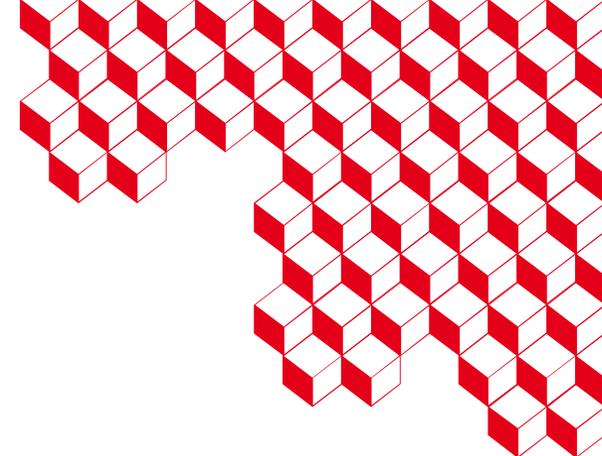
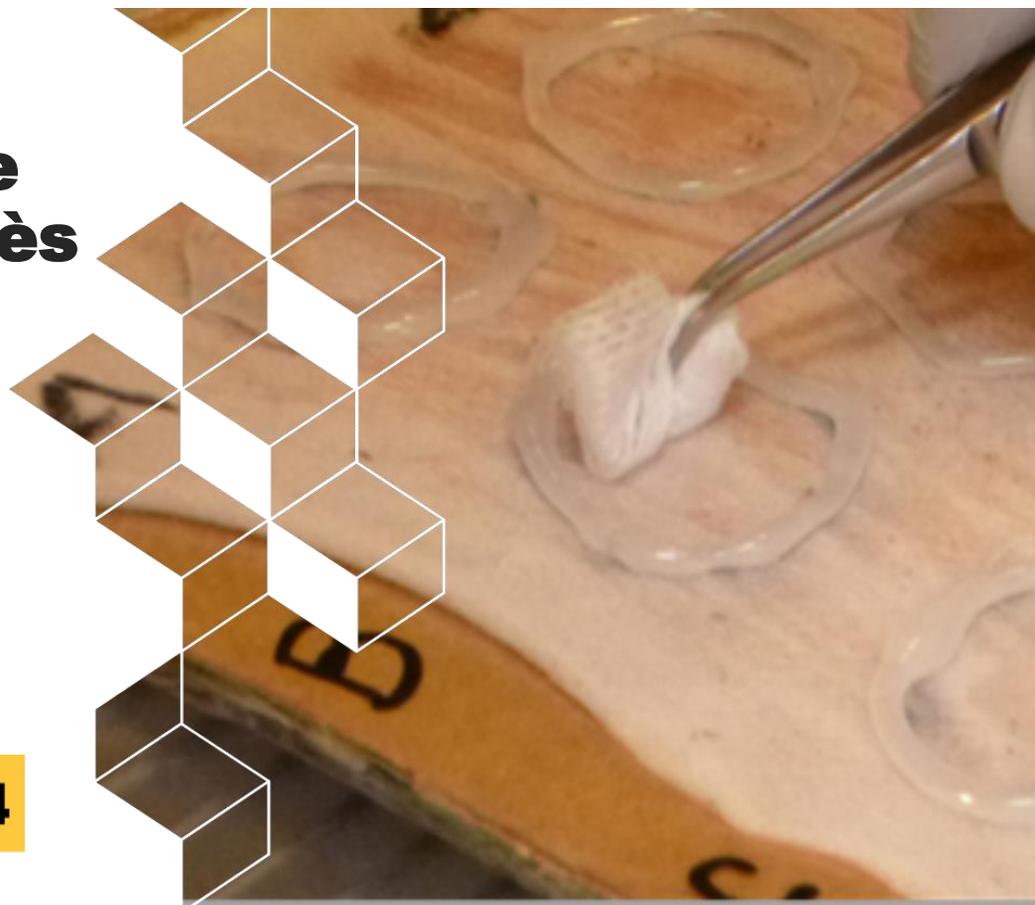




Evaluation comparative de l'efficacité de décontamination de procédés divers après exposition de la peau à des actinides

Anne Van der Meeren

Laboratoire de Radiotoxicologie, CEA, France



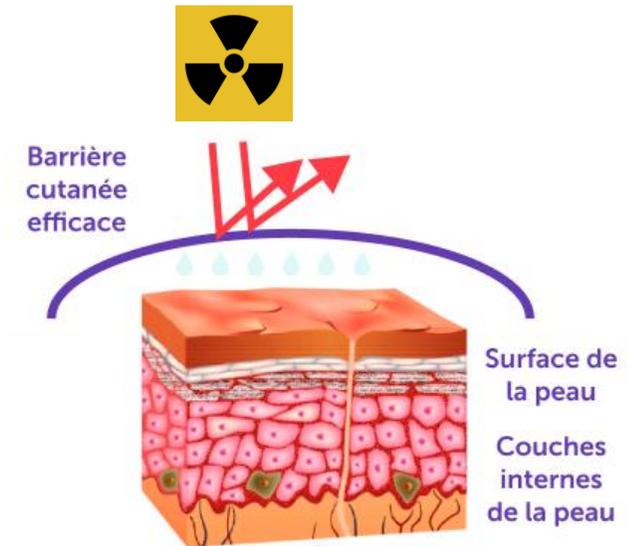
Contamination de la peau saine vs lésée

- 1. Les contaminations cutanées surviennent au poste de travail. Elles sont le plus souvent localisées au niveau des mains**
- 2. La peau saine est une barrière efficace contre la plupart des radionucléides**

“Intact skin is an effective barrier against entry of most substances into the body, and few radionuclides cross it to any significant extent. Exceptions of practical importance are tritiated water in liquid or vapour form, organic carbon compounds and iodine in vapour form or in solution”

ICRP 130 OIR part 1

- 3. Les lésions de la peau favorisent la pénétration des radionucléides dans les couches profondes de l'épiderme**



Décontamination de la peau : objectifs

1. Eviter la remise en suspension et la dissémination

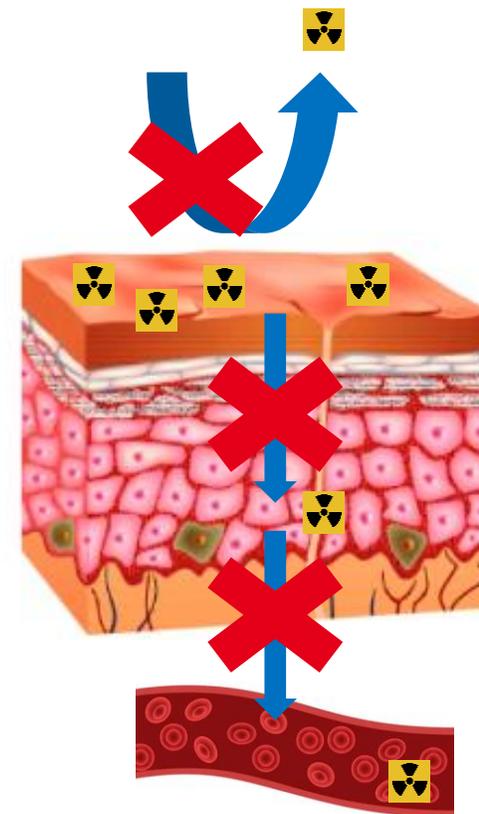
Déshabillage, lavage de la peau à l'eau tiède avec un savon doux

2. Limiter la pénétration vers les couches profondes de l'épiderme

Eviter les actions et les produits qui risqueraient de léser la peau et d'entraîner une rétention locale

3. Limiter le passage dans le compartiment sanguin

Afin d'éviter une contamination interne et la rétention dans les organes présentant une affinité particulière pour les radionucléides



Décontamination de la peau : recommandations

INTERVENTION MÉDICALE EN SITUATION D'URGENCE NUCLÉAIRE OU RADIOLOGIQUE

DÉCONTAMINATION APPROFONDIE: PROTOCOLE DE TRAITEMENT

CONTAMINATION SUR PEAU SAINE

En 1^{re} intention: laver avec de l'eau tiède et un savon doux ou si disponible, avec un produit spécifique adapté aux radionucléides responsables de la contamination externe, de la périphérie vers le centre de la zone contaminée.

Séquence « détection – décontamination – séchage » à répéter 2 fois, si nécessaire.

Cas de contamination résistante à deux lavages successifs¹⁾:

- Couvrir la zone cutanée contaminée avec un pansement en coton ou osmogel et un film plastique léger. Pour une contamination sur la main, utiliser un gant en coton recouvert de plastique ou un gant en caoutchouc.
- Laisser en place 1 à 2 heures, afin de faciliter la transpiration et renouveler, si nécessaire, après lavage de la zone.

Cas de contamination par des actinides ou certains métaux: verser directement sur la peau saine une à plusieurs ampoules de Ca-DTPA.

En traitement local, cette voie peut être utilisée en complément de la voie IV.

VOIR cahier des radionucléides

Cas de risque de contamination par de l'iode radioactif: appliquer une solution de Lugol.

VOIR FICHE (39) + cahier des radionucléides (CR25)

Autres exemples de traitements existants sur le marché qui montrent une certaine efficacité vis-à-vis de divers radionucléides ciblés (actinides, césium – CR 25, cobalt, etc.) ou qui présentent des efficacités comparables dans certaines situations d'utilisation: gel nettoyant Trait Rouge[®] et crème Cevibra[®] (crème lavante et décontaminante au calixarène, chélateur de l'uranium et d'autres éléments).

EFFRACTION CUTANÉE, PLAIE OU BRÛLURE CONTAMINÉE

- **En urgence,** utiliser localement un agent chélateur (Ca-DTPA) en ampoules sur la plaie ou la brûlure, en cas de contamination par des actinides (minimise la fixation des radionucléides et accélère leur élimination).
- **Protéger la plaie par un pansement étanche fait de compresses stériles** fixées par un adhésif imperméable ou par un pansement occlusif, type crème sous gant pour faciliter le transport de la personne contaminée et son traitement en milieu chirurgical.

VOIR FICHE (31) *Protocole de traitement des plaies contaminées*

- ▶ **En pratique, les approches restent relativement empiriques => besoin de données sur l'efficacité des produits de décontamination**

Etudes expérimentales : les modèles

Pour les études de transfert cutané et d'efficacité de décontamination les modèles les plus courants sont:

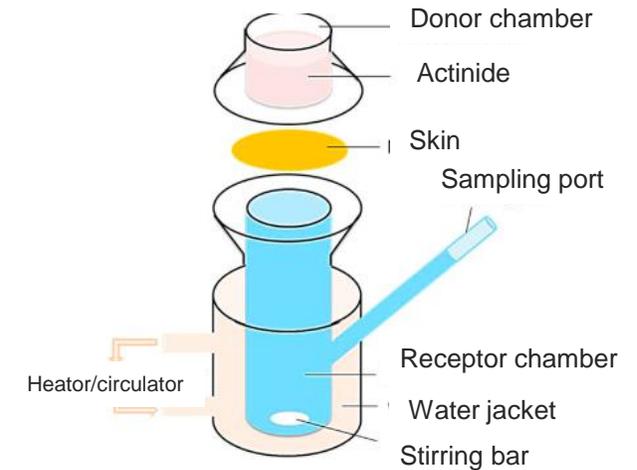
- *In vivo* : Animaux "Nude" ou rasés
- *Ex vivo* : Explants de peau (humaine, porc) dans des cellules de Franz

Or, ces modèles sont peu adaptés au regard de la diversité des scénarios de contamination, des contaminants et des décontaminants.

"There is no general model for absorption of radionuclides through the skin because of the wide range of possible exposure scenarios. Skin can become contaminated by contact with, for example, aerosols, liquids, contaminated surfaces or contaminated clothing. The physical and chemical form of the contaminant (including pH) and the physiological condition of the skin are important factors in any dose assessment".

ICRP 130 OIR part 1

Franz diffusion cell



Etudes expérimentales : les modèles



- ❑ Afin d'évaluer, en première approche, l'efficacité de produits de décontamination sur la peau contaminée par des radionucléides dans des scénarios variés représentatifs de situations rencontrées au poste de travail, nous avons développé un modèle expérimental *ex vivo* sur peau de rat.
- ❑ Les critères retenus pour la mise au point de ce modèle sont la simplicité, la rapidité, la souplesse et le coût. La plupart des radionucléides n'étant que peu/pas transférables au travers de la peau saine, la possibilité de tester le transfert n'a pas été un critère retenu
- ❑ Ce modèle a pour objectifs de tester :
 - Différents états de la peau (saine et lésée)
 - Différents actinides sous différentes formes physico-chimiques (U, Pu, Am)
 - Décontaminants de différentes natures (liquide, solide, pâteux) et de mécanismes d'action variables (dilution, absorption, chélation)
 - Protocoles de décontamination variés : temps d'application, délai d'application, nombre d'applications, nombre de lavages, etc

Modèle expérimental *ex vivo* sur peau de rat -

Les contaminants et décontaminants

Les contaminants : Pu, Am, U.

Le Pu est utilisé sous différentes formes physico-chimiques pour mimer les trois classes de solubilité : colloïdes (peu soluble), nitrate (moyennement soluble) et citrate (soluble). L'Am et l'U sont sous forme soluble.

Les décontaminants

- **Non spécifiques** : eau (action mécanique et dilution), gels nettoyants (Trait Rouge[®], propriétés émulsifiantes), gel (Osmogel[®], propriétés osmotiques), pansements (propriétés absorbantes), lingettes (DecpolRad[®])
- **Spécifiques** (agents chélatants: DTPA, Calixarène) de formes galéniques différentes

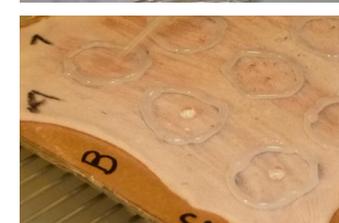
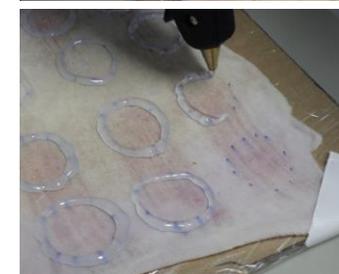
Sur la peau lésée ne sont testés que les agents décontaminants dont les propriétés sont compatibles avec cet usage: absence de toxicité, stérilité

=> Ca-DTPA (forme injectable et gel stérile), pansements UrgoStart[®]

Modèle expérimental *ex vivo* sur peau de rat -

Préparation de la peau et contamination

- 1. La peau d'un rat est prélevée sur un animal euthanasié et rasé**
- 2. La peau est étalée sur un support et des lésions superficielles sont créées à l'aide d'une brosse métallique dans le cas des études sur peau lésée**
- 3. Des zones de test sont réalisées à l'aide d'un pistolet à colle thermofusible**
- 4. Le contaminant (Pu, Am, U) est déposée en quantité connue sur chaque zone de test et étalé à l'aide d'un cône de pipette**



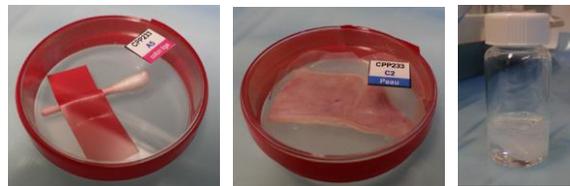
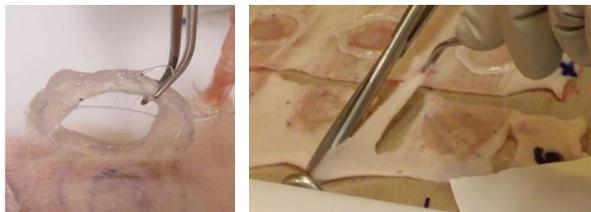
Modèle expérimental *ex vivo* sur peau de rat - Décontamination

1. La décontamination est initiée de 30 min à 2h après la contamination en triplicat pour chaque condition expérimentale

- Pour les décontaminants liquides (eau, solution Ca-DTPA): 3-6 lavages (500 µl) puis séchage avec une compresse
- Pour les composés pâteux (osmogel, émulsion de calixarène, gel Ca-DTPA): application avec un coton-tige pendant un temps variable (15 min à 2h) et suivie ou non par 3 lavages à l'eau et par un séchage avec une compresse. Une deuxième application peut être effectuée
- Pour les composés solides (pansements, lingettes) ils sont appliqués directement sur la zone contaminée ou après décontamination préalable avec un composé liquide ou pâteux

2. Prélèvement des échantillons et mesure d'activité

- Les différents échantillons sont prélevés à chaque étape de la décontamination
- L'activité est mesurée par scintillation liquide ou spectrométrie X/gamma (détecteur germanium) en fonction de leur nature et de leur composition



Modèle expérimental *ex vivo* sur peau de rat - évaluation de l'efficacité

1. Détermination de l'efficacité d'un produit de décontamination

=> % d'activité résiduelle dans la peau/activité déposée

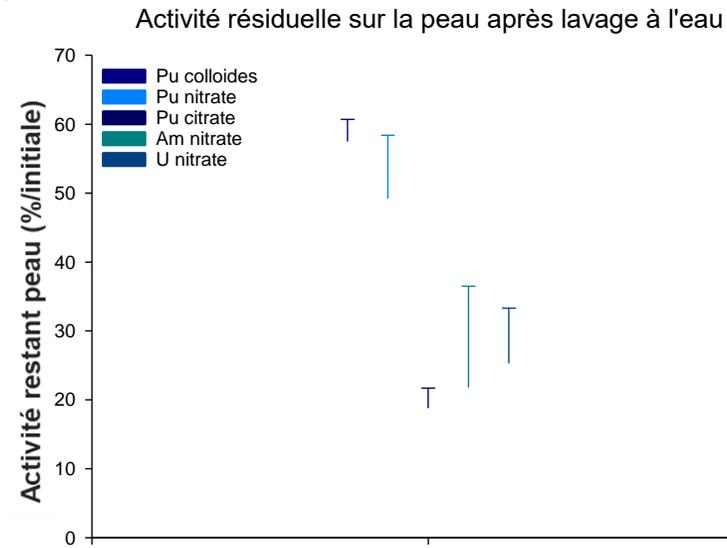
2. Détermination de l'efficacité d'un protocole de décontamination

=> % d'activité dans un échantillon donné/activité déposée

Décontamination de la peau saine

1- Influence des propriétés du contaminant (nature et forme physico-chimique)

Décontamination 2 h post-contamination
Lavages à l'eau



L'efficacité de décontamination dépend du contaminant et de sa forme physico-chimique :

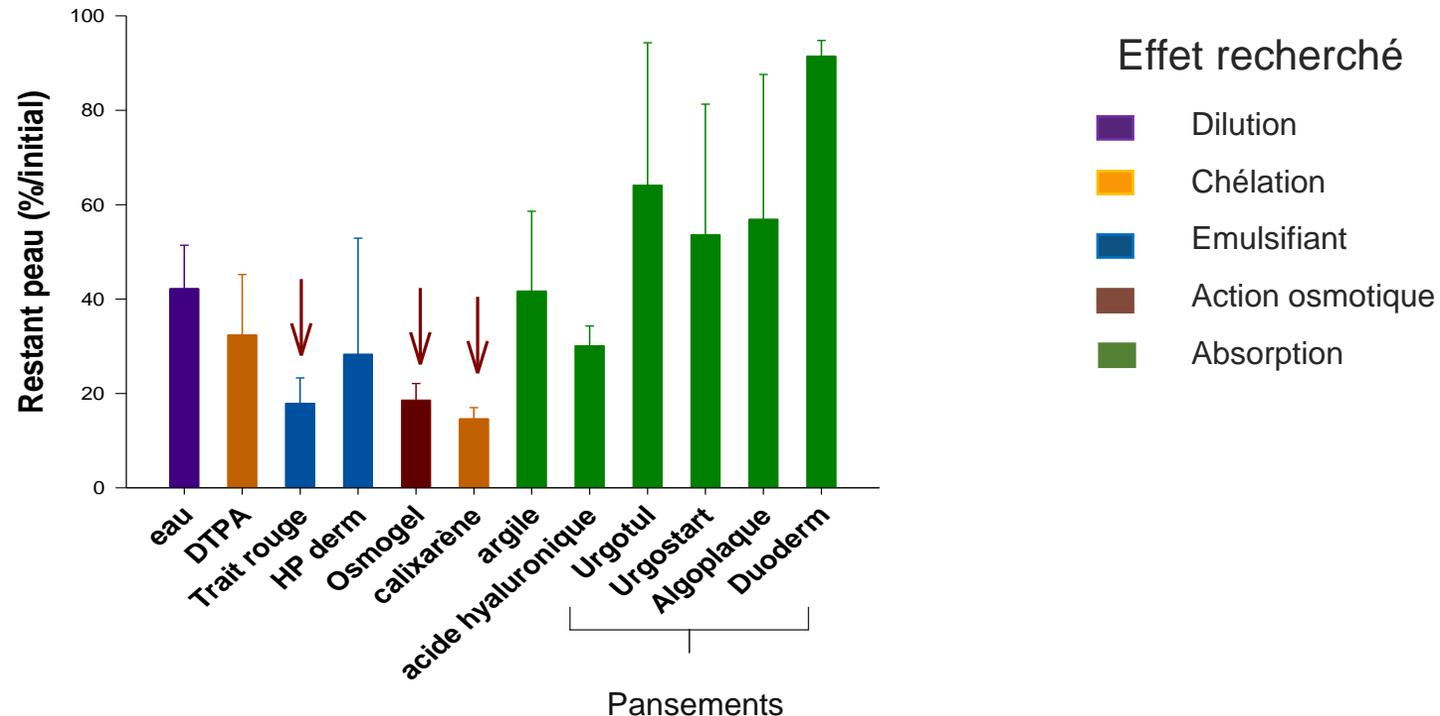
- La décontamination est plus efficace lorsque les composés sont plus solubles (Am=U>Pu, Pu citrate> Pu nitrate> Pu colloïde)
- Un simple lavage à l'eau permet de retirer jusqu'à 70-80% de l'activité pour les formes les plus solubles et approximativement 50 % pour les formes les moins solubles

Décontamination de la peau saine

2- Efficacité de procédés de décontamination divers sur la peau exposée à du Pu nitrate

- Sélection des traitements les plus efficaces
- Évaluation de l'importance des protocoles de décontamination

Décontamination 2 h post-contamination
Procédés variés après Pu nitrate



- L'efficacité de décontamination est très variable : de 85 % à 9% restant à la peau
- Les trois produits les plus efficaces ont des propriétés différentes

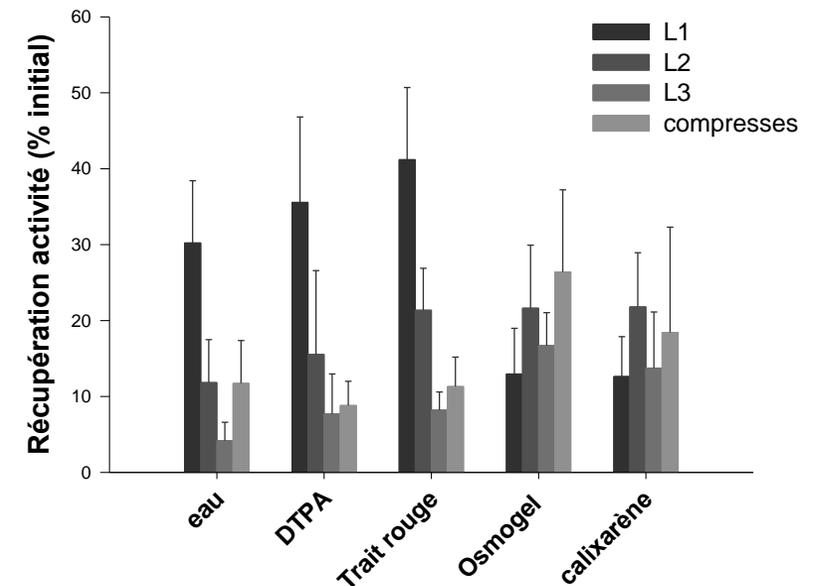
Décontamination de la peau saine

2- Efficacité de procédés de décontamination divers sur la peau exposée à du Pu nitrate

- Sélection des traitements les plus efficaces
- Évaluation de l'importance des protocoles de décontamination

- La concentration du DTPA est sans influence sur l'efficacité de décontamination
- L'efficacité diminue avec le délai entre la contamination et l'application du décontaminant
- L'humidification de la peau avant l'application des composés pâteux (osmogel et nanoémulsion de Calixarène) n'entraîne pas d'efficacité supplémentaire par rapport à une application sur peau sèche

Décontamination 2 h post-contamination Procédés variés après Pu nitrate

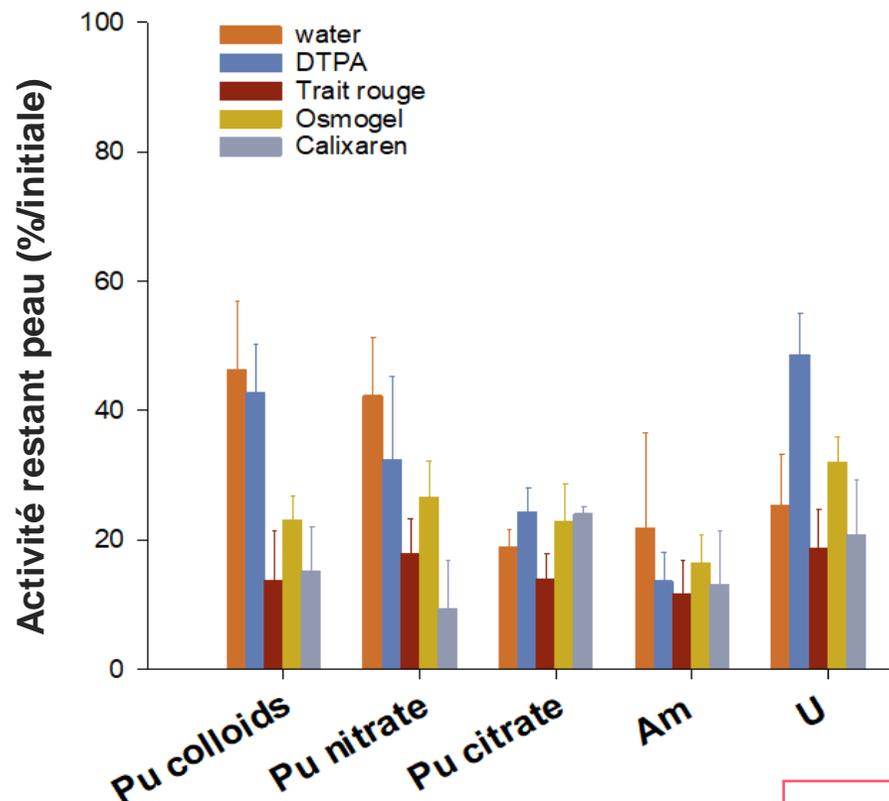


Les composés pâteux nécessitent plus de lavages et un séchage pour atteindre leur efficacité (augmentation du volume de déchets/solutions)

Décontamination de la peau saine

3- Efficacité de procédés de décontamination divers sur la peau exposée à divers actinides

Décontamination 2 h post-contamination



- Pour les composés les plus solubles, un simple lavage à l'eau peu s'avérer suffisant
- Dans le cas où la nature du contaminant n'est pas connue, il est préférable de décontaminer la peau avec une solution lavante (trait rouge) ou un décontaminant pâteux (osmogel, nanoémulsion de calixarene)

A Simple, Rapid, Comparative Evaluation of Multiple Products for Decontamination of Actinide-contaminated Rat Skin Ex Vivo

Nina M. Griffiths,¹ Karine Devilliers,¹ Pierre Laroche,² and Anne Van der Meeren¹

Health Phys. 122(3):371-382; 2022

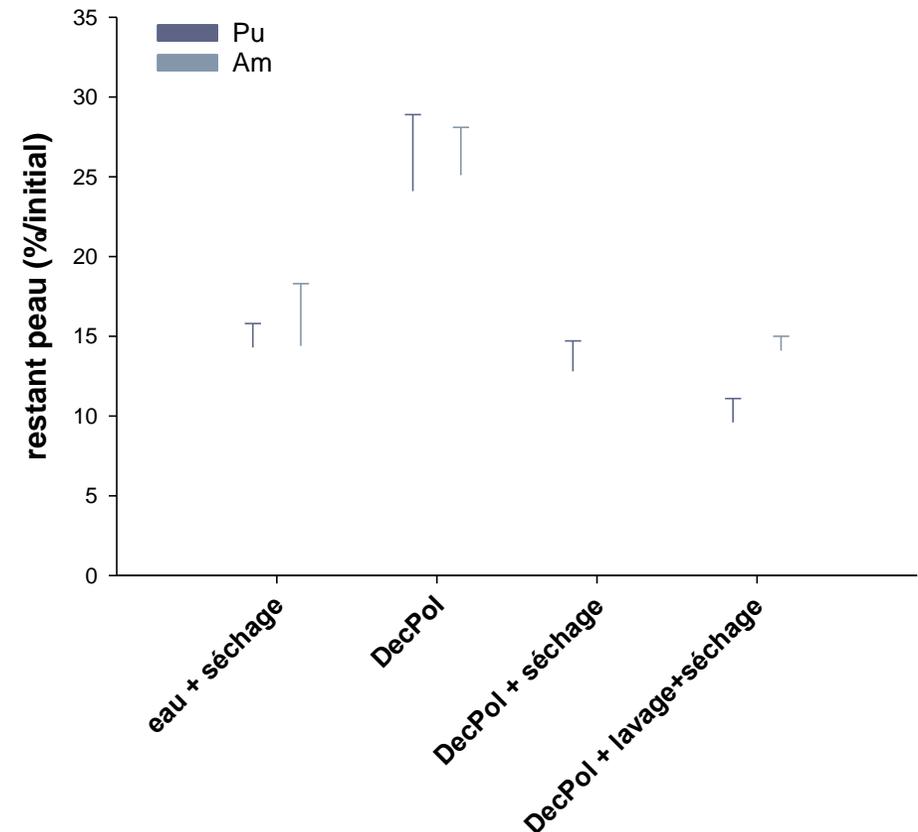
Décontamination de la peau saine

4- Autres procédés de décontamination



- L'utilisation de lingettes décontaminantes peut s'avérer d'intérêt en situation d'urgence
- Les $\frac{3}{4}$ de la contamination sont éliminées avec un simple essuyage avec la lingette
- Une meilleure efficacité est obtenue lorsque qu'un essuyage avec une compresse est appliqué directement ou après lavage à l'eau

Décontamination 30 min post-contamination Pu & Am nitrate



Nouvelles approches de décontamination

- 1. Un gel de Ca-DTPA stérile est en cours de développement par la Pharmacie centrale des armées**
- 2. La solution de Ca-DTPA injectable possède une autorisation de mise sur le marché. Une extension de cette autorisation est nécessaire pour la nouvelle forme galénique.**
- 3. Nos objectifs :**
 - Démontrer l'efficacité du gel de Ca-DTPA sur la décontamination de la peau lésée exposée à du Pu ou de l'Am (étude préclinique pour l'AMM)
 - Définir les conditions optimales d'utilisation du gel

Gel de Ca-DTPA stérile

vers une autorisation de mise sur le marché

« À ce jour, la Pharmacie centrale des armées (PCA) produit un traitement en ampoule de 4mL de solution de Ca-DTPA à 250 mg/ml qui peut être injecté ou nébulisé en cas de contamination interne ou utilisé en cas de contamination externe aux radionucléides (...). La PCA a proposé une autre forme galénique permettant d'éviter les écoulements, empêchant ainsi le risque des effluents et accroissant par la même occasion le temps de contact sur la surface contaminée. Il s'agit du gel stérile Ca-DTPA Pharmacie centrale des armées 25 % m/m. (...)

L'efficacité de la concentration de la solution étant prouvée et connue et cette dernière disposant d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) permettant une stratégie d'extension d'AMM cohérente et simplifiée, la concentration en substance active dans le gel a été maintenue à 25 % m/m. »

Matière	Pourcentage m/m
Pentétate de calcium trisodique	25,00%
Glycérine	10,00%
Blanose (CMC)	1,00%
HCl [37%] QSP pH 6,5	0,78%
Eau purifiée	63,22%
Total	100,00%

Ca-DTPA : Développement d'une forme galénique adaptée au traitement d'une contamination d'ordre nucléaire ou radiologique sur peau saine ou lésée

F. JARZUEL⁽¹⁾, M. PASTEUR⁽²⁾, M. EDOH⁽³⁾,
M. MARCHANDEAU⁽⁴⁾, A.-L. DUPART⁽⁵⁾, T. FONTAINE⁽⁶⁾,
A. VAN DER MEEREN⁽⁷⁾, F. CAIRE-MAURISIER⁽⁸⁾

Médecine et Armées, 2024



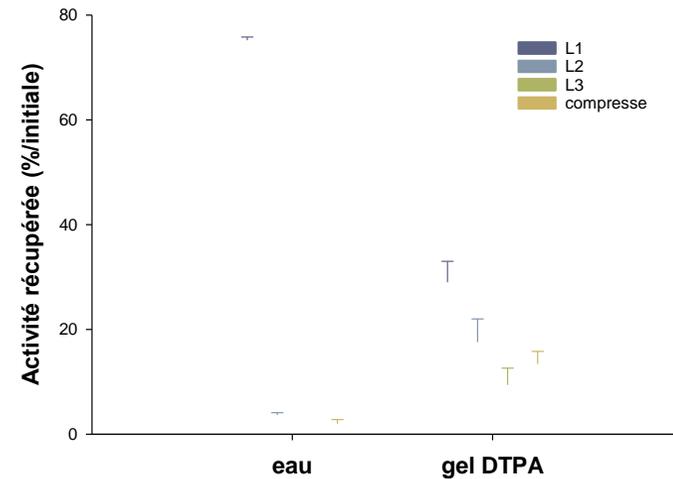
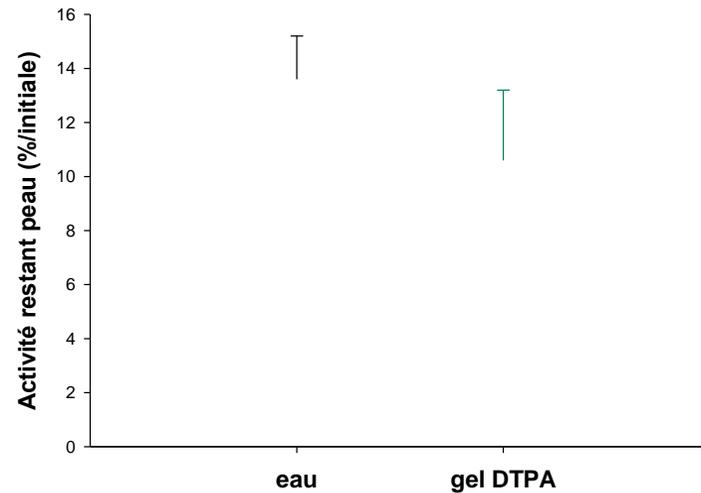
FIG. 1 : Skid de fabrication ©Pharmacie centrale des armées



FIG. 2 : Ligne de remplissage de tube ©Pharmacie centrale des armées

Gel Ca-DTPA sur peau saine

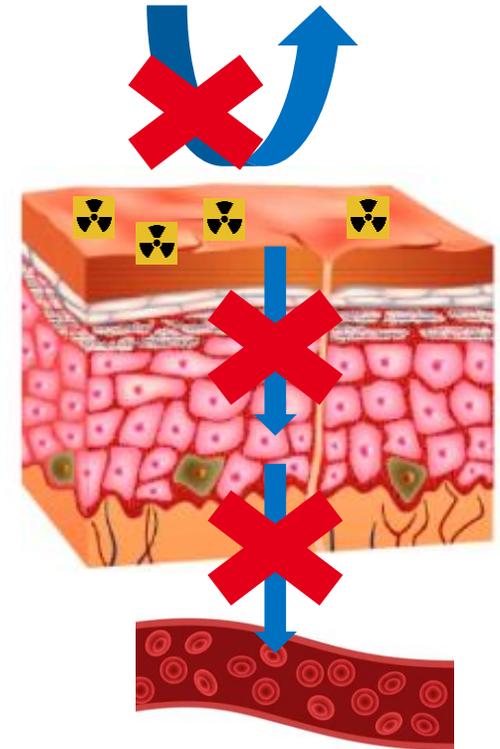
Décontamination 30 min post-contamination
Pu nitrate



- Sur peau saine, le gel de Ca-DTPA n'apporte pas un gain significatif par rapport à l'eau
- L'efficacité de l'eau est atteinte dès le premier lavage (près de 80% d'activité éliminée)

Décontamination de la peau lésée

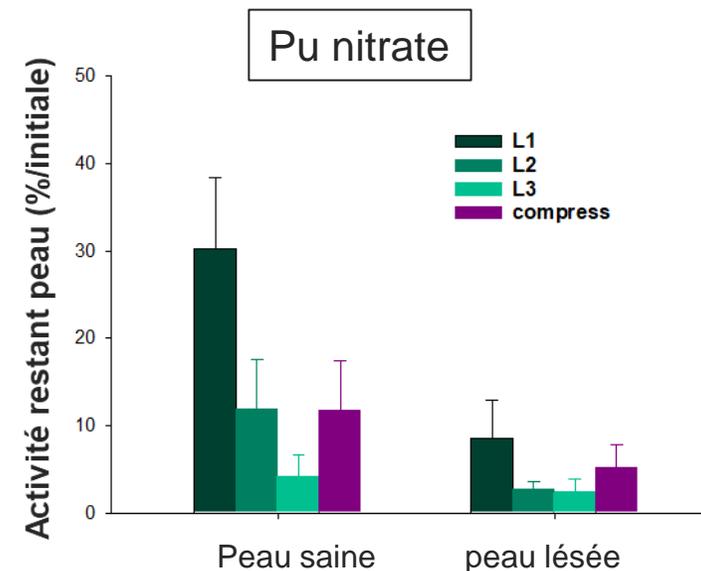
- Les possibilités thérapeutiques de décontamination de la peau lésée sont peu nombreuses
- Un passage transcutané accru par rapport à la peau saine étant attendu, l'utilisation d'un agent chélatant s'avère indispensable (limitation de la rétention dans les organes systémiques et augmentation de l'excrétion urinaire)
- Le lavage avec la solution de Ca-DTPA sous forme injectable est le traitement recommandé
- Le gel de Ca-DTPA stérile en développement à la pharmacie centrale des armées vise à
 - ✓ Une utilisation sur peau lésée et sur plaie
 - ✓ Une application facilitée
 - ✓ Un contact avec la peau favorisé
 - ✓ Une limitation des déchets liquides



Décontamination de la peau lésée

1- Influence de l'état de la peau sur l'efficacité de lavages à l'eau

Décontamination 2 h post-contamination
Lavages à l'eau



- La peau lésée est plus difficile à décontaminer que la peau saine
- Sur la peau saine, l'efficacité de décontamination par lavage à l'eau est inversement corrélée à la solubilité des contaminants, ce qui n'est pas le cas pour la peau lésée

Décontamination de la peau lésée

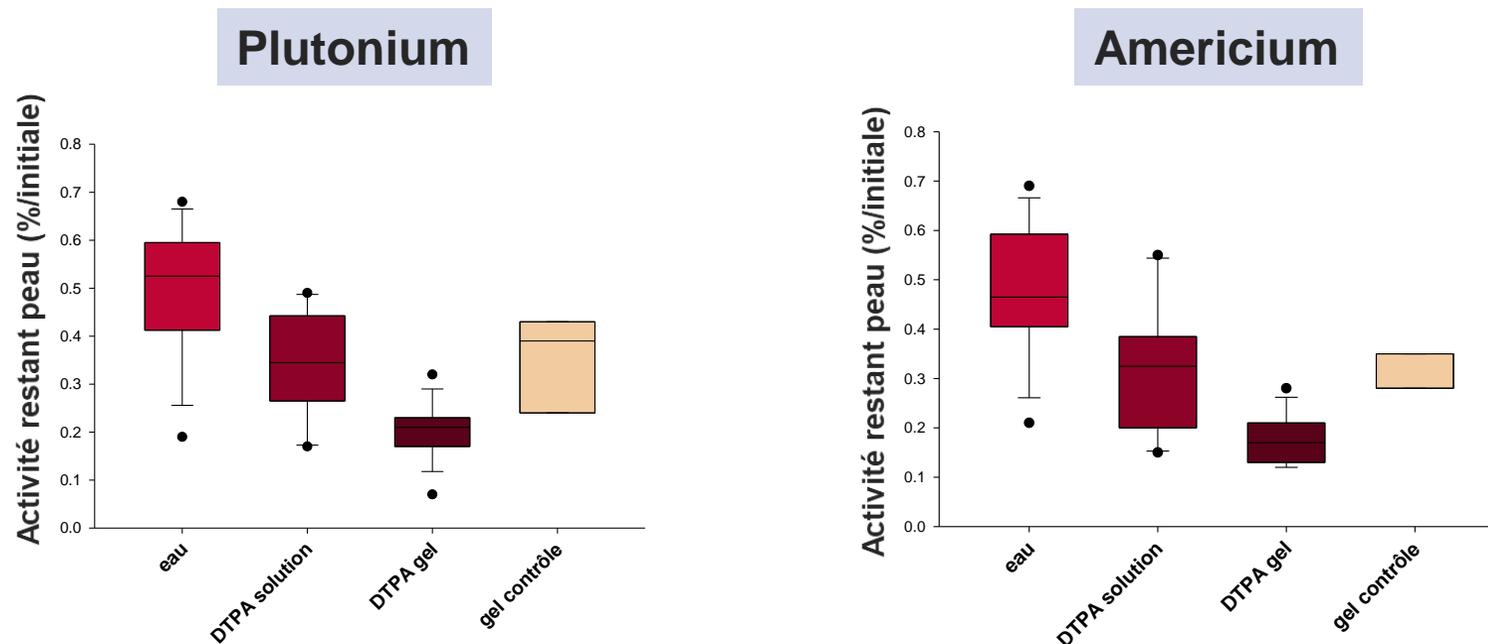
- L'accessibilité des actinides est plus difficile du fait de leur pénétration dans les lésions superficielles de la peau
- Les données d'efficacité de produits décontaminants évaluée sur peau saine ne peuvent être directement transposées sur peau lésée
- Une approche de décontamination plus spécifique doit être proposée

=> L'association d'un chélatant (Ca-DTPA) et d'une action mécanique (application d'un gel) devrait faciliter la décontamination de la peau lésée

Décontamination de la peau lésée

1- Efficacité de produits de décontamination

Décontamination 30 min post-contamination



Decontamination of Actinide-contaminated Injured Skin with Ca-DTPA Products Using an Ex Vivo Rat Skin Model

Anne Van der Meeren,¹ Karine Devilliers,¹ Nina Griffiths,¹ Anne-Sophie Chaplault,¹ Martine Defrance,¹ Gaëtan Ducouret,^{1,2} Michaël Pasteur,² Pierre Laroche,³ and François Caire-Maurisier²

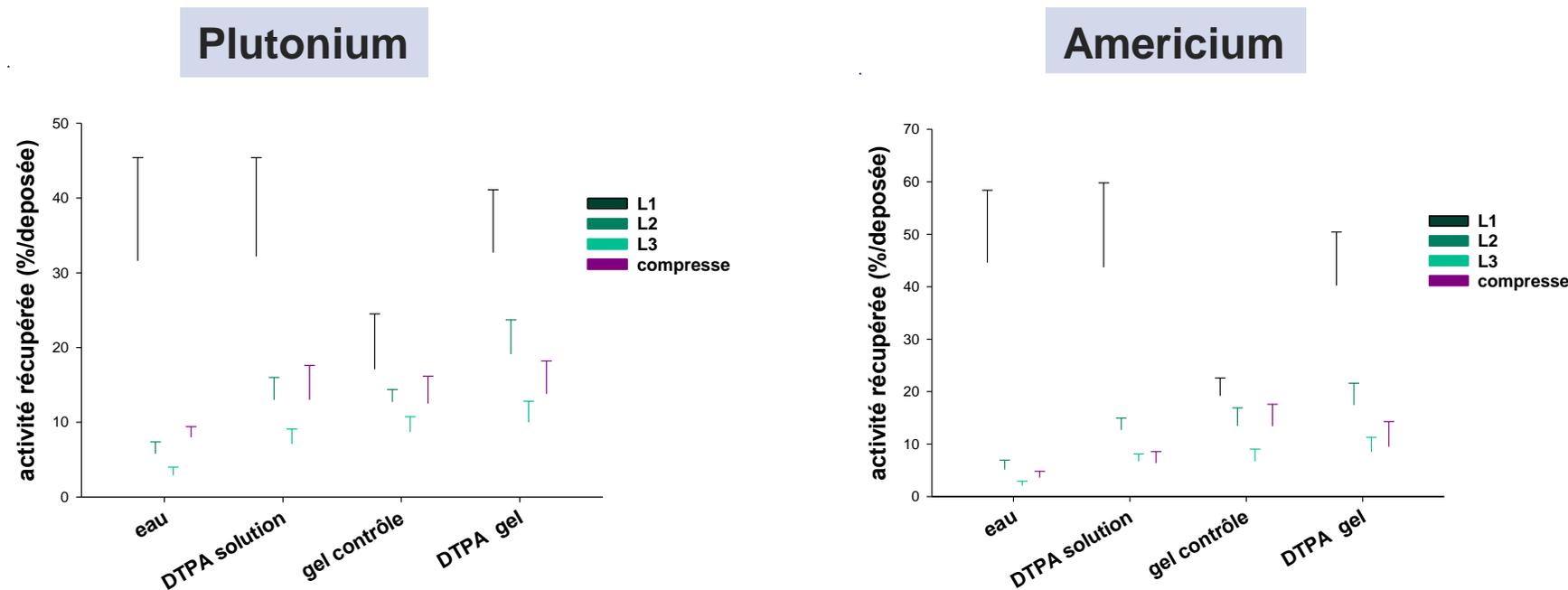
Health Phys. 127(4):490–503; 2024

- Le gel de Ca-DTPA suivi de 3 lavages à l'eau présente l'efficacité la plus grande pour la décontamination de la peau lésée
- Des profils similaires sont observés pour le Pu et l'Am

Décontamination de la peau lésée

1- Efficacité de produits de décontamination

Décontamination 30 min post-contamination

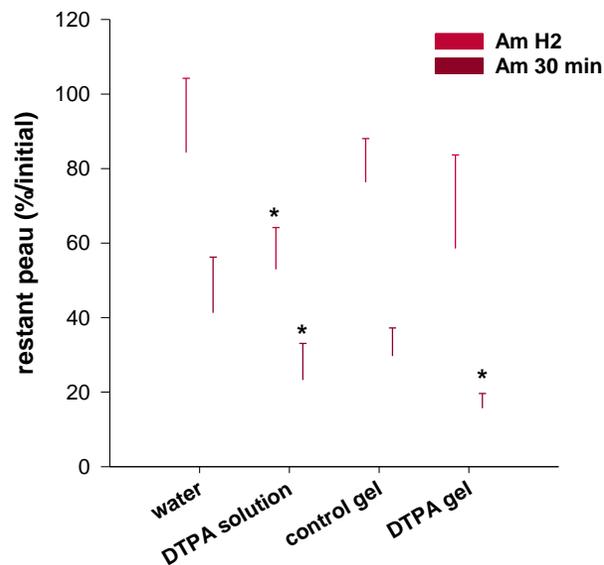
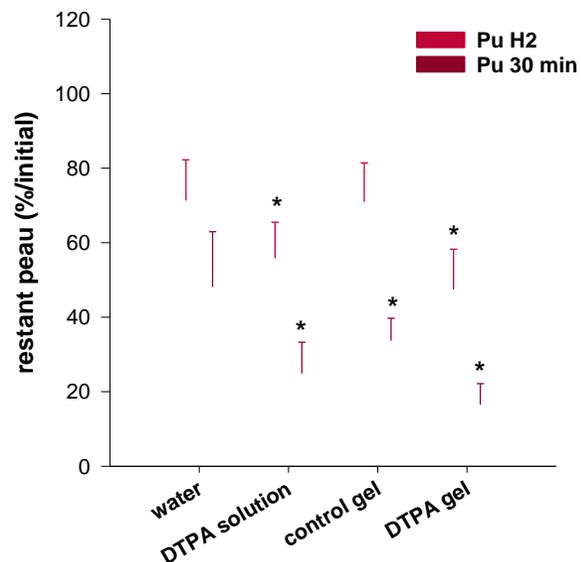


- L'amélioration de l'efficacité apportée par le gel s'observe tout au long du procédé de décontamination

Décontamination de la peau lésée

2- Influence du délai entre contamination et décontamination

Décontamination 30 min ou 2 h post-contamination
Pu ou Am nitrate

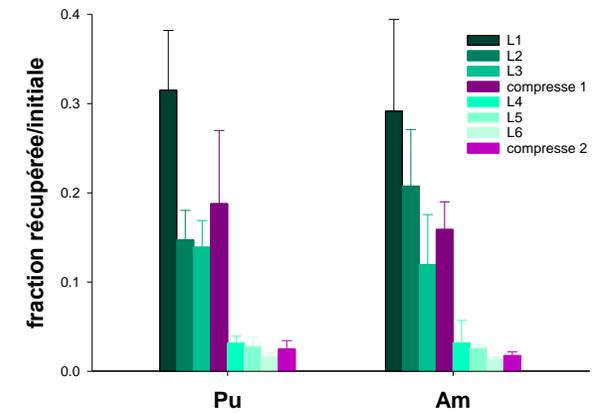
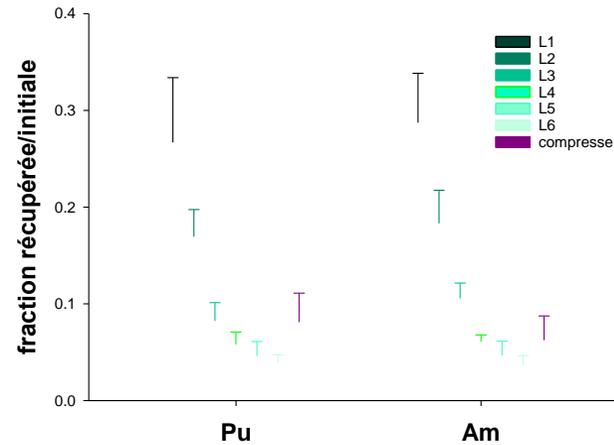
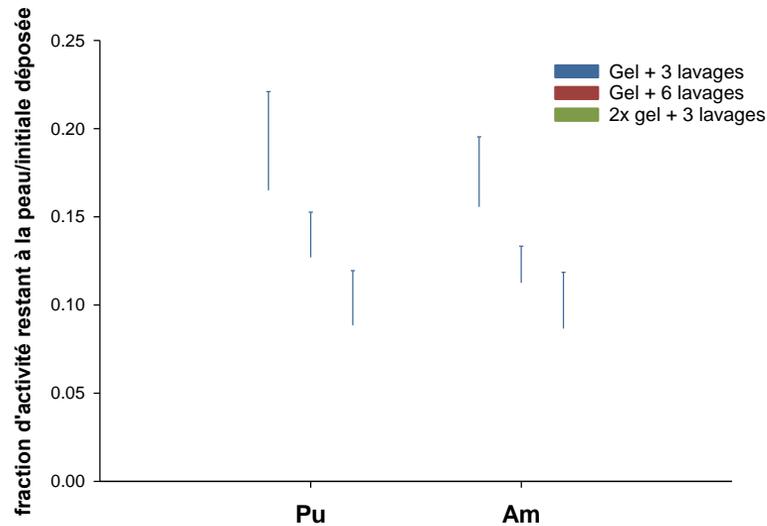


- La décontamination est d'autant plus efficace qu'elle est plus précoce quelque soit le décontaminant utilisé
- Le délai de 30 min est compatible avec une prise en charge du travailleur sur le lieu de la contamination

Décontamination de la peau lésée

3- Importance du nombre de lavages ou d'applications

Décontamination 30 min post-contamination
Pu ou Am nitrate

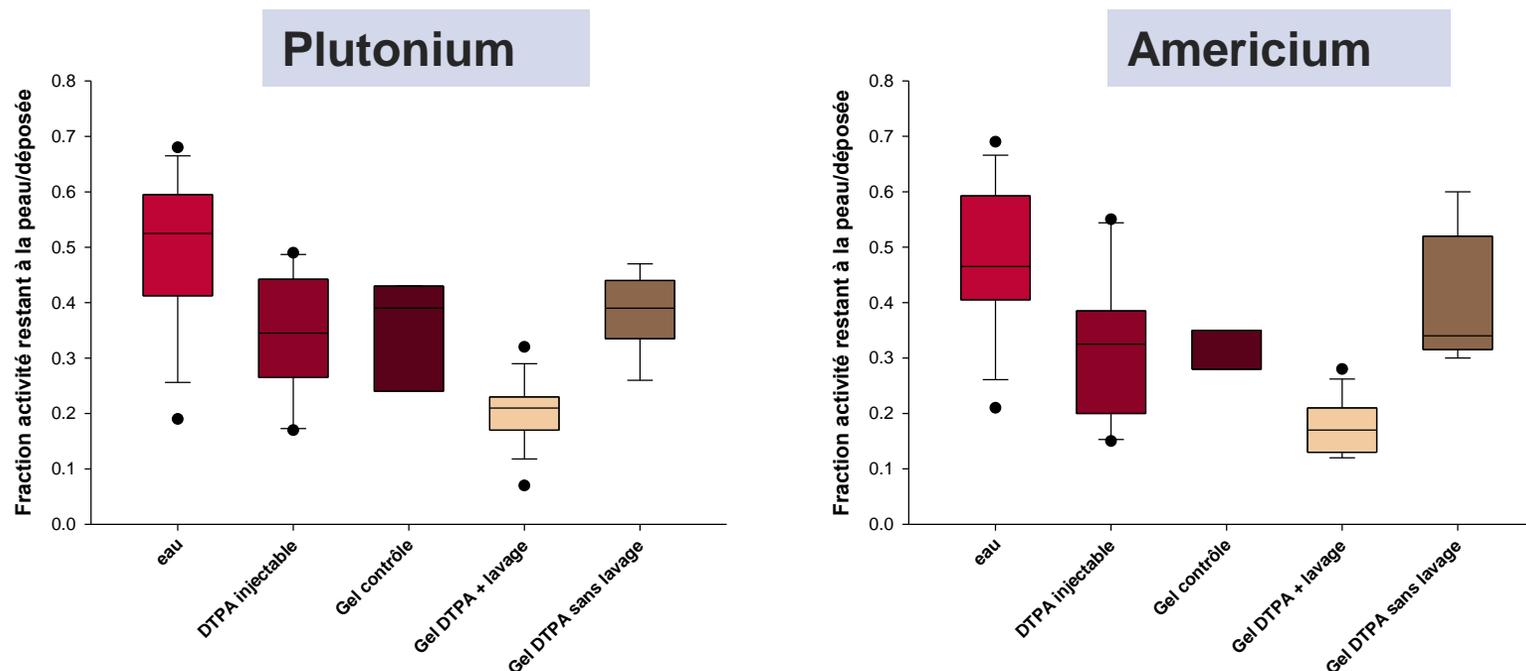


- Une amélioration de l'efficacité du gel de Ca-DTPA est obtenue lorsque le nombre de lavages est augmenté
- Une deuxième application du gel, suivie également de 3 lavages augmente encore l'efficacité de décontamination

Décontamination de la peau lésée

4- Importance de l'étape de lavage

Décontamination 30 min post-contamination
Pu ou Am nitrate



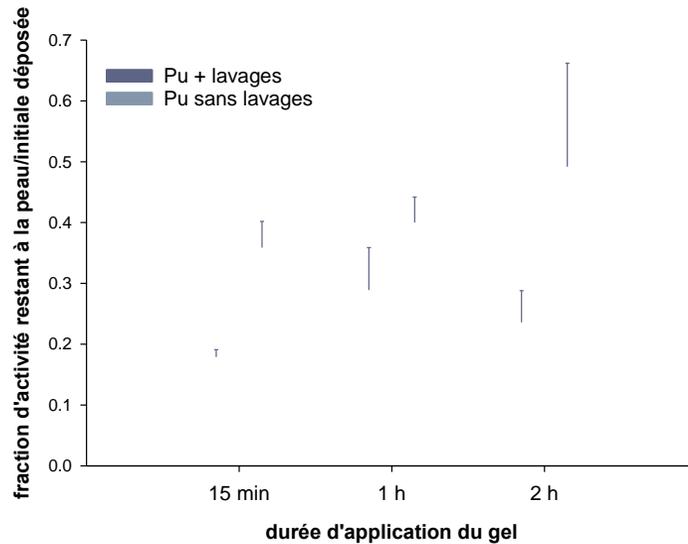
- En l'absence de l'étape de lavage, l'efficacité du gel de Ca-DTPA diminue
- L'efficacité du gel sans lavage est supérieure à celle de lavages à l'eau

Décontamination de la peau lésée

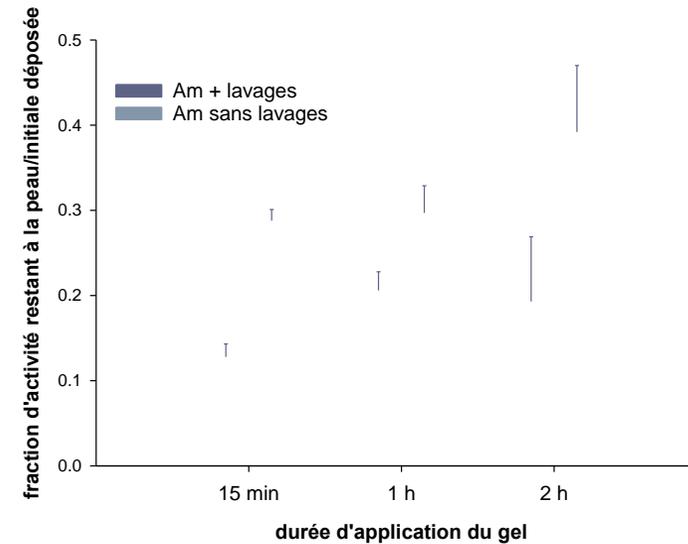
5- Influence de la durée d'application du gel

Décontamination 30 min post-contamination
Pu ou Am nitrate

Plutonium



Americium

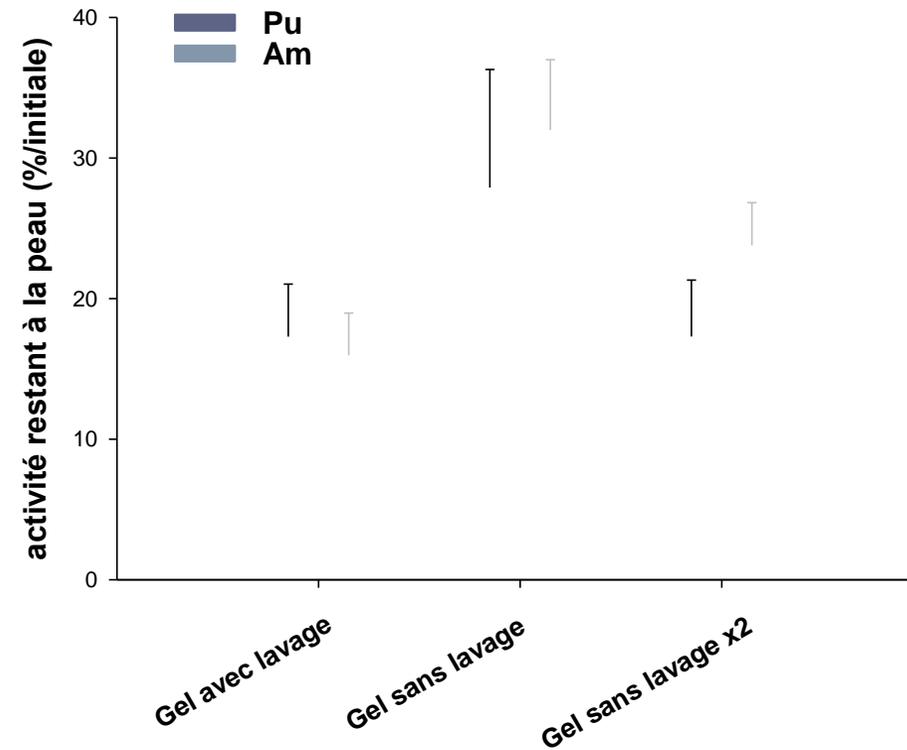


- L'augmentation du temps de contact avec le gel n'augmente pas son efficacité
- A l'inverse, une augmentation du temps de contact semble diminuer l'efficacité du gel de Ca-DTPA

Décontamination de la peau lésée

6- Importance du nombre d'applications en l'absence de lavage

Décontamination 30 min post-contamination
Pu ou Am nitrate

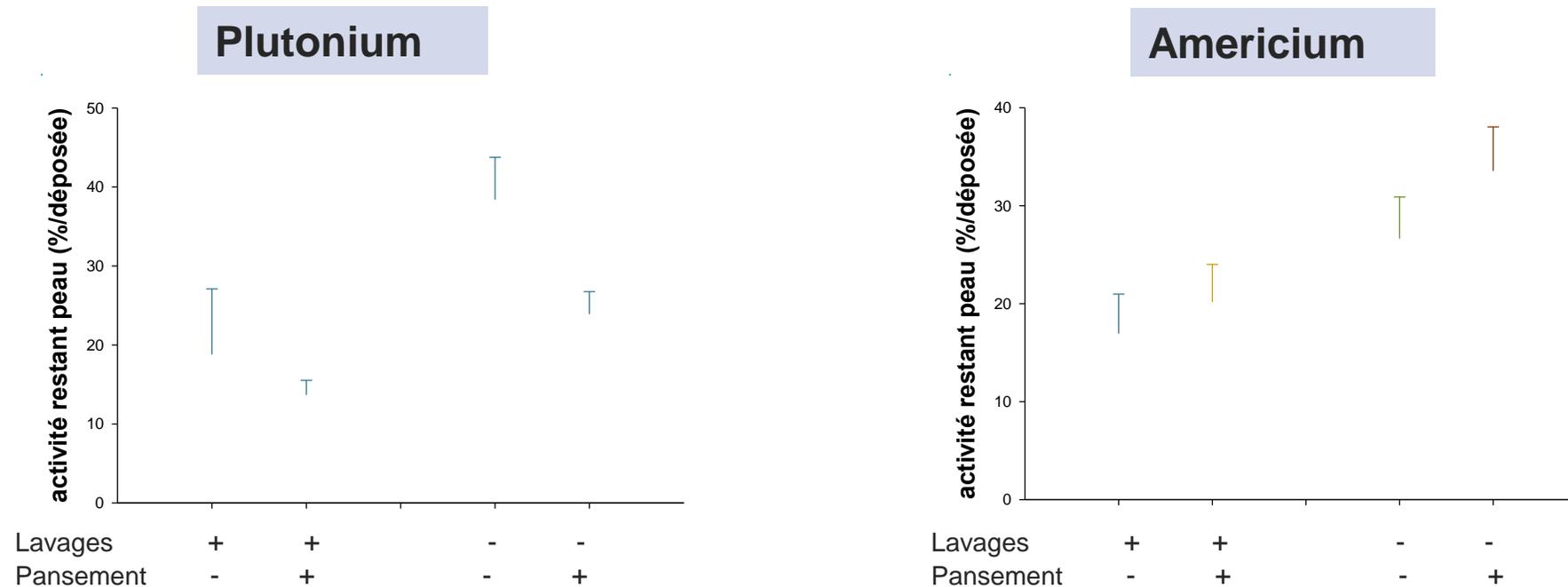


- Une deuxième application du gel de Ca-DTPA compense l'absence de lavage

Décontamination de la peau lésée

7- Influence de l'application d'un pansement

Décontamination 30 min post-contamination
Gel DTPA +/- lavage et +/- pansement (UrgoStart®)



- La pose d'un pansement après application du gel améliore l'efficacité de décontamination du Pu

En conclusion

1. Peau saine/peau lésée : mise au point d'un modèle d'étude utilisable en première approche pour des études d'efficacité de décontaminants après contamination par divers radionucléides

Outre sa facilité d'utilisation, ce modèle *ex vivo* répond aux exigences de la communauté européenne relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques encourageant le recours à des méthodes alternatives à l'expérimentation animale autant que possible.

2. La peau saine est plus facile à décontaminer que la peau lésée

3. La décontamination est d'autant plus efficace qu'elle est précoce

4. L'efficacité de décontamination sur peau lésée ne dépend pas des propriétés physico-chimiques du contaminant (actinides)

5. Les composés pâteux sont plus efficaces que l'eau mais nécessitent plus d'étapes de décontamination

6. Sur la peau lésée, la conjonction d'une chélation et d'une action mécanique augmente l'efficacité

⇒ **L'efficacité du gel de Ca-DTPA pour la décontamination de la peau lésée exposée au Pu ou à l'Am a été démontrée**

⇒ **Une autre étude menée au laboratoire a également démontré l'efficacité pour la décontamination de plaies profondes contaminées au Pu ou à l'Am**

Recommandations

Pour l'utilisation du gel stérile de Ca-DTPA

- 1. Appliquer le gel, laisser agir pendant 15 minutes puis procéder à des lavages à l'eau et sécher avec une compresse**

Pour augmenter l'efficacité, le nombre de lavages peut être augmenté à 6, et l'application peut être répétée

- 2. En cas de problèmes d'accès à l'eau ou face à la nécessité de réduire les déchets liquides, l'utilisation du gel sans lavages est possible. Dans ce cas, une deuxième application de gel après essuyage permet d'augmenter l'efficacité**
- 3. Dans l'attente de la disponibilité du gel de Ca-DTPA, préférer des lavages avec la solution de Ca-DTPA plutôt que des lavages à l'eau. Ne pas omettre l'étape de séchage.**



Merci pour votre attention

And many thanks to:

CEA : Karine Devilliers, Anne-Sophie Chaplault, Martine Defrance, Agnès Moureau et Nina Griffiths

Orano : Sandra Bohand et Pierre Laroche

Pharmacie Centrale des Armées: Michael Pasteur et François Caire-Maurisier

