

Commission d'Enquête : Béatrice MOTTET, François PROJETTI, Jean Pierre ROBERT.

Limoges, le 12/02/2024,

Objet : Enquête publique unique nécessaire dans le cadre du projet de Plateforme de Production ORANO MED BESSINES-sur-GARTEMPE – Note de contexte

ANNEXE 9 au RAPPORT D'ENQUETE PUBLIQUE.

Présentation du dossier

La société ORANO MED, maître d'ouvrage, dont le siège social se situe 125 avenue de Paris – 92320 CHATILLON – exploite, depuis 2013, le laboratoire Maurice Tubiana (LMT) qui assure la production de radionucléides sur la commune de Bessines-sur-Gartempe au sein du site industriel de Bessines-sur-Gartempe d'ORANO. Ces radionucléides permettent la production de Plomb-212 qui est utilisé actuellement pour des évaluations cliniques de traitement de certains cancers par radio-immunothérapie alpha.

Dans la perspective d'une utilisation clinique de ces traitements dans le monde, ORANO MED souhaite déployer une chaîne de production industrielle de radiopharmaceutiques à base de plomb 212. Cette installation est dénommée ATEF pour Advanced Thorium Extraction Facility et sera localisée au nord du site industriel de Bessines.

Le dossier a été déposé le 8 mars 2023, complété le 18 septembre 2023, par ORANO MED, pour le projet dénommé « Plateforme de Production ORANO MED Bessines » en vue de la construction d'une nouvelle installation classée protection de l'environnement dénommée ATEF (Advanced Thorium Extraction Facility) et l'évolution de l'installation existante LMT (Laboratoire Maurice Tubiana).

Le projet de construction de l'installation ATEF (Advanced Thorium Extraction Facility) et l'installation LMT (Laboratoire Maurice Tubiana) relèvent des rubriques n° 1716-1 et 2797-1 de la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) et sous la rubrique 3.3.1.0 et 2.1.5.0 de la nomenclature Loi sur l'Eau (IOTA), sous le régime de l'autorisation. Le rapport de l'inspection des installations classées date du 10 janvier 2024.

Un avis a été rendu par Mission Régionale d'Autorité Environnementale le 1^{er} décembre 2023 sur le projet ATEF d'ORANO MED. L'étude d'impact du projet industriel apporte les éléments attendus sur ce type de projet, portant notamment sur la présence d'habitats naturels et d'espèces protégées associées, de zones humides, des voisinages habités et travaillés à proximité.

Une procédure de déclaration de projet est menée en parallèle afin de rendre compatible le PLU de la commune de Bessines-sur-Gartempe avec le projet d'intérêt général que représente le développement de l'entreprise Orano Med et du projet ATEF (rapport de l'inspection des installations classées). Le périmètre concerné devrait être modifié en zone Ux.

Un dossier d'enquête publique a été présenté par Madame la maire de Bessines-sur-Gartempe sur la mise en compatibilité du PLU de Bessines-sur-Gartempe avec le projet ATEF (Advanced Thorium Extraction Facility) d'ORANO MED.

La société ORANO

ORANO est une entreprise française détenue par l'État français spécialisée dans les combustibles nucléaires et issue du démantèlement en 2018 de la multinationale française AREVA, restée pendant deux décennies leader mondial du secteur de l'énergie nucléaire et ébranlée par plusieurs affaires politico-financières.

En 2016, la société *New Areva* est créée pour regrouper les activités relatives au combustible nucléaire : extraction de l'uranium à la mine, concentration, raffinage, conversion et enrichissement de l'uranium, fabrication d'assemblages de combustibles nucléaires, transport des combustibles nucléaires, traitement des combustibles nucléaires usés, démantèlement nucléaire et gestion des déchets radioactifs.

Le 23 janvier 2018, la restructuration d'AREVA est achevée. *New Areva* prend le nom d'ORANO qui ne gardera le contrôle que sur les activités de production et de recyclage du combustible nucléaire.

Le recentrage sur le cycle de l'uranium entraîne une réduction du périmètre d'ORANO par rapport à celui de l'ex-AREVA. Le chiffre d'affaires est divisé par deux et s'établit à deux milliards d'euros en 2018. Depuis, l'entreprise poursuit une dynamique favorable. Le chiffre d'affaires progresse à 4,237 milliards d'euros en 2022. L'effectif du nouvel ensemble est d'environ 16 500 salariés. Le siège social de la société a quitté La Défense pour s'installer à Chatillon.

Depuis 2018, ORANO, recentré sur la valorisation des matières nucléaires et la gestion des déchets, est divisé en quatre familles de métiers :

1. Mines
 - ORANO Mining, spécialisée dans les activités minières (extraction de l'uranium : elle fournit des concentrés d'uranium pour l'industrie nucléaire) ;
2. Amont
 - ORANO Chimie-Enrichissement, spécialisée dans les activités de chimie et d'enrichissement d'uranium ;
3. Aval
 - ORANO Recyclage, spécialisée dans les activités de traitement et de recyclage des combustibles usés ;

- ORANO Nuclear Packages and Services, dans les solutions de logistique nucléaire (transport, entreposage et gestion de la matière) ;
 - ORANO Démantèlement, spécialisée dans le démantèlement d'installations nucléaires ;
4. Autres activités
- ORANO Projets ;
 - ORANO Med, spécialisé dans la médecine nucléaire.

La société ORANO MED

ORANO MED est une filiale d'ORANO spécialisée en médecine nucléaire implantée en France et aux États-Unis. Au sein de ses laboratoires à Bessines-sur-Gartempe (Haute-Vienne) et à Plano (Texas – USA), l'entité développe de nouvelles thérapies liées à l'utilisation d'éléments radioactifs pour détruire les cellules cancéreuses.

Société commerciale au capital de 17 055 000 euros, ORANO MED a été créée en 2002 sous l'identifiant national 444561625.

Elle est dirigée par Guillaume DUREAU, Président du Conseil d'Administration, Julien DODET Président, et Bruno CHAPELIERE Directeur Général.

Selon le dernier bilan publié le 31/12/2022, ORANO MED a réalisé un chiffre d'affaires de 7 420 000 euros.

Le siège d'ORANO MED est situé à Chatillon (125 Avenue de Paris).

Elle comporte trois établissements :

- Le Laboratoire Maurice Tubiana (LMT) dédié à la production du Plomb-212 de haute pureté nécessaire aux essais précliniques et cliniques de nouveaux traitements contre le cancer, associé à un centre de R&D.
- L'ARCoLab est une plateforme de recherche avancée née d'un partenariat stratégique conclu entre ORANO MED et ROCHE. Situé à Razès (Haute-Vienne), ce laboratoire commun, est entièrement dédié travaille au développement de nouveaux traitements contre le cancer en utilisant la radio-immunothérapie alpha (RIT) ou alphathérapie au Plomb-212. Les experts de ROCHE et d'ORANO MED mènent ensemble des études précliniques sur l'efficacité de l'alphathérapie au Plomb-212.
- Le laboratoire DDPU (Unité de Distribution Domestique et de Purification), situé à Plano au Texas, est entièrement dédié à la production de Plomb-212 pour l'Amérique du Nord et au développement R&D de traitement contre le cancer.

Le site est également le siège d'ORANO MED aux Etats-Unis. Il héberge les laboratoires et les bureaux de sa filiale Macrocyclics.

ORANO MED a multiplié par 5 ses capacités de fabrication de Plomb-212 à partir du nitrate de thorium issu des activités minières d'ORANO et a doublé la surface de son Laboratoire Maurice Tubiana à Bessines-sur-Gartempe. Ce jalon concrétise l'engagement d'ORANO MED à produire des radioisotopes en quantité suffisante et à un niveau de pureté conforme aux standards pharmaceutiques, pour permettre le développement et la commercialisation de traitements contre le cancer.

L'ambition d'ORANO MED est de développer un portefeuille solide de traitements contre le cancer associant les propriétés du Plomb-212 à des molécules de ciblage. Pour cela, une

douzaine de développements sont en cours, en propre ou en partenariat avec d'autres sociétés de biotechnologies ou pharmaceutiques en France et à l'international.

Le Plomb isotope 212

Le Plomb-212 est un isotope radioactif (ou radio-isotope) d'une grande rareté, issu du Thorium-232 qui est un radionucléide (contraction de *radioactivité* et de *nucléide*). Un radionucléide est un atome (élément) avec un noyau instable. Le noyau de l'atome possède un excès d'énergie qui est libéré par différents types de désintégration radioactive en émettant un rayonnement. Les radio-isotopes sont obtenus en irradiant des noyaux avec des neutrons dans un réacteur de recherche (ou un réacteur nucléaire), ou avec des protons dans un accélérateur de particules ou cyclotron.

L'expertise d'ORANO dans les technologies nucléaires de pointe a permis de développer un procédé unique permettant l'extraction et la purification du Plomb-212. Ce métal rare fait l'objet de nombreuses recherches et apparaît dans plusieurs traitements ciblés prometteurs contre le cancer, appelés alphathérapie ciblée (radiothérapie mettant en œuvre des rayonnements ionisants).

L'alphathérapie (ou radioimmunothérapie) ciblée est une technologie novatrice qui allie le Plomb-212 à diverses molécules biologiques (peptides, anticorps) qui visent les cellules cancéreuses en s'attachant à leurs récepteurs et antigènes. L'alphathérapie ciblée permet ainsi de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses de façon sélective, en limitant l'impact sur les cellules saines environnantes. Cette approche thérapeutique nourrit l'espoir de la communauté médicale internationale d'évoluer vers des traitements moins toxiques et plus efficaces pour les patients ayant des solutions thérapeutiques limitées.

L'utilisation du Plomb-212, en radioimmunothérapie

Lorsqu'une tumeur cancéreuse est détectée dans l'organisme il y a plusieurs stratégies pour l'éliminer : la chirurgie d'abord mais souvent associée à deux autres traitements, la chimiothérapie et la radiothérapie. Car même si l'essentiel de la tumeur a été retiré, l'amas de cellules cancéreuses peut être éliminé par la prise de médicaments qui réduisent ou stoppent la division cellulaire, c'est la chimiothérapie, ou bien localement par irradiation des cellules à l'aide de rayonnements énergétiques fournis par des isotopes radioactifs, c'est la radiothérapie.

Les inconvénients de ces méthodes sont connus. Les molécules toxiques utilisées en chimiothérapie atteignent non seulement les cellules cancéreuses mais également toutes les cellules du corps d'où des effets secondaires. Les rayonnements issus des sources radioactives sont soit des électrons (rayons β) ou des rayons X ou des rayons γ qui provoquent des lésions sur les brins d'ADN dans les noyaux des cellules cancéreuses plus ou moins bien ciblées.

Les traitements peuvent être externes mais pour ne pas irradier la peau du patient on peut injecter un produit radioactif qui va attaquer les cellules cancéreuses, par exemple l'iode 131 pour la thyroïde, ou le phosphore 32 en cas de leucémie.

La particularité du traitement qui fait appel au Plomb-212 vient du fait que le rayonnement énergétique est apporté par des particules α constituées de 2 protons et de 2 neutrons, bien plus grosses que les électrons et bien plus énergétiques mais que leur propagation se limite à quelques centaines de microns dans le corps.

	Particules β	Particules α
composition	électrons	2 neutrons + 2 protons
énergie	0,1 KeV. μm^{-1}	100 KeV. μm^{-1}
parcours dans le corps	Quelques mm	quelques microns

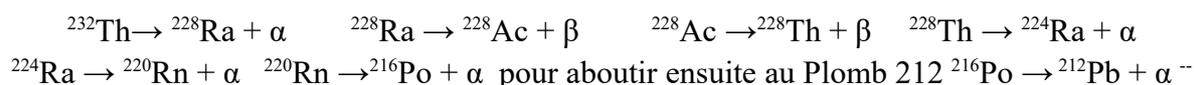
Tableau comparatif des rayonnements

On voit alors vite les avantages des particules α très ionisantes. Elles peuvent plus facilement dégrader l'ADN d'une cellule cancéreuse, et comme leur distance de propagation est mille fois plus petite que celle des électrons, la zone irradiée est comparable à la taille de la cellule que l'on veut ioniser sans que les cellules saines à côté ne soient touchées.

Les émetteurs de particules α semblent donc idéales pour le traitement de certains cancers à condition d'en trouver suffisamment de sources et de pouvoir les guider jusqu'aux cellules cancéreuses.

C'est ici qu'intervient la découverte d'un chercheur d'AREVA (maintenant ORANO) qui cherchait à valoriser des tonnes de minerai de thorium qui leur restaient après extraction de l'uranium. L'idée de l'alphathérapie a ainsi germé dans les années 2006 et elle s'est précisée en 2012 et 2014 par des partenariats en oncologie avec des laboratoires pharmaceutiques européen et américain de la filiale ORANO MED en charge du développement industriel.

La chaîne de désintégration du thorium est un peu complexe et conduit à de nombreux intermédiaires (voir schéma en annexe) :



Cet isotope est assez bien placé pour une utilisation radiopharmaceutique puisqu'il a une demi-vie de 11 h et se désintègre au bout d'une semaine donnant d'abord le Bismuth-212 et enfin le Plomb-208 en libérant des particules α .

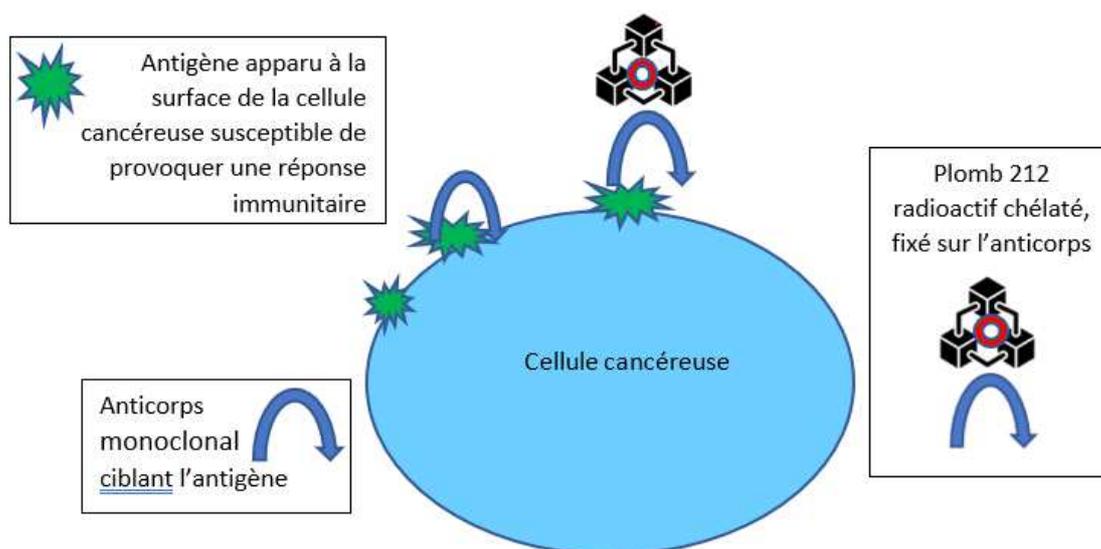
Il faut ensuite guider ce « radio-émetteur » vers les cellules cancéreuses. Or celles-ci génèrent à leur surface des antigènes contre lesquels il faut apporter des anticorps capables de les reconnaître.

Le Plomb-212 est donc couplé à un ligand (molécule capable de se lier à une macromolécule, un enzyme, une protéine ou un acide nucléique) qui sert de vecteur, et à un anticorps monoclonal, afin de cibler les cellules cancéreuses grâce à leurs propres antigènes pour les détruire en utilisant l'énergie d'un descendant radioactif du ^{212}Pb , le bismuth 212 (^{212}Bi), sous forme de rayons alpha.

La première phase a donc consisté à trouver un ligand du ^{212}Pb qui puisse le chélater (le fixer) pour éviter tout relargage du plomb dans le corps. Le ligand qui a été choisi est le TCMC (TCMC pour *2-(4-isothiocyanatobenzyl)-1,4,7,10-tetraaza-1,4,7,10-tetra-(2-carbamoylmethyl)cyclododecane*) qui chélate le plomb grâce à ses fonctions amides.

Il a, de plus, la propriété de se coupler assez facilement avec des anticorps monoclonaux spécialisés qui vont reconnaître les antigènes produits uniquement à la surface des cellules cancéreuses. Une fois les anticorps synthétisés, on greffe à leur surface le complexe (TCMC- ^{212}Pb) et le vecteur ainsi formé va voyager dans le corps jusqu'à reconnaître les cellules cancéreuses, et celles-là seulement, et les éliminer par le rayonnement α en préservant les cellules saines.

Schématisation de l'interaction antigène/anticorps dans une immunothérapie avec rayonnement α produit par le ^{212}Pb



© DR

L'immunothérapie est un traitement qui consiste à utiliser des médicaments ou d'autres substances pour s'attaquer à des molécules particulières (habituellement des protéines) qui

sont responsables de la croissance des cellules cancéreuses, tout en limitant les dommages causés aux cellules normales.

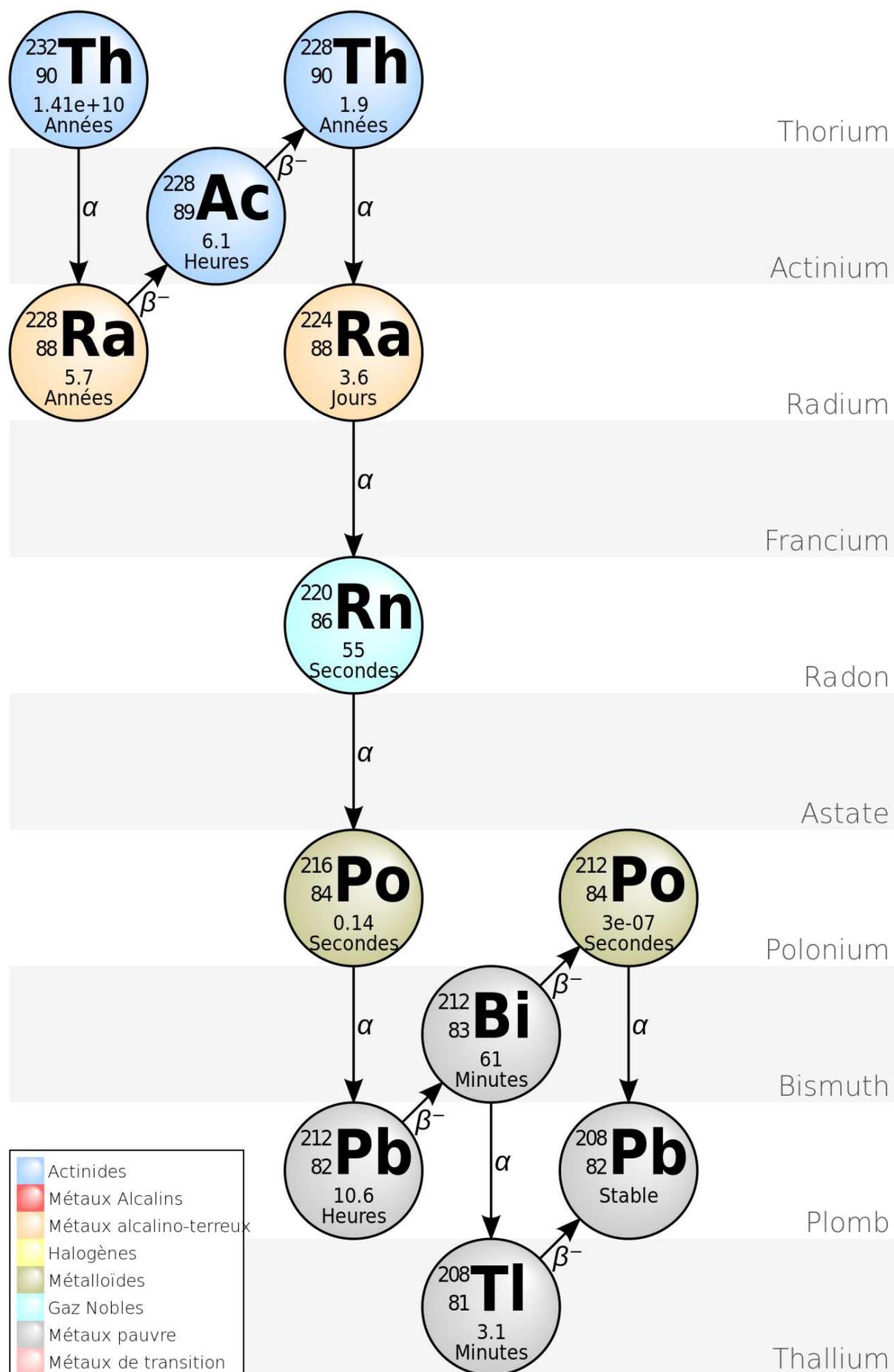
L'utilisation du Plomb-212, en radioimmunothérapie, dans le traitement des cancers, semble donc apporter différents avantages aux techniques déjà existantes : précision, efficacité, production économiquement viable... Les séparations et extractions sont complexes et un fût de 350 kg de Thorium-232 ne donne in fine que quelques dizaines de milligrammes de Plomb-212.

Cette technique repose donc sur l'utilisation d'anticorps capables de reconnaître les cellules tumorales et de se lier à un agent radioactif destiné à irradier ces dernières. Les recherches sont à un stade avancé puisque la méthode a fait l'objet de tests cliniques aux Etats-Unis. Ces tests sont menés en collaboration avec ORANO MED.

ORANO MED investit en France plus de 100 M€ en Haute-Vienne pour une plateforme industrielle dénommée ATEF (Advanced Thorium Extraction Facility) avec salle blanche répondant aux règlements de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) pour obtenir la qualification d'Établissement Pharmaceutique.

L'ambition est de mettre sur le marché des traitements dès 2025. Les capacités de production pour plusieurs milliers de radiomédicaments sont prévues et même s'il n'y a que quelques dizaines de milligrammes de ^{212}Pb par fût traité, ORANO MED dispose de plusieurs milliers de fûts de thorium à valoriser où d'ailleurs la chaîne des isotopes se reconstitue par radioactivité et désintégration naturelle.

Chaîne de désintégration du thorium :



La Commission d'Enquête :

Président : Jean Pierre ROBERT,

Membres : Madame Béatrice MOTTET, Monsieur François PROJETTI.

Jean Pierre ROBERT :



François PROJETTI :



Béatrice MOTTET :

