

## TRAITEMENTS ACTUELS ET VOIES DE RECHERCHE

Alexandra LEITERER

CEA

CEA/DSV/Prositon – 18, route du Panorama – BP6 92265 Fontenay-aux-Roses  
[alexandra.leiterer@cea.fr](mailto:alexandra.leiterer@cea.fr)

Lorsqu'un accident impliquant une éventuelle contamination interne survient, des procédures simples de décontamination doivent être immédiatement appliquées afin d'éviter, autant que possible, l'entrée du (ou des) radionucléide(s) dans l'organisme.

Une fois le contaminant incorporé, l'objectif du traitement est de réduire son temps de séjour dans le corps pour diminuer la dose, soit en limitant son absorption au niveau des voies d'entrée (au niveau gastro-intestinal, par exemple), soit en favorisant son excrétion.

L'efficacité du traitement dépendra de la voie d'incorporation, du niveau de contamination, de la forme chimique des radionucléides impliqués, et du délai entre la contamination et le début du traitement.

Cette présentation fait le point sur les traitements décorporants spécifiques actuellement utilisés et sur les voies de recherche pour améliorer la prise en charge thérapeutique des personnes contaminées.

### **Traitements actuels**

#### Iode stable

En cas de dégagement dans l'environnement d'isotopes radioactifs de l'iode, la problématique majeure est leur incorporation dans le corps humain et leur captation par la thyroïde conduisant à l'irradiation de cette glande. Les voies d'entrée dans l'organisme sont l'inhalation de vapeurs, gaz ou poussières radioactives ou l'ingestion de denrées alimentaires contaminées. Le lait constitue la principale source de contamination chez les enfants.

Le traitement médicamenteux recommandé pour réduire la dose à la thyroïde est l'iode stable. En France et dans la plupart des pays, il se trouve sous forme d'iodure de potassium (KI). En plus d'une action par dilution isotopique, un excès d'iode stable permet de bloquer la fonction thyroïdienne en limitant la captation d'iode et la sécrétion d'hormones. Pour être efficace, la prise doit avoir lieu dans un intervalle de 12 heures avant l'exposition et de 4-5 heures après l'exposition. Les pays européens suivent les recommandations de l'OMS (Organisation Mondiale pour la Santé) pour la quantité d'iode stable à administrer en une prise (voir tableau ci-dessous). Certains pays ont défini une limite d'âge, fixée à 40 ou 45 ans, au-delà de laquelle le risque lié à l'exposition aux iodures radioactifs est considéré comme faible et la prise d'iode stable n'est plus nécessaire.

Le traitement se limite généralement à une seule prise et son effet protecteur dure environ 24 heures. En cas d'exposition prolongée aux iodures radioactifs, et dans l'attente de la mise en place de mesures protectrices telles que le contrôle radiologique des denrées alimentaires, voire l'évacuation des populations, les recommandations concernant la prise répétée d'iode stable ne font l'objet d'aucun consensus. L'évaluation du rapport bénéfique/risque selon l'âge reste à réaliser.

### Dosage recommandé par l'OMS (1999) pour une prise unique d'iode stable selon l'âge

Age	Dose d'iode (mg)	Nombre de comprimés à 65 mg de KI
Enfants > 12 ans et adultes	100	2
Enfants 3 – 12 ans	50	1
1 mois – 3 ans	25	0,5
0 – 1 mois	12,5	0,25

#### Bleu de Prusse

Même si l'irradiation et la contamination externe (peau, cheveux) sont les voies d'exposition les plus probables au césium puisque c'est un émetteur beta-gamma et que sa période (30 ans) lui confère une certaine persistance dans l'environnement, la contamination interne ne doit pas être négligée.

Le Bleu de Prusse (hexacyanoferrate de fer) est le traitement de référence. Administré par voie orale, il agit dans l'intestin par chélation du césium. Ce dernier ainsi piégé ne peut être absorbé (ou réabsorbé après un cycle entéro-hépatique) et est excrété dans les fèces. Le traitement doit commencer le plus tôt possible après la contamination. Cependant, il reste efficace s'il est instauré dans les 28 jours suivant la contamination.

Le dosage recommandé varie selon les pays et même selon les entités dans un même pays. Lors de l'accident de Goiânia (Brésil, 1987), certains patients ont reçu jusqu'à 10 g par jour de Bleu de Prusse. Cependant, le retour d'expérience a montré que des doses supérieures à 3 g/j chez l'adulte ne permettaient pas d'augmenter l'efficacité, mais aggravaient les effets indésirables. La durée du traitement dépend des résultats des analyses radiotoxicologiques. Une durée minimum de 3 mois est conseillée pour atteindre une réduction de 40 à 55 % de la dose sans traitement. Il n'a pas été démontré de bénéfice à poursuivre le traitement après 6 mois.

#### DTPA

Le DTPA (acide diéthylène triamine pentaacétique) forme des chélates stables avec certains ions métalliques, permettant d'en augmenter l'excrétion urinaire. Il s'agit d'une solution injectable administrée par voie intraveineuse, même si la nébulisation est également possible. Si la liste des indications potentielles du DTPA est longue, l'efficacité vis-à-vis des radionucléides cités dans les différentes recommandations n'est pas toujours démontrée. Les indications retenues dans les autorisations de mise sur le marché (AMM) sont les contaminations internes par le plutonium, l'américium ou le curium aux États-Unis, auxquels s'ajoutent le fer et le cobalt en France.

Le traitement doit débuter le plus tôt possible après la contamination. Le dosage recommandé est de 0,5 à 1 g/j chez l'adulte et l'adolescent, et de 14 mg/kg/j chez les enfants de moins de 12 ans sans dépasser 0,5 g/j.

La voie intraveineuse n'est pas appropriée en cas de traitement au long cours ou si le nombre de personnes contaminées est important ; l'auto-administration présente moins de contraintes.

## **Voies de recherche**

### Nouvelle forme pharmaceutique d'un traitement existant

Les nouvelles formes pharmaceutiques doivent être au moins aussi efficaces que les formes actuellement utilisées et, si possible, présenter les caractéristiques suivantes :

- facilité d'administration – l'auto-administration doit être privilégiée ;
- durée et conditions de stockage optimisées ;
- coût de production faible.

Ainsi, de nouvelles formes galéniques du DTPA sont développées en privilégiant des voies d'administration moins invasives que la voie intraveineuse et ne nécessitant pas l'intervention de personnel médical, comme les voies transdermique, orale ou pulmonaire.

### Nouvelle indication d'un traitement autorisé pour un autre usage

Elargir les indications d'un médicament déjà autorisé présente l'avantage d'alléger le processus réglementaire, de réduire le nombre d'études nécessaires, et ainsi la durée et les coûts de développement.

Par exemple, la D-pénicillamine (Trovolo®) et le dichlorhydrate de trientine (Trientine®), sont deux molécules utilisées dans le traitement de la maladie de Wilson pour chélater le cuivre sérique. Elles présentent une bonne biodisponibilité par voie orale et une faible toxicité. Des études ont cherché à déterminer leur efficacité à décorporer certains radionucléides, dont notamment le cobalt.

De même, les biphosphonates, une classe de médicaments contre l'ostéoporose, et l'hypercalcémie et les lésions osseuses d'origine maligne, sont capables de chélater l'uranium.

### Nouvelle molécule de synthèse

Même s'il s'agit d'un processus long et coûteux, le développement d'un nouveau traitement s'avère nécessaire pour combler certaines lacunes dans l'arsenal thérapeutique. En France, seuls deux médicaments possèdent une AMM dans le traitement des contaminations internes :

- l'iodure de potassium en cas d'exposition aux iodes radioactifs ;
- et le DTPA pour la décorporation du plutonium, de l'américium, du curium, du cobalt, et du fer.

Des radionucléides comme l'uranium, le thorium, etc. ne disposent d'aucun traitement.

Par exemple, le 3,4,3-Li(1,2)HOPO, de la famille des hydroxypyridinones, est développé aux États-Unis depuis plusieurs années pour le traitement par voie orale des contaminations internes par le plutonium, l'américium, le curium, l'uranium et le neptunium.