

# Doctrin Iode :

## Etude *in vivo* des effets biologiques associés à une administration répétée d'iodure de potassium

*SFRP Lille*

*07 Juin 2017*



*Lebsir D., Manens L., Grison S.,  
Lestaevel P., Ebrahimian T., Suhard  
D., Phan G., Dublineau I., Tack K.,  
Benderitter M., Pech A., Jourdain JR  
and Souidi M*

# Contexte : Accident nucléaire & gestion des risques



Tree Mile Island 1979



Tchernobyl 1986



Fukushima 2011



Iode radioactif ( $^{131}\text{I}$ )



0,44 TBq  
1 800 000 TBq  
130 000 TBq



Cancer

## Mesures physiques :

Mise à l'abri - confinement -  
restriction de consommation d'aliment  
et évacuation

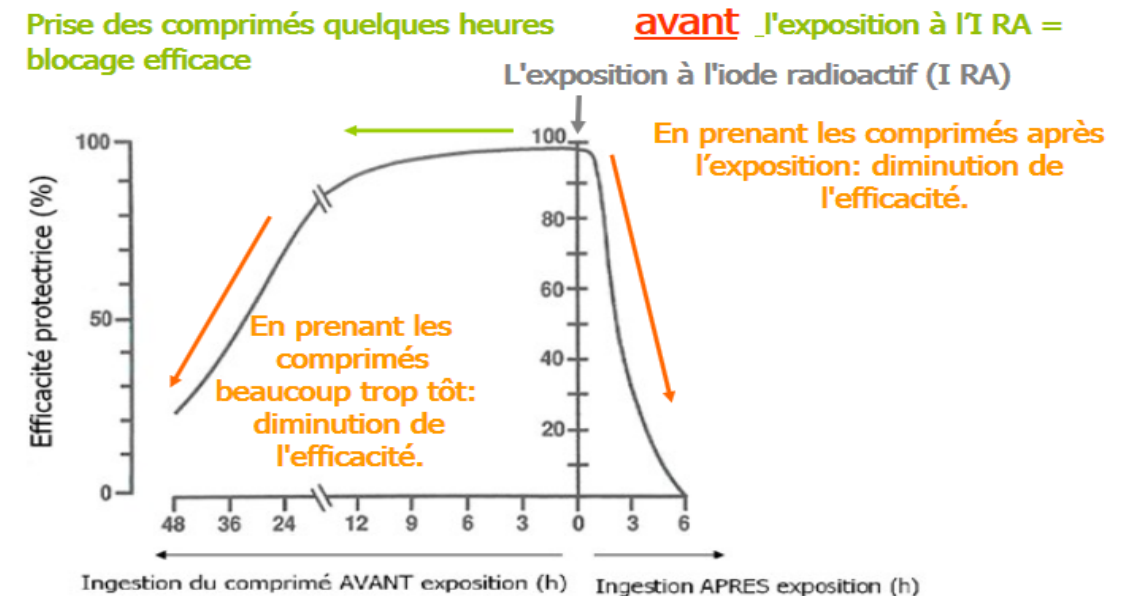
## Mesure pharmacologique :

Prise unique d'iode stable 130 mg



Effet Wolff-Chaikoff

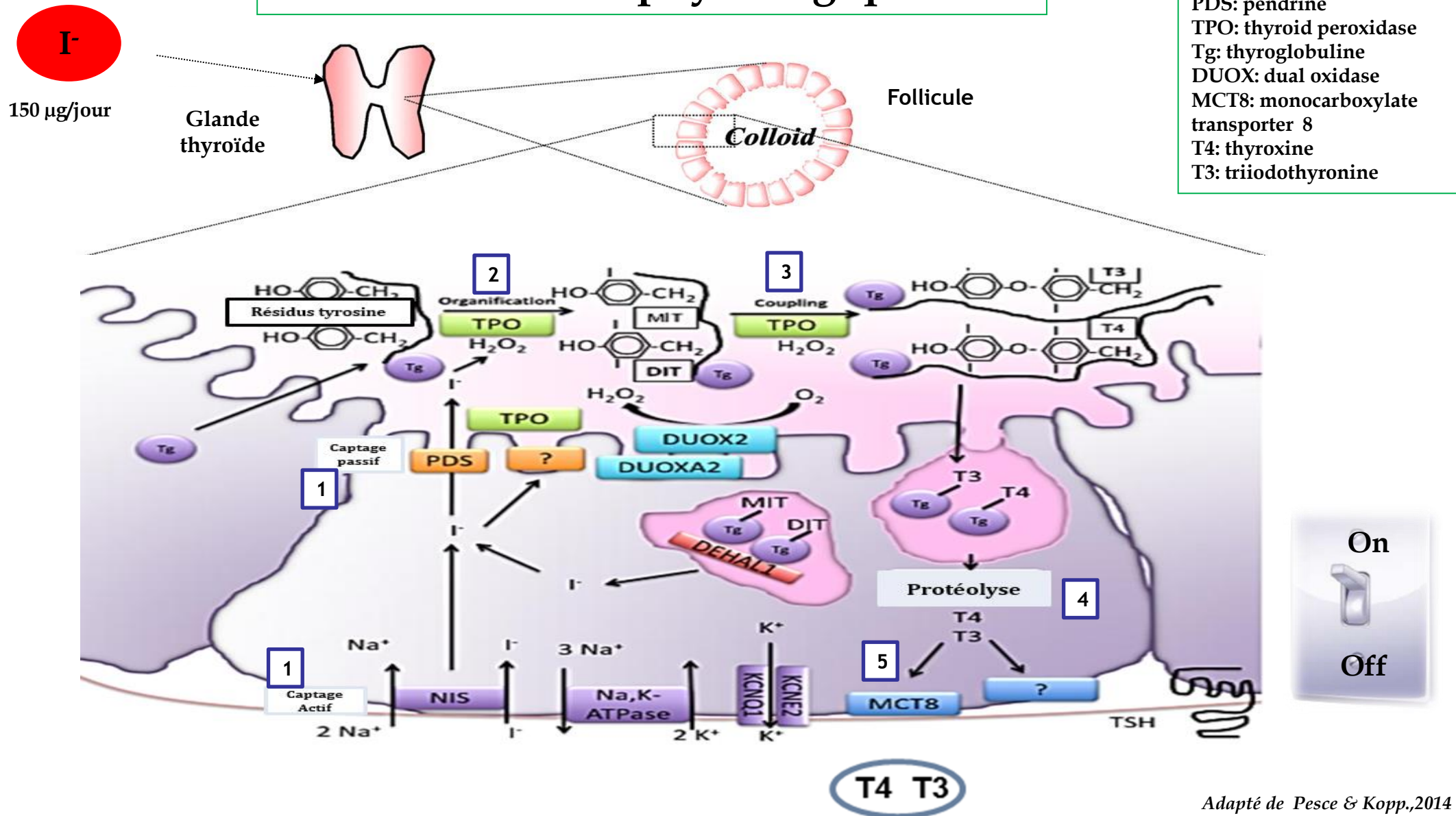
(Mécanisme de régulation de la synthèse des  
hormones thyroïdiennes)



(Adapté de Becker, 1998)  
(Jacob et al., 2005 ; Schlumberger et le Guen., 2012 ; Le Guen et Schlumberger., 2016)

# Synthèse des hormones thyroïdiennes et effet Wolff-Chaikoff

## 1. Condition physiologique

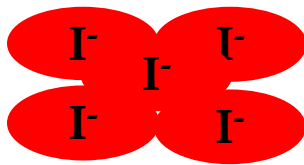


Adapté de Pesce & Kopp, 2014

# Synthèse des hormones thyroïdiennes et effet Wolff-Chaikoff

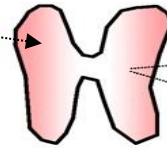
## 2. Effet Wolff-Chaikoff

NIS:  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  symporter  
PDS: pendrine  
TPO: thyroid peroxidase  
Tg: thyroglobuline  
DUOX: dual oxidase  
MCT8: monocarboxylate transporter 8  
T4: thyroxine  
T3: triiodothyronine



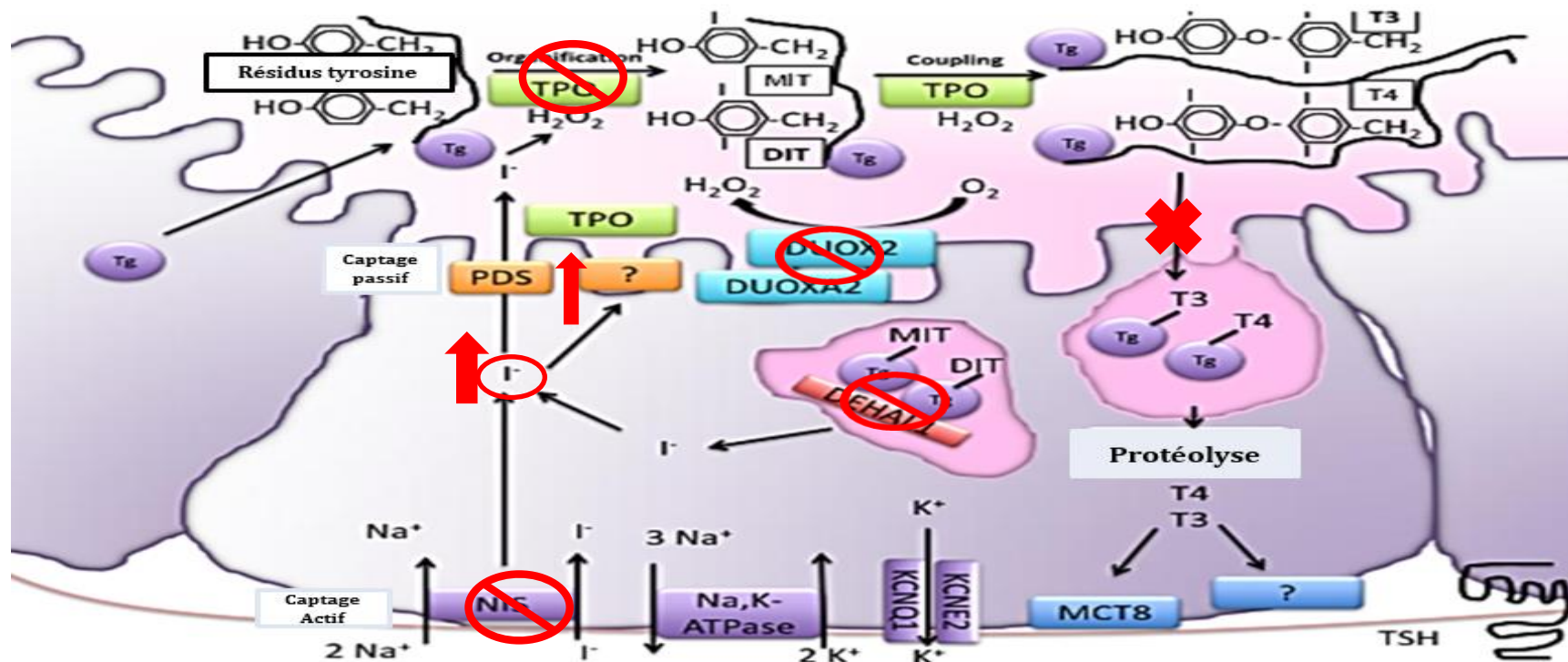
KI prophylaxie  
aigue

Glande  
thyroïde



Colloïd

Follicule

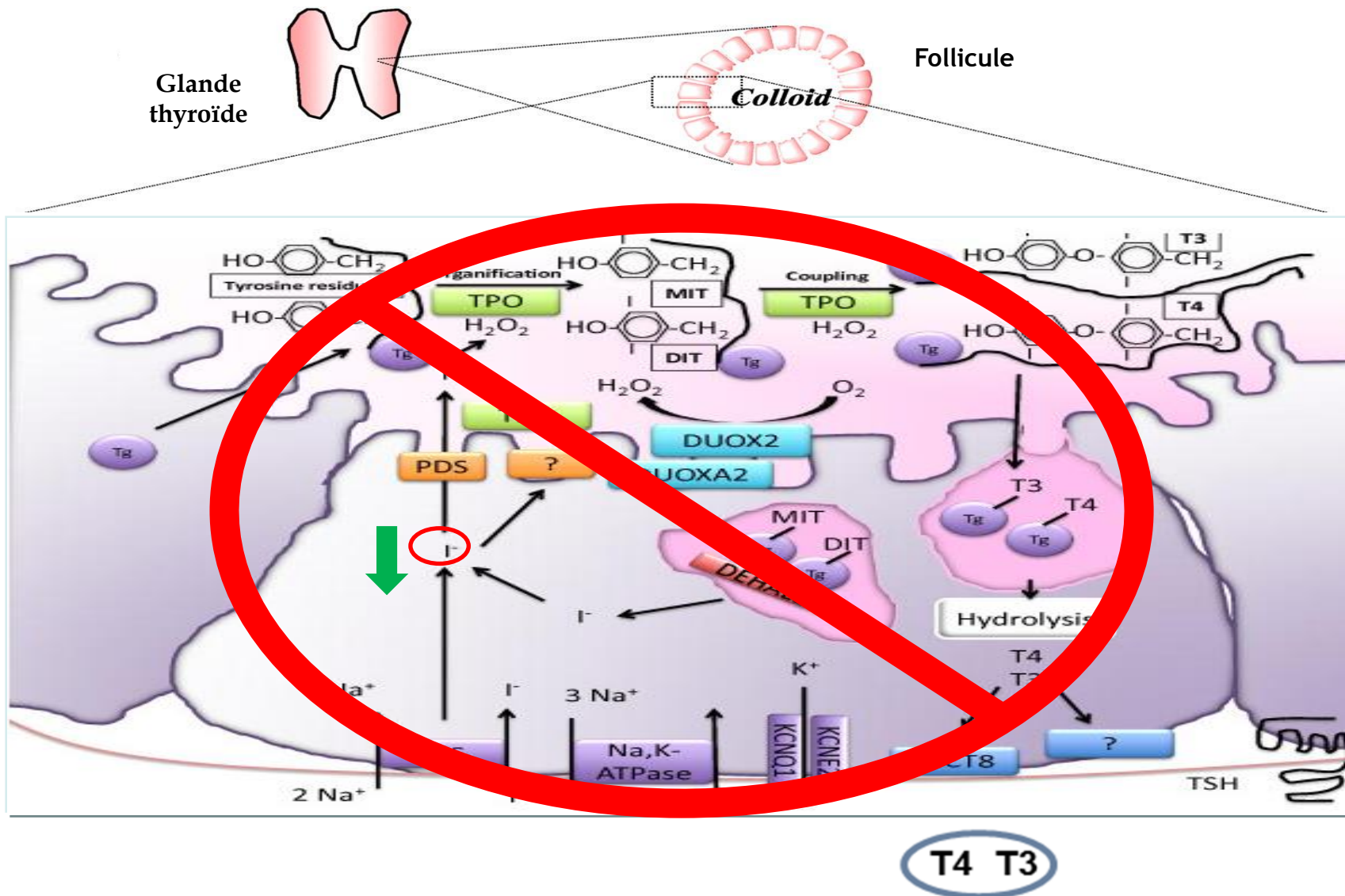


Wolff and Chaikoff, 1948; Wolff, 1968; Calil-Silveira et al., 2016; De Souza et al., 2015; Leung & Braverman, 2014; Corvilain et al., 1988; Arriagada et al., 2015; Juan C Solis-S et al., 2011



## 3. Echappement à l'effet Wolff-Chaikoff

NIS:  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  symporter  
 PDS: pendrine  
 TPO: thyroid peroxidase  
 Tg: thyroglobuline  
 DUOX: dual oxidase  
 MCT8: monocarboxylate transporter 8  
 T4: thyroxine  
 T3: triiodothyronine



× echappement ⚠



## ■ Leçons tirées de l'accident de Fukushima ?

### ■ Quelle protection offrir en cas de relargage répété d'iode radioactif (cas de l'accident de Fukushima) ?

❖ Plusieurs épisodes discontinues de relargage d'éléments radioactifs, pendant plusieurs jours.

❖ De

**PRIODAC**

**Prophylaxie Répétée par l'IODe stable en situation ACcidentelle**

Projet ANR/RSNR

Modalité  
d'administration (PK)

Effet secondaires  
(toxicologie)

**IRSN**

Mécanismes  
moléculaires

**CEA**

Métabolomique

**UNS**

Imagerie SPECT

**AMU**

Etudes BPL

**AMM KI**  
Doctrines iode

**PCA**

■ Statut auto-immunitaire ?

■ Effet Wolff-Chaikoff ?

- ❑ Evaluer les effets toxicologique d'une administration répétée du KI (dose cible 1 mg/kg/24h, pendant 8 jours)

La dose cible 1 mg/kg : une dose optimale et efficace, récemment déterminée à l' IRSN (études pharmacocinétique)



Modèle adulte (3 mois)



- ❖ Synthèse des hormones thyroïdiennes (expression génique / effet Wolff-Chaikoff)
- ❖ Cytoarchitecture (histologie)

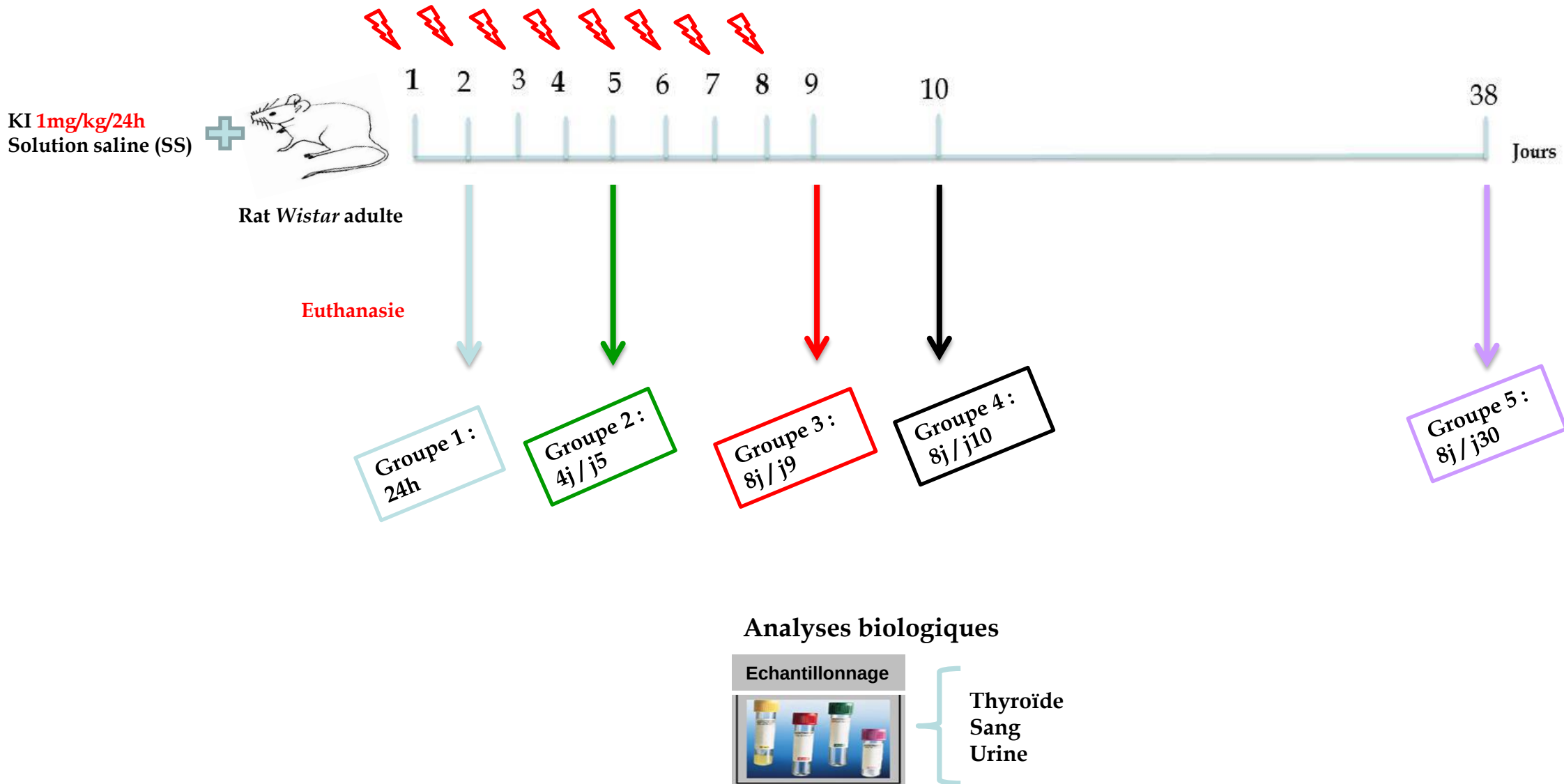


- ❖ Biochimie clinique
- ❖ Status hormonal
- ❖ Status auto-immunitaire

- ❑ Données d'entrée pour la pharmacie centrale des armées (BPL et AMM)

BPL : Bonne Pratiques de Laboratoire, AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

# Modèle adulte: Stratégie expérimentale





# Résultats du modèle adulte: Biochimie clinique



## Paramètres Plasmatiques



## Paramètres Urinaires



### Fonction Rénale



### Fonction Hépatique



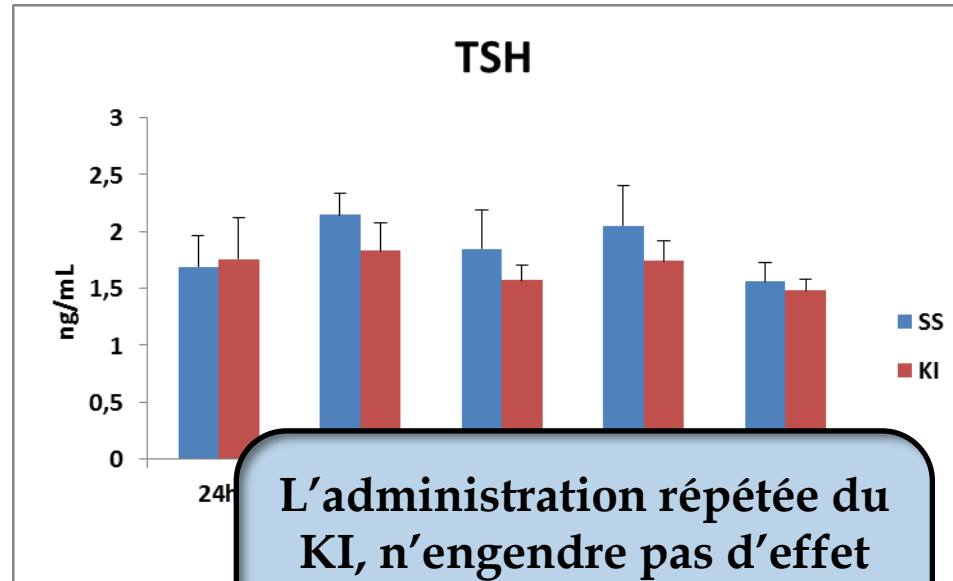
### Fonction Rénale

| prophylaxis | KI<br>mg | Fonction Rénale  |            |                  |             |              | Fonction Hépatique     |                      |                |                     | Fonction Rénale        |                      |                |                     |
|-------------|----------|------------------|------------|------------------|-------------|--------------|------------------------|----------------------|----------------|---------------------|------------------------|----------------------|----------------|---------------------|
|             |          | Creatinine<br>μM | Urée<br>mM | Protéines<br>g/L | ALAT<br>U/L | ASAT<br>U/L  | Acide urique<br>μM/24h | Creatinine<br>μM/24h | Urée<br>mM/24h | Protéines<br>mg/24h | Acide urique<br>μM/24h | Creatinine<br>μM/24h | Urée<br>mM/24h | Protéines<br>mg/24h |
| 24h         | 0        | 47.71±2.11       | 5.59±0.04  | 55.20±0.71       | 31.44±1.21  | 80.90±1.47   | 17.21±1.56             | 95.36±10.26          | 5.5±1.82       | 11.18±3.6           |                        |                      |                |                     |
|             | 1        | 49.34±2.53       | 6.11±0.16  | 56.33±1.24       | 32.68±0.28  | 80.57±1.62   | 17.10±1.69             | 92.08±1.02           | 8.31±0.59      | 7.08±1.17           |                        |                      |                |                     |
| 4j          | 0        | 43.04±0.92       | 4.73±0.14  | 52.73±1.0        |             |              |                        | 96.07±3.28           | 8.28±0.27      | 6.11±2.22           |                        |                      |                |                     |
|             | 1        | 42.59±0.56       | 4.80±0.29  | 53.17±1.0        |             |              |                        | 115.82±15.13         | 10.41±1.42     | 4.36±2.26           |                        |                      |                |                     |
| 8j/j9       | 0        | 43.36±0.69       | 5.20±0.23  | 53.56±1.0        |             |              |                        | 97.73±4.52           | 9.73±0.76      | 5.00±2.57           |                        |                      |                |                     |
|             | 1        | 41.92±0.83       | 4.98±0.26  | 52.31±0.0        |             |              |                        | 91.22±3.11           | 8.98±0.50      | 6.54±2.95           |                        |                      |                |                     |
| 8j/j10      | 0        | 42.48±0.50       | 4.89±0.33  | 54.83±1.7        |             |              |                        | 105.56±11.32         | 9.14±1.32      | 13.69±1.38          |                        |                      |                |                     |
|             | 1        | 42.54±0.74       | 5.04±0.18  | 53.36±0.99       | 25.10±0.70  | 65.08±3.07 * | 13.50±0.56             | 108.89±5.43          | 11.11±0.39     | 15.06±6.30          |                        |                      |                |                     |
| 8j/j30      | 0        | 44.54±3.93       | 5.46±0.72  | 57.25±1.67       | 30.63±1.46  | 124.51±12.69 | 17.05±0.82             | 126.27±8.76          | 11.22±0.55     | 11.99±3.32          |                        |                      |                |                     |
|             | 1        | 44.99±1.99       | 5.62±0.83  | 56.10±2.09       | 30.58±1.35  | 112.18±8.29  | 17.28±1.08             | 129.94±6.18          | 10.40±0.49     | 10.16±2.26          |                        |                      |                |                     |

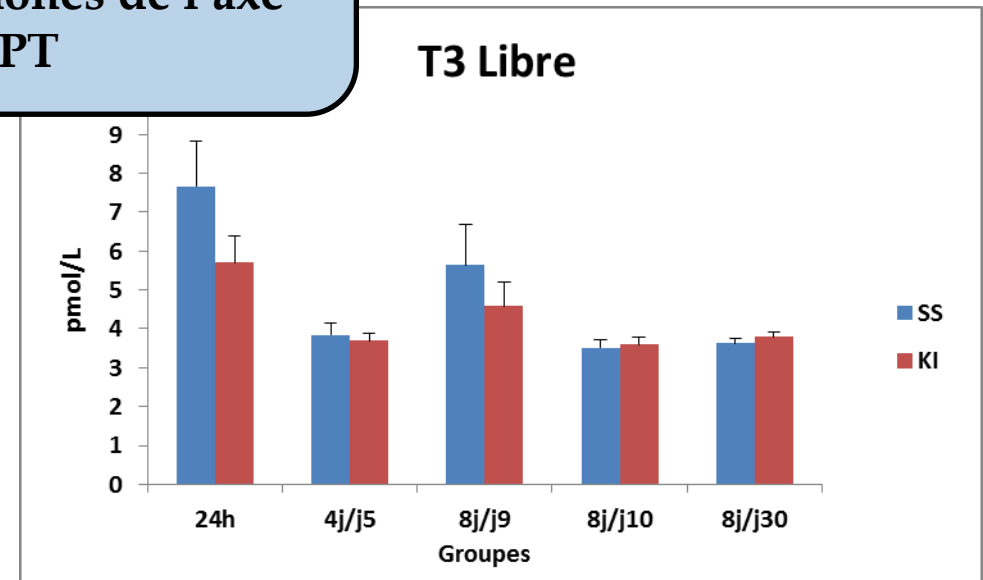
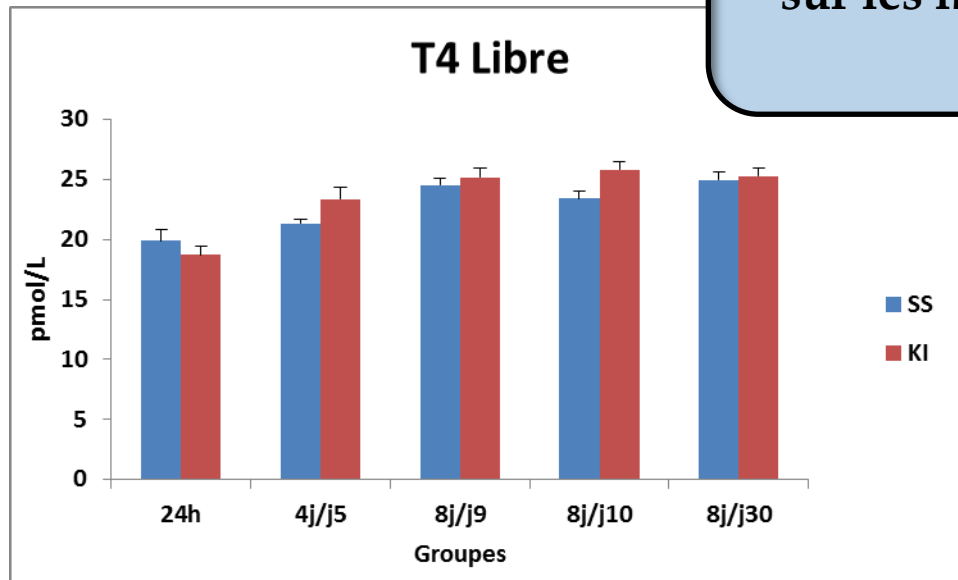
L'administration répétée du KI, n'engendre pas d'effet sur la biochimie clinique

Resultats exprimées en Moyenne ± SEM , \* p<0,05

# Résultats du modèle adulte : Statut hormonal plasmatique

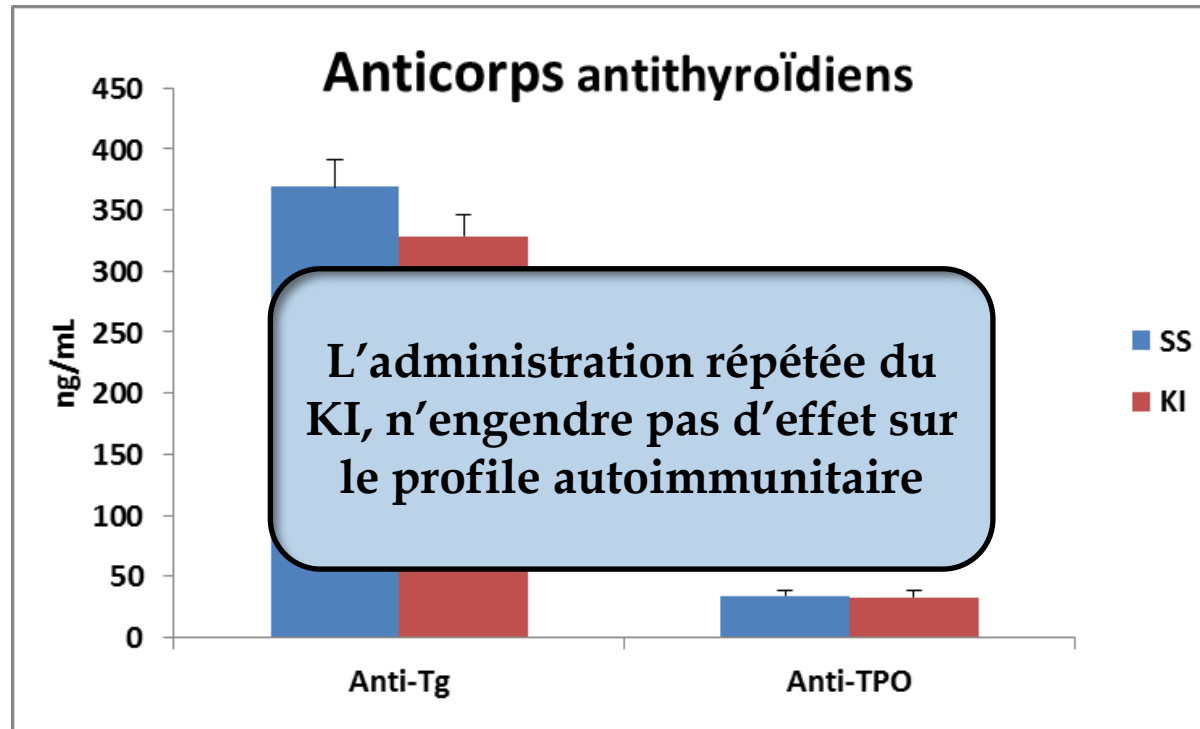


TSH: thyroid stimulating hormone  
T4: thyroxine  
T3: triiodothyronine



Résultats exprimés en Moyenne  $\pm$  SEM.

Anti-Tg : Anticorps anti thyroglobuline  
Anti-TPO : Anticorps anti thyroperoxidase

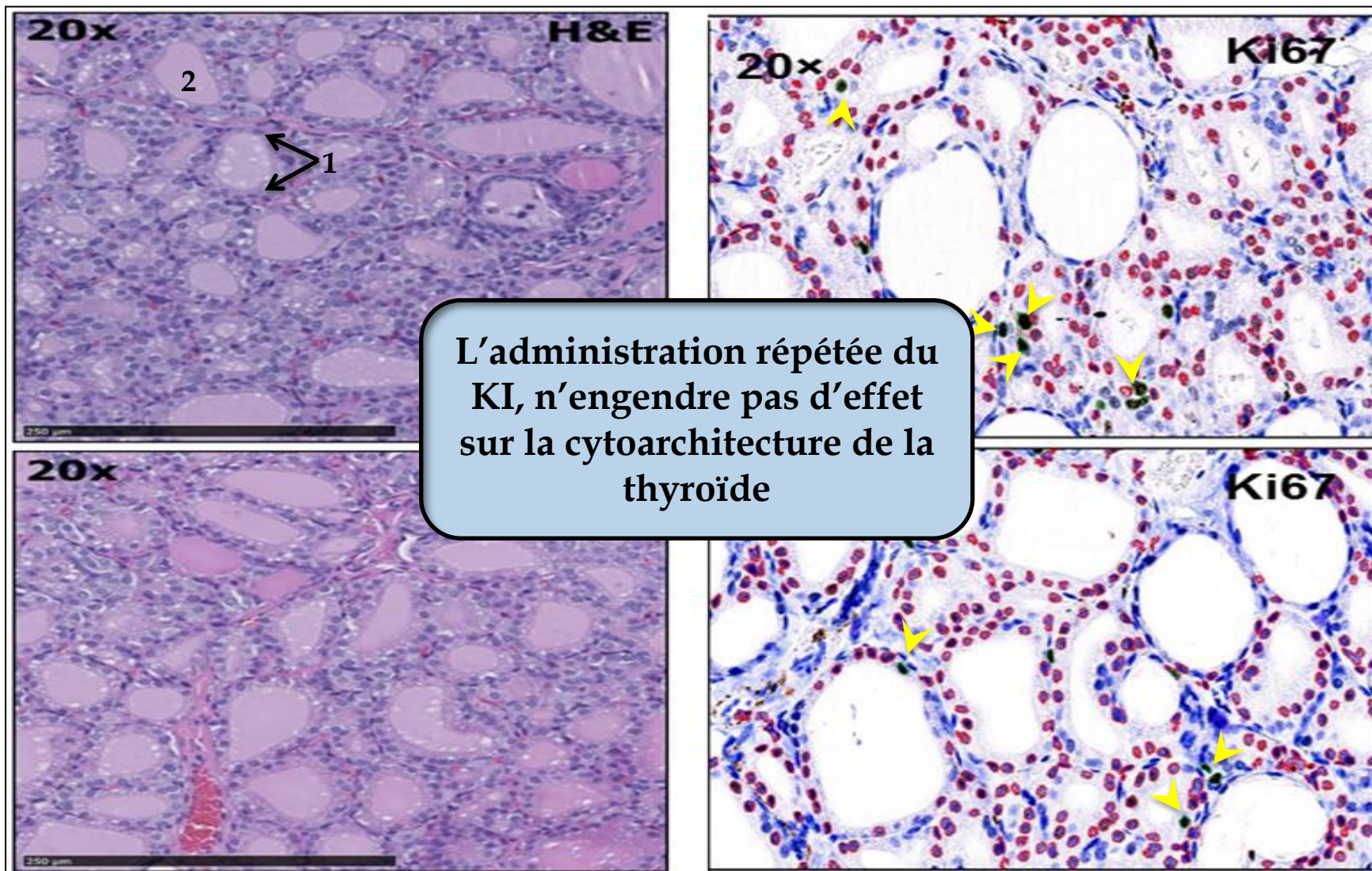


Resultats exprimées en Moyenne  $\pm$  SEM.



SS

KI

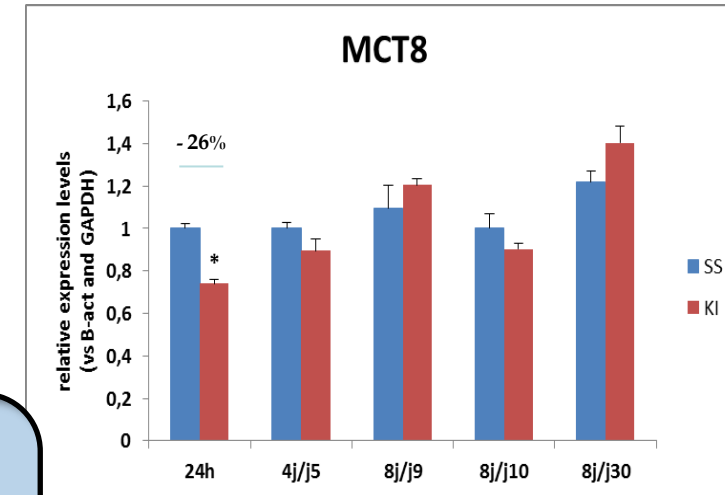
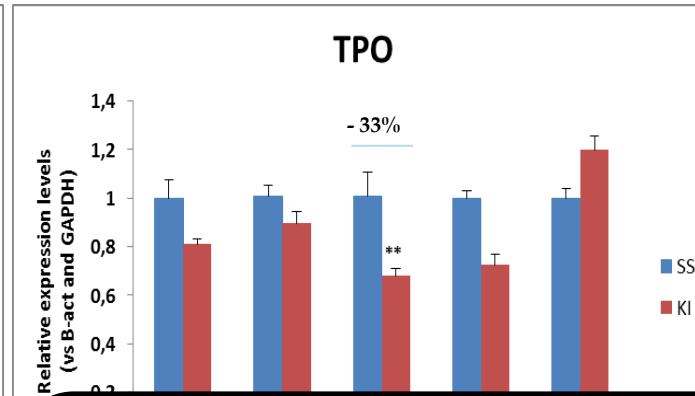
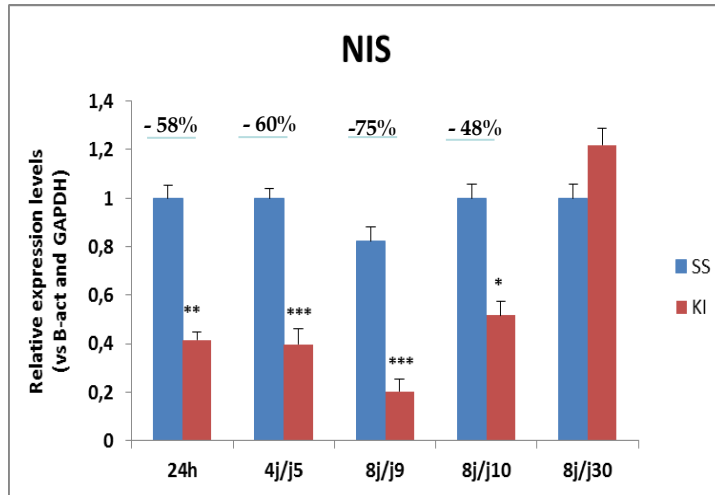


1: Follicule  
2: Colloïde

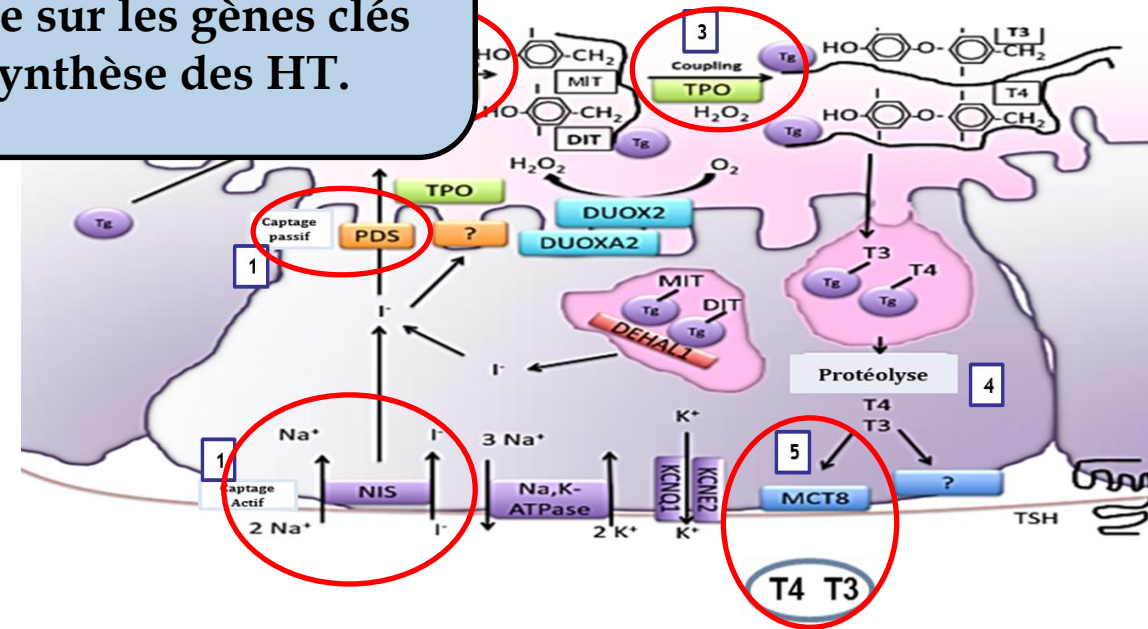
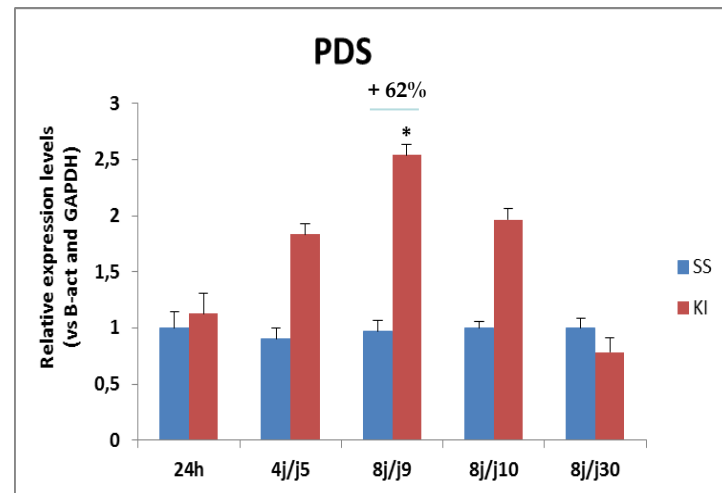
➤ Cellules positives



# Résultats du modèle adulte : Expression des gènes de la thyroïde



L'administration répétée du KI, engendre un effet transitoire sur les gènes clés de la synthèse des HT.



Résultats exprimés en Moyenne  $\pm$  SEM.  
 \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  KI vs SS

LEBSIR et al, en préparation  
 Soumission prévue en 2017



# Conclusions

Pas de toxicité avérée de l'administration répétée du KI 1mg/kg, absence d'effet pathologique ( Biochimie clinique – profile hormonal – histologie et auto-immunité)

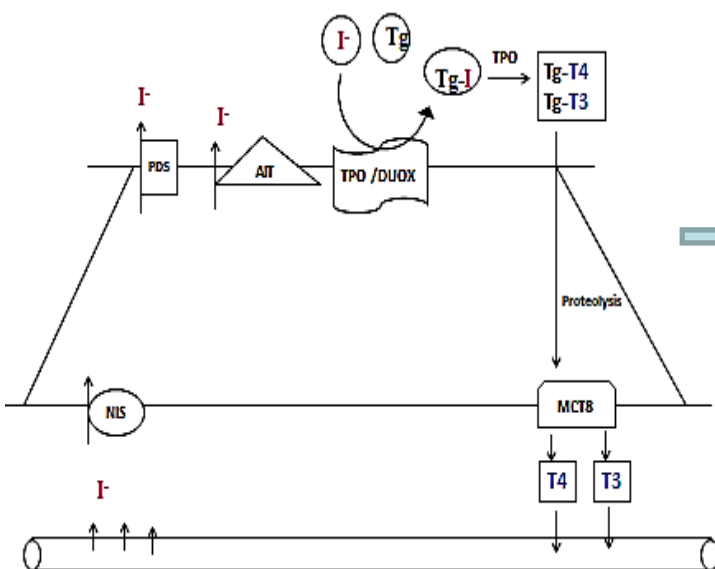
➤ Données transmises à la Pharmacie Centrale des Armées pour lancer des études BPL



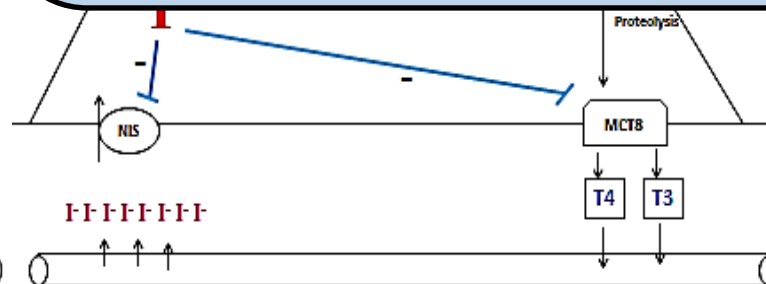
Effet Wolff-

**Innocuité de  
l'administration répétée  
du KI 1mg / kg pendant  
8 jours chez le rat  
Adulte**

des gènes de la thyroïde)

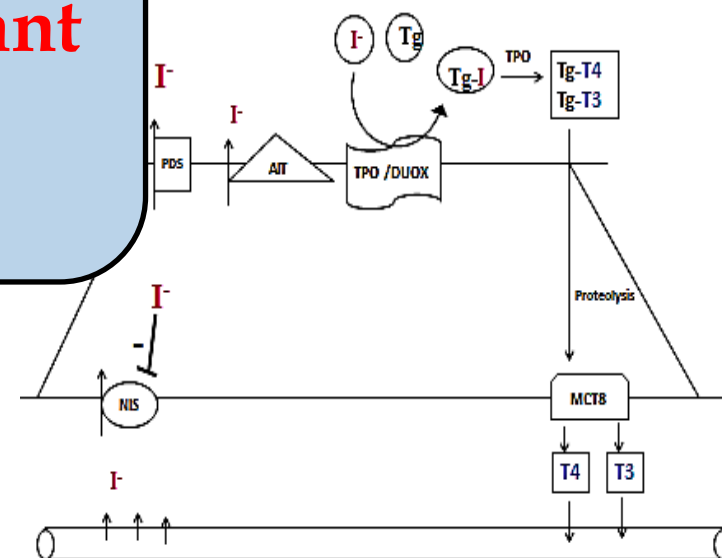


• Équilibre



• 1 à 8 jours de prophylaxie au KI/ Effet Wolff-Chaikoff :

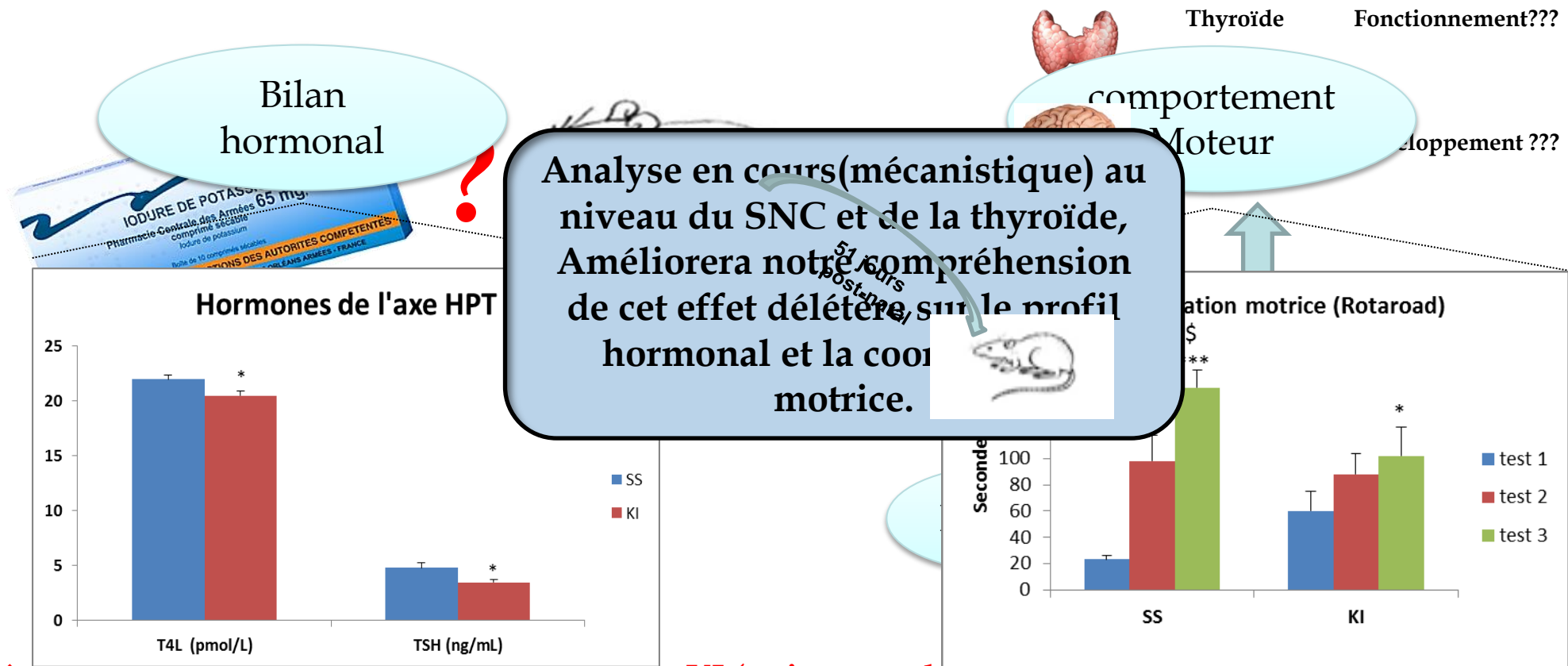
— A: Effet Wolff-Chaikoff précoce  
— B: Effet Wolff-Chaikoff tardif



• 2 jours après l'arrêt de la prophylaxie/  
Echappement à l'effet Wolff-Chaikoff

• 30 jours après l'arrêt de la prophylaxie

- Effet de l'administration répétée du KI sur un modèle sensible : *In utero* (système nerveux central SNC de la progéniture)?

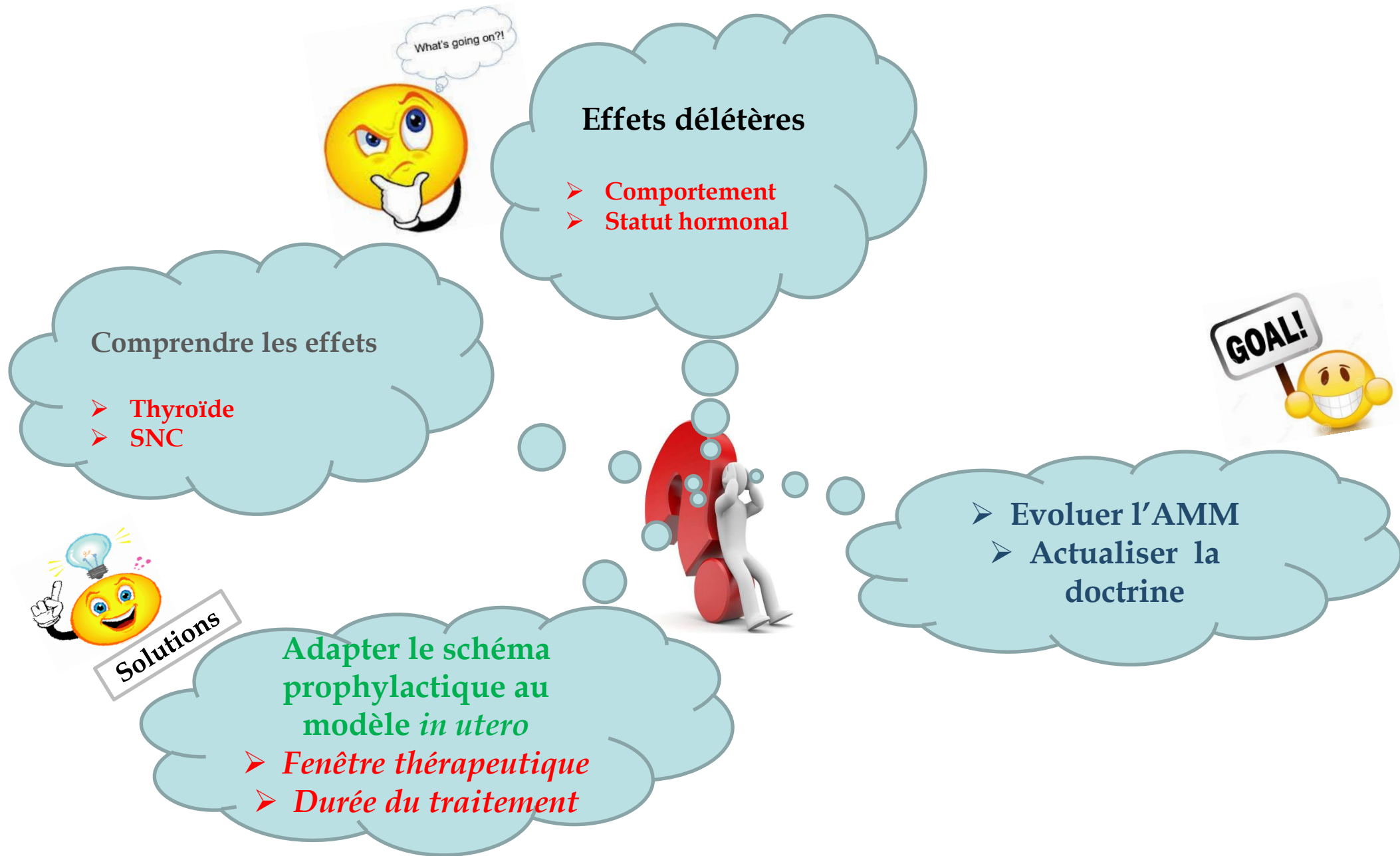


❖ **Modèle *In utero* : exposition indirecte au KI (traitement de rates gestantes : KI 1 mg/kg/24h pendant 8 jours)**

Résultats exprimés en Moyenne  $\pm$  SEM. \* $p < 0,05$ .

Résultats exprimés en Moyenne  $\pm$  SEM.

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  vs test 1, \$ $p < 0,05$  vs test 2.



# Remerciements

AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE  
**ANR**



**IRSN**  
INSTITUT  
DE RADIOPROTECTION  
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE



**Université  
Nice  
Sophia Antipolis**

**Aix-Marseille  
université**



## Toxicologie

**SOUIDI Maâmar  
MANENS Line  
LESTAEL Philippe  
GRISON Stephane  
EBRAHIMIAN Teni  
KERESLIDZE Dimitri  
GUEMRI Julien**

## Pharmacologie

**SUHARD David  
PHAN Guillaume**

## Animalerie

**VOYER Frederic  
SACHE Amandine  
GRANGER Romain**

**MERCI DE VOTRE ATTENTION !**



**IRSN**