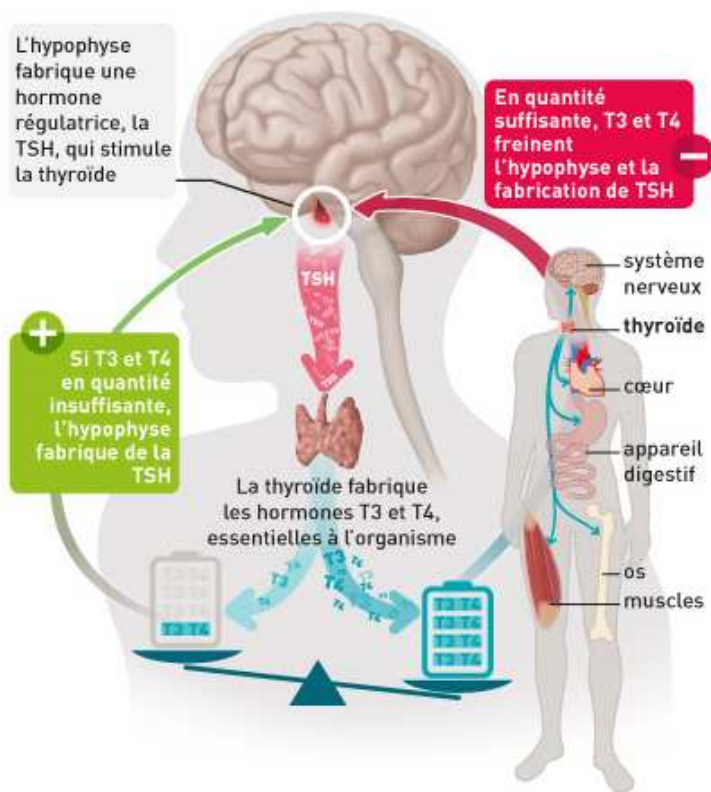




AVANCÉE DES RECHERCHES SUR L'IODURE DE POTASSIUM

SFRP, 24 mars 2022

L'iode, un oligo-élément essentiel à la synthèse des hormones thyroïdiennes



Un besoin quotidien d'iode de 150 µg/j (adulte standard)

Modèle bio-cinétique de l'iode

UN MODÈLE COMPARTIMENTÉ (MODÈLE DE LEGGETT (2010) – CIPR 2017)

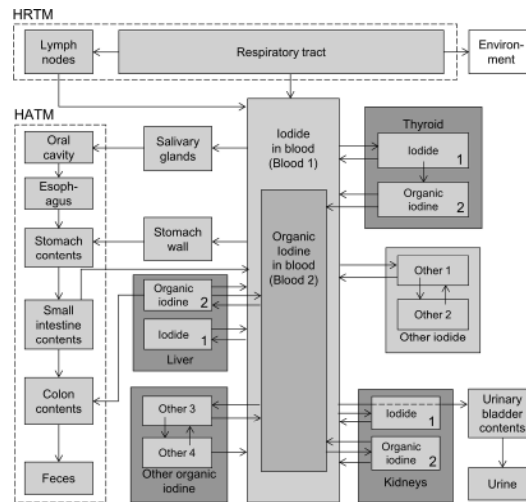


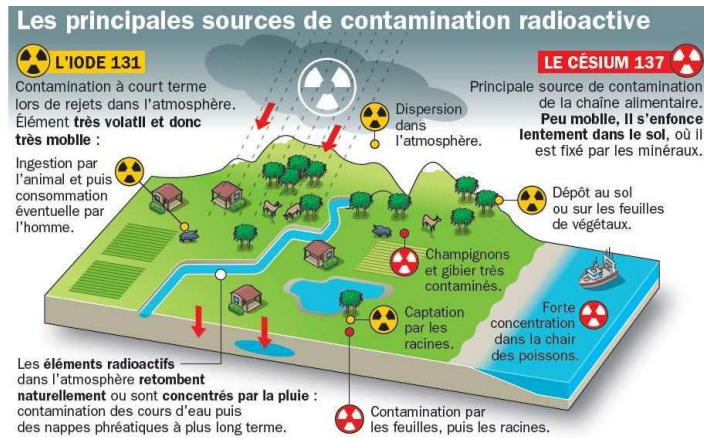
TABLE 3
Baseline Parameter Values for the Proposed
Biokinetic Model for Systemic Iodine,
Applicable to a Reference Adult

| Pathway | Transfer coefficient (day ⁻¹) |
|-------------------------------------|---|
| Blood 1 to Thyroid 1 | 7.26 ^a |
| Blood 1 to Urinary bladder contents | 11.84 |
| Blood 1 to Salivary glands | 5.16 |
| Blood 1 to Stomach wall | 8.60 |
| Blood 1 to Other 1 | 600 |
| Blood 1 to Kidneys 1 | 25 |
| Blood 1 to Liver 1 | 15 |
| Salivary glands to Stomach contents | 50 |
| Stomach wall to Stomach contents | 50 |
| Thyroid 1 to Thyroid 2 | 95 |
| Thyroid 1 to Blood 1 | 36 |
| Thyroid 2 to Blood 2 ^b | 0.0077 |
| Thyroid 2 to Blood 1 | 0 ^c |
| Other 1 to Blood 1 | 330 |
| Other 1 to Other 2 | 35 |
| Other 2 to Other 1 | 56 |
| Kidneys 1 to Blood 1 | 100 |
| Liver 1 to Blood 1 | 100 |
| Blood 2 to Other 3 | 15 |
| Other 3 to Blood 2 | 21 |
| Other 3 to Other 4 | 1.2 |
| Other 4 to Other 3 | 0.62 |
| Other 4 to Blood 1 | 0.14 |
| Blood 2 to Kidneys 2 | 3.6 |
| Kidneys 2 to Blood 2 | 21 |
| Kidneys 2 to Blood 1 | 0.14 |
| Blood 2 to Liver 2 | 21 |
| Liver 2 to Blood 2 | 21 |
| Liver 2 to Blood 1 | 0.14 |
| Liver 2 to Right colon contents | 0.08 |
| Stomach contents to SI contents | 20.57 |
| SI contents to Colon contents | 6.0 |
| SI contents to Blood 1 | 594 |
| Urinary bladder contents to Urine | 12 |

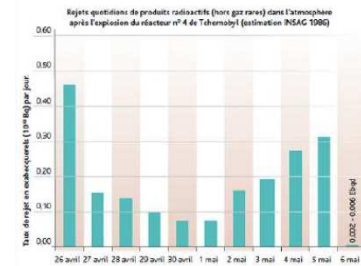
« A physiological systems model for iodine for use in Radiation Protection » RW Leggett, Rad. Res. 2010.

L'iode est concentré par la thyroïde et essentiellement éliminé par voie urinaire

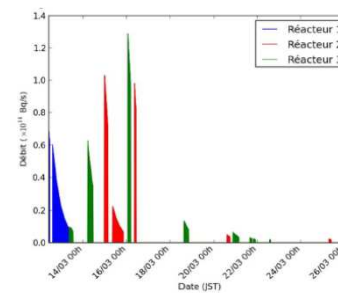
Les principales sources de contamination radioactive



Tchernobyl : des rejets continus pendant 10 jours



Fukushima : une quinzaine d'épisodes de rejets discontinus pendant 14 jours



Les rejets radioactifs dans l'environnement lors d'un accident nucléaire peuvent être continus ou répétés

Conséquence sanitaire d'une exposition aux iodés radioactifs

INCIDENCE DES CANCERS DE LA THYROÏDE SUITE À L'ACCIDENT DE TCHERNOBYL

- Le risque de cancer de la thyroïde pour une exposition dans l'enfance est bien plus élevé comparé à une exposition à l'âge adulte.
- Etude 9 cohortes (Lubin *et al*; 2017) : Relation dose-réponse significative même pour les personnes exposées à moins de 100 mGy. Ils ont estimé une dose seuil entre 0 et 30 mGy à la thyroïde, ce qui justifie bien la prise d'iode stable à partir de 50 mGy à la thyroïde pour des enfants.

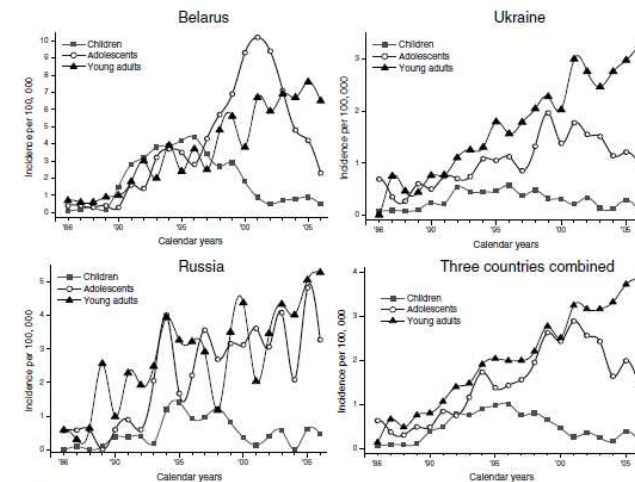


Fig. 2. Incidence of thyroid cancer in residents of radiocontaminated territories around Chernobyl. Data for Belarus is reproduced from Demachuk et al. (2007) with permission and for Ukraine is inferred from Tronko et al. (2007) and relate to whole countries. Data for four radiocontaminated regions of Russia (Bryansk, Kaluga, Orel, and Tula Oblasts) were kindly provided by V.K. Ivanov (National Radiation and Epidemiological Registry, Medical Radiological Research Center, Russia).

Protection de la thyroïde par l'administration d'iode stable

UNE POSOLOGIE ADAPTÉE À L'ÂGE

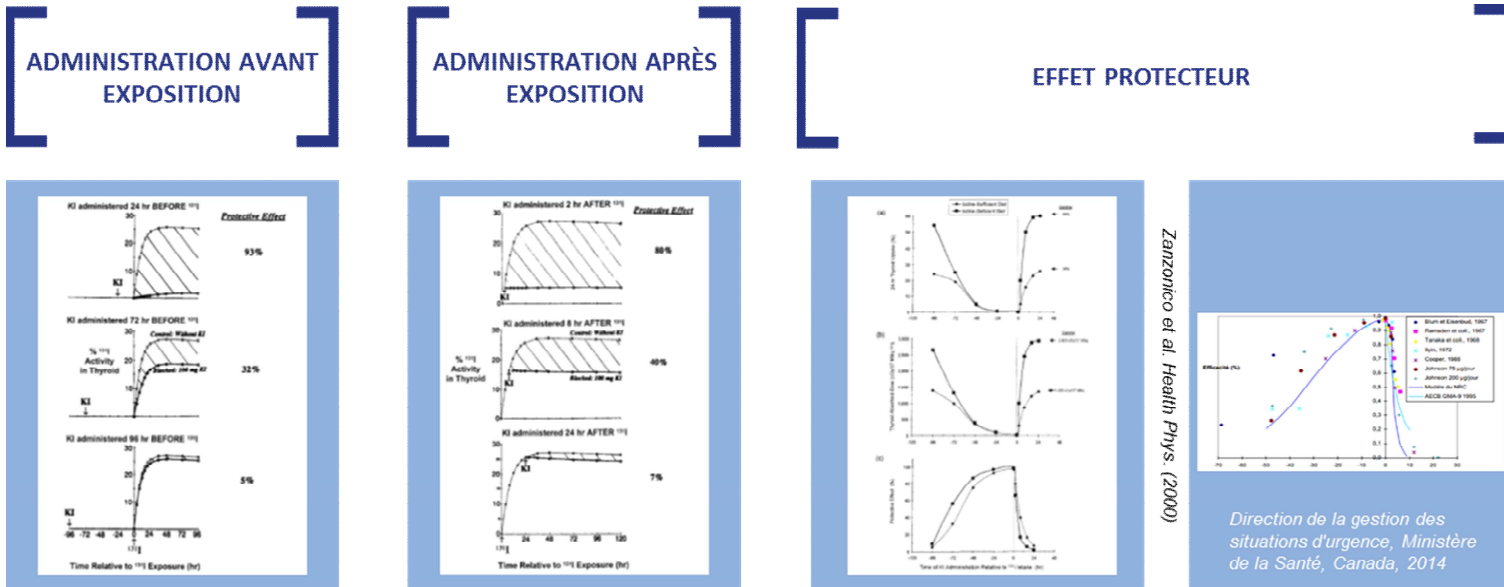
Le Résumé des Caractéristiques du Produit du KI (2019) :

| Catégorie d'âge | | Posologie | Nombre de comprimé |
|-----------------|--------------------------|-----------|--------------------|
| Pédiatrie | Adulte | 130 mg | 2 |
| | Enfant > 12 ans | 130 mg | 2 |
| | Enfant (36 mois-12 ans) | 65 mg | 1 |
| | Nourrisson (1 – 36 mois) | 32,5 mg | 1/2 |
| | Nouveau-né <1 mois) | 16 mg | 1/4 |

- schéma posologique conforme aux recommandations de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) [WHO 1999]
- 1 prise renouvelée éventuellement une deuxième fois



Protection de la thyroïde par l'administration d'iode stable : L'efficacité du KI dépend du moment de son administration

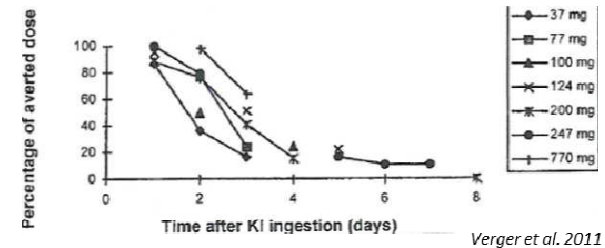
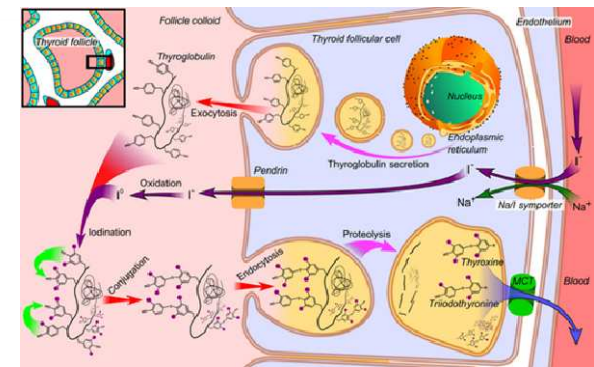


La protection de la thyroïde par l'iode stable est efficace lorsque l'ingestion des comprimés a lieu idéalement dans les quelques heures précédant l'exposition ou à défaut, le plus rapidement possible, dans les premières heures après.

Protection de la thyroïde par l'administration d'iode stable : Durée de la protection

EFFET WOLFF-CHAIKOFF

- Mécanisme d'auto-régulation permettant une protection de la thyroïde contre les forts apports d'iode.
- Phénomène réversible dans le temps (phénomène d'échappement).



Un protection de la thyroïde assurée jusqu'à 24 à 48 heures après ingestion du KI

Possibilité d'une prise répétée d'iode stable?

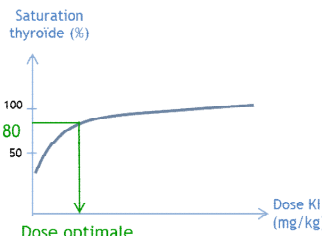
- Suite à l'accident de Fukushima, il est apparu nécessaire d'envisager la possibilité d'une prise répétée d'iode stable pour les personnes se trouvant dans une zone de rejets accidentels radioactifs prolongés ou répétés, dans l'attente d'une évacuation ou dans le cas d'une impossibilité de les évacuer.
- Cette possibilité impose la définition d'une nouvelle posologie de l'iodure de potassium (KI) permettant d'assurer une protection efficace de la thyroïde sans effet indésirable associé.
- Un projet de R&D PRIODAC (Prophylaxie Répétée par l'IODe stable en situation Accidentelle) réunissant 5 partenaires (PCA, IRSN, CEA, Université Nice & Marseille), piloté par l'IRSN et financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-RSNR) a pour objectif d'étudier cette possibilité de prise répétée pour les différentes catégories d'âge et d'obtenir le cas échéant la modification du schéma posologique du KI 65 mg comprimé auprès de l'ANSM.
 - Etudes bio-cinétique
 - Etude d'efficacité
 - Etude d'innocuité



Etude bio-cinétique et d'efficacité : Stratégie expérimentale



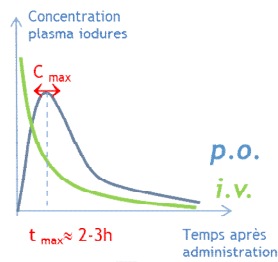
1 Etude effet-dose aiguë *p.o.*
+ Réponse hormonale



Dose optimale
(=minimale efficace)

Protocole n°1 : adulte

2 Pharmacocinétique
dose aiguë *p.o.* vs *i.v.*



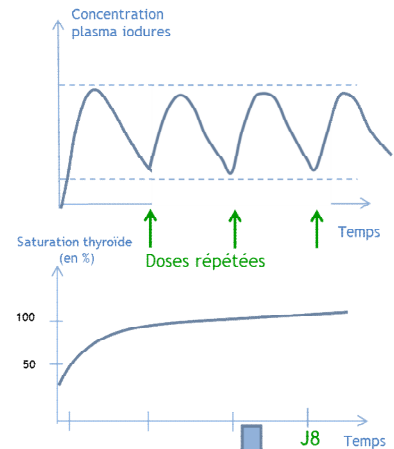
Paramètres PK
(C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$)

Modélisation *in silico*
schémas posologiques
doses répétées

Protocole n°2 : adulte

Protocole n°4 : *in utero*, postnatal, âgé

3 Etude d'efficacité d'une
prophylaxie répétée 8J

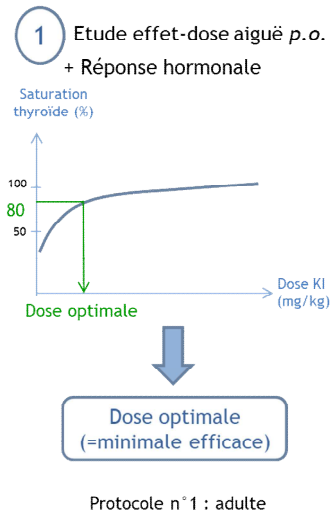


Validation de la
prophylaxie répétée

Protocole n°3 : adulte

Protocole n°5 : *in utero*, postnatal, âgé

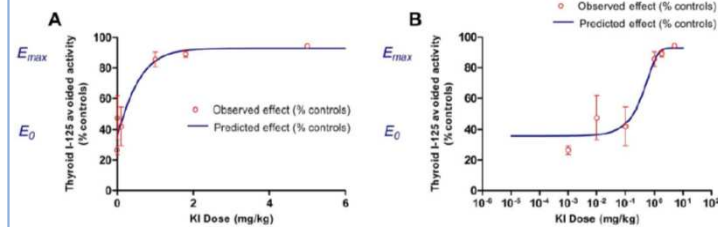
Etude bio-cinétique : Effet dose-choix de la dose de 1 mg/Kg/24h (KI)



Hypothèse : dose de référence de 1,75 mg/kg

- 130 mg chez l'adulte & enfant > 12 ans
- 0,35 mg chez le rat > 200g
- Gamme de dose (0/0,05/0,15/0,5/1,8/5/15 mg/kg)

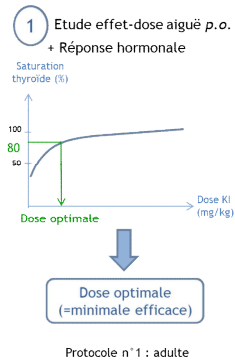
Expérience de saturation de la thyroïde en dose unique (¹²⁵I)



- Protection (75%) de la thyroïde dès 0,5 à 0,7 mg/kg de KI ;
- Réponse bi-phasique de la teneur thyroïdienne en iode après traitement au KI ;
- Dose de 1 mg/kg peut être sélectionnée comme dose optimale de saturation de la thyroïde.

Phan G et al. Dose Response 13;15(4) (2017)

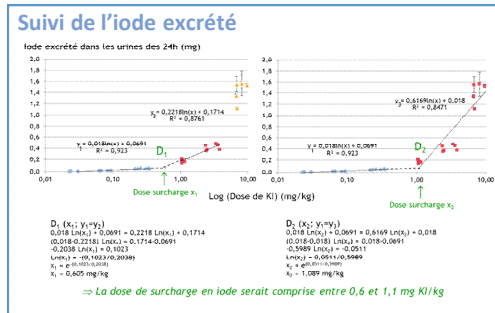
Etude bio-cinétique : Effet dose-choix de la dose de 1 mg/kg/24h (KI)



KI

- 0 mg/kg/24h
- 0,05 mg/kg/24h
- 0,15 mg/kg/24h
- 0,5 mg/kg/24h
- 1,5 mg/kg/24h
- 5 mg/kg/24h
- 0,15mg/kg/24h

- Obtenir une dose de saturation de la thyroïde dans les meilleurs délais
- Éviter tout phénomène d'accumulation d'iode pouvant conduire à des effets toxiques
- Sélection d'une dose minimale efficace de saturation de la thyroïde



Dosage hormonaux

| KI par os (mg/kg) | T4 Libre (pmol/L) | T3 Libre (pmol/L) |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| 0 | 20,27 ± 1,38 | 2,28 ± 0,07 |
| 0,05 | 21,95 ± 0,59 | 4,00 ± 0,96 |
| 0,15 | 20,55 ± 0,34 | 3,28 ± 0,19 |
| 0,5 | 19,74 ± 0,75 | 3,53 ± 0,20 |
| 1,5 | 20,17 ± 0,61 | 4,28 ± 0,40 |
| 5 | 19,65 ± 0,66 | 4,00 ± 0,20 |
| 15 | 19,57 ± 0,22 | 4,38 ± 0,25 |

| KI par os (mg/kg) | TSH (mIU/L) |
|-------------------|-----------------|
| 0 | 1,85 ± 0,14 |
| 0,05 | 1,18 ± 0,11 *** |
| 0,15 | 1,50 ± 0,27 *** |
| 0,5 | 2,01 ± 0,49 |
| 1,5 | 1,56 ± 0,23 |
| 5 | 2,80 ± 0,73 |
| 15 | 2,90 ± 0,14 |

Valeurs de référence (n=8) : 0,40 à 3,27

Absence de modifications du taux des hormones thyroïdiennes à 24h quelle que soit la dose de KI administrée

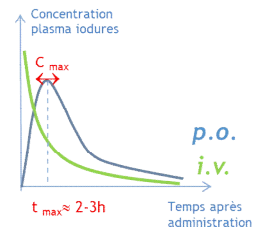
Les variations observées du taux de la TSH à 24h restent dans les normes physiologiques

- L'iode urinaire constitue un bon marqueur de la surcharge corporelle en iode ;
- La dose de surcharge corporelle en iode chez le rat adulte serait comprise dans l'intervalle [0,6-1,1] mg/kg KI (42-77 mg chez l'homme adulte) ;
- Dose de 1 mg/kg peut être sélectionnée ;
- Absence de perturbation de la fonction thyroïdienne et de l'homéostasie à 24 h quelque soit la dose administrée entre 0,05 et 15 mg/kg.

Etude bio-cinétique : Effet dose-choix de la dose de 1 mg/Kg/24h (KI)



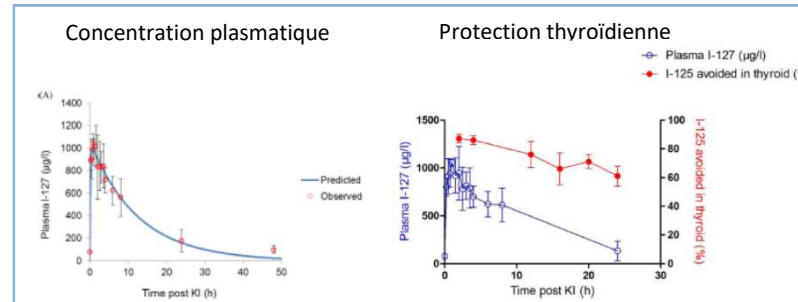
2 Pharmacocinétique dose aiguë p.o. vs i.v.



Paramètres PK
(C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$)

Modélisation *in silico*
schémas posologiques
doses répétées

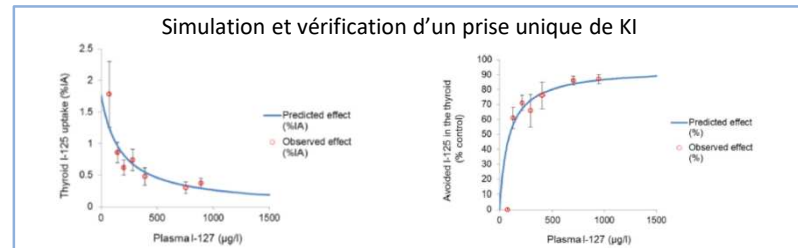
Protocole n°2 : adulte
Protocole n°4 : *in utero*, postnatal, âgé



Modélisation de la prise unique de KI

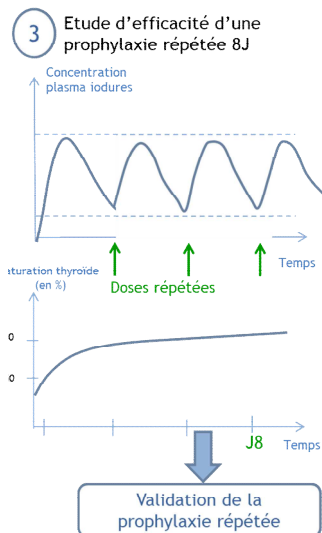
| | Paramètres primaires | Estimation (coefficient de variation %) | Unités |
|------------------------|---|---|-------------------------------------|
| Paramètres primaires | Volume de distribution | 0,8038 | L.kg ⁻¹ |
| | Clairance | 0,08637 | L.kg ⁻¹ .h ⁻¹ |
| | Constante d'absorption de premier degré | 5,71297 | h ⁻¹ |
| Paramètres secondaires | Biodisponibilité orale | 89,5629 | % |
| | C_{max} (voie orale) | 993,3562 (2,31) | µg.l ⁻¹ |
| | Temps correspondant à la C_{max} (voie orale) | 0,6347 (14,52) | h |
| | Demi-vie d'élimination (voie orale) | 8,7531 (11,34) | h |

Paramètres PK générés en ajustant les données mesurée dans le plasma à l'aide d'un modèle mono-compartiment (outil de modélisation Phoenix). Les paramètres secondaires ont été estimés en utilisant l'outil WinNonlin.

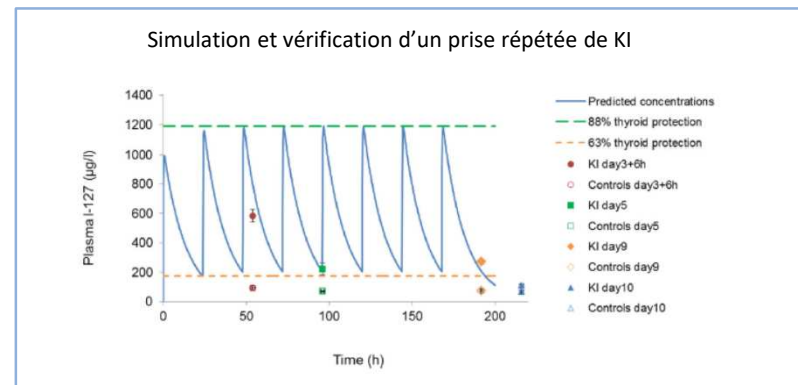


Phan G et al. Pharm Res 35 : 227 (2018)

Etude d'efficacité d'une prophylaxie répétée: Choix de la dose de 1 mg/Kg/24h pendant 8 jours



Protocole n°3 : adulte
Protocole n°5 : *in utero*, postnatal, âgé

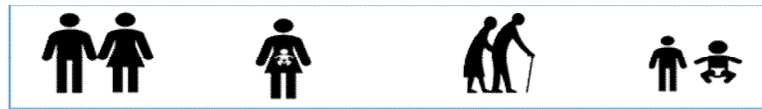


- Une posologie d'une dose quotidienne de 1mg/kg sur 8 jours a été testé ;
- Cette posologie offre une protection satisfaisante de la thyroïde de 63 à 88% ;
- Le modèle a été vérifié par mesure d'I 127 dans le plasma et la thyroïde.

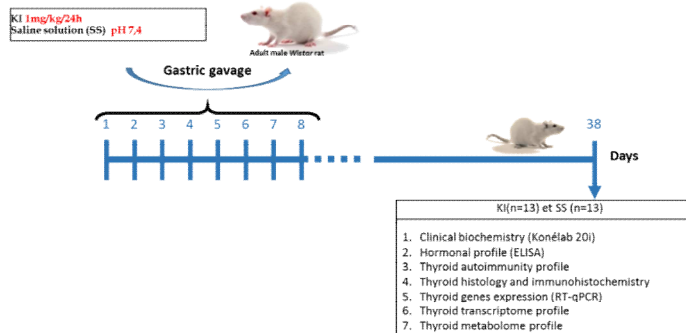
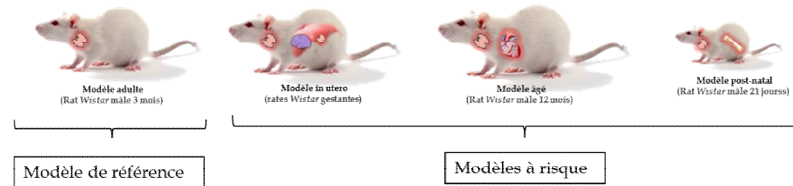
Phan G et al. Pharm Res 35 : 227 (2018)

Nos études pharmacocinétiques de l'iode stable ont permis de modéliser une posologie optimale pour une administration répétée d'1 mg/kg par jour pendant 8 jours. Cette posologie offre une protection satisfaisante de la glande thyroïdienne [63% - 88%].

Etude d'innocuité : Stratégie expérimentale



Modélisation préclinique

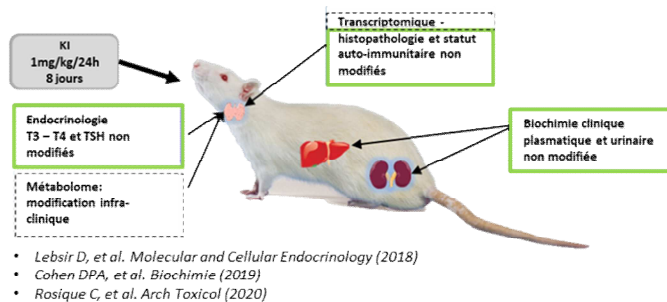


Etude des effets toxicologiques liés à l'administration répétée (8 jours) du KI à 1 mg/kg/24h sur un modèle expérimental (rat Wistar).

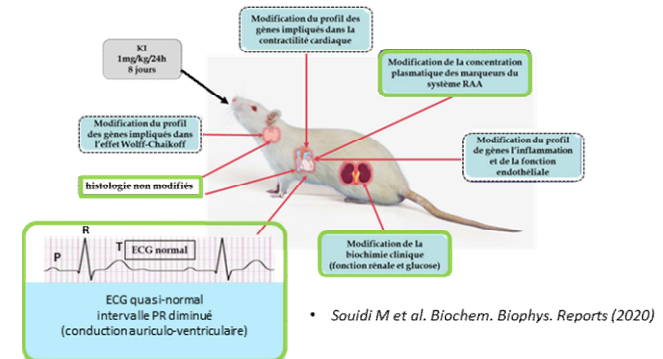
Bilan des études préclinique de toxicité non BPL

MODÈLES PRÉCLINIQUES « ADULTE » ET « ÂGÉ »

Modèle préclinique adulte



Modèle préclinique âgé



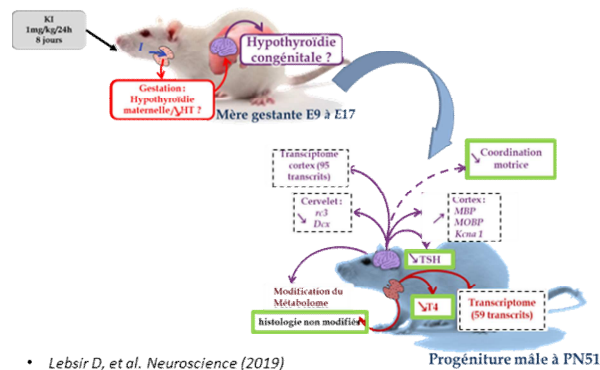
Modèle préclinique adulte : Innocuité de l'administration répétée du KI à 1mg / kg /24h pendant 8 jours. Balance bénéfice / risque: favorable.

Modèle préclinique âgé : Prophylaxie répétée par le KI pouvant induire quelques variations infra-cliniques de marqueurs moléculaires cardiaques et traduire certaines modifications fonctionnelles cardiaques transitoires : Balance bénéfice / risque : favorable pour un modèle sain - discutable pour un modèle prédisposé.

Bilan des études préclinique de toxicité non BPL

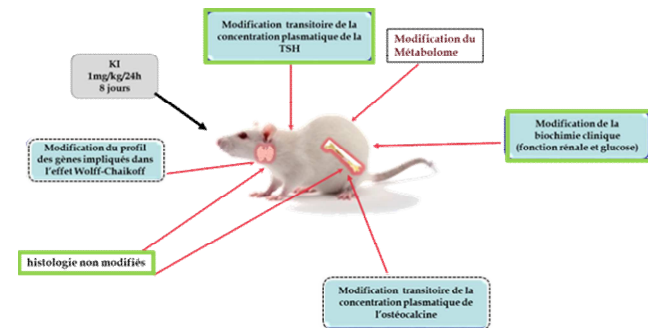
MODÈLES PRÉCLINIQUES « FEMME ENCEINTE ET DESCENDANCE » ET PÉDIATRIQUE : (MODÈLE SENSIBLE)

Modèle préclinique femme enceinte et descendance



- Lebsir D, et al. *Neuroscience* (2019)
- Rosique C et al. *J. Toxicol Environ Health A* (2019)
- Cohen D.P.A et al. *Scientific Reports* (2020)

Modèle préclinique pédiatrique



Modèle préclinique « femme enceinte » : Prophylaxie répétée par le KI pouvant induire quelques variations infra-cliniques de marqueurs moléculaires et traduire certaines modifications neurologiques transitoires : Globalement, balance bénéfique / risque : favorable

Modèle préclinique « pédiatrique » : Etudes précliniques non réglementaires : effets moléculaires infra cliniques sans toxicité avérée : Balance bénéfique / risque : favorable

Bilan des études de toxicologie réglementaire



PROGRAMME D'ÉTUDES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE COMPLET, DE NIVEAU BPL

Etudes de **mutagénicité / génotoxicité**

- ***in vitro*** : test d'Ames + test du micronoyau sur lymphocytes humains
- ***in vivo*** : test du micronoyau sur moelle osseuse de rat → couplé avec l'étude de toxicologie générale 28 j RAT

Etudes de **toxicologie générale**

➤ ***Rongeur (rat)***

- Etude préliminaire (non-BPL) de recherche de dose pour l'étude principale
- Etude principale (BPL) de toxicité orale 28 jours, incluant phase de récupération (sans traitement) + étude de toxicocinétique

➤ ***Non-rongeur (chien)***

- Etude préliminaire (non-BPL) de recherche de dose pour l'étude principale
- Etude principale (BPL) de toxicité orale 28 jours, incluant phase de récupération (sans traitement) + étude de toxicocinétique

Etudes de **pharmacologie de sécurité**

- **Système nerveux central** → menée conjointement à l'étude de toxicologie générale 28 j RAT
- **Cardio-vasculaire et respiratoire** → menée conjointement à l'étude de toxicologie générale 28 j CHIEN

Bilan des études de toxicologie réglementaires (mutagénicité / génotoxicité)



IN VITRO

- Test d'AMES : **Aucune activité mutagène du KI** détectée dans les conditions expérimentales sélectionnées.
- Test du micronoyau sur lymphocytes humains : **Aucune activité génotoxique du KI** observée dans les conditions expérimentales sélectionnées.

IN VIVO

- Test du micronoyau sur érythrocytes de moelle osseuse de rat : **Aucune activité génotoxique du KI** observée dans les conditions expérimentales sélectionnées.

Bilan des études de toxicologie réglementaires



TOXICOLOGIE GÉNÉRALE / PHARMACOLOGIE DE SÉCURITÉ : MODÈLE RAT



■ Définition d'une NOAEL (dose sans effet toxique) chez le rat à partir des paramètres étudiés suivants : Mortalité, signes cliniques, température corporelle, poids et appétit, ophtalmologie, hématologie, biochimie clinique, endocrinologie, histopathologie, poids et examen macroscopique des organes.

- 100 mg/kg/j pendant 28 jours (rat ♂)
- → Effets toxiques à la dose supérieure (500 mg/kg/j)

■ Organes cibles dans l'étude : foie et reins

■ Pas d'impact du KI sur les paramètres étudiés lors de l'étude de pharmacologie de sécurité associée (SNC), même à dose toxique.

Bilan des études de toxicologie réglementaires



TOXICOLOGIE GÉNÉRALE / PHARMACOLOGIE DE SÉCURITÉ : MODÈLE CHIEN - BEAGLE



■ Définition d'une NOAEL (dose sans effet toxique) chez le chien à partir des paramètres étudiés suivants : Mortalité, signes cliniques, température corporelle, poids et appétit, ophtalmologie, hématologie, biochimie clinique, endocrinologie, histopathologie, poids et examen macroscopique des organes.

- 20 mg/kg/j pendant 28 jours (chien ♀♂)
- → Effets toxiques aux doses supérieures (40 et 60 mg/kg/j)

■ Organes cibles dans l'étude : foie et reins

■ Pas d'impact du KI sur les paramètres étudiés lors des études de pharmacologie de sécurité associées (système cardiovasculaire et respiratoire), même à dose toxique.

Recevabilité des données précliniques dans le cadre du dossier de variation d'AMM



EXTRAPOLATION À L'HOMME DES DONNÉES BPL DES 2 ESPÈCES ANIMALES



Textes de référence : guideline ICH M3(R2) EMA/CPMP/ICH/286/1995 & recommandations de la FDA (July 2005)



Calcul des HED (Human Equivalent Dose) pour l'extrapolation à l'homme des données de chacune des deux espèces étudiées, sur la base des résultats des études BPL (NOAEL) :



- Pour le modèle rat, la HED est de 16,1 mg/kg
- Pour le modèle chien, la HED est de 11 mg/kg



La posologie de 1,8 mg/kg proposée dans la demande de modification d'AMM est très inférieure aux HED calculées à partir des modèles rat et chien. Un **facteur de sécurité > 5-10** respecte les recommandations avancées dans les documents référents précités.

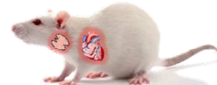


Les résultats obtenus en termes de NOAEL ont permis de s'assurer d'une marge de sécurité acceptable entre les doses animales sans effet toxique et les posologies humaines envisagées.

Bilan : Etude de bio-cinétique, d'efficacité et d'innocuité



Modèle adulte
(Rat Wistar mâle 3 mois)



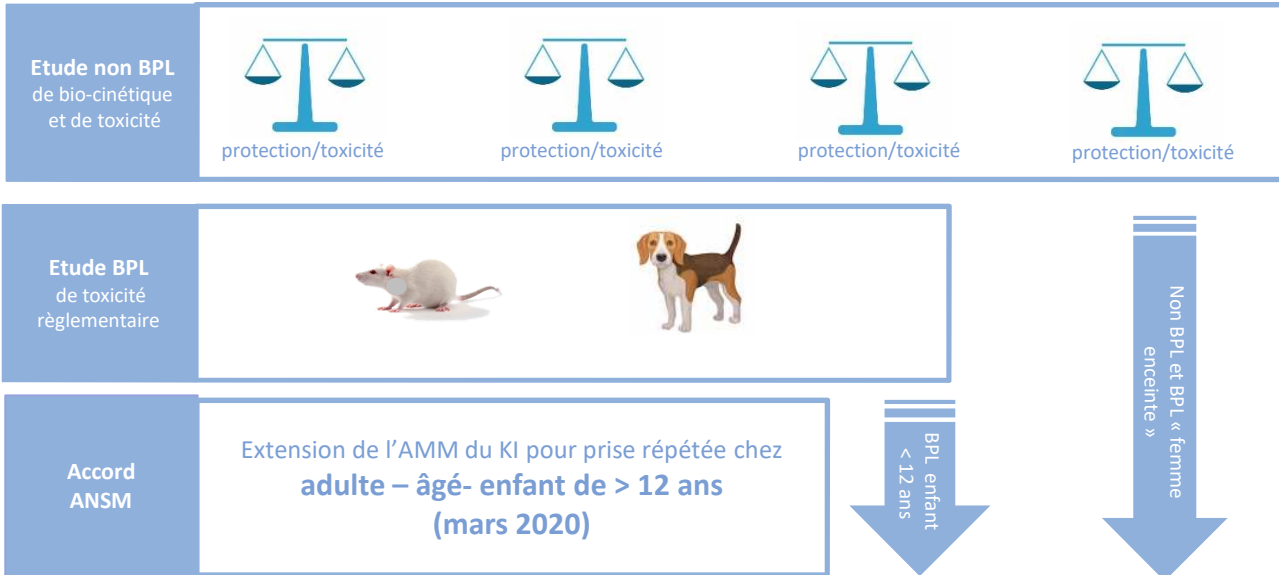
Modèle âgé
(Rat Wistar mâle 12 mois)



Modèle post-natal
(Rat Wistar mâle 21 jours)



Modèle in utero
(rates Wistar gestantes)



Modification de l'Autorisation de Mise sur le Marché (mars 2020)

- 130 mg d'iodure de potassium par jour
- Soit 2 comprimés à 65 mg par jour
- Possibilité de prise réitérée pendant 7 jours



- 65 mg d'iodure de potassium par jour
- Soit 1 comprimé à 65 mg par jour
- 1 jour

Adulte
et
personne âgée
et
Enfant de > 12 ans

Nourrisson
(1 à 36 mois)

- 32,5 mg d'iodure de potassium par jour
- Soit 1/2 comprimé à 65 mg par jour
- 1 jour

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Enfant
(36 mois à 12 ans)

Nouveau-né
(< 1 mois)

- 16 mg d'iodure de potassium par jour
- Soit 1/4 comprimé à 65 mg par jour
- 1 jour

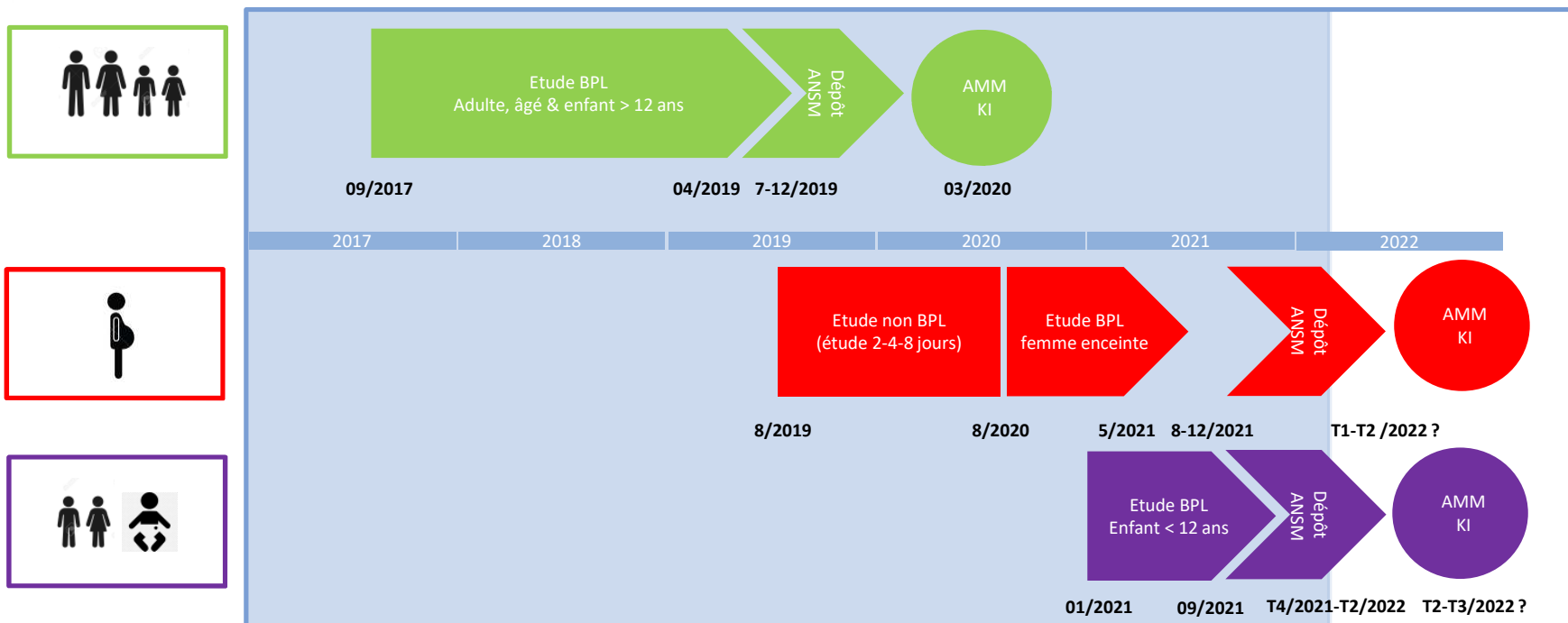
A ce jour, il est souhaitable d'exclure la prise réitérée de KI chez la femme enceinte et allaitante et l'enfant < 12 ans

IRSN



Plan d'action (Modification du schéma posologique)

ECHÉANCIER



Bénéfice et risque à la santé associés à la prise de KI selon les groupes d'âge (OMS)

| | Bénéfice élevé | Bénéfice moyen | Bénéfice faible |
|---|---|---|---|
| Groupe d'âge | <ul style="list-style-type: none"> • Les fœtus • Les nouveau-nés (0-1 mois) • Les enfants de 1 mois à 18 ans • Les femmes qui allaitent et les enfants allaités | <ul style="list-style-type: none"> • Les adultes de 19 à 40 ans | <ul style="list-style-type: none"> • Les adultes de plus de 40 ans |
| Raison expliquant les bénéfices différents | <ul style="list-style-type: none"> • Taille de la glande • Risque de cancer accru par unité de dose (1% par Sv)* • Période plus longue pour l'expression du cancer | <ul style="list-style-type: none"> • Risque de cancer faible • Risque associé à une seule prise d'iode stable | <ul style="list-style-type: none"> • Risque de cancer très faible, sinon nul • Risque plus élevé d'effets secondaires principalement si : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Doses élevées ✓ Doses répétées ✓ Maladie thyroïdienne ✓ Carence iodée |
| Risque | | | |
| Risque d'effets secondaires sévères après la prise d'une dose d'iode stable | <ul style="list-style-type: none"> • 1 par 10 millions (10^{-7}) | <ul style="list-style-type: none"> • 1 par million (10^{-6}) | |

* EC-2010 et NRS-2004

Conséquence sanitaire des accidents nucléaires de Tchernobyl et Fukushima (1/4)

NIVEAU D'EXPOSITION

- **Tchernobyl** : population évacuée ayant reçues des doses équivalentes à la thyroïde estimées en moyenne à 490 mSv (varie entre 50 et plus de 5000 msv); dose efficace moyenne estimée à 31 mSv - « Epidémie de cancers de la thyroïde » parmi les enfants et adolescents les plus exposés en 1986 (6548 entre 1991 et 2005).
- **Fukushima** : population évacuée ayant reçues des doses équivalentes à la thyroïde estimées en moyenne à 35 mSv (jusqu'à 80 mSv pour les enfants de 1 an); dose efficace inférieure à 10 mSv – Aucun effet sanitaire imputable à la radioactivité n'est actuellement observé parmi les populations surveillées + faible risque sanitaire projeté à terme.

Conséquence sanitaire des accidents nucléaires de Tchernobyl et Fukushima (3/4)

FUKUSHIMA ET CANCER DE LA THYROÏDE

A ce jour, il n'existe pas d'évidence d'une relation entre exposition et cancer de la thyroïde, notamment chez la population pédiatrique exposée lors de l'accident de Fukushima.

- « Association between the detection rate of thyroid cancer and the external radiation dose-rate after the nuclear power plant accidents in Fukushima, Japan ». Yamamoto et al. *Medicine* (2019) : La contamination radiologique due aux accidents de la centrale nucléaire de Fukushima est **positivement associée** au taux de détection du cancer de la thyroïde des enfants et adolescents. Ceci corrobore des études antérieures fournissant des preuves d'une relation causale entre les accidents nucléaires et la survenue ultérieure d'un cancer thyroïdien.
- « Relationship between environmental radiation and radioactivity and childhood thyroid cancer found in fukushima health management survey ». Toki et al. *Scientific reports* (2020) : La relation dose-réponse entre les débits de dose dans l'air et les cas de cancer de la thyroïde est **probable**.
- « External Radiation Dose, Obesity, and Risk of Childhood Thyroid Cancer After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey ». Ohira et al. *Epidemiology* (2019) : Les doses des rayonnements **ne sont pas associées** à un risque accru de cancer de la thyroïde chez les enfants de Fukushima dans les 4 à 6 ans suivant l'accident de la centrale nucléaire. L'obésité peut être un facteur important pour un suivi ultérieur à Fukushima.
- « Dose dependence of pediatric thyroid cancer prevalence in the 6 years after the Fukushima nuclear power plant accident. Toshiko Kato. *Advances in Pediatric Research* (2019) ». La relation linéaire prévalence-dose observée 6 ans après l'accident et la relation dose-effet observée 4 à 6 ans après l'exposition suggèrent une **association possible** entre le cancer pédiatrique de la thyroïde et l'exposition aux rayonnements. La forte prévalence du cancer de la thyroïde ne peut être attribuée uniquement à un effet de dépistage de masse.
- « Absorbed radiation doses in the thyroid as estimated by UNSCEAR and subsequent risk of childhood thyroid cancer following the Great East Japan Earthquake » Ohira et al. (2020). A ce stade, il ne **semble pas exister de relation** entre la dose (reconstruction par zone géographique) et la détection des cancers de la thyroïde chez les enfants. La **surveillance épidémiologique se poursuit**.

L'effet dépistage (nodule, tumeur), le choix de la cohorte de référence, le délai post-exposition (temps nécessaire à l'occurrence du cancer de la thyroïde), la dosimétrie, sont autant de paramètres à maîtriser avec rigueur pour conclure définitivement sur ce risque.

Conséquence sanitaire des accidents nucléaires de Tchernobyl et Fukushima (4/4)

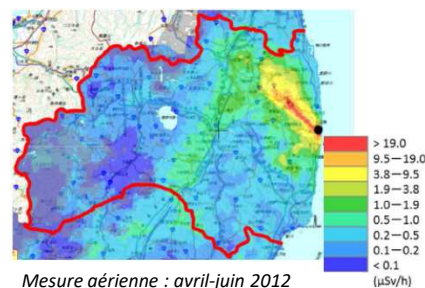
LE PROGRAMME DE SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE JAPONAIS : « FUKUSHIMA HEALTH MANAGEMENT SURVEY PROGRAM »



| Effective dose (mSv) | Number of respondents (excluding radiation workers) by areas | | | | | | | Total | |
|----------------------|--|---------|--------|--------|-------------|--------|--------|---------|-----------|
| | Kempoku | Kenchu | Kennan | Aizu | Minami-Aizu | Soso | Iwaki | Number | Ratio (%) |
| < 1 | 23,669 | 53,547 | 21,892 | 37,114 | 3,775 | 54,509 | 66,634 | 261,140 | 62.0 |
| 1-2 | 77,265 | 41,613 | 2,826 | 254 | 29 | 12,266 | 595 | 134,848 | 32.0 |
| 2-3 | 13,811 | 7,115 | 12 | 16 | 0 | 1,621 | 25 | 22,600 | 5.4 |
| 3-4 | 433 | 369 | 0 | 1 | 0 | 576 | 3 | 1,382 | 0.3 |
| 4-5 | 39 | 5 | 0 | 0 | 0 | 449 | 1 | 494 | 0.1 |
| >5 | 29 | 2 | 0 | 0 | 0 | 898 | 1 | 930 | 0.2 |
| Total | 115,246 | 102,651 | 24,730 | 37,385 | 3,804 | 70,319 | 67,259 | 421,394 | 100.0 |
| Maximum dose (mSv) | 11 | 5.9 | 2.6 | 3.6 | 1.9 | 25 | 5.9 | – | – |
| Average dose (mSv) | 1.4 | 1.0 | 0.6 | 0.2 | 0.1 | 0.8 | 0.3 | – | – |

“The Fukushima Health Management Survey: estimation of external doses to residents in Fukushima Prefecture”
Ishikawa et al. 2014 Scientific report

- Surveillance épidémiologique : 421 394 individus
- Reconstruction dosimétrique (62.0%, <1 mSv; 94.0%, <2 mSv; 99.4%, <3 mSv)
- Dose externe moyenne 0.8 mSv
- Dose maximum 25 mSv



Mesure aérienne : avril-juin 2012

Prophylaxie du KI : Toxicocinétique

ABSORPTION (1/2)

- **Absorption par ingestion** : Après apport sous forme d'alimentation ou de boisson, l'iode est absorbée (estomac et intestin) et transformée chimiquement sous forme réduite (iodure) ;
- **Absorption par inhalation** : Air inhalé (aérosol) ;
- **Absorption par injection** : Situation particulière (injection systémique pour certaine application médicale) ;
- **Absorption percutanée** : Pour certaines formes d'iode.

Prophylaxie du KI : Toxico-cinétique

ABSORPTION (2/2)

- L'absorption des iodures (KI) le long du tractus gastro-intestinal est généralement considérée comme égale à 100%.
- L'absorption des iodures (KI) le long du tractus gastro-intestinal débute au niveau de l'estomac. En considérant une vitesse d'absorption des aliments de 10-15 minutes dans l'estomac, l'absorption est totale en 1 à 2 heure après ingestion.
- L'absorption des iodures (KI) le long du tractus gastro-intestinal semblerait un peu plus faible chez le nouveau-né en comparaison à l'enfant ou l'adulte.

Prophylaxie du KI : Toxicocinétique

DISTRIBUTION (1/4)

- Une fois présent dans le compartiment sanguin, les iodures diffusent dans le compartiment extracellulaire (sérum); les concentrations sériques des iodures sont comprises entre 5 et 15 $\mu\text{g/L}$.
- Soit, chez un adulte, la quantité totale d'iodure extracellulaire (non accumulé dans la thyroïde, les glandes salivaires, la muqueuse gastrique, le plexus choroïde, les glandes mammaires, le placenta et les glandes sudoripares) d'environ 50 à 100 μg , en supposant que le volume sérique est d'environ 20 L.
- La captation thyroïdienne est rapide et atteint un plateau de 10% à 40% de l'iode total ingérée en 14 à 48 heures.

Prophylaxie du KI : Toxico-cinétique

DISTRIBUTION (2/4)

- La captation d'iodure (KI) par la thyroïde est un processus adaptatif et très sensible à la concentration circulant d'iode:
 - A faible concentration, correspondant à un régime hypo-iodé (i.e., 20 µg/j), la captation d'iode par la thyroïde augmente.
 - Ce mécanisme adaptatif peut expliquer pourquoi les population en carence d'iode sont plus à risque de développer un cancer de la thyroïde lorsqu'elles sont exposées à une contamination aux iodes radioactifs, puisque la dose à la thyroïde augmente proportionnellement.

Prophylaxie du KI : Toxico-cinétique

DISTRIBUTION (3/4)

- La captation d'iodure (KI) par la thyroïde est un processus adaptatif et très sensible à la concentration d'iode dans le compartiment sanguin:
 - Cependant, ce mécanisme est immature chez le nouveau-né et parfois déficient chez l'adulte. Ainsi, la captation d'iode par la thyroïde chez le nouveau-né est 3 à 4 fois plus important pendant les 10 premiers jours après la naissance en comparaison à l'adulte, et atteint le niveau de l'adulte à l'âge de 10 à 14 jours.
 - La captation d'iode par la thyroïde semble plus élevée chez l'adolescent par rapport à l'adulte et décroît progressivement avec l'âge.

Prophylaxie du KI : Toxico-cinétique

DISTRIBUTION (4/4)

- La captation d'iodure (KI) par la thyroïde est un processus adaptatif et très sensible à la concentration d'iode dans le compartiment sanguin :
 - Chez la femme enceinte, l'iode passant la barrière placentaire, une fraction de l'iode ingéré par la mère est capté par le placenta et le fœtus à partir de la semaine 10 à 12 du développement fœtal et reste faible jusqu'à la semaine 22.
 - Après la semaine 22 du développement fœtal, la concentration d'iode augmente rapidement dans le placenta jusqu'au terme. Ainsi, si la mère est exposée aux iodes radioactifs pendant la deuxième moitié de sa grossesse, la concentration d'iode radioactive sera plus importante dans la thyroïde du fœtus que dans la thyroïde de la mère. Cela signifie que la prise d'iode stable (KI) pendant la deuxième partie de la grossesse a pour principal objectif de protéger en priorité le fœtus.

Prophylaxie du KI : Toxico-cinétique

ELIMINATION (1/2)

- L'iode est principalement éliminé par voie urinaire et par voie fécale. L'élimination urinaire est de >97%, l'élimination fécale est approximativement de 1 à 2%.
- L'excrétion rénale est rapide dans les premières heures et atteint un plateau entre 24 et 48 heures. La demi-vie d'élimination corporelle de l'iode est estimée à 31 jours chez le mâle adulte sain. Il existe une grande variabilité interindividuelle de cette valeur.

Prophylaxie du KI : Toxicocinétique

ELIMINATION (2/2)

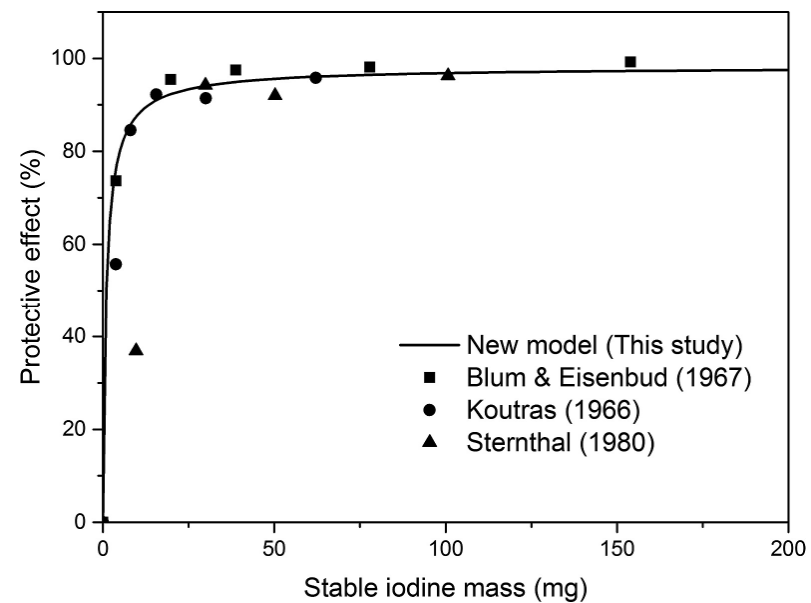
■ L'élimination de l'iode, contrairement au processus de captation thyroïdienne n'est pas un mécanisme adaptatif et sensible :

- La clairance rénale de l'iode n'est pas saturable ;
- L'excrétion urinaire est augmentée chez la femme enceinte ;
- L'iode est également éliminé par l'air exhalé, les larmes et la sueur, en particulier dans les situations d'effort physique intense ;
- Chez l'être humain, l'iode est sécrété par la salive : La sécrétion salivaire de l'iode peut être une voie importante de recyclage de l'iode ;
- Chez la femme, une grande quantité d'iode est excrétée dans le lait maternel, 48 heures après l'ingestion. La fraction de l'iode absorbé par la mère et excrétée dans le lait maternel dépend du statut fonctionnel de la glande thyroïdienne et de la quantité d'iode absorbé par la mère. Ainsi, l'excrétion d'iode dans le lait maternel est plus importante (environ 10 X) chez les patientes souffrant d'hypothyroïdie en comparaison à des patientes en situation d'hyperthyroïdie.

L'efficacité du KI dépend de la dose administrée

EN ADMINISTRATION UNIQUE

- Effet de saturation
- Définition de la dose optimale : 100 mg de KI



Historique réglementaire de la spécialité pharmaceutique KI (130 mg et 65 mg)

Iodure de potassium 130 mg, comprimé sécable

- Ampliation d'AMM : 24 janvier 1997 ;
- Renouvellement d'AMM : 22 septembre 1999 ;
- Déclaration de caducité : 23 juillet 2019.

Iodure de potassium PCA 65 mg, comprimé sécable

- Ampliation d'AMM : 24 février 2009 ;
- Variation (extension PER à 7 ans) : 23 décembre 2014 ;
- Variation (modification RCP suite recommandation DGS) : 29 novembre 2018 ;
- Variation (ajout présentation boîte de 30 comprimés) : 29 novembre 2018.