



Prophylaxie à l'iodure de potassium (KI) en cas d'accident nucléaire : des avancées dans la protection de la thyroïde.

27 mars 2024

Dr Maâmar SOUIDI (maamar.souidi@irsn.fr)
Pr François CAIRE-MAURISIER (francois.caire-maurisier@intradef.gouv.fr)



► PRIODAC : un consortium réunissant des institutionnels et de académiques

Prophylaxie Répétée par l'IODe stable en situation Accidentelle

► Projet de recherche initié en 2014 réunissant :

- L'institut de radioprotection et de sureté nucléaire (IRSN) ;
- Le Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies renouvelables (CEA) ;
- L'Université d'Aix-Marseille ;
- L'Université de Nice Sophia-Antipolis ;
- Le Service de santé des armées (SSA).

► Objectif :

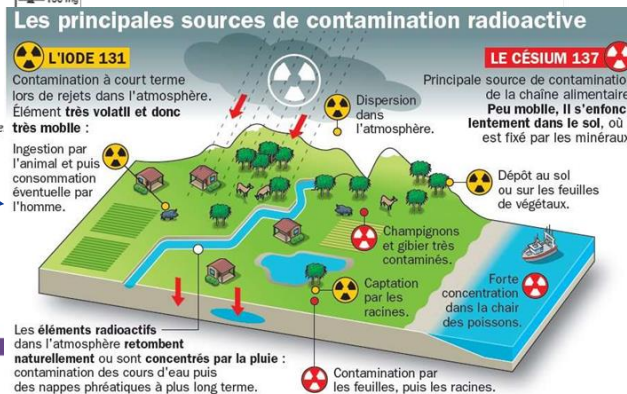
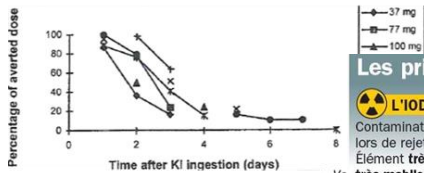
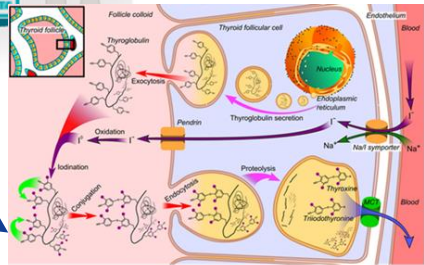
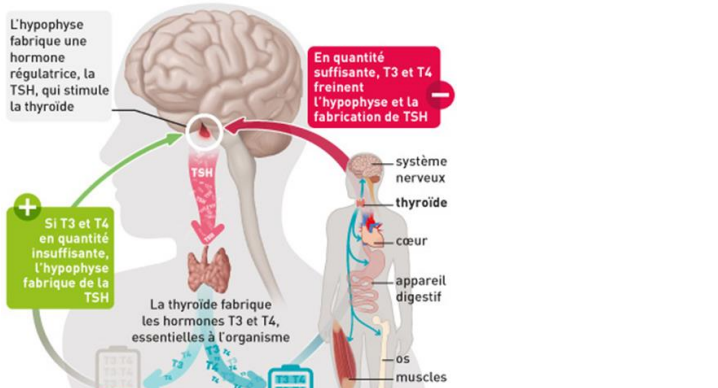
- Faire évoluer le schéma posologique au regard de données précliniques d'efficacité et d'innocuité.

► Financement :

- Agence nationale de recherche (ANR) ;
- Durée : 5 ans (durée initiale) puis extension de 3 ans.



PRIODAC : une recherche translationnelle pour améliorer *in fine* la gestion d'un accident nucléaire et la protection de la thyroïde

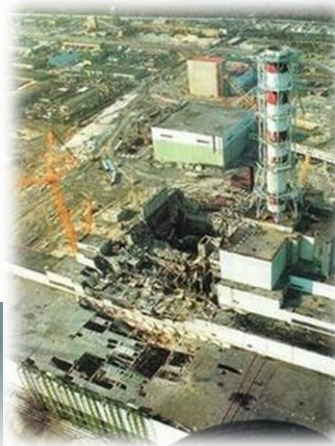
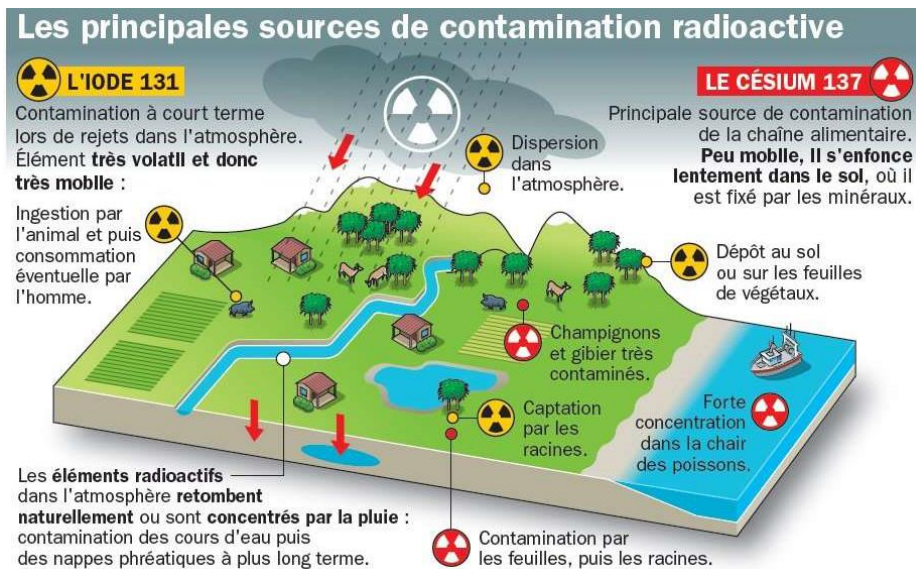


DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SÉCURITÉ CIVILE ET DE LA GESTION DES CROSES - 2020

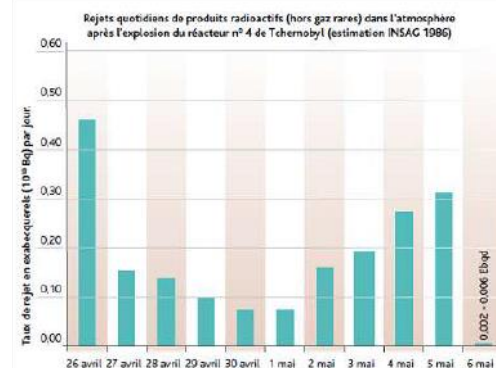


▶ Les rejets radioactifs dans l'environnement lors d'un accident nucléaire peuvent être continus ou répétés

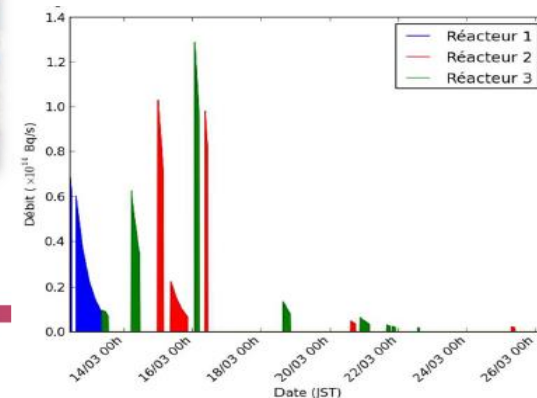
¹³¹I contaminant à court terme, très volatil et très mobile



Tchernobyl (1986) : des rejets continus pendant 10 jours



Fukushima (2011) : une quinzaine d'épisodes de rejets discontinus pendant 14 jours



▶ Conséquences sanitaires d'une exposition aux iodes 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 (Yamashita ; 2014).
- ▶ Relation dose-réponse significative même pour les personnes exposées à moins de 100 mGy (Lubin et al.; 2017) :
 - ▶ dose seuil entre 0 et 30 mGy à la thyroïde ⇒ justification de prise d'iode stable à partir de 50 mGy à la thyroïde pour des enfants.

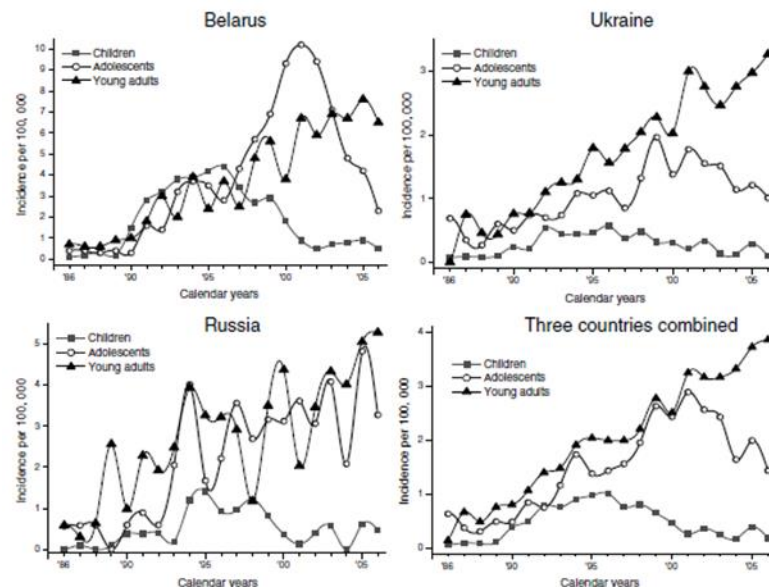


Fig. 2. Incidence of thyroid cancer in residents of radiocontaminated territories around Chernobyl. Data for Belarus is reproduced from Demidchik et al. (2007) with permission and for Ukraine is inferred from Tronko et al. (2007) and relate to whole countries. Data for four radiocontaminated regions 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).

▶ Programme de surveillance épidémiologique japonais (*Fukushima health management survey program*)

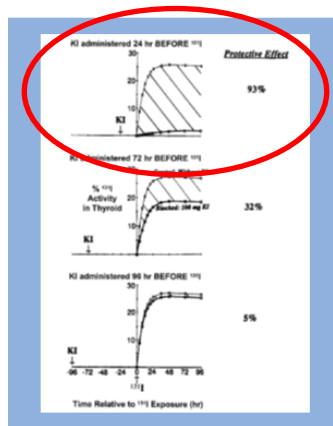
- ▶ 421 394 individus suivis (évacuation précoce et chimioprophylaxie à l'iode) ;
- ▶ Aucun effet sanitaire imputable à la radioactivité + faible risque sanitaire projeté à terme.

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

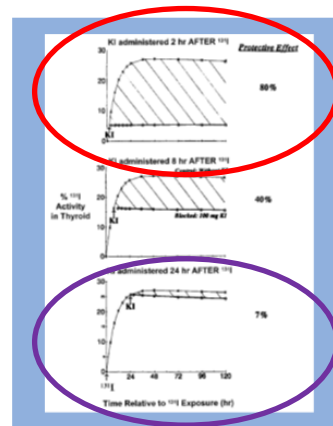
	Bénéfice élevé	Bénéfice moyen	Bénéfice faible
Groupe d'âge	<ul style="list-style-type: none"> • Les fœtus • Les nouveau-nés (0-1 mois) • Les enfants de 1 mois à 18 ans • Les femmes qui allaitent et les enfants allaités 	<ul style="list-style-type: none"> • Les adultes de 19 à 40 ans 	<ul style="list-style-type: none"> • Les adultes > 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 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

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

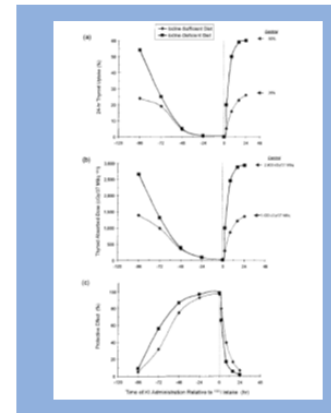
ADMINISTRATION AVANT EXPOSITION



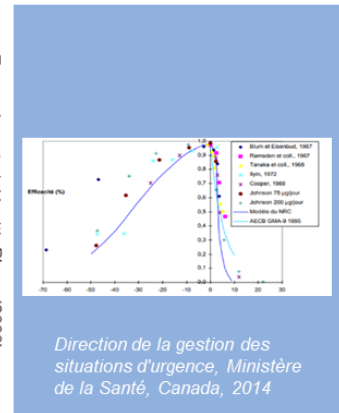
ADMINISTRATION APRÈS EXPOSITION



EFFET PROTECTEUR



Zanzonico et al. Health Phys. (2000)



Optimum de prise orale de KI quelques heures avant exposition à ¹³¹I (Zanzonico et al.; 2000) :

- 93% de protection de la thyroïde avec prise d'iode stable 24H avant exposition et 80% dans l'intervalle de 2H après exposition ;
- 7% de protection de la thyroïde avec prise d'iode stable 24H après exposition

Protection de la thyroïde par l'administration de KI 65 mg



Dénomination de la spécialité	Date d'autorisation	État d'autorisation	Commercialisation	RCP (dernière révision)
Iodure de potassium Pharmacie centrale des armées 130 mg, comprimé sécable	24 janvier 1997	Archivée	Arrêt de la commercialisation	23 octobre 2013
Iodure de potassium Pharmacie centrale des armées 65 mg, comprimé sécable	24 février 2009	Valide	Commercialisée	6 janvier 2021

▶ Évolution de l'AMM KI PCA (1/2)

- ▶ **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.

▶ Iodure de potassium PCA 65 mg, comprimé sécable

- ▶ Variation (modification mineure procédé fabrication) : 27 mai 2019 ;
- ▶ Variation (suppression d'un critère de qualité suite à addendum PE) : 6 décembre 2019 ;
- ▶ **Variation (modification schéma posologique) : 3 mars 2020 ;**
- ▶ Variation (mise à jour CEP API) : 3 décembre 2020 ;
- ▶ Variation (extension PER à 10 ans) : 6 janvier 2021 ;
- ▶ Variation (ajout d'un site fabricant pour les opérations de conditionnement) : 10 mars 2022

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention de l'accumulation d'iode radioactif au niveau de la thyroïde en cas de possibilité de contamination par des radioéléments émis accidentellement par une installation nucléaire.

Ce médicament ne devra être pris que sur instruction formelle des autorités compétentes.

Extrait du résumé des caractéristiques du produit (RCP)

► Programme et bilan des études de bio-cinétique, d'efficacité et d'innocuité dans le cadre de PRIODAC



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)

Études non
BPL de bio-
cinétique
et de toxicité



protection/toxicité



protection/toxicité



protection/toxicité



protection/toxicité

Études BPL
de toxicité
réglementaire



Accord
ANSM

Extension de l'AMM du KI pour prise répétée chez
adulte – âgé- enfant de > 12 ans
(mars 2020)

BPL enfant
< 12 ans

Non BPL et BPL « femme
enceinte »

▶ Programme d'études de sécurité préclinique complet, en environnement BPL

▶ Études 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

▶ Études de toxicologie générale

▶ Rongeur



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

▶ Non-rongeur



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

▶ Études de pharmacologie de sécurité

- ▶ Système nerveux central
- ▶ Cardio-vasculaire et respiratoire

► 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 (facteur de sécurité > 5-10)
- 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.



Schéma posologique du KI 65 mg depuis 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**

Adulte,
personne âgée
et enfant > 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

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

1 jour

Enfant
(3 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

- **Prophylaxie par iodure de potassium en situation d'accident nucléaire.** Souidi M, Crambes C, Caire-Maurisier F, Benderitter M . La Revue du Praticien-Médecine Générale. Tome 35-N°1062-décembre 2021.

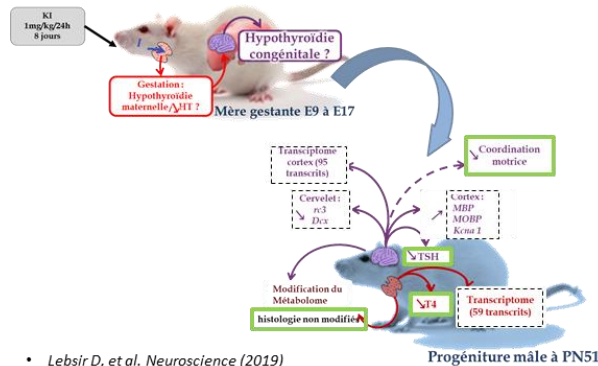
- **Review of the PRIODAC project on thyroid protection from radioactive iodine by repeated iodine intake in individuals aged 12.** Martin JC, Pourcher T, Phan G, Guglielmi J, Crambes C, Caire-Maurisier F, Lebsir D, Cohen D, Rosique C, Jing L, Hichri M, Salleron L, Darcourt J, Souidi M, Benderitter M. Eur Thyroid J. 2024 Jan 1;13(1):e230139. doi: 10.1530/ETJ-23-0139



Quid des populations les plus vulnérables ?

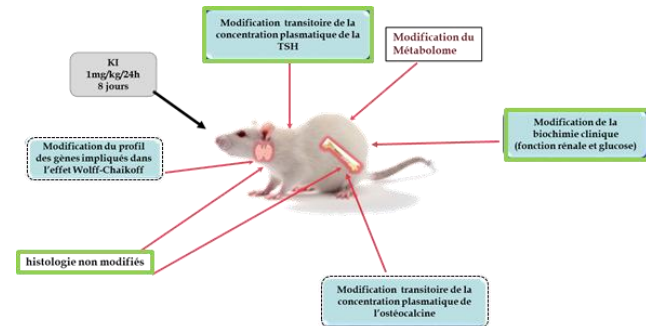
► Modèles Précliniques non BPL « femme enceinte et descendance » et « pédiatrique »

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 » :

- Effets moléculaires infra cliniques sans toxicité avérée ;
- Balance bénéfique / risque : **favorable**

Protection and safety of a repeated dosage of KI for Iodine Thyroid Blocking during pregnancy.

H. Gaouaoui et al *Journal of Radiological Protection* 2022; 42-011512.



Quid des populations les plus vulnérables ?

▶ Modèles Précliniques BPL « femme enceinte »

- ▶ 27 octobre 2022 : demande de variation pour la prise réitérée de KI 65 mg chez la femme enceinte ;
- ▶ Études de segment II (tératogénèse) sur rats Sprague Dawley (SD) et lapins : *design* des études non conforme à celui des études conventionnelles de toxicité (ICH S5 R3) pour le développement embryofœtal ;
- ▶ 16 juin 2023 : Refus ANSM de la demande de variation mais CSP « médicaments de diagnostic et de médecine nucléaire » recommande revue de la littérature pour soumettre une nouvelle demande.

▶ Modèles Précliniques BPL combinés « pré-post natal et de toxicité juvénile »

- ▶ Études de segment III sur rats SD (femelles et générations F1 et F2) ;
- ▶ Données insuffisantes pour conclure mais passage iode dans le lait maternel objectivé ;



CONCLUSION

- ▶ **KI 65 mg PCA** : une contre-mesure médicale développée pour la protection de la thyroïde des primo-intervenants ;
- ▶ Intérêt dual (civilo-militaire) : PRIODAC ;
- ▶ Prise réitérée 130 mg / j chez l'adulte jusqu'à 7 jours depuis 2020 ;
- ▶ Amélioration de la doctrine Iode pour une gestion sereine des catastrophes technologiques d'origine nucléaire ;
- ▶ Réévaluation des stocks stratégiques d'État détenus par Santé publique France ;
- ▶ Poursuite des travaux pour femmes enceintes ou allaitantes, et les segments II et III, les plus sensibles, conditionnée par financement hors MINARM





MERCI DE VOTRE ATTENTION

