

Fiche Piratome n°1 « Principes de traitements et choix des antidotes »

Principes généraux relatifs au traitement à instaurer
dans les toutes 1^{ères} heures (< 24 heures)
d'une personne présentant une contamination interne, avérée ou suspectée,
par un ou plusieurs radionucléides

Les points clefs à retenir pour la prise en charge des victimes d'une contamination interne par des radionucléides sont les suivants :

- En toute circonstance d'exposition à des agents nucléaires et radiologiques, l'urgence médico-chirurgicale (c'est-à-dire l'extrême urgence nécessitant un geste chirurgical de sauvetage) prime sur l'évaluation et le traitement de la contamination et/ou de l'irradiation.
- Dans le cas d'un évènement entraînant un nombre de victimes limité sur un périmètre géographique restreint (risque de niveau de contamination interne élevé), tel qu'attentat NRBC de type « bombe sale » par exemple, le traitement d'urgence, c'est-à-dire dans les 2 heures qui suivent la contamination, sera mis en œuvre « a priori », pour toute personne suspectée de contamination, dès lors que le ou les radionucléides contaminants potentiels auront été identifiés. Le traitement sera débuté au plus tôt, sur le lieu de l'évènement si nécessaire si les conditions le permettent. Ce traitement pourra également débuter ou être poursuivi en milieu hospitalier. Ceci implique donc de renseigner très rapidement les établissements de santé afin qu'ils puissent se procurer en urgence les produits adéquats. Le tableau A indique le type de traitement à instaurer en fonction du radionucléide (présumé ou identifié).
- Dans le cas d'un évènement entraînant l'exposition éventuelle d'un nombre important de personnes sur un périmètre géographique étendu (niveau de contamination suspecté faible) , tel qu'un accident survenant sur une centrale nucléaire, suivi de rejets atmosphériques contaminés, le traitement n'est pas systématique. Dans ce scénario, l'IRSN¹ sera au préalable amené à évaluer l'impact du rejet et identifier les radionucléides auxquels la population pourrait être exposée. L'identification des populations prioritaires pour l'accès au traitement éventuel de la contamination interne pourrait alors être nécessaire.
- Les prélèvements biologiques à réaliser en cas de contamination interne ne sont pas nécessairement effectués sur place, mais ils doivent être programmés en concertation avec l'IRSN et avec l'appui du SPRA² si nécessaire, notamment les prélèvements d'urines et de selles.

En cas de contamination majeure par les radionucléides, des précautions concernant les prélèvements d'excreta (urines et selles) des patients doivent être mises en œuvre, après avis d'un expert en radioprotection au sein des services de médecine nucléaire ou à l'IRSN.

La présente fiche vise à apporter toutes les informations utiles aux personnes impliquées dans la gestion des toutes premières heures suivant l'exposition afin de permettre une prise en charge adaptée des victimes. Elle précise notamment la nature des traitements spécifiques à mettre en œuvre en fonction des radionucléides impliqués, les traitements non spécifiques pouvant être également appliqués, ainsi que les prélèvements à réaliser en vue d'une

¹ IRSN : Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire.

² SPRA : Service de Protection Radiologique des Armées.

évaluation de l'exposition des victimes potentiellement contaminées par des éléments radioactifs.

Les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) sont disponibles sur internet sur le site de l'ANSM par le lien :

[http://www.ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments/\(language\)/fre-FR](http://www.ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments/(language)/fre-FR)

SOMMAIRE

1. Introduction.....	3
2. Détermination du traitement chelateur en fonction du radionucléide en cas de contamination interne.....	5
3. Traitement.....	8
3.1. Traitements spécifiques.....	8
3.1.1. Traitements visant à diminuer l'absorption des radionucléides.....	8
3.1.2. Traitements visant à augmenter l'élimination des radionucléides.....	8
3.2. Traitements non spécifiques en cas de contamination interne par un ou des radionucléides dans une situation impliquant un grand nombre de victimes.....	9
3.2.1. Traitements en rapport avec les modalités de dispersion des radionucléides.....	9
3.2.2. Traitements non spécifiques destinés à diminuer la contamination interne.....	9
3.2.3. Autres traitements épurateurs non spécifiques.....	10
4. Prélèvements à réaliser en vue d'un bilan radiotoxicologique suite à une contamination interne par des radionucléides.....	10
5. Rappel de la définition des différentes unités utilisées en radioactivité.....	13

1. Introduction

Les scénarios potentiels d'un acte de nature radiologique ou nucléaire peuvent être extrêmement variés et leur réalisation opérationnelle être plus ou moins complexe. Outre le cas d'un incident survenant au sein d'une centrale nucléaire dont les conséquences pour les populations exposées peuvent être limitées par la mise en place de mesures de protection telles que l'évacuation, la mise à l'abri et l'administration d'iode stable, ils vont de l'épandage simple de substances radioactives, particulièrement facile à exécuter, à la dissémination de sources radioactives ou à la dispersion par explosif conventionnel de grandes quantités de radionucléides, en milieu confiné ou non (« bombe sale »), sans oublier des scénarios plus complexes à mettre en œuvre, tels que l'attaque d'un bâtiment réacteur d'une installation nucléaire ou le détournement d'une arme nucléaire. **Ces différents scénarios radiologiques ont des impacts sanitaires à court et à long terme très divers au point que la gestion médicale, sanitaire et psychosociale de la crise en sera profondément affectée.**

Sous l'angle de la gestion médicale, **les scénarios peuvent être soit évènementiels** avec des victimes immédiates localisées dans l'espace, nécessitant un déploiement des secours médicaux, **soit être insidieux** avec une dispersion des victimes dans l'espace et dans le temps dont les conséquences se caractérisent par une difficulté majeure à établir un diagnostic d'épidémie en relation avec les rayonnements ionisants. **Dans le premier cas, l'atteinte collective massive est probable, les effets psychosociaux sont immédiats. Dans le second cas, l'atteinte collective massive est non systématique et l'impact sociétal est différé.**

Parmi les scénarios évènementiels, celui de la « bombe sale » implique des brûlures, des blessures et des blasts, associés à une contamination externe et interne, avec un risque vital immédiat et un risque à long terme d'apparition de cancer radio-induit chez les victimes de l'exposition. Un autre scénario possible consiste en la dissémination de sources radioactives de forte activité, qui aura par contre, des conséquences très différentes, telles que des irradiations globales se traduisant sur le plan clinique par la survenue d'un syndrome aigu d'irradiation associé à un risque vital majeur à court ou moyen terme, notamment en raison de l'aplasie médullaire souvent observée dans une telle situation.

Parmi les scénarios insidieux, celui de l'épandage de radionucléides se traduira par une contamination stricte avec un impact sanitaire centré sur le risque d'apparition de cancer radio-induit à long terme. L'incident survenant dans une centrale nucléaire avec rejets atmosphériques de radionucléides est en termes d'impact sanitaire le plus proche du scénario de l'épandage de radionucléides. Un autre scénario, celui de la dissémination de sources de moyenne activité avec des irradiations localisées associées ou non à une irradiation globale de faible importance, aura pour conséquence l'apparition progressive de lésions radiologiques cutanées (de type épidermite sèche ou exsudative par exemple) sans risque vital.

Néanmoins, quel que soit le scénario considéré, deux modalités d'exposition aux radionucléides doivent être distinguées :

- l'exposition par irradiation externe : elle se produit lorsque la source radioactive est localisée dans l'espace proche ou à distance de l'individu exposé ; en fonction des paramètres d'exposition, elle pourra avoir pour conséquence l'apparition à plus ou moins court terme d'un syndrome d'irradiation aigue associé ou non à des brûlures cutanées radiologiques. Si **l'exposition par irradiation est pure, c'est-à-dire non associée à une exposition par contamination interne, la prise en charge des victimes doit impérativement être assurée en milieu hospitalier spécialisé : les recommandations décrites dans la présente fiche ne sont alors pas applicables à cette situation d'exposition ;**
- l'exposition par contamination interne : elle se produit lorsque la source radioactive est incorporée dans l'organisme de l'individu exposé ; si elle n'est pas associée à une exposition par irradiation externe, une contamination interne par des radionucléides sera initialement presque toujours silencieuse sur le plan clinique, sauf si elle est associée à une contamination externe par contact cutané (des brûlures cutanées, pouvant aller jusqu'à une nécrose des tissus exposés en l'absence de la mise en place de stratégie de décontamination, pourront alors être observées à plus ou moins court terme dans ce cas). **Dans une telle situation d'exposition, il sera nécessaire d'identifier les personnes contaminées par la mise en œuvre d'examens adaptés (mesures anthroporadiométriques, analyses radiotoxicologiques des urines et/ou des selles) et d'administrer des traitements spécifiques ou non spécifiques visant à accélérer l'élimination des radionucléides et/ou en empêcher la fixation sur les organes cibles : les recommandations décrites dans la présente fiche sont applicables à cette situation d'exposition.**

La contamination interne des individus consécutive à la dissémination d'une source radioactive fait suite à l'incorporation de substances dans l'organisme selon plusieurs modes :

- l'inhalation de particules radioactives présentes dans l'atmosphère et dans les matières remises en suspension après avoir été déposées au sol ou sur toute autre surface. ;
- l'ingestion de produits contaminés par les substances radioactives libérées : la contamination par ingestion est fonction du régime alimentaire, du mode de vie de la population, de la proportion de produits alimentaires contaminés consommés, de l'importance de la contamination des aliments et de la façon dont les produits alimentaires sont préparés (le fait de cuire les aliments par exemple peut rendre moins biodisponibles certains radionucléides. L'ingestion de particules radioactives peut aussi résulter de la contamination des mains sur des surfaces, elles-mêmes contaminées (manuportage) ;
- la contamination cutanée résultant du dépôt sur la peau ou les vêtements de particules présentes dans l'atmosphère et/ou sur les surfaces ;
- la pénétration dans les tissus sous-cutanés ou dans le milieu systémique suite à une effraction de la barrière cutanée : ce mode d'incorporation peut se révéler particulièrement important chez les personnes présentant des blessures multiples par polycrissage de débris solides suite à une explosion. Au contraire de l'inhalation et de l'ingestion de particules radioactives ainsi que de la contamination cutanée résultant d'un dépôt, cette modalité d'exposition n'est *a priori* pas à craindre chez les populations exposées aux rejets atmosphériques émanant d'une centrale nucléaire accidentée, sauf éventuellement chez les travailleurs directement impliqués dans les opérations menées à l'intérieur ou à proximité immédiate de la centrale.

Quel que soit leur mode d'incorporation, les radionucléides suivent un cheminement dans l'organisme qui dépend principalement de la voie d'entrée, mais aussi des propriétés physico-chimiques des substances radioactives (volatilité, hydrosolubilité, ionisation, etc.), de leur tropisme pour un organe ou un tissu cible particulier, de leur mode d'excrétion ainsi que des paramètres propres à l'individu (notamment son âge et son état physiopathologique). Ainsi, après avoir pénétré dans l'organisme, tout ou partie de la matière radioactive gagnera *via* la circulation sanguine ou la circulation lymphatique un ou plusieurs compartiments de transfert ou de stockage au sein desquels elle subira éventuellement des modifications métaboliques avant d'être éliminée plus ou moins complètement et rapidement dans les urines et/ou les selles.

2. Détermination du traitement chélateur en fonction du radionucléide en cas de contamination interne

L'efficacité potentielle des chélateurs vis-à-vis des éléments a été classée selon les niveaux de preuve scientifique d'efficacité **sur la base des données disponibles de la littérature scientifique comme suit :**

Niveau de preuve I - Chélation chimique : stabilité du complexe, constante d'affinité.

Niveau de preuve II - Efficacité chez l'animal : cinétique d'élimination, dose efficace.

Niveau de preuve III - Efficacité chez l'homme : cinétique d'élimination, dose efficace.

Absence de preuve - Il peut s'agir d'une absence de donnée, d'étude négative ou de résultats contradictoires.

Ces niveaux de preuve sont donnés à titre indicatif sans préjuger de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et doivent être mis en balance avec le profil de tolérance du chélateur.

Lorsqu'une AMM était disponible (octroi national Ansm), les niveaux de preuve n'ont pas été ré-établis.

Les ATU - Autorisation Temporaire d'Utilisation (octroi national Ansm) sont également mentionnées à titre indicatif.

L'efficacité du chélateur dépend de l'élément chimique et est indépendante de sa radioactivité. Ce tableau est donc également exploitable pour la décorporation d'éléments non radioactifs. Les radionucléides entre parenthèse sont cités à titre d'exemple.

Les informations relatives au DTPA s'appliquent au Ca-DTPA (ou calcium DTPA), antidote autorisé en France. Il existe également sur d'autres marchés le Zn-DTPA (ou zinc DTPA) qui peut être utilisé dans la même indication. Néanmoins, le Ca-DTPA est recommandé dans les 24 premières heures après la contamination interne. Au-delà, l'efficacité est comparable mais un traitement répété au Ca-DTPA peut entraîner une déplétion du zinc endogène pouvant être traité par une supplémentation, contrairement au traitement par le Zn-DTPA.

! Ne pas faire de confusion entre EDTA dicobaltique et EDTA-calcium disodique³ dont les propriétés pharmacologiques diffèrent.

RADIONUCLEIDES	ANTIDOTES CHELATEURS	COMMENTAIRES	NIVEAUX DE PREUVES SCIENTIFIQUES D'EFFICACITE	
Américium (²⁴¹ Am)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		AMM	
Antimoine (¹²² Sb, ¹²⁴ Sb, ¹²⁵ Sb)	DMSA ou BAL / cf. Fiche 3	<i>* Le DMSA qui possède un meilleur profil de tolérance que le BAL, sera privilégié. Dans les cas où la voie digestive n'est pas possible, il faudra utiliser le BAL.</i>	DMSA : II	BAL : absence de preuve

³ En France, le Ca-EDTA est commercialisé sous le nom de CALCIUM EDETATE DE SODIUM SERB 5%, solution injectable I.V.

RADIONUCLEIDES	ANTIDOTES CHELATEURS	COMMENTAIRES	NIVEAUX DE PREUVES SCIENTIFIQUES D'EFFICACITE	
Arsenic (⁷⁶ As)	DMSA ou BAL / cf. Fiche 3	<i>Cf. commentaires *</i>	DMSA : III En phase aiguë	BAL : AMM En phase aiguë
Bismuth (²⁰⁷ Bi, ²¹⁰ Bi)	BAL ou DMSA /cf. Fiche 3		DMSA : III	BAL : II
Cadmium (¹⁰⁹ Cd)	BAL ou DMSA /cf. Fiche 3	<i>Le BAL est un chélateur efficace mais aggravant les effets néphrotoxiques du cadmium. Lui préférer le DMSA qui n'induit pas d'effet néphrotoxique.</i>	DMSA : II	BAL : III
Californium (²⁵² Cf)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		II	
Cérium (¹³⁹ Ce, ¹⁴¹ Ce, ¹⁴⁴ Ce)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		II	
Césium (¹³⁴ Cs, ¹³⁷ Cs)	Bleu de Prusse/ cf. Fiche n° 2	<i>** Action intraluminale du Bleu de Prusse qui n'est pas absorbé. Le Bleu de Prusse permet de bloquer le cycle entero-hépatique.</i>	III ATU en France & AMM aux Etats-Unis	
Chrome (⁵¹ Cr)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		Absence de preuve	
Chrome (⁵¹ Cr)	Déféroxamine		Absence de preuve	
Cobalt (⁵⁷ Co, ⁵⁸ Co, ⁶⁰ Co)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		AMM	
Cuivre (⁶⁴ Cu, ⁶⁷ Cu)	Ca-EDTA ou Pénicillamine		Ca-EDTA : III	Pénicillamine : AMM dans la maladie de Wilson (cuivre)
Curium (²⁴² Cm, ²⁴⁴ Cm)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		AMM	
Erbium (¹⁶⁹ Er)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		Absence de preuve	
Europium (¹⁵² Eu, ¹⁵⁴ Eu, ¹⁵⁶ Eu)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		I	
Fer (⁵² Fe, ⁵⁵ Fe, ⁵⁹ Fe)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		AMM	
Fer (⁵² Fe, ⁵⁵ Fe, ⁵⁹ Fe)	Déféroxamine		AMM	
Gallium (⁶⁶ Ga, ⁶⁷ Ga, ⁶⁸ Ga)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		I	
Indium (¹¹¹ In, ^{115m} In)	Bleu de Prusse/ cf. Fiche n° 2	<i>Cf. commentaires**</i>	I	
Iode (¹²³ I, ¹²⁵ I, ¹³¹ I, ¹³² I)	L'iode ne relève pas d'un traitement chélateur mais d'un traitement compétiteur par l'iodure de potassium			
Iridium (¹⁹² Ir)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		Absence de preuve	
Lanthane (¹⁴⁰ La)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		II	
Manganèse (⁵² Mn, ^{52m} Mn, ⁵⁴ Mn)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		III	
Manganèse (⁵² Mn, ^{52m} Mn, ⁵⁴ Mn)	Déféroxamine		Absence de preuve	
Mercure (¹⁹⁷ Hg, ²⁰³ Hg)	DMSA ou BAL / cf. Fiche 3	<i>Cf. commentaires *</i>	DMSA : AMM	BAL : AMM

RADIONUCLEIDES	ANTIDOTES CHELATEURS	COMMENTAIRES	NIVEAUX DE PREUVES SCIENTIFIQUES D'EFFICACITE		
Nickel (⁶³ Ni, ⁶⁵ Ni)	DMSA ou BAL / cf. Fiche 3	<i>Cf. commentaires *</i>	DMSA : II	BAL : Absence de preuve	
Or (¹⁹⁸ Au)	DMSA ou BAL / cf. Fiche 3	<i>Cf. commentaires *</i>	DMSA : II	BAL : AMM	
Plomb (²¹⁰ Pb)	Ca-EDTA ou DMSA + BAL/ cf. Fiche 3	<i>On associe un second chélateur comme le BAL pour tamponner ce qui est relargué par le Ca-EDTA notamment en cas d'intoxication massive par le plomb afin de ne pas aggraver une encéphalopathie.</i>	Ca-EDTA : AMM Dans l'intoxication saturnine (plomb)	DMSA : AMM	BAL : AMM
Plutonium (²³⁸ Pu, ²³⁹ Pu, ²⁴⁰ Pu)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		AMM		
Polonium (²¹⁰ Po)	DMSA ou BAL / cf. Fiche 3	<i>Cf. commentaires *</i>	DMSA : II	BAL : II	
Praséodyme (¹⁴³ Pr, ¹⁴⁴ Pr)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		III		
Rubidium (⁸⁴ Rb, ⁸⁶ Rb, ⁸⁸ Rb)	Bleu de Prusse/ cf. Fiche n° 2	<i>Cf. commentaires**</i>	II		
Prométhéum (¹⁴⁷ Pm)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		III		
Ruthénium (¹⁰³ Ru, ¹⁰⁶ Ru)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		I		
Samarium (¹⁵³ Sm)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		I		
Scandium (⁴⁶ Sc, ⁴⁷ Sc)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		III		
Thallium (²⁰¹ Tl, ²⁰⁴ Tl)	Bleu de Prusse/ cf. Fiche n° 2	<i>Cf. commentaires**</i>	III ATU en France & AMM aux Etats-Unis		
Thorium (²³² Th)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		II		
Uranium (²³⁵ U, ²³⁸ U)	<i>L'intoxication à l'uranium ne relève pas d'un traitement chélateur</i>				
Ytterbium (¹⁶⁹ Yb)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		II		
Yttrium (⁹⁰ Y)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		II		
Zinc (65Zn)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		III		
Zirconium 95 (⁹⁵ Zr)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		Absence de preuve		

3. Traitement

Les principes de traitement exposés ci-dessous concernent le traitement précoce d'une contamination interne. Dans tous les cas, **le traitement de la contamination interne doit être pris en charge le plus rapidement possible** éventuellement par l'association de plusieurs molécules, par exemple le bleu de Prusse et le Ca-DTPA, en l'absence d'identification initiale rapide et précise du ou des radionucléides impliqués, sauf si les données de mesure sur site permettent d'orienter le traitement à administrer. En cas d'exposition de la population aux rejets atmosphériques émanant d'une centrale nucléaire accidentée, l'administration de ces traitements ne doit pas être mise en œuvre de manière systématique. Il est alors recommandé de prendre contact avec les équipes de l'IRSN en charge d'analyser l'évolution et l'impact de la situation.

La poursuite du traitement à long terme d'une contamination interne est à évaluer en fonction de l'importance de l'incorporation estimée d'après le bilan anthroporadiométrique et/ou radiotoxicologique (cf. C/ Prélèvements à réaliser en vue d'un bilan radiotoxicologique suite à une contamination interne.

3.1. Traitements spécifiques

Afin de limiter au maximum la diffusion du radionucléide au sein de l'organisme où il se retrouvera alors dans la plupart des cas lié à des molécules endogènes pharmacologiquement très difficilement mobilisables, le traitement de la contamination interne doit être appliqué dans la mesure du possible dès la porte d'entrée du contaminant. L'autre alternative thérapeutique consiste essentiellement en l'administration d'agents décorporants qui vont accélérer l'excrétion du radionucléide. Ainsi, peuvent être distingués les traitements évacuateurs qui diminuent l'absorption des toxiques et les traitements épurateurs qui en augmentent l'élimination, ces deux stratégies ayant pour but de diminuer la durée de l'intoxication, et par conséquent de l'exposition aux radionucléides concourant ainsi à la diminution de la dose reçue par la personne exposée, sans en corriger toutefois les symptômes.

3.1.1. Traitements visant à diminuer l'absorption des radionucléides

Ce type de traitement sera appliqué afin d'empêcher le passage de la barrière intestinale en cas d'ingestion de particules radioactives ou d'aliments contaminés, ou encore dans le but de diminuer la fixation du radionucléide sur ses organes cibles une fois le passage dans la circulation sanguine réalisé.

A titre d'exemple, le bleu de Prusse (ferrocyanure ferrique) peut être administré en cas de contamination par le césium dont il interrompt le cycle entérohépatique par insolubilisation dans la lumière intestinale, empêchant ainsi son transfert dans la circulation sanguine. Ce traitement a été appliqué avec succès chez 46 victimes (dont 13 enfants) de l'accident de Goiânia : administré à des posologies quotidiennes moyennes de 1 à 3 grammes mais pouvant atteindre 10 grammes chez les personnes les plus contaminées, il a permis une diminution d'un facteur 3 de la période biologique du césium.

L'absorption digestive de substances telles que le strontium 90 pourrait également être réduite par l'administration par voie orale de 10 à 20 grammes d'alginates de sodium qui, en tapissant la muqueuse gastro-intestinale, empêche le passage du radionucléide dans le compartiment sanguin et évite ainsi sa fixation durable au niveau des tissus osseux, tissu cible majeur du strontium.

3.1.2. Traitements visant à augmenter l'élimination des radionucléides

L'approche thérapeutique mise en œuvre consiste alors en l'administration d'agents dits « décorporants » qui vont accélérer l'excrétion des radionucléides ayant pénétré dans l'organisme. Ces molécules sont le plus souvent des chélateurs ayant pour propriété de capturer par complexation le radionucléide qui pourra alors être rapidement éliminé principalement par voie urinaire. Administré, par exemple, à raison de 1 gramme en intraveineuse lente par jour, le Ca-DTPA est particulièrement indiqué dans les cas de contamination par le plutonium et l'américium, mais son efficacité n'est pas démontrée pour le traitement des incorporations d'uranium. Outre le Ca-DTPA, peuvent également être utilisés des chélateurs tels que le Ca-EDTA, le DMSA ou le BAL (ce dernier devra être utilisé avec la plus grande précaution, en raison de sa toxicité).

Bien que préconisé, le traitement consistant à complexer l'uranium par une solution isotonique de bicarbonate de sodium n'est également pas à conseiller car il est d'une efficacité très discutable et est susceptible d'entraîner une alcalose métabolique. De plus, il peut avoir pour conséquence une précipitation de cristaux de sels d'uranium au niveau rénal, exacerbant ainsi la toxicité rénale de l'uranium.

Une fois la phase d'urgence passée, la poursuite d'un traitement par des agents chélateurs sera décidée en fonction de l'évolution de la rétention et/ou de l'excrétion du radionucléide ; elle ne devra, toutefois, en aucune manière être prolongée inutilement. La chélation doit être adaptée à la cinétique du métal, en prenant en compte la redistribution à partir des organes de stockage. Ainsi dans certains cas, les cures devront être brèves, dans d'autres cas, les cures seront plus longues et quelquefois il sera nécessaire de prévoir des fenêtres thérapeutiques.

Il est à noter que d'autres molécules permettent d'augmenter l'élimination des radionucléides. Ainsi, l'administration par voie orale (ou par voie intraveineuse en cas d'administration impossible par voie orale) d'eau permettra par dilution isotopique de traiter une contamination interne par du tritium. Par ailleurs, l'administration d'isotopes stables du radionucléide incriminé ou d'isotopes stables ayant un comportement cinétique similaire à celui du radionucléide incriminé, permettra de déplacer le radionucléide de ses sites de fixation. Ainsi, le gluconate de strontium stable pourra être utile pour déplacer le strontium 90 de ses sites de fixation osseux. De même, le gluconate de calcium pourra entrer en compétition avec le strontium 90 ou le calcium 45 fixé dans la matrice osseuse.

Enfin, en cas d'accident impliquant la libération d'isotopes radioactifs de l'iode dans l'environnement, la stratégie thérapeutique consiste à administrer en une prise par voie orale de l'iode stable sous forme d'iodure de potassium, à raison de :

- 130 mg (soit 100 mg d'élément iode) chez l'adulte ;
- 65 mg (soit 50 mg d'élément iode) chez l'enfant de plus de 36 mois et de moins de 12 ans (soit 50 mg d'élément iode) ;
- 32,5 mg (soit 25 mg d'élément iode) chez le nourrisson âgé de 1 à 36 mois ;
- 16,25 mg (soit 12,5 mg d'élément iode) chez le nouveau-né de moins d'un mois.

L'administration d'iode ne doit avoir lieu que sur instruction formelle des autorités compétentes dès l'alerte donnée et pour une pleine efficacité, doit être réalisée au mieux avant la propagation du nuage radioactif et à défaut dans les toutes premières heures suivant l'exposition. Ainsi, la saturation de la thyroïde par l'iode stable empêchera la fixation des isotopes radioactifs qui seront alors éliminés dans les urines.

3.2. Traitements non spécifiques en cas de contamination interne par un ou des radionucléides dans une situation impliquant un grand nombre de victimes

3.2.1. Traitements en rapport avec les modalités de dispersion des radionucléides

La dispersion de radionucléides par incendie ou explosion peut être à l'origine de nombreuses victimes contaminées mais aussi traumatisées, brûlées, blastées ou criblées. Le pronostic vital de certaines d'entre elles peut être rapidement engagé. Dans ce cas, le traitement des détresses vitales est prioritaire sur la décontamination radiologique. Ces victimes doivent donc être dirigées vers un établissement de santé disposant des moyens de les accueillir (personnel protégé et entraîné), sur décision médicale, sans passer par les structures de décontamination, sous réserve de quelques précautions destinées à diminuer la dispersion particulière :

- protection des équipes soignantes à toutes les étapes du parcours ;
- déshabillage complet de la victime ;
- transport de la victime selon le principe de la double enveloppe ;
- balisage et protection du parcours hospitalier.

3.2.2. Traitements non spécifiques destinés à diminuer la contamination interne

En cas de suspicion de contamination interne par un ou plusieurs radionucléides, et lorsque la situation le permet notamment au regard du nombre de personnes concernées, des traitements non spécifiques peuvent être envisagés, sans attendre l'identification définitive du radionucléide concerné. Ils sont destinés à en ralentir l'absorption, bloquer la fixation ou faciliter l'élimination.

Ils sont administrés sur des arguments présomptifs et ne se substituent pas aux traitements antidotiques spécifiques.

Ces traitements non spécifiques doivent pouvoir être administrés sur les lieux de l'évènement en zone de soutien, en raison de la durée possible des opérations de déshabillage et de décontamination. Ils doivent donc obéir à un certain nombre d'impératifs :

- a. distribution sans prescription médicale individuelle ;
- b. uniquement per os ;
- c. absence de contre-indications ou d'évènement indésirable notable ;
- d. absence de surveillance particulière après administration.

Ils doivent être associés prioritairement à des gestes limitant le risque de sur contamination :

- a. pulvérisation d'eau afin d'éviter la dispersion des poussières radioactives lors du déshabillage, si possible ;
- b. déshabillage ;
- c. lavage des mains notamment pour la prise des médicaments per os ;
- d. distribution de protections respiratoires.

Dans ces conditions, la distribution de certains médicaments peut être envisagée :

- a. iodure de potassium ;
- b. alginat de sodium ;
- c. bleu de Prusse ;
- d. Ca-DTPA : peut être utilisé en solution pour la décontamination des plaies.

3.2.3. Autres traitements épurateurs non spécifiques

- a. émétisants ;
- b. lavage gastrique ;
- c. laxatifs et purgatifs ;
- d. lavage broncho-alvéolaire.

Ces traitements ne peuvent être envisagés qu'au cas par cas, en établissement de santé, après contrôle de l'importance de la contamination interne par anthroporadiométrie et avis spécialisé.

4. Prélèvements à réaliser en vue d'un bilan radiotoxicologique suite à une contamination interne par des radionucléides

L'évaluation de la dose reçue par un individu à la suite de l'incorporation d'une substance radioactive nécessite la connaissance de l'évolution au cours du temps de l'activité de cette substance dans l'organisme et le calcul de la dose reçue par les différents tissus et organes. La détermination de l'activité incorporée repose sur des mesures de rétention, corps entier ou pulmonaire, thyroïdienne ou osseuse en fonction des sites préférentiels de fixation, des radionucléides et de leur excrétion urinaire et fécale.

a. Mesure de la rétention des radionucléides par anthroporadiométrie

La mesure anthroporadiométrique consiste à déterminer l'activité des radionucléides incorporés dans l'organisme en détectant les rayonnements X et gamma qu'ils émettent à l'extérieur. Ne nécessitant aucun prélèvement biologique, cette technique permet d'identifier le ou les radionucléides incriminés en fonction de l'énergie de leurs émissions, de quantifier l'activité retenue à un instant donné et d'estimer à partir de celle-ci l'incorporation initiale.

Les principaux atouts de la mesure anthroporadiométrique tiennent en son caractère non invasif et en sa rapidité de mise en œuvre, cette technique ne requérant pas de préparation particulière des patients à condition de disposer d'une installation spécifique à proximité.

Néanmoins, **cette technique ne s'avère pas toujours suffisante pour caractériser une contamination interne, notamment dans le cas d'incorporation de radionucléides n'émettant pas de rayonnements X ou gamma** (tel que le strontium 90 par exemple ou tout radionucléide n'émettant que des particules alpha, tel que le polonium 210 par exemple) **et de substances radioactives d'élimination rapide pour lesquels une analyse radiotoxicologique des urines et/ou des selles devra être mise en œuvre.**

Par ailleurs, une mesure anthroporadiométrique réalisée chez une personne présentant uniquement une contamination externe fournira un résultat faussement positif que seule une analyse de l'activité excrétée saura mettre en évidence. En pratique, **une anthroporadiométrie devra donc être réalisée sur des sujets où toute contamination externe aura été préalablement éliminée par un déshabillage suivi d'une douche.**

b. Mesure de l'excrétion des radionucléides par analyse radiotoxicologique

L'analyse radiotoxicologique des *excrétas* consiste à déterminer l'activité des radionucléides excrétés dans les urines et/ou dans les selles suite à l'incorporation de substances radioactives. Moins exigeantes que l'anthroporadiométrie quant à la nature des rayonnements pouvant être détectés, **ces analyses** permettent de mesurer tout type d'émissions radioactives (alpha, bêta et gamma) mais **nécessitent néanmoins la mise en œuvre d'une logistique beaucoup plus importante et incompatible avec la réalisation d'examens directs *in situ*.** En effet, compte tenu des volumes d'échantillons nécessaires et afin de prendre en considération les fluctuations dans l'élimination quotidienne, elles requièrent des durées de recueil de 24 heures pour les urines et pouvant aller jusqu'à 3 jours pour les selles. Les prélèvements devront ensuite être acheminés vers un laboratoire d'analyses radiotoxicologiques et traités en fonction de la nature des radionucléides à mesurer.

De plus, la nature du prélèvement à réaliser (urines et/ou selles) est fonction de nombreux paramètres tels que, la nature du ou des radionucléides incriminés, leur forme physico-chimique, ou leur voie d'entrée dans l'organisme : les informations relatives aux prélèvements biologiques à réaliser seront de préférence fournies après contact avec un expert de l'IRSN.

Ainsi, bien que complémentaires des mesures anthroporadiométriques et souvent indispensables à une évaluation correcte du niveau de contamination, **les analyses radiotoxicologiques des *excreta* ne permettent pas de fournir les éléments objectifs sur lesquels pourra s'appuyer le tri rapide des personnes victimes d'une exposition à des radionucléides dispersés dans l'environnement.** Néanmoins, la mise en œuvre de prélèvements, en particulier urinaires, dès la phase immédiate de gestion de la crise permettra de disposer ultérieurement des informations relatives à l'élimination des radionucléides dans les 24 heures suivant l'attentat et donc d'éléments permettant de calculer *a posteriori* la dose reçue par la victime exposée.

o Prélèvement des urines

Il est réalisé dans des conteneurs en plastique individualisés, horodatés (date et heure de début et fin du prélèvement) puis conservés dans la mesure du possible à une température de +4°C, sans conservateur. Le recueil doit porter sur les urines de 24 heures. Les échantillons sont adressés au laboratoire d'analyses médicales radiotoxicologiques de l'IRSN, selon les consignes données par cet organisme ou de tout autre laboratoire agréé à proximité.

o Prélèvement des selles

Il est réalisé dans des conteneurs en plastique individualisés, horodatés (date et heure de début et fin du prélèvement) puis conservés dans la mesure du possible à une température de +4°C, sans conservateur. Le recueil doit porter dans la mesure du possible sur les selles de 72 heures. Les échantillons sont adressés au laboratoire d'analyses médicales radiotoxicologiques de l'IRSN, selon les consignes données par cet organisme.

Qu'ils s'agissent de prélèvement d'urines ou de selles, les flacons de recueil devront être impérativement conservés dans l'attente de leur acheminement vers le laboratoire d'analyse, dans un lieu exempt de toute contamination radioactive atmosphérique afin d'éviter toute contamination croisée, faussant au final le résultat de l'analyse.

c. Intérêt de la réalisation de prélèvements sanguins pour l'évaluation d'une contamination interne par des radionucléides

Les prélèvements sanguins ne sont d'aucune utilité dans l'évaluation de l'exposition d'une contamination interne par des radionucléides en l'état actuel des techniques d'analyse à disposition. En revanche, outre les informations qu'ils apportent sur l'état général de la victime, ils peuvent être informatifs pour le diagnostic d'un syndrome d'irradiation aiguë : ainsi, une NFS (numération formule sanguine) permettra par exemple de suivre l'évolution de la chute des globules blancs qui peut s'observer dans les semaines suivant une irradiation externe ou une contamination interne importante par des radionucléides présentant un tropisme particulier pour la moelle osseuse.

Par **ailleurs**, un prélèvement sanguin pourra être pratiqué pour réaliser dans les lymphocytes circulants un dénombrement des aberrations chromosomiques pouvant être observées à la suite

d'une exposition externe par irradiation. Encore une fois, ce type d'examen ne permet pas en l'état actuel des connaissances et des techniques disponibles actuellement d'évaluer l'exposition par contamination interne. De plus, il doit impérativement être réalisé dans un laboratoire de cytogénétique spécialisé en dosimétrie biologique disposant d'un personnel particulièrement entraîné à ce type d'analyse.

5. Rappel de la définition des différentes unités utilisées en radioactivité

Pour mesurer la radioactivité (Bq, Ci), mesurer la dose absorbée (Gy, rad) et évaluer les effets pour la santé (Sv, rem) d'une personne exposée à des radionucléides.

- Becquerel (Bq) : le Becquerel est l'unité de mesure de la radioactivité. 1 Becquerel correspond à une désintégration par seconde. Dans le passé, était utilisé le *Curie (Ci)* : 1 Curie correspond à la radioactivité d'un gramme de radium, soit 37 milliards de désintégrations par seconde.
- Gray (Gy) : le Gray est l'unité de mesure de la dose absorbée, c'est-à-dire de la quantité de rayonnements absorbés par la matière. 1 Gray correspond à 1 Joule absorbé par kilogramme de matière. Autrefois (et encore maintenant dans quelques pays tels que les USA), étaient utilisés le *Röntgen* et plus récemment le *Rad* (abréviation de « *Radiation Absorbed Dose* ») : 1 Rad correspond à 10^{-2} Gy.
- Sievert (Sv) : le Sievert est une unité qui permet de prendre en compte les différences entre les effets engendrés sur les tissus vivants par les différents types de particules radioactives et de rayonnements ionisants (alpha, bêta, gamma, neutron), de même que les différences entre la radiosensibilité des différents organes et tissus. Le Sievert est une unité de gestion du risque qui permet ainsi d'évaluer :
 - o La dose équivalente : la dose équivalente permet de prendre en compte l'effet des différents types de particules radioactives et de rayonnements ionisants sur les tissus. Elle correspond à la dose absorbée exprimée en Gy, multipliée par un facteur de pondération du rayonnement (plus le rayonnement délivre une quantité d'énergie importante, plus le facteur de pondération est élevé). Autrefois (et encore maintenant dans quelques pays tels que les USA), était utilisé le *Rem* (abréviation de « *Röntgen Equivalent Man* ») : 1 Rem correspond à 10^{-2} Sv.
 - o La dose efficace : la dose efficace permet de prendre en compte, non seulement l'effet des différents types de particules radioactives et de rayonnements ionisants sur les tissus, mais également la nature plus ou moins radiosensible du tissu ou organe exposé. Elle correspond à la dose équivalente exprimée en Sv, multipliée par un facteur de pondération tissulaire (plus le tissu est radiosensible, plus le facteur de pondération tissulaire est élevé).

Le tableau ci-dessous indique les équivalences entre les unités officielles et les unités anciennes, mais parfois encore utilisées :

Grandeur mesurée	Unité officielle	Unité ancienne	Equivalence
Radioactivité	Becquerel (Bq)	Curie (Ci)	1 Ci = $3,7 \cdot 10^{10}$ Bq
Dose absorbée	Gray (Gy)	Rad (rad)	1 rad = 10^{-2} Gy
Effet biologique	Sievert (Sv)	Rem (rem)	1 rem = 10^{-2} Sv