

Prise en charge thérapeutique suite à une contamination radiologique

Résumé Une contamination interne par une substance radioactive peut survenir suite à acte de malveillance (« bombe sale »), un accident d'installation nucléaire ou médicale. Ainsi, dans un contexte de menace NRBC-E, une contamination d'un grand nombre de personnes (public ou premiers intervenants) est une éventualité à considérer. La prise en charge thérapeutique des victimes vise à limiter la rétention des contaminants dans l'organisme et à favoriser leur excrétion. L'efficacité des traitements repose sur une bonne connaissance du type de contaminant (nature, forme physico-chimique) et le mode d'exposition afin de cibler, par les traitements, les compartiments de rétention des contaminants.

Mots-clés Contamination interne, radionucléides, NRBC, contre-mesures médicales, décorporation.

Abstract Countermeasures following radiological contamination

Following a radiological or nuclear emergency, such as malevolence act or accident in medical or research nuclear facilities, internal contamination with radioactive substances may occur. Both public and first responders may be affected. Medical countermeasures aim at decreasing the retention of the radiocontaminant and increasing the rate of elimination. Efficacy of the treatment depends on a good knowledge of the contaminant nature and physic-chemical properties, as well as the portal of entry to target the retention compartments.

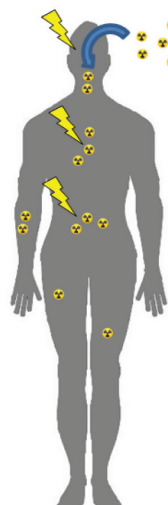
Keywords Internal contamination, radionuclides, CBRN, countermeasures, decorporation.

Les probabilités d'accidents radiologiques impliquant la dissémination de substances radioactives, bien que faibles, ne doivent pas être négligées. Lorsqu'ils surviennent, ces incidents ne concernent généralement qu'une personne, ou un nombre limité de travailleurs de l'industrie nucléaire, de la recherche ou du milieu médical et se déroulent dans un environnement contrôlé. Toutefois, les actes de malveillance utilisant des substances radioactives ne peuvent être exclus. Dans ce cas, la population générale pourrait être impactée et l'attaque, en fonction du scénario, pourrait entraîner la contamination interne et/ou externe d'un grand nombre d'individus.

La dissémination de substances radioactives par un explosif conventionnel, l'épandage de substances radioactives, l'attaque aérienne d'un réacteur nucléaire ou d'un lieu de stockage de matière nucléaire font partie des scénarios envisagés. Suite à une explosion, les personnes les plus impactées seraient celles se situant à proximité du lieu de l'évènement. Cependant, une propagation de la contamination par voie aérienne et l'épandage de substances radioactives pourraient entraîner des contaminations de populations plus éloignées, ainsi qu'une contamination durable des végétaux et des animaux. Les voies de contamination interne* sont l'inhalation, la blessure et l'ingestion. Des contaminations cutanées sont également attendues. Si la majeure partie de la radioactivité déposée sur la peau ou les vêtements peut être éliminée par une décontamination* par un déshabillage et un lavage de la peau, il n'en est pas de même pour la contamination interne (figure 1). Ainsi, un traitement spécifique à chaque situation devra être envisagé.

L'observation d'effets aigus résultant d'une exposition à des radionucléides est peu vraisemblable. En effet, bien que les radioéléments potentiellement utilisés pour des actes de malveillance soient de nature et de caractéristiques variables, la contamination interne entraîne principalement des effets à long terme, conséquences des irradiations chroniques.

CONTAMINATION INTERNE :
Présence involontaire d'une source de rayonnement à l'intérieur de l'organisme



3 modes d'exposition :

- Inhalation
- Ingestion
- Transfert cutané (peau saine ou lésée)

Transfert, distribution et rétention dans les organes/tissus cibles (fonction du radioélément, et de sa forme physico-chimique) tels que les poumons, les os, le cerveau...



Élimination et excrétion des radioéléments
(urines et fèces)

Radioéléments disséminés suite à une contamination
→ irradiation en fonction des zones de rétention

Figure 1 - Les différentes étapes suite à une contamination interne. Trois voies d'exposition sont représentées : l'inhalation, l'ingestion et le transfert cutané. En fonction de la structure physico-chimique du radionucléide incorporé, les organes cibles ainsi que les modes d'élimination sont différents.

Outre les conséquences pathophysiologiques, l'impact psychologique d'un acte de malveillance impliquant des substances radioactives est un paramètre indispensable à prendre en compte dans la gestion des populations concernées [1]. L'entrée dans l'organisme d'un radionucléide et sa rétention dépendent de la voie d'entrée (inhalation, ingestion, absorption après dépôt cutané, blessure) de l'élément (émetteurs α , β , γ), de son isotope (demi-vie) et de sa forme physico-chimique. De plus, certains radionucléides présentent un tropisme particulier pour certains organes ou tissus, comme

Glossaire

Les termes suivis d'un astérisque* dans le texte sont définis ci-dessous.

Calixarènes : macrocycles composés de n unités phénoliques et possédant des cavités hydrophobes leur permettant ainsi d'agir comme chélateurs de petites molécules ou d'ions.

Contamination interne : introduction involontaire dans l'organisme d'une substance radioactive qui n'est pas déjà présente dans l'organisme à l'état naturel.

Décontamination : processus d'élimination de substance sur les surfaces, organes où elle est fixée tels que la peau.

Décorporation : augmentation de l'élimination ou excrétion de radionucléides absorbés, inhalés ou ingérés.

Demi-vie biologique : temps au bout duquel la moitié de la quantité ingérée ou inhalée de radionucléide est éliminée de l'organisme.

Émétiques (ou vomitifs) : substances capables de provoquer un vomissement.

Excrétas : substances rejetées hors de l'organisme, consistant principalement en déchets de la nutrition et du métabolisme (fèces, urine, sueur, matière sébacée, gaz carbonique, etc.).

c'est le cas par exemple de l'affinité du plutonium (Pu) et de l'américium (Am) pour le squelette et le foie, ou encore de l'iode vis-à-vis de la thyroïde (voir *tableau*).

Approches thérapeutiques

L'objectif premier des contre-mesures médicales suite à une contamination interne est de limiter la dose engagée et ainsi les potentiels effets physiopathologiques. Toutefois, il est important de noter que les traitements médicaux d'urgence priment toujours sur la prise en charge de la contamination

radiologique [3]. Les contre-mesures seront d'autant plus efficaces qu'elles seront appliquées précocement après la contamination.

Décontamination cutanée

La décontamination cutanée a pour objectif d'éviter et de limiter au maximum le transfert du contaminant au travers de la peau. Les premières actions consistent à procéder au déshabillage de la victime et au lavage des zones contaminées à l'eau, additionnée de savons ou de gels nettoyants (Trait rouge® par exemple). Une approche plus spécifique du contaminant peut être réalisée par application d'autres dispositifs médicaux tels que des émulsions lavantes contenant du calixarène* utilisés pour la décontamination de l'uranium [4-5] (*figure 2A*).

Des gels contenant du DTPA (acide diéthylène triamine penta-acétique, *figure 2B*) sont quant à eux utilisés expérimentalement pour la décontamination des actinides [6]. Cependant, la réalisation d'un simple lavage peut s'avérer problématique lorsque l'accès à de l'eau propre et non contaminée est limité, comme cela a été le cas après l'accident de Fukushima.

Traitements décorporants* : différents mécanismes d'action

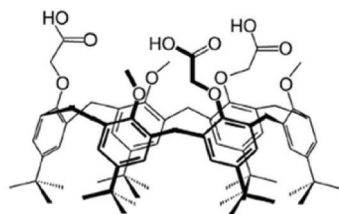
La première difficulté rencontrée suite à une contamination interne est la connaissance des contaminants incriminés et de leurs caractéristiques physico-chimiques. En l'absence de connaissances sur la forme physico-chimique du contaminant, le traitement doit être initié en prenant l'hypothèse d'une contamination par une forme soluble, identifiée comme la forme pour laquelle l'élément « diffuserait » rapidement dans l'organisme entier. L'évaluation dosimétrique est basée sur la mesure externe des rayonnements émis après contamination interne et/ou sur les niveaux d'activité retrouvés dans les

Tableau - Principaux radionucléides pouvant entrer dans la composition d'une bombe sale (adapté de [2]).

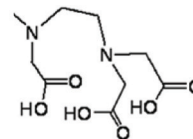
La demi-vie biologique est donnée ici à titre indicatif. En effet, cette période peut varier considérablement en fonction de la forme physico-chimique du contaminant et de sa voie d'entrée dans l'organisme.

**Les organes de rétention de ce tableau représentent les organes de rétention après le passage dans le sang et ne prennent pas en compte la voie d'entrée dans l'organisme.

Isotope	Rayonnement	Demi-vie radiologique	Demi-vie biologique (ans)*	Organes de rétention majoritaires**	Origine
²⁴¹ Am	α, γ	433 ans	45 ans	Os, foie, poumons	Industrie nucléaire
²⁵² Cf	α , neutrons	2,6 ans	2,5 ans	Os, foie	Industrie nucléaire, médicale
⁶⁰ Co	α, β	5,3 ans	1,6 ans	Reins, et corps entier	Industrie nucléaire, médicale
¹³⁷ Cs	β, γ	30 ans	110 jours	Nombreux (analogue du potassium \rightarrow muscles)	Industrie nucléaire, médicale
¹³¹ I	β, γ	8 jours	30 jours	Thyroïde	Industrie nucléaire, médicale
¹⁹² Ir	β, γ	74 jours	8 jours	Rate	Industrie nucléaire
²³⁸ Pu	α	87,7 ans	50 ans	Os, foie, poumons	Industrie nucléaire
²³⁹ Pu	α	24 000 ans	50 ans	Os, foie, poumons	Industrie nucléaire, usage militaire
²²⁶ Ra	α, γ	1 600 ans	44 ans	Os	Industrie nucléaire, usage médical
⁹⁰ Sr	β, γ	28,2 ans	4,6 ans	Os	Industrie nucléaire
²³⁵ U	α, γ	7×10^8 ans	15 jours	Os, reins	Industrie nucléaire
²¹⁰ Po	α	138,4 ans	37 jours	Os	Industrie nucléaire
³ H	β	12,3 ans	8 jours	Corps entier	Industrie nucléaire, usage militaire
⁹⁰ Y	β	64 heures	2,7 jours	Os	Industrie nucléaire, médecine nucléaire



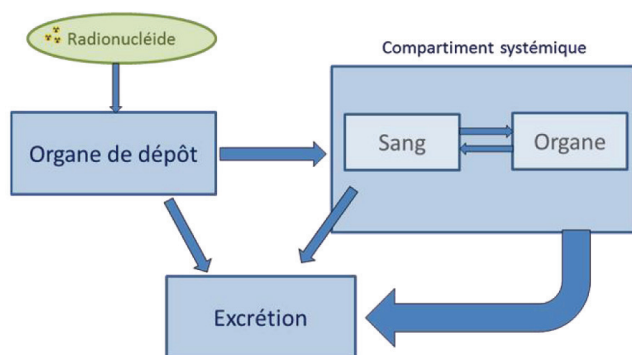
A.
1,3,5-OCH₃-2,4,6-OCH₂COOH-p-tertbutyl[6]calixarène



B.
Acide diéthylène triamine penta-acétique : H₃DTPA

Figure 2 - Structures du calixarène et du DTPA, deux agents chélatants utilisés pour la décontamination des actinides.

Modélisation simplifiée de la bio-distribution du radioélément dans l'organisme



Objectifs des traitements décorporants :

- 1 → Limiter la rétention
- 2 → Bloquer la fixation
- 3 → Mobiliser les contaminants et favoriser leur excrétion

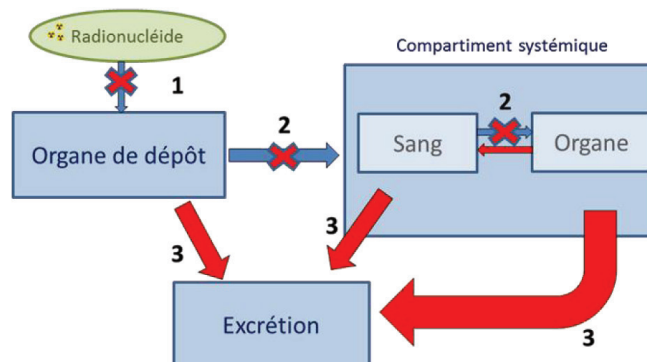


Figure 3 - Mécanismes d'action des agents décorporants. De façon schématique, les traitements décorporants disponibles agissent sur trois paramètres : la rétention, la fixation et la mobilisation des radioéléments.

excréta*. Bien qu'elle soit le gage d'une bonne prise en charge thérapeutique, cette évaluation ne peut souvent être réalisée que plusieurs jours, voire semaines après l'exposition. Ce délai est incompatible avec la nécessité de démarrer le traitement au plus tôt après la contamination. Un compromis doit donc être suivi.

L'arsenal thérapeutique actuellement disponible permet d'agir sur le contaminant à trois niveaux :

- sur la limitation de l'absorption (du site d'entrée vers la circulation sanguine) ;
- sur la translocation (du sang vers les organes de rétention) ;
- sur l'augmentation de l'excrétion à partir des tissus de rétention ou du compartiment systémique.

Schématiquement, trois catégories de traitements peuvent être distinguées. Dans chacune d'elle, des approches non spécifiques ou spécifiques du radiocontaminant ou de la voie d'entrée sont proposées. De plus, certains traitements peuvent agir par plusieurs mécanismes (figure 3).

• Limiter la rétention des radionucléides et augmenter l'élimination naturelle

L'objectif est de limiter la rétention des radionucléides au site de contamination avant que ceux-ci n'atteignent les organes cibles, à partir desquels ils seront plus difficilement éliminés. Après contamination par blessure (débris provenant de l'explosion d'une bombe sale par exemple), le temps de rétention peut être très long, induisant ainsi une irradiation chronique des tissus avoisinant le site blessé. Dans certaines situations, la chirurgie peut être un moyen de limiter la quantité d'activité au site de blessure.

Dans le cas d'une contamination pulmonaire particulièrement importante (pouvant entraîner de façon certaine un détérioration

sanitaire) par des composés de demi-vie radiologique et biologique* longues, un lavage broncho-alvéolaire peut représenter une option thérapeutique [7].

Après ingestion, des traitements non spécifiques du radiocontaminant peuvent être préconisés, tels que des agents émétiques* ou laxatifs afin de diminuer le temps de résidence dans le tractus digestif, ou des agents alcalinisants pour favoriser l'hydrolyse de certains radionucléides, comme les actinides, et limiter leur absorption.

Après contamination par le strontium (Sr), on peut citer également dans cette catégorie l'utilisation de sulfate de magnésium qui diminue la solubilité du strontium et favorise son excrétion fécale, ou l'alginate de sodium (Gaviscon®) qui limite son absorption intestinale.

Des traitements plus spécifiques de radiocontaminants sont également concernés, tels que le bleu de Prusse (Radiogardase®), un colorant d'hexacyanoferrate de fer, qui permet l'élimination du césium (Cs) dans les fèces en captant le contaminant dans le compartiment sanguin par un mécanisme d'échange d'ions.

Des agents mobilisants peuvent être utilisés afin d'augmenter l'élimination naturelle des contaminants. Citons par exemple l'utilisation de chlorure d'ammonium qui, par acidification, mobilise le strontium osseux et favorise son élimination urinaire. Le bicarbonate de sodium est également utilisé pour augmenter le pH sanguin et limiter la rétention de l'uranium lorsque celui-ci passe dans le système rénal.

• Empêcher la fixation des radionucléides

Il est possible de limiter la fixation du radionucléide par l'utilisation d'agents bloquants (isotopes stables ou analogues métaboliques non radioactifs) qui peuvent saturer les sites

de liaison sur les tissus ou organes ou les processus métaboliques.

L'exemple le plus représentatif est celui de l'administration d'iodure de potassium (KI) par voie orale qui permet de saturer les sites de liaison de la thyroïde et de procéder à une dilution isotopique après exposition à de l'iode radioactif. Toutefois, KI doit être administré soit en préventif, soit le plus tôt possible après la contamination pour une bonne efficacité. Un autre exemple est celui du tritium, dont l'élimination peut être accélérée par l'administration de grandes quantités d'eau.

Lorsque le contaminant ne possède pas d'isotope stable, il est toutefois possible de limiter sa fixation sur les organes cibles par l'utilisation d'analogues. C'est par exemple le cas du gluconate de calcium qui entre en compétition avec le strontium pour sa fixation dans le tissu osseux. L'administration de strontium stable ou de cobalt stable (Oligosol) peut également être recommandée.

• Chélater les radionucléides

La formation du complexe chélateur-contaminant va permettre de décorporer les radionucléides en agissant avec une combinaison des mécanismes décrits ci-dessus. Le radionucléide, une fois complexé, ne pourra pas se fixer sur les sites habituels de fixation, permettant ainsi une augmentation de son excrétion. Toutefois, ces traitements ne sont efficaces que lorsque le contaminant se trouve dans le sang ou les fluides extracellulaires. En effet, une fois liés à des composés biologiques ou piégés dans des cellules, les radionucléides sont plus difficiles à décorporer. Il est donc important de prendre en compte les données de biocinétique des radiocontaminants, afin de faire coïncider au mieux la biodistribution du contaminant et du chélatant, et ainsi optimiser l'efficacité du traitement administré.

Les agents chélatants restent la voie la plus prometteuse de décorporation après contamination interne par des radionucléides. Parmi ces agents, on citera le Ca/Zn-DTPA pour le plutonium et l'américium, ou encore l'EDTA et la déféroxamine pour le cobalt. Cependant, ces chélatants ne montrant pas de spécificité stricte pour le métal à décorporer, l'éventualité d'une déplétion en ions métalliques essentiels est à prendre en compte. À ce jour, il n'est pas reporté de toxicité sévère de l'utilisation de DTPA (sous forme Ca ou Zn, sur près de 4 500 administrations) [8]. Par ailleurs, le risque d'une relocalisation des radionucléides vers d'autres sites de stockage doit être évalué.

Vers des contre-mesures plus adaptées

La prise en charge de la contamination interne aux radioéléments est complexe et fonction du ou des éléments incriminés. À l'heure actuelle, les traitements sont principalement développés pour la décontamination ou la décorporation des actinides, et ils sont pour la plupart encore à l'état de recherche expérimentale sur des modèles animaux.

Décontamination cutanée

De nouvelles formulations sous forme de gels sont proposées, telles que des hydrogels contenant des biphosphonates [9-10], ou des préparations de nanoémulsions de calixarènes* [11]. L'utilisation de nanoémulsions permet d'augmenter la stabilité des composants et leur accessibilité, renforçant ainsi leur efficacité.

Décorporation

Le développement de nouvelles formes galéniques de composés facilement administrables représente un challenge à relever pour l'application des thérapeutiques à un plus grand nombre de victimes. Il s'agit notamment de formes permettant une administration de DTPA transdermique [12] ou orale [13]. L'administration de bleu de Prusse sous forme d'aérogel par voie orale est également proposée pour la décorporation du césium [14].

Une autre voie d'amélioration des traitements concerne l'augmentation du temps de résidence des chélatants dans l'organisme, ainsi que des formulations leur permettant d'accéder à des compartiments de rétention, non accessibles aux traitements disponibles actuellement. On peut citer l'utilisation de liposomes ou de nanoparticules contenant du DTPA [15] ou d'autres ligands [16-17]. Ces derniers pouvant être administrés par inhalation, ils présentent des perspectives intéressantes pour la décorporation des actinides, notamment au niveau pulmonaire. Les nanoparticules permettent notamment d'augmenter le temps de résidence du DTPA dans les tissus. En effet, la forme nanoparticulaire est reconnue par certains types cellulaires tels que les macrophages. Ceci permet au chélatant d'accéder au milieu intracellulaire, compartiment de stockage important pour les contaminants peu solubles. L'identification de nouvelles molécules, alternatives au DTPA ou montrant une affinité pour des contaminants pour lesquels il n'existe pas de solution thérapeutique actuellement, représente également un véritable challenge thérapeutique. À l'heure actuelle, à notre connaissance, aucune avancée notable n'a été publiée.

La caractérisation du type de contaminant et le mode d'exposition restent des éléments clés pour l'optimisation de la prise en charge suite à une contamination interne par des radionucléides. De même, la question concernant le délai entre la contamination avérée ou supposée et l'administration du ou des traitements reste ouverte [18]. La prise en charge rapide des victimes permet de les rassurer et de limiter le détriment psychologique, paramètre non négligeable lors d'un accident radiologique ou nucléaire [19]. Les contre-mesures médicales « idéales » dans le cas de contaminations d'un grand nombre de victimes devraient posséder les caractéristiques décrites dans la figure 4.

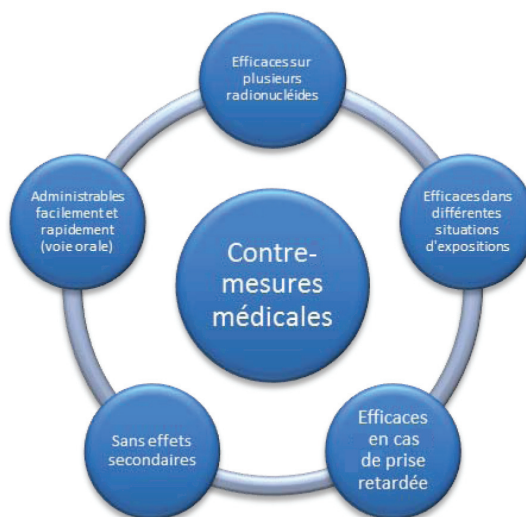


Figure 4 - Les critères auxquels doivent répondre les contre-mesures médicales dans le cas d'un acte de malveillance impliquant de nombreuses victimes.

[1] Klumpp J.A. *et al.*, Mitigating the psychological harm from actinide intakes, *Health Phys.*, **2018**, *115*, p. 397.

[2] Rump A. *et al.*, Medical management of victims contaminated with radionuclides after a "dirty bomb" attack, *Mil. Med. Res.*, **2018**, *5*, p. 27.

[3] Guide national de l'intervention médicale en cas d'évènement nucléaire ou radiologique, ASN, **2008**.

[4] Phan G. *et al.*, Calixarene cleansing formulation for uranium skin contamination, *Health Phys.*, **2013**, *105*, p. 382.

[5] Grivès S. *et al.*, Compared in vivo efficiency of nanoemulsions unloaded and loaded with calixarene and soapy water in the treatment of superficial wounds contaminated by uranium, *Chem. Biol. Interact.*, **2017**, *267*, p. 33.

[6] Tazart A. *et al.*, Actinide-contaminated skin: comparing decontamination efficacy of water, cleansing gels, and DTPA gels, *Health Phys.*, **2018**, *115*, p. 12.

[7] Morgan C. *et al.*, Therapeutic whole lung lavage for inhaled plutonium oxide revisited, *J. Radiol. Prot.*, **2010**, *30*, p. 735.

[8] Grappin L. *et al.*, Treatment of actinide exposures: a review of Ca-DTPA injections inside CEA-COGEMA plants, *Radiat. Prot. Dosimetry*, **2007**, *127*, p. 435.

[9] Xu K. *et al.*, Bisphosphonate-containing supramolecular hydrogels for topical decorporation of uranium-contaminated wounds in mice, *Int. J. Radiat. Biol.*, **2008**, *87*, p. 353.

[10] Zhang Y. *et al.*, Radionuclide decorporation: matching the biokinetics of actinides by transdermal delivery of pro-chelators, *AAPS Journal*, **2013**, *15*, p. 1180.

[11] Shilova E., Viel P., Gros G., Martini C., Schulz E., Abdellah I., Huc V., AJELIS et NOVECAL - Des molécules-cages aux fibres extractantes et à la catalyse, *L'Act. Chim.*, **2019**, *438-439*, p. 30.

[12] Wilson J.P. *et al.*, Decorporation of systemically distributed americium by a novel orally administered diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) formulation in beagle dogs, *Health Phys.*, **2015**, *108*, p. 308.

[13] Shankar G.N. *et al.*, Efficacy of a novel orally administered formulation of DTPA tablets for decorporating an intravenously injected radionuclide: a comparison with intravenously administered licensed DTPA, *Drug Dev. Res.*, **2012**, *73*, p. 290.

[14] Lee I. *et al.*, Porous 3D Prussian blue/cellulose aerogel as a decorporation agent for removal of ingested cesium from the gastrointestinal tract, *Sci Rep.*, **2018**, *8*, p. 4540.

[15] Grémy O. *et al.*, Delivery of DTPA through liposomes as a good strategy for enhancing plutonium decorporation regardless of treatment regimen, *Radiat. Res.*, **2018**, *189*, p. 477.

[16] Chen S. *et al.*, Encapsulated 3,4,3-li(1,2-hopo) in chitosan nanoparticles for decorporation via inhalation, *Radiat. Prot. Dosimetry*, **2018**.

[17] Léost L. *et al.*, Towards the development of chitosan nanoparticles for plutonium pulmonary decorporation, *Dalton Trans.*, **2018**, *47*, p. 11605.

[18] Rump A. *et al.*, Reconsidering current decorporation strategies after incorporation of radionuclides, *Health Phys.*, **2016**, *111*, p. 204.

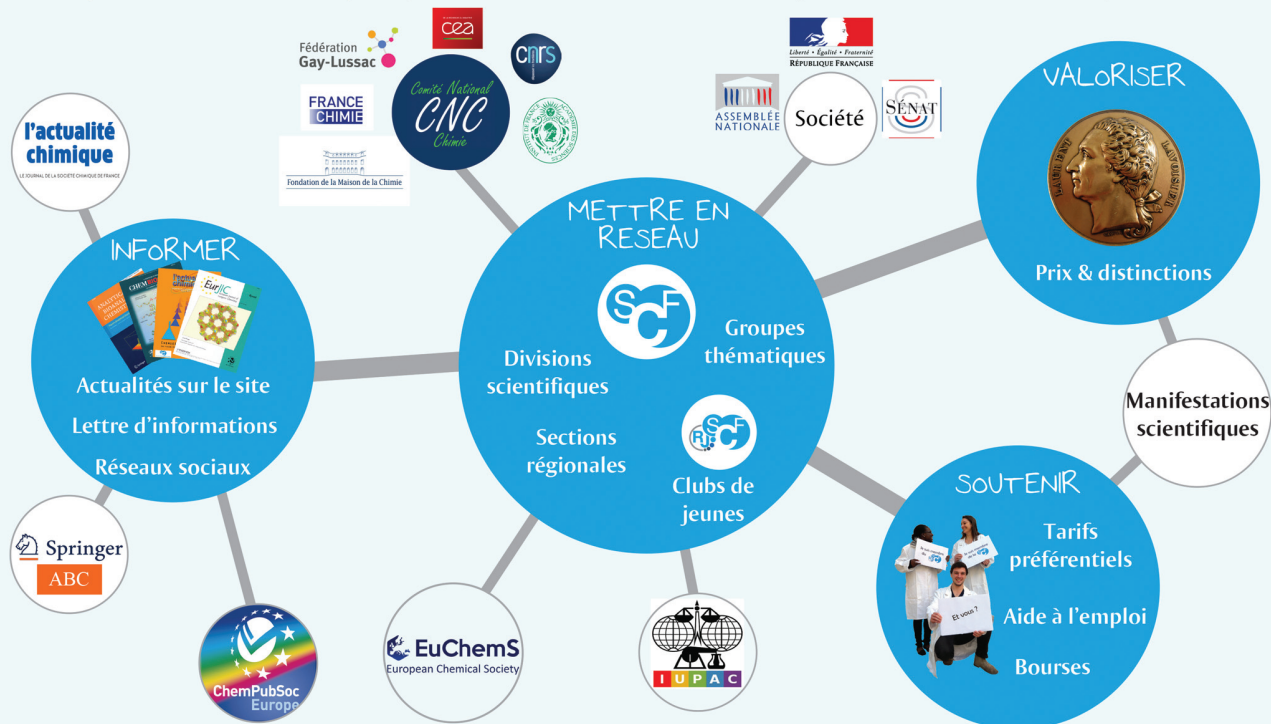
[19] United Nations, Sources and effects of ionizing radiation, UNSCEAR 2000 Rapport, Volume II : Effects, **2000**, www.unscear.org/unscear/en/publications/2000_2.html

Anne VAN DER MEEREN,
 chercheuse, Laboratoire de radiotoxicologie, CEA, Université
 de Paris-Saclay, Bruyères-le-Châtel.
Clélia LE GALLIC,
 chercheuse, IRBA, Unité de radiobiologie, Brétigny-sur-Orge.

* Courriels : anne.vandermeeren@cea.fr ;
clelia.le-gallic@def.gouv.fr

La SCF au coeur du monde de la chimie

La SCF représente les chimistes français auprès des différentes instances avec une triple mission institutionnelle, d'expertise et de réseau



Etudiants, chercheurs, enseignants, industriels,
 la SCF est votre association !