

CONTAMINATION PAR DES RADIONUCLÉIDES : CONDUITE À TENIR, TRAITEMENTS ACTUELS ET VOIES DE RECHERCHE

Olivier GREMY

CEA

Laboratoire de RadioToxicologie, Bruyères-le-Châtel, France

olivier.gremy@cea.fr

INTRODUCTION

Les radionucléides (RN) sont très largement exploités à travers le monde pour des applications industrielles (ex: production d'électricité, stérilisation de matériels...), médicales (diagnostiques et thérapeutiques) et militaires (ex : blindage de munitions ou véhicules à l'uranium appauvri, bombes nucléaires), conduisant à un risque d'exposition accidentelle. Même si ce risque concerne essentiellement les travailleurs dits du nucléaire, la population pourrait également être exposée en cas d'incidents/accidents nucléaires conduisant à des rejets de RN dans l'atmosphère et l'environnement, de par sa présence sur des lieux d'anciens conflits armés, ou suite à un acte de malveillance.

Outre l'irradiation externe (à distance), un individu peut être exposé à des RN par contamination externe de contact (dépôt à la surface du corps) ou par contamination interne (dépôt à l'intérieur du corps). La contamination interne par des RN peut résulter de leur inhalation, ingestion, pénétration transcutanée ou *via* une blessure.

Une fois déposés au site primaire de contamination (= voie d'entrée tels que intestins, poumons, plaie), une fraction des RN est absorbée dans le sang avant de se déposer plus ou moins grandement dans des tissus cibles dits secondaires de dépôt. Leur rétention peut alors induire le développement de pathologies radio-induites ou l'altération de systèmes physiologiques.

Les principaux RN d'intérêt sanitaire sont les isotopes d'actinides, essentiellement de l'uranium (U) et du plutonium (Pu) mais également l'américium (^{241}Am), le neptunium (^{237}Np) et le curium (Cm), plus des produits de fission et d'activation tels que l'iode-131 (^{131}I), le césium-137 (^{137}Cs), le strontium-90 (^{90}Sr), le tritium (^3H), ou le cobalt-60 (^{60}Co).

CONDUITE A TENIR EN CAS DE RADIOCONTAMINATION

Certains principes encadrent la conduite à tenir en cas de contamination d'un individu par des RN. Le premier est que l'urgence médico-chirurgicale prime sur la prise en charge thérapeutique de la contamination. Les intervenants chargés de s'occuper de la victime doivent porter des équipements de protection corporelle et des voies respiratoires, afin de les prémunir d'une exposition aux RN présents dans l'environnement ou sur la victime. Le port d'une dosimétrie opérationnelle peut être nécessaire lorsque le risque d'irradiation externe à distance est connu ou suspecté. La victime doit également être protégée pour ne pas être « contaminante » et/ou ne pas ajouter à sa contamination externe, sa contamination interne, ou aggraver cette dernière. Les RN déposés sur les vêtements peuvent être éliminés par le suivi de procédures spécifiques de déshabillage. La dissémination des RN lors de ce déshabillage peut être limitée par la réalisation préalable d'une brumisation d'eau sur les vêtements. La contamination cutanée doit être vérifiée par des sondes de détection des rayons alpha, bêta, gamma émis par des RN. Si la détection est positive, des protocoles de décontamination doivent être engagés avec le souci de préserver la victime d'une contamination interne. Le suivi de l'efficacité de la décontamination se fera également par les sondes de détection. Une contamination interne doit être suspectée dès lors que des RN sont présents sur le visage. Au regard du faible risque iatrogène de la plupart des

traitements décorporants, ils peuvent être débutés sur une simple suspicion de contamination interne par les RN. Il faut être conscient que de manière générale, un traitement décorporant sera d'autant plus efficace qu'il sera débuté tôt et qu'il sera répété. Le diagnostic de certitude de la contamination interne sera alors posé ultérieurement par une anthroporadiométrie et des analyses radiotoxicologiques (mucus nasal, urine et/ou selle). Ces dernières serviront également pour le suivi de l'efficacité du traitement décorporant. Bien entendu, tout matériel radiocontaminé, ou suspecté comme tel, sera géré comme un déchet nucléaire et éliminé par les filières adaptées.

TRAITEMENTS ACTUELS

La seule approche pour traiter une contamination (externe ou interne) par des RN est l'application de méthodes de décontamination et de décorporation qui consistent à éliminer les RN du site primaire de contamination (peau ou voie d'entrée), et/ou de minimiser leur transfert sanguin depuis la voie d'entrée, et/ou d'accélérer leur élimination.

Parmi ces méthodes, certaines sont non spécifiques du RN contaminant. Ainsi, pour les RN ingérés, leur absorption intestinale peut être minimisée par des vomissements, un lavage d'estomac, un pansement gastrique avec des anti-acides, ou la prise d'un laxatif. Une peau non lésée ou une plaie peut être décontaminée par des lavages doux à l'aide d'eau tiède additionnée d'une solution décontaminante (HP Derm[®] 500, trait rouge[®]) ou de savon. Le pouvoir osmotique de l'osmogel[®] peut être également exploité. Si une contamination cutanée persiste, l'utilisation d'un agent oxydant pour retirer la couche cornée (permanganate de potassium), contré ensuite par un agent réducteur (métabisulfite de sodium), peut améliorer la décontamination. Une excision chirurgicale du site de la plaie peut être pratiquée en cas de blessure déposant des RN dans la profondeur des tissus (type piqûre), à condition que l'activité restante après décontamination reste élevée et que la chirurgie ne soit pas invalidante. Dans le cas d'une inhalation massive de RN hautement radioactifs et insolubles (ex : ²³⁸Pu oxydes), des lavages broncho-pulmonaires répétés pourraient être envisagés pour extraire des particules de RN internalisées dans les macrophages alvéolaires.

D'autres stratégies sont spécifiques du RN contaminant. Ainsi, après internalisation d'iode radioactif, l'ingestion d'iode stable par des comprimés d'iodure de potassium (KI) inhibe la captation des isotopes radioactifs par la thyroïde en saturant les sites de fixation à l'iode. Le principe de dilution du RN internalisé par un isotope stable ou un analogue chimique est recommandé pour entrer en compétition avec le RN et accélérer sa période biologique, et donc son élimination. Ainsi, l'injection de lactate de Sr ou de gluconate de calcium peut faciliter l'excrétion du ⁹⁰Sr, comme boire abondamment peut accélérer celle du ³H. Egalement, une administration de gluconate de cobalt (Co oligosol) pourrait être utile en cas de contamination par du ⁶⁰Co. Suite à une contamination interne par de l'U, l'administration de bicarbonate de sodium *per os* ou par perfusion intraveineuse reste recommandée. Les complexes U-carbonate formés dans le sang seraient stabilisés lors de leur transfert dans l'urine qui est alcalinisée, ce qui empêcherait alors le dépôt d'U dans les reins. La médication pour l'ingestion de Cs est la prise orale chronique de Bleu de Prusse insoluble (Radiogardase[®]) composé de cristaux de ferrocyanure ferrique. Ceux-ci rendent insolubles les atomes de Cs en les capturant, ce qui minimise leur absorption intestinale (et leur réabsorption en interrompant leur circulation entéro-hépatique). La même approche d'insolubilisation est appliquée en cas d'ingestion de Sr à l'aide d'un polyoside, l'alginate. La thérapie pour décorporer le Pu et les transplutoniens Am et Cm est l'injection intraveineuse d'une solution saline de l'agent chélateur nommé acide diéthylène triamine penta acétique (DTPA). Son inhalation après aérosolisation est également autorisée depuis mi-2018. Afin d'améliorer une décontamination cutanée, des décorporants ou des métaux « diluants » plus spécifiques du RN contaminant peuvent être utilisés : solution de DTPA pour Pu, solution isotonique de bicarbonate de sodium pour U, Lugol pour I...

RECHERCHE ANIMALE POUR L'AMÉLIORATION DES TRAITEMENTS

Les recherches menées chez l'animal pour améliorer les traitements de chélation ont pour but de trouver ou développer de nouveaux chélateurs, de reformuler ceux existants pour accroître leur efficacité systémique, cibler un tissu, ou faciliter leur administration.

Médicaments et composés naturels recommandés pour un autre usage

Des composés naturels et des médicaments furent évalués pour décorporer des RN, tels que l'acide aminé N-AcétylCystéine (NAC), le tripeptide L-glutathion (GSH), un chélateur du fer (acide dimercaptosuccinique, DMSA), des chélateurs du cuivre (D-pénicillamine et trientine) ou des polyosides (chitosan). Le plus souvent, les résultats obtenus sont modestes. Par exemple, des injections de GSH ou de NAC diminueraient la rétention tissulaire en Co [1], tout comme la cystéine et la D-pénicillamine [2-3]. Le phytate (Zn-InsP6) serait plus efficace que l'alginate pour inhiber l'absorption intestinale du Sr ingéré [4]. La trientine et la D-pénicillamine augmentent modestement l'élimination corporelle du Sr et du Cs, respectivement [3]. Malgré quelques études semblant positives menées chez des enfants contaminés [5], l'intérêt de consommer des pectines pour éliminer le Cs chroniquement ingéré reste très controversé. Pour ce qui est du Pu, des chélateurs initialement développés pour traiter la surcharge en fer tel que la déféroxamine furent testés mais aucun d'entre eux ne s'est révélé meilleur que le DTPA, tout comme certains dérivés du DTPA. Le bisphosphonate étidronate (EHBP), prescrit pour le traitement de maladies osseuses liées au calcium, limite les dépôts tissulaires d'U s'il est donné très précocement [6].

Approches chimiques pour le développement de chélateurs de haute affinité

En se basant sur des propriétés chimiques et un comportement biologique *in vivo* proches entre le Fe(III) et le Pu(IV), de nombreux chélateurs inspirés des sidérophores furent synthétisés. L'un d'entre eux émergea comme leadeur du fait de sa plus grande efficacité que le DTPA pour décorporer le Pu, mais également pour son action sur l'Am, le Np et l'U ; il s'agit du 3,4,3-LI(1,2-HOPO) formé de deux fonctions chélatantes hydroxypyridinones greffées sur un squelette linéaire polyaminé [7]. Il fait l'objet depuis 2014 d'études approfondies pré-cliniques d'efficacité, de toxicologie et de pharmacologie [8]. D'autres chélateurs synthétiques portant des fonctions catécholamides comme le 3,4,3-LICAM(C) pour le Pu ou les 5-LICAM(S) et CBMIDA pour l'U étaient également prometteurs, mais se révélèrent par la suite néphrotoxiques et moins efficaces que les chélateurs de type HOPO.

L'affinité de l'acide phosphonique pour l'U fut aussi à l'origine de la synthèse de chélateurs composés de plate-formes moléculaires polyaminées porteuses de fonctions biphosphonates [9]. Le plus efficace sur l'U est un dipodal désigné 3C qui est légèrement meilleur que l'EHBP, mais moins efficace que le 5-LICAM(S) pour limiter les dépôts osseux.

Des chélateurs de structure macrocyclique furent également testés. Ainsi, des dérivés carboxyliques du calix[6]arène et du calix[4]arène furent formulés dans une émulsion huile-dans-l'eau pour favoriser, respectivement, la décontamination de l'U [10] et celle de RN utilisés en radiopharmacie (I, ^{99m}Tc , ^{210}Tl) déposés sur une peau saine [11]. Des composés hétérocycliques de type éthers couronnes pourraient faciliter l'élimination corporelle et réduire les rétentions tissulaires du Sr [12], mais ils s'avèrent souvent toxiques.

Par ailleurs, des macromolécules porteuses de nombreuses fonctions chélatantes sont à l'étude. Par exemple, le PolyÉthylèneImine Méthy-Carboxylé (PEI-MC) fonctionnalisé capte avidement l'U mais aucune étude animale n'a encore eu lieu [13]. Des particules mésoporeuses de silice (SAMMSTM) liées à des ferrocyanures ont une plus forte capacité de fixation du Cs que le Bleu de Prusse mais ne sont pas plus efficaces *in vivo* [14].

Stratégies d'amélioration de la biodisponibilité orale de décorporants

La voie d'administration parentérale du DTPA est contraignante voire inappropriée si un grand nombre de victimes doit être traité ou si un patient doit suivre un traitement chronique au long cours. Puisque le DTPA n'est que très faiblement absorbé par l'intestin (3-5%), des chélateurs disposant d'une biodisponibilité orale seraient très utiles dans ces cas.

Ainsi, des analogues et dérivés partiellement lipophiles du DTPA furent développés pour faciliter son passage au travers de la barrière intestinale. Par exemple, de longues chaînes d'alcane furent greffées à un analogue nonadentate du DTPA nommé acide triéthylène tétramine hexaacétique (TTHA), produisant ainsi une série de chélateurs dont le plus intéressant pour décorporer le Pu/Am est le C22TT [15]. Egalement, une pro-drogue lipophile du DTPA fut développée par estérification de groupements éthyloxy (C2E5) [16].

Par ailleurs, des formulations galéniques du DTPA natif furent développées. Ainsi, il fut associé à des agents augmentant sa perméabilité intestinale [17], ou formulé dans des capsules entéro-solubles (NanoDTPATM, [18]). Aussi, une microémulsion eau-dans-l'huile du DTPA fut élaborée pour une administration par la voie muqueuse orale (Medesis Pharma; donnée personnelle). Cependant, ces formulations du DTPA requièrent des administrations répétées à plus forte dose pour être aussi efficaces qu'un seul traitement intraveineux. Il est à noter que le 3,4,3-LI(1,2-HOPO) cité ci-avant dispose d'une bonne efficacité orale [7].

Stratégies galéniques de ciblage tissulaire

Une délivrance rapide de chélateurs au site primaire de contamination (poumons, plaie, intestins) a pour objectif de prévenir l'absorption sanguine du RN, pouvant mener à une meilleure efficacité qu'une administration systémique.

Ainsi, le DTPA fut formulé dans des particules poreuses inhalables. Son insufflation pulmonaire précoce induit une forte mobilisation du Pu disponible dans les poumons et prévient les dépôts secondaires extra-pulmonaires [19]. Une poudre de nanoparticules de chitosan associées au DTPA ou au 3,4,3-LI(1,2-HOPO) furent plus récemment développées mais aucune étude *in vivo* n'a encore été menée [20].

Le foie est un tissu de rétention du Pu et des transplutoniens. L'encapsulation du DTPA dans des sphérules lipidiques appelées liposomes lui permet de mieux pénétrer les cellules hépatiques, augmentant ainsi la décorporation des dépôts hépatiques, mais aussi celle des dépôts osseux de manière indirecte, par libération lente de DTPA libre depuis le foie [21].

CONCLUSION

Les thérapies disponibles pour la prise en charge d'une contamination par des RN restent restreintes. Les recherches furent essentiellement focalisées sur les chélateurs potentiels des actinides, en particulier du Pu, alors que très peu furent dédiées aux autres RN d'intérêt. Bien que connu depuis plus de 30 ans, l'agent décorporant le plus prometteur est le 3,4,3-LI(1,2-HOPO) qui reçut en 2014 l'approbation de la FDA pour des essais cliniques de phase I.

Une approche intéressante pour les agents décorporants déjà disponibles est le développement de nouvelles formes pharmaceutiques afin de cibler les compartiments biologiques de rétention des RN ou de simplifier leur administration.

REFERENCES

1. J. M. Llobet, J. L. Domingo and J. Corbella, Arch Toxicol, 58 (1986)
2. T. G. Levitskaia, J. A. Creim, T. L. Curry, T. Luders et al., Health Phys, 98 (2010)
3. T. G. Levitskaia, J. A. Creim, T. L. Curry, T. Luders et al., Health Phys, 101 (2011)
4. K. Ogawa, M. Aoki, S. Kadono and A. Odani, PLoS One, 13 (2018)
5. V. B. Nesterenko, A. V. Nesterenko, V. I. Babenko, et al., Swiss Med Wkly, 134 (2004)
6. S. Fukuda, H. Iida, M. Ikeda, X. Yan et al., Health Phys, 89 (2005)

7. R. J. Abergel, P. W. Durbin, B. Kullgren, S. N. Ebbe et al., Health Phys, 99 (2010)
8. T. A. Choi, A. M. Furimsky, R. Swezey, D. I. Bunin et al., J Pharm Sci, 104 (2015)
9. M. Sawicki, D. Lecercle, G. Grillon, B. Le Gall et al., Eur J Med Chem, 43 (2008)
10. G. Phan, N. Semili, C. Bouvier-Capely, G. Landon et al., Health Phys, 105 (2013)
11. S. Rana, N. Sharma, H. Ojha, HG. Shivkumar et al., Colloids Surf B Biointerfaces, 117 (2014)
12. T. Colomina, J. M. Llobet, J. L. Domingo and J. Corbella, Vet Hum Toxicol, 33 (1991)
13. F. Lahrouch, O. Sofronov, G. Creff, A. Rossberg et al., Dalton Trans, 46 (2017)
14. C. Timchalk, J. A. Creim, V. Sukwarotwat, R. Wiacek et al., Health Phys, 99 (2010)
15. S. C. Miller, X. Wang and B. M. Bowman, Health Phys, 99 (2010)
16. K. Sueda, M. P. Sadgrove, J. E. Huckle, M. G. Leed et al., J Pharm Sci, 103 (2014)
17. G. N. Shankar, W. Weber, M. Doyle-Eisele and R. A. Guilmette, Drug Dev Res, 73 (2012)
18. J. P. Wilson, R. R. Cobb, N. W. Dungan, L. L. Matthews et al., Health Phys, 108 (2015)
19. O. Grémy, N. Tsapis, S. Bruel, D. Renault et al., Radiat Res, 178 (2012)
20. S. Chen, R. Ko, E.P.C. Lai, H. Wyatt et al., Radiat Prot Dosimetry, 182 (2018)
21. O. Grémy, L. Miccoli, F. Lelan, S. Bohand et al., Radiat Res, 189 (2018)