux campagnes de mesures effectuées par Algade en 2020.

Ces résultats ont mis en évidence la présence des 4 radionucléides les plus utilisés : F-18, Tc-99m, I-131 et Lu-177. Pour chacun d'eux, l'activité annuelle déversée dans le réseau et la fraction de l'activité administrée qu'elle représente pour un débit d'eaux usées de 19216 m³/an figurent dans le **tableau 9**. La fraction maximale de l'activité annuelle administrée finalement retrouvée dans les eaux usées de notre établissement ne dépasse pas 1% pour le F-18 et le Tc-99m. Elle est estimée à 20% pour l'I-131 et 25% pour le Lu-177.

3.2.4 Évaluation de l'impact des déversements avec l'outil CIDRRE

Le **tableau 10** présente, pour chaque poste et dans des conditions très péjoratives de travail, la dose efficace E annuelle calculée à partir de l'activité totale administrée sur l'année 2019,

pour un débit annuel d'eaux usées de 19216 m³ et un débit d'eaux usées entrant à la station d'épuration de 55488 m³/jour. Quelles que soient les conditions de travail considérées, les niveaux d'exposition induits étaient globalement bas et largement inférieurs à 1 mSv / an.

4 Discussion

Les résultats de cette étude montrent que l'efficacité d'un plan de gestion des déchets radioactifs repose avant tout sur l'adaptation des systèmes de collecte et de stockage disponibles aux caractéristiques et propriétés des radionucléides contaminants.

Dans le cas du Lutathera[®], après 3 mois de décroissance, la présence de Lu-177m est le seul obstacle, mais pas le moindre, à l'élimination des flacons et d'environ 25% des DASRI. Supérieure à la valeur limite d'exemption, l'activité détenue dans les déchets ne peut pas être considérée négligeable. Une gestion organisée sur la base de la seule demi-vie du Lu-177 ne permet pas de répondre aux exigences réglementaires. Elle doit être faite sur celle du Lu-177m, dont la quantité même infime dans les déchets est déterminante, du fait du volume et des durées de stockage qu'elle impose pour atteindre le seuil d'élimination.

La durée prévisionnelle d'entreposage allant de 3 à 5 ans en fonction des contenants, dans notre expérience, la seule présence du Lu-177m a déjà nécessité le doublement du volume de stockage dont nous disposions avant le début de ces traitements. Par ailleurs, la maîtrise du risque infectieux associé aux déchets de soins ne paraissait pas compatible avec un entreposage à température ambiante pendant 3 ans. Une chambre froide dédiée aux déchets putrescibles et DASRI de demi-vie supérieure à 7 jours a donc été aménagée : ils y sont maintenus à une température constante de 4°C jusqu'à leur élimination. Cette mesure permet d'assurer la protection des agents qui en assurent périodiquement la gestion.

Le stockage des flacons fractionnés pendant au moins 5 ans va également à l'encontre des bonnes pratiques d'évacuation des déchets hospitaliers. L'hypothèse d'une reprise de tous les flacons par l'Agence Nationale pour la gestion des Déchets RAdioactifs (ANDRA) a toutefois été rapidement abandonnée en raison des contraintes de faisabilité et du coût des prestations, difficilement supportable pour un « petit producteur ». L'ANDRA demande en effet de séparer le reliquat de solution radioactive (3600 MBq, environ 10 mL) du verre (flacon de 30 mL), ce qui n'est pas envisageable du fait des risques de contamination associés à l'ouverture de flacons sertis. L'unité de facturation correspond au volume de l'emballage collecté, soit 1360€ HT par fût métallique de 40 L pour le verre et 1640€ HT par fût à bonde de 30 L pour les solutions aqueuses, dont le niveau de remplissage maximum doit impérativement être respecté par un seul producteur. Dans nos conditions actuelles de travail, le délai nécessaire pour minimiser l'espace vide dans un colis à moins de 5 cm du couvercle serait supérieur à celui de la décroissance de son contenu. Tous les déchets sont donc gérés en interne.

La fraction de l'activité administrée éliminée dans les urines dans les 6 heures qui suivent la fin de l'administration du MRP a été estimée à 37%. Les premières urines des patients traités doivent être collectées dans un dispositif efficace, leur permettant de décroître de manière significative. La surveillance des activités rejetées dans les effluents après 3 semaines de décroissance dans les fosses tampons du service a confirmé le bon fonctionnement et l'efficacité du système, conditionnés par de bonnes conditions d'entretien périodique.

La fraction maximale de l'activité administrée finalement retrouvée dans les eaux usées de notre établissement intègre non seulement les activités résiduelles qui sortent du système

tampon et des cuves du service de MN, mais également les rejets diffus qui ne transitent par aucun dispositif de collecte :

- effluents des sanitaires conventionnels, utilisés par des patients injectés en MN lorsqu'ils quittent l'établissement ou retournent dans leur chambre ;
- rejets d'I-131 liés aux doses thérapeutiques et traceuses administrées en ambulatoire ;
- rejets d'I-131 échappant à la collecte dans les cuves des 2 chambres d'irathérapie : fèces des quatre patients hospitalisés chaque semaine pendant 48 H, qui sont dirigés directement vers les eaux usées, mais également à une mauvaise utilisation des WC séparateurs, grande pourvoyeuse de contamination.

Dans le cas du F-18 et du Tc-99m dont les demi-vies sont de quelques heures, la fraction rejetée inférieure à 1% est respectivement 20 et 50 fois plus faible que les données du GTDE, ce qui est directement lié à l'efficacité du système d'assainissement radiologique. Pour l'I-131, l'activité mesurée correspond essentiellement aux rejets diffus des chambres d'irathérapie qui représentent 20% de l'activité annuelle administrée. Cette valeur est comparable à la fraction établie par le GTDE. La fraction maximale de Lu-177 retrouvée dans les eaux usées est de 25%. Elle met en évidence la limite des fosses tampons pour un radionucléide dont la demi-vie correspond au tiers de la durée de rétention.

L'évaluation de l'impact dosimétrique des rejets actuels sur l'exposition des travailleurs du réseau a été réalisée sur la base d'hypothèses très péjoratives, qui ne tiennent pas compte de la décroissance par rétention dans les fosses tampons. Cette surestimation prudente montre que quelles que soient les conditions de travail, la dose efficace E ne peut pas dépasser 1 mSv/an. La dose E maximale, observée pour les égoutiers en situation d'immersion, est inférieure à 0,6 mSv/an, soit 25% de la radioactivité naturelle. Elle est essentiellement liée aux radionucléides

de demi-vie très courte utilisés à des fins diagnostiques (F-18, Tc-99m), qui disparaissent avant d'arriver à la station de traitement des eaux usées. A l'inverse, les radionucléides utilisés en thérapie (I-131, Lu-177) n'impactent pas les égoutiers. La dose efficace reçue par les travailleurs de la station d'épuration du fait de leur présence résiduelle dans les boues ne peut pas dépasser 0,22 mSv/an, soit environ 10% de la radioactivité naturelle. Les conditions de prise en charge des patients traités au Lu-177 et les modalités de gestion des effluents proposées par le service de MN sont donc satisfaisantes.

La convention de déversement des eaux usées non domestiques de l'établissement dans le réseau public a été renouvelée pour 5 ans en janvier 2020. Le document accepté par le gestionnaire du réseau tient compte des recommandations publiées par l'ASN en 2019 et 2020 [7,9,10]. Des valeurs guides, activités maximales annuelles susceptibles d'être administrées et déversées dans le réseau au cours des 5 prochaines années, ont été établies. Afin de garantir un niveau de protection optimal des travailleurs de l'assainissement, un facteur de sécurité prend en compte l'augmentation prévisionnelle du nombre de patients traités au Lu-177. L'étude d'impact « CIDRRE 2020-2025 » correspondante a permis d'apprécier le caractère acceptable des rejets prévus en démontrant que les niveaux d'exposition induits seront maintenus inférieurs à 1 mSv. Des valeurs guides, activités volumiques moyennes à l'émissaire fixées en 2014 pour les radionucléides les plus utilisés, ont été conservées : 7 kBq.L⁻¹ pour le Tc-99m et 1 kBq.L⁻¹ pour le F-18. Les concentrations en I-131 et en Lu-177 mesurées dans le cadre de cette étude pourraient être proposées en complément comme les niveaux indicateurs servant de référence à la mise en œuvre du principe d'optimisation.

5 Conclusion

Le Lu-177 est un radionucléide très prometteur dont l'utilisation est en constant développement pour diverses applications thérapeutiques. Une augmentation significative du nombre de patients traités et, par voie de conséquence, de la quantité de déchets produits est annoncée à court terme. Dans cette perspective, l'ampleur des adaptations à prévoir et, plus particulièrement, le volume de stockage dédié à la gestion en décroissance de ces déchets dépendra uniquement de la méthode de production utilisée. Il est essentiel que les MRP soient marqués par du Lu-177 produit par la méthode indirecte [5], sans impuretés.

Dans l'immédiat, la présence de traces de Lu-177m dans les flacons de Lutathera® confronte tous les services français utilisateurs au même problème de gestion en décroissance des déchets solides contaminés par un radionucléide de demi-vie 160,4 jours, non autorisée par la décision ASN 2008-DC-0095 [1]. Cet écart justifierait une mise à jour des recommandations et la préconisation d'une gestion organisée sur la base de la demi-vie du Lu-177m.

Ce retour d'expérience montre que la prise en charge ambulatoire des patients traités au Lutathera® peut être une alternative à l'hospitalisation en chambre de RIV, compatible avec des conditions satisfaisantes de gestion des effluents. Les niveaux d'exposition induits, quantifiés avec l'outil CIDRRE à partir d'hypothèses majorantes et maintenus inférieurs à 1 mSv par an, ne présentent aucun risque connu pour la santé des travailleurs concernés.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt avec cet article.

Références

1. Arrêté du 23 juillet 2008 portant homologation de la Décision n° 2008-DC-0095 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 des 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
2. Guide technique de l'Autorité de Sûreté Nucléaire n°18 du 26 janvier 2012 « Elimination des effluents et des déchets contaminés par des radionucléides produits dans les installations autorisées au titre du code de la santé publique »
3. Arrêté du 7 septembre 1999 relatif aux modalités d'entreposage des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques
4. Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) Lutathera® (<https://www.ema.europa.eu>)
5. Dash A, Pillai AMR, Knapp FF Jr. Production of ¹⁷⁷Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. Nucl Med Mol Imaging 2015;49:85-107
6. Note interne de l'ASN CODEP-DIS-2014-032413 du 12 septembre 2014 sur la mise à jour des recommandations pour la délivrance des autorisations d'utilisation du Lutétium-177 par les services de Médecine nucléaire

7. Lettre-circulaire du 12 juin 2020 sur l'évolution des conditions d'autorisation des services de médecine nucléaire par l'ASN pour la détention et l'utilisation du Lutétium-177

8. Modèle numérique CIDRRE : Calcul d'Impact des Déversements Radioactifs dans les REseaux (<http://cidre.irsln.fr>)

9. Rapport du Groupe de Travail « Déversement dans les réseaux d'assainissement des effluents contenant des radionucléides provenant des services de Médecine nucléaire et des laboratoires de recherche », Mai 2019 (www.asn.fr)

10. Lettre-circulaire CODEP-DIS-2019-017150 du 27 mai 2019 sur le déversement de radionucléides artificiels dans un réseau d'assainissement collectif

Tableau 1

Valeurs médianes [extrêmes] des mesures effectuées sur les flacons vides après 3 mois de stockage : activité (A) résiduelle, débit de dose (DD) à leur contact et du rapport entre le DD et le seuil réglementaire de rejet (2 BdF)

Data for empty vials held for decay after three-month storage presented as median [range] values: residual activity (A), dose rate (DD) in contact with the vial, DD-to-twice the background (2 BdF) ratio

Tableau 2

Valeurs médianes [extrêmes] de l'activité résiduelle des flacons vides, de leur durée d'entreposage, du débit de dose (DD) au contact et du rapport entre le DD mesuré et le seuil réglementaire de rejet (2BdF) à la date des mesures le 11/12/2019,

Data for N empty vials measured on 2019/12/11 presented as median [range] values: residual activity (A), storage duration (months), dose rate (DD) in contact with the vial, DD-to-twice the background (2 BdF) ratio

Tableau 3

Valeurs médianes [extrêmes] des données relatives aux flacons fractionnés : activité initiale (A0), activité résiduelle (A1), durée d'entreposage, débit de dose (DD) au contact et rapport entre le DD mesuré et le seuil réglementaire de rejet (2BdF) à la date des mesures le 11/12/2019

Data for N fractionated vials measured on 2019/12/11 presented as median [range] values: initial activity (A0), storage duration (months), residual activity (A1), dose rate (DD) in contact with the vial, DD-to-twice the background (2 BdF) ratio

Tableau 4

Valeurs médianes [extrêmes] des données relatives aux déchets de soins (DASRI) : durée d'entreposage, débit de dose (DD) au contact et rapport entre le DD mesuré et le seuil réglementaire de rejet (2BdF) à la date des mesures le 11/12/2019

Data for N biomedical waste containers measured on 2019/12/11 presented as median [range] values: storage duration (months), dose rate (DD) in contact with the container, DD-to-twice the background (2 BdF) ratio

Tableau 5

Valeurs médianes [Extrêmes] de la fréquence de permutation des deux cuves d'entreposage des effluents rejetés dans les éviers chauds du service, du nombre de traitements (N) sur la période de remplissage, de l'activité volumique (AV) du Lu-177 mesurée à la fermeture d'une cuve, de l'incertitude sur la mesure (SD) et du délai de décroissance nécessaire pour atteindre le seuil de rejet 10 Bq.L^{-1} (jours)

Data for the dual tank delay system collecting liquid effluents from hot sinks presented as median [range] values: rotation schedule of the tanks (days), number of treatments (N) during tanks filling period, Lu-177 concentration (AV) measured when closed as full, uncertainty (SD), delay for decrease before clearance level 10 Bq.L^{-1} is reached (days)

Tableau 6

Valeurs médianes et [Extrêmes] des données relatives aux analyses effectuées sur les premières mictions de 15 patients : Activité volumique (AV) du Lu-177 excrété dans les 6 heures qui suivent la fin de la perfusion du MRP, incertitude sur la mesure, coefficient de

variation (%) et pourcentage de l'activité (A) administrée excrétée dans les 6 heures qui suivent l'administration du MRP

Data presented as median [range] values for analysis performed on urine samples collected for 6 hours after 15 patient injections: excreted Lu-177 activity concentration (AV), uncertainty (SD), coefficient of variation (CV), activity (A) excreted in 1 L -to-administered activity ratio (%)

Tableau 7

Activité Volumique (AV) moyenne du Lu-177 recherché à la sortie du système tampon sur 2 journées de travail d'environ 10 heures par an

Lu-177 average activity concentration (AV) measured at septic tanks outlet for 2 working days of approximately 10 hours every year

Tableau 8

Evaluation de l'Activité Volumique (AV) moyenne des radionucléides émetteurs gamma déversés dans le réseau d'assainissement en 2020

Assessment of the average activity concentration (AV) of gamma emitting radionuclides that was discharged into the public sewage system in 2020

Tableau 9

Evaluation de la fraction maximale de l'activité (A) annuelle administrée retrouvée dans les eaux usées (A max rejetée) pour un débit annuel d'eaux usées de 19216 m³

Assessment of the maximum percentage of the annual activity administered (A administrée) that can be contained (A max rejetée) in wastewater with an average volume of 19216 m³/year discharged

Tableau 10

Calcul de la dose efficace E reçue par les travailleurs du réseau d'assainissement du fait des rejets 2019 de notre établissement (Étude d'impact avec le modèle numérique CIDRRE, tous les chiffres sont arrondis au $\mu\text{Sv}/\text{an}$ supérieur)

Assessment of the potential effective dose E to workers at different steps of the wastewater treatment process due to discharge of liquid waste from our hospital into the public sewage system in 2019 (in sewers, at wastewater & sludge treatment steps, during transportation and land application of sludge). IRSN numerical model CIDRRE was used for calculations. All figures are rounded to the nearest $\mu\text{Sv}/\text{year}$.

Tableau 1

Flacons vides	A résiduelle (MBq)	DD au contact ($\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$)	Rapport DD / 2 BdF
Valeur médiane [extrêmes]	0,29 [0,20 – 0,36]	1,42 [1,15 - 1,78]	14,2 [11,5 – 17,8]

Tableau 2

Période de traitement	Janvier-Juin 2018	Juillet-Décembre 2018	Janvier-Juillet 2019
Nombre de flacons vides (N)	19	9	18
Durée d'entreposage (mois)	20,3 [17,3 – 23,4]	15,4 [12,4 – 17,1]	6,6 [4,5 – 11,4]
Activité résiduelle A (MBq)	0,12 [0,10 - 0,14]	0,14 [0,12 - 0,16]	0,16 [0,12 – 0,22]
Débit de dose (DD) au contact ($\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$)	0,15 [0,11 - 0,24]	0,30 [0,25 - 0,42]	0,77 [0,58 – 0,98]
Rapport DD / 2 BdF	1,5 [1,1 - 2,4]	3,0 [2,5 - 4,2]	7,7 [5,8 – 9,8]

Tableau 3

Période de traitement	Décembre 2017 - Novembre 2018	Janvier 2019 - Juillet 2019
Nombre de flacons fractionnés	10	9
Activité initiale A0 (GBq)	3,6 [1,8 – 4,2]	3,7 [1,8 – 7,3]
Durée d'entreposage (mois)	15 [12,6 – 24,1]	9,6 [6,6 – 11,4]
Activité résiduelle mesurée A1 (MBq)	1,3 [0,4 – 2,3]	2,8 [1,4 – 8,3]
Débit de dose (DD) au contact ($\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$)	7,3 [2,0– 14,2]	18,9 [8,1 – 53,0]
Rapport DD / 2 BdF	73 [26 - 142]	189 [81 - 530]

Tableau 4

Période de traitement	Novembre 2017 - Juin 2018	Juillet - Décembre 2018	Janvier - Juillet 2019
Nombre de boîtes de DASRI (N)	18	17	26
Durée d'entreposage (mois)	20,6 [18 – 25,3]	15,2 [12,4 – 17,5]	7,6 [4,5 – 11,4]
Débit de dose (DD) au contact ($\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$)	0,26 [0,13 – 0,49]	0,39 [0,15 – 1,85]	1,0 [0,3 – 2,8]
Rapport DD / 2 BdF	2,6 [1,3 – 4,9]	3,9 [1,3 – 18,5]	10,0 [2,7 – 28,3]

Tableau 5

Cuves évier chauds	Fréquence de permutation (jours)	Nombre de traitements N sur la période	AV Lu-177 Bq.L ⁻¹	Incertitude (SD) Bq.L ⁻¹	Délai de décroissance (jours)
Médiane [Extrêmes]	42 [28 - 93]	5 [3 - 9]	130 [15 - 480]	25 [5,5 - 80]	24 [9 - 61]

Tableau 6

Echantillons urinaires (n=15)	AV excrétée GBq.L ⁻¹	Incertitude (SD) GBq.L ⁻¹	Coefficient de variation CV %	A excrétée/A administrée %
Médiane [extrêmes]	2,6 [1,5 - 6,5]	0,49 [0,24 - 1,04]	16,7 [14,7 - 25,9]	37,0 [20,0 - 91,5]

Tableau 7

Collecteur du système tampon	Année 2018	Année 2019	Moyenne sur 2 ans
AV Lu-177 (Bq.L ⁻¹)	87045	101535	94300

Tableau 8

Radionucléides rejetés dans le réseau	F-18	Tc-99m	In-111	I-123	I-131	Lu-177
AV moyenne sur la période de mesures (Bq.L ⁻¹)	30	900	< 10	< 10	3370	3500

Tableau 9

Débit eaux usées 19216 m ³ / an	Radionucléides rejetés dans le réseau d'assainissement			
	F-18	Tc-99m	I-131	Lu-177
A administrée (GBq/an)	1167	3208	351	280
A max rejetée (GBq/an)	0,6	17,3	65	67
A rejetée / A administrée (%)	0,05	0,54	18,5	24

Tableau 10

Travailleurs concernés	Egoutier		Station d'épuration		Evacuation	Epannage
	Emergé	Immergé	File eaux	File boues	Boues	Boues
F-18 (1167)	225	274	1	1	0	0
Tc-99m (3208)	142	201	1	1	1	1
I-123 (56)	7	24	1	3	1	1
I-131 Hospitalisation (334)	23	28	1	70	50	90
I-131 Ambulatoire (17)	5	5	1	13	9	7
Lu-177 Ambulatoire (280)	8	27	1	102	67	60
Autres Rn	6	26	1	29	9	15
$E = \sum E_{Rn} \mu Sv/an$	416	585	1	218	137	174