

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE



# Congrès national de Radioprotection SFRP

## **CONTAMINATION par des RADIONUCLÉIDES :** **CONDUITE à TENIR,** **TRAITEMENTS ACTUELS,** **VOIES de RECHERCHE**

Olivier GREMY  
Laboratoire de RadioToxicologie  
CEA/DRF/Jacob  
Bruyères le Châtel  
FRANCE

[www.cea.fr](http://www.cea.fr)

## EXEMPLES d'UTILISATIONS des RADIONUCLÉIDES

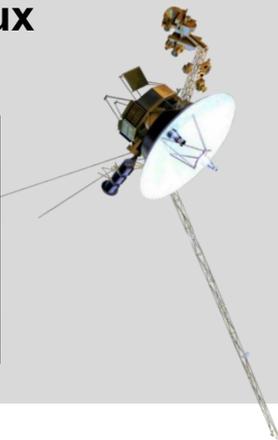
## INDUSTRIE

**Production d'électricité**

→ U faiblement enrichi, Pu

**Générateurs thermoélectriques radio-isotopiques**

(phare, sonde spatiale)

→  $^{238}\text{Pu}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{241}\text{Am}$ **Stérilisation d'aliments, d'équipements médicaux, ...**→  $^{60}\text{Co}$ **Mesure de l'épaisseur ou de la masse de matériaux**→  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ MÉDECINE  
& RECHERCHE**Radiothérapies**

(tumeur ou pathologie bénigne)

→  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  
 $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ **Diagnostic par imagerie**→  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  
 $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ **Recherche scientifique**→  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{32}\text{P}$ 

## DÉFENSE

**Armes nucléaires**→  $^{239}\text{Pu}$ , U fortement enrichi,  $^3\text{H}$ **Projectiles perforants et véhicules blindés**→ U appauvri ( $^{238}\text{U}$ )**Vaisseaux et sous-marins à propulsion nucléaire**→  $^{239}\text{Pu}$ , U faiblement à fortement enrichi

# RISQUE de CONTAMINATION par des RADIONUCLÉIDES

Utilisation et production des RN



Risque d'exposition accidentelle par contamination

## CONTAMINATION EXTERNE



CONTACT/SURFACIQUE  
(peau, cheveux, vêtements)

## CONTAMINATION INTERNE par différentes voies possibles



TRANS-CUTANÉ



BLESSURE



INGESTION



INHALATION

# PERSONNES potentiellement CONCERNÉES

## Quelques EXEMPLES de SCÉNARIOS

### Travailleurs dits « du nucléaire »

-procédés amont/aval du cycle du combustible nucléaire

Ex: Inhalation d'un aérosol libéré suite à une rupture de confinement d'une boîte à gants.

Ex: Blessure par un outil radiocontaminé.

### Personnels militaires sur certains théâtres d'opération

Ex: Inhalation d'un aérosol libéré par un impact de projectile sur un véhicule blindé à l'Uapp.

Ex: Blessure avec implantation d'un fragment de projectile à l'Uapp.

### Personnels de santé et scientifiques de la recherche

Ex: Contamination cutanée suite à la mauvaise manipulation d'une source non scellée ou la rupture de confinement d'une source scellée.

### Personnels d'industries fabricant ou utilisant des sources radioactives

### Population

Ex: Consommation chronique d'eau/aliments contaminés suite à une dissémination accidentelle de RN dans l'atmosphère/environnement.

Ex: Contamination suite à une dissémination volontaire de RN (malveillance).

# BIODISTRIBUTION des RADIONUCLÉIDES

Intestins

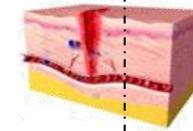


Poumons



Site de  
blessure

Peau  
saine



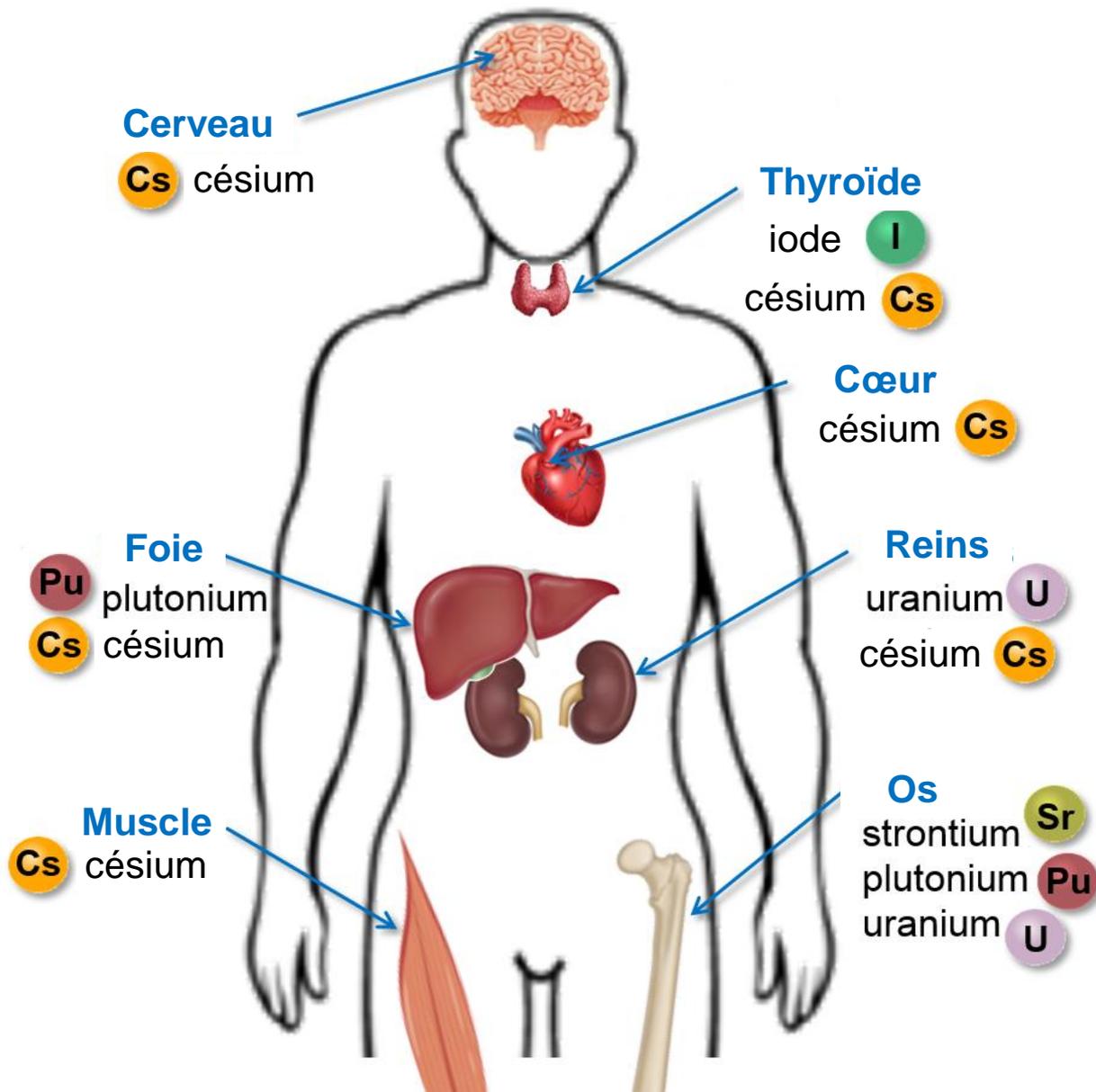
**SITE PRIMAIRE DE CONTAMINATION**  
(= voie d'entrée)

**CIRCULATION GÉNÉRALE**

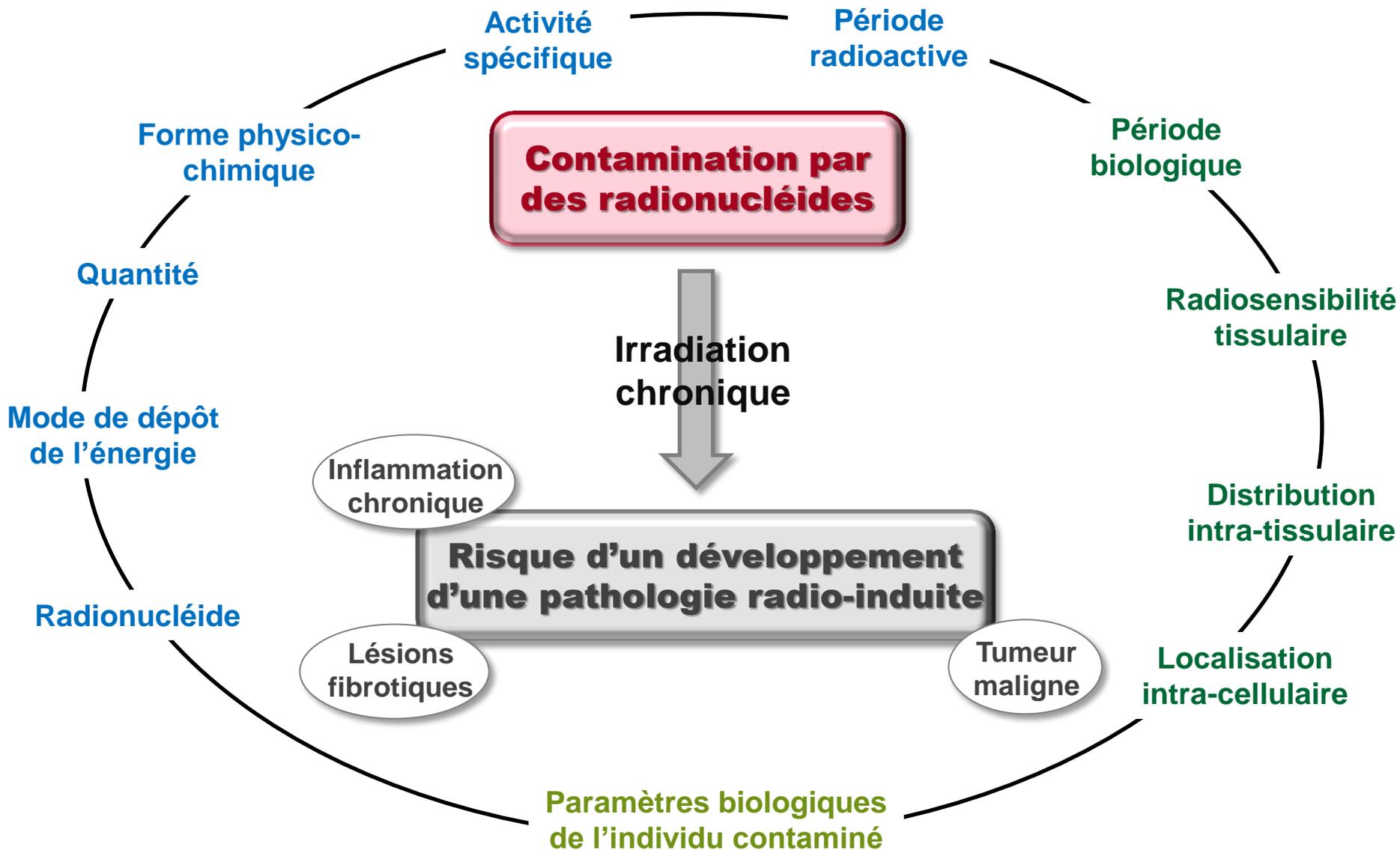
**VOIES D'EXCRÉTION**

**TISSUS CIBLES**  
(sites secondaires de dépôt)

# BIODISTRIBUTION TISSULAIRE de certains RADIONUCLÉIDES d'INTÉRÊT



# RISQUES SANITAIRES



# CONTRE-MESURES MÉDICALES: DÉFINITION



# CONDUITE À TENIR **et** PRISE EN CHARGE

## **PRIORITÉ À L'URGENCE MÉDICO-CHIRURGICALE**

**Réalisation des gestes médicaux de survie** (massage cardiaque, ventilation artificielle, médicaments,,)

## **PROTECTION des PRIMO-INTERVENANTS *d'une contamination***

### **Equipements de Protection Individuelle**

- **Voies aériennes supérieures:** Demi-masque filtrant / Masque avec cartouche filtrante type FFP3 / Appareil Respiratoire Isolant
- **Mains :** double paire de gants
- **Reste du corps:** Sarrau + calot / Tenue étanche avec capuche (type 1 avec scaphandre + ARI: gaz, type 4: aérosols; type 5: poussières/particules) + sur-chaussures (si absentes de la tenue)

### **Dosimétrie (électronique) opérationnelle**

## **PROTECTION des PERSONNES RADIOCONTAMINÉES**

*-d'une aggravation de leur contamination externe/interne*

*-d'une contamination interne induite par leur contamination externe*

*-pour empêcher une contamination des intervenants*

### **«Isolement» de la victime ou de la zone du corps contaminée, de son environnement**

- **Protection des voies aériennes supérieures** (masque respiratoire, masque anti-poussière, mouchoir)
- **Emballage de la zone contaminée du corps si contamination externe localisée ou plaie unique**
- **Tenue anti-poussière** (personne valide) **ou housse de vinyle** (personne invalide ou inconsciente)

## Prise en charge de la **CONTAMINATION EXTERNE**

- ✓ **Déshabillage**
  - Brumisation d'eau préalable sur vêtements
  - Procédures particulières de déshabillage selon si patient valide/débout ou non/couché
  - Confinement des vêtements
- ✓ **Détection/localisation grossière de la radioactivité** (détecteurs avec sondes X,  $\alpha$ ,  $\beta$ - $\gamma$ )
- ✓ **Décontamination d'urgence** (douche, confinement cheveux contaminés, confinement plaies...)
- ✓ **Détection de contrôle de la radioactivité** (implique un séchage soigneux par tamponnement)
  - ✓ (Répétition de la décontamination, si besoin)
- ✓ **Décontamination fine** (contamination localisée persistante, plaie contaminée, cheveux...)

## Prise en charge de la **CONTAMINATION EXTERNE**

- ✓ **Déshabillage**
  - Brumisation d'eau préalable sur vêtements
  - Procédures particulières de déshabillage selon si patient valide/débout ou non/couché
  - Confinement des vêtements
- ✓ **Détection/localisation grossière de la radioactivité** (détecteurs avec sondes X,  $\alpha$ ,  $\beta$ - $\gamma$ )
- ✓ **Décontamination d'urgence** (douche, confinement cheveux contaminés, confinement plaies...)
- ✓ **Détection de contrôle de la radioactivité** (implique un séchage soigneux par tamponnement)
  - ✓ (Répétition de la décontamination, si besoin)
- ✓ **Décontamination fine** (contamination localisée persistante, plaie contaminée, cheveux...)

## Prise en charge de la **CONTAMINATION INTERNE**

- Toujours suspecter une contamination interne si contamination externe avérée (surtout si visage impliqué ou blessure/brûlure présente)
- Prise en charge thérapeutique le plus tôt possible, et sur simple suspicion
  - à adapter selon la voie de contamination (potentielle ou avérée),
  - à adapter selon les RN impliqués (connus ou suspectés)
- Diagnostic de certitude (anthroporadiométrie + analyses radiotoxicologiques)

➤ **Circulaire n°277/DHOS/HFD/DGSNR (2002)**

« Organisation des soins médicaux en cas d'accident nucléaire ou radiologique »

➤ **Circulaire n°800/SGDSN/PSE/PPS (2011)**

« Doctrine nationale d'emploi des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières radioactives » intégré au plan gouvernemental PIRATOME d'intervention en cas de menace ou d'acte terroriste de nature nucléaire ou radiologique (2003)

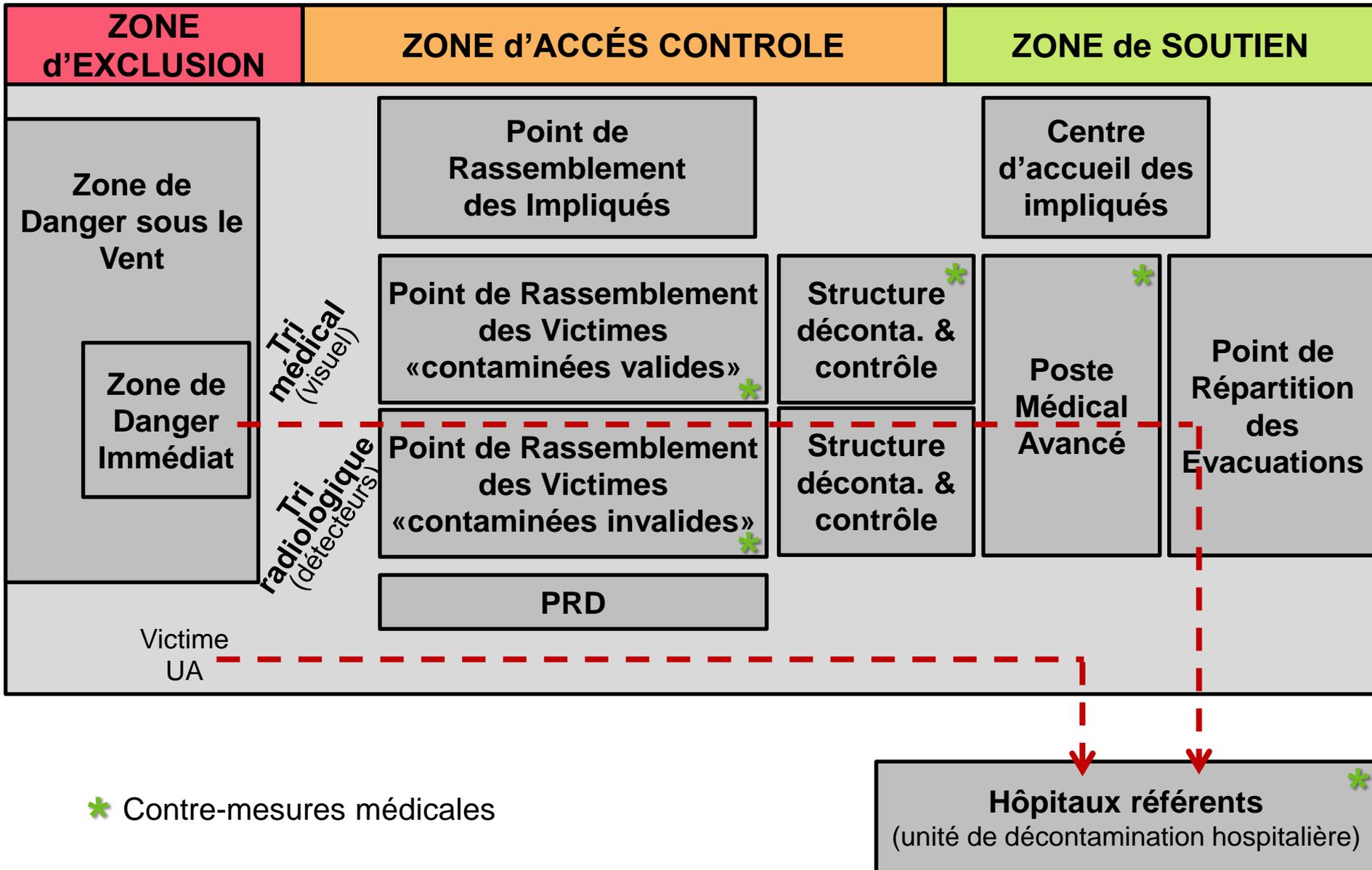
➤ **Circulaire DHOS/HFD n°2002/284**

« Organisation du système hospitalier en cas d'afflux de victimes »

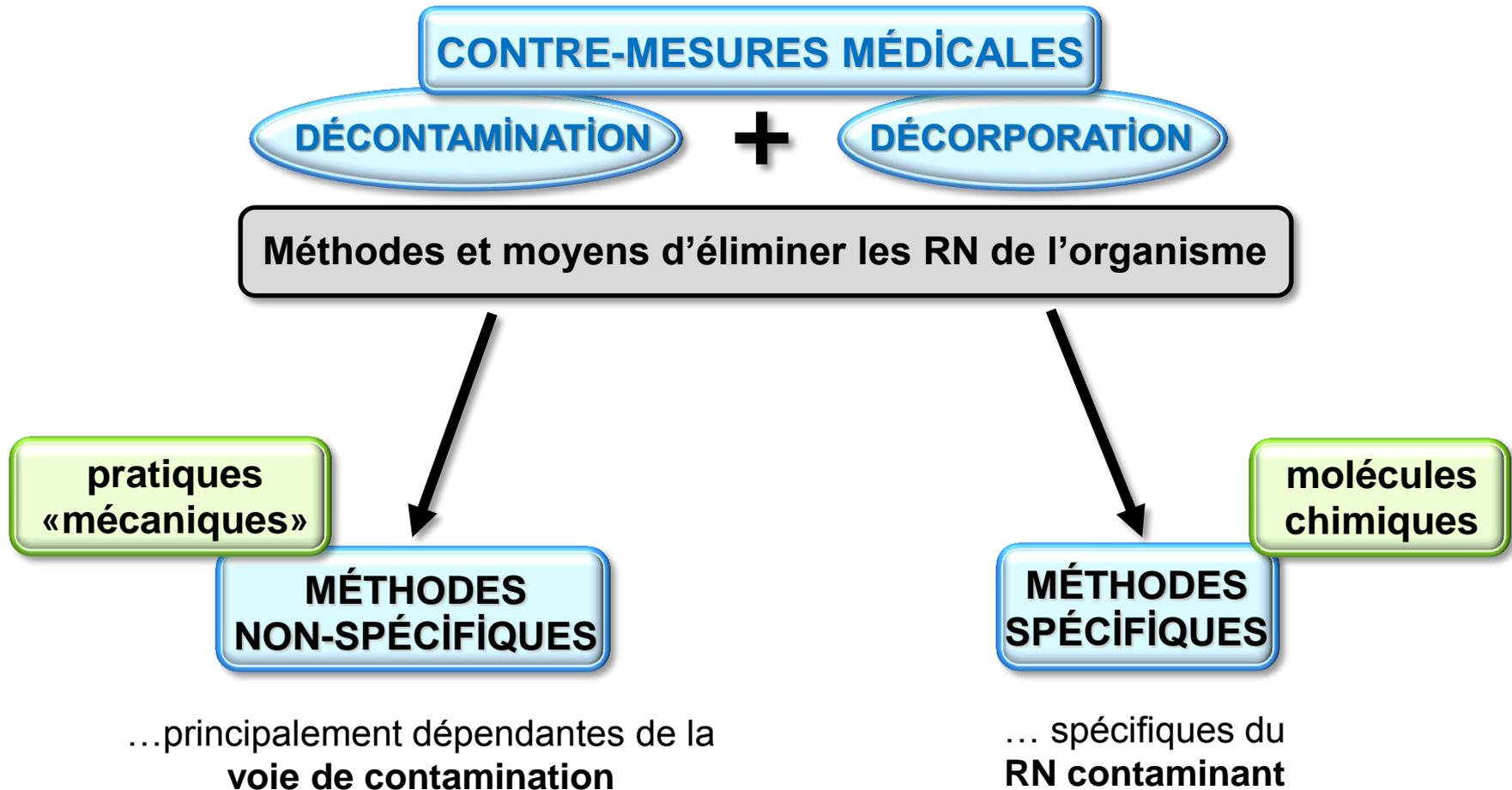
**Guide national d'intervention médicale en cas d'événement nucléaire ou radiologique  
ASN, 2008**

# CONDUITE À TENIR et PRISE EN CHARGE

→ Cas de victimes nombreuses

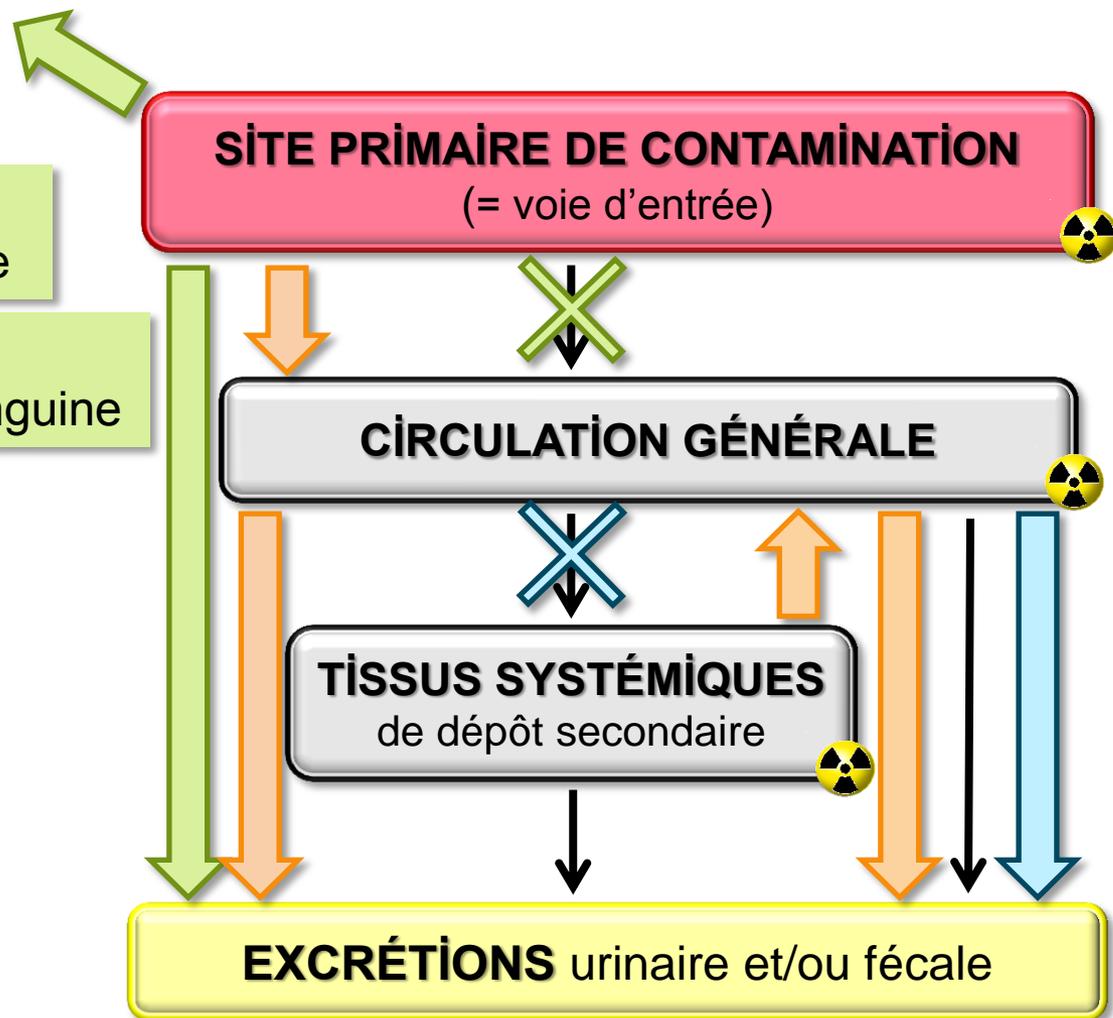


# CONTRE-MESURES MÉDICALES: DÉFINITION



→ Les stratégies peuvent être associées pour améliorer l'efficacité globale

# CONTRE-MESURES MÉDICALES: PRINCIPES

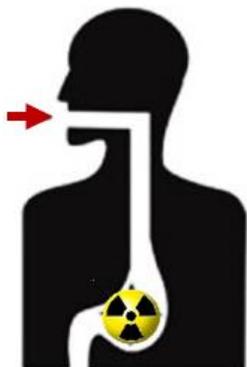


=> Pour augmenter l'excrétion des RN

**PROCÉDURES NON-SPÉCIFIQUES**  
**CONTRE-MESURES MÉDICALES**

# CONTRE-MESURES MÉDICALES: PROCÉDURES NON-SPÉCIFIQUES

## INGESTION



- **Pansement gastrique par des anti-acides**

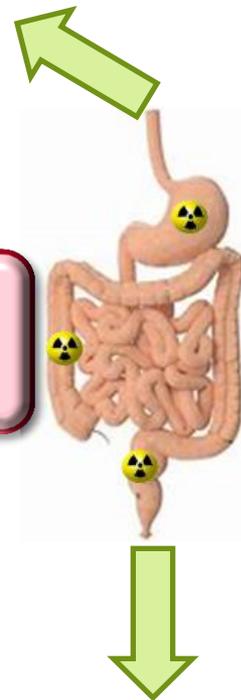
Phosphate d'aluminium colloïdal (Phosphalugel® 5 sachets),  
Alginate de sodium (Gaviscon® 10g)

- **Accélération du transit par laxatif osmotique**

Sulfate de magnésium Lavoisier,  
Transipeg® 10g

- Vomissement
- Lavage gastrique

SYSTÈME  
GASTRO-  
INTESTINAL

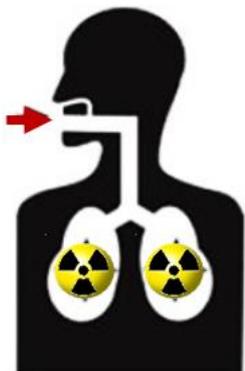


SANG

- Irrigation du côlon

- Particulièrement adaptées aux fortes contaminations par des RN facilement absorbés (Cs, I, Sr...)
- Grande efficacité attendue si appliquées rapidement après contamination
- Traitements parties supérieures: -Dents: brossage avec dentifrice puis rinçage avec acide citrique 3%  
-Gorge: gargarisme avec eau oxygénée 3%

## INHALATION

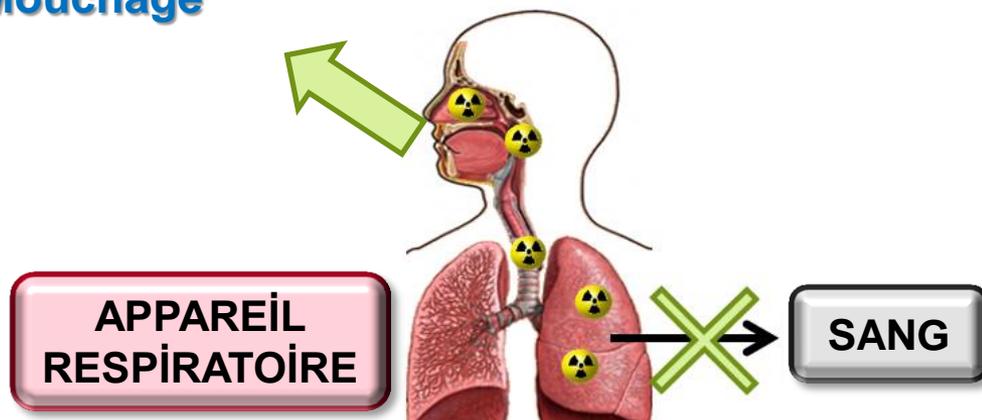


- **Lavage du nasopharynx**  
Solution saline isotonique

- **Fluidifiant bronchique et expectorant**  
5 sachets de N-acétylcystéine

- **Lavage broncho-pulmonaire**

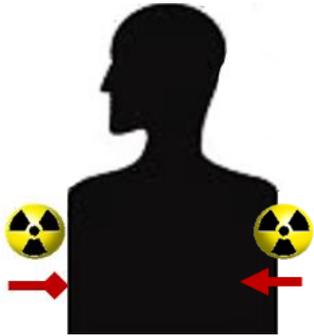
- **Mouchage**



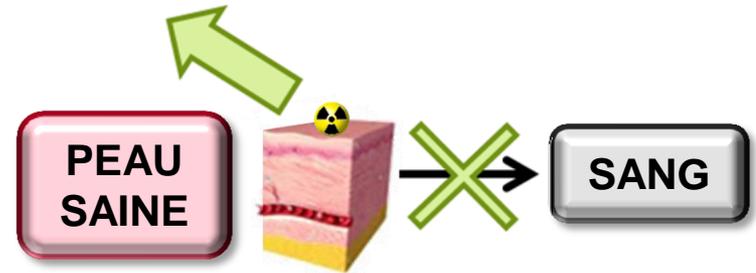
→ Lavages broncho-pulmonaires pour extraire les macrophages alvéolaires séquestrant des RN;  
Envisageable en cas d'inhalation massive de formes insolubles de RN ( $^{239}\text{PuO}_2$ )

# CONTRE-MESURES MÉDICALES: PROCÉDURES NON-SPÉCIFIQUES

## SURFACIQUE



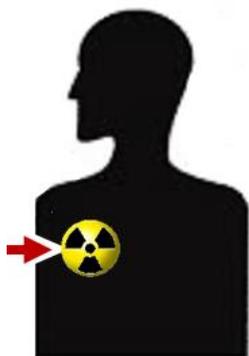
- **Lavage / rinçage abondant**  
eau tiède, savon neutre, savon neutre spécialisé (TFD peau), gel nettoyant spécialisé (trait rouge®, trait vert®)
- **Absorption**  
pansement américain, gel hypertonique Osmogel®
- **Sudation provoquée**  
pansement occlusif, gants latex (mains)
- **Permanganate de potassium 5% puis métabisulfite de sodium 5%**  
→ retrait couche cornée



- Décontamination faite avec le souci de ne pas provoquer/aggraver une contamination interne
- Ne pas léser une peau intacte (pas de technique abrasive ni de produit chimique agressif)
  - Ne pas utiliser d'eau chaude (dilatation des pores cutanés)
  - Protéger les orifices lors de la décontamination du visage ou des cheveux
- Décontamination depuis la périphérie vers le centre de la région corporelle contaminée

# CONTRE-MESURES MÉDICALES: PROCÉDURES NON-SPÉCIFIQUES

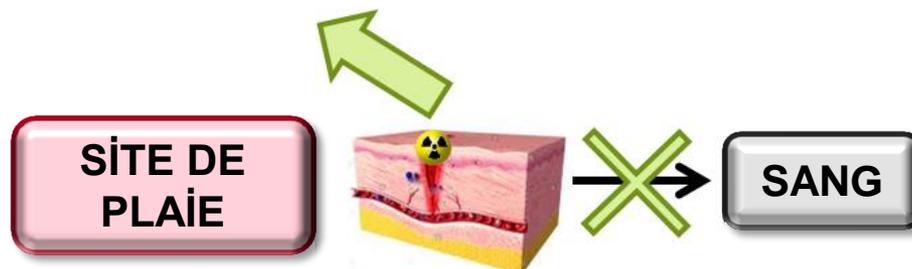
## BLESSURE



- Résection du site de la plaie

- **Lavage / rinçage abondant**

eau tiède, savon neutre, savon neutre spécialisé (TFD peau), gel nettoyant spécialisé (trait rouge®, trait vert®)



- **Exérèse de shrapnels**

→ Résection chirurgicale du site de la plaie envisagée pour de fortes rétentions de RN très radioactifs

**PROCÉDURES SPÉCIFIQUES (DU RN)**  
**CONTRE-MESURES MÉDICALES**

# TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES: INSOLUBILISATION dans l'INTESTIN

**césium-137**

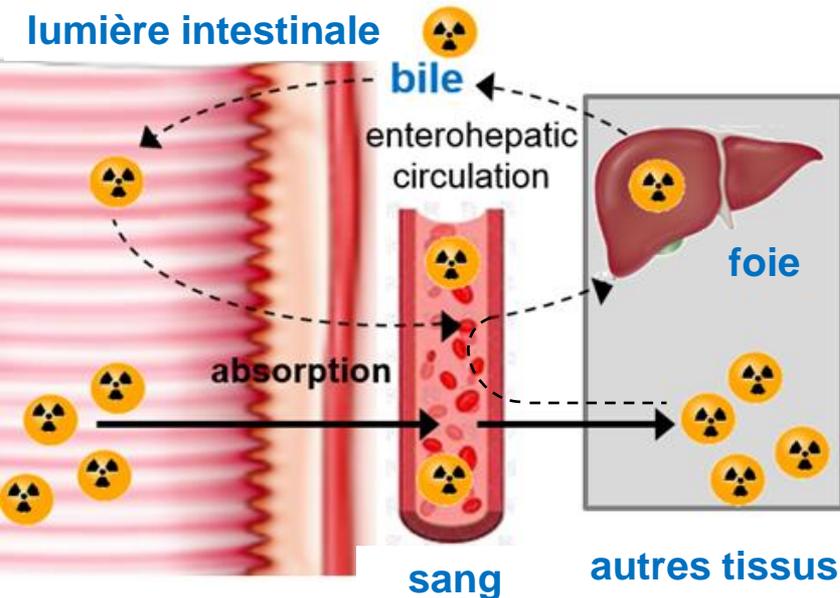


## Stratégie

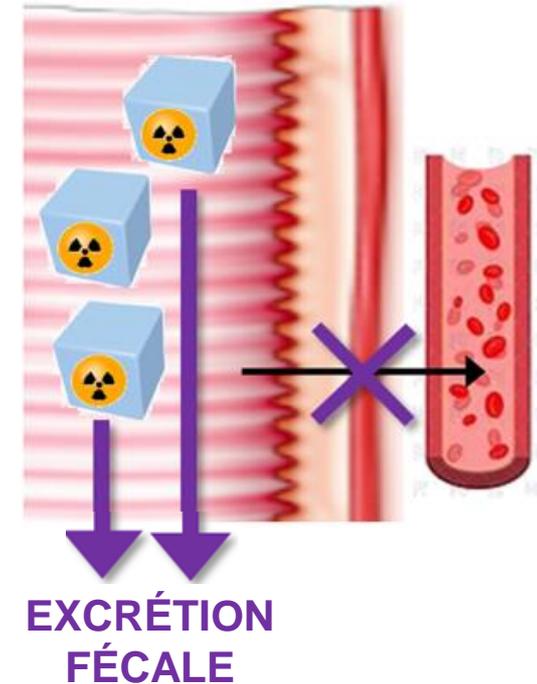
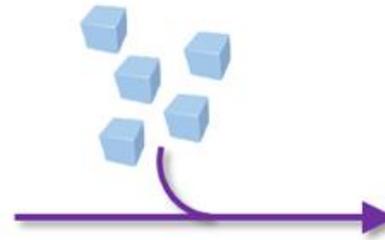
Précipitation du RN sous une forme insoluble dans l'intestin  
=> Réduire son absorption intestinale, facilitant son excrétion fécale

## Ingestion de

gélules contenant du **ferrocyanure ferrique** insoluble  
(bleu de Prusse = Radiogardase®)



prise orale de  
bleu de Prusse



# TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES: INSOLUBILISATION dans l'INTESTIN

césium-137



## Stratégie

Précipitation du RN sous une forme insoluble dans l'intestin  
=> Réduire son absorption intestinale, facilitant son excrétion fécale

## Ingestion de

gélules contenant du **ferrocyanure ferrique** insoluble  
(bleu de Prusse = Radiogardase®)

- Efficacité démontrée suite au traitement des victimes de l'accident de Goiânia, Brésil, 1987  
→ Réduction de dose de 71% en moyenne (Melo DR, Health Phys, 1994 & 2014)
- Dosage: ASN (2008) = 1g 3X / jour  
ANSM (AMM en 2016) = 3g 3X / jour
- Durée: au moins 1 mois, entre 3 et 6 mois.



# TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES: INSOLUBILISATION dans l'INTESTIN

strontium-90

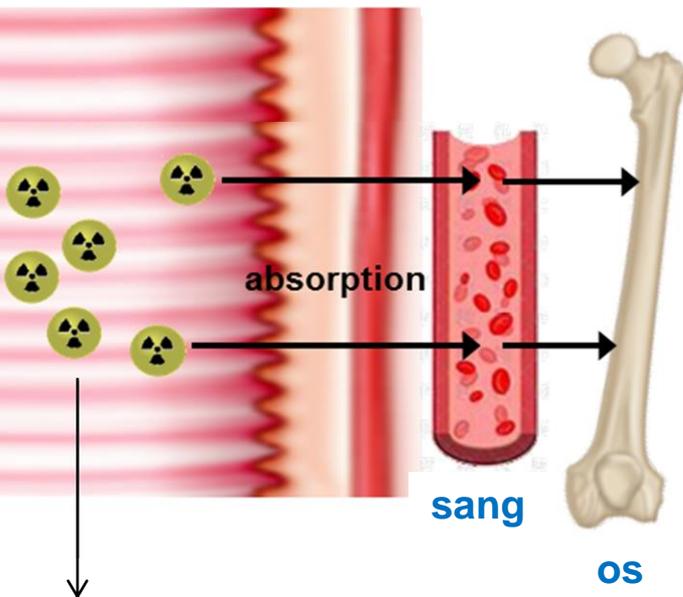


## Stratégie

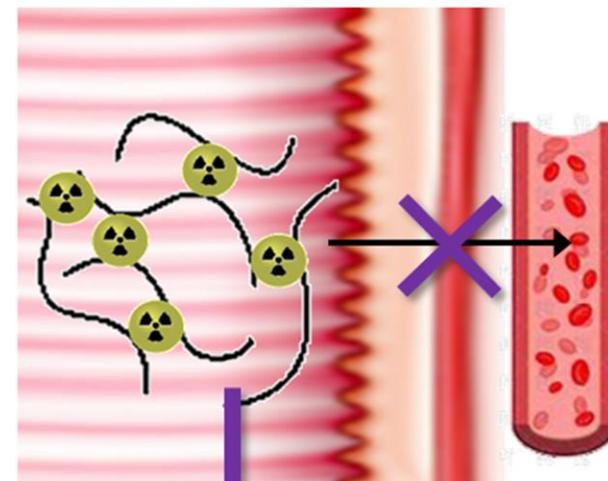
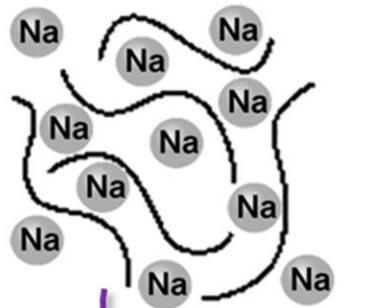
Précipitation du RN sous une forme insoluble dans l'intestin  
=> Réduire son absorption intestinale, facilitant son excrétion fécale

Ingestion d'  
alginate de sodium  
(ex: Gaviscon®)

lumière  
intestinale



prise orale d'  
alginate de Na



EXCRÉTION  
FÉCALE

# TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES: DILUTION ISOTOPIQUE

## Stratégie

Dilution du RN par un analogue chimique ou un isotope non radioactif  
=> Forcer le turn-over, accélérant ainsi son élimination

Ingestion ou perfusion d'un  
analogue chimique / isotope non radioactif

strontium-90



Lactate de Sr  
Gluconate de Ca/Sr

Peut être combiné à du  
chlorure d'ammonium  
pour acidifier le sang

cobalt-60



Gluconate de Co

tritium



$\text{H}_2\text{O}$

Peut être combiné  
à un diurétique

sulphur-35



Thiosulfate de Na  
Sulfate de Mg

phosphorus-32



Phosphate  $\text{Na}_2$   
Phosphate de Ca

# TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES: DILUTION ISOTOPIQUE PROPHYLACTIQUE, cas de l'IODE RADIOACTIF

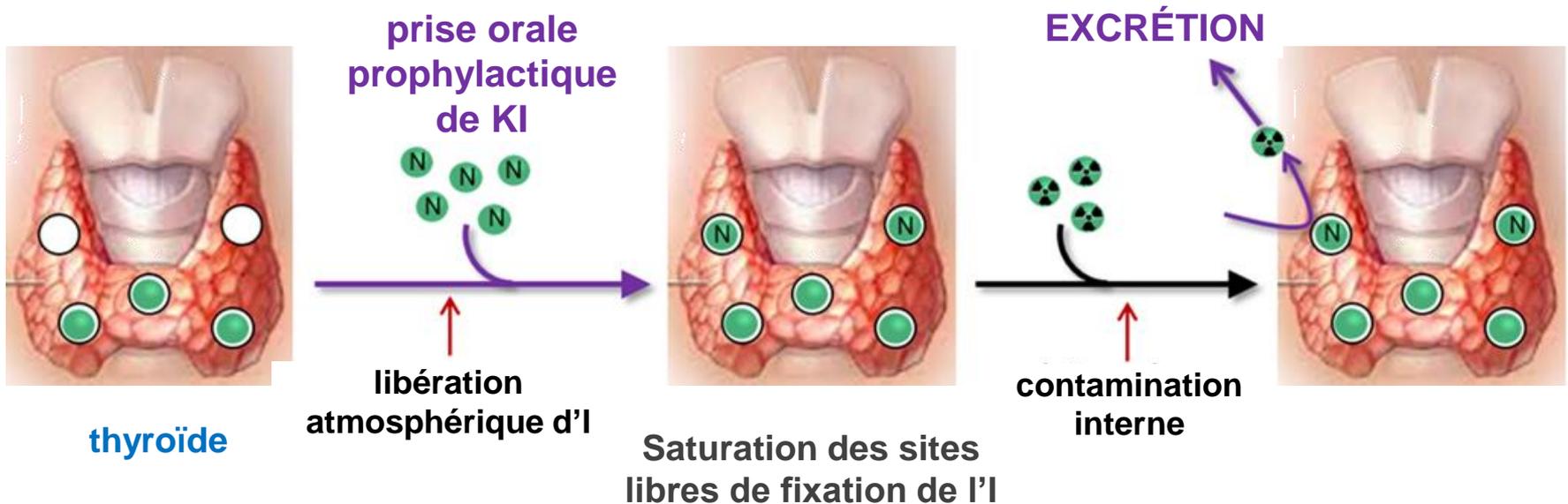
**iode-131**



## Stratégie

Apport préventif d'iode stable en excès  
=> Bloquer la fixation de l'iode radioactif à la thyroïde

Ingestion prophylactique de  
comprimés d'iodure de potassium (KI)



# TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES: DILUTION ISOTOPIQUE PROPHYLACTIQUE, cas de l'IODE RADIOACTIF

**iode-131**



## Stratégie

Apport préventif d'iode stable en excès  
=> Bloquer la fixation de l'iode radioactif à la thyroïde

Ingestion prophylactique de  
comprimés d'iodure de potassium (KI)

- Dosage: 100 mg d'iode stable, soit deux comprimés d'iodure de potassium à 65 mg
- Timing: entre 12h avant et 4-5h après la contamination
- Alternative: 80 gouttes de solution de Lugol (iodo-ioduré à 1%)



# TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES: COMPLEXATION

uranium

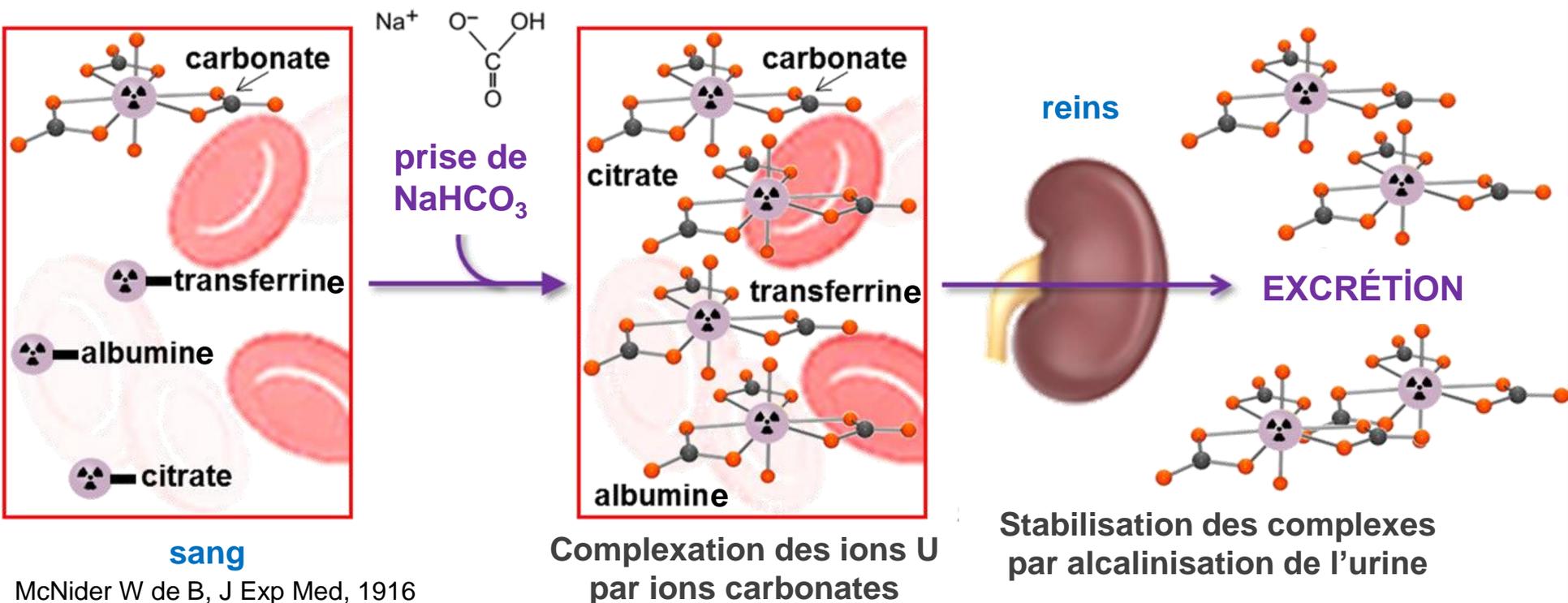


## Stratégie

Complexation dans le sang et stabilisation des complexes dans l'urine  
=> Limiter les dépôts tissulaires

## Ingestion ou perfusion de

Bicarbonate de Sodium 1,4% (hydrogénocarbonate de sodium,  $\text{NaHCO}_3$ )



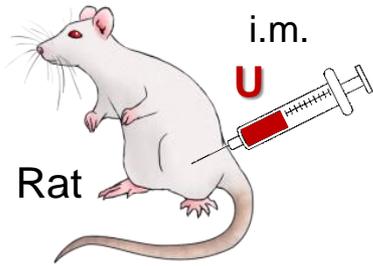
# TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES: COMPLEXATION

uranium



Stratégie  
Complexation dans le sang et stabilisation des complexes dans l'urine  
=> Limiter les dépôts tissulaires

Ingestion ou perfusion de  
**Bicarbonate de Sodium 1,4%** (hydrogénocarbonate de sodium,  $\text{NaHCO}_3$ )



Rat

i.m.

U

Min20

Gavage oral

Bicarbonate  
de Na



Contrôle;

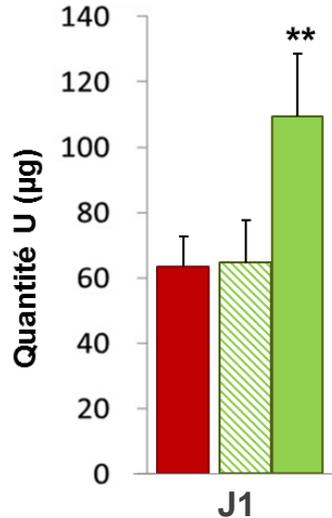


BS 0,1 g/kg;

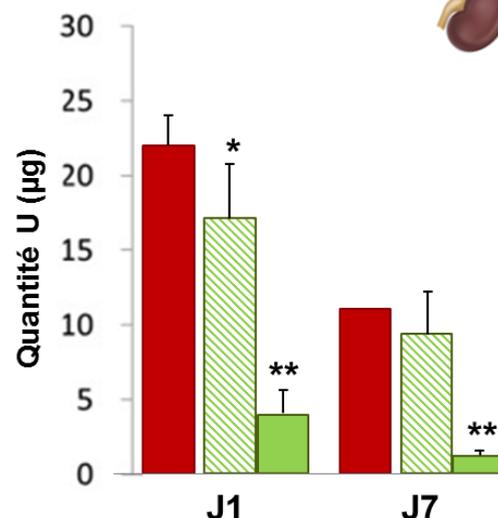


BS 1 g/kg ( $\uparrow$ pH pdt 9h)

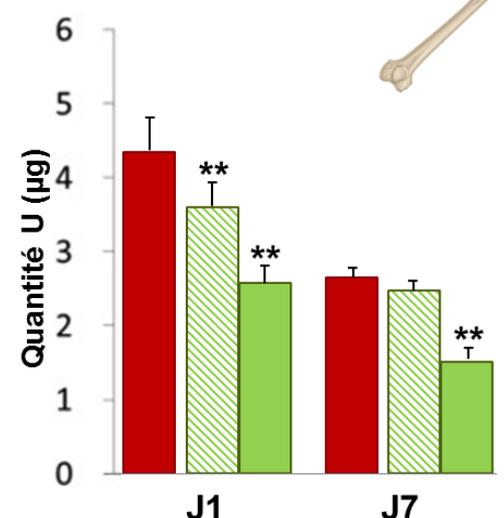
Excrétion urinaire



Rétention rénale



Rétention fémorale



# TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES: CHÉLATION

plutonium

Pu

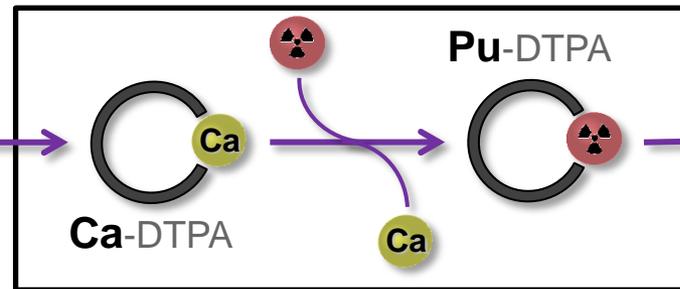
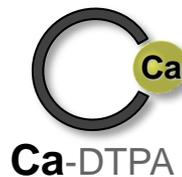
## Stratégie

Chélation => Limiter les dépôts tissulaires

## Administration de DTPA (Na<sub>3</sub>Ca-DTPA)

- Appartient à la famille des acides polyaminocarboxyliques
- Donné sous forme de sels calciques pour éviter un déséquilibre des ions divalents
- Forme un chélate stable, non métabolisable et facilement excrétable, avec le Pu, Am, Cm

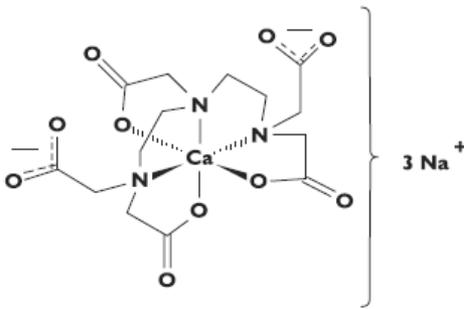
administration  
du DTPA



**EXCRÉTION**  
(principalement urinaire)

Compartiment biologique

Le DTPA échange le Ca avec le Pu pour qu'il a une plus grande affinité



# TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES: CHÉLATION

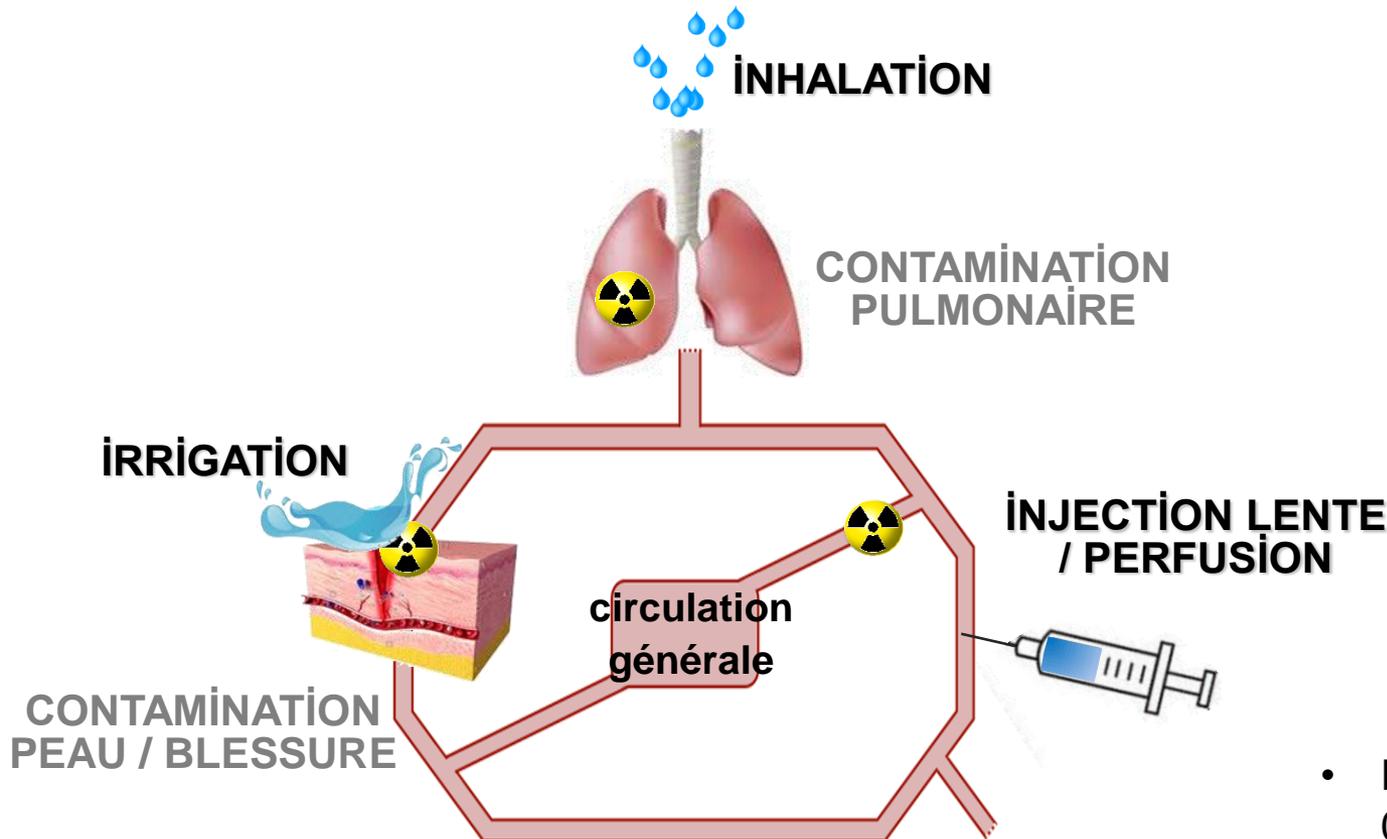
plutonium

Pu

Stratégie

Chélation => Limiter les dépôts tissulaires

Injection/perfusion de DTPA mais aussi en lavage ou par inhalation



Sels de  $\text{Na}_3\text{Ca-DTPA}$  en solution (1 g, 250 mg/ml)

- Dosage injection/inhalation: 0,5 g à 1 g max. par jour

# TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES: CHÉLATION

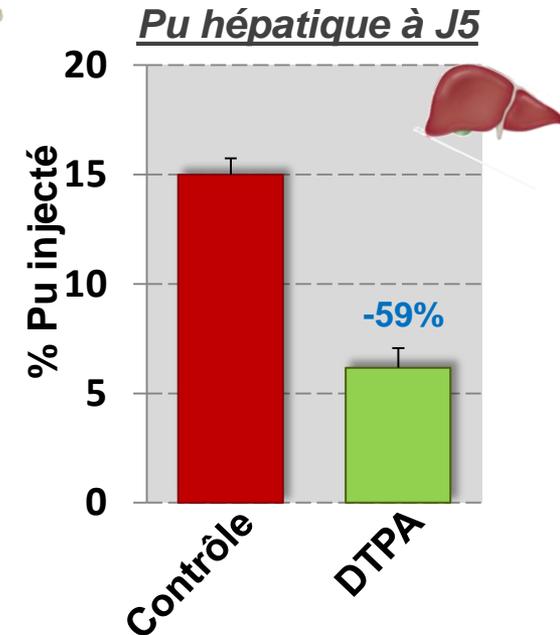
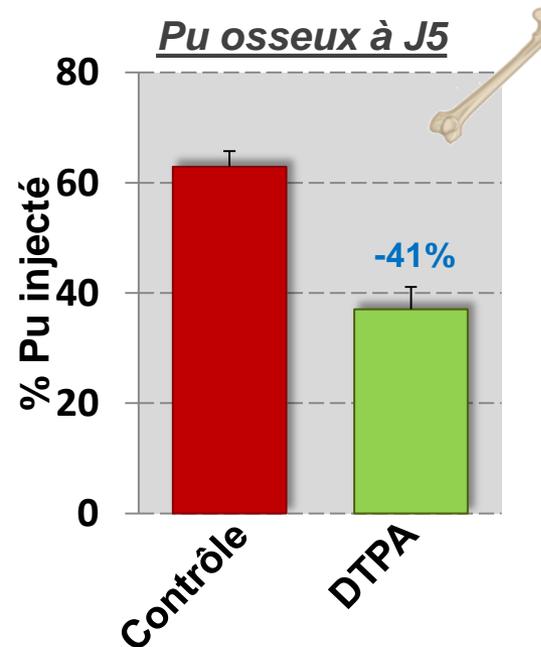
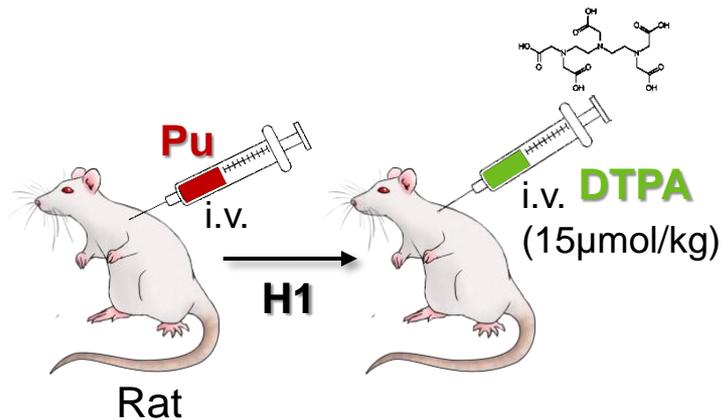
plutonium

Pu

## Stratégie

Chélation => Limiter les dépôts tissulaires

Injection/perfusion de DTPA mais aussi en lavage ou par inhalation



# **STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION**

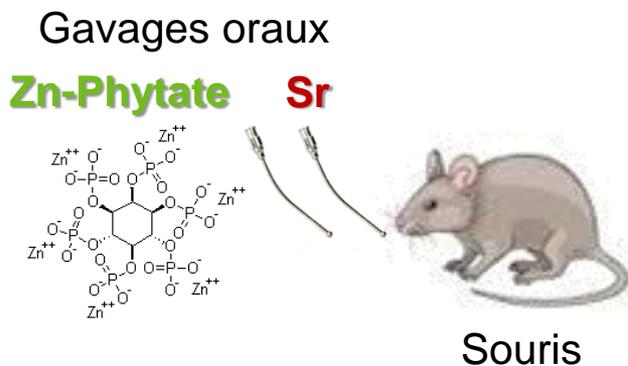
**=> recherche d'agents décorporants  
parmi des molécules existantes**

# STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION: ÉVALUATION de COMPOSÉS NATURELS

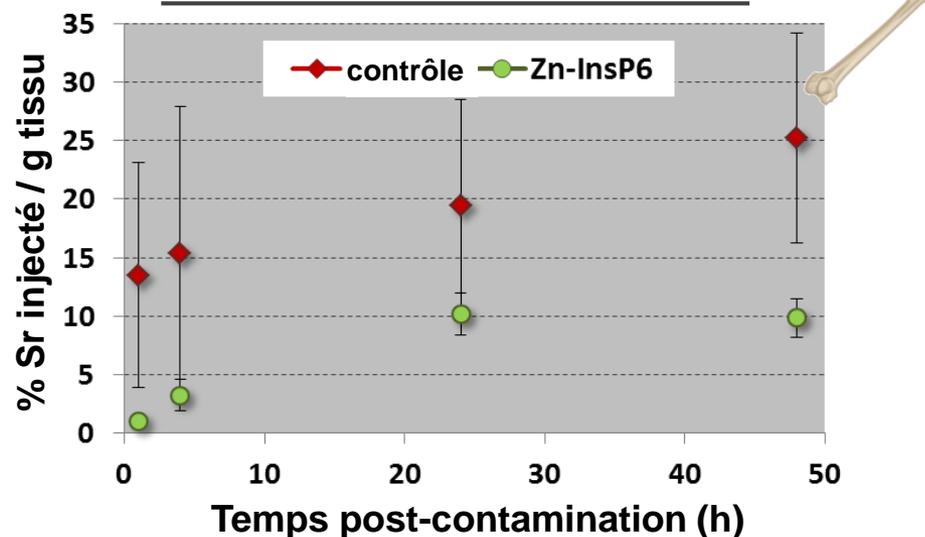
## COMPOSÉS NATURELS

...avec un potentiel complexant d'ions métalliques

Nom	Nature	RN	Commentaires
→ Diminution de l'absorption intestinale			
<b>Pectine</b>	Polyoside issu de plantes	<b>Cs</b>	Evaluation chez des enfants mais résultats controversés
<b>Chitosan</b>	Polyoside issu d'animaux/de champignons	<b>Co</b>	-
<b>Phytate</b> (Zn-InsP6)	Composé phosphoré issu de plantes	<b>Sr</b>	Serait meilleur que l'alginate



Accumulation fémorale du <sup>85</sup>Sr



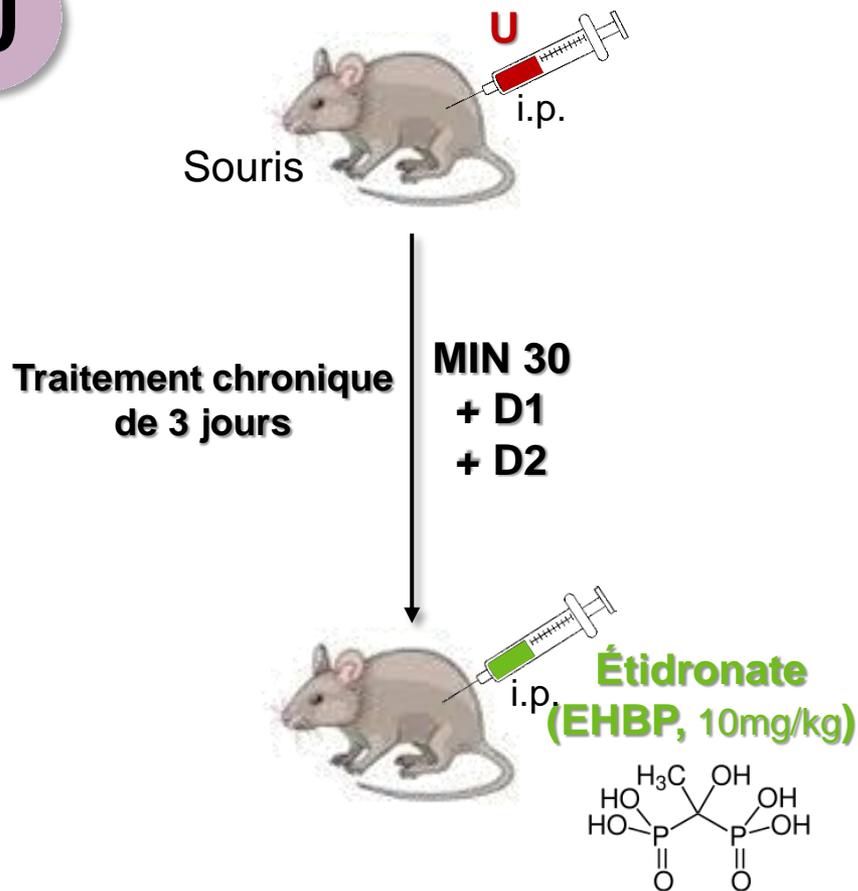
## MÉDICAMENTS

Nom	Famille	Utilisation médicale	RN	Commentaires
→ Complexation systémique				
<b>Étidronate</b> (EHBP)	Biphosphonate	Maladie de Paget, ostéoporose, hypercalcémie	<b>U</b>	-
<b>Trientine</b> (Syprine®)	Aliphatic amine	Surcharge en cuivre	<b>Sr</b>	Faiblement efficace
<b>D-Penicillamine</b> (Cuprimine®, Trolovol®)	Aminoacid	Surcharge en cuivre	<b>Cs</b>	Faiblement efficace
			<b>Co</b>	>DTPA si forte dose
<b>NAC</b> (N-acetyl L-cysteine)	Aminoacid, thiol	Mucolytique	<b>Co</b>	Faiblement efficace
<b>DMPS</b> (analogue du dimercaprol/BAL)	Thiol	Intoxication au mercure, arsenic, plomb	<b>Po</b>	Faiblement efficace

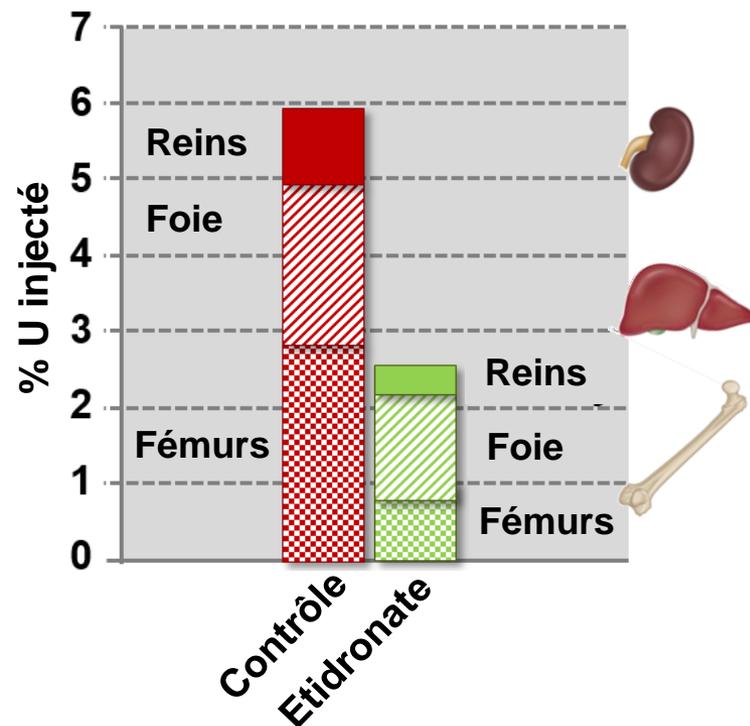
# STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION: ÉVALUATION de MÉDICAMENTS DÉJÀ DISPONIBLES

uranium

U



Rétentions tissulaires en U à J6



# **STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION**

**=> design et développement de  
nouveaux chélateurs synthétiques**

**(Travaux principalement dédiés aux Pu et U)**

# STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION 'NOUVEAUX' CHÉLATEURS SYNTHÉTIQUES

plutonium

Pu

## CHÉLATEURS INSPIRÉS des SIDÉROPHORES

Nombreuses similitudes entre le Pu(IV) et le Fe(III)

Existence de chélateurs de haute affinité pour le fer = sidérophores naturels

Chimie biomimétique

### Chélateurs inspirés des sidérophores

Sous-unités chélatantes

Catécholates (CAM)  
plus Sulfo-(CAM(S)) et  
Carboxycatécholates (CAM(C))  
Hydroxamates  
Hydroxypyridinonates (HOPO)

Denticité

= nombre de sous-unités chélatantes

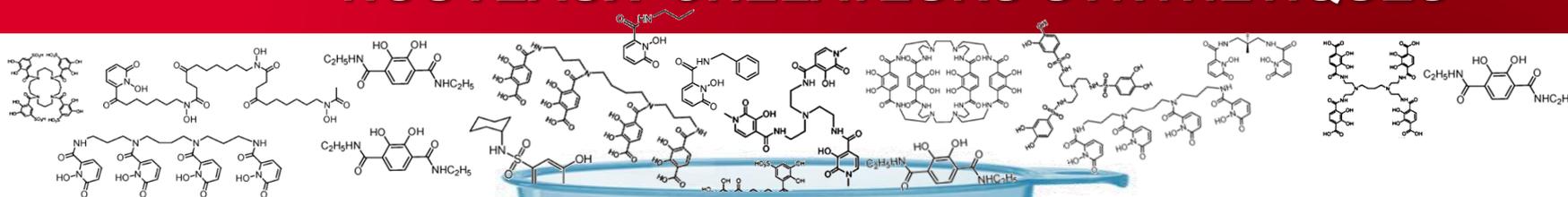
4 → 8

(tétra- → octadentate)

Géométrie du squelette moléculaire

Linéaire  
Branché (di-, tripode)  
Cyclique

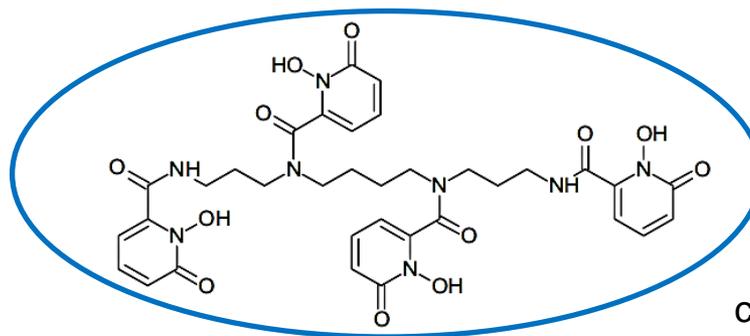
# STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION 'NOUVEAUX' CHÉLATEURS SYNTHÉTIQUES



**EFFICACITÉ**  
Comparée au DTPA

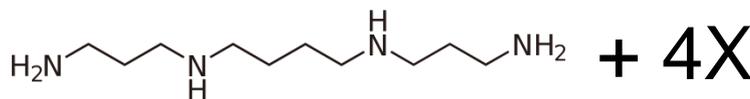
**TOXICITÉ**

**Chélateur linéaire  
octadentate**

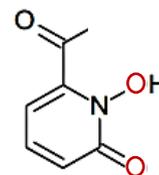


**3,4,3-Li(1,2-HOPO)**

(approbation FDA pour essais cliniques de phase 1 reçue en 2014)



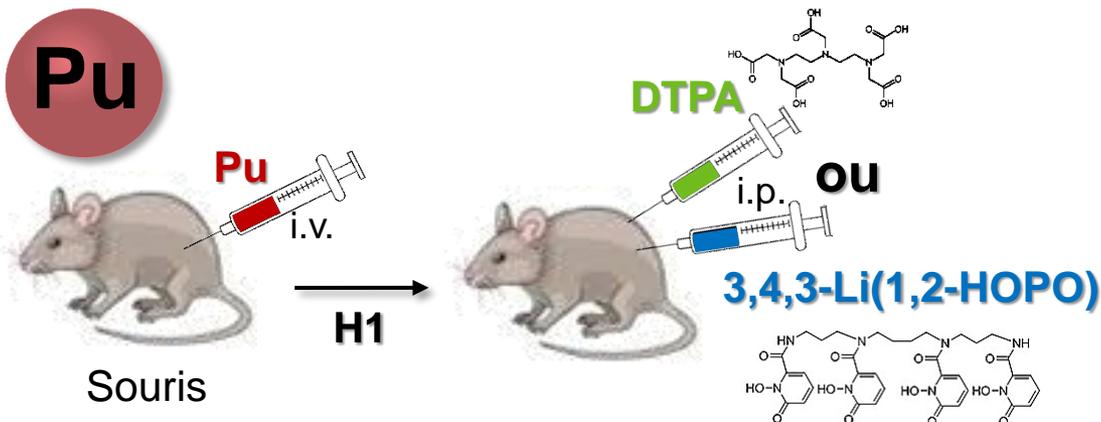
Squelette moléculaire = spermine



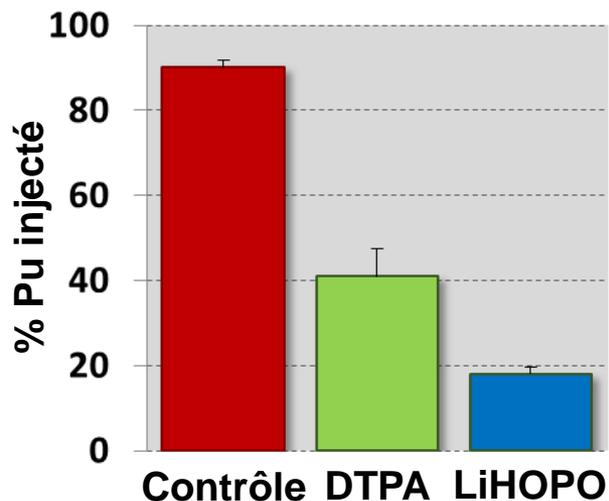
Sous-unité chélatante = 1,2(HOPO)

# STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION 'NOUVEAUX' CHÉLATEURS SYNTHÉTIQUES

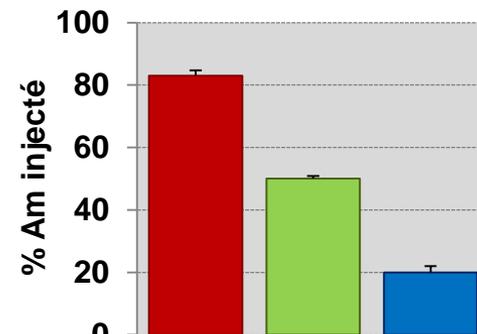
plutonium



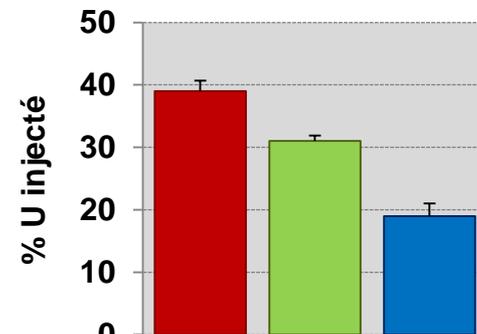
Rétentions corporelles de Pu à J1



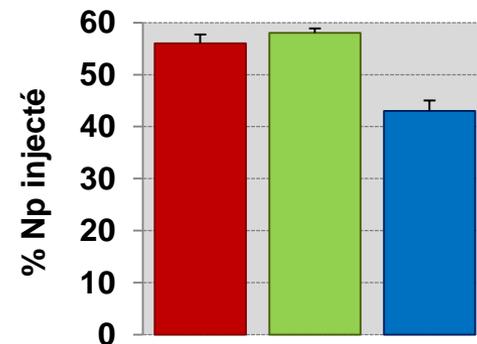
**Am**



**U**



**Np**



# STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION 'NOUVEAUX' CHÉLATEURS SYNTHÉTIQUES

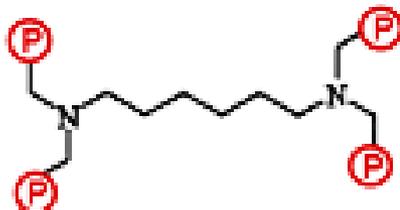
uranium

U

## CHÉLATEURS porteurs de PHOSPHONATES

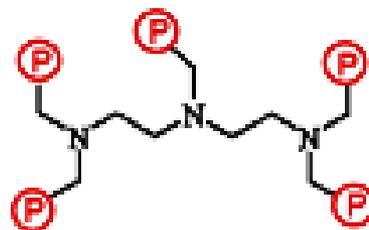
Affinité connue des groupements phosphonates pour l'U

Nom	RN	Commentaires
Polyphosphonates (DTPMP, HMDTMP)	U	Très efficaces uniquement si injectés très précocement
Bisphosphonate dipode 3C	U	>EHBP (étidronate) pour reins <5-LICAM(S) pour os



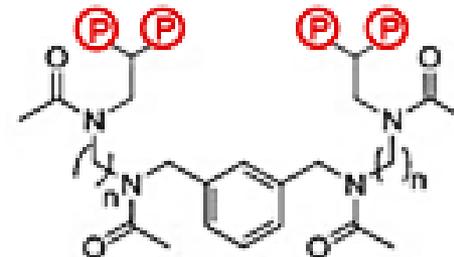
**HMDTMP**

Acide hexaméthylènediamine  
tétraméthylène-phosphonique



**DTPMP**

Acide diéthylènetriamine  
pentaméthylène-phosphonique



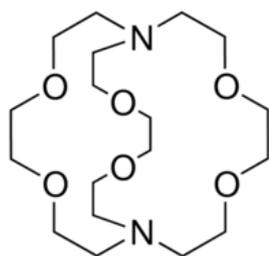
**3C**

# STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION 'NOUVEAUX' CHÉLATEURS SYNTHÉTIQUES

## COMPOSÉS CYCLIQUES

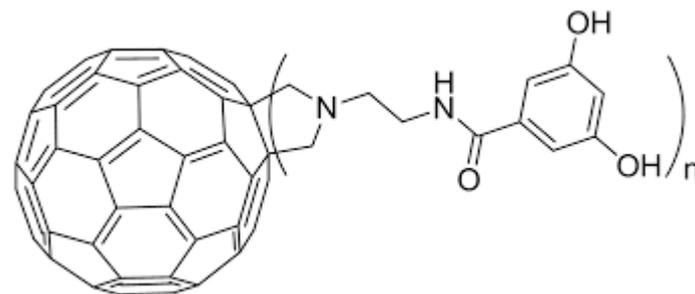
(éthers couronnes, cryptands, calixarènes, fullerène...)

Nom	RN	Commentaires
Dimalonate du cryptand 2.2	Sr	Sels de Na meilleurs que ceux de K
Cryptand (Kryptofix) 5 / 222	Sr	Inefficace si contamination chronique
Dérivé polyaminé d'un fullerène	U	Résultats mitigés



**Cryptand 222**

4,7,13,16,21,24-Héxaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]hexasane,

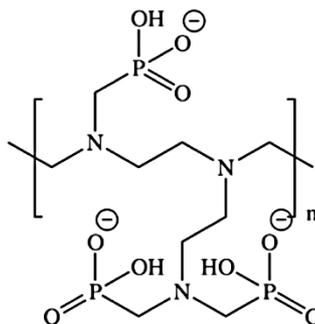


**Dérivé polyaminé d'un fullerène**

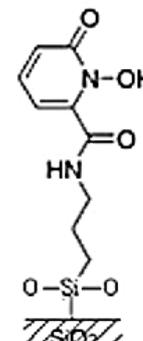
# STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION 'NOUVEAUX' CHÉLATEURS SYNTHÉTIQUES

## **POLYMÈRES MACROMOLÉCULAIRES portant de nombreuses UNITÉS CHÉLATANTES**

Nom	RN	Commentaires	
<b>PolyÉthylèneimine (PEI)</b> porteur de <b>méthylphosphonates</b>	<b>U</b>	Forte capacité de charge <i>in vitro</i>	
<b>PolyamidoAmine (PAMAM)</b> porteur de <b>Lys-Fmoc-Cbz</b>	<b>U</b>	Altérations histologiques et biochimiques induites par l'U améliorées	
<b>Plateforme mésoporeuse de silice (SAMMS™)</b>	<b>+ ferrocyanures</b>  <b>+ HOPO</b>	<b>Cs</b>  <b>U, Pu, Am, Th</b>	Efficacité <i>in vivo</i> similaire à celle des ferrocyanures libres  Forte capacité de charge <i>in vitro</i>



**PEI méthyl-phosphonaté**

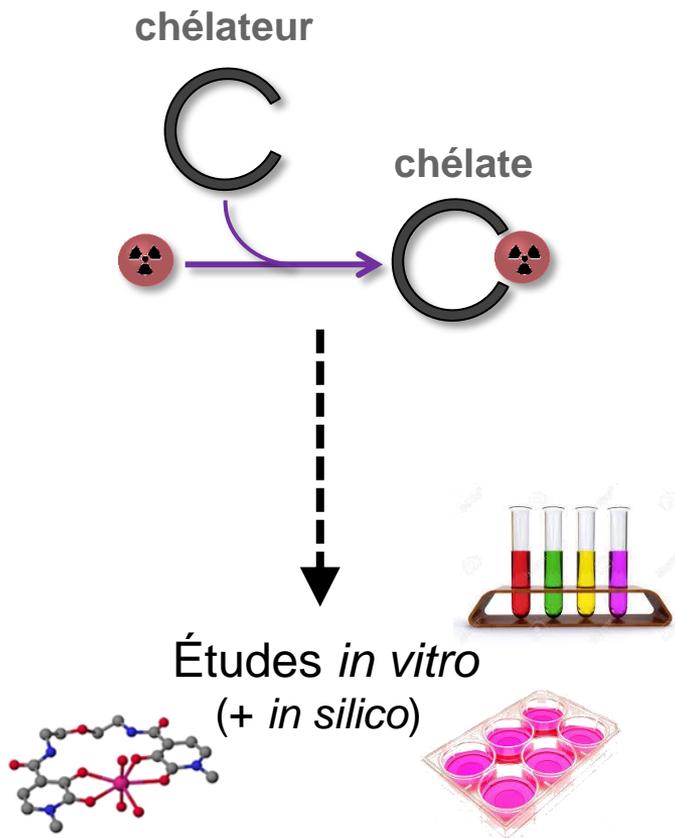


**1,2-HOPO-SAMMS**

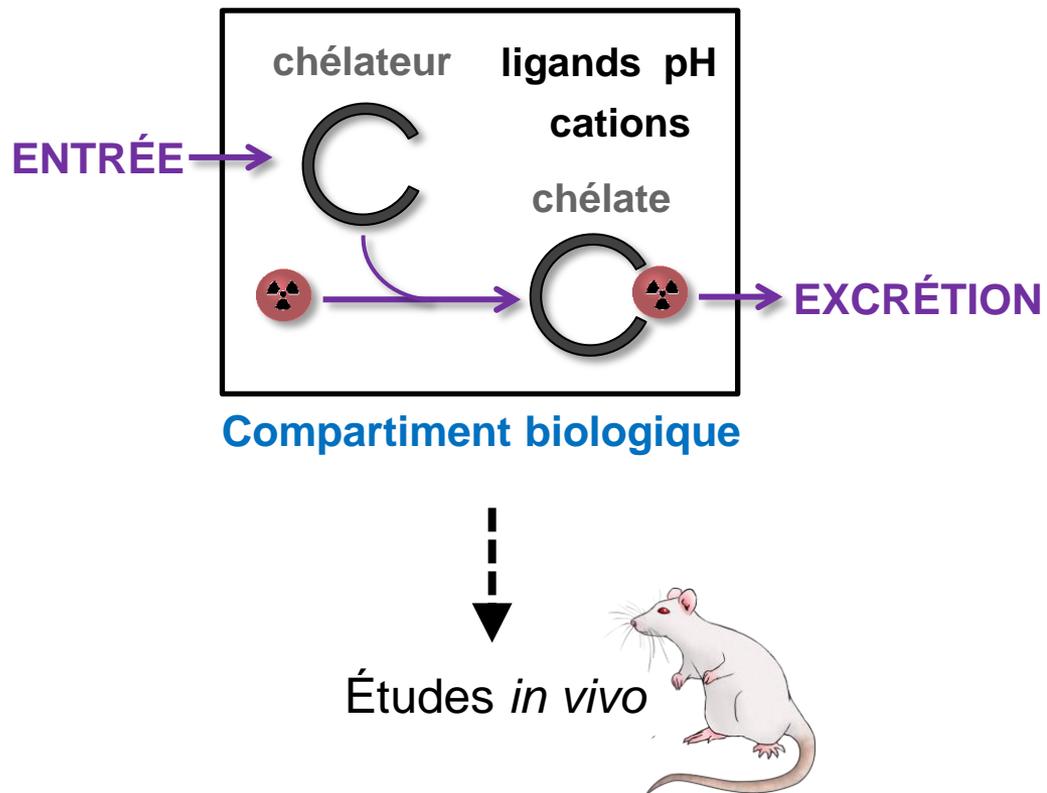
**CRITÈRES pour un  
BON AGENT DÉCORPORANT**

# FACTEURS CLÉS d'un CHÉLATEUR IDÉAL

## AGENT CHÉLATANT



## AGENT DÉCORPORANT



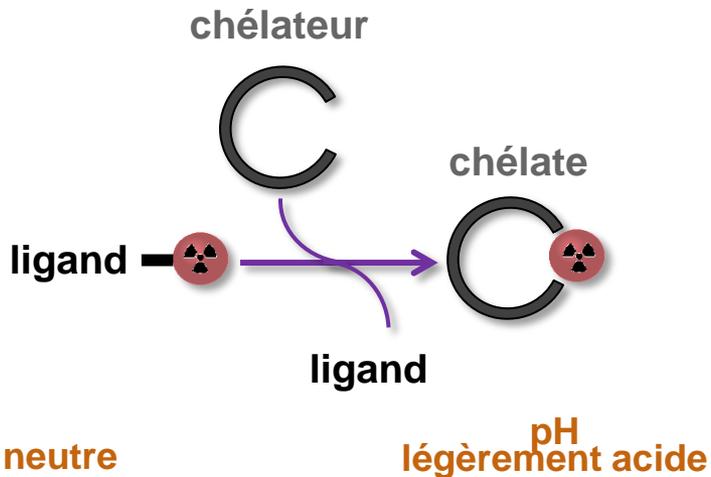
# FACTEURS CLÉS d'un CHÉLATEUR IDÉAL

## AGENT CHÉLATANT

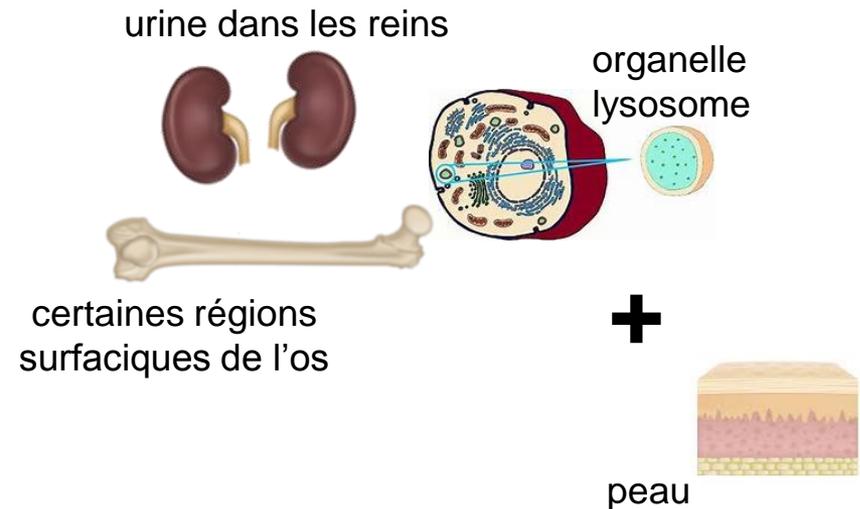
- ✓ Forte affinité

## AGENT DÉCORPORANT

- ✓ Plus grande affinité que ligands endogènes
- ✓ ... à pH physiologique mais aussi légèrement acide

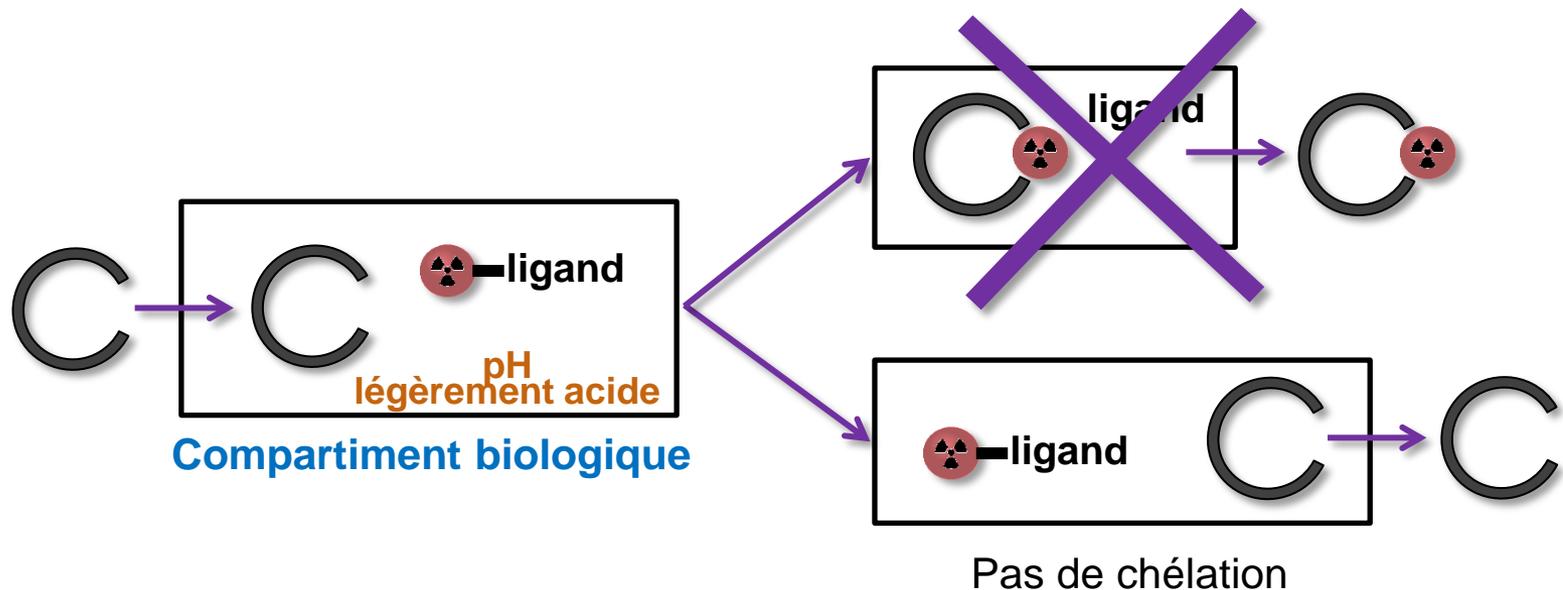


Compartiment biologique



# FACTEURS CLÉS d'un CHÉLATEUR IDÉAL

- Chélation du RN pourrait ne pas avoir lieu dans certains compartiments

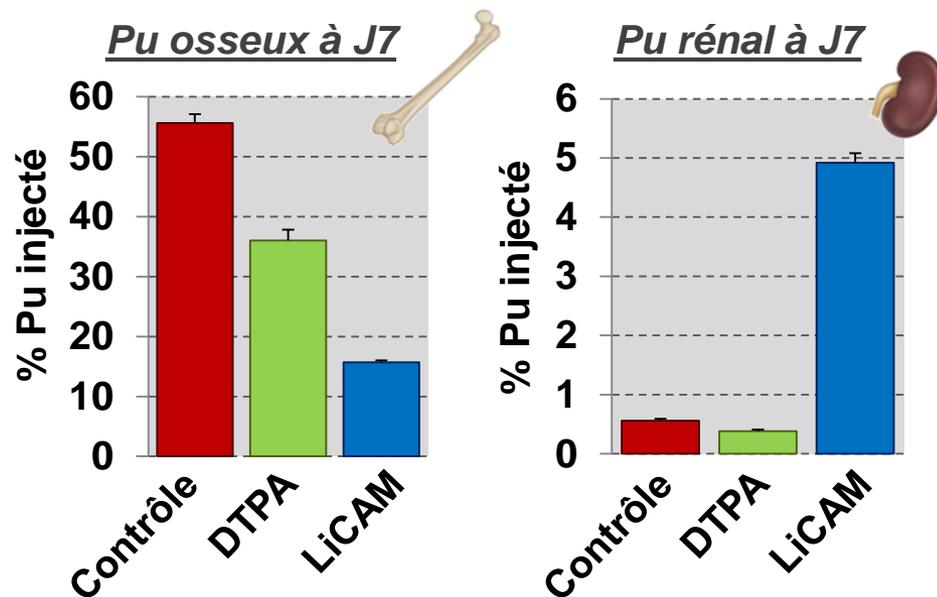
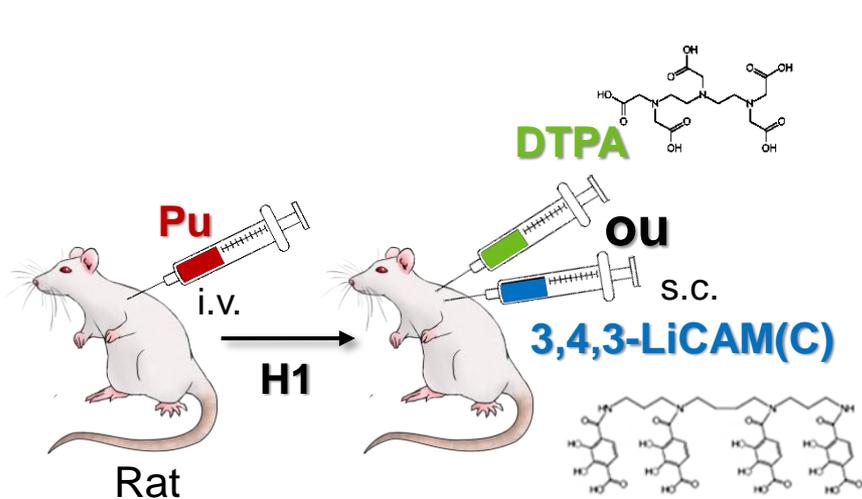
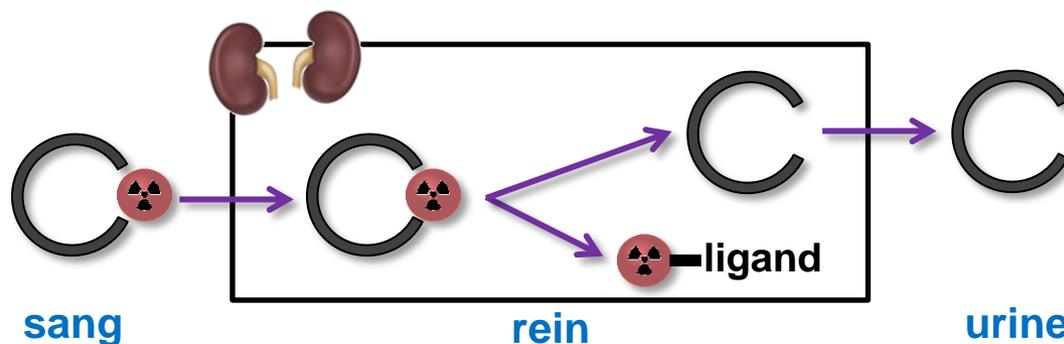


# FACTEURS CLÉS d'un CHÉLATEUR IDÉAL

## ➤ Dissociation des chélates dans l'urine puis dépôts rénaux des RN

Ex: 3,4,3-LiCAM(C) et Pu/Np

Ex: CBMIDA et Pu



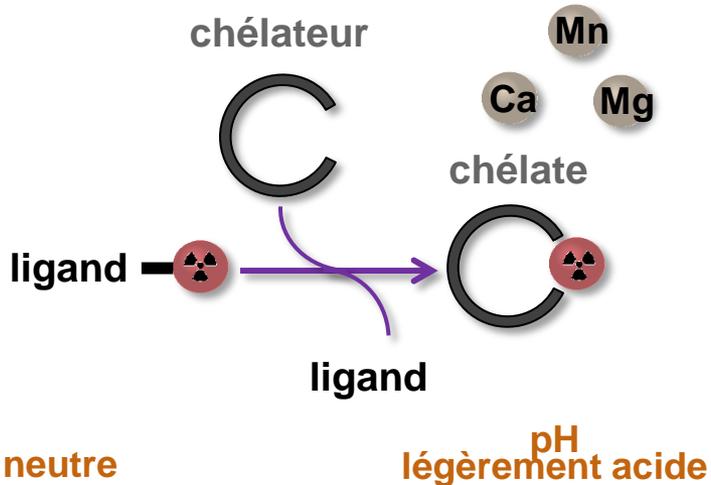
# FACTEURS CLÉS d'un CHÉLATEUR IDÉAL

## AGENT CHÉLATANT

- ✓ Forte affinité
- ✓ Haute sélectivité

## AGENT DÉCORPORANT

- ✓ Plus grande affinité que ligands endogènes
- ✓ ... à pH physiologique mais aussi légèrement acide
- ✓ Plus grande affinité que pour les ions divalents essentiels



Compartiment biologique

# FACTEURS CLÉS d'un CHÉLATEUR IDÉAL

## AGENT CHÉLATANT

- ✓ Forte affinité
- ✓ Haute sélectivité

## AGENT DÉCORPORANT

- ✓ Plus grande affinité que ligands endogènes
- ✓ ... à pH physiologique mais aussi légèrement acide
- ✓ Plus grande affinité que pour les ions divalents essentiels

### ➤ Chélateurs d'actinides à large spectre sont préférés

Chélateur	Pu	Am	U	Np	Th
DTPA	✓	✓			✓
Déféroxamine méthanesulfonate (DFOM)	✓	✗			
Dérivé de DFOM (DFO-HOPO)	✓	✗			
Chélateurs basés sur CAM(C) et CAM(S)	✓	✗			
3,4,3-Li(1,2-HOPO)	✓	✓	✓	✓	✓

# FACTEURS CLÉS d'un CHÉLATEUR IDÉAL

## AGENT CHÉLATANT

- ✓ Forte affinité
- ✓ Haute sélectivité

## AGENT DÉCORPORANT

- ✓ Plus grande affinité que ligands endogènes
- ✓ ... à pH physiologique  
mais aussi légèrement acide
- ✓ Plus grande affinité que pour les ions divalents essentiels
- ✓ Hydrophile ou légèrement lipophile (pénétration cellule et absorption intestinale... mais souvent plus toxique) 

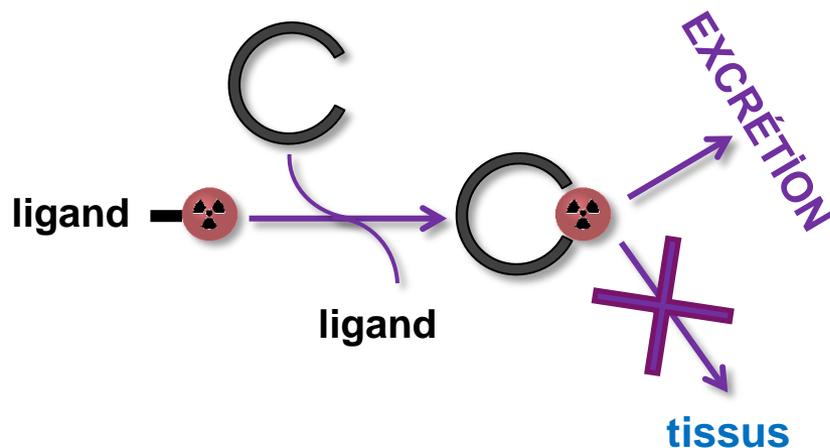
## FACTEURS CLÉS d'un CHÉLATEUR IDÉAL

## AGENT CHÉLATANT

- ✓ Forte affinité
- ✓ Haute sélectivité

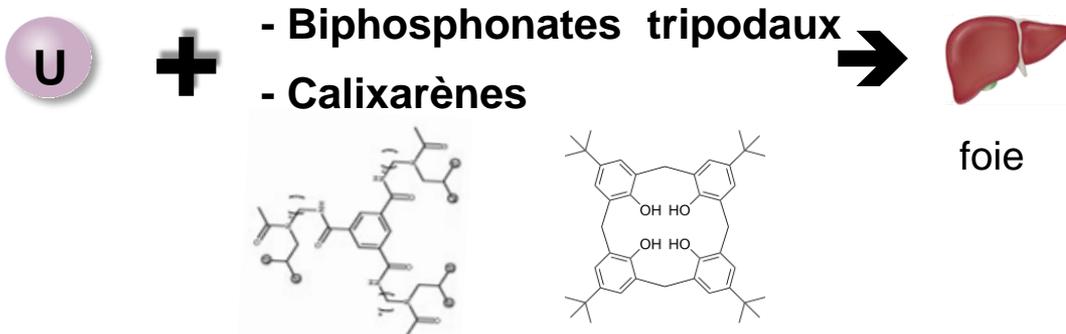
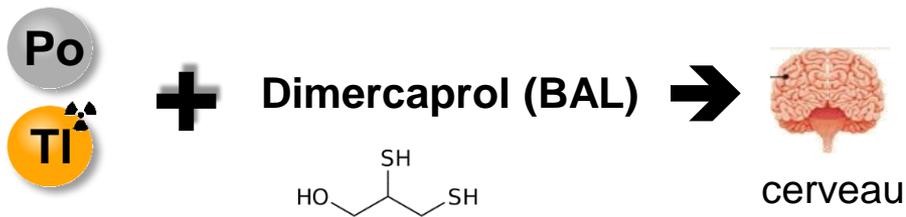
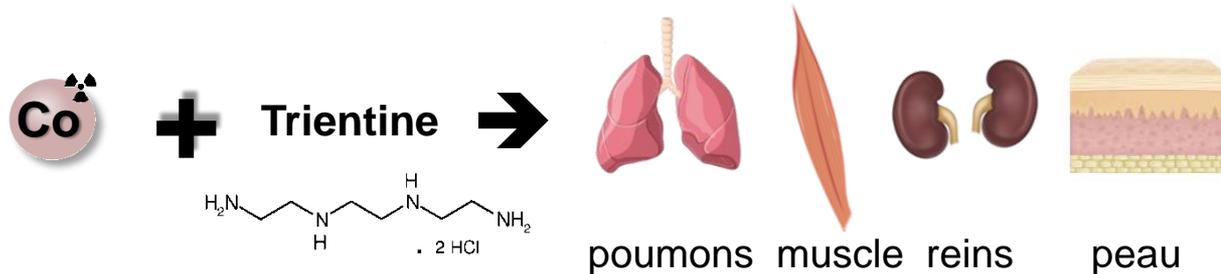
## AGENT DÉCORPORANT

- ✓ Plus grande affinité que ligands endogènes
- ✓ ... à pH physiologique mais aussi légèrement acide
- ✓ Plus grande affinité que pour les ions divalents essentiels
- ✓ Hydrophile ou légèrement lipophile
- ✓ Aisément excrécable (chélateur et chélate)
  - faible poids moléculaire
  - résistant à la biotransformation
  - chélate stable (lié à affinité)
 → pour ne pas se redéposer/redistribuer



# FACTEURS CLÉS d'un CHÉLATEUR IDÉAL

## ➤ Quelques exemples de redistribution/accumulation des RNs dans tissus



# FACTEURS CLÉS d'un CHÉLATEUR IDÉAL

## AGENT CHÉLATANT

- ✓ Forte affinité
- ✓ Haute sélectivité

## AGENT DÉCORPORANT

- ✓ Plus grande affinité que ligands endogènes
- ✓ ... à pH physiologique  
mais aussi légèrement acide
- ✓ Plus grande affinité que pour les ions divalents essentiels
- ✓ Hydrophile ou légèrement lipophile
- ✓ Aisément excrétable (chélateur et chélate)
- ✓ Non toxique (à la dose efficace)

# FACTEURS CLÉS d'un CHÉLATEUR IDÉAL

## AGENT CHÉLATANT

- ✓ Forte affinité
- ✓ Haute sélectivité

## AGENT DÉCORPORANT

- ✓ Plus grande affinité que ligands endogènes
- ✓ ... à pH physiologique  
mais aussi légèrement acide
- ✓ Plus grande affinité que pour les ions divalents essentiels
- ✓ Hydrophile ou légèrement lipophile
- ✓ Aisément excrétable (chélateur et chélate)
- ✓ Non toxique (à la dose efficace)
- ✓ Présent dans les compartiments de rétention

# **STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION/DÉCONTAMINATION**

**=> formulations galéniques des agents  
décorporants/décontaminants**

- Cibler des tissus de rétention des RN,
- Simplifier la prise du traitement,
- Réduire les effets secondaires,
- ...

# STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION: FORMULATION GALÉNIQUE

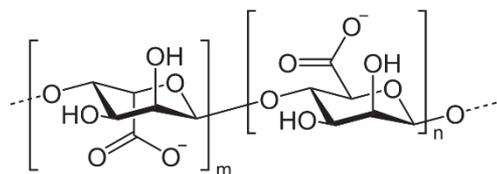
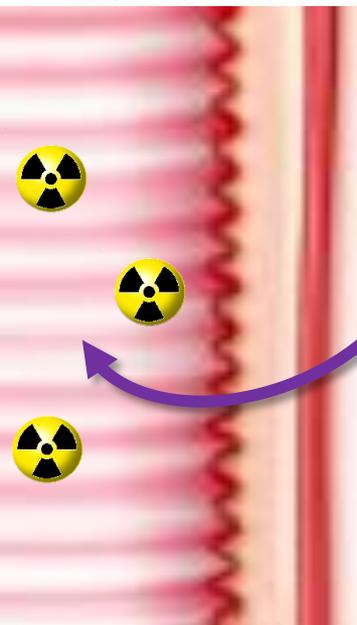
strontium-90



**AUGMENTATION de la SOLUBILITÉ**

→ Améliorer l'accessibilité

lumière intestinale



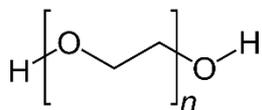
Alginate

dans

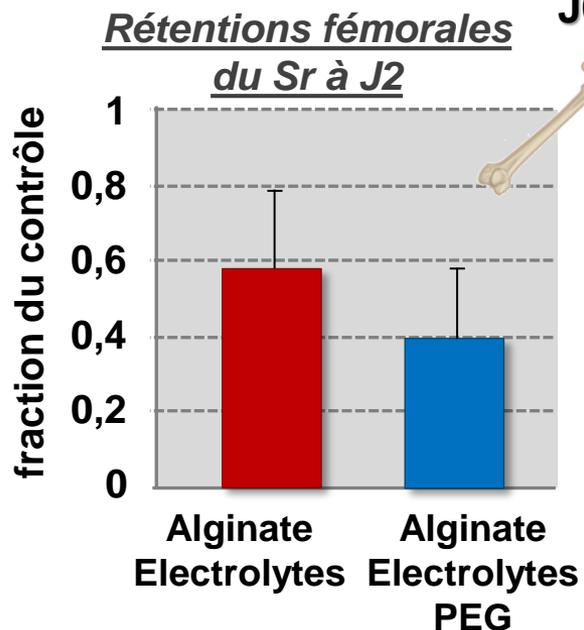
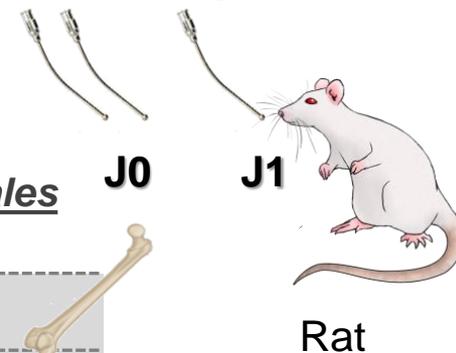
Solution d'électrolytes  
NaCl/NaHCO<sub>3</sub>

+

Polyéthylène glycol



Gavages oraux **Alginate avec Sr électrolytes/PEG**



Rat

# STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION: FORMULATION GALÉNIQUE

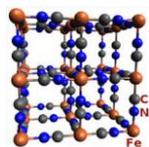
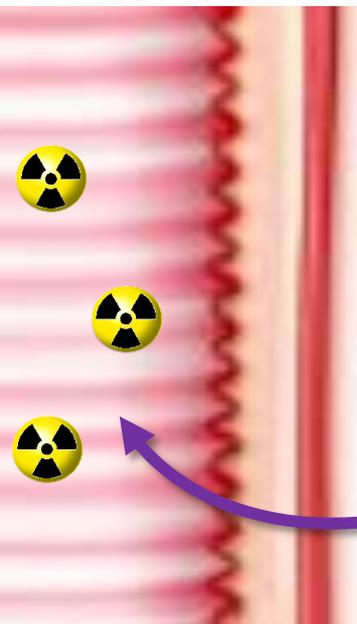
césium-137



**LIMITATION des EFFETS SECONDAIRES**

→ Atténuer l'irritation de la muqueuse intestinale

lumière  
intestinale



Bleu de Prusse

dans



Hydrogel  
composé de microsphères  
d'alcool polyvinylique

- ✓ Moins délétère
- ✓ Efficacité légèrement meilleure



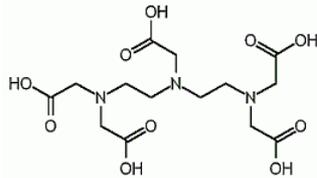
# STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION: FORMULATION GALÉNIQUE

plutonium

Pu

## DÉLIVRANCE PULMONAIRE

→ Concentrer localement au site primaire



DTPA

associé à

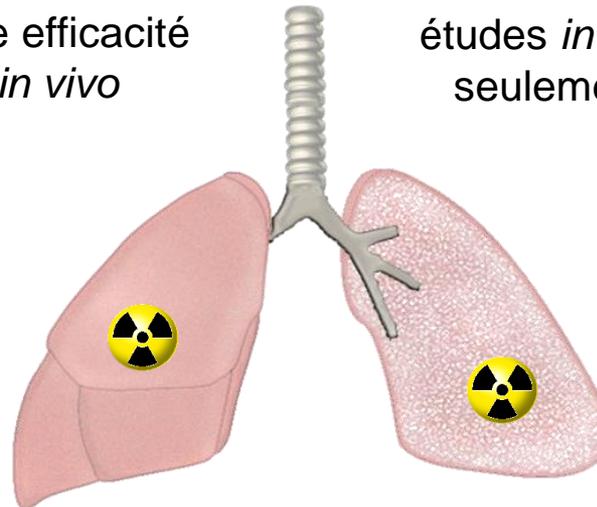
Poudre sèche de  
particules poreuses



leucine +  
dipalmitoylphosphatidylcholine

forte efficacité  
*in vivo*

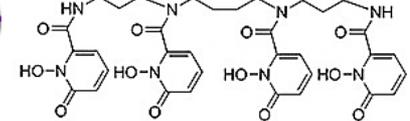
études *in vitro*  
seulement



Poumons contaminés

DTPA

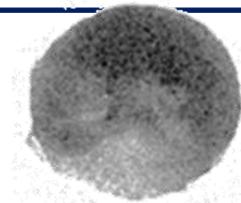
ou



3,4,3-Li(1,2-HOPO)

associé à

chitosan  
nanoparticles



chitosan +  
tripolyphosphate de Na

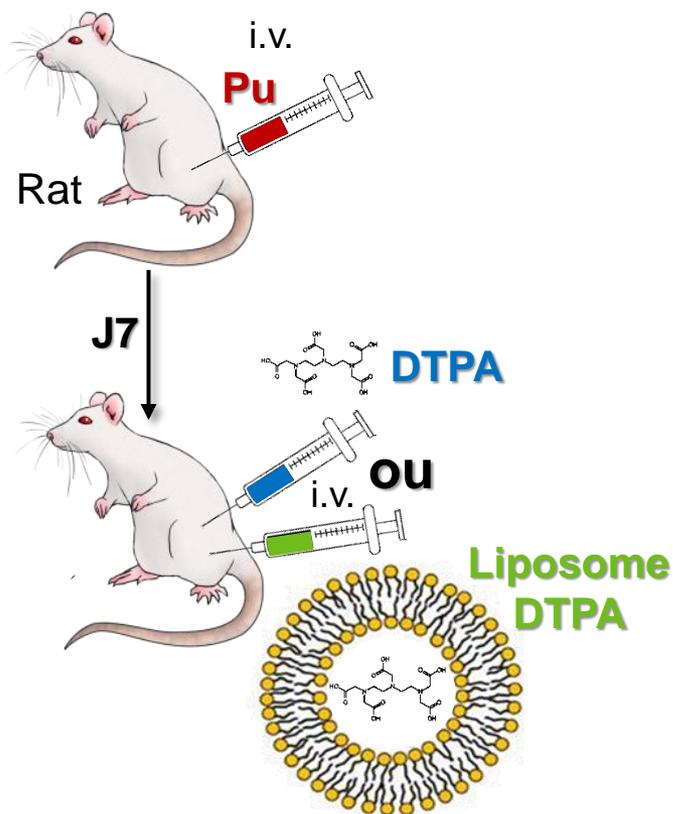


# STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION: FORMULATION GALÉNIQUE

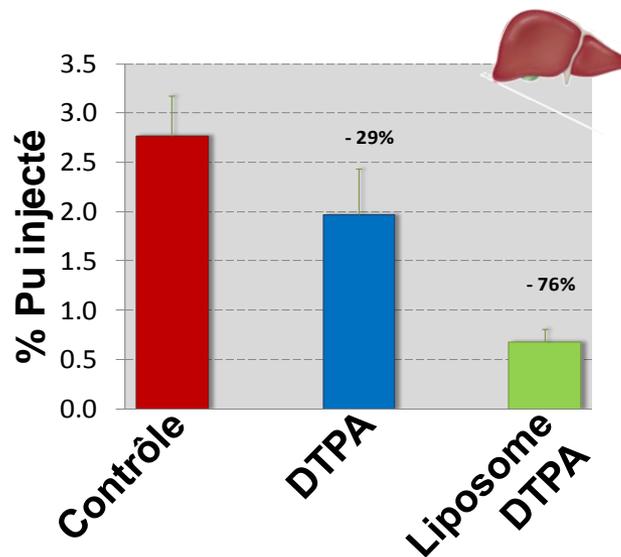
plutonium

Pu

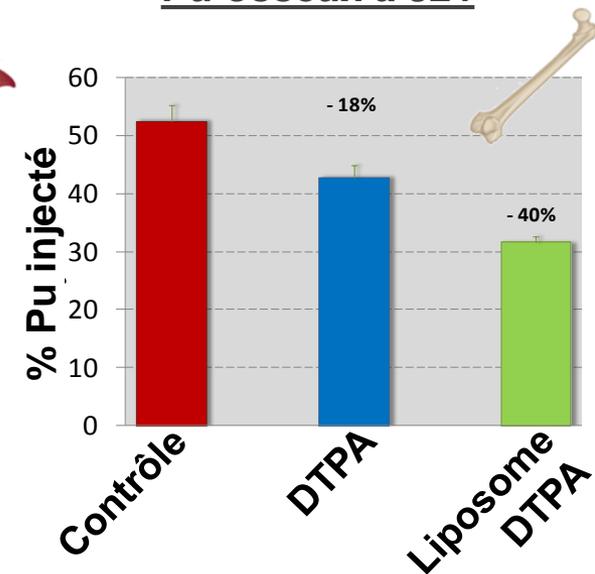
**CIBLAGE d'un TISSU SECONDAIRE  
de RÉTENTION: le FOIE**



Pu hépatique à J21



Pu osseux à J21



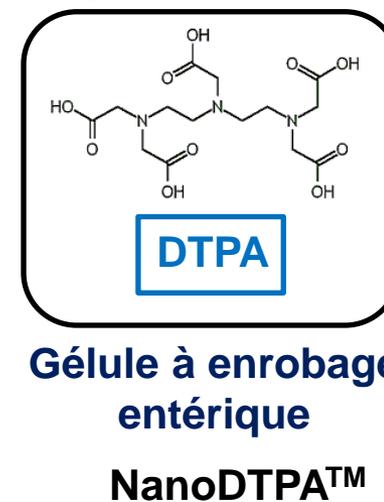
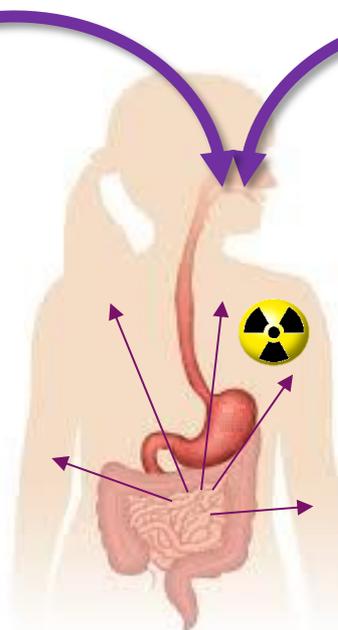
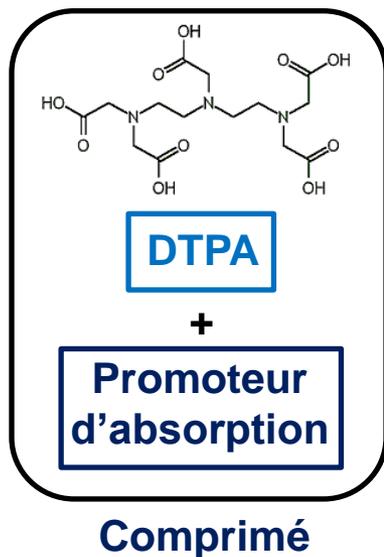
# STRATÉGIES pour AMÉLIORER la DÉCORPORATION: FORMULATION GALÉNIQUE

plutonium

Pu

**MEILLEURE BIODISPONIBILITÉ ORALE**

Voie orale mieux adaptée → à un traitement de crise de masse  
→ à un traitement chronique au long cours



# CONCLUSIONS: 4 PARAMÈTRES CLÉS pour OPTIMISER le TRAITEMENT

## RAPIDITÉ

- Limiter l'absorption sanguine du RN et les dépôts subséquents dans ses tissus cibles,
  - Agir avant un « renforcement » de la fixation du RN dans les tissus (changement de compartiments de rétention au cours du temps)

## CIBLAGE

- du site primaire de contamination,
- des sites secondaires de rétention

- Accroître la quantité d'agents décorporants atteignant les compartiments de rétention des RN

## ASSOCIATION

- Agir sur différentes formes physico-chimiques du RN (ex: méthodes spécifiques et non spécifiques),
- Cibler plusieurs compartiments de rétention du RN (ex: voies d'administration ou galéniques différentes),
- Favoriser l'action d'un premier traitement,
- Limiter les effets secondaires d'un premier traitement

## RÉPÉTITION

- Répondre à une contamination chronique « inévitable » (ingestion aliments contaminés),
- Multiplier la probabilité de rencontre entre agent décorporant et RN (solubilisation & évolution de la biodistribution au cours du temps)

**MERCI  
de  
VOTRE ATTENTION**

---

Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives

Etablissement public à caractère industriel et commercial | RCS Paris B 775 685 019