

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

Lebsir, D<sup>1</sup>., Manens, L<sup>1</sup>., Grison, S<sup>1</sup>., Lestaevel, P<sup>1</sup>., Ebrahimian, T<sup>1</sup>., Suhard, D<sup>1</sup>., Phan, G<sup>1</sup>., Dublineau, I<sup>1</sup>., Pech, A<sup>2</sup>., Jourdain, JR<sup>1</sup>., Souidi, M<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)  
92262 Fontenay-aux-Roses, France

<sup>2</sup> Pharmacie centrale des armées, Direction des Approvisionnement en produits de Santé des Armées / 45000 Orléans, France

[dalila.lebsir@irsn.fr](mailto:dalila.lebsir@irsn.fr)

**Contexte** : Les rejets radioactifs dont l'iode 131, émis lors d'accident nucléaire, peuvent être responsables en l'absence de mesures de protection adaptées, de l'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants. Les conséquences sanitaires peuvent néanmoins être limitées par la mise en œuvre de mesures de protection, telle que l'ingestion de comprimés d'iodure de potassium (KI). L'objectif de cette prophylaxie est de saturer la glande thyroïde par de l'iode non radioactif et d'éviter ainsi la fixation des iodes radioactifs. Toutefois, l'accident de Fukushima a montré que la doctrine iode extraite de la notice de la spécialité pharmaceutique « Le traitement consiste en une prise unique, il ne doit être renouvelé que dans des cas exceptionnels uniquement sur instruction des autorités compétentes » ne peut protéger de manière satisfaisante les populations exposées à des rejets répétés d'iodes radioactifs. Ainsi, les autorités sanitaires se trouvent démunies face à des situations de rejets prolongés d'iodes radioactifs, en raison de l'absence d'un schéma prophylactique réitéré validé pour toutes les tranches d'âge, et du déficit de connaissances toxicologiques quant aux effets de l'administration répétée du KI. C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail qui fait partie du projet PRIODAC : PRophylaxie répétée par l'IODe stable en situation ACcidentelle (ANR/RSNR). **Objectifs** : Ce projet propose de déterminer les modalités d'administrations répétées du KI en situation de rejets radioactifs prolongés, d'évaluer les effets indésirables après administrations répétées sur les grandes fonctions physiologiques de l'organisme et de mieux comprendre les mécanismes moléculaires du métabolisme de l'iode au niveau de la thyroïde. Les résultats des travaux de ce projet permettront à terme de proposer aux autorités sanitaires de nouvelles solutions opérationnelles pour la prévention des expositions répétées aux iodes radioactifs. **Méthode** : Récemment, des études de pharmacocinétique effectuées à l'IRSN, ont déterminés un schéma prophylactique d'administrations répétées d'une dose optimale du KI sur une durée de 8 jours [1]. Nous avons repris ce schéma prophylactique, des rats Wistar adulte ont reçus du KI ou une solution saline pendant 1 jour, 4 jours ou 8 jours par gavage gastrique. Les rats des groupes 1 jour et 4 jours étaient euthanasiés 24 h après la dernière administration, ceux du groupe 8 jours étaient euthanasiés 24 h, 48 h ou 30 jours après la dernière administration. Les urines et le sang étaient prélevés pour effectuer des dosages biochimiques, hormonaux et immunologiques.

La thyroïde était prélevée pour l'étude histologique, et pour l'évaluation de l'expression génique des acteurs responsable du métabolisme de l'iode et de la synthèse des hormones thyroïdiennes (étude de l'effet Wolff-Chaikoff). **Résultats** : Les résultats de cette étude montrent une absence de modification du taux circulant de la thyrotropine (TSH) et des hormones thyroïdiennes (T3L et T4L), ainsi qu'une absence de modifications des paramètres biochimiques plasmatique et urinaire des grandes fonctions physiologiques telles que les transaminases pour la fonction hépatique, la créatinine et l'urée pour la fonction rénale, la CK et la CK-MB pour la fonction cardiaque.

En revanche , sur le plan moléculaire au niveau de la thyroïde nous avons obtenus suite à cette prophylaxie répétée un effet Wolff-Chaikoff séquentielle, d'abord une diminution rapide dès 24h de l'expression de l'ARNm du co-transporteur de  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  NIS et du transporteur des hormones thyroïdiennes MCT8 (-58% and -26% respectivement), puis une diminution tardive à 8 jours de l'expression de l'ARNm de la thyroïde peroxydase TPO (-33%) ainsi qu'une augmentation de l'expression de l'ARNm de la pendrine PDS (+62%). Après 30 jours suivant l'arrêt du traitement, le niveau de l'expression des ARNm des gènes de la thyroïde a été restauré, on n'a pas observé d'impact à long terme de la prophylaxie répétée sur les taux plasmatiques des anticorps antithyroïdiens (Anti-TPO et Anti-Tg) ainsi que sur l'histologie de la thyroïde. **Conclusions** : les résultats obtenus dans cette étude expérimentale, montrent l'innocuité sur le plan toxicologique du KI administré pendant 8 jours. Ces résultats très encourageants ont servi de données d'entrée [2] à la pharmacie centrale des armées pour la mise en œuvre des études de toxicologie en condition BPL qui devraient conduire à une évolution de l'AMM du KI.

Référence :

[1] rapport n° PRP-HOM/SDI/2016-10 : Etude pharmacologique du KI chez le rat adulte.

[2] rapport n° PRP-HOM/SRBE/2016-00140 : Etude toxicologique du KI chez le rat adulte.