



DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE



La production de radio-isotopes à usage médical sur le Réacteur Jules Horowitz

Ateliers de l'Association pour les Techniques et les Sciences de Radioprotection

1^{er} octobre 2021

Jean-Pierre COULON

- 10 Le Réacteur Jules Horowitz (RJH)**
- 10 Radio-isotopes: les besoins médicaux**
- 10 La production de radio-isotopes**
 - À fins diagnostiques
 - A fins thérapeutiques
- 10 Conclusions**

LE RÉACTEUR JULES HOROWITZ | RJH

RJH= source intense de neutrons



1 an de test

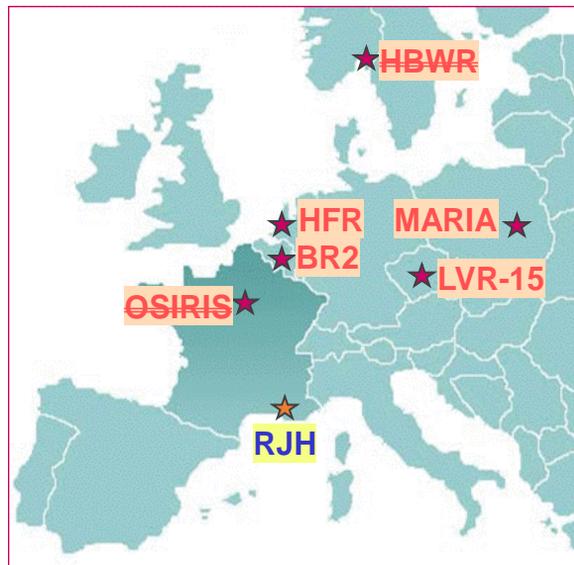


8 à 10 ans de
fonctionnement

**Accélérateur de
vieillessement**

“Material Testing Reactor” (MTR)

Pays	Réacteur	Puissance (MWth)	Age en 2021 (ans)
Rep. tchèque	LVR15	10	65
Norvège	HBWR	19	61 (arrêté en 2018)
Pays Bas	HFR	45	61
Belgique	BR2	100	61
Pologne	MARIA	30	45
France	OSIRIS	70	50 (arrêté fin 15)
France	RJH	100	En cours



- Réacteurs actuels vieillissants
- Performant (100 MWth, flux de neutrons important)
- Plus flexible (20 expériences simultanées, conditions variables)
- Assurer la production en continu de radioéléments
- Respect des normes actuelles de sûreté

R&D en soutien de l'industrie nucléaire

- Contribution à la maîtrise de la compétitivité et de la durée de vie des centrales actuelles
- Support aux innovations et à la sûreté associée pour les futurs réacteurs (III^e et IV^e génération)
- Démonstration du bon comportement des matériaux et combustibles en situation incidentelle ou accidentelle

Education

- Formation des nouvelles générations

Production de radioéléments

- Production de ⁹⁹Mo (25 à 50% des besoins européens)
=> 2 à 4 millions de patients/an
- Production de radio-isotopes à usage thérapeutique
- Augmentation de la production de radio-isotopes en fonction des opportunités industrielles

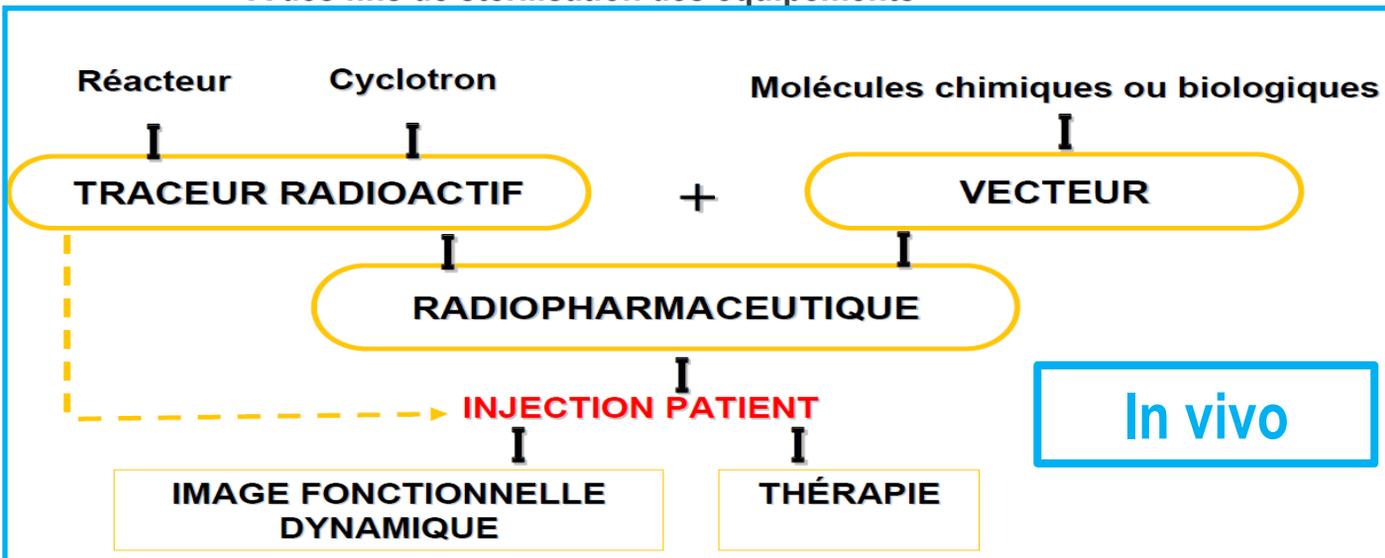


Jules Horowitz (1921 - 1995) : Grand contributeur de la physique nucléaire française (et internationale) à travers ses activités au sein du CEA. Il fut, en 1970, le créateur et le premier directeur de l'Institut de Recherche Fondamentale du CEA.



RADIO-ISOTOPES : LES BESOINS MÉDICAUX

- **In vivo** : « médicaments radio pharmaceutiques »
 - à des fins diagnostiques
 - à des fins thérapeutiques (y compris soins palliatifs)
- **In vitro** : à des fins de dosages radio-immunologiques
- **Irradiation** : « sources scellées »
 - A des fins thérapeutiques
 - A des fins de stérilisation des équipements

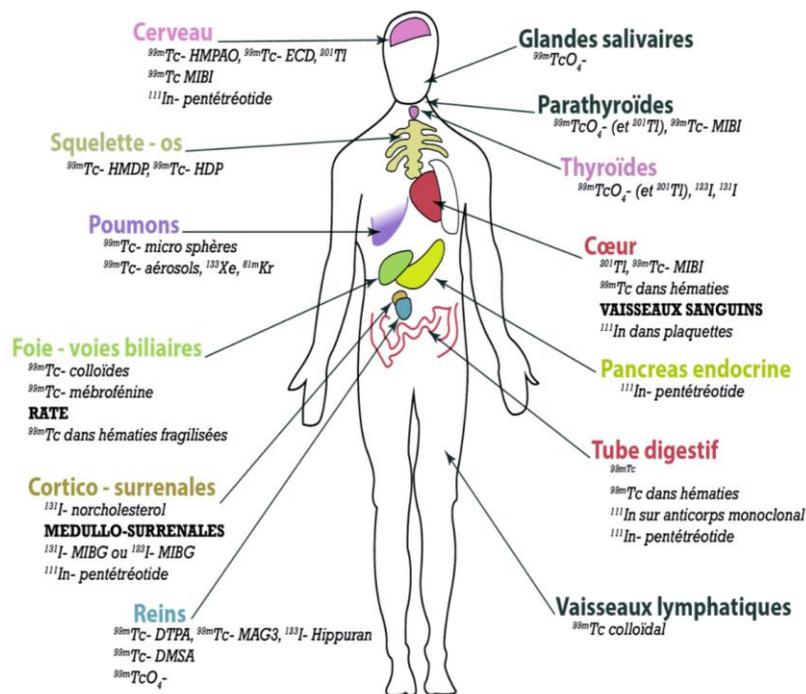


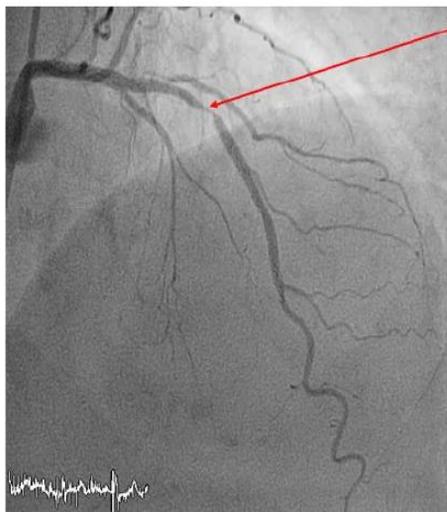
Technétium 99m:

Marqueur essentiel en scintigraphie (imagerie fonctionnelle)

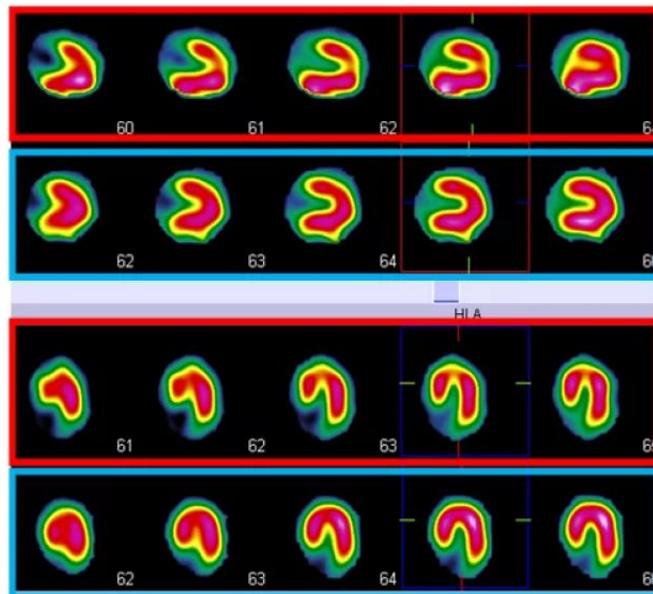
Représente 70% des diagnostics de médecine nucléaire, soit environ 40 millions de protocoles/an dans le monde

- Chimie favorable à l'obtention de médicaments radio pharmaceutiques
- Gamma mono-énergie (140 KeV) particulièrement adaptée aux gamma caméras (22000 caméras dans le monde)
- Période courte (6h),
- Reste peu onéreux





Sténose serrée de l'artère
coronaire gauche
(interventriculaire antérieure)

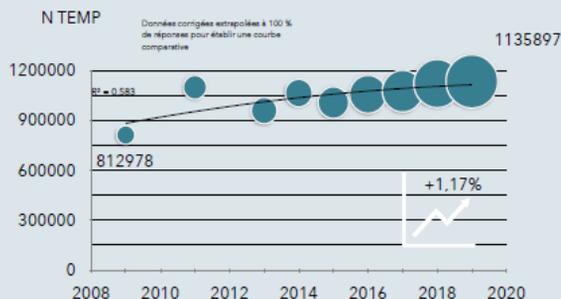


Scintigraphie cardiaque d'effort correspondant au patient ci-dessus (images encadrées en rouge) et de repos (images encadrées en bleu) dans 2 incidences différentes : on observe un défaut de perfusion (en rose-orangé) à l'effort, alors qu'au repos la redistribution est normale. Ceci confirme donc une ischémie myocardique d'effort dans le myocarde antéro-apicale témoin de la répercussion de la sténose de l'artère InterVentriculaire Antérieure.

Source SFMN

> 1,6 millions de patients diagnostiqués par an

TEMP activité nationale 2019



1135897 EXAMENS NON TEP

MAINTIEN DE L'ACTIVITÉ NOTAMMENT CARDIAQUE ET OSSEUSE

TEP activité nationale



CROISSANCE LENTE DE L'ACTIVITÉ TEMP DEPUIS LE DÉBUT DES ENQUÊTES EN 2009



554284 EXAMENS TEP

POUR LA PREMIÈRE FOIS, PLUS D'UN DEMI MILLION D'EXAMENS TEP EN UNE ANNÉE

^{99m}Tc pour la TEP

CROISSANCE CONSTANTE DE L'ACTIVITÉ TEP DEPUIS LE DÉBUT DES ENQUÊTES EN 2009 (10 ANS)

Medical isotopes: use in the EU



N° 180

*Medical Radiation Exposure
of the European Population*

Total number of NM procedures
in the EU: about **eight million /**
year

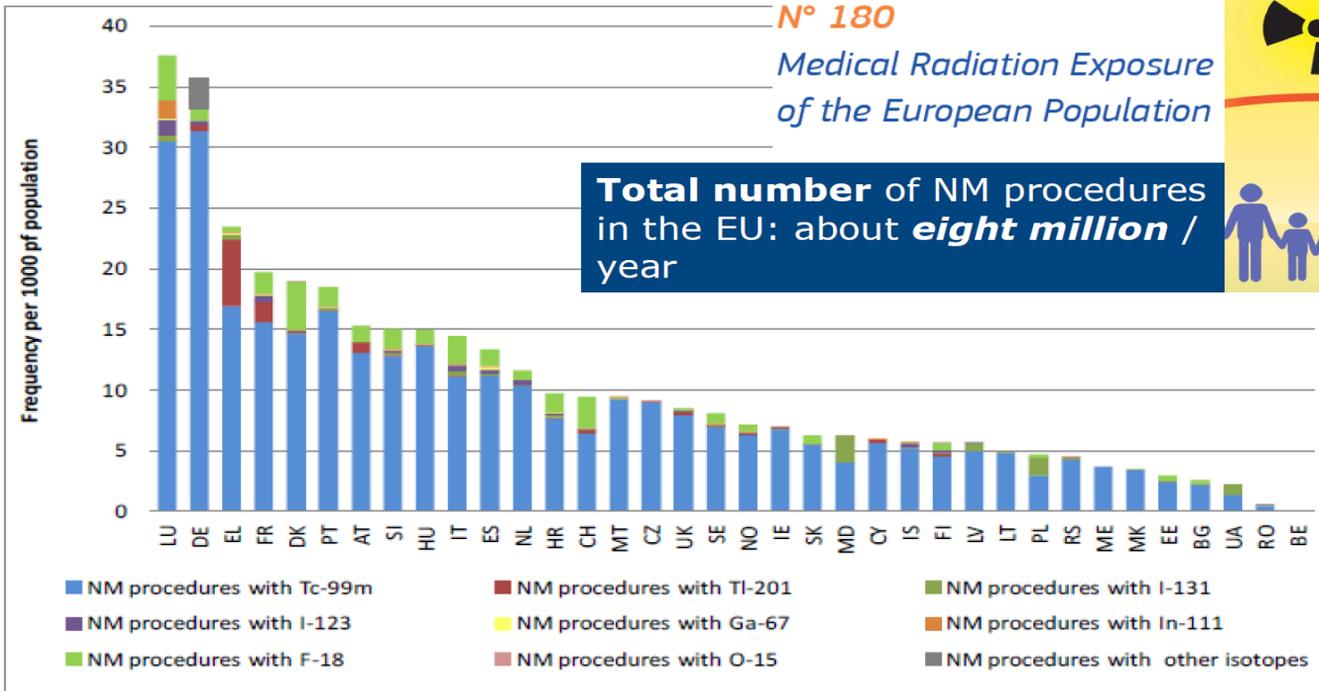
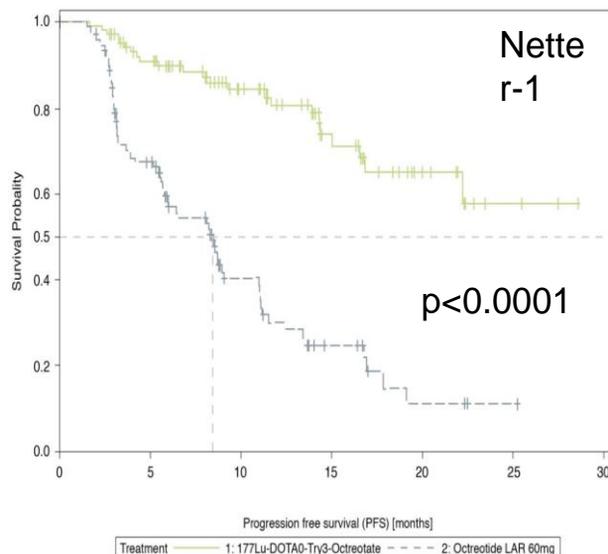
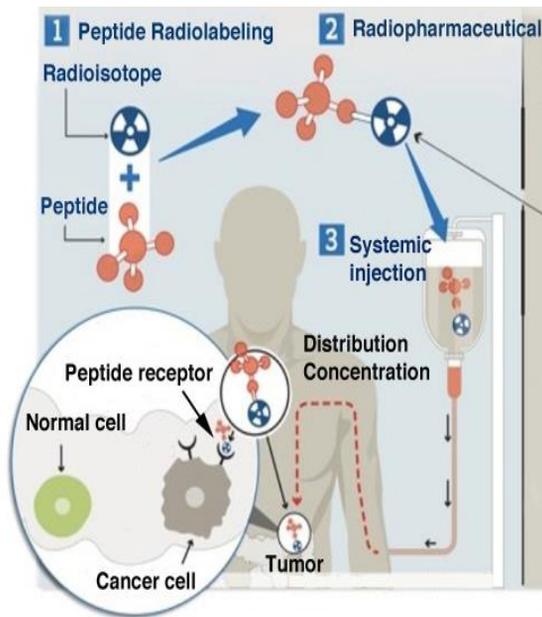


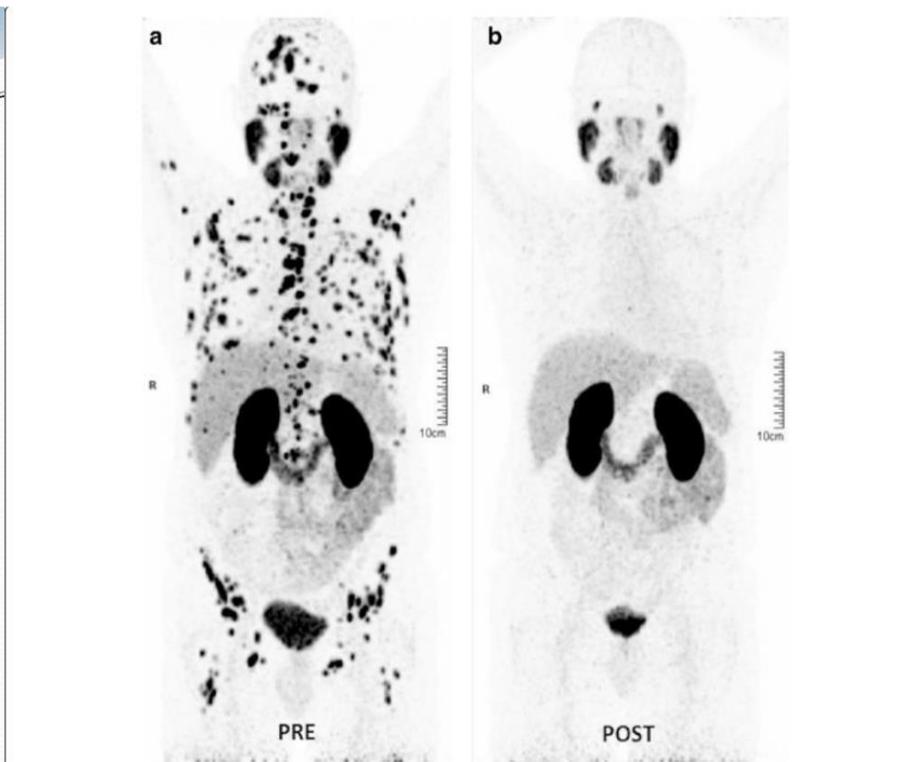
Figure 5.16. Annual frequencies of NM examinations per 1000 of population, according to the isotope used (BE: No data available).

Thérapie = isotopes émetteurs β (I131, Lu177...) ou α



Radiothérapie Interne Vectorisée

J-Ph VUILLEZ dans l'édito SFMN avril 2017 : « l'explosion de la thérapie »



Theranostic in oncology with PSMA. ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy in a 67-year-old man with metastatic castration-resistant prostate cancer. a Pretherapy. PET image evidenced a diffuse metastatic involvement. PSA value 50 ng/ml. b 4 months following the treatment with ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy (8000 MBq), PET showed a complete metabolic response. PSA value 0 ng/ml

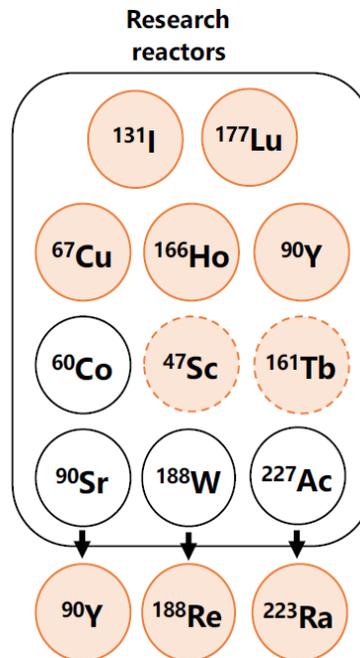
LA PRODUCTION DE RADIO-ISOTOPES

À fin diagnostique :

- $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$,
- ^{125}I ,
- ^{131}I ,
- ^{133}Xe .

À fin thérapeutique :

Fission or
neutron
activation
routes



- ^{11}C
- ^{13}N ,
- ^{15}O ,
- ^{18}F ,
- ^{51}Cr ,
- ^{64}Cu ,
- $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$,
- $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$,
- ^{111}In ,
- ^{123}I ,
- ^{201}Tl ,
- ^{211}At .

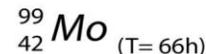
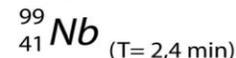


LA PRODUCTION DE MOLYBDÈNE 99/TECHNÉTIUM 99m

- MOLybdène de Fission: MOLFI.
- Section efficace de fission de l'uranium 235 élevée.
- 6 % des fissions de l'uranium 235 produisent du ^{99}Mo et donc du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (0,87).

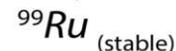
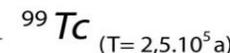


(T= 33s)



0,87

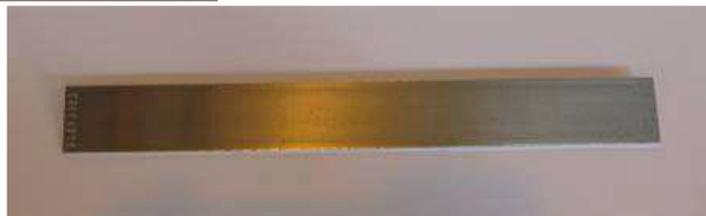
0,13

 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 

Reaction	Cross section 10^{-24} cm^2 (=barn)
$n + ^{235}\text{U} \rightarrow ^{99}\text{Mo} + \text{xx} + 2n$	$(586 \times 6\% =) 35$
$n + ^{98}\text{Mo} \rightarrow ^{99}\text{Mo}$	0.14
$\gamma + ^{238}\text{U} \rightarrow ^{99}\text{Mo} + \text{xx} + 2n$	$0.16 \times 6\%$
$\gamma + ^{100}\text{Mo} \rightarrow ^{99}\text{Mo} + n$	0.16
$p + ^{100}\text{Mo} \rightarrow ^{99}\text{Mo} + p + n$	0.15
$p + ^{100}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc} + 2n$	0.20

- cible contenant de l'uranium avec gaine aluminium
- cible tubulaire - cible plate

**une cible permet de diagnostiquer
plusieurs milliers de patients.**



BATIMENT DES ANNEXES NUCLEAIRES

Cellules chaudes

Piscines d'entreposage

Sas camion

BATIMENT REACTEUR

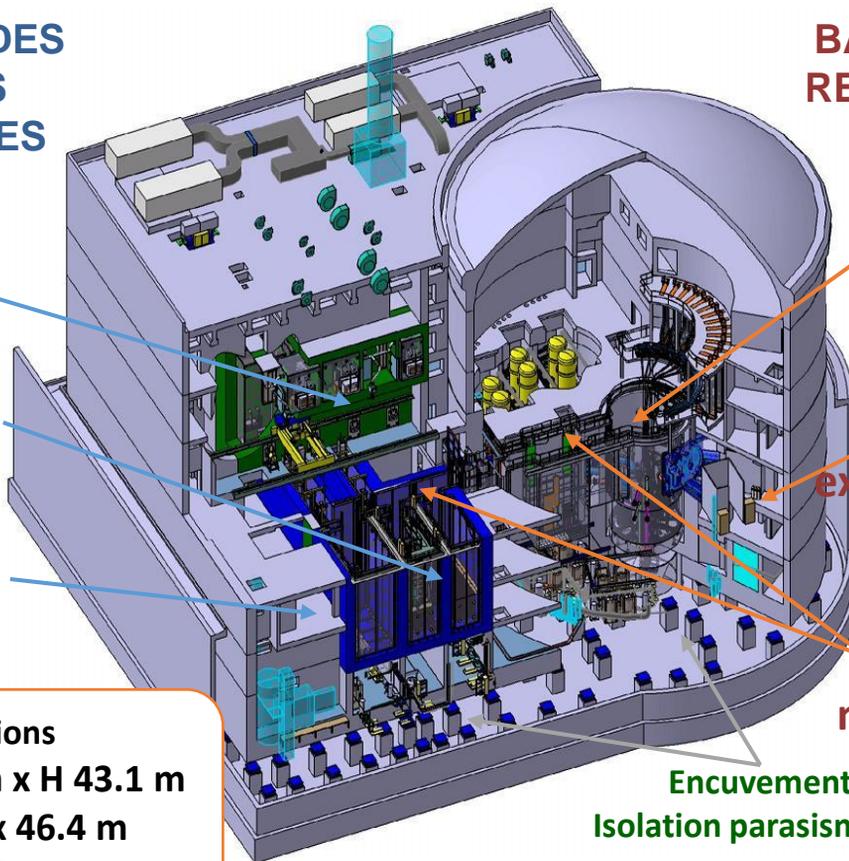
Piscine réacteur

Casemates expérimentales

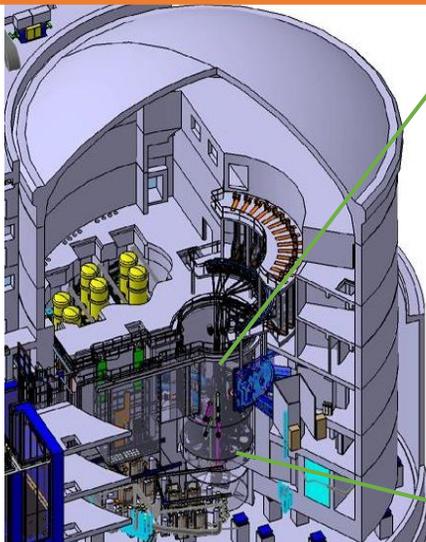
Bloc eau monolithique

Encuvement
Isolation parasismique

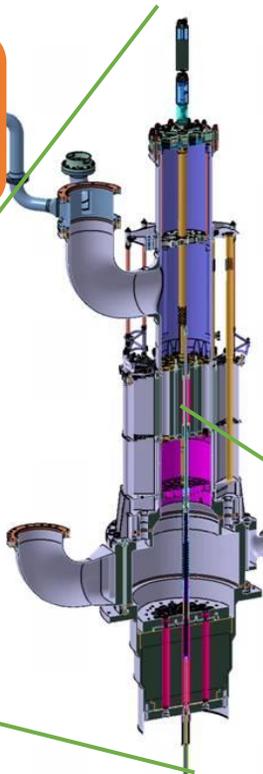
Dimensions
 BUR : Φ 36.6 m x H 43.1 m
 BUA : 50.3 x 46.4 m
 H : 34.8 m



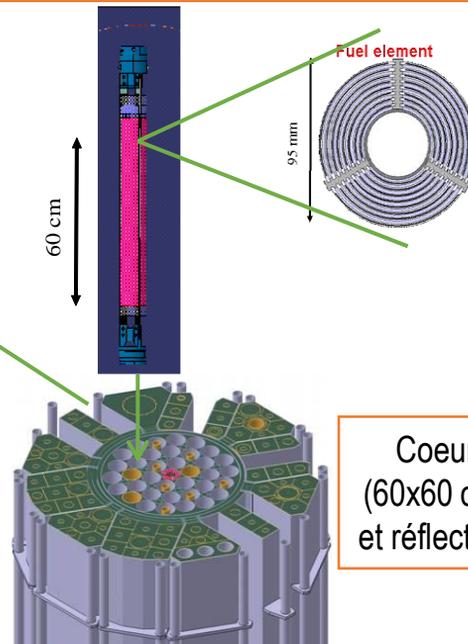
Durée de cycle : 25 jours
Puissance : de 70 à 100 MWth



Dimensions piscine :
H 14 m x Φ 7 m

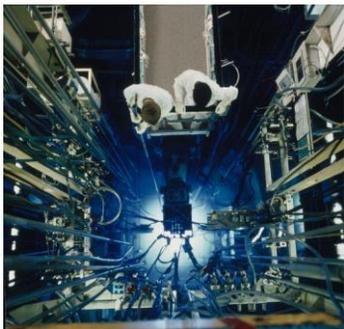


Combustible prévu : UMo-Al
Démarrage avec U_3Si_2 -Al



Coeur
(60x60 cm)
et réflecteur

Réacteurs Nucléaires 150 h à 200h en irradiation



10 h pour la sortie des
cibles

4 h de chargement

4 h à 15 h de transport

Extraction du ^{99}Mo



12 h extraction du ^{99}Mo

12 h de transport vers les
producteurs de générateurs
de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

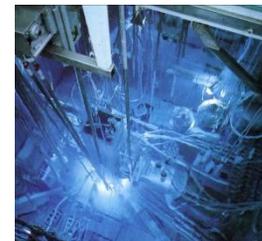
Production de générateur de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.



24 h pour la production des
générateurs de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et
transport vers les hôpitaux.

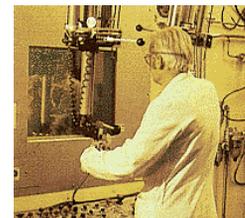
■ Les réacteurs et les exploitants:

- ~~OSIRIS (Saclay)~~ **RJH (Cadarache)** CEA
- HFR (Petten) NRG
- BR2 (Mol) SCK•CEN
- MARIA (Otrock) POLATOM
- LVR15 (Rez) NRI



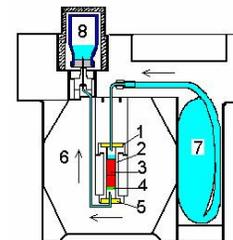
■ Les industriels extracteurs de ^{99}Mo

- Institut des Radioéléments (IRE) à Fleurus (*Belgique*)
- Mallinckrodt -> **Curium** à Petten (*Pays-Bas*)



■ Les fabricants de générateurs ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$

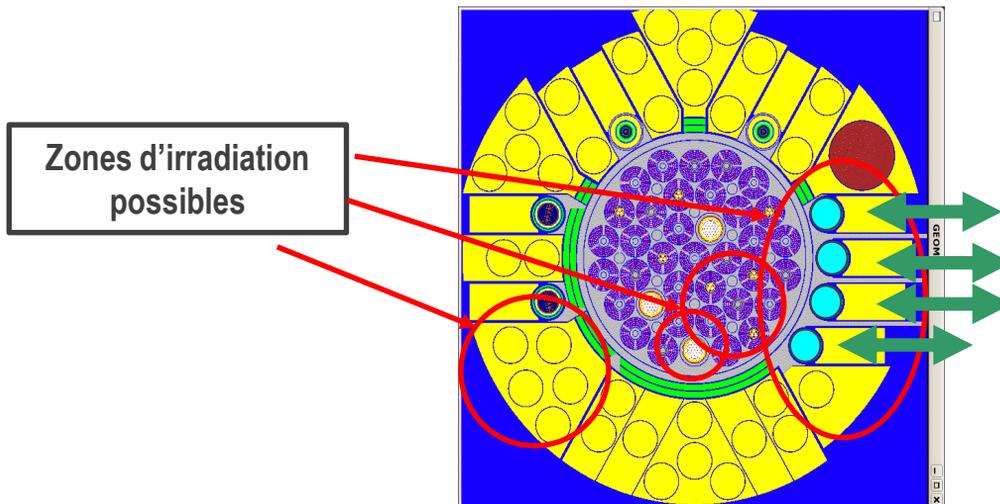
- IBA Molecular -> **Curium** (*Saclay*)
- Mallinckrodt -> **Curium** (*Pays Bas, USA*)
- GE Healthcare (*G.-B.*) -> **Curium**
- Lantheus (*USA*)



■ NM Europe : coordination des plannings

LA PRODUCTION DES AUTRES RADIO-ISOTOPES

- Produits de fission comme ^{133}Xe et ^{131}I : = ^{99}Mo ;
- Autres radio-isotopes (activation neutronique) :
 - ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{103}Pd , ^{153}Sm , ^{161}Tb , ^{166}Ho , ^{169}Er , ^{177}Lu , ^{186}Re , $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, ^{192}Ir , ^{223}Ra , ^{225}Ac ...
 - Pas de dégagement de puissance

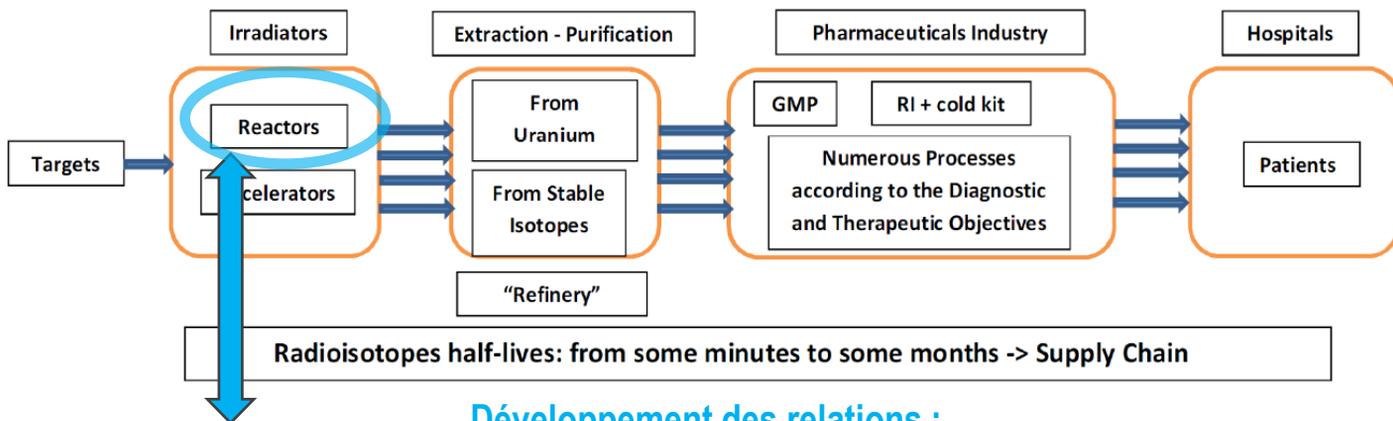


**Ampoule
de quartz
insérée dans un tube en
Aluminium**



**Irradiation de micro-
sphères**

Radiopharmaceuticals Supply Chain



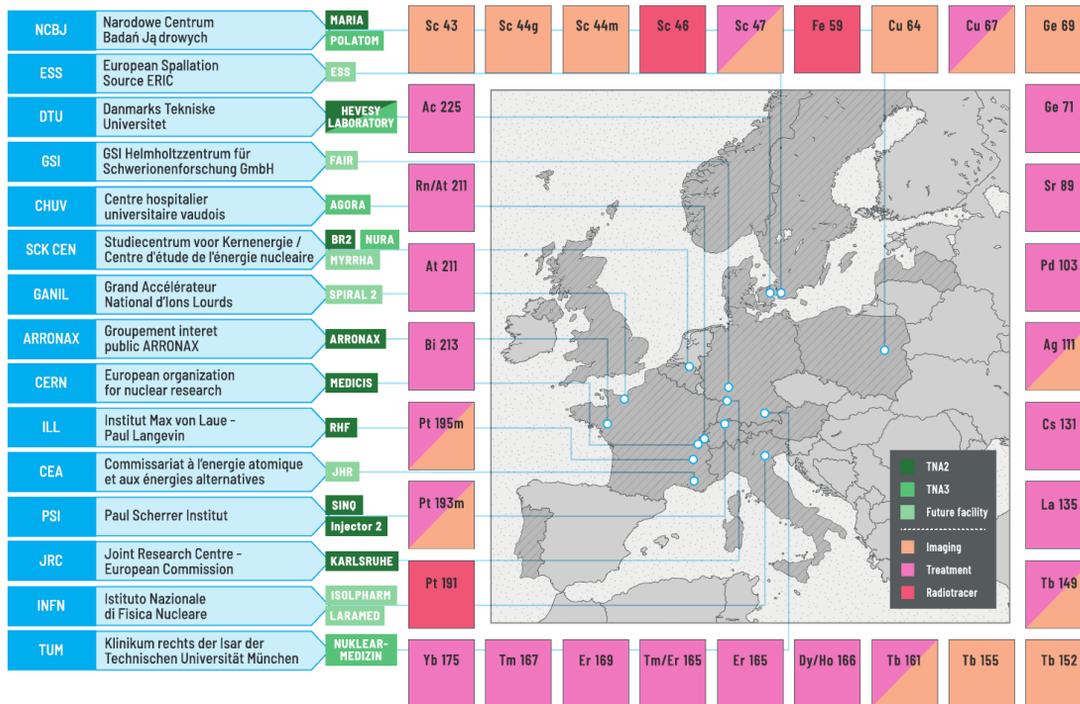
Développement des relations :

- En aval du RJH : les clients, les laboratoires pharmaceutiques, les médecins et les patients
- En amont du RJH: fabricant des cibles

=> Etre partie prenante des filières de productions de médicaments radiopharmaceutiques actuelle et futures



The European medical isotope programme: Production of high purity isotopes by mass separation Infraia-02-2020: integrating for Starting Communities



CONCLUSION

- **Expérience du CEA dans la chaîne de production des radio-isotopes à usage médical.**
- **Avec la construction du RJH, le CEA s'engage à rester durablement un acteur majeur du réseau européen de production de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et des autres radio-isotopes, et en particulier ceux à des fins thérapeutiques.**
- **Le RJH contribuera au marché mondial au plus tôt après sa divergence, et pour 5 décennies (des millions de patients tous les ans).**
- **Dans ce cadre, le CEA Cadarache développe ses relations avec les acteurs du médical (médecins, laboratoires pharmaceutiques, réacteurs, universités).**

