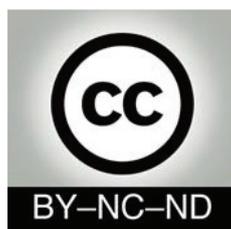




<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THÈSE n° 31

THÈSE

pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 26 avril 2023 par

M. DUCOURET Gaëtan

Né le 13 février 1999
à Chamonix Mont-Blanc (74)

Évaluation de l'efficacité d'un gel stérile de Ca-DTPA pour la décontamination de la peau lésée ou de la plaie à la suite de la contamination de radionucléides d'origine industrielle ou militaire

JURY

Président du jury : M. KRYZA David, Maître de Conférence des Universités
Directrice de thèse : Mme. VAN DER MEEREN Anne, Chercheur, CEA
Autre membre du jury : M. CAIRE-MAURISIER François, Co-directeur, Professeur, PCA
Autre membre du jury : Mme. BOHAND Sandra, Examineur, Pharmacien, ORANO
Autre membre du jury : M. CAZOULAT Alain, Examineur, Pharmacien, SPRA

Avril 2023

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**

Madame Anne DENUZIERE (MCU)

Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)

Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Madame Stéphanie BRIANCON (PR)

Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)

Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)

Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)

Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)

Madame Giovanna LOLLO (MCU)

Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)

Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

Madame Eloïse THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)

Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)

Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)

Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU-HDR)

Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH -HDR)

Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

- **SANTE PUBLIQUE**

Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (PR)

Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)

Madame Amanda GARRIDO (MCU)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (PR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)

Monsieur François HALLE (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Delphine HOEGY (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (PR)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Michel TOD (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Ievgeniia CHICHEROVA (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
Monsieur David GONCALVES (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE
AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR :	Professeur des Universités
PU-PH :	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
MCU :	Maître de Conférences des Universités
MCU-PH :	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR :	Habilitation à Diriger des Recherches
AHU :	Assistant Hospitalier Universitaire
ATER :	Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

ÉCOLES MILITAIRES DE SANTÉ DE LYON-BRON

ÉCOLE DE SANTÉ DES ARMÉES

À Monsieur le Médecin Général Sylvain AUSSET

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier des Palmes académiques
Directeur de l'École de Santé des Armées
Commandant les Écoles Militaires de Santé de Lyon-Bron

À Monsieur le Médecin Chef des services classe normale Mehdi OULD-AHMED

Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier des Palmes académiques
Commandant en second des Écoles Militaires de Santé de Lyon-Bron

À Monsieur le Médecin en Chef Luc AIGLE

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Officier de la Légion d'Honneur
Directeur des Études des Écoles Militaires de Santé de Lyon-Bron

À Monsieur le Médecin en Chef Olivier COSTE

Praticien certifié de recherches en physiologie intégrée
Chevalier de l'Ordre National du Mérite
Chef du département de la formation des praticiens de l'École de Santé des Armées
Responsable de l'unité de médecine du sommeil de l'Hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes

À Monsieur le Médecin en Chef Bernhard REYMOND

Praticien
Chevalier de l'Ordre National du Mérite
Chef du Département des formations militaires des Écoles Militaires de Santé de Lyon-Bron

À Madame la Pharmacienne en Chef A. CAUET

Praticien
Commandant le deuxième Bataillon de l'École de Santé des Armées

REMERCIEMENTS

Monsieur David KRYZA
Président du jury et tuteur pédagogique

Ce fut un privilège de recevoir votre enseignement à la faculté
Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites d'assurer la présidence de notre jury
Veuillez recevoir l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect

Madame Anne VAN DER MEEREN
Monsieur le pharmacien en chef François CAIRE-MAURISIER
Directeurs de thèse et membres du jury

Vous nous avez témoigné votre confiance en nous proposant ce travail
Vous nous avez encadrés et guidés tout au long de sa réalisation
Nous vous exprimons toute notre reconnaissance pour votre disponibilité et vos encouragements
Vos précieux conseils nous accompagneront au-delà de ce travail
Nous vous exprimons notre considération, notre gratitude et notre profond respect

Madame Sandra BOHAND
Membre du jury

Votre présence parmi les membres du jury nous honore
Veuillez recevoir l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect

Monsieur le pharmacien en chef Alain CAZOULAT
Membre du jury

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et de nous faire part de votre expertise
Soyez assuré de l'expression de notre gratitude, nous vous adressons nos sincères remerciements

À ma famille :

À mes parents, merci pour votre précieux soutien. Vous avez toujours été présents à mes côtés, m'avez accompagné et encouragé dans mes projets. Vous avez su me faire confiance et vous avez toujours cru en moi. Je vous aime fort.

À mes deux grandes sœurs, un grand merci pour tous les moments de complicité que nous avons vécus depuis notre enfance. La distance nous sépare peut-être mais vous garderez toujours une place importante dans mon cœur.

À ma compagne Laora, tu as toujours été présente à mes côtés pour me soutenir dans les bons comme dans les mauvais moments. Nous avons encore beaucoup d'aventures à vivre ensemble. Je t'aime.

Aux membres de la grande famille des Benzodiazépines <-BZD-> :

Aux ancien(ne)s, Khôach, Coralie, Aurore, Alexiane, vous m'avez accueilli avec beaucoup de gentillesse dans la famille. Merci pour vos précieux conseils, votre soutien et votre bienveillance. J'espère vous revoir très vite.

À mon arrière grand-parrain Gimbert, nous avons réalisé le même parcours depuis le Prytanée et tu as toujours su m'inspirer dans tous les domaines.

À mon grand-parrain Cyril G, pour m'avoir guidé tout au long de ces années, merci pour ta disponibilité et tes précieux conseils.

À mon parrain Cyril C, tu as toujours été présent pour moi depuis mes premiers jours à la boate. Je suis très admiratif de ton parcours exceptionnel et de ta brillante réussite.

À mes bizuths, Hugues, Constance, Damien, Matthias, Lou-Anne, Raphaëlle ainsi qu'à Morgane, Amaia, Robich', Seb et Gabrielle. Bon courage pour vos dernières années à la boate et profitez à fond en faisant vivre la famille et le secteur. Avec vous la relève est assurée !

Aux potards présents sur la boate, Wiam, Marine, Antoine, Aurore, Mariette, Lorélia, Leila, Léonie et Edgar, ce sera un plaisir de collaborer avec vous plus tard. Profitez de vos dernières années à la boate.

À ma camarade de 6^{ème} année Margaux, bon courage pour le passage de ta thèse on se retrouvera bientôt capitaines devant les marches du Val de Grâce !

À mes camarades médecins de la promotion <-Rouvillois-> et Fruchaud, Valentin, Théo, Renaud, Amaury, Victor et Roland, je garderai de très bons souvenirs des moments forts vécus ensemble, de tous les événements festifs et de l'amitié qui nous lie. Bon courage pour la dernière ligne droite et Chic'à bretelles bières !

À mes amis de la fac :

Aux pharmas du master <-D2P-> : Axel, Antoine, Bastien, Abdul, Marie, Nicolas..., on a vécu une année courte mais riche en émotion. Merci pour ces merveilleux moments passés à chanter, à skier et à s'amuser. J'ai hâte de vous retrouver pour nos vacances à Barcelone. Bon courage pour vos futurs postes dans l'industrie !

Aux internes des hôpitaux de Paris, Ibtissam, Elisabeth, Julien, Adrien, merci pour votre bonne humeur et votre joie de vivre, pour ces repas et soirées sur Paris. Vos précieux conseils lors de ma 5AHU m'ont été d'une grande utilité pour mon choix de carrière. Je vous souhaite plein de belles choses.

À mes fidèles amis du <- Prytanée National Militaire -> :

Aux membres des <- Dieux XXIX -> : Théotim, Baptiste, Doan, Tanguy, Benoit, j'ai toujours grand plaisir à vous recroiser. Ce qu'on a partagé ensemble au bahut est tout simplement indescriptible et j'espère partager encore de nombreux événements avec vous. Honneur et gloire au vieux Bahut !

Aux membres de la COCO TEAM : Melissa, Coralie, j'ai passé mes meilleures années au bahut avec vous et j'espère que l'on passera encore des moments inoubliables ensemble.

À mes fidèles amis d'Annecy : Luca, Guillaume, Emile, c'est toujours un plaisir de vous revoir. J'espère que notre amitié durera encore de nombreuses années.

Aux cadres de l'école et plus particulièrement :

À la première maître Roseline Perono, l'ADU des <-Rouvillois->, pour votre disponibilité et votre écoute. Vous avez toujours été présente quelles que soient les circonstances. Je vous souhaite beaucoup de bonheur dans la poursuite de votre carrière !

À la pharmacienne en Chef Amélie Cauet, pour votre soutien et vos précieux conseils.

Aux membres du LRT du CEA, Sophie, Karine, Anne-Sophie, Guillaume, Alexandra..., Vous m'avez permis de réaliser des expérimentations de qualité. Vos conseils et votre soutien ont été essentiels pour la réussite de ma thèse.

J'en profite pour remercier de manière plus informelle le pharmacien en chef François Caire-Maurisier pour sa disponibilité et ses conseils ainsi que madame Anne Van Der Meeren pour son aide notamment lors de la réalisation de mon manuscrit et de mes expérimentations. Nos travaux mêlaient efficacité et bonne humeur. Un étudiant ne peut pas espérer meilleures conditions de travail pour réaliser sa thèse.

Merci également à toutes les personnes qui m'ont soutenu dans la réalisation de cette thèse et que je n'ai pas citées ici, mais qui n'en demeurent pas moins précieuses.

« Si nous avons adopté la pharmacie, restons lui fidèles, ne rougissons pas de son nom, forçons même par des talents et des vertus nos confrères médecins et chirurgiens, à abjurer pour toujours la vaine et méprisable dispute des préséances, à reconnaître que la première place appartient au plus habile, et qu'on ne doit traiter de subalternes que la sottise et l'ignorance »

Antoine Parmentier
Apothicaire des Armées du Roi

TABLE DES MATIÈRES

Liste des figures.....	17
Liste des tableaux	19
Liste des annexes	20
Liste des abréviations	21
Préambule	23
Introduction	25
Les actinides	27
Les modes d'exposition aux rayonnements ionisants	30
Grandeurs et unités	31
Les traitements actuels	31
1. Rappel historique et bibliographique	33
1.1. Les actinides d'intérêts pour l'AMM	33
1.1.1. Américium.....	33
1.1.1.1. Origine.....	33
1.1.1.2. Propriétés physico-chimiques et radiologiques.....	34
1.1.1.3. Présence dans l'environnement et traitement actuel	35
1.1.2. Plutonium.....	35
1.1.2.1. Origine.....	35
1.1.2.2. Propriétés physico-chimiques et radiologiques.....	36
1.1.2.3. Usage courant et traitement actuel.....	36
1.2. Modèle d'étude de la contamination par des actinides sur la peau	37
1.2.1. La contamination cutanée par les actinides : modèles expérimentaux.....	38
1.2.1.1. Modèle <i>ex vivo</i>	38
1.2.1.2. Modèle <i>in vivo</i>	40
1.2.2. Exemples de cas concrets de contamination cutanée par les actinides	41
1.3. La décontamination cutanée radiologique et nucléaire sur peau lésée.....	43
1.3.1. Généralités.....	43
1.3.2. La décontamination spécifique en cas de plaie cutanée	46
1.3.3. Le gel de Ca de DTPA : l'actualité d'un traitement décontaminant efficace.....	48
2. Matériels et méthodes.....	51
2.1. Préparation du plan de travail en appliquant les règles de radioprotection. 51	
2.1.1. L'Équipement de Protection Individuelle (EPI)	51
2.1.2. Les bonnes pratiques d'expérimentation avec des radionucléides	51
2.1.3. La gestion des déchets.....	51
2.2. Décontamination de la peau de rat après contamination par de l'américium ou du plutonium.....	52
2.2.1. Préparation de la peau de rat	52

2.2.2.	Préparation de la solution contaminante	53
2.2.3.	La procédure de contamination.....	54
2.2.4.	La procédure de décontamination.....	55
2.2.5.	Le protocole de mesure des différents échantillons.....	57
2.2.6.	L'analyse statistique.....	60
2.3.	Décontamination et traitement local d'une plaie sur un rat après contamination par de l'américium et du plutonium	61
2.3.1.	Préparation de la plaie sur le rat.....	61
2.3.2.	Préparation de la solution contaminante	61
2.3.3.	Procédure de contamination	62
2.3.4.	Procédure de décontamination	63
2.3.5.	Procédure d'euthanasie et récupération des échantillons.....	65
2.3.6.	Le protocole de mesure des différents échantillons.....	67
2.3.7.	Interprétation des résultats	69
3.	Résultats	71
3.1.	Résultats des expérimentations <i>ex vivo</i> sur peau de rat lésée	71
3.1.1.	Efficacité de la décontamination sur la peau de rat lésée	72
3.1.2.	Influence du temps entre la contamination et la décontamination sur peau de rat lésée	74
3.1.3.	Influence des biais sur le traitement des résultats	75
3.1.4.	Bilan des résultats de la décontamination sur peau de rat lésée	76
3.2.	Résultats des expérimentations <i>in vivo</i> sur plaie de rat	76
3.2.1.	Efficacité de la décontamination au niveau local	77
3.2.2.	Excrétion urinaire après décontamination	79
3.2.3.	La rétention systémique après décontamination	80
3.2.4.	Bilan des résultats de la décontamination sur la plaie du rat	82
4.	Discussion	83
	Conclusions et perspectives	86
	Annexes.....	88
	Bibliographie.....	100

Liste des figures

Figure 1 La famille des actinides sur le tableau de Mendeleïev.....	28
Figure 2 Représentation de la famille des actinides au sein de la « vallée de la stabilité »	29
Figure 3 Le pouvoir de pénétration des différents rayonnements	30
Figure 4 Infographie de l'échelle des doses efficaces annuelles et ponctuelles.....	31
Figure 5 Schéma simplifié de la fission nucléaire de l'uranium générant des produits de fission : le plutonium et l'américium	34
Figure 6 La cellule de Franz.....	39
Figure 7 Dispositif expérimental mis en place pour mesurer les effets de différents décontaminants afin d'éliminer les actinides de la peau du rat	40
Figure 8 Exemple de la décontamination d'une plaie avec "tatouage au plutonium" par action chirurgicale au niveau de l'Îlot Percy.....	43
Figure 9 Schéma illustrant la décontamination primaire en fonction des urgences avant l'hospitalisation.....	45
Figure 10 Mécanisme d'action des agents décorporants et décontaminants.....	46
Figure 11 Molécule de Ca-DTPA.....	48
Figure 12 Préparation de la peau de rat avant application des contaminants et décontaminants	53
Figure 13 Préparation de la solution contaminante	54
Figure 14 Etape de contamination dans le protocole peau lésée	55
Figure 15 Exemple de procédure de décontamination sur peau lésée de rat.....	57
Figure 16 Utilisation de la SL avec les échantillons de l'expérimentation sur peau ex vivo	58
Figure 17 Utilisation du compteur externe au germanium avec les échantillons de l'expérimentation sur peau ex vivo	59
Figure 18 Méthode de contamination de la plaie sur la patte postérieure droite du rat.....	63
Figure 19 Méthode de décontamination de la plaie sur la patte postérieure droite du rat...	65
Figure 20 Méthode de prélèvement des tissus et des fluides biologiques chez le rat.....	66
Figure 21 Synthèse des méthodes de traitement des échantillons dans l'expérimentation in vivo sur la plaie du rat	68
Figure 22 Comparaison des efficacités de décontamination de différents produits 30 minutes après contamination de la peau lésée par une solution de nitrate de Pu ou d'Am	72

Figure 23 Comparaison des étapes séquentielles de décontamination 30 minutes après contamination avec du Pu ou de l'Am en appliquant différents produits de décontamination	73
Figure 24 Efficacités de décontamination des différents produits appliqués 2 heures ou 30 minutes après contamination de la peau lésée avec du Pu et de l'Am.....	74
Figure 25 Rétention locale sur deux expérimentations type après décontamination d'une plaie contaminée au Pu ou à l'Am.....	78
Figure 26 Comparaison de la rétention locale du Pu et de l'Am après décontamination d'une plaie au cours de différentes expérimentations.....	79
Figure 27 Comparaison des excréctions urinaire des rats en fonction des produits de décontamination utilisées et de l'expérimentation avec contamination au Pu ou à l'Am...	80
Figure 28 Comparaison de la rétention systémique des rats en fonction des produits de décontamination utilisées et de l'expérimentation avec contamination au Pu ou à l'Am...	81

Liste des tableaux

Tableau 1 Antidotes des radionucléides d'intérêt selon les autorités compétentes	32
Tableau 2 Résumé des différentes variables retrouvées dans les études de modèles ex vivo avec l'Am et le Pu	38
Tableau 3 Les autorités compétentes en cas d'évènement de nature nucléaire	45
Tableau 4 Recommandations de décontamination suite à une exposition cutanée par des radionucléides	47
Tableau 5 Information sur les différents types de produits décontaminants testés	55
Tableau 6 Programme de calcination au four en fonction des différents échantillons.....	67
Tableau 7 Bilan des résultats de la décontamination sur peau de rat lésée	76
Tableau 8 Bilan des résultats de la décontamination sur la plaie du rat	82

Liste des annexes

Annexe 1 Fiche synthèse radionucléide : le plutonium.....	88
Annexe 2 Fiche synthèse radionucléide : l'américium 241	89
Annexe 3 Règles simplifiées de radioprotection à son poste de travail dans un laboratoire utilisant des radionucléides.....	90
Annexe 4 Exemple de fiche de suivi pour la contamination et la décontamination de la peau du rat lésée avec de l'américium 241 nitrate	91
Annexe 5 Exemple de fiche de suivi pour la contamination et la décontamination du rat blessé avec du plutonium 238 nitrate	92
Annexe 6 Tableau des résultats globaux pour la Contamination à l'Américium de la Peau (CAP).....	93
Annexe 7 Tableau des résultats globaux pour la Contamination au Plutonium de la Peau (CPP)	95
Annexe 8 Tableau des résultats globaux pour la décontamination de la blessure contaminée à l'américium (ABD).....	97
Annexe 9 Tableau des résultats globaux pour la décontamination de la blessure contaminée au plutonium (PBD)	98
Annexe 10 Résultats de l'expérimentation CPP 222 et analyse du biais	99

Liste des abréviations

ABD : Américium Blessure Décontamination

AFNOR : l'Association Française de NORmalisation

Am : Américium

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANOVA : ANalyse Of VAriance

ANSM : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APVRF : Appareil de Protection des Voies Respiratoires Filtrant

ASN : Autorité de Sûreté Nucléaire

Bq : Becquerel

CAP : Contamination Américium Peau

CEA : Commissariat à l'Énergie Atomique et aux énergies alternatives

CPP : Contamination Plutonium Peau

CTBRC : Centre de Traitement des Blessés Radio-Contaminés

DTPA : Acide Diéthylène Triamine Penta Acétique

EPPI : Eau Pour Préparation Injectable

Gy : Gray

IAEA : International Atomic Energy Agency

ICRP : International Commission on Radiological Protection

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

IV : IntraVeineuse

LRT : Laboratoire de Radio-Toxicologie

MOX : Mixed OXides

NRBC-e : Nucléaire, Radiologique, Biologique, Chimique et explosifs

NCRP : National Council on Radiation Protection and measurements

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

PBD : Plutonium Blessure Décontamination

PCA : Pharmacie Centrale des Armées

PMA : Poste Médical Avancé

Pu : Plutonium

SAME : Système Automatisé de Mesure d'Echantillons

SL : Scintillation Liquide

SPRA : Service de Protection Radiologique des Armées

WHO : World Health Organisation

Préambule

Les accidents nucléaires majeurs (Tchernobyl, Fukushima) ainsi que les incidents radiologiques en milieu professionnel mettent en évidence l'insuffisance des contre-mesures sanitaires pour le traitement des personnes potentiellement contaminées par des radionucléides. Les contaminations cutanées sont fréquentes dans ces situations. De plus, à la contamination de la peau saine s'ajoute parfois celle de plaies. Une contamination cutanée peut, dans certaines conditions et notamment en cas de lésions, entraîner un transfert du radionucléide au travers des différentes couches de la peau (épiderme, derme), faciliter la diffusion du radionucléide dans la circulation sanguine, et ainsi aboutir à une distribution du radionucléide dans l'organisme (exposition systémique).

Concernant la prise en charge médicale, les recommandations internationales et les guides d'intervention conseillent différents agents décontaminants généralement non spécifiques. L'évaluation de leur pouvoir décontaminant se limite souvent à une approche empirique. En France, la prise en charge des personnes contaminées par des radionucléides est décrite dans le guide national d'intervention médicale en cas d'événement nucléaire ou radiologique, coordonné par l'ASN. En cas d'exposition accidentelle à des radionucléides (avec ou sans plaies), la décontamination est la première mesure à apporter, après prise en compte des urgences chirurgicales, afin de limiter les dommages cutanés qui pourraient être induits par les rayonnements ionisants, diminuer la contamination interne, ainsi que la propagation de la contamination à d'autres personnes. Ceci souligne l'enjeu du développement de médicaments « décontaminants » efficaces et adaptés au traitement de travailleurs et de membres du public après un accident nucléaire ou radiologique.

Le but du projet est de développer une nouvelle forme galénique de Ca-DTPA : un gel stérile, pour application sur la peau (saine ou lésée) ou sur une plaie, efficace vis à vis d'une contamination par des actinides.

Ce travail est réalisé sous la codirection de la Pharmacie Centrale des Armées (PCA) et du Commissariat à l'Energie Atomique (CEA). Il consistera en une expérimentation sur deux modèles représentant une contamination par deux radionucléides de la famille des actinides, l'américium et le plutonium :

- Le modèle *ex vivo* de la peau lésée du rat
- Le modèle *in vivo* de la plaie du rat

Ces modèles permettront de réaliser une comparaison d'efficacité entre la forme hydrogel de Ca-DTPA à 25% et la forme injectable de référence. Le but étant de démontrer l'importance de la chélation au niveau local en améliorant la décontamination cutanée par l'utilisation d'un gel. La stérilité et la non toxicité de cet hydrogel permettra de prendre en charge les contaminations sur plaie ce que de nombreux décontaminants existants ne peuvent pas réaliser. Dans le cas où une efficacité de cette forme galénique serait démontrée, la PCA pourra alors soumettre une demande de variation de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du Ca-DTPA 25% sous la forme d'une extension d'AMM.

Nous exposerons dans ce cadre, un état des lieux sur l'origine de ces radionucléides, leurs utilisations et l'impact de la solution de Ca-DTPA en contre mesure d'une contamination avérée ou suspectée à ces actinides (i), les matériels et méthodes nécessaires à ces expérimentations (ii) les résultats (iii) et la discussion sur l'impact de ces observations (iv).

Introduction

Le 24 février 2022, les ukrainiens vivant aux abords de la zone d'exclusion de Tchernobyl ont été replongés 36 ans dans le passé : en 1986, à la suite d'un exercice déficient, le réacteur numéro quatre de la centrale nucléaire de Tchernobyl avait littéralement explosé, libérant dans le ciel et dans l'environnement de grandes quantités de particules et de gaz radioactifs. Sans le courage et la détermination des « liquidateurs » une deuxième explosion aurait pu totalement vitrifier l'Ukraine et les pays voisins (1).

Aussi improbable que cette déclaration de guerre, l'intense agitation militaire de ce 24 février 2022, a fait craindre la libération de particules radioactives enfouies dans le sol et donc une augmentation de radiations sur cette friche atomique. En effet, les soldats russes, ainsi que les ouvriers de la centrale ukrainienne qui ont été pris en otages, ont sans aucun doute inhalé une partie des particules soulevées. Les chercheurs de l'IRSN affirment que la terre de la zone d'exclusion de Tchernobyl peut contenir des radionucléides, notamment du césium 137, du strontium 90, plusieurs isotopes du plutonium, de l'uranium ainsi que de l'américium 241 (2).

Selon les chercheurs de Los Alamos (centre d'essai nucléaire), experts sur la toxicité du plutonium, l'inhalation de ces particules, même à des niveaux très faibles, pourrait provoquer une radiotoxicité systémique probabiliste entraînant une augmentation du risque de développer un cancer dans les années à venir (3). Le directeur de l'IAEA (International Atomic Energy Agency) avertissait alors les dirigeants russes de la répercussion qu'une attaque militaire sur ce site pourrait avoir que ce soit au niveau sanitaire mais aussi environnemental. Il était alors fondamental de permettre une rotation des personnels pris en otages depuis ce 24 février afin qu'ils puissent effectuer leur travail en toute sécurité, de les soutenir avec l'envoi d'équipements les protégeant d'une exposition aux poussières radioactives et d'ajouter des contre-mesures médicales pouvant être administrées en cas de blessures et/ou d'expositions sur cette zone contaminée (4).

Cet exemple du contexte géopolitique assez instable au niveau de l'Europe de l'Est en ajoutant le risque NRBC-e qui éprouve notre résilience nationale (5) ainsi que le vieillissement du parc nucléaire français démontrent l'importance des contre-mesures médicales que ce soit dans la prévention ou le traitement d'une réelle contamination.

Dans l'objectif d'améliorer la qualité de ces contre-mesures, la PCA met en œuvre une amélioration continue de ses formes galéniques et de ses molécules en se basant sur l'avancée des nouvelles formes disponibles dans la littérature et en étant en collaboration avec des instances de recherches civiles et militaires. Le Calcium de DTPA est déjà utilisé depuis de nombreuses années avec une AMM en France (6) :

- Depuis 2008 sous une forme liquide stérile sous ampoule pour une application par la voie IV et par la voie cutanée sur peau saine ou sur peau lésée.
- Depuis 2018 avec une extension d'AMM permettant de nébuliser la forme injectable afin de prendre en charge les contaminations pulmonaires par les radionucléides des éléments suivants : le plutonium, l'américium, le curium, le fer et le cobalt.

Face à une plaie contaminée ou suspectée de l'être, les recommandations actuelles préconisent de laver, grâce aux ampoules de la forme injectable, la plaie directement avec le Ca-DTPA afin de chélater au maximum les radionucléides présents en associant cette application aux autres méthodes de décontamination. Cette utilisation pose un problème de qualité galénique qui ne permet pas un bon contact entre la peau et le produit. L'intérêt de l'utilisation d'un hydrogel serait de favoriser cette chélation en augmentant le temps de contact entre la peau lésée et le Ca-DTPA et ainsi limiter le passage des radionucléides dans le compartiment systémique tout en favorisant leurs excréctions au niveau rénal. Enfin, d'un point de vue purement technique, l'hydrogel permettra de limiter et plus largement de contrôler les déchets contaminés et leurs filières d'élimination en préservant l'environnement. Il permettra aussi d'éviter l'utilisation des autres méthodes de décontamination dans une zone où l'eau peut facilement être contaminée (7).

Mais quels sont les risques d'une contamination par les radionucléides sur peau lésée et dans quelle mesure la forme gélifiée apporterait-elle plus d'efficacité que la forme liquide ? Quelles sont les solutions permettant d'éliminer ces risques de contamination ?

Afin de répondre au mieux à ces questions, la PCA a décidé de collaborer sous la forme d'un accord tripartite avec le laboratoire de radio-toxicologie du CEA qui est un site spécialisé dans le maniement des actinides, et le groupe ORANO, expert international sur le cycle du combustible nucléaire.

Nous présenterons dans un premier temps les actinides les plus couramment rencontrés dans le cadre d'expositions professionnelles ou militaires et les risques qu'ils

représentent pour notre santé. Par la suite, nous proposerons d'exposer les méthodes actuelles permettant d'éviter cette contamination avec la décontamination non spécifique et spécifique qui a pour objectif de réduire la dose de radionucléides au niveau local afin de limiter sa diffusion systémique. Nous appuierons principalement nos recherches sur le calcium de DTPA, de sa découverte à son utilisation dans le cadre de la décontamination. Nous nous appuierons pour cela sur plusieurs études déjà réalisées montrant l'efficacité du Ca-DTPA dans ses différentes indications thérapeutiques et ses différentes formes galéniques. Nous exposerons notre travail expérimental à travers deux modèles réalisés au sein du LRT du CEA qui traitent de l'efficacité du gel de Ca-DTPA comparée à l'utilisation de la forme injectable sur la peau lésée de rat (modèle *ex vivo*) et sur le rat blessé avec plaie (modèle *in vivo*). La peau lésée ou la plaie seront tout d'abord exposées à deux actinides qui sont l'américium et le plutonium et seront par la suite décontaminées à l'aide de différents procédés et traitements.

Enfin, les résultats de ces expérimentations seront analysés et, en fonction de la nature des paramètres d'efficacité pour ces deux formes galéniques, il sera alors débattu de la forme la plus efficace pour le traitement d'une plaie contaminée par des radionucléides. Ainsi, nous poserons la question de l'utilité d'une extension d'AMM et de la production de ce dit gel et nous conclurons par une ouverture sur l'amélioration d'autres contre-mesures médicales en France et dans le monde.

Les actinides

Selon la définition du Larousse, les actinides dont l'étymologie provient de l'actinium qui est le premier élément de la série sont les éléments chimiques du tableau périodique (figure 1) se situant entre l'actinium et le lawrencium, et possédant un numéro atomique entre 89 et 103 (8).

Tableau périodique des éléments chimiques

Groupe I A 18
 Période 1 2 3 4 5 6 7
 1 H He
 2 Li Be B C N O F Ne
 3 Na Mg Al Si P S Cl Ar
 4 K Ca Sc Ti V Cr Mn Fe Co Ni Cu Zn Ga Ge As Se Br Kr
 5 Rb Sr Y Zr Nb Mo Tc Ru Rh Pd Ag Cd In Sn Sb Te I Xe
 6 Cs Ba La Ce Pr Nd Pm Sm Eu Gd Tb Dy Ho Er Tm Yb Lu
 7 Fr Ra Ac Th Pa U Np Pu Am Cm Bk Cf Es Fm Md No Lr

Famille des actinides (éléments 89-103)

Métaux : Alcalins, Alcalino-terreux, Lanthanides, Actinides, Métaux de transition, Métaux pauvres, Métaux
 Non métaux : Autres non-métaux, Halogènes, Gaz nobles, Non classés
 Origine : primordial, Synthétique, Primordial et/ou d'autres éléments

Figure 1 La famille des actinides sur le tableau de Mendeleïev, d'après (9)

Tous les isotopes des actinides sont instables naturellement, mais aussi, bien évidemment, lorsqu'ils se trouvent bombardés par des faisceaux de particules. Mais avant de poursuivre sur les particularités de cette famille, rappelons quelques définitions essentielles.

Tout commence par les atomes (de l'ordre d'un angström) qui sont composés de trois types de particules :

- les protons chargés positivement
- les neutrons de charge neutre
- les électrons chargés négativement.

Les protons et les neutrons composent le noyau alors que les électrons gravitent autour. Les atomes peuvent être stables et lorsqu'ils sont instables, ils sont appelés radionucléides ou radio-isotopes et cherchent à se stabiliser par l'intermédiaire d'un rayonnement (qui est une émission d'énergie et/ou un faisceau de particules). Le nombre d'électrons ou de protons détermine les propriétés physiques et chimiques de l'atome : on appelle cela le numéro atomique (10).

Le numéro atomique déterminera la stabilité de l'atome. Afin de le schématiser, nous pouvons l'illustrer à travers la « vallée de la stabilité » en indiquant la position des isotopes d'actinides en fonction de leur numéro atomique (figure 2). Nous pouvons alors constater que les isotopes d'actinides sont principalement pourvoyeurs de rayonnements alpha.

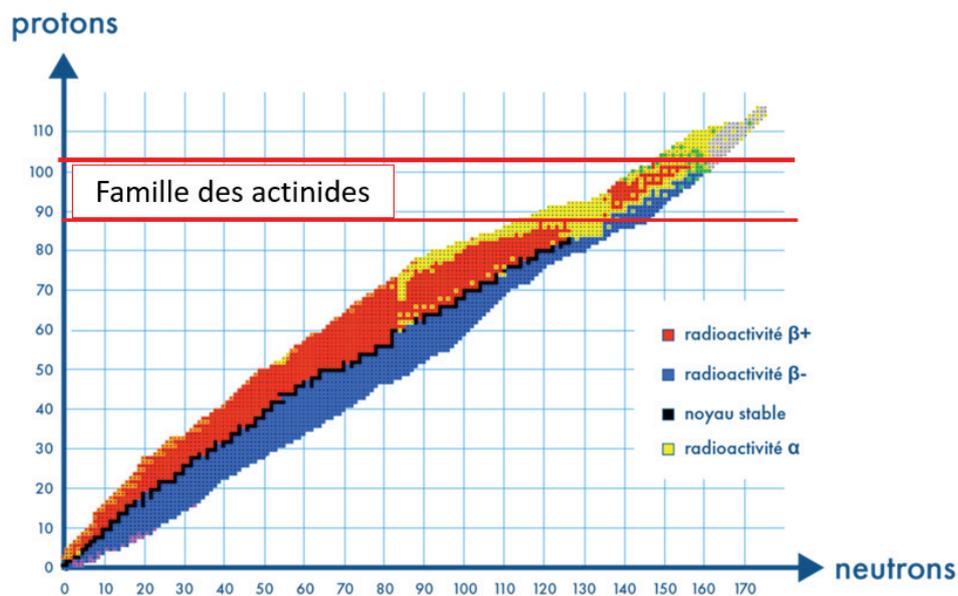


Figure 2 Représentation de la famille des actinides au sein de la « vallée de la stabilité », d'après (11)

Les rayonnements émis en dehors de cette vallée sont ionisants et peuvent provoquer des effets sur la matière vivante. Ces effets peuvent être déterministes (avec une altération des tissus à court terme due à l'effet de seuil) ou stochastiques (aléatoires, avec une augmentation du risque de cancer sur le long terme) sans notion de gravité dépendant du seuil (12).

Différents types de rayonnements peuvent être produits en fonction du nombre atomique de l'atome :

- Le rayonnement alpha (α) : il est émis par un atome radioactif de nature lourde (tel que les actinides). C'est un faisceau de noyaux d'hélium ${}^4_2\text{He}$ composé de deux protons et deux neutrons.
- Le rayonnement bêta (β) : il est émis par un atome radioactif. C'est un faisceau d'électrons en cas de rayonnement β^- et un faisceau de positon en cas de rayonnement β^+
- Le rayonnement gamma (γ) : à la suite d'une désintégration β les atomes peuvent émettre un rayonnement gamma afin de retrouver leur état fondamental. Ils émettent alors un rayonnement composé de photons d'énergies variables.
- Le rayonnement X : Le rayonnement X est formé de photons (particules composantes de la lumière).

En fonction de la nature du rayonnement, le pouvoir de pénétration n'est pas le même (figure 3), ainsi pour la plupart des actinides qui émettent un rayonnement alpha les noyaux d'hélium sont arrêtés facilement par une feuille de papier (13).

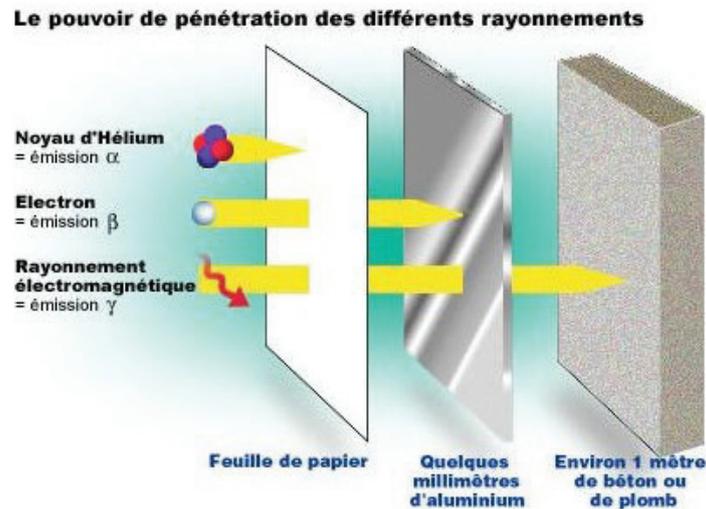


Figure 3 Le pouvoir de pénétration des différents rayonnements (13)

La peau est une barrière suffisante pour arrêter les rayonnements α contrairement aux rayonnements β et γ pouvant provoquer de graves brûlures radio induites en cas de forte exposition.

Les modes d'exposition aux rayonnements ionisants

Deux modes d'exposition aux rayonnements ionisants existent : l'irradiation et la contamination.

- L'irradiation s'effectue lorsque les matières radioactives irradient le corps à distance de celui-ci. Nous pouvons prendre comme exemple le corps d'un patient exposé aux rayons X.
- La contamination signifie qu'il y a eu un contact avec une ou plusieurs substances radioactives. On recense deux types de contaminations :
 - La contamination interne avec l'ingestion, l'inhalation et la blessure.
 - La contamination externe avec le contact cutané sur peau saine mais aussi avec les phanères ou les vêtements.

A la différence de l'irradiation, la contamination est transférable (*via* l'air inspiré, l'ingestion d'aliments contaminés...). Tant que la source de la radioactivité n'est pas éliminée, la contamination persiste (14).

Grandeurs et unités

Il existe dans ce domaine plusieurs grandeurs et unités qui définissent la radioactivité émise ou le rayonnement absorbé. Ainsi nous pouvons observer (15) :

- Le becquerel (Bq) : qui est l'unité d'activité radioactive émise en désintégration par seconde (1 Bq = 1 désintégration par seconde).
- Le gray (Gy) : qui est la dose (D) de rayonnement absorbée (1 Gy = 1 Joule par kilogramme de matière exposée)
- Le sievert (Sv) : avec la formule $H = D \times w$ (w qui est le facteur de pondération de rayonnement) ce qui permet de connaître la dose équivalente pour un organe ou un tissu.

L'échelle de dose équivalente (figure 4) permet de mieux cerner l'impact sanitaire que la dose (H) peut avoir de façon ponctuelle ou sur une année (16).

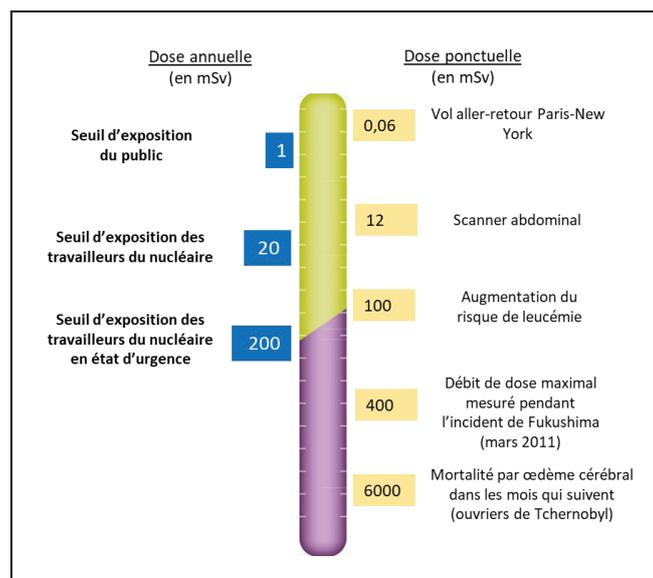


Figure 4 Infographie de l'échelle des doses efficaces annuelles et ponctuelles, d'après (16)

Les traitements actuels

De nombreux traitements existent en cas de contamination interne, avérée ou suspectée, à un ou plusieurs radionucléides (17). Sur les 7 radionucléides d'intérêts sélectionnés par l'ASN (18), c'est à dire : l'américium, le césium, le cobalt, l'iode, le plutonium, le tritium et l'uranium, il y en a 6 aujourd'hui qui bénéficient d'un traitement sous AMM ou ayant démontré son efficacité chez l'homme (tableau 1). L'uranium est le seul radionucléide ne possédant pas d'antidote avec ou sans AMM, l'intérêt porté à son égard

dans le guide de l'ASN dans l'optique de recherche d'un traitement efficace est mis en exergue.

Tableau 1 Antidotes des radionucléides d'intérêt selon les autorités compétentes (17,18)

Radionucléide	Traitement
Américium	Ca-DTPA (AMM)
Césium	Bleu de Prusse (AMM)
Cobalt	Ca-DTPA (AMM)
Iode	Iodure de potassium (AMM)
Plutonium	Ca-DTPA (AMM)
Tritium	Dilution isotopique efficace (fiche Piratome n°1)

La recherche d'un traitement efficace pour une contamination interne à l'uranium par l'intermédiaire d'une plaie reste donc une priorité pour combler cette lacune capacitaire afin d'avoir une AMM sur la prise en charge de tous les radionucléides d'intérêts. Certaines options sont déjà disponibles telle que la nano émulsion de calixarène, un dispositif médical qui permettrait de réduire le passage des radionucléides à plus de 90% (19,20). Cependant, ce dispositif médical ne peut être appliqué sur peau lésée ou sur plaie, notamment en raison de sa non stérilité.

1. Rappel historique et bibliographique

Afin d'exposer dans les meilleures conditions la nature expérimentale de ce travail, il apparaît nécessaire d'établir un état de l'art bibliographique et historique sur la nature des actinides et des traitements sélectionnés mais également sur les différents modèles d'études à notre disposition.

1.1. Les actinides d'intérêts pour l'AMM

Pour rappel, l'évaluation de l'efficacité du gel stérile de Ca-DTPA fabriqué par la PCA se fait dans le cadre d'un accord tripartite entre le CEA, la PCA ainsi que le groupe Orano. Le groupe Orano étant un opérateur international qui a pour but d'apporter son expertise aux industriels sur le cycle du combustible nucléaire dans le domaine de l'énergie et de la santé (21). Dans le cadre de ce contrat, il a été décidé d'évaluer l'efficacité de décontamination de ce gel après contamination par du Pu et de l'Am sous forme nitrate afin de réunir les preuves d'efficacité suffisantes pour obtenir l'extension d'AMM.

Le cobalt étant aussi un radionucléide d'intérêt, avec comme traitement sous AMM le Ca-DTPA, une étude d'efficacité sur ce radionucléide pourra être réalisée dans un second temps.

1.1.1. Américium

1.1.1.1. Origine

L'américium est un élément chimique de la famille des actinides qui a été nommé en référence au continent américain. Il a été découvert en 1944 au laboratoire métallurgique de l'université de Chicago après le bombardement de divers isotopes du plutonium à l'aide de neutrons de haute énergie (22).

Du fait de son instabilité, l'américium n'est pas présent dans la croûte terrestre. C'est un élément artificiel produit lors de réactions successives intervenant dans le cœur des réacteurs nucléaires. 18 isotopes ont été découverts suite à sa production, le plus connu d'entre eux étant l'américium 241 qui descend du ^{239}Pu et du ^{238}Pu dans le processus de fission nucléaire (figure 5).

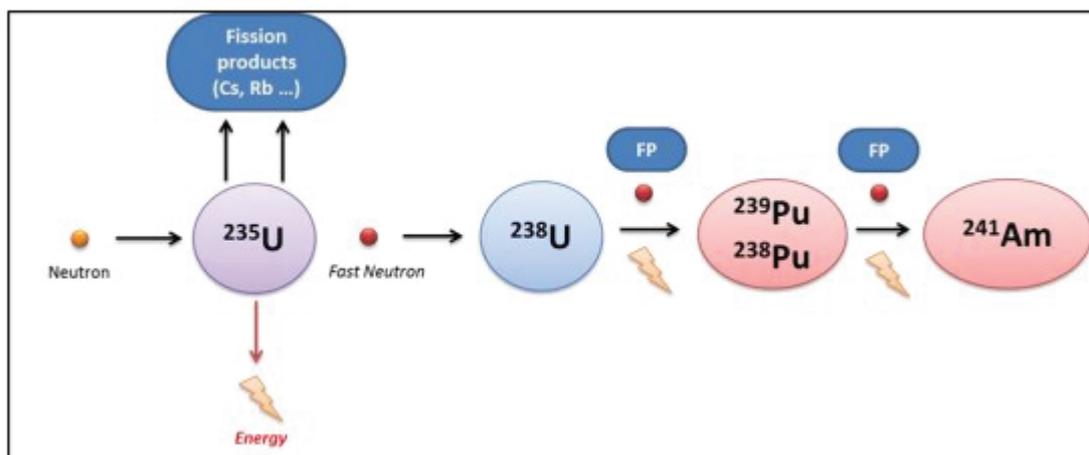


Figure 5 Schéma simplifié de la fission nucléaire de l'uranium générant des produits de fission : le plutonium et l'américium (23)

Sous l'influence des neutrons, les noyaux d'uranium se déséquilibrent et se transforment en deux noyaux légers mais instables, que l'on appelle les produits de fission. Les noyaux qui résultent de ces fissions sont presque toujours radioactifs. La fission émet de grandes quantités d'énergie et de neutrons. Ces neutrons libérés accélèrent le processus en induisant de nouveaux produits de fission dans la chaîne (23). Dans un réacteur nucléaire, la réaction est auto-entretenu mais doit être contrôlée. S'il y a trop de neutrons, la réaction peut être explosive. C'est ce qui se produit dans le cas d'une bombe atomique ou d'un accident industriel tel que celui de Tchernobyl.

1.1.1.2. Propriétés physico-chimiques et radiologiques

L'américium sous sa forme solide est un métal argenté qui est fortement électro-négatif. Il s'oxyde rapidement en présence d'oxygène. En phase liquide, il existe sous différentes phases d'oxydation mais l'état trivalent est le plus stable (Am^{3+}) en se liant avec différents ligands afin de former des complexes stables de type hydroxyde, carbonate, sulfate ou nitrate (24).

A partir d'un pH de 4, les composés de l'américium sont peu solubles et ont une forte tendance à l'hydrolyse, ce qui se rapproche du pH de la peau (4.5 à 5.5).

Les méthodes permettant de mesurer sa quantité au niveau environnemental sont la spectrophotométrie gamma, la scintillation liquide et, afin d'obtenir une précision d'environ 1 mBq, on peut utiliser la spectrométrie alpha après séparation radiochimique et électrodéposition (25).

1.1.1.3. Présence dans l'environnement et traitement actuel

L'américium étant un produit de fission, on le retrouve en particulier au niveau de l'environnement à la suite des retombées atmosphériques des essais nucléaires. Depuis l'explosion des premières bombes atomiques, 55×10^{14} Bq d' ^{241}Am auraient été déposés essentiellement au niveau de l'hémisphère nord. Les rejets d'une centrale nucléaire en ^{241}Am sont secondaires à un accident tel que celui de Tchernobyl avec une quantité déposée sur la zone d'exclusion qui serait de $5,9 \times 10^{13}$ Bq en 1997 ou lors du retraitement des combustibles irradiés. Les rejets de ^{241}Am dans le milieu marin étaient de $3,5 \times 10^9$ Bq en 1999 avec l'usine de retraitement de La Hague et de 5×10^{10} Bq en 1997 avec l'usine de Sellafield (25).

Auparavant, l' ^{241}Am était utilisé dans les détecteurs à incendie avant son interdiction en 2011 (26). Il n'a aujourd'hui plus aucune utilité hormis dans les expérimentations de la recherche fondamentale.

Pour le traitement d'une contamination à l' ^{241}Am , les recommandations gouvernementales actuelles préconisent l'utilisation de l'antidote chélateur de métaux (le Ca-DTPA) suite à une exposition interne aux radionucléides ou avec une plaie contaminée. La posologie recommandée chez l'adulte et chez l'adolescent est de 0,5 g par jour (soit $\frac{1}{2}$ ampoule) sans dépasser 1 g par jour (6).

1.1.2. Plutonium

1.1.2.1. Origine

Le plutonium qui est un élément chimique de symbole Pu et de numéro atomique 94 a été produit pour la première fois en 1940 à l'université de Californie en bombardant de l'uranium 238 par du deutérium. Il a été nommé ainsi en référence à Pluton qui vient à la suite d'Uranus (Uranium) et de Neptune (Neptunium) dans le système solaire ainsi que dans le tableau de Mendeleïev. Le plutonium est un matériel soigneusement réglementé par le gouvernement et contrôlé par l'AIEA et n'a pas d'utilisation commerciale, à l'exception de petites quantités utilisées dans les laboratoires de recherche (27).

Les 15 isotopes connus du plutonium sont tous radioactifs. Les principaux sont émetteurs alpha avec notamment le ^{239}Pu qui est le plus abondant. Le ^{241}Pu est cependant émetteur bêta. En conséquence, nous retiendrons les 4 isotopes les plus couramment utilisés et retrouvés au niveau industriel et environnemental : c'est-à-dire le Plutonium 238, 239, 240 et 241. Ces isotopes sont quasiment tous produits par l'homme. On peut noter que des traces de ^{239}Pu à l'état naturel ont été retrouvées au niveau des minerais d'Uranium.

Le ^{238}Pu et ^{239}Pu sont retrouvés dans le schéma simplifié de la fission nucléaire (figure 5). Ils sont alors extraits par des procédés chimiques afin de les utiliser dans leurs usages courants tels que le retraitement, le domaine spatial ou encore l'énergie nucléaire (28).

Le ^{240}Pu et ^{241}Pu , sont principalement présents à la suite d'accidents de nature nucléaire ou d'usages militaires. Ce sont des radionucléides extrêmement radiotoxiques, le travailleur manipulant ces radionucléides sur un site industriel bénéficiera d'un suivi très rapproché que ce soit par des dosimètres pour le risque d'irradiation mais aussi par le biais d'examens médicaux avec les suivis radiotoxicologiques des excréta (urines et fèces) pour le risque de contamination interne (29).

1.1.2.2. Propriétés physico-chimiques et radiologiques

Sous sa forme solide, le plutonium est un métal argenté qui au contact de l'air s'oxyde. Dans sa forme en solution, il peut se retrouver sous plusieurs états oxydatifs : le Pu^{4+} étant le plus stable en solution et le plus présent dans l'organisme en cas de contamination.

L'hydrolyse du Pu^{4+} est fortement similaire à l' Am^{3+} . C'est-à-dire qu'à partir d'un $\text{pH} \geq 4$, les composés du plutonium sont peu solubles et ont une forte tendance à l'hydrolyse, ce qui correspond au pH de la peau (4.5 à 5.5) (23).

Enfin le Pu sous forme oxydée peut se lier avec différents ligands pour obtenir un composé stable tel que : les carbures (PuC et Pu_2C_3), les hydroxydes (PuOH), les oxydes (PuO_2), les chlorures (PuCl_3), les oxalates ($\text{Pu}(\text{C}_2\text{O}_4)_2$), les nitrates (PuNO_3)₄ ou encore dans le combustible nucléaire sous forme d'oxyde mixte (MOX). On peut obtenir des formes physico-chimiques très variées selon les procédés utilisés et les différentes installations concernées de production, conditionnement, utilisation, recyclage ou stockage. Par exemple, le nitrate de plutonium en solution aqueuse est largement présent dans la fabrication et le retraitement du combustible nucléaire et peut être une source de contamination importante chez l'opérateur (27).

1.1.2.3. Usage courant et traitement actuel

Le plutonium 239 qui a une demi-vie de 24 000 ans est dans un premier temps utilisé comme combustible pour alimenter les réacteurs nucléaires. Il entre dans la composition du combustible MOX qui est un mélange d'oxyde d'uranium et de plutonium. En combinant le ^{239}Pu produit par les réacteurs nucléaires avec de l'uranium appauvri, le MOX permet de

créer un assemblage de combustibles neufs à partir de 8 assemblages de combustibles usés. Sa fabrication a permis de diviser par 5 la quantité de déchets générés par l'industrie nucléaire. Depuis 1972, les assemblages de MOX ont été utilisés par 44 réacteurs nucléaires à travers le monde, principalement en France (30).

Le plutonium 238 a une application dans le domaine de l'aérospatiale. Il est utilisé pour alimenter en énergie des sondes spatiales envoyées dans l'espace, au-delà de notre système solaire. On peut noter sa demi-vie de 87 ans qui représente bien le caractère stable de cet isotope.

Le plutonium 240 et 241, sont des isotopes extrêmement radioactifs avec pour le ^{240}Pu une activité spécifique 4 fois plus importante que le ^{239}Pu et une demi-vie de 6 500 ans. Le ^{241}Pu est un isotope très instable avec la formation d' ^{241}Am lors de sa désintégration.

Le plutonium est donc retrouvé dans les usines de retraitement, les usines de fabrication, dans les réacteurs, dans le domaine spatial ainsi que dans les armes nucléaires. On peut également le retrouver au niveau environnemental avec les essais nucléaires qui ont dispersé l'équivalent de 10 000 TBq de produits radioactifs à l'échelle de la planète en rajoutant la production d'armes nucléaires et les usines de retraitements avant les années 70 (de l'ordre de 1 000 TBq). Enfin, la troisième source résulte des accidents de centrales nucléaires tels que l'accident de Tchernobyl ayant disséminé 100 TBq de produits radioactifs aux alentours de la centrale (28).

Pour les recommandations actuelles de traitement face à une contamination suspectée ou avérée au plutonium, la fiche Piratome de l'ANSM et les recommandations de l'ASN préconisent exactement le même protocole de décontamination que ce soit face au plutonium ou à l'américium (6).

1.2. Modèle d'étude de la contamination par des actinides sur la peau

À la suite des différents accidents nucléaires industriels, de nombreuses études se sont intéressées aux impacts d'une contamination par les actinides sur la peau. Pour des raisons éthiques, les seules données disponibles d'une contamination cutanée chez l'homme résultent des différents accidents industriels ou d'essais nucléaires. Cependant, on peut retrouver d'anciennes études de 1945 sur l'homme, menées sur le site de Los Alamos avant et après le projet Manhattan (24).

Au niveau de ces études, nous retrouvons principalement l'utilisation de modèles *ex vivo*, au moyen d'explants cutanés d'origine animale ou humaine. Nous pouvons également retrouver des études *in vitro* utilisant de la poudre de couche cornée et enfin, dans l'objectif de se rapprocher au maximum de la réalité, des modèles *in vivo* avec le chien ou le rat (24).

De nos jours, les expérimentations animales se heurtent à de nombreuses considérations éthiques. Il est probable que, dans le futur, la règle des 3R (Remplacer, Réduire et Raffiner) soit acquise et que le modèle *in vivo* soit remplacé par l'*in vitro* voire le *in silico* dans l'objectif de lutter contre la souffrance animale (31).

1.2.1. La contamination cutanée par les actinides : modèles expérimentaux

Dans le cadre de ce travail, nous avons sélectionné différentes études publiées sur Pubmed, embase ou encore des travaux de méta analyse effectués par l'ICRP afin de synthétiser les différentes méthodes de contamination cutanée que ce soit sur peau saine ou sur peau lésée par les contaminants que nous utiliserons dans nos expérimentations.

Nous avons séparé deux types de modèles : *ex vivo* et *in vivo*.

1.2.1.1. Modèle *ex vivo*

Les modèles *ex vivo* sont nombreux et de multiples combinaisons de contaminations avec des actinides existent. Ces différentes variables sont résumées dans le tableau 2 avec des associations possibles telles que « l'étude de la contamination de la peau de rat scarifié avec différents isotopes du plutonium sous forme citrate et nitrate ».

Tableau 2 Résumé des différentes variables retrouvées dans les études de modèles *ex vivo* avec l'Am et le Pu.
TBP (Tributyl Phosphate) DMSO (Diméthyle Sulfoxyde)

Les isotopes	^{241}Am , ^{240}Am , ^{238}Pu , ^{239}Pu , ^{240}Pu et le ^{241}Pu
Les formes physico-chimique	Nitrate, citrate, chlorydrique, TBP, Dioxyde, MOX, DMSO
Le type de peau	Humaine, rat, oreille de porc
La caractéristique de la peau	Saine, lésée par scarification, lésée par brûlure chimique, lésée par brûlure thermique et lésée par épilation

Les formes physico-chimiques utilisées peuvent être « simples » (nitrate et citrate) ou « complexes » (TBP, DMSO). Il n'existe pas de modèle biocinétique général et la plupart

des actinides utilisés dans ces modèles sont sous forme « simplifiée » avec peu, voire aucun complexe, ce qui permet de faciliter les expérimentations, de favoriser la liaison radionucléide-ligand biologique et de limiter les biais sur la contamination de la peau (24). Cependant, certaines études s'intéressent aux formes plus complexes (32) permettant d'expérimenter les différents scénarios d'exposition aux radionucléides.

Parmi les méthodes les plus couramment rencontrées depuis les années 2000, nous pouvons retrouver le modèle *ex vivo* avec des explants de peau d'animaux et d'hommes (oreille de porc, peau de rat ou humaine) en cellule de diffusion grâce à la cellule de Franz. Son utilisation a été validée en radiotoxicologie et dans le milieu pharmaceutique. Cette méthode reste couramment utilisée pour évaluer la diffusion de médicament à travers la peau (33). Elle permet de mesurer la vitesse de passage à travers les différentes couches de la barrière cutanée des molécules, tels que les radionucléides dans l'objectif de représenter dans les meilleures conditions les aspects biologiques de la peau (figure 6).

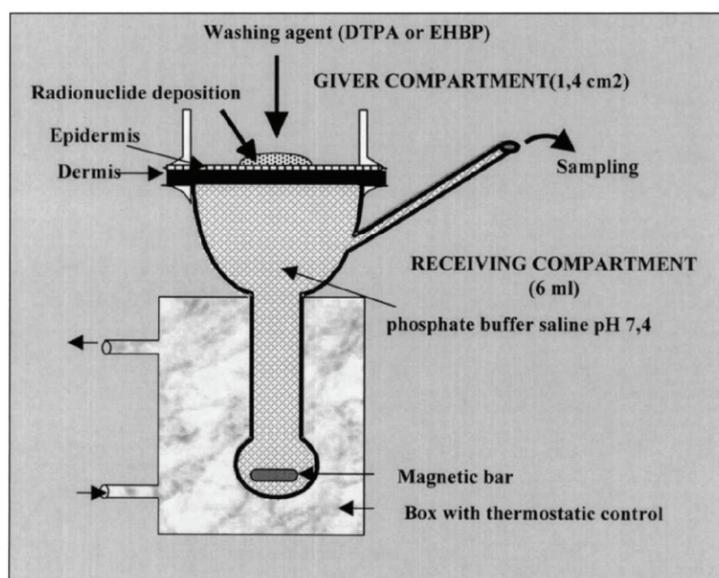


Figure 6 La cellule de Franz (34)

Les points d'intérêts de cette méthode sont multiples, tels que la détection des émissions β qui est plus performante, ou encore les conditions expérimentales qui peuvent être modifiées plus facilement (temps de contamination, l'échelle du pH, les produits chimiques...). Enfin, cette méthode permet une évaluation dosimétrique de la peau à travers les différents états d'oxydation du plutonium. La plupart des études exploitent les lignes directrices de l'OCDE dans les bonnes pratiques d'utilisation de cette cellule de diffusion à l'aide d'oreilles de porc ou de peau humaine (35,36). Cependant, cette méthode a permis de confirmer que le passage des actinides à travers la peau saine est très faible, de l'ordre de

0.2% pour l' ^{241}Am sur une contamination de 4 heures (23). Ainsi, l'interprétation de l'efficacité d'une décontamination qu'elle soit spécifique ou non spécifique avec les actinides en utilisant cette méthode n'est pas nécessaire.

De plus, bien que ce modèle soit accepté par l'OCDE pour les études de perméabilité cutanée, il requiert un personnel qualifié, un équipement de laboratoire coûteux nécessitant une décontamination rigoureuse après chaque expérience, ainsi que l'acquisition d'oreilles de porc ou de peau humaine. Ce système est laborieux, notamment lorsque plusieurs produits de décontamination différents sont comparés. C'est à partir de ce constat que le CEA a décidé de mettre au point une méthode simple et rapide pour l'évaluation des produits de décontamination permettant de gagner en temps et en efficacité tout en conservant des données fiables et utilisables afin d'évaluer l'efficacité d'un produit de décontamination (37). L'avantage de ce système est qu'il permet de réaliser des tests multiples sur un échantillon de peau du même animal avec la même préparation de contaminant (38). Cette méthode contrairement à la cellule de diffusion de Franz ne permet pas de mesurer le transfert à travers la peau.

En conclusion, cette méthode utilisant de la peau de rat *ex vivo* (figure 7) permet un « criblage optimisé » pour évaluer l'efficacité de la décontamination de plusieurs produits sur la peau contaminée par les actinides.

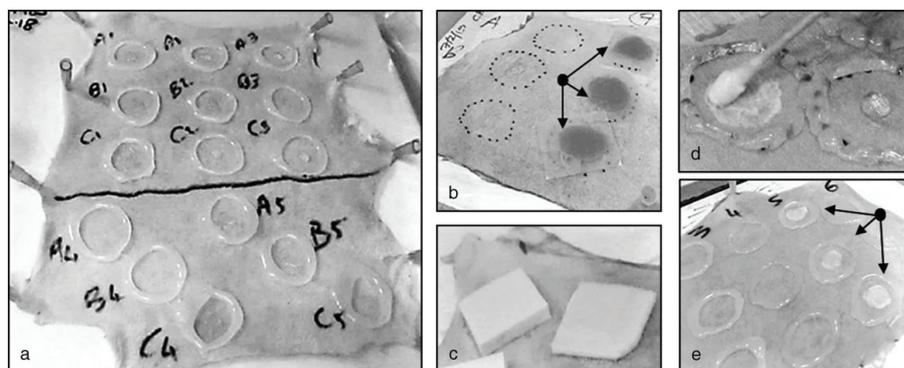


Figure 7 Dispositif expérimental mis en place pour mesurer les effets de différents décontaminants afin d'éliminer les actinides de la peau du rat (37)

1.2.1.2. Modèle *in vivo*

Plusieurs modèles d'études de contamination aux actinides ont utilisé des animaux afin d'évaluer la contamination au niveau systémique des radionucléides. Effectivement, aucune méthode *in vitro* ou *ex vivo* ne peut représenter cette contamination et il ne serait pas éthique d'exposer un homme dans le cadre d'une expérimentation à une contamination interne ou externe à des radionucléides quelle que soit sa nature.

A partir de ce constat, des études sur le rat, le chien ou sur les primates ont été menées à travers le monde afin de comprendre le mécanisme de fixation préférentielle des radionucléides à certains organes et tissus mais aussi dans l'optique de tester de nouveaux antidotes à ces contaminations.

De nombreuses études sur le chien (24,39) ont montré un modèle plus réaliste que celui de la souris principalement au niveau de la filtration glomérulaire qui se rapproche de celle d'un homme ou encore du réglage de la clairance hépatique. Ces études réalisées sur le chien montrent dans un premier temps que le foie et le squelette sont les principaux organes de déposition des actinides avec un rapport inversé entre les deux sur le fait que le plutonium se fixe davantage au squelette et l'américium sur le foie. Cette fixation est fonction du temps avec une durée de contamination de 24 heures dans cette étude. Nos résultats sur 2 heures de contamination permettront de comparer ce rapport entre le rat et le chien.

La plupart des études menées sur le rat permettent de réaliser des expériences plus économiques et plus simples en comparaison à l'utilisation de primates non humain (PNH) ou de chiens. Ces études restent robustes et permettent d'avoir une bonne approche sur la fixation des radionucléides aux organes du rat. D'un point de vue bibliographique, de nombreuses études ont étudié les effets d'une contamination aux actinides sur le modèle du rat (40) ou de la décorporation des actinides après utilisation du Ca-DTPA (41) mais très peu se sont intéressées à l'utilisation de décontaminant au niveau local dans ce modèle. L'objectif de nos travaux est d'utiliser un modèle robuste de contamination d'un rat par le biais d'une blessure (42) et d'y apporter nos différents produits de décontamination afin d'évaluer leur efficacité sur un modèle *in vivo*.

1.2.2. Exemples de cas concrets de contamination cutanée par les actinides

Dans la littérature, nous pouvons retrouver plusieurs exemples de contaminations avérées ou suspectées à l'américium et au plutonium. Ces événements ont le plus souvent eu lieu au sein des industries nucléaires à travers le monde. Le plus courant reste la contamination après blessure à son poste de travail.

Par exemple, nous pouvons citer la première exposition documentée à l'américium qui a eu lieu en 1976 aux Etats-Unis dans les installations nucléaires d'Hanford (43). L'explosion d'une colonne échangeuse d'ions qui contenait environ 100g d'²⁴¹Am a contaminé par voie pulmonaire et cutanée un opérateur. Les lésions provoquées par

l'explosion ont permis à l'²⁴¹Am de diffuser au niveau systémique. L'utilisation du Ca-DTPA par voie IV et la décontamination au savon et à l'eau ont permis d'éviter la fixation de l'²⁴¹Am au niveau des organes.

Deux autres exemples de contamination par voie cutanée et pulmonaire ont pu être répertoriés en 1991 et en 2006 (44,45). Les deux concernaient une plaie au niveau des doigts avec une exposition à l'²⁴¹Am ou aux isotopes du plutonium suite à la manipulation d'opérateurs. Un traitement par Ca-DTPA que ce soit par nébulisation ou injection IV s'est avéré assez efficace. La mauvaise décontamination au niveau locale a cependant nécessité une excision des tissus entourant la blessure.

Enfin, nous pouvons citer un incident s'étant produit en France à l'usine Melox de Marcoule en février 2010 (46). La particularité de cet événement, c'est qu'il a nécessité l'hospitalisation d'un technicien au niveau de l'îlot Percy avec au final la réalisation d'une importante chirurgie afin d'enlever la partie contaminée au niveau de la plaie. Effectivement, lors de la maintenance d'une boîte à gant contaminée par des actinides (plutonium, américium), le technicien prestataire a été victime d'une forte compression de l'avant-bras avec présence d'un « tatouage au plutonium » qui a nécessité une prise en charge par la médecine du travail. Malgré deux décontaminations (externe et interne) au calcium de DTPA 25% sous forme injectable, une forte activité était encore présente au niveau local ce qui a nécessité l'envoi du technicien au niveau du CTBRC (Centre de Traitement des Blessés Radio-Contaminés) de l'îlot Percy. Sur place, malgré une deuxième décontamination locale avec 20 ampoules de Ca-DTPA, la contamination s'était fixée au niveau de la plaie. Cela a nécessité de réaliser une exérèse de la plaie avec aponévrotomie (figure 8). Une autogreffe a été réalisée par la suite. Cependant l'utilisation de la chirurgie devrait être évitée dans la plupart des expositions aux actinides.

Devant ce risque de contamination assez courant dans les industries de l'énergie nucléaire et pour pallier aux autres types d'expositions comme le risque d'attaque à la « bombe sale » pouvant provoquer de nombreux blessés radio-contaminés, le Ca-DTPA sous forme de gel stérile, en cas de décontamination rapide, devrait permettre d'éviter dans de nombreuses situations la fixation de ces radionucléides au niveau local.

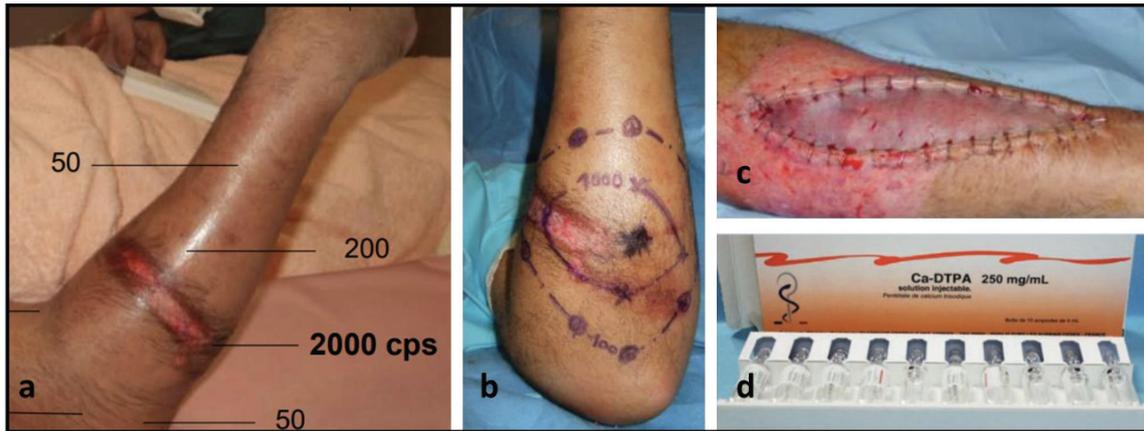


Figure 8 Exemple de la décontamination d'une plaie avec "tatouage au plutonium" par action chirurgicale au niveau de l'Îlot Percy. (a) Etat de l'activité de la plaie après la seconde décontamination. (b-c) Exérèse de la peau et aponévrotomie avec autogreffe (d) Ca-DTPA 25% utilisé lors de la décontamination externe et interne, d'après (46)

1.3. La décontamination cutanée radiologique sur peau lésée

De nombreuses organisations internationales et gouvernementales mettent en œuvre des plans d'actions avec des modes opératoires précis pour les personnels soignants civils ou militaires sur la prise en charge de personnes contaminées ou suspectées de l'être avec des radionucléides. Ces plans divergent en fonction de la provenance de ces organisations et aucun réel consensus n'a été trouvé sur la méthode optimale de décontamination d'une personne exposée. En effet, le service médical d'une industrie nucléaire n'aura pas les mêmes besoins et la même procédure qu'un pompier ou qu'un militaire sur les lieux d'un accident de masse. Nous vous proposons à l'aide d'articles scientifiques focalisés uniquement sur les actinides (Am, Pu) de comparer ces différents plans et de sélectionner celui qui sera utilisé sur notre territoire dans le cas d'un accident nucléaire ou d'une exposition professionnelle.

1.3.1. Généralités

Pourquoi est-il nécessaire de décontaminer les personnes exposées aux radionucléides ? Quels impacts les radionucléides ont-ils sur notre santé ? Comme mentionné précédemment, les radionucléides qui pénètrent dans notre organisme se fixent à des organes clés provoquant, par leurs rayonnements ionisants, une perturbation des éléments cellulaires de ces organes (47). De ce fait, sans aucune décontamination, le radionucléide peut impacter le fonctionnement de notre organisme en provoquant des cancers sur le long terme (effet stochastique), voire dans le cas de fortes expositions, des destructions et une nécrose tissulaire (effet déterministe). La contamination cutanée locale

des radionucléides et la décontamination précoce de cette zone ne doivent pas être sous-estimées car les actinides se fixent principalement aux composants de la peau (kératine, collagène, élastine...) et ne diffusent que très peu de manière systémique. L'objectif est donc de limiter au maximum cette fixation locale car elle peut nécessiter une intervention chirurgicale pour exciser les parties contaminées (48).

Pour les personnes qui travaillent avec des radiations ionisantes, la limite d'exposition aux rayonnements est de 20 mSv par an sur une période consécutive de 12 mois (49). Le calcul de cette dose à partir d'un examen indirect de radiotoxicologie est extrêmement complexe et prend en compte de nombreuses variables tels que la nature physico chimique du radionucléide (soluble, insoluble...), les antécédents médicaux de la personne exposée (insuffisance rénale, poids, taille...) ainsi que les incertitudes de la méthode de détection (50–52). Toutes ces variables rendent le résultat très complexe à déterminer pour la médecine du travail et peut de ce fait occasionner un stress pour la personne contaminée qui est non négligeable (53).

Afin de limiter la diffusion de ces radionucléides et de limiter la dose incorporée, la décontamination est le premier palier à franchir pour des personnes exposées ou supposées exposées à des radionucléides. Pour trouver un consensus dans cette décontamination, on se base sur des retours d'expérience lors des accidents nucléaires ou à la suite d'une exposition professionnelle. Les modèles animaux tels que le rat avec ses différences de structure et de physiologie avec l'homme demeurent des alternatives d'intérêt.

Il y a deux types de décontamination : **non spécifique et spécifique**.

La décontamination **non spécifique** est l'action permettant d'empêcher la persistance d'un dépôt d'agents chimiques, biologiques et radiologiques sur la surface corporelle et d'éviter son transfert en dehors de la zone initiale de dispersion (AFNOR 2016).

Seule une personne présentant une contamination externe par un produit persistant est susceptible d'être elle-même contaminante pour son entourage et nécessite par la même une décontamination. La décontamination d'une victime doit donc répondre à deux objectifs :

- Réduire, ou a minima stabiliser, son intoxication afin d'en limiter les symptômes ;
- Eviter le transfert de contamination de victimes à victimes ou de victimes à intervenants.

Cette décontamination non spécifique peut se visualiser à plusieurs échelles et peut être placée sous la responsabilité de divers intervenants (tableau 3) (54).

Tableau 3 Les autorités compétentes en cas d'évènement de nature nucléaire

Le type d'évènement	Autorités compétentes	Textes d'application
Action terroriste	Préfet représentant de l'État dans le département	Circulaire 800/SGDSN/PSE/PPS du 18 février 2011
Exposition professionnelle en industrie civile	ASN	Article R4451-1 à R4457-14 du code du travail
Exposition professionnelle en milieu militaire	SPRA	Code du travail

Par exemple, en cas d'action terroriste de nature nucléaire ou radiologique, la circulaire 800/SGDSN/PSE/PPS relative à la doctrine nationale d'emploi des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières radioactives est le texte d'emploi adéquat avec comme autorité le préfet. Il pourra alors décider de mettre en place le PMA (poste médical avancé) avec présence ou non d'une tente de décontamination (figure 9).

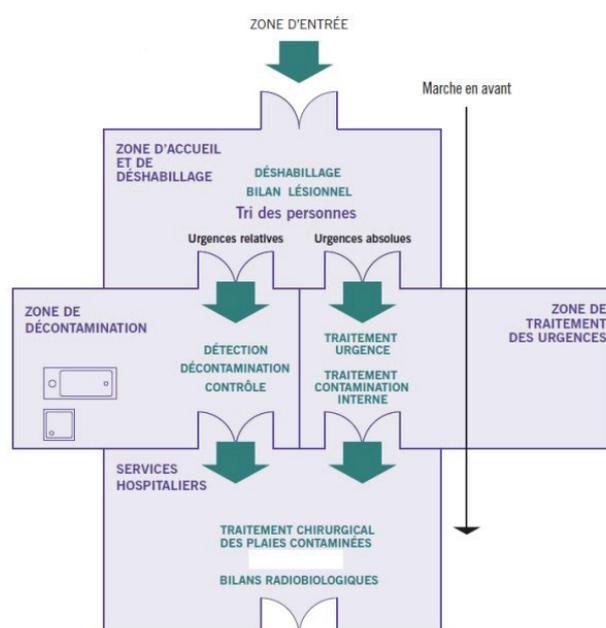


Figure 9 Schéma illustrant la décontamination primaire en fonction des urgences avant l'hospitalisation (55)

Quel que soit l'endroit et le contexte, le premier geste à adopter dans le cas d'une contamination radioactive est d'enlever ses vêtements et de se rincer à l'eau tiède et au savon (si accessible). Une revue permettant de résumer les études expérimentales sur l'utilisation de l'eau seule ou de l'eau avec du savon a permis d'établir les recommandations actuelles. Effectivement, parmi les 7 études incluses nous pouvons observer une efficacité de

décontamination au savon et à l'eau sur peau saine proche des 100% (56). Pour le lavage au savon, une application d'eau tiède est préférable. L'eau froide aura tendance à resserrer les pores et piéger le contaminant. L'eau chaude va localement accélérer le flux sanguin et donc favoriser une absorption locale (57,58). En cas d'incident impliquant une ou plusieurs personnes dans le cas de l'industrie du nucléaire, le service médical prendra en charge les patients avec application des procédures de décontamination spécifique recommandées par le guide de l'ASN (18).

Il est toutefois important de noter que l'urgence médicale primera toujours sur les actions de décontamination.

1.3.2. La décontamination spécifique en cas de plaie cutanée

Dans la plupart des situations de contamination interne, la connaissance des contaminants incriminés et de leurs caractéristiques physico-chimiques est indisponible. De ce fait, il est nécessaire d'évoquer la situation la plus défavorable impliquant un agent très soluble qui diffuserait rapidement au niveau systémique. Les mesures radio toxicologiques indirectes sur les excréta (urines et fèces) prenant plusieurs jours, le traitement doit être initié sans délai afin de garantir à la personne exposée les meilleurs soins. Suite à une décontamination non spécifique, l'arsenal thérapeutique doit permettre d'agir sur le contaminant à 3 niveaux (figure 10) (47):

- En limitant l'absorption
- Sur la translocation (du sang vers les organes de rétention)
- Sur la chélation en favorisant l'élimination par l'augmentation de l'excrétion

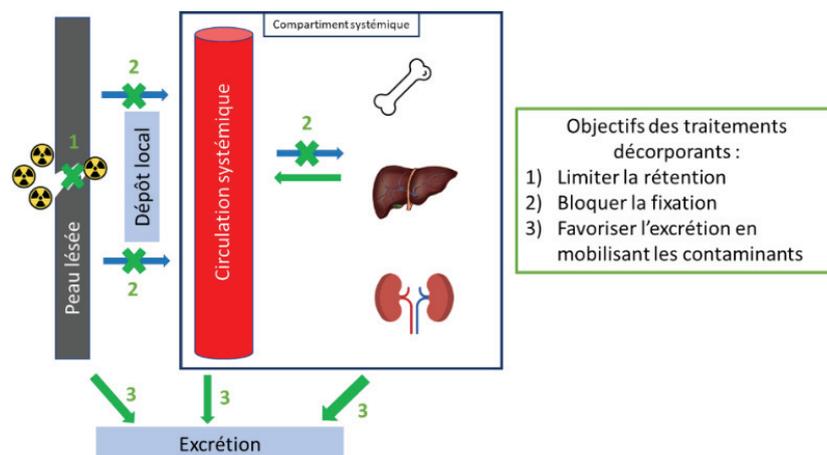


Figure 10 Mécanisme d'action des agents décorporants et décontaminants, d'après (47)

Les agents dit « chélatants », du grec « khêlê » qui signifie « pince », restent la voie la plus prometteuse de décorporation et de décontamination après une contamination interne par des radionucléides (59). En parallèle de leur efficacité, ces agents sont beaucoup plus onéreux et moins disponibles que les savons de décontamination non spécifiques. De ce fait, de nombreuses études militaires et civiles s'intéressent à la nécessité de « trier » les patients en cas d'attentat avec de nombreuses victimes en utilisant des dispositifs toujours plus avancés (intelligence artificielle, dosimétrie physique, biologique...). Ces dispositifs ont pour objectif de limiter les risques d'une rupture de stock et de maximiser les chances de survie de tous les exposés (60,61).

Dans le cas d'une exposition aux actinides, le guide du CEA de 2008 (18) indique que le Ca-DTPA 25% sous forme injectable sur peau lésée reste le meilleur agent en cas de décontamination spécifique (tableau 4). Cependant, les avis divergent sur les recommandations nationales et internationales des protocoles de décontamination cutanée des radioéléments (23).

Tableau 4 Recommandations de décontamination suite à une exposition cutanée par des radionucléides, d'après (23)

Guides de recommandations	Peau lésée ou blessure	Remarques
NCRP 65 (1980) Prise en charge des personnes accidentellement contaminées par des radionucléides	Blessure : eau/sérum physiologique Abrasion : Détergent + anesthésiant local (lidocaïne 4%)	Non spécifique
WHO/IAEA (2002) Préparation et réponse médicale	Eau tiède + savon (+/- détergent légèrement acide)	Un peu plus ciblé pour certains éléments
ASN (2008) Guide national d'intervention médicale en cas d'évènement nucléaire ou radiologique	Ca-DTPA (25%)	Plus axé sur la décorporation
SCK-CEN, NRPA, HPA, WHO, STUK, EnviroS et CLOR (2009)	Sérum physiologique + Ca-DTPA	Très complet avec traitement spécifique par radioéléments

La parution d'une mise à jour du guide de l'ASN de 2008 (18) prévue prochainement permettra d'harmoniser cette prise en charge avec l'avancée des nouveaux traitements.

1.3.3. Le gel de Ca de DTPA : l'actualité d'un traitement décontaminant efficace

Le Ca-DTPA ou pentétate de calcium trisodique est utilisé sous AMM en France avec le nom commercial de Ca-DTPA® 250mg/ml. Ce médicament agit par chélation, c'est-à-dire qu'il forme des complexes stables avec des ions métalliques (figure 11) par échange avec les ions calcium, formant ainsi des complexes plus stables. Les chélates ainsi formés sont éliminés par filtration glomérulaire dans les urines (59).

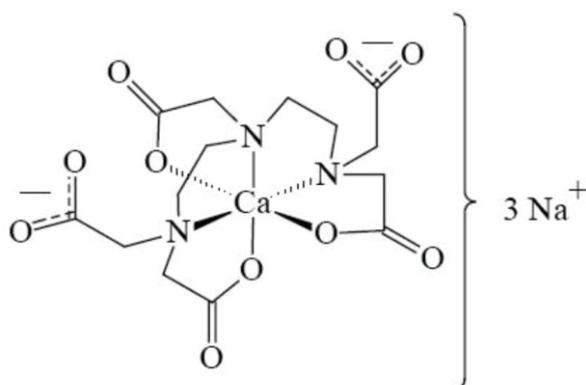


Figure 11 Molécule de Ca-DTPA (62)

Exploitée depuis plus de 50 ans, la forme injectable est utilisée dans le traitement des contaminations internes aux actinides, principalement le plutonium, l'américium et le cobalt. Le Ca-DTPA est fabriqué en France par la PCA qui a déposé auprès de l'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) un dossier de demande d'AMM. Cette AMM a été accordée le 12 février 2008 (6). À la suite de l'utilisation de cette forme injectable, dans l'objectif de prendre en charge les contaminations par voie respiratoire, la PCA a décidé de rajouter une extension d'AMM en 2018 avec la nébulisation de la forme injectable. Dans le même objectif d'étendre cette gamme à toutes les formes de contamination et à la suite du retour d'expérience de l'accident de Fukushima et de l'analyse des incidents sur site nucléaire, le développement d'une forme gel stérile semble être très prometteuse face à un manque de moyen pour une décontamination externe avec de l'eau non contaminée. De plus, la décision de développer une forme stérile du gel est de la plus haute importance puisque cette stérilité permettra l'utilisation du gel sur peau lésée et sur plaie. A l'heure actuelle, seule la solution injectable de DTPA peut être utilisée.

En comparant les différentes formes galéniques existantes par voie cutanée (pommade, crème, gel, solution, poudre...), la PCA s'est principalement intéressée à la forme gel.

Effectivement, le gel est une forme galénique utilisant des agents gélifiants permettant un contact prolongé entre le principe actif et la surface qu'il couvre. En fonction de la nature physico-chimique de ces agents gélifiants on peut retrouver des oléogels et des hydrogels. L'utilisation d'un hydrogel stérile est plus prometteur dans notre situation car le principe actif pourra plus facilement diffusé dans le plaie de manière locale et systémique. Ainsi, la PCA a débuté dès 2016 les études de formulation galénique et de stabilité de ce dit gel. La confirmation de la preuve de concept d'efficacité a été obtenue en 2019 et a conduit au lancement des premiers lots en 2021. C'est dans le cadre de la poursuite des études de développement préclinique que la recherche de l'efficacité de ce gel de Ca-DTPA a été posée. L'extension d'AMM devant être complète pour 2024 avec une nouvelle ligne de production qui devrait être disponible à cette date (7).

2. Matériels et méthodes

2.1. Préparation du plan de travail en appliquant les règles de radioprotection

Contrairement aux risques chimiques et biologiques qui sont indétectables par des méthodes directes, les rayonnements des radionucléides sont directement mesurables par des techniques de comptage externe permettant lors des manipulations de connaître l'exposition des travailleurs. De ce fait, lors de la manipulation des radionucléides, de nombreuses règles de radioprotection s'appliquent (annexe 3).

2.1.1. L'Équipement de Protection Individuelle (EPI)

Au sein du LRT, différentes zones délimitées existent en fonction de la présence des radionucléides dans l'environnement. Plus la zone est considérée comme dangereuse, plus la dépression atmosphérique et le port d'un EPI seront importants. Toutes les manipulations de produits dangereux s'effectuent sous une hotte ventilée (système contaminant), l'opérateur devra être équipé d'une double paire de gants et de manchettes ainsi qu'une autre paire de gants mobiles pour réaliser les contaminations. Des lunettes de protection ainsi que le port d'un masque FFP3 sont nécessaires. Enfin, en cas d'accident, un APVRF (Appareil de Protection des Voies Respiratoires Filtrant) doit être directement disponible pour les opérateurs.

2.1.2. Les bonnes pratiques d'expérimentation avec des radionucléides

Toute expérimentation avec des radionucléides doit s'effectuer sous la hotte d'un système contaminant. Tout ce qui a été contaminé ou supposé contaminé par des radionucléides sous la hotte doit être scellé et contrôlé par un compteur (MIP 10®) avant sa sortie. Lors de la contamination de la peau lésée ou de la plaie du rat, l'opérateur doit contrôler sa pipette après contamination ainsi que ses gants. Si une goutte tombe sur les gants de l'opérateur, il devra changer de gants mobiles et se recontrôler par la suite à l'aide du compteur.

2.1.3. La gestion des déchets

Les déchets liquides ou solides suivent les règles de la radioprotection. En fonction de leur compactibilité, de leur putrescibilité et de leur degré de contamination, ils seront triés et

scellés par l'opérateur. L'opérateur responsable des déchets devra contrôler chaque scellé et son contenant avant sa sortie du laboratoire.

2.2. Décontamination de la peau de rat après contamination par de l'américium ou du plutonium

Afin de simplifier la rédaction des différents protocoles, nous avons choisi de traiter dans la même sous partie la contamination *ex vivo* du rat avec le plutonium et l'américium. Hormis la préparation des contaminants, le protocole de ces deux méthodes est strictement identique. L'expérimentation sous plutonium se nomme CPP (Contamination Plutonium Peau) et celle sous américium se nomme CAP (Contamination Américium Peau).

2.2.1. Préparation de la peau de rat

Deux rats mâles de souche Sprague-Dawley (Charles River, L'Arbresle, Cedex, France) pesant entre 300-350 g nécessaires à l'expérimentation sont reçus une semaine avant l'expérimentation. Les rats sont alors hébergés dans une pièce agréée au titre de la directive européenne (63) tout en prenant en compte la réglementation française (64). Les animaux sont soumis à une température stable (20-24°C), une humidité et un éclairage constants et sont nourris avec de la nourriture standard pour rats avec de l'eau à volonté. Des enrichissements d'environnement étaient présents dans la cage tels que des tunnels, du papier et du bois à ronger. Toutes ces caractéristiques rentrent dans la volonté de responsabiliser les laboratoires dans l'utilisation raisonnée de l'animal selon la règle des 3R.

Le jour de la manipulation, les deux rats sont euthanasiés selon des procédures acceptées par la directive européenne (63) par une inhalation d'isoflurane d'une trentaine de minutes dans une zone surveillée ou d'une injection en intrapéritonéal de pentobarbital (Euthasol®). Ils sont par la suite délicatement rasés sur toute la surface de leur peau en excluant la tête à l'aide d'une tondeuse électrique. La peau du corps est alors disséquée à partir d'une incision sur le bas de l'abdomen en excluant la graisse sous-cutanée et les tissus sous-jacents. La peau est placée dans un support recouvert de plastique afin de réaliser les lésions. L'opérateur procède alors à l'ouverture du thorax de l'animal afin de certifier le décès avant de l'éliminer dans les déchets biologiques.

Nous réalisons sur la peau, à l'aide de témoins, des zones de test circulaires avec un feutre afin de visualiser les zones d'application de la contamination. La scarification des

deux peaux est réalisée sur ces zones à l'aide d'une brosse métallique. Afin d'avoir une bonne répétabilité de la scarification, la méthode est réalisée par le même opérateur.

La zone circulaire scarifiée est par la suite délimitée à l'aide d'un mini pistolet à colle chaude afin d'empêcher la diffusion des contaminants ou des décontaminants hors de la zone délimitée (figure 12).

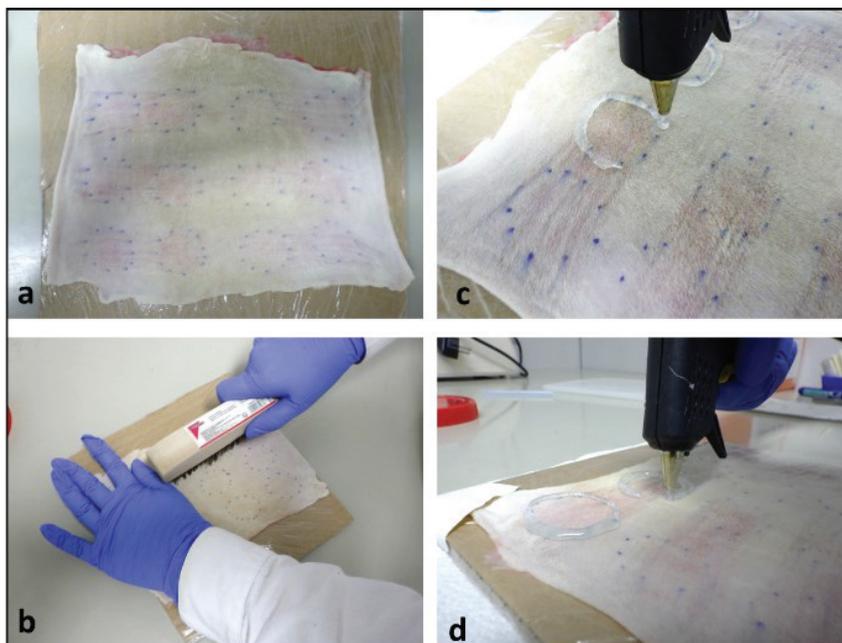


Figure 12 Préparation de la peau de rat avant application des contaminants et décontaminants. (a) Délimitation des zones d'application à l'aide de témoins et d'un feutre. (b) Réalisation des scarifications à l'aide d'une brosse métallique. (c-d) Application des ronds de colle à l'aide d'un pistolet à colle chaude.

La peau est alors placée dans le système contaminant en zone contrôlée, une hotte ventilée où la contamination par des radionucléides sur peau peut être réalisée en respectant les règles de radioprotection.

Il est important de noter que dans l'objectif d'éviter la déshydratation de la peau sous la hotte ventilée, la seconde peau est placée hors du système contaminant le temps de réaliser les premières contaminations.

2.2.2. Préparation de la solution contaminante

En parallèle de la préparation de la peau, un opérateur habilité à manipuler les radionucléides réalise la solution contaminante à partir d'une solution mère de plutonium ou d'américium dans 2 mol/L HNO₃ (l'acide nitrique permet d'obtenir le radionucléide soluble à l'état pur sans aucun complexe physico-chimique au niveau de sa structure) (65). Un

comptage de la solution mère à partir d'une aliquote par scintillation liquide est nécessaire afin de connaître la concentration en activité de la solution. En fonction de la concentration, la solution mère est diluée avec de l'eau afin d'obtenir *in fine* une concentration de la solution contaminante à déposer sur la peau d'environ 5 kBq/mL (figure 13). L'acidité de la solution n'ayant pas de conséquence néfaste pour ce modèle de peau, il n'est pas nécessaire d'évaporer l'acide nitrique avant l'utilisation de la solution contaminante.

Le choix de l'activité pour la manipulation sera toujours l'activité minimale nécessaire avec approximativement 250 Bq par dépôt en comptant 15 à 20 dépôts par peau de rat.

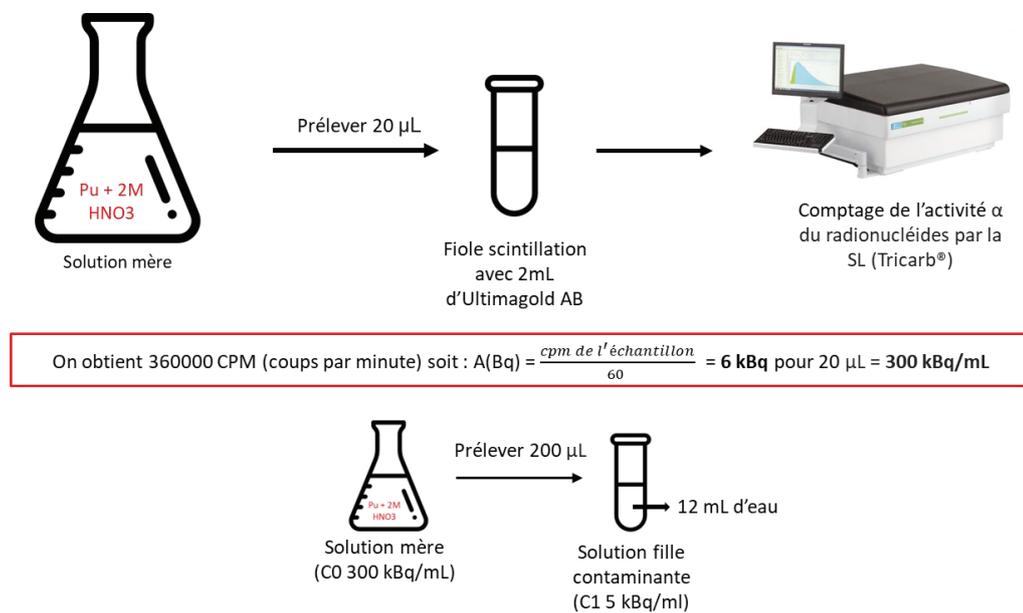


Figure 13 Préparation de la solution contaminante

2.2.3. La procédure de contamination

La contamination et décontamination de la peau de rat est une expérimentation qui dure environ deux heures et doit être sous la responsabilité de deux opérateurs : un opérateur pouvant manipuler les radionucléides dans le système contaminant et un assistant de l'opérateur lui indiquant les manipulations à réaliser sous hotte. Après vérification des règles de radioprotection pour la manipulation, nous pouvons débiter la contamination.

La solution contaminante de plutonium ou d'américium est déposée à la surface de la peau à l'aide d'une micropipette (20-200 µL). La contamination est réalisée dans un ordre précis qui est décrit dans l'annexe 4 en optimisant ce processus avec la décontamination qui

est réalisée dans le cadre de l'AMM 30 min après la contamination. Le liquide est alors étalé à la surface de la zone limitée en utilisant la pointe de la pipette (figure 14).

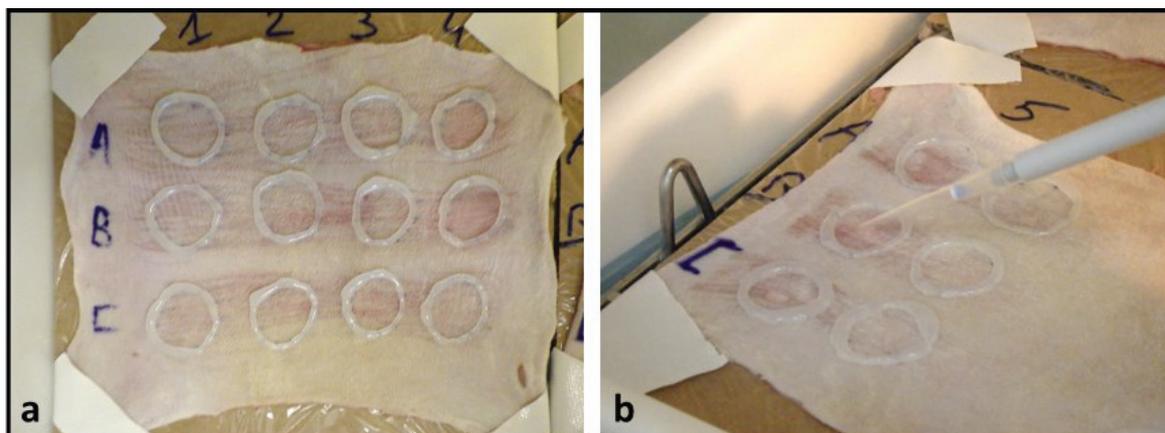


Figure 14 Etape de contamination dans le protocole peau lésée. (a) Mise en place de la peau sous la hotte ventilée. (b) Application de la solution contaminante d'américium ou de plutonium sur peau lésée.

2.2.4. La procédure de décontamination

Dans le cadre de notre expérimentation pour prouver l'efficacité du gel de Ca-DTPA, il est nécessaire de confronter plusieurs produits au niveau de la surface cutanée. Pour cela, le tableau 5 résume les différents produits utilisés lors de la manipulation et de leurs intérêts pour l'extension d'AMM du Ca-DTPA. Cette liste de produits de décontamination n'est pas exhaustive et certaines durées et quantités peuvent être modifiées en fonction des résultats obtenues (double application du gel, 6 lavages successifs au lieu de 3, appliquer le gel plus longtemps...). Nous pouvons citer l'EPPI (PCA), les ampoules IV de Ca-DTPA de 5, 50 et 500 mM (PCA), le gel de Ca-DTPA 25% avec et sans lavage ainsi que le gel contrôle sans calcium de Ca-DTPA (PCA) et les pansements Urgoclean® et Urgostart® (Urgo Medical, Paris, France).

Tableau 5 Information sur les différents types de produits décontaminants testés (*en vert* : les produits devant être expérimentés dans le cadre de l'extension d'AMM)

Produit	Forme galénique	Concentration / quantité	Industrie
L'eau (EPPI)	Liquide	3 × 0.5 mL	PCA
Ca-DTPA	Liquide	3 × 0.5 mL 500mM	PCA
Ca-DTPA	Liquide	3 x 0.5 mL 50 mM	PCA
Ca-DTPA	Liquide	3 x 0.5 mL 5 mM	PCA
Ca-DTPA	Gel stérile	0.1 mL 500 mM	PCA
Contrôle (sans DTPA)	Gel stérile	0.1 ml	PCA
Urgoclean	Pansement hydro-détersif absorbant	Cercle de 8-10 cm ²	Urgo Medical
Urgostart	Pansement lipido-colloïde absorbant	Cercle de 8-10 cm ²	Urgo Medical

À la suite de la contamination, la décontamination (annexe 4) peut s'effectuer à l'aide des différents produits :

- Pour le lavage à l'eau ou au Ca-DTPA sous forme liquide, il est nécessaire d'effectuer 3 lavages séquentiels de 0.5 ml (100-1000 μ L) sur chaque zone délimitée en réalisant des aspirations à l'aide de la pipette afin de favoriser la dilution ou la chélation des actinides. Chaque lavage est alors récupéré sous la hotte dans une fiole à scintillation liquide (SL). A la fin de ces lavages, la zone est essuyée à l'aide d'une compresse non tissée et placée à son tour dans une fiole à SL pour comptage. (figure 15)
- Les formes gélifiées (gel contrôle et gel de Ca-DTPA) sont prélevées par le biais d'une seringue et placées délicatement au niveau de chaque zone à décontaminer. Afin de répartir au mieux le gel sur la zone, des cotons-tiges recouverts d'un film en polyéthylène (Parafilm M) afin d'éviter l'absorption du gel sur le coton sont utilisés. Ils sont par la suite placés dans une fiole à SL pour comptage. Le gel a été laissé en contact avec la peau pendant 15 min et a été ensuite lavé à l'aide de 3 lavages à l'eau de 0.5 ml (100-1000 μ L) et essuyé par le biais d'une compresse comme décrit précédemment.

Il est à noter que pour valider l'utilisation de ce gel sans lavage, nous avons réalisé un tripliquât avec uniquement du gel de Ca-DTPA essuyé 15 min après à l'aide d'une compresse. L'activité dans les échantillons collectés a été mesurée comme décrit précédemment (figure 15).

- Les pansements (Urgostart® et Urgoclean®) ont été découpés en cercle afin de couvrir la zone de contamination et ont été appliqués après étalement d'un gel (contrôle ou de Ca-DTPA) sur la peau (figure 15). Après 15 min, ils ont été enlevés et placés dans des boîtes de pétri pour un comptage de l'activité à l'aide d'un compteur externe au germanium de type SAME®.

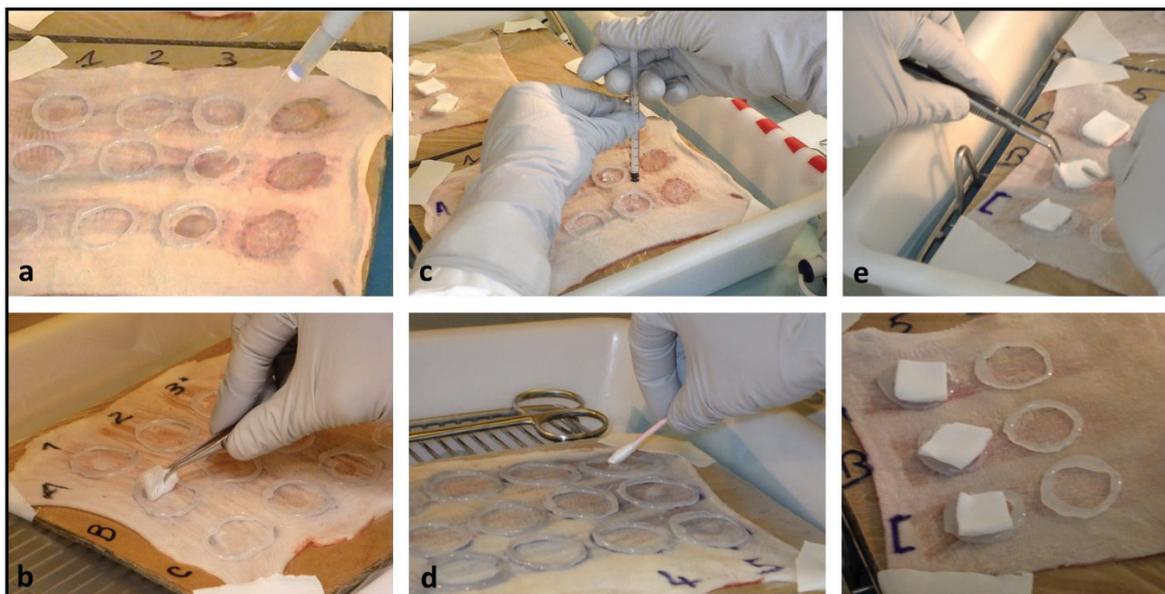


Figure 15 Exemple de procédure de décontamination sur peau lésée de rat. (a) Application des 3 lavages successifs de 0.5 ml (avec de l'eau ou du Ca-DTPA). (b) Séchage à l'aide d'une compresse. (c) Application du gel stérile sur la peau (Ca-DTPA ou contrôle). (d) Etalement du gel à la surface à l'aide d'un coton-tige. (e-f) Application des pansements.

A la fin de la procédure de décontamination, les cercles de colle ont été soigneusement enlevés à l'aide de pinces et chaque zone a été découpée en utilisant des ciseaux. Les peaux ont alors été placées dans des boîtes de pétri pour comptage à l'aide d'un compteur externe au germanium.

2.2.5. Le protocole de mesure des différents échantillons

Pour réaliser le comptage des différents échantillons récupérés lors de la manipulation, nous utilisons deux méthodes différentes :

➤ Le comptage des actinides totaux par scintillation liquide :

Cette méthode est utilisée en premier lieu pour le comptage de la solution contaminante (figure 13). Le principe général est de mélanger l'échantillon à analyser (qui doit être minéralisé et dissout dans de l' HNO_3 2M) avec un liquide scintillant (UltimaGold® 7mL) dans un flacon de comptage. Le flacon est alors placé dans un compteur Tricarb® 2900 (Perkin Elmer, Courtaboeuf, France) qui détectera et quantifiera la lumière émise par le scintillant lui-même excité par les rayonnements ionisants des émetteurs alpha. Les émetteurs α tel que l' ^{241}Am ou le ^{238}Pu sont détectés par la SL et la mesure de l'efficacité et de l'activité de ces actinides en SL est alors de 100%.

De ce fait, de nombreux échantillons sont comptés par cette méthode fiable et rapide (figure 16)

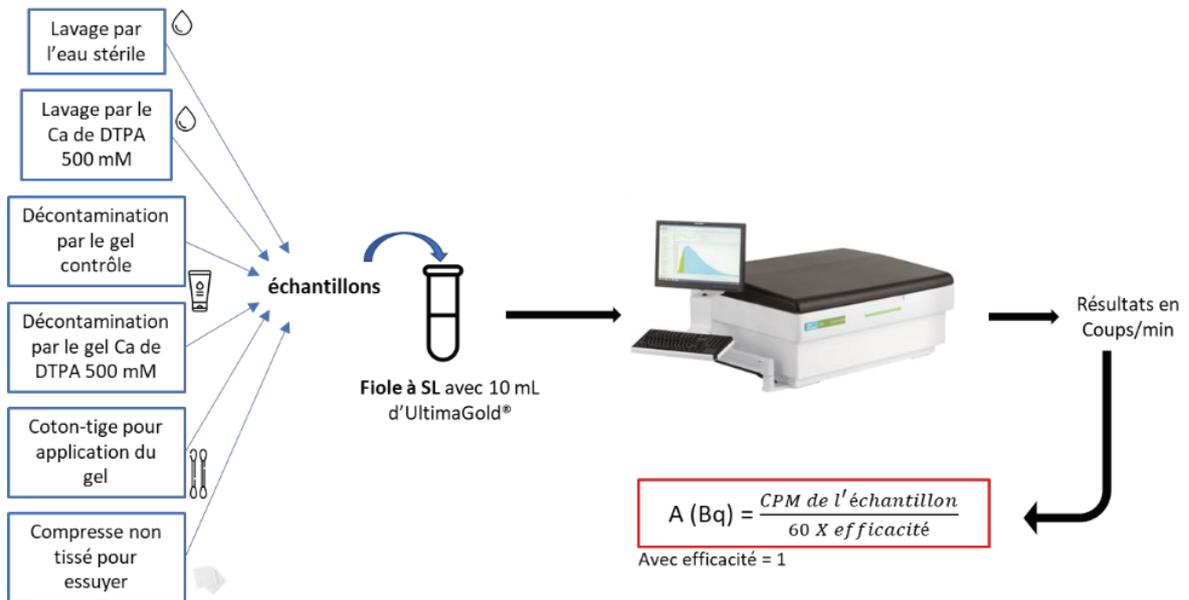


Figure 16 Utilisation de la SL avec les échantillons de l'expérimentation sur peau ex vivo

➤ Comptage des échantillons par compteur externe au germanium SAME® avec le logiciel APEX :

Cette méthode est utilisée lorsque les échantillons ne peuvent pas passer par le comptage SL. Le temps de comptage varie en fonction du niveau d'activité (la limite de détection du plutonium étant de 10 Bq/5h et pour l'américium de 1 Bq/h). C'est donc une méthode assez longue nécessitant un personnel qualifié pour retranscrire les résultats obtenus à l'aide du logiciel APEX. L'échantillon est placé dans une boîte de pétri en appliquant bien la zone contaminée vers le bas pour qu'il soit face au détecteur. L'activité est alors mesurée à l'aide d'un compteur de type BeGe (à large Bande Energie) détectant les interactions entre les photons (X et gamma) et le cristal de germanium de haute pureté (Cannberra, Montigny-les-Bretonneux, France). L'activité est reçue en pics d'énergie (KeV) et l'utilisation d'une bibliothèque de données des radioéléments permettra d'affiner ces pics à partir des régions spécifiques des actinides utilisés : Par exemple, l'activité dans ces expérimentations a été déterminée à partir des régions de 43 KeV et 59 KeV (signal de rayons gamma pour le Pu et l'Am, respectivement). L'opérateur avec

l'aide du logiciel APEX peut alors donner *in fine* une moyenne en Bq que nous ajoutons à nos résultats (figure 17).

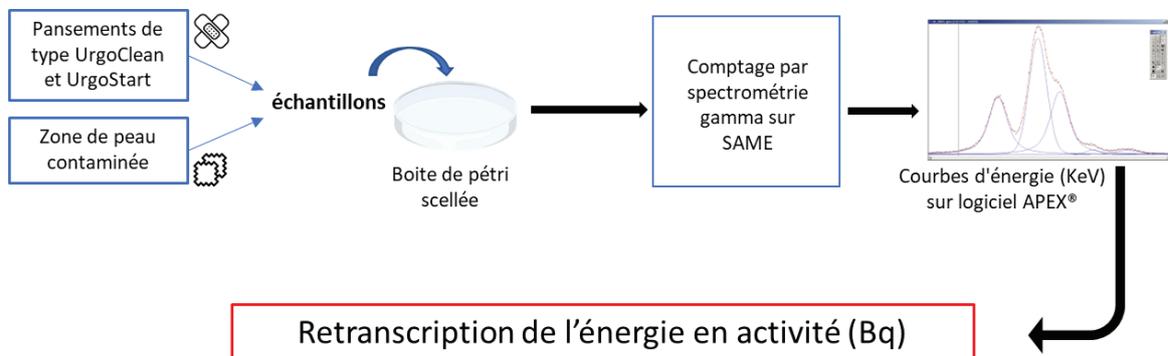


Figure 17 Utilisation du compteur externe au germanium avec les échantillons de l'expérimentation sur peau ex vivo

Ces deux méthodes ont permis de retranscrire toutes les activités de nos échantillons pour *in fine* déterminer l'efficacité de nos différents produits de décontamination. Enfin, en fonction des résultats, il peut être intéressant de comparer ces deux méthodes de détection pour certifier la reproductibilité de nos résultats.

Il est important de noter que lors des dernières expérimentations (de 2021 à 2022), des biais sur la mesure des activités ont pu être retrouvés. Notamment avec la technique de SL et le Ca-DTPA liquide 500 mM. Le complexe Ca-DTPA a certainement bloqué l'excitation du scintillant UltimaGold® en provoquant un biais dans la lecture des résultats. Pour remédier à cette situation, nous avons testé différentes hypothèses :

- Le fractionnement des solutions de lavage : au lieu de mettre les 0.5 ml de Ca-DTPA après lavage dans la fiole de SL, nous avons utilisé 5 fioles contenant 0.1 ml de la solution de lavage.
- L'utilisation de l'autre méthode de comptage au germanium : Pour les compresses utilisées après le lavage au Ca-DTPA nous avons utilisé en premier lieu le compteur au germanium puis la SL. Ainsi, nous avons pu comparer ces deux méthodes.

Les résultats (annexe 10) permettront de connaître la meilleure méthode pour atténuer ce biais et d'optimiser la technique la moins coûteuse en temps (compteur à germanium) et en matériel (multiplication des fioles à SL).

2.2.6. L'analyse statistique

Les données récupérées à la suite de la manipulation et au comptage des différents échantillons, sont exprimées en pourcentage en fonction de l'activité initiale déposée. C'est-à-dire la somme des activités dans les lavages, les cotons tiges, la peau, les compresses ou les pansements comparée à l'activité initiale de la solution contaminante appliquée sur chaque zone. Cette somme d'activité ne doit théoriquement pas différer significativement de l'activité initiale déposée sur la peau. Nous pouvons alors traiter les résultats pour donner l'efficacité de la décontamination des produits par un pourcentage de contaminant éliminé par ce même produit. Elle est alors calculé par l'équation suivante (66) :

$$\text{Efficacité (\%)} = 1 - \frac{1}{FD} \times 100$$

Avec **FD** qui est le facteur de décontamination, soit l'activité de la contamination initiale (en Bq) divisée par le niveau de contamination après décontamination sur la peau (en Bq). Par exemple, si l'activité de contamination initiale sur la peau est de 250 Bq et que suite à l'application du gel de Ca-DTPA 25%, la peau conserve une activité de 25 Bq, le FD sera alors de 10 et l'efficacité du gel de Ca-DTPA sur la peau sera alors de 90%.

Les données sont présentées sous forme d'écart-type moyen (ET) avec 3 essais pour chaque décontamination avec un produit (n = 3) grâce au tripliquât de zone sur la peau de l'animal. Les manipulations sont effectuées plusieurs fois afin d'affiner et de donner une puissance suffisante pour valider l'extension d'AMM. Les différences significatives entre les différentes conditions ont été comparées en utilisant un test multiparamétrique d'ANOVA pour la comparaison de plusieurs groupes ou un test t de Student pour la comparaison de deux groupes, et en considérant une différence significative quand $p < 0.05$ (logiciel SigmaPlot®).

2.3. Décontamination et traitement local d'une plaie sur un rat après contamination par de l'américium et du plutonium

Dans le même contexte que pour le modèle *ex vivo*, nous avons choisi de traiter dans la même sous partie la décontamination de la peau lésée avec le plutonium et l'américium sous forme nitrate. Hormis la préparation de la solution contaminante, les autres étapes du procédé sont strictement identiques. Les règles de radioprotection s'appliquent pour ce modèle de décontamination et sont résumées dans l'annexe 3. Les paramètres d'efficacité qui seront utilisés dans ce modèle pour comparer les différents produits de décontaminations seront :

- La rétention locale : activité résiduelle de la plaie et de la patte
- L'excrétion urinaire : activité du rein et des urines de la vessie
- La rétention systémique : à travers le tropisme de rétention des deux tissus décrit précédemment (cf. 1.2.1.2) : le foie et le squelette.

2.3.1. Préparation de la plaie sur le rat

6 rats mâles de souche Sprague-Dawley (Charles River, L'Arbresle, Cedex, France) pesant entre 250-300 g au moment de la contamination sont reçus 1 semaine avant le début des expérimentations. Les rats proviennent d'élevages agréés, sont nés et élevés en captivité. Dans le même principe que l'expérimentation *ex vivo*, les rats sont installés dans une pièce agréée au titre de la directive européenne (63) tout en prenant en compte la réglementation française (64). L'alimentation et l'environnement de ces animaux répondent bien à cette réglementation et la règle des 3R est appliquée.

La veille des expérimentations, 3 rats mâles sont anesthésiés par une inhalation d'isoflurane (3% d'isoflurane, 2 L d'air/min). L'intérieur du membre postérieur droit de chaque rat est rasé à l'aide d'une tondeuse électrique et ils sont numérotés à l'aide d'un feutre afin de les différencier lors de l'expérimentation.

2.3.2. Préparation de la solution contaminante

L'expérimentation de contamination avec du plutonium se nomme PBD (Plutonium Blessure Décontamination) et celle avec de l'américium se nomme ABD (Américium Blessure Décontamination). Une expérimentation avec 6 rats se réalise sur 2 jours (3 rats/jour) afin de limiter la durée des expérimentations par jour. La solution contaminante d'américium ou de plutonium est préparée la veille. La dilution s'effectue à partir d'une

solution mère de concentration en radionucléides comprise entre 200 et 300 kBq/ml. L'objectif étant d'obtenir une solution contaminante pour une administration initiale comprise entre 5-8 kBq/rat. Contrairement à la manipulation *ex vivo*, une évaporation de l'acide nitrique (HNO₃ 2M) est nécessaire avant la dilution, afin de pouvoir ajuster le pH. L'acidité pouvant influencer la rétention systémique des radionucléides, une plage de pH compris entre 1 et 3 a été choisie.

2.3.3. Procédure de contamination

La contamination par du plutonium ou de l'américium s'effectue sous hotte ventilée dans une zone contrôlée (annexe 3). Les règles de radioprotection sur les opérateurs présents et sur l'environnement (EPI, ZAC, contrôles radiologiques...) s'appliquent. Afin de tester l'efficacité de nos décontaminants dans le cadre de l'AMM, le temps d'étude sera de 2 heures avec maintien de l'animal sous anesthésie profonde. L'euthanasie de l'animal sera réalisée suite à ces deux heures d'anesthésie. Il s'agit d'une procédure terminale sans réveil. Cette procédure a été soumise au comité d'éthique du CEA et approuvée par le ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (APAFIS 2635-2021080310341797).

Dans un premier temps, 30 minutes avant l'anesthésie, l'animal reçoit une injection d'antalgique de type buprénorphine (0.02 mg/kg en sous cutanée). Il est par la suite anesthésié à l'aide d'isoflurane (4% induction, 2% maintien, 2 L d'air/min) et maintenu dans le système contaminant sur un tapis chauffant afin de stabiliser l'anesthésie. Un gel (Ocrygel® 10 g) est mis autour des yeux et un bolus de NaCl 0.9% (10 ml/kg) est administré en sous cutanée afin de palier à la déshydratation du rat. Avant réalisation de la blessure, la face intérieure de chaque patte au niveau de la cuisse est nettoyée à l'aide d'alcool. Une incision de 0.5 à 0.7 cm de profondeur est réalisée à l'aide d'un scalpel dans le muscle de la patte en évitant les gros vaisseaux sanguins. Un opérateur unique réalise les blessures et la prise d'un repère sur le scalpel permettra de respecter la profondeur prévue pour assurer la répétabilité du geste. Chaque blessure étant unique, lors de l'interprétation des résultats, nous prendrons en compte toutes les remarques pouvant influencer la contamination de l'animal (présence de sang, blessure plus profonde...). Suite à la blessure, un dépôt de 50 µL de solution contaminante est réalisé dans l'incision (figure 18) à l'aide d'une pipette (20-200 µL) et l'utilisation de cônes coupés à leur extrémité permettra de limiter le phénomène de capillarité avec le sang et d'éviter la formation d'un caillot au niveau de la pipette. La fermeture de la

blessure est simplement effectuée en tenant les deux bords de la plaie avec une pince pendant 2 à 3 minutes (la cicatrisation étant très rapide chez le rat).

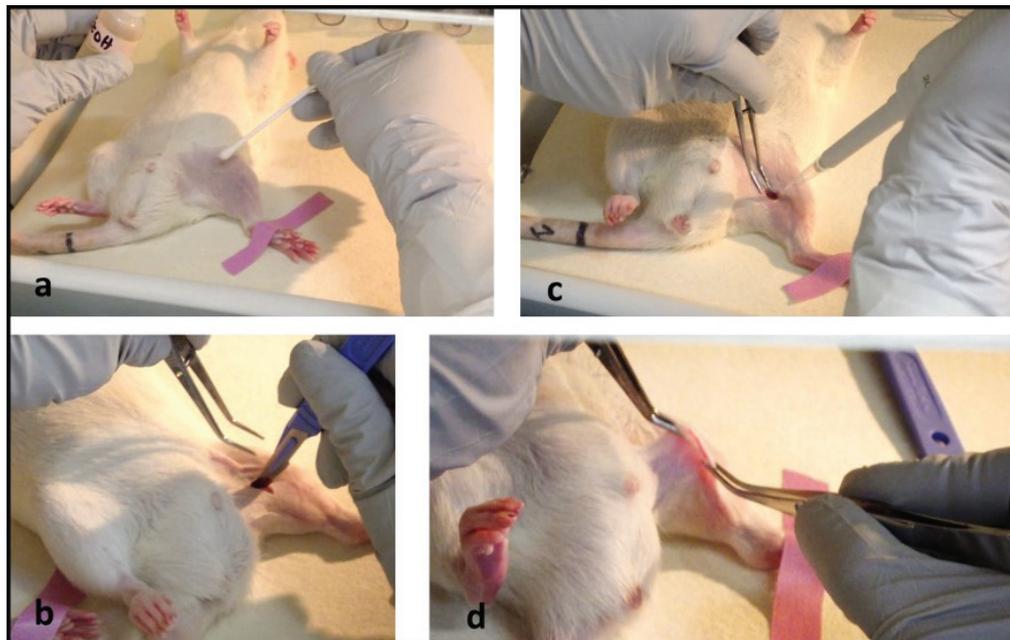


Figure 18 Méthode de contamination de la plaie sur la patte postérieure droite du rat. (a) application d'alcool sur la patte. (b) Incision à l'aide d'un scalpel. (c) Dépôt de la solution contaminante dans la blessure. (d) Induction de l'hémostase à l'aide des pinces

2.3.4. Procédure de décontamination

Dans la même optique que le procédé *ex vivo*, différents protocoles de décontamination ont été testés sur ce modèle. Il s'agit des mêmes produits de décontamination que ceux cités dans le tableau 5. Cependant, l'eau a été remplacée par du NaCl (0.9%) et une nouvelle méthode en dehors de l'AMM est en cours d'expérimentation : l'injection locale dans la plaie de Ca-DTPA 200 mM (dans l'objectif d'atteindre une concentration de 30 $\mu\text{mol/kg}$, il est nécessaire de diluer le Ca-DTPA 500mM). L'objectif de cette approche expérimentale chez le rat est de reproduire les étapes utilisées en cas de contamination d'une plaie chez l'homme. A cette fin, les séquences des différentes approches utilisées, avec par exemple la décontamination au gel de Ca-DTPA, représentent aussi fidèlement que possible celles utilisées chez l'homme. Afin de comparer dans les meilleures conditions les résultats de notre décontamination, un rat contrôle (sans aucune décontamination) sera obligatoirement présent lors de chaque expérimentation.

Pour rappel, chez l'homme actuellement, la décision de poursuivre ou non le traitement décontaminant est secondaire à la détection d'activité résiduelle au niveau local, l'objectif

principal étant d'éviter une chirurgie lourde de conséquence. Au CEA, en cas de plaie contaminée par un actinide, une application de Ca-DTPA sous forme injectable est réalisée secondairement à un lavage au NaCl (0.9%). Si une activité est toujours détectée au niveau de la plaie une compresse imbibée de Ca-DTPA est alors placée à l'intérieur de la plaie pendant 2 heures. Il est important de noter que ce type de décontamination est propre à chaque établissement et qu'aucun réel consensus national ou international n'a encore été proposé dans cette situation (cf. 1.3).

Dans le cadre de notre modèle plaie et dans l'objectif de valider l'extension d'AMM, la décontamination est initiée 30 minutes après la contamination par un lavage de la plaie avec 500 μ L de NaCl (0.9%) stérile à l'aide d'une micropipette (0-1000 μ L). Une compresse de lavage permet de recueillir le liquide s'écoulant de la plaie (figure 19). Cette compresse est récupérée et placée à l'aide de pinces dans une boîte de pétri pour comptage de l'activité à l'aide d'un compteur au germanium de type SAME®. Suite au lavage, on peut placer un décontaminant dans la plaie :

- Les formes gélifiées (gel contrôle et gel de Ca-DTPA) sont prélevées à l'aide d'une seringue et déposées délicatement dans la plaie. Une compresse est alors placée à l'intérieur de la plaie. Si nécessaire la plaie est réouverte (peau uniquement) avec des ciseaux afin d'assurer un bon contact du décontaminant (figure 19).
- La forme liquide (Ca-DTPA 500 mM) est prélevée à l'aide d'une micropipette (0-1000 μ L) et déposée délicatement dans la plaie. Une compresse est alors placée à l'intérieur de la plaie et si nécessaire la plaie est réouverte (peau uniquement) avec des ciseaux afin d'assurer un bon contact du décontaminant au sein de celle-ci (figure 19).
- Pour l'injection locale de Ca-DTPA (hors AMM), une dilution du Ca-DTPA 500 mM est effectuée afin d'obtenir une solution à 200 mM, l'injection de 50 μ L est réalisée dans les brèches de la plaie.

Les rats décontaminés sous anesthésie gazeuse sont maintenus sur le tapis chauffant sous la hotte ventilée. Ils sont étroitement surveillés (couleur des muqueuses, l'immobilité de l'animal et son rythme de respiration) pendant 2 heures jusqu'à l'euthanasie. Dans le cas où l'animal urine, un papier absorbant préalablement placé sous l'animal, est retiré délicatement et mis dans une boîte de Petri pour comptage externe de l'activité à l'aide d'un compteur au germanium de type SAME®.

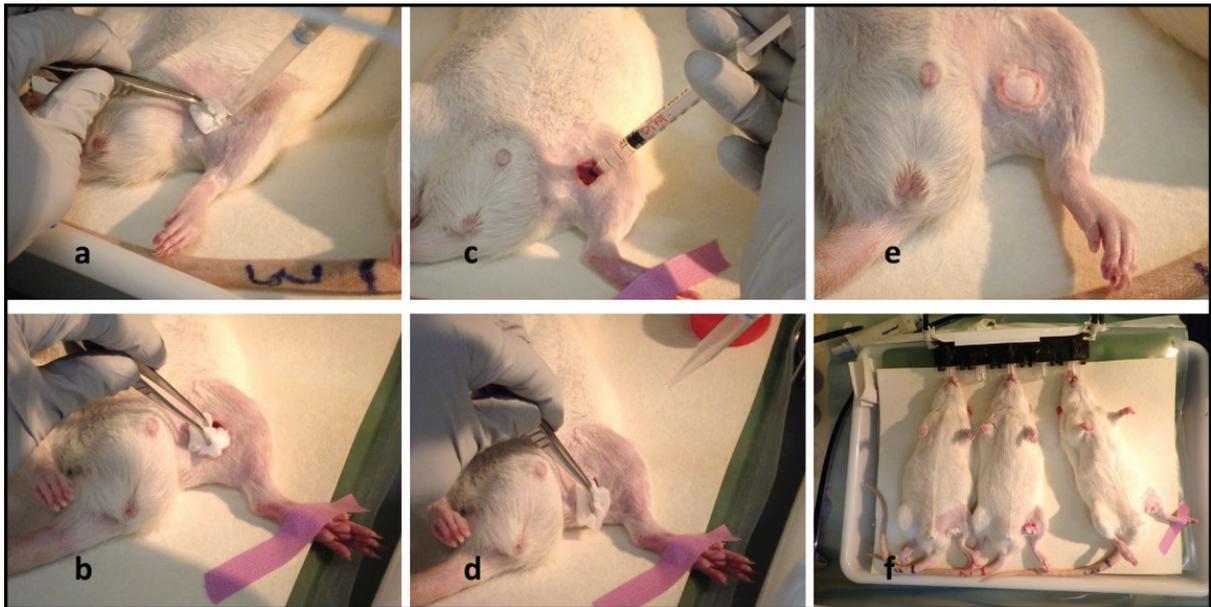


Figure 19 Méthode de décontamination de la plaie sur la patte postérieure droite du rat. (a) Lavage au NaCl 0.9% de la plaie. (b) Application de la compresse de lavage sur la plaie. (c) Dépôt du gel de Ca-DTPA dans la blessure du rat. (d-e) Mise en place de la compresse de séchage après décontamination. (f) Surveillance de l'anesthésie avant euthanasie des rats.

2.3.5. Procédure d'euthanasie et récupération des échantillons

A la fin de la période de décontamination, 2 heures après la contamination, l'animal sous antalgique et sous anesthésie gazeuse est euthanasié par surdosage anesthésique à isoflurane (5%, 2 l d'air/min) suivi d'une exsanguination. Ces méthodes d'anesthésie et d'euthanasie ont été au préalable validées et autorisées par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et respectent les directives européennes en rigueur (63) ainsi que la réglementation française (64).

Suite à l'euthanasie, la récupération de tous les prélèvements (plaie, fluides et tissus) peut alors débuter. L'exsanguination, après avoir réalisé une laparotomie, se réalise au niveau de l'aorte abdominale (figure 20) à l'aide d'une seringue de 10 ml contenant de l'héparine afin de récupérer le plasma suite à la centrifugation de l'échantillon (10 minutes à 2000 tours/min). Le plasma est récupéré dans une fiole à SL pour comptage par Tricarb®. Une compresse est placée au niveau de l'aorte abdominale afin de limiter l'écoulement du sang sur les autres organes. Suite à l'exsanguination, la récupération des autres prélèvements peut se réaliser dans l'ordre souhaité :

- La compresse à l'intérieur de la plaie est délicatement retirée à l'aide des pinces et elle est placée dans une boîte de pétri pour comptage externe de l'activité à l'aide d'un compteur au germanium de type SAME®.
- A l'aide d'une seringue de 2.5 ml, un échantillon urinaire est prélevé directement dans la vessie (figure 20) et placé dans une fiole à SL pour comptage par Tricarb®.
- La zone contaminée de la peau entourant la plaie est séparée délicatement du tissu musculaire avec des pinces et des ciseaux (peau ainsi que le tissu conjonctif sous cutanée). Ce tissu est placé dans une boîte de pétri pour comptage externe de l'activité à l'aide d'un compteur au germanium de type SAME®.
- Les échantillons tissulaires (foie, reins, le fémur dans la patte opposée à la contamination) sont prélevés et déposés dans des flacons pour calcination, minéralisation (cf. 2.3.6) puis comptage en scintillation liquide. La patte contaminée est prélevée et placée dans une boîte de pétri (figure 20) pour comptage externe de l'activité à l'aide d'un compteur au germanium de type SAME®.

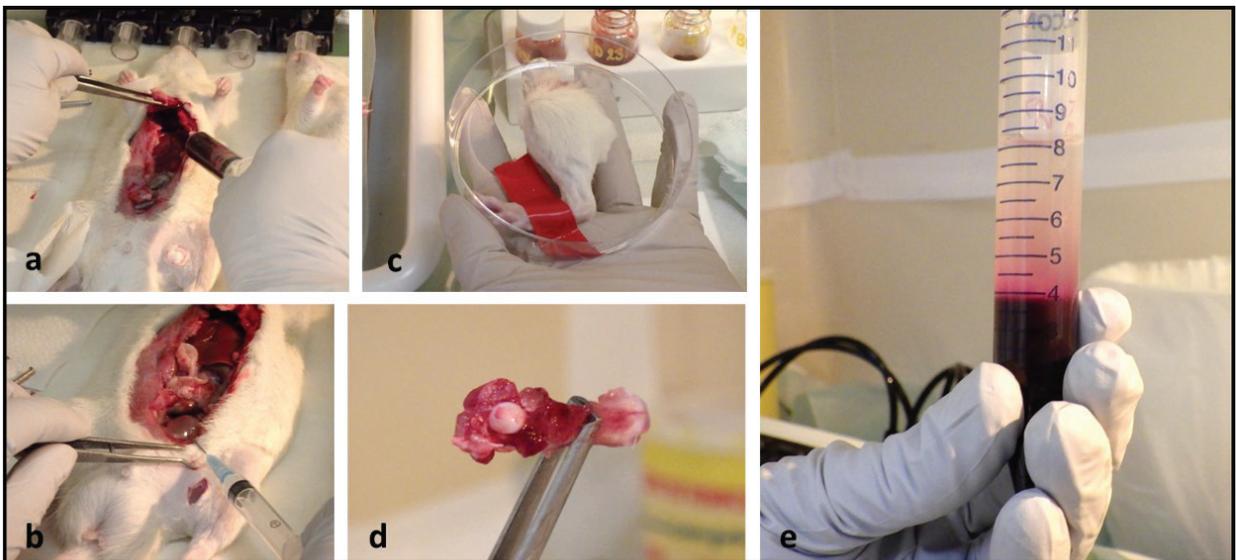


Figure 20 Méthode de prélèvement des tissus et des fluides biologiques chez le rat. (a) Exsanguination au niveau de l'aorte abdominale. (b) Récupération de l'urine au niveau de la vessie. (c) Application de la patte droite du rat contaminée dans une boîte de pétri. (d) Fémur de la patte opposée à la contamination. (e) Récupération du plasma sanguin du rat après centrifugation.

2.3.6. Le protocole de mesure des différents échantillons

Pour réaliser le comptage des différents échantillons récupérés lors de la manipulation, il est nécessaire d'utiliser deux méthodes différentes :

- Le comptage des actinides totaux par scintillation liquide
- Comptage des échantillons par compteur externe au germanium SAME®

Ces méthodes sont détaillées dans la partie 2.2.5 de la méthode *ex vivo*. Cependant, pour mesurer l'activité de ces échantillons (foie, reins et fémur) par la scintillation liquide, il est nécessaire de calciner et de minéraliser ces échantillons.

La calcination et minéralisation des échantillons :

Cette méthode est absolument nécessaire afin de pouvoir mesurer l'activité par la scintillation liquide. Le fémur, le foie et le rein étant des échantillons solides et en raison du faible parcours des rayonnements alpha, l'activité ne pourra être détectée sans cette minéralisation. Cette méthode est chronophage (environ 6 jours de traitement) mais indispensable.

La première étape consiste à sécher les échantillons avant leur calcination au four. Cette étape s'effectue sous hotte ventilée sur une plaque chauffante à une température maximale de 70°C. Le temps de séchage dépend de la nature de l'échantillon, pour le foie par exemple, il est nécessaire de patienter entre 2 et 4 jours mais par contre pour le fémur, le séchage n'est pas nécessaire. Ensuite les échantillons sont transférés dans un four pour la calcination (tableau 6).

Tableau 6 Programme de calcination au four en fonction des différents échantillons

Echantillons	Fémur	Tissus mous	Autre
Température (°C)	600	475	500
Temps (en jours)	2 à 3	5 à 6	2 à 3

Après la calcination au four des échantillons, deux types de minéralisation par voie humide peuvent être réalisés :

- Minéralisation sur plaque chauffante: (température maximale de 80°C) : cette méthode est la plus fréquemment utilisée car elle permet de minéraliser tous les types

d'échantillons. Les fioles sont déposées sur une plaque chauffante sous hotte ventilée et dans chaque fiole est rajoutée 2 ml d'acide nitrique (HNO₃) 2M ainsi que 1 ml de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) à 30%. Pour certains échantillons plus délicats à traiter tel que le fémur, il est parfois préférable de l'attaquer avec de l'acide nitrique (HNO₃) 4M. Les échantillons sont alors prêts à être passés en scintillation liquide. Le rajout de 10 ml d'UltimaGold permettra d'obtenir l'activité à l'aide du Tricarb®.

- Minéralisation assistée par micro-ondes : c'est une minéralisation par diffusion de façon homogène de micro-ondes puissantes à une température connue sous une pression d'environ 100 bars et sous agitation magnétique. Les échantillons minéralisés par cette technique sont soit des tissus mous calcinés (foie), soit des urines. De même que pour la minéralisation sur plaque chauffante, l'ajout d'acide nitrique et d'eau oxygénée sera nécessaire sous une hotte ventilée.

Le résumé du traitement des différents prélèvements est visualisable sur la figure 21.

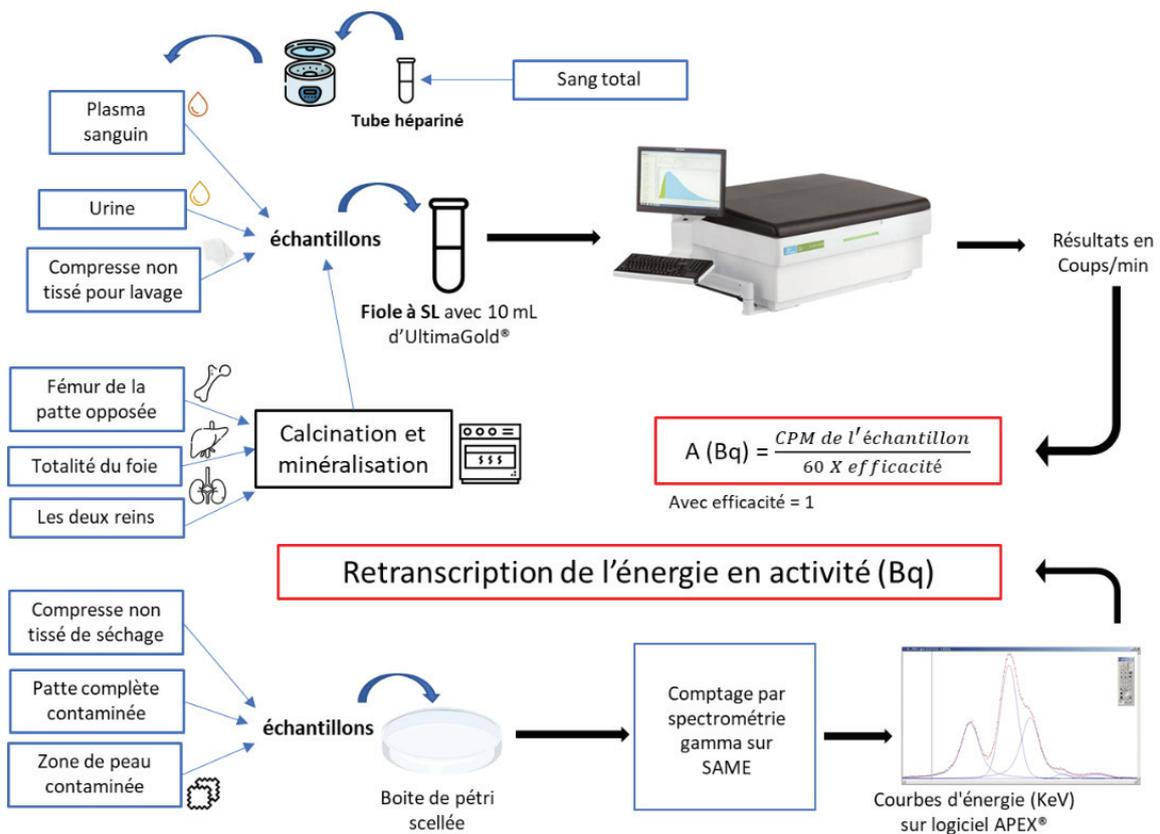


Figure 21 Synthèse des méthodes de traitement des échantillons dans l'expérimentation in vivo sur la plaie du rat

2.3.7. Interprétation des résultats

De façon similaire à la méthode *ex vivo*, les données récupérées à la suite de la manipulation et au comptage des différents échantillons, sont exprimées en pourcentage d'activité par rapport l'activité initiale déposée. Dans le cas du modèle *in vivo*, l'activité déposée est évaluée par le comptage d'un aliquot de la solution de contamination.

L'efficacité locale est évaluée par l'activité locale résiduelle (patte et peau) divisée par l'activité déposée x 100. Le pourcentage d'excrétion urinaire est calculé par l'activité mesurée dans l'urine et le rein divisée par l'activité déposée x 100. L'efficacité de décontamination systémique est exprimée en pourcentage de l'activité dans les tissus de rétention (foie et squelette) par rapport à l'activité initiale déposée (en Bq).

Du fait de l'éventuelle variabilité entre les différentes expérimentations (profondeur de la blessure, présence de sang, acidité de la solution contaminante, profondeur de l'anesthésie, poids de l'animal...). Nous avons choisi de traiter séparément les résultats de chaque manipulation en considérant que chaque expérimentation est unique et que les résultats ne sont pas directement comparables entre eux.

3. Résultats

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du gel stérile de Ca-DTPA élaboré par la PCA pour décontaminer la peau lésée ou les plaies contaminées par des actinides en vue d'une demande d'extension d'AMM pour cette nouvelle forme galénique de Ca-DTPA. Les résultats présentés ici concernant les expérimentations menées au CEA comparent l'efficacité du gel de Ca-DTPA stérile 25% à celle d'autres produits de décontamination telles que l'eau (ou le lavage au NaCl 0.9%) et la forme injectable de Ca-DTPA. Pour cela nous avons compilé les résultats de 25 expérimentations en ayant personnellement été présent lors de la réalisation de 8 d'entre elles. Ainsi, nous exposerons les résultats en différenciant les radionucléides (plutonium et américium nitrate) et les modèles expérimentaux (peau lésée *ex vivo* et plaie *in vivo*). En raison des contraintes dues à la manipulation des actinides, seul le CEA possède les autorisations nécessaires pour mener à bien ces études. Les modèles développés au CEA ont été adaptés, en accord avec la PCA, pour évaluer l'efficacité de décontamination du gel de Ca-DTPA nécessaire à l'obtention de l'extension d'AMM. Ces modèles (*ex vivo* et *in vivo*) sont détaillés dans les matériels et méthodes (cf. 2.).

3.1. Résultats des expérimentations *ex vivo* sur peau de rat lésée

L'efficacité du gel de Ca-DTPA sur un modèle *ex vivo* de peau de rat lésée a été comparée aux autres produits de décontamination 30 minutes après contamination avec du Pu ou de l'Am sous forme nitrate. Dans un premier temps, l'efficacité de décontamination est basée sur l'activité restante à la peau suite à la décontamination. Un pourcentage d'efficacité est calculé à l'aide d'une formule précédemment décrite (cf. 2.2.6) qui nous permet de comparer l'efficacité des différents produits de décontamination. L'utilisation d'un test multiparamétrique d'ANOVA ou d'un test t de Student nous permettra de déduire les différences significatives entre ces différents produits. Dans un second temps, nous comparerons l'efficacité des différentes étapes de la décontamination en évaluant le pourcentage d'activité récupérée au cours des différentes étapes de décontamination (en Bq) en fonction de l'activité initiale déposée (en Bq). Les méthodes de mesure de l'activité sont adaptées à chaque type d'échantillon. Les données sont exprimées en moyenne \pm écart type provenant des différentes expérimentations qui ont toutes été réalisées en triplicat avec utilisation de la même solution contaminante pour chaque expérimentation (cf. 2.2.3).

Enfin, afin de s'assurer de la fiabilité de nos résultats, nous analyserons et commenterons les biais possibles et leurs impacts sur la quantification de l'efficacité de nos produits de décontamination.

3.1.1. Efficacité de la décontamination sur la peau de rat lésée

L'utilisation de la formule du pourcentage d'efficacité (cf. 2.2.6) nous permet de comparer l'efficacité des différents produits de décontamination en fonction de la nature des radionucléides utilisés (Am et Pu) sous forme nitrate (figure 22).

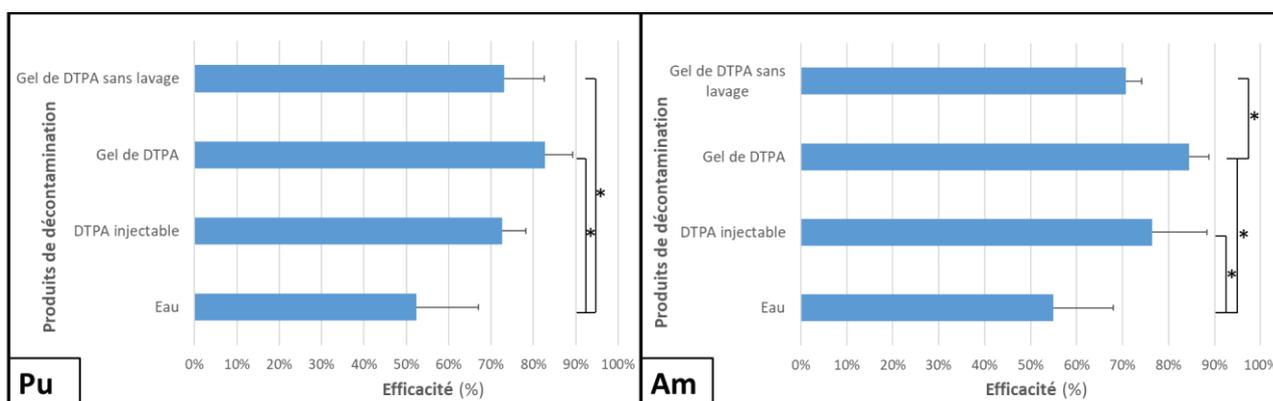


Figure 22 Comparaison des efficacités de décontamination de différents produits 30 minutes après contamination de la peau lésée par une solution de nitrate de Pu ou d'Am. La peau a été décontaminée à l'aide d'eau (EPP), de Ca-DTPA (500 mM), du gel de Ca-DTPA avec lavage ou du gel Ca-DTPA sans lavage comme décrit dans les matériels et méthodes. Le Facteur de Décontamination (FD) est l'activité de contamination initiale déposée (en Bq) divisée par l'activité résiduelle de la peau après décontamination (en Bq). L'efficacité de la décontamination est calculée à partir de l'équation suivante : $\text{Efficacité (\%)} = 1 - 1/\text{FD} \times 100$. Les données sont exprimées en moyenne \pm écart type de 3 à 5 expériences distinctes réalisées en triplicat. *Différence significative avec $p < 0.05$ (ANOVA)

Ainsi nous pouvons observer que les résultats sont assez comparables pour la contamination avec le Pu ou l'Am. Cependant, l'efficacité globale de nos différents produits est légèrement plus importante avec une contamination à l'Am comparée à la contamination avec le Pu. Si nous prenons l'exemple de la contamination avec le Pu, entre les différents produits de décontaminations, des différences significatives sont observées. Le gel de Ca-DTPA avec lavage a une efficacité significativement plus importante que celle de l'eau ($83 \pm 6\%$ pour le gel de Ca-DTPA et $52 \pm 15\%$ pour l'eau). De même pour le gel de Ca-DTPA sans lavage qui a une efficacité significativement plus importante comparée à l'utilisation de l'eau ($73 \pm 10\%$ pour le gel de Ca-DTPA sans lavage). Cependant, il n'y a aucune différence significative entre le Ca-DTPA sous forme injectable et l'eau ($73 \pm 6\%$ pour le

Ca-DTPA sous forme injectable). Enfin, on peut noter que le gel de Ca-DTPA sans lavage a une efficacité quasiment similaire au Ca-DTPA sous forme injectable.

Dans l'objectif de visualiser l'intérêt de chaque étape de décontamination avec les différents produits de décontamination (3 lavages suivis d'un séchage), nous avons comparé le pourcentage d'activité récupéré à chaque étape de la décontamination par rapport à l'activité initiale déposée (figure 23).

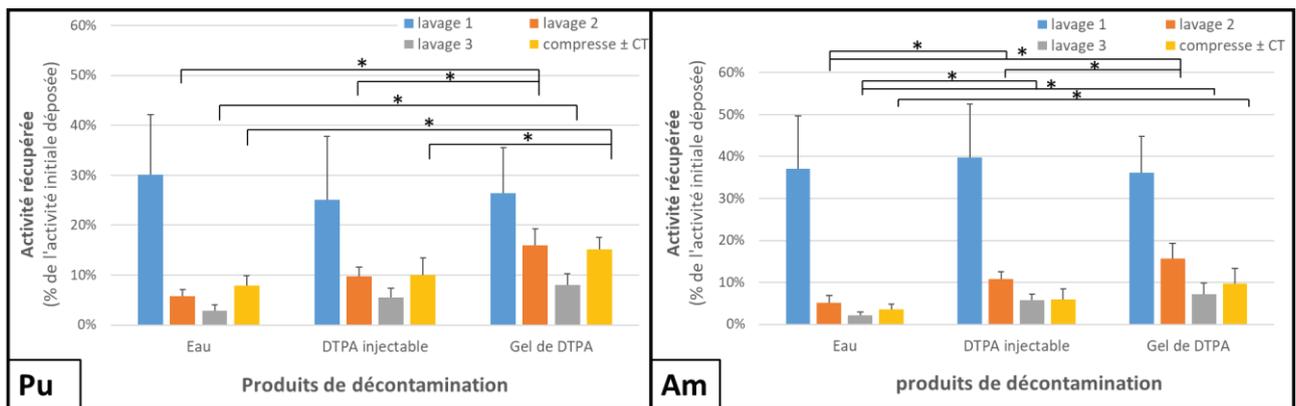


Figure 23 Comparaison des étapes séquentielles de décontamination 30 minutes après contamination avec du Pu ou de l'Am en appliquant différents produits de décontamination. A la fin de la période de contamination, les échantillons de peau ont été traités par trois lavages successifs de 500 µl avec de l'eau (EPP), du Ca-DTPA 500 mM ou du gel de Ca-DTPA avec de l'eau suivis de l'application d'une compresse de séchage. Les données sont exprimées en pourcentage de l'activité récupérée à chaque étape en fonction de l'activité initiale déposée. Les données sont exprimées en moyenne ± écart type de 3 à 5 expériences distinctes réalisées en triplicat. *Différence significative avec $p < 0.05$ (ANOVA)

Quel que soit le contaminant et le produit de décontamination, le premier lavage est celui qui recueille la plus grande fraction d'activité (25-30% de l'activité initiale déposée dans le cas du Pu et 36-40% dans le cas de l'Am). Cependant lors du 2ème et du 3ème lavage ainsi que l'activité récupérée sur la compresse, nous pouvons observer un pourcentage d'activité récupérée plus important dans le cas du gel de Ca-DTPA comparé aux autres produits (Ca-DTPA sous forme injectable et eau). Une différence significative existe entre le gel de Ca-DTPA et le Ca-DTPA sous forme injectable sur le deuxième lavage ainsi que sur la compresse et le coton-tige.

Dans le cas de l'application du gel, l'activité récupérée sur le coton-tige (CT) a été prise en compte dans les étapes de la décontamination car même s'il permet dans un premier temps d'appliquer le gel au niveau de la peau lésée, une activité est récupérée au niveau de cet échantillon et il favorise ainsi indirectement la diminution de l'activité récupérée au niveau de la peau.

3.1.2. Influence du temps entre la contamination et la décontamination sur peau de rat lésée

Le délai de prise en charge d'une personne ayant été contaminée par des actinides est un facteur essentiel pour l'efficacité de décontamination. Dans le cadre de l'étude menée pour l'obtention de l'extension d'AMM, un temps de 30 minutes entre la contamination et l'application du gel de Ca-DTPA a été choisi. Toutefois, il nous a semblé pertinent de comparer cette prise en charge rapide avec une décontamination plus tardive. Ainsi, nous avons choisi, en complément des résultats nécessaires pour la demande d'extension d'AMM, de comparer l'influence du délai entre la contamination et la décontamination sur l'efficacité des différents produits de décontamination. La mesure du pourcentage d'efficacité en utilisant la formule précédemment décrite, a été calculée pour une décontamination de 30 minutes ou de 2 heures après contamination par le Pu ou l'Am sous forme nitrate (figure 24).

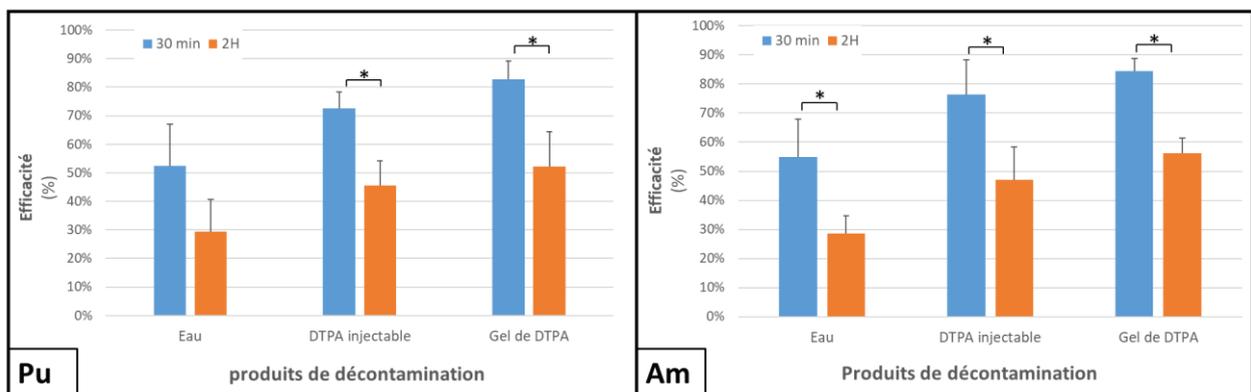


Figure 24 Efficacités de décontamination des différents produits appliqués 2 heures ou 30 minutes après contamination de la peau lésée avec du Pu et de l'Am. Le Facteur de Décontamination (FD) est l'activité de contamination initiale déposée (en Bq) divisée par le niveau de contamination après décontamination (en Bq). L'efficacité de la décontamination est le pourcentage de contaminant éliminé. Elle est calculée à partir de l'équation suivante : $\text{Efficacité (\%)} = 1 - 1/\text{FD} \times 100$. Les données sont exprimées en moyenne ± écart type de 3 à 5 expériences distinctes réalisées en triplicat. *Différence significative avec $p < 0.05$ (test t de Student)

Pour l'américium, une différence significative entre l'application des décontaminants 30 minutes après contamination ou 2 heures après contamination est visible quel que soit le produit de décontamination utilisé. Effectivement, dans le cas d'une prise en charge 30 minutes après la contamination, on peut relever une efficacité après application de gel de Ca-DTPA de $84 \pm 4\%$ alors que suite à une prise en charge 2 heures après l'exposition, l'efficacité est significativement plus faible ($56 \pm 5\%$). Cette différence significative est aussi présente dans le cas d'une contamination avec le Pu nitrate (figure 24). Toujours avec le gel

de Ca-DTPA, 30 minutes après une contamination au Pu nitrate, on peut observer une efficacité de $83 \pm 6\%$ alors que suite à une contamination de deux heures, l'efficacité de la décontamination est significativement plus faible ($52 \pm 12\%$). *In fine*, on observe que plus le traitement est initié tôt, meilleure sera l'efficacité de la décontamination.

3.1.3. Influence des biais sur le traitement des résultats

Comme mentionné dans la partie matériels et méthodes, les résultats ci-dessus sont exprimés en pourcentage d'activité en fonction de l'activité initiale, celle-ci étant calculée en additionnant les activités mesurées dans chaque échantillon collecté au cours du procédé de décontamination. Cette activité totale récupérée est comprise entre 63-100 % (annexe 6 et 7) de l'activité initiale déposée. Elle a été évaluée par mesure d'un aliquot de la solution de contamination.

Cette activité totale récupérée, dans certaines conditions expérimentales de décontamination notamment avec le Ca-DTPA sous forme injectable, était inférieure à 60% de l'activité initiale déposée, suggérant un biais lors des mesures d'activité. L'utilisation d'une autre méthode de mesure a permis de s'affranchir de ce biais (annexe 10). Le Ca-DTPA 500 mM influençant la mesure d'activité des échantillons par scintillation liquide, ceux-ci doivent être dilués. Lorsque cela n'est pas possible (échantillons solides de type compresse), ces échantillons peuvent être mesurés par spectrométrie X/gamma à l'aide d'un compteur au germanium de type SAME®. Ainsi, bien que moins sensible, la mesure externe des échantillons contenant des concentrations élevées de Ca-DTPA nous permet d'obtenir des résultats sans biais majeur.

3.1.4. Bilan des résultats de la décontamination sur peau de rat lésée

Le tableau ci-dessous (tableau 7) permet de résumer nos résultats après la décontamination de la peau de rat lésée.

Tableau 7 Bilan des résultats de la décontamination sur peau de rat lésée

Conditions analysées	Résultats
Efficacité des produits de décontamination (activité résiduelle à la peau)	<ul style="list-style-type: none">❖ Le gel de Ca-DTPA avec ou sans lavage est significativement plus efficace que l'eau❖ Le gel de Ca-DTPA avec lavage est plus efficace que la forme injectable de Ca-DTPA❖ Le gel de Ca-DTPA sans lavage est autant efficace que la forme injectable❖ La décontamination est plus efficace en cas de contamination avec de l'Am comparé au Pu
Analyse des différentes étapes de décontamination	<ul style="list-style-type: none">❖ Le premier lavage permet de récupérer environ 1/3 de l'activité initiale quel que soit le produit utilisé❖ Le 2^{ème} et 3^{ème} lavage ainsi que la compresse récupèrent significativement plus d'activité dans le cas du gel de Ca-DTPA que pour les produits liquides (eau, Ca-DTPA)
Influence du délai entre la contamination et la décontamination de la peau	<ul style="list-style-type: none">❖ Plus la décontamination est initiée tôt, meilleure sera l'efficacité de la décontamination

3.2. Résultats des expérimentations *in vivo* sur plaie de rat

Le modèle de contamination de plaies par les actinides développé par le CEA a été adapté pour les besoins de la présente étude. Dans ce protocole expérimental, les animaux sont maintenus pendant deux heures sous anesthésie, depuis la contamination jusqu'à l'euthanasie. La lourdeur du protocole limite fortement le nombre d'animaux à chaque expérimentation. Ainsi, un seul animal par condition est utilisé pour chaque expérimentation. La présence d'un animal contrôle, non décontaminé est indispensable à chaque expérimentation afin de rendre compte du comportement du contaminant en l'absence de toute intervention. De nombreux paramètres peuvent influencer ce comportement (profondeur de la blessure, réactivité chimique du contaminant, profondeur de l'anesthésie, etc). Ainsi, malgré le souci de standardisation maximal des pratiques, une importante dispersion des résultats peut être observée d'une expérimentation à une autre.

De ce fait, nous exprimerons les résultats d'une seule expérimentation en prenant en compte les remarques réalisées lors de chaque manipulation (présence de sang, profondeur de la blessure, pH de la solution de contamination ...). Une comparaison des résultats de toutes les expérimentations sera néanmoins proposée.

Nous présenterons les résultats selon 3 paramètres d'efficacité différents dans l'objectif de démontrer l'efficacité du gel de Ca-DTPA comparé aux autres produits de décontamination :

- La rétention locale au site de contamination
- L'excrétion urinaire (urine de la vessie et rétention rénale)
- La rétention systémique dans les organes de rétention

3.2.1. Efficacité de la décontamination au niveau local

Le paramètre d'efficacité de la décontamination au niveau local est d'une importance primordiale car l'objectif principal de l'adaptation de la forme galénique du DTPA est de favoriser la chélation locale des actinides par une présence prolongée du chélatant, évitant ainsi une fixation au niveau de la plaie et des tissus environnants.

Pour rendre compte de ce paramètre, le pourcentage d'activité résiduelle après décontamination de la peau et de la patte par rapport à l'activité initiale déposée (aliquote de la solution de contamination) est calculé.

Nous avons choisi d'exprimer nos résultats, avec une contamination au Pu en utilisant les résultats de l'expérimentation PBD 223. La manipulation des actinides étant très complexe du fait de leurs propriétés physico-chimiques, les observations réalisées lors de l'expérimentation seront prises en compte (pH de la solution contaminante, profondeur de la blessure, présence de sang...). De même pour la contamination avec l'Am, nous avons choisi d'exprimer nos résultats à travers l'expérimentation ABD 222 qui a bénéficié de conditions expérimentales similaires à PBD 223 (figure 25).

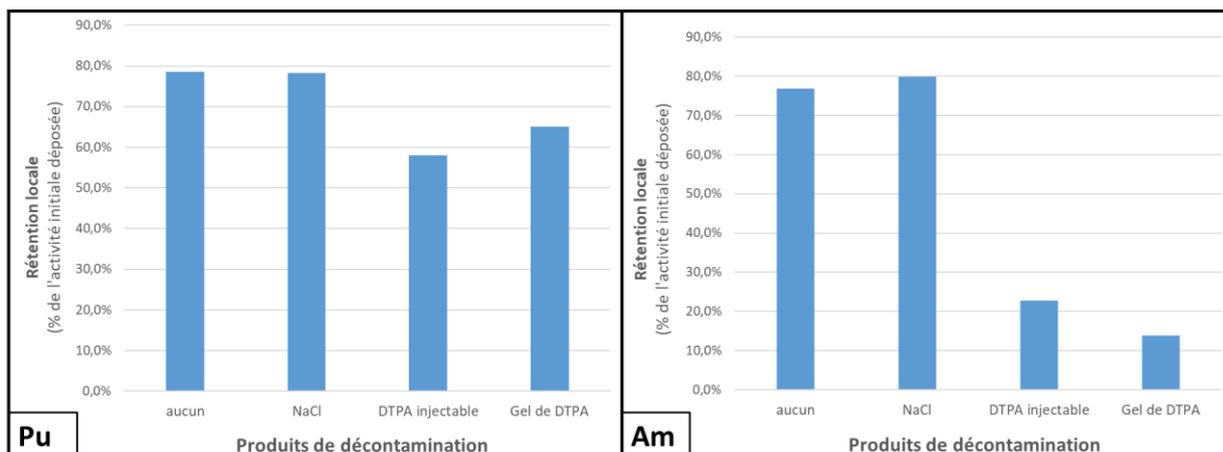


Figure 25 Rétention locale sur deux expérimentations type après décontamination d'une plaie contaminée au Pu ou à l'Am. Après 30 minutes de contamination, la plaie a été décontaminée à l'aide de NaCl 0.9%, de Ca-DTPA (500 mM) ou de gel de Ca-DTPA comme décrit dans matériels et méthodes. Un rat « contrôle » ne bénéficie d'aucune décontamination. Les données sont exprimées en pourcentage de l'activité récupérée (en Bq) en fonction de l'activité initiale déposée (en Bq). Chaque condition est représentée par un unique rat.

Ces deux expérimentations ont mis en évidence une diminution de la rétention locale après décontamination avec le Ca-DTPA sous forme injectable et sous forme gel comparée à la décontamination au NaCl. Après contamination avec le Pu et décontamination, la rétention locale avec le gel de Ca-DTPA est de 65% et de 58% pour le Ca-DTPA sous forme injectable. Dans le cas d'une contamination à l'Am, la diminution de la rétention locale est plus importante comparée à celle qui est observée sur le Pu (14% pour le gel DTPA et 23% avec le Ca-DTPA sous forme injectable).

Ces résultats, contrairement aux résultats du modèle *ex vivo*, ne sont pas aussi précis du fait du passage des contaminants dans le compartiment systémique et de leur distribution dans le rat entier. De plus, cette distribution est dépendante des conditions expérimentales de chaque manipulation ainsi que de la physiologie du rat. La figure ci-dessous (figure 26), permet de comparer les différentes expérimentations (ABD et PBD) entre elles et nous montre l'étendue des différences que l'on peut observer entre chaque expérimentation.

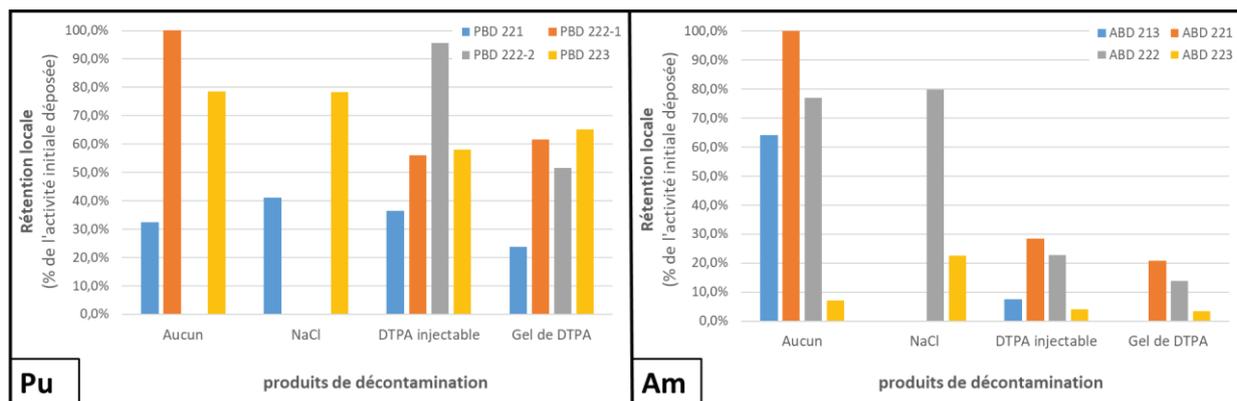


Figure 26 Comparaison de la rétention locale du Pu et de l'Am après décontamination d'une plaie au cours de différentes expérimentations. Après 30 minutes de temps de contact, la plaie a été décontaminée à l'aide du NaCl 0.9%, du Ca-DTPA (500 mM) ou du gel de Ca-DTPA comme décrit dans les matériels et méthodes. Un rat n'ayant bénéficié d'aucune décontamination permettra d'avoir un contrôle. Les données sont exprimées en pourcentage de l'activité récupérée (en Bq) en fonction de l'activité initiale déposée (en Bq). Les données proviennent de 27 animaux de différentes expérimentations.

L'analyse de l'ensemble des expérimentations montre une efficacité du Ca-DTPA sous forme de solution ou de gel. Toutefois, pour les expérimentations PBD 221 et ABD 223, les rats contrôles ont une rétention locale beaucoup plus faible qu'attendu. On peut émettre l'hypothèse d'une plaie trop profonde ce qui aurait entraîné un passage direct du contaminant dans le compartiment sanguin.

3.2.2. Excrétion urinaire après décontamination

Si le complexe Pu-DTPA ou Am-DTPA se forme, il sera excrété dans les urines et les radionucléides ne seront pas retenus au niveau des organes de rétention (foie et squelette). L'excrétion urinaire représente donc un paramètre important pour évaluer l'efficacité des produits décontaminants. Celle-ci sera évaluée par la mesure de l'activité de l'urine prélevée directement dans la vessie du rat ainsi que dans ses deux reins. En effet, étant donné le temps court après la contamination, l'urine chargée en activité est en partie encore présente dans les reins. Nous considérons que la majorité des activités mesurées dans les urines avec utilisation du Ca-DTPA provient des complexes Pu-DTPA ou Am-DTPA. Sur une période aussi courte (2 heures après contamination), il n'est pas nécessaire de récupérer d'autres excréta tels que les fèces.

Par cohérence avec les résultats de rétention locale, nous réaliserons une analyse des résultats de l'excrétion urinaire à travers l'écart des résultats obtenus à la suite des différentes expérimentations (figure 27).

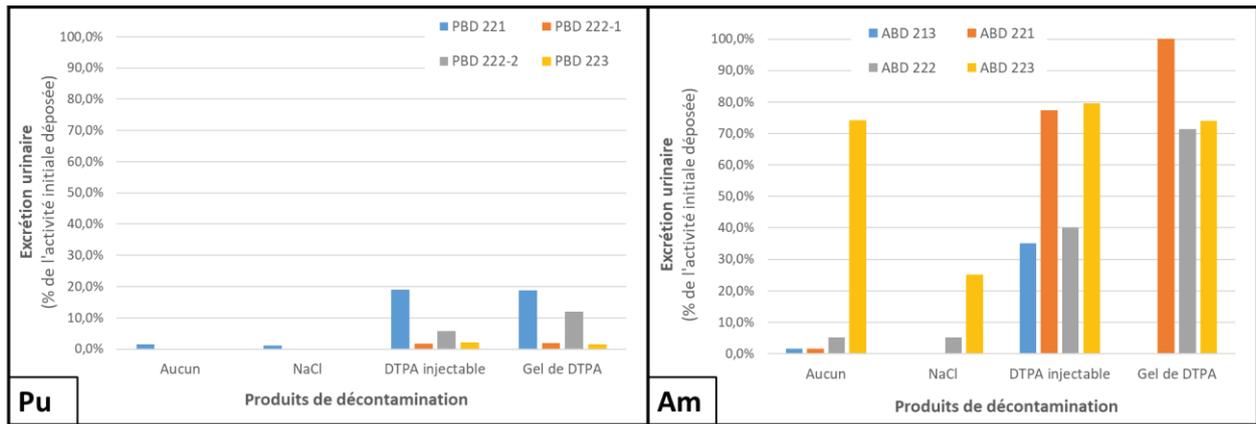


Figure 27 Comparaison des excrétions urinaires des rats en fonction des produits de décontaminations utilisés et de l'expérimentation avec contamination au Pu ou à l'Am. Les données sont exprimées en pourcentage de l'activité récupérée des reins et des urines en fonction de l'activité initiale déposée. Les données proviennent de 7 expérimentations différentes ayant utilisé 26 rats au total.

Les résultats montrent une très faible excrétion urinaire du plutonium sur le rat contrôle ainsi que sur le rat décontaminé à l'aide du NaCl 0.9%. Cependant, lors de l'utilisation du Ca-DTPA sous forme injectable ou sous forme gel, nous pouvons observer une augmentation de l'excrétion urinaire (entre 1.8 - 19% pour le DTPA sous forme injectable et 35.2 - 79.5% pour la forme injectable et entre 71.5 - 113.8% pour le gel de Ca-DTPA). Lors de l'expérimentation ABD 221, avec le gel de Ca-DTPA nous avons récupéré plus d'activité que préalablement déposée, cela peut s'expliquer par une accumulation des incertitudes au cours des différentes étapes de décontamination et de mesure.

L'excrétion urinaire élevée pour le rat contrôle de ABD 223 est en accord avec notre hypothèse posée précédemment d'une blessure trop profonde ayant provoqué un passage direct de la contamination au niveau de la circulation systémique entraînant *in fine* une importante excrétion urinaire de l'américium.

3.2.3. La rétention systémique après décontamination

L'Am et le Pu ont un tropisme pour le foie et le squelette (Cf. 1.2.1.2). Il est donc important d'évaluer les conséquences au niveau systémique de l'action d'une décontamination locale avec nos différents produits par la mesure d'activité transférée dans ces deux tissus. Cette dernière sera réalisée par la mesure des rétentions dans le foie et le fémur opposé au site de la plaie, pour s'affranchir d'une éventuelle interférence avec l'activité musculaire de la patte contaminée.

Nous avons exprimé nos résultats en pourcentage de l'activité mesurée dans le foie et le squelette (en Bq) en fonction de l'activité initiale déposée (en Bq). Pour obtenir une approximation de l'activité du squelette pour le rat, il suffit de multiplier par 20 l'activité du fémur de la patte opposée à la contamination (67). Dans la même optique que l'analyse des résultats de l'excrétion urinaire, nous évaluerons l'écart des résultats des différentes expérimentations (figure 28).

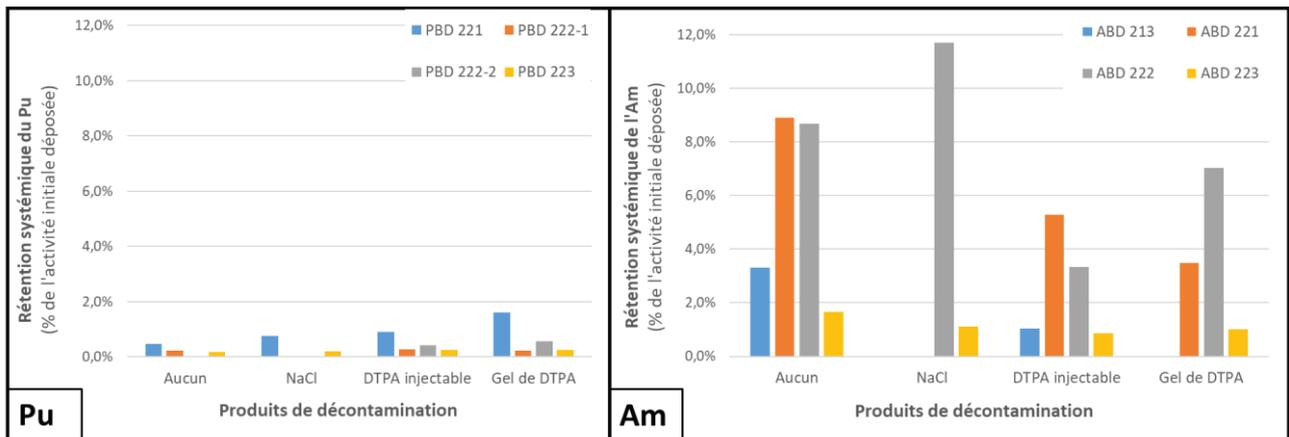


Figure 28 Comparaison de la rétention systémique des rats en fonction des produits de décontamination utilisés et de l'expérience avec contamination au Pu ou à l'Am. Les données sont exprimées en pourcentage de l'activité récupérée du foie et du squelette en fonction de l'activité initiale déposée. Les données proviennent de 7 expérimentations différentes ayant utilisé 26 rats au total.

Nous pouvons observer que la rétention systémique de l'Am, comprise entre 1,7 et 8,9% de l'activité initiale déposée est bien plus importante que la rétention systémique du Pu (0,2 - 0,5%) en accord avec la transférabilité de l'Am supérieure à celle du Pu (68). De plus, en cas de contamination avec du Pu, quel que soit le produit de décontamination utilisé au niveau de la plaie, la rétention systémique est similaire au rat « contrôle ». On peut noter dans le cas de l'Am une diminution de la rétention systémique après utilisation du Ca-DTPA dans ses deux formes par rapport au rat « contrôle ».

Enfin, si nous comparons les activités récupérées sur le rat « contrôle » après 2 heures de contamination au Pu ou à l'Am, nous pouvons observer une fixation plus importante de ces deux radionucléides au niveau du squelette par rapport au foie. Ces résultats contrastent avec l'étude précédemment citée avec l'utilisation du chien (cf. 1.2.1.2). La précédente étude réalisée sur une durée de 24 heures indiquait que la répartition de l'américium entre ces organes était inversée par rapport à la répartition du plutonium. Le temps de contamination est un facteur important pour la distribution des radionucléides dans le compartiment

systemique. La nature physico-chimique du radionucléide ainsi que la voie de contamination pouvant dans le même temps influencer cette distribution.

3.2.4. Bilan des résultats de la décontamination sur la plaie du rat

Le tableau ci-dessous (tableau 8) permet de résumer les résultats en l'état actuel de l'avancée de l'étude après la décontamination de la plaie du rat.

Tableau 8 Bilan des résultats de la décontamination sur la plaie du rat

Paramètres analysées	Résultats
L'efficacité locale	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Il semblerait se dessiner une amélioration de la décontamination locale avec le Ca-DTPA sous ses deux formes ❖ L'efficacité du Ca-DTPA sous ses deux formes semble assez similaire
L'excrétion urinaire	<ul style="list-style-type: none"> ❖ L'excrétion urinaire du Pu et de l'Am est plus importante lors de l'utilisation du Ca-DTPA
La rétention systémique	<ul style="list-style-type: none"> ❖ L'américium se fixe d'avantage aux tissus de rétention par rapport au Pu quel que soit le produit de décontamination utilisé ❖ Une légère diminution de la rétention systémique semble être observée suite à l'utilisation du Ca-DTPA

Il est à noter que ces conclusions doivent être confirmées par des expérimentations complémentaires. Un minimum de 8 rats par groupe semble nécessaire pour atteindre une bonne confiance dans les résultats d'efficacité.

4. Discussion

Ce travail s'inscrit dans une étude plus large dont l'objectif est de déterminer l'efficacité de la décontamination de divers produits après contamination par du Pu ou de l'Am. Ces deux radionucléides émetteurs alpha peuvent être impliqués dans divers scénarios d'exposition d'origine industrielle ou militaire. Le choix de l'adaptation de la forme galénique du Ca-DTPA par la PCA d'une forme liquide injectable vers une forme gel a été motivé par les retours d'expérience des différents accidents nucléaires militaires ou civils. Les principaux accidents civils et militaires survenant au poste de travail avec une efficacité actuelle insuffisante de la décontamination locale nécessitant le plus souvent une chirurgie locale afin d'enlever les tissus contaminés. Un partenariat entre la PCA, le CEA et Orano a été établi pour l'évaluation de l'efficacité de ce gel de DTPA pour la décontamination de la peau lésée et de la plaie après contamination par des radionucléides. En effet, la stérilité du gel de DTPA ne restreint pas son utilisation à la peau saine, comme ceci est le cas pour différents produits présents sur le marché. Ces résultats d'efficacité seront inclus dans le dossier de demande d'extension d'AMM du Ca-DTPA sous forme gel. L'intérêt de l'optimisation galénique du Ca-DTPA est de proposer une efficacité plus importante ou au moins égale à la décontamination avec le Ca-DTPA sous forme injectable mais surtout de proposer une forme simple d'utilisation qui s'adapte à la voie cutanée et qui permet de limiter les déchets générés par les opérations de décontamination.

Deux modèles expérimentaux *ex vivo* et *in vivo* sont utilisés pour évaluer cette efficacité. Le modèle *ex vivo* sur un explant de peau de rat qui est une technique simple et reproductible développée par le CEA. Ce modèle permet de limiter l'utilisation de l'animal en respectant la règle des 3R. Le modèle *in vivo* est un modèle de plaie contaminée, pour lequel le rat est maintenu pendant deux heures sous anesthésie après contamination.

Sur ces deux modèles, les contaminants sont le Pu et l'Am sous forme nitrate. La décontamination est initiée 30 minutes après la contamination et l'efficacité des produits de décontamination évaluée 1h30 après la décontamination. L'efficacité du gel de Ca-DTPA est évaluée par rapport à celle du Ca-DTPA sous forme injectable. Une décontamination par de l'eau ou du NaCl est utilisée comme contrôle. Le critère majeur d'efficacité concerne la rétention au site de contamination (peau, plaie) après décontamination. Dans le cas du modèle *in vivo*, deux critères supplémentaires sont évalués : l'excrétion urinaire et la

rétenion dans les organes systémiques de rétention. Pour le modèle *ex vivo*, l'importance de chaque étape du procédé de décontamination est évaluée par la mesure de l'activité dans chaque échantillon recueilli au cours du processus.

Lors de la réalisation des différentes expérimentations, une quantité suffisante de résultats a été récupérée dans le modèle *ex vivo* de la peau lésée du rat ce qui nous a permis de démontrer plusieurs aspects sur l'utilisation du gel stérile de Ca-DTPA.

- ❖ L'efficacité du gel de Ca-DTPA avec lavage est supérieure à l'efficacité des autres traitements (eau et Ca-DTPA sous forme injectable).
- ❖ L'efficacité du gel de Ca-DTPA sans lavage est similaire à l'efficacité du Ca-DTPA sous forme injectable.
- ❖ Les étapes les plus importantes lors de la décontamination avec le gel de DTPA sont le lavage ainsi que le séchage.

Sur ce dernier point, des expérimentations sont toujours en cours au LRT du CEA avec la réalisation de 6 lavages successifs au lieu de 3 après application du gel de Ca-DTPA. Ces expérimentations permettront de démontrer que l'efficacité de la décontamination peut être corrélée aux nombres de lavages réalisés après application de notre décontaminant spécifique. D'après ces résultats, on préconise d'utiliser une compresse après lavage afin de décontaminer de façon optimale la plaie du patient. Enfin, dans une zone contaminée où le lavage de la victime ne serait pas possible, nous conseillons en première intention d'utiliser le gel de Ca-DTPA 25% sans lavage sur la plaie de la victime le plus rapidement possible avant son transfert dans le complexe hospitalier le plus proche où une décontamination plus complète avec lavage sera proposée.

Les résultats obtenus sur le modèle expérimental *in vivo* proposé par le CEA sont plus complexes à analyser que ceux issus du modèle expérimental *ex vivo*. Cette hétérogénéité, inhérente à la manipulation d'animaux, est encore accentuée par le modèle en lui-même (plaie) et la réactivité chimique des actinides. Toutefois, nos résultats semblent démontrer que l'action du gel de Ca-DTPA est similaire voire plus efficace que l'utilisation du Ca-DTPA sous forme injectable. Nos différents paramètres d'efficacité prédisent une amélioration de la décontamination au niveau local, une augmentation de l'excrétion urinaire ainsi que la diminution de la rétention systémique après utilisation du gel de Ca-DTPA. Cependant ces résultats se basent pour le moment sur très peu d'expérimentations animales et nous ne pouvons démontrer avec certitude à travers ce modèle que le gel de Ca-DTPA est plus efficace que d'autres produits de décontamination. Les expérimentations qui sont

toujours en cours au niveau du LRT du CEA permettront d'affiner ces résultats afin d'évaluer l'efficacité du gel de Ca-DTPA. Par ailleurs, le mode d'expression des résultats pourra être repensé afin d'évaluer l'efficacité des décontaminants spécifiquement pour chaque expérimentation, et non en regroupant les résultats de toutes les expérimentations comme nous l'avons fait pour les études *ex vivo*.

Dans cette présente étude, nous avons démontré que l'utilisation de ces deux modèles expérimentaux permettait d'évaluer l'efficacité des différents produits de décontamination. Il serait intéressant dans l'avenir d'utiliser ces modèles pour évaluer l'action de ces produits après contamination avec d'autres radionucléides tel que le cobalt ou d'évaluer d'autres produits de décontamination.

Conclusions et perspectives

La contamination cutanée sur peau lésée par des radionucléides tels que les actinides est une situation couramment rencontrée au poste de travail chez les exploitants d'installations nucléaires. Cette contamination peut être aussi secondaire à des retombées radioactives mais aussi à des actes malveillants. Les protocoles de décontamination proposés sont nombreux et dans l'ensemble ils sont relativement empiriques et peu standardisés. Les protocoles de décontamination proposés par la majorité des guides (dont celui de l'Autorité de Sureté Nucléaire) restent très généraux, et ne prennent pas en compte le radionucléide à l'origine de la contamination. Sur la peau saine, en cas de contamination au Pu ou à l'Am, un simple rinçage avec de l'eau et du savon permet d'enlever la quasi-totalité de l'activité au niveau local. Cependant, en cas de peau lésée ou de plaie contaminées, il est beaucoup plus complexe de trouver une méthode permettant de décontaminer le patient de façon efficace.

Les modèles expérimentaux proposés par le CEA permettent de réaliser des études d'efficacité comparative multiparamétriques. Ils favorisent l'utilisation de procédés innovants permettant de s'affranchir des modèles actuels qui sont coûteux, difficiles à mettre en œuvre et compliquent la réalisation d'études comparatives sur l'efficacité des différents produits dans des conditions expérimentales identiques. De ce fait, le modèle *ex vivo* sur peau lésée de rat permet de tester de nombreux procédés de décontamination non spécifiques agissant par dilution (EPPI) ou spécifiques par des propriétés chélatantes (Ca-DTPA) après contamination de la peau avec du Pu ou de l'Am sous différentes formes physico-chimiques. Enfin, le modèle *in vivo* nous permet d'évaluer les paramètres d'efficacité tels que l'excrétion urinaire du complexe Pu-DTPA ou Am-DTPA et la fixation des radionucléides aux organes de rétention tels que le foie et le squelette. Dans l'objectif de valider l'extension d'AMM du gel de Ca-DTPA, nous avons effectué une décontamination 30 minutes après une contamination au Pu ou à l'Am sous forme nitrate. De façon globale, avec le modèle *ex vivo* et *in vivo*, les principales conclusions et observations de nos recherches indiquent :

- ❖ Quel que soit le produit de décontamination utilisé, plus la décontamination est initiée tôt, meilleure est l'efficacité de la décontamination.
- ❖ Sur la peau lésée contaminée, le gel de Ca-DTPA est autant efficace voire plus efficace que le Ca-DTPA sous forme injectable

- ❖ Sur la peau lésée contaminée, l'étape de séchage suivant les lavages est d'une importance primordiale.
- ❖ Sur peau lésée contaminée, le gel de Ca-DTPA sans lavage est autant efficace que le Ca-DTPA sous forme injectable.
- ❖ Après contamination d'une plaie au Pu ou à l'Am, une augmentation très significative de l'excrétion urinaire est visualisable en utilisant le Ca-DTPA quelle que soit sa forme galénique.
- ❖ Après contamination d'une plaie à l'Am, la rétention systémique semble diminuer après utilisation du gel de Ca-DTPA comparée à l'utilisation d'un lavage au NaCl 0.9%.

En conclusion, le gel stérile de Ca-DTPA 25% est un traitement innovant et prometteur qui simplifiera les méthodes existantes de décontamination pour les actinides. Sa prochaine extension d'AMM permettra d'élargir le panel de contre-mesures médicales avec son utilisation par la médecine du travail dans les industries nucléaires et favorisera une prise en charge optimisée en cas d'accidents nucléaires de masse.

Annexes

Annexe 1 Fiche synthèse radionucléide : le plutonium

Le Plutonium			
Usage courant Armement Nucléaire civil Recherche Sondes spatiales	Les 15 isotopes De ^{232}Pu à ^{246}Pu <u>Les + courants</u> ^{238}Pu ^{239}Pu ^{240}Pu ^{241}Pu	Le mode d'émission α et β^-	Formes physico-chimiques citrate, nitrate, hydroxyde, carbides, chlorides, oxalates, oxides (MOX), organiques (TBP)
Etat d'oxydation De Pu^{3+} à Pu^{7+} <u>Le + courant</u> : Pu^{4+}	Concentration tolérée dans l'air (69) $^{238}\text{Pu} < 3 \times 10^{-7}$ MBq/m^3	LD50 (70) 0.005 à 1.6 mg/kg	Période radioactive (24) ^{238}Pu : 87.7 ans ^{239}Pu : 24110 ans
Incorporation	<p>L'incorporation du plutonium peut passer par les trois voies : L'inhalation, l'ingestion et le passage cutané <i>via</i> une plaie. Les formes physico-chimiques nombreuses peuvent moduler l'absorption du plutonium. Par la voie intestinale ou cutanée, les formes solubles (nitrate, chlorure) sont bien mieux absorbées que les formes insolubles (oxides). Enfin, l'absorption gastro-intestinale du plutonium est influencée par son état d'oxydation initial (24).</p>		
Distribution systémique	<p>La distribution systémique du plutonium dépend de sa forme physico chimique et de son état oxydatif. De multiples modèles cinétiques permettent de connaître cette distribution en fonction de la dose mesurée dans les urines et les fèces. Les études montrent une fixation du plutonium importante sur le squelette et sur le foie (24).</p>		
Elimination	<p>Le plutonium est principalement éliminé par voie fécale avec un ratio de 4 pour 1 par rapport à la voie urinaire. La période effective moyenne calculée est d'environ 1000 jours (24).</p>		
Les traitements	<p>Le traitement recommandé face à une contamination de plutonium est le Ca-DTPA (AMM). Soit par voie pulmonaire nébulisée soit par voie IV. Les formes gélifiées et per os sont en cours d'essai (6).</p>		

Annexe 2 Fiche synthèse radionucléide : l'américium 241

L'Amercium-241			
Usage courant Recherche	Les 14 isotopes De ^{237}Am à ^{247}Am <i>Les + courants</i> ^{240}Am et ^{241}Am	Le mode d'émission α et γ	Formes physico-chimiques citrate, nitrate, hydroxyde, carbides, chlorides, oxalates, oxides (MOX)
Etat d'oxydation De Am^{3+} à Am^{6+} <i>Le + courant :</i> Am^{3+}	Concentration tolérée dans l'air (69) $^{241}\text{Am} < 1 \times 10^{-7}$ MBq/m ³	LD50 (70) 0.032 à 0.262 mg/kg	Période radioactive (24) $^{241}\text{Am} : 432.2$ ans
Incorporation	<p>L'incorporation de l'américium peut passer par les trois voies : L'inhalation, l'ingestion et le passage cutané <i>via</i> une plaie. Les formes physico-chimiques nombreuses peuvent moduler l'absorption de l'américium. Par la voie intestinale ou cutanée, les formes solubles (nitrate, chlorure) sont bien mieux absorbées que les formes insolubles (oxides). L'absorption gastro-intestinale d'américium est influencée par son état d'oxydation initial (24).</p>		
Distribution systémique	<p>La distribution systémique de l'américium dépend de sa forme physico chimique et de son état oxydatif. De multiples modèles cinétiques permettent de connaître cette distribution en fonction de la dose mesurée dans les urines et les fèces. Les études montrent une fixation du plutonium importante sur le foie et le squelette (24)</p>		
Elimination	<p>L'américium est principalement éliminé par voie fécale avec un ratio de 3 pour 1 par rapport à la voie urinaire. La période effective moyenne calculée est d'environ 5000 jours (24).</p>		
Les traitements	<p>Le traitement recommandé face à une contamination à l'américium est le Ca-DTPA (AMM). Soit par voie pulmonaire nébulisée soit par voie IV. Les formes gélifiées et per os sont en cours d'essai (6).</p>		

Annexe 3 Règles simplifiées de radioprotection à son poste de travail dans un laboratoire utilisant des radionucléides

- **Les zones de travail dans un laboratoire de radiotoxicologie**

La zone surveillée (ZS)



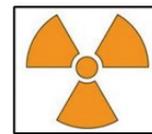
- ❖ Zone « tampon » entre la ZC et l'extérieur.
- ❖ $80 \mu\text{Sv}/\text{mois} < \text{débit de dose} < 1,25 \text{ mSv}/\text{mois}$.

La zone contrôlée (ZC)

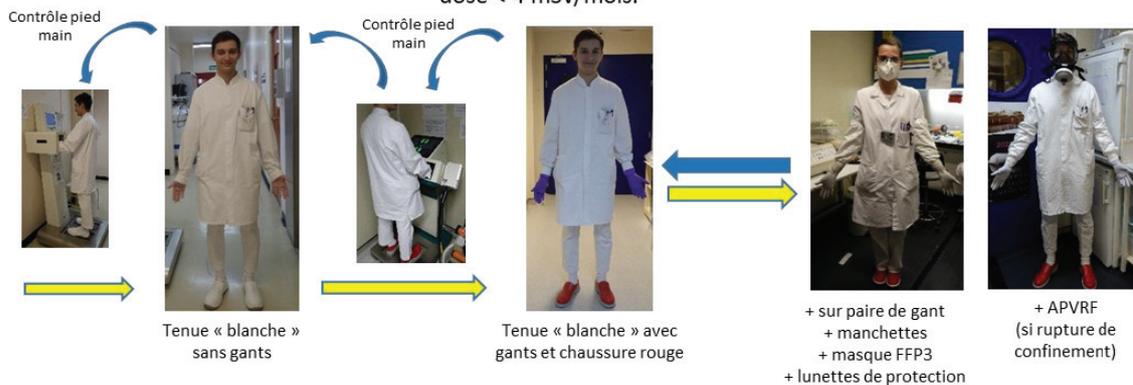


- ❖ Zone de non manipulation des radionucléides (hors système contaminant).
- ❖ $1,25 \text{ mSv}/\text{mois} < \text{débit de dose} < 4 \text{ mSv}/\text{mois}$.

Le système contaminant



- ❖ Manipulation des radionucléides. **OBLIGATOIRE** sous hotte ventilée. (zone verte)



Dosimètre à lecture différée et dosimètre opérationnel **OBLIGATOIRE** dans chaque zone



- **Les règles de radioprotection dans un système contaminant**

- Tout ce qui sort du système contaminant doit être contrôlé
- Contrôle du matériel lors de la contamination
- Changement de gants mobiles au moindre doute
- Contrôle de l'opérateur en sortie de hotte



Contrôle d'un échantillon à l'aide d'un MIP 10®

- **La gestion des déchets radio contaminés**

- Déchets sont tous Très Faiblement Actifs (TFA)
- Déchets scellés dans un double emballage
- Organisme responsable : ANDRA



Sac type des déchets après l'expérimentation

Annexe 4 Exemple de fiche de suivi pour la contamination et la
décontamination de la peau du rat lésée avec de l'américium 241 nitrate

CPP 222 2 rats lot M12	1 (L)	2 (L)	3 (L)	4 (L)	5	6 (L)	7
Triplicat A	Lavage à l'eau	Lavage au DTPA 500mM	<u>Gel CTRL</u> + lavage	<u>Gel DTPA</u> + lavage	<u>Gel DTPA</u> sans lavage	<u>Gel DTPA</u> + <u>urgo start</u> + lavage	<u>Gel DTPA</u> + <u>urgo start</u> sans lavage
Triplicat B	Lavage à l'eau	Lavage au DTPA 500mM	<u>Gel CTRL</u> + lavage	<u>Gel DTPA</u> + lavage	<u>Gel DTPA</u> sans lavage	<u>Gel DTPA</u> + <u>urgo start</u> + lavage	<u>Gel DTPA</u> + <u>urgo start</u> sans lavage
Triplicat C	Lavage à l'eau	Lavage au DTPA 500mM	<u>Gel CTRL</u> + lavage	<u>Gel DTPA</u> + lavage	<u>Gel DTPA</u> sans lavage	<u>Gel DTPA</u> + <u>urgo start</u> + lavage	<u>Gel DTPA</u> + <u>urgo start</u> sans lavage
H de contamination	10 : 00	10 : 05	10 : 10	10 : 15	11 : 05	11 : 10	11 : 15
H début décontamination	10 : 30	10 : 35	10 : 40	10 : 45	11 : 35	11 : 40	11 : 45
H fin décontamination			10 : 55	11 : 00	11 : 50	11 : 55	12 : 00

CPP 222 : Contamination de la Peau avec du Plutonium – Manipulation 2 de l'année 2022

Temps entre **H** conta et **H** déconta : 30 min / Temps entre **H** déconta et **H** fin déconta : 15 min

Annexe 5 Exemple de fiche de suivi pour la contamination et la décontamination du rat blessé avec du plutonium 238 nitrate

	n°Rat	Poids (g)	Bupré (µL)	Conta	Décontamination 30min après conta		Remarques	
				Heure	TTT	H prévue		H réalisée
Jour 1	PBD 231-1	348	113,1	09:05	<i>aucun</i>			Blessure peu profonde
	PBD 231-2	389	126,4	09:26	<i>1 lavage NaCl puis compresse de NaCl</i>	09:56	09:56	Blessure peu profonde
	PBD 231-3	403	131,0	09:47	<i>1 injection locale de DTPA 200 mM</i>	10:27	10:27	Petit saignement, blessure profonde
Jour 2	PBD 231-4	412	133,9	09:08	<i>1 lavage NaCl puis compresse de DTPA 500mM (500µL)</i>	09:38	09:38	RAS
	PBD 231-5	381	123,8	09:28	<i>1 lavage NaCl puis compresse de gel DTPA (300µL)</i>	09:58	09:58	Un peu de reflux lors de la conta. Gel puis compresse
	PBD 231-6	363	118,0	09:48	<i>1 lavage NaCl puis compresse de gel CTRL (300µL)</i>	10:18	10:18	plaie semble + profonde

	n°Rat	Euthanasie 2h après conta										
		H prévue	H réalisée	Sang prélevé (mL)	Remarques	Urine (g)		Peau	Foie	Reins	Fémur	Patte
Jour 1	PBD 231-1	11:05	10:20	3,5	RAS	15,39	15,97	X	X	X	X	X
	PBD 231-2	11:26	11:26	9	RAS	15,32	16,95	X	X	X	X	X
	PBD 231-3	11:47	11:49	9	RAS	15,45	16,76	X	X	X	X	X
	PBD 231-4	11:08	11:08	9,5	RAS	15,44	16,61	X	X	X	X	X
Jour 2	PBD 231-5	11:28	11:28	9,5	Sang sur compresse L + déconta	15,43	16,94	X	X	X	X	X
	PBD 231-6	11:48	11:48	9	Sang sur compresse déconta	15,77	16,91	X	X	X	X	X

PBD 231 : Plutonium Blessure Décontamination – Expérimentation 1 de l'année 2023

Annexe 6 Tableau des résultats globaux pour la Contamination à l'Américium de la Peau (CAP)

CAP AMM
déconta peau
Am Nitrate

délai conta - déconta -> 30 min
délai application gel -> 15 min

Bequerel sol conta	
CAP 1	254
CAP 2	243
CAP 3	321
CAP 4	193
CAP 5	284
CAP 6	231
CAP 7	179
CAP 8	252

	% fraction d'activité totale (Initial calculé / sol conta Bq)				
	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5
Eau	95%	92%	92%	93%	
DTPA injectable			86%	86%	
Gel DTPA	87%	85%	88%	86%	82%
Gel DTPA Sans R	76%	87%		76%	
	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 3	
Eau 2H	92%		90%		
DTPA injectable 2H			67%	85%	
Gel DTPA 2H	87%	84%	87%	89%	

85 - 100 %
75 - 85 %
< 75 %

Echantillons	produit déconta	L1 / initial	L2 / initial	L3 / initial	comp+CT / initial	recup / initial	peau / initial	EFFICACITE %	% fraction d'activité
CAP 1	Eau	26%	8%	3%	4%	41%	55%	45%	97%
		31%	6%	2%	4%	43%	52%	48%	95%
		23%	6%	3%	5%	37%	56%	44%	93%
CAP 2	Eau	66%	3%	1%	1%	72%	19%	81%	91%
		42%	5%	2%	3%	52%	40%	60%	92%
		26%	5%	2%	4%	37%	56%	44%	93%
CAP 3	Eau	46%	3%	1%	2%	51%	36%	64%	88%
		35%	4%	2%	4%	45%	44%	56%	89%
		23%	2%	1%	5%	32%	69%	31%	100%
CAP 4	Eau	47%	7%	3%	3%	59%	36%	64%	96%
		37%	6%	3%	5%	51%	41%	59%	92%
		43%	6%	3%	3%	55%	36%	64%	91%
MOYENNE G CAP	EAU	37%	5%	2%	4%	48%	45%	55%	93%
ECART TYPE G CAP	EAU	13%	2%	1%	1%	11%	13%	13%	3,38%

Echantillons	produit déconta	L1 / initial	L2 / initial	L3 / initial	comp+CT / initial	recup / initial	peau / initial	EFFICACITE %	% fraction d'activité
CAP 3	DTPA injectable	37%	9%	4%	6%	56%	16%	84%	72%
		28%	13%	8%	8%	57%	34%	66%	91%
		25%	11%	7%	10%	53%	42%	58%	94%
CAP 4	DTPA injectable	39%	11%	5%	4%	59%	21%	79%	80%
		58%	9%	5%	4%	76%	15%	85%	91%
		51%	12%	6%	4%	73%	13%	87%	86%
MOYENNE G CAP	DTPA injectable	40%	11%	6%	6%	62%	24%	76%	86%
ECART TYPE G CAP	DTPA injectable	13%	2%	1%	3%	10%	12%	12%	8,34%

Echantillons	produit déconta	L1 / initial	L2 / initial	L3 / initial	comp+CT / initial	recup / initial	peau / initial	EFFICACITE %	% fraction d'activité
CAP 1	Gel DTPA	17%	24%	9%	13%	62%	20%	80%	83%
		33%	21%	10%	11%	76%	16%	84%	92%
		31%	16%	8%	11%	66%	21%	79%	88%
CAP 2	Gel DTPA	38%	13%	6%	9%	65%	16%	84%	81%
		54%	10%	5%	7%	76%	10%	90%	86%
		36%	15%	6%	11%	69%	18%	82%	87%
CAP 3	Gel DTPA	42%	15%	6%	4%	68%	10%	90%	78%
		46%	13%	4%	4%	68%	16%	84%	83%
		39%	12%	5%	5%	60%	26%	74%	86%
CAP 4	Gel DTPA	41%	15%	7%	10%	72%	15%	85%	86%
		39%	20%	7%	8%	74%	12%	88%	86%
		30%	14%	14%	13%	72%	12%	88%	84%
CAP 5	Gel DTPA	31%	14%	10%	12%	67%	13%	87%	80%
		36%	16%	7%	11%	69%	14%	86%	83%
		29%	16%	6%	16%	68%	16%	84%	83%
MOYENNE G CAP	Gel DTPA	36%	16%	7%	10%	69%	16%	84%	84%
ECART TYPE G CAP	Gel DTPA	9%	4%	3%	4%	5%	4%	4%	3%

Echantillons	produit déconta	L1 / initial	L2/initial	L3/initial	comp+CT/initial	récup/initial	peau/initial	EFFICACITE%	% fraction d'activité
CAP 1	Gel DTPA sans R				39%	39%	37%	63%	75%
					48%	48%	28%	72%	76%
					44%	44%	33%	67%	76%
CAP 2	Gel DTPA sans R				60%	60%	27%	73%	87%
					59%	59%	27%	73%	86%
					62%	62%	26%	74%	88%
CAP 4	Gel DTPA sans R				48%	48%	27%	73%	75%
					48%	48%	30%	70%	78%
					45%	45%	28%	72%	73%
MOYENNE G CAP	Gel DTPA sans R				50%	50%	29%	71%	80%
ECART TYPE G CAP	Gel DTPA sans R				8%	8%	3%	3%	6%

Echantillons	produit déconta	L1 / initial	L2/initial	L3/initial	comp+CT/initial	récup/initial	peau/initial	EFFICACITE%	% fraction d'activité
CAP 6	Eau 2H	7%	1%	1%	8%	18%	72%	28%	90%
		11%	2%	1%	8%	24%	68%	32%	92%
		7%	1%	1%	8%	16%	78%	22%	94%
CAP 8	Eau 2H	7%	5%	2%	4%	18%	72%	28%	90%
		4%	4%	2%	5%	15%	77%	23%	91%
		10%	10%	4%	4%	28%	62%	38%	90%
MOYENNE G CAP	EAU 2H	8%	4%	2%	6%	20%	71%	29%	91%
ECART TYPE G CAP	EAU 2H	3%	3%	1%	2%	5%	6%	6%	2%

Echantillons	produit déconta	L1 / initial	L2/initial	L3/initial	comp+CT/initial	récup/initial	peau/initial	EFFICACITE%	% fraction d'activité
CAP 8	DTPA injectable 2H	3%	1%	1%	3%	8%	52%	48%	60%
		1%	1%	0%	5%	6%	66%	34%	73%
		1%	1%	0%	3%	5%	65%	35%	70%
CAP 3	DTPA injectable 2H	16%	13%	6%	8%	43%	40%	60%	83%
		9%	12%	4%	7%	32%	41%	59%	73%
		6%	11%	8%	7%	32%	54%	46%	86%
MOYENNE G CAP	DTPA injectable 2H	6%	6%	3%	6%	21%	53%	47%	74%
ECART TYPE G CAP	DTPA injectable 2H	6%	6%	3%	2%	16%	11%	11%	9%

Echantillons	produit déconta	L1 / initial	L2/initial	L3/initial	comp+CT/initial	récup/initial	peau/initial	EFFICACITE%	% fraction d'activité
CAP 6	Gel DTPA 2H	10%	14%	8%	19%	52%	37%	63%	89%
		16%	17%	5%	8%	46%	38%	62%	84%
		11%	16%	7%	11%	45%	44%	56%	88%
CAP 7	Gel DTPA 2H	12%	5%	12%	14%	42%	43%	57%	85%
		16%	9%	6%	11%	42%	42%	58%	84%
		17%	5%	5%	9%	36%	49%	51%	85%
CAP 8	Gel DTPA 2H	13%	11%	7%	6%	37%	46%	54%	83%
		18%	11%	7%	6%	42%	49%	51%	91%
		17%	12%	10%	11%	49%	38%	62%	87%
CAP 3	Gel DTPA 2H	16%	16%	5%	6%	42%	41%	59%	83%
		23%	4%	9%	4%	39%	46%	54%	85%
		18%	9%	4%	5%	35%	55%	45%	90%
MOYENNE G CAP	Gel DTPA 2H	15%	11%	7%	9%	42%	44%	56%	86%
ECART TYPE G CAP	Gel DTPA 2H	4%	5%	2%	4%	5%	5%	5%	3%

Annexe 7 Tableau des résultats globaux pour la Contamination au Plutonium de la Peau (CPP)

CPP AMM
déconta peau
Pu Nitrate

décali conta - deconta -> 30 min
décali application gel -> 15 min

Bequerel sol conta	
CPP 1	265
CPP 2	234
CPP 3	116
CPP 4	202
CPP 5	270
CPP 6	264
CPP 7	301
CPP 8	253
CPP 9	251
CPP 10	295

	% fraction d'activité totale (Initial calculé / sol conta Bq)				
	CPP 1	CPP 2	CPP 3	CPP 4	CPP 5
Eau	93%	90%	102%	91%	
DTPA injectable		73%	79%	81%	
Gel DTPA	70%	91%	82%	86%	85%
Gel DTPA sans R	63%	73%		82%	
	CPP 6	CPP 7	CPP 8	CPP 9	CPP 10
Eau 2H	96%	95%		80%	95%
DTPA injectable 2H				72%	69%
Gel DTPA 2H	95%	94%	86%	86%	88%

Echantillons	produit déconta	L1/initial	L2/initial	L3/initial	comp+CT/initial	récup/initial	peau/initial	EFFICACITE %	% fraction d'activité
CPP 1	Eau	25%	7%	6%	10%	49%	60%	40%	109%
		28%	6%	3%	6%	43%	43%	57%	86%
		22%	5%	2%	7%	37%	47%	53%	84%
CPP 2	Eau	26%	7%	3%	6%	43%	43%	57%	86%
		22%	5%	2%	8%	37%	50%	50%	87%
		17%	5%	3%	6%	30%	65%	35%	95%
CPP 3	Eau	62%	6%	3%	9%	79%	19%	81%	97%
		39%	4%	3%	8%	54%	37%	63%	91%
		26%	6%	2%	13%	47%	71%	29%	118%
CPP 4	Eau	22%	3%	2%	8%	35%	59%	41%	94%
		35%	8%	4%	6%	53%	39%	61%	92%
		37%	6%	2%	7%	51%	36%	64%	88%
MOYENNEG CPP	EAU	30%	6%	3%	8%	46%	48%	52%	94%
ECART TYPE G CPP	EAU	12%	1%	1%	2%	13%	15%	15%	10,18%

Echantillons	produit déconta	L1/initial	L2/initial	L3/initial	comp+CT/initial	récup/initial	peau/initial	EFFICACITE %	% fraction d'activité
CPP 2	DTPA injectable	11%	11%	7%	11%	40%	33%	67%	72%
		17%	12%	6%	7%	41%	30%	70%	71%
		12%	13%	7%	7%	38%	37%	63%	75%
CPP 3	DTPA injectable	46%	9%	4%	12%	72%	20%	80%	92%
		13%	7%	2%	14%	35%	20%	80%	55%
		36%	9%	4%	16%	64%	25%	75%	89%
CPP 4	DTPA injectable	36%	7%	6%	8%	56%	28%	72%	85%
		24%	10%	6%	10%	50%	29%	71%	80%
		32%	9%	8%	6%	55%	24%	76%	80%
MOYENNEG CPP	DTPA injectable	25%	10%	5%	10%	50%	27%	73%	78%
ECART TYPE G CPP	DTPA injectable	13%	2%	2%	3%	13%	6%	6%	11,10%

Echantillons	produit déconta	L1/initial	L2/initial	L3/initial	comp+CT/initial	récup/initial	peau/initial	EFFICACITE %	% fraction d'activité
CPP 1	Gel DTPA	8%	14%	10%	14%	46%	15%	85%	61%
		29%	16%	11%	12%	67%	6%	94%	73%
		23%	20%	7%	13%	63%	12%	88%	74%
CPP 2	Gel DTPA	38%	12%	6%	19%	75%	36%	64%	111%
		25%	20%	9%	13%	67%	13%	87%	80%
		25%	17%	11%	14%	66%	17%	83%	83%
CPP 3	Gel DTPA	33%	14%	7%	14%	67%	16%	84%	83%
		31%	12%	5%	16%	65%	14%	86%	79%
		34%	11%	5%	17%	67%	15%	85%	82%
CPP 4	Gel DTPA	17%	19%	9%	15%	61%	18%	82%	80%
		45%	13%	6%	11%	75%	17%	83%	92%
		24%	17%	10%	16%	68%	19%	81%	87%
CPP 5	Gel DTPA	22%	20%	11%	16%	69%	19%	81%	88%
		19%	20%	7%	17%	62%	20%	80%	82%
		23%	15%	6%	19%	62%	23%	77%	85%
MOYENNEG CPP	Gel DTPA	26%	16%	8%	15%	66%	17%	83%	83%
ECART TYPE G CPP	Gel DTPA	9%	3%	2%	2%	7%	6%	6%	11%

Echantillons	produit déconta	L1 / initial	L2/ initial	L3/ initial	comp+CT/ initial	récup/initial	peau/initial	EFFICACITE %	% fraction d'activité
CPP 1	Gel DTPA sans R				45%	45%	18%	82%	63%
					49%	49%	13%	87%	62%
					49%	49%	15%	85%	64%
CPP 2	Gel DTPA sans R				42%	42%	28%	72%	69%
					48%	48%	25%	75%	73%
					43%	43%	35%	65%	77%
CPP 4	Gel DTPA sans R				46%	46%	36%	64%	83%
					46%	46%	31%	69%	78%
					45%	45%	40%	60%	85%
MOYENNE G CPP	gel DTPA sans R				46%	46%	27%	73%	73%
ECART TYPE G CPP	gel DTPA sans R				3%	3%	10%	10%	9%

Echantillons	produit déconta	L1 / initial	L2/ initial	L3/ initial	comp+CT/ initial	récup/initial	peau/initial	EFFICACITE %	% fraction d'activité
CPP 6	Eau 2H	6%	1%	3%	5%	15%	81%	19%	96%
		6%	3%	1%	4%	15%	84%	16%	99%
		5%	2%	1%	4%	12%	80%	20%	93%
CPP 7	Eau 2H	8%	2%	2%	8%	20%	82%	18%	102%
		2%	2%	1%	6%	11%	85%	15%	97%
		14%	2%	5%	9%	34%	59%	41%	87%
CPP 9	Eau 2H	5%	2%	3%	1%	12%	73%	27%	84%
		15%	3%	1%	2%	22%	64%	36%	86%
		8%	3%	1%	3%	15%	56%	44%	71%
CPP 10	Eau 2H	19%	7%	4%	7%	37%	64%	36%	102%
		18%	7%	3%	7%	34%	62%	38%	96%
		16%	3%	2%	7%	29%	58%	42%	87%
MOYENNE G CPP	EAU 2H	10%	3%	2%	5%	21%	71%	29%	92%
ECART TYPE G CPP	EAU 2H	6%	2%	1%	3%	10%	11%	11%	9%

Echantillons	produit déconta	L1 / initial	L2/ initial	L3/ initial	comp+CT/ initial	récup/initial	peau/initial	EFFICACITE %	% fraction d'activité
CPP 9	DTPA injectable 2H	2%	2%	1%	9%	13%	69%	31%	82%
		5%	2%	1%	8%	15%	45%	55%	60%
		2%	2%	1%	10%	15%	57%	43%	72%
CPP 10	DTPA injectable 2H	5%	4%	1%	5%	15%	53%	47%	68%
		6%	3%	1%	6%	17%	57%	43%	74%
		8%	4%	2%	6%	20%	45%	55%	65%
MOYENNE G CPP	DTPA injectable 2H	5%	3%	1%	7%	16%	54%	46%	70%
ECART TYPE G CPP	DTPA injectable 2H	2%	1%	0%	2%	2%	9%	9%	8%

Echantillons	produit déconta	L1 / initial	L2/ initial	L3/ initial	comp+CT/ initial	récup/initial	peau/initial	EFFICACITE %	% fraction d'activité
CPP 6	Gel DTPA 2H	19%	6%	4%	13%	41%	52%	48%	93%
		6%	11%	7%	13%	38%	53%	47%	91%
		10%	7%	11%	14%	42%	58%	42%	100%
CPP 7	Gel DTPA 2H	15%	6%	3%	6%	30%	56%	44%	86%
		6%	9%	3%	8%	25%	74%	26%	99%
		11%	8%	6%	13%	38%	59%	41%	97%
CPP 8	Gel DTPA 2H	17%	10%	6%	15%	47%	44%	56%	91%
		15%	14%	6%	19%	55%	29%	71%	84%
		15%	11%	9%	20%	54%	29%	71%	83%
CPP 9	Gel DTPA 2H	14%	11%	5%	12%	42%	46%	54%	89%
		19%	7%	4%	12%	43%	44%	56%	87%
		19%	12%	5%	11%	47%	36%	64%	83%
CPP 10	Gel DTPA 2H	13%	11%	5%	7%	37%	52%	48%	89%
		10%	11%	13%	11%	45%	44%	56%	89%
		11%	17%	6%	12%	46%	40%	60%	86%
MOYENNE G CPP	Gel DTPA 2H	13%	10%	6%	12%	42%	48%	52%	90%
ECART TYPE G CPP	Gel DTPA 2H	4%	3%	3%	4%	8%	12%	12%	6%

Annexe 8 Tableau des résultats globaux pour la décontamination de la blessure contaminée à l'américium (ABD)

ABD AMM	décontamination plaie Am Nitrate	délai conta - deconta -> 30 min		délai conta - euthanasie -> 2 heures			
		ABD 213	ABD 221	ABD 222	ABD 223		
Rétention locale							
traitements		ABD 213	ABD 221	ABD 222	ABD 223	moyenne	ET
Aucun		64,2%	136,9%	76,9%	7,2%	71,3%	53%
NaCl				79,8%	22,5%	51,1%	40%
DTPA injectable		7,5%	28,4%	22,8%	4,1%	15,7%	12%
Gel de DTPA			20,7%	13,8%	3,4%	12,6%	9%
Excrétion Urinaire							
traitements		ABD 213	ABD 221	ABD 222	ABD 223	moyenne	ET
Aucun		1,6%	1,6%	5,3%	74,2%	20,6%	36%
NaCl				5,3%	25,2%	15,3%	14%
DTPA injectable		35,2%	77,4%	40,2%	79,5%	58,1%	24%
Gel de DTPA			113,8%	71,5%	74,0%	86,4%	24%
Rétention systémique							
traitements		ABD 213	ABD 221	ABD 222	ABD 223	moyenne	ET
Aucun		3,3%	8,9%	8,7%	1,7%	5,6%	4%
NaCl				11,7%	1,1%	6,4%	7%
DTPA injectable		1,0%	5,3%	3,3%	0,9%	2,6%	2%
Gel de DTPA			3,5%	7,0%	1,0%	3,8%	3%

Annexe 9 Tableau des résultats globaux pour la décontamination de la blessure contaminée au plutonium (PBD)

traitements	Rétention locale			Excrétion Urinaire			moyenne ET
	PBD 221	PBD 222-1	PBD 222-2	PBD 222-1	PBD 222-2	PBD 223	
Aucun	32,5%	104,6%	78,5%	1,4%	0,0%	0,0%	0,5%
NaCl	41,1%	78,2%	59,7%	1,1%		0,0%	0,6%
DTPA injectable	36,4%	56,1%	95,7%	19,0%	5,7%	2,2%	7,2%
Gel de DTPA	23,7%	61,5%	65,1%	18,7%	1,8%	12,0%	8,5%
							1%
							1%
							8%
							8%

traitements	Rétention locale			Excrétion Urinaire			moyenne ET
	PBD 221	PBD 222-1	PBD 222-2	PBD 222-1	PBD 222-2	PBD 223	
Aucun	32,5%	104,6%	78,5%	1,4%	0,0%	0,0%	0,5%
NaCl	41,1%	78,2%	59,7%	1,1%		0,0%	0,6%
DTPA injectable	36,4%	56,1%	95,7%	19,0%	5,7%	2,2%	7,2%
Gel de DTPA	23,7%	61,5%	65,1%	18,7%	1,8%	12,0%	8,5%
							1%
							1%
							8%
							8%

traitements	Rétention systémique			Excrétion Urinaire			moyenne ET
	PBD 221	PBD 222-1	PBD 222-2	PBD 222-1	PBD 222-2	PBD 223	
Aucun	0,5%	0,2%	0,2%	1,4%	0,0%	0,0%	0,5%
NaCl	0,8%			1,1%		0,0%	0,6%
DTPA injectable	0,9%	0,3%	0,4%	19,0%	5,7%	2,2%	7,2%
Gel de DTPA	1,6%	0,2%	0,6%	18,7%	1,8%	12,0%	8,5%
							1%
							1%
							8%
							8%

délai conta - deconta -> 30 min
délai conta - euthanasie -> 2 heures

PBD AMM
déconta plaie
Pu Nitrate

Annexe 10 Résultats de l'expérimentation CPP 222 et analyse du biais

CPP 222

Déconta peau
Pu colloïdes

Peau lésée

		Blc	L1		L2		L3		total lavages
		cpm	cpm	Bq	cpm	Bq	cpm	Bq	
CPP222 1A2	DTPA 500 mM 100µL		1734	28,8	437	7,2	254	4,1	40
CPP222 1B2	DTPA 500 mM 100µL		1238	20,5	382	6,3	288	4,7	32
CPP222 1C2	DTPA 500 mM 100µL		2152	35,8	406	6,7	155	2,5	45
				28,4		6,7		3,8	38,8
				7,6		0,5		1,2	6,8
CPP222 1A2	DTPA 500 mM reste		3939	65,6	719	11,9	493	8,1	86
CPP222 1B2	DTPA 500 mM reste		1815	30,2	584	9,6	360	5,9	46
CPP222 1C2	DTPA 500 mM reste		2762	45,9	590	9,7	214	3,5	59
				47,2		10,4		5,8	63,5
				17,7		1,3		2,3	20,3
CPP222 1A2	100 µLx5			144		36		21	201
CPP222 1B2				103		31		24	158
CPP222 1C2				179		33		12	225
					141,8		33,5		18,9
				38,1		2,3		5,8	34,0
CPP222 1A2	100 µl + reste			94		19		12	126
CPP222 1B2				51		16		11	77
CPP222 1C2				82		16		6	104
					75,6		17,1		9,6
				22,5		1,7		3,3	24,3
Rapport 5x100 µl/100 µl+reste				1,53		1,88		1,69	1,60
				2,03		1,97		2,22	2,04
				2,19		2,03		2,09	2,16
				1,9		2,0		2,0	1,9

Nous avons émis l'hypothèse que le Ca-DTPA avec sa forte molarité (500 mM) influence certainement la mesure de l'activité de nos échantillons au niveau de la scintillation liquide (cf. 2.2.5). Initialement, 3 lavages successifs de 500 µl après application du Ca-DTPA étaient récupérés dans nos fioles de scintillation mais lors de l'expérimentation de CPP 222, nous avons testé notre hypothèse en fractionnant ces lavages en 5 fioles contenant chacune 100 µl de nos différents lavages (5 x 100 µl). Les résultats de cette expérimentation nous a permis d'identifier un facteur 2 entre le fractionnement de nos échantillons de lavage et la récupération complète des lavages (500 µl). Nous avons confirmé la résolution de ce biais en comparant les résultats obtenus du fractionnement avec la SL et l'utilisation de la spectrométrie X/γ (compteur au germanium de type SAME®). Les résultats obtenus étant quasiment identiques nous avons convenu de ne pas prendre en compte tous les résultats précédant l'utilisation de la méthode du fractionnement.

Bibliographie

1. Guerre en Ukraine : le lent retour à la normale dans la centrale nucléaire de Tchernobyl après l'occupation russe. Le Monde.fr [Internet]. 23 avr 2022; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/international/article/2022/04/23/guerre-en-ukraine-apres-l-occupation-russe-le-lent-retour-a-la-normale-dans-la-centrale-nucleaire-de-tchernobyl_6123345_3210.html
2. L'avenir de la zone d'exclusion de Tchernobyl et la contamination de l'environnement [Internet]. IRSN. Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Installations_nucleaires/Les-accidents-nucleaires/accident-tchernobyl-1986/2016-Tchernobyl-30ans-apres/Pages/4-Tchernobyl-2016-30ans-apres-accident-environnement-zone-exclusion.aspx#.YuebL3ZBy3A
3. Voelz GL. Plutonium and Health-How Great Is the Risk? Los Alamos Sci. 2000;(26):16.
4. Statement by the IAEA Director General on Nuclear Safety and Security in Ukraine [Internet]. IAEA; 2022. Disponible sur: <https://www.iaea.org/newscenter/statements/statement-by-the-iaea-director-general-on-nuclear-safety-and-security-in-ukraine>
5. Drouet M, Ménager MT. Quelles réponses aux menaces chimiques, biologiques et radiobiologiques ? Actual Chim. mai 2019;1(440):13-4.
6. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69580203&typedoc=R>
7. Jandard V. Pharmacie centrale des armées : décontamination externe des radionucléides. Développement d'un gel stérile de Ca-DTPA. SSA, éditeur. Actu Santé. juill 2021;161:32.
8. Larousse É. Définitions : actinide - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/actinide/895>
9. CEA. Le tableau de Mendeleïev [Internet]. CEA/Médiathèque. CEA; 2011. Disponible sur: <https://www.cea.fr/multimedia/Pages/editions/posters/le-tableau-de-mendeleiev.aspx>
10. IRSN. Un atome, c'est quoi ? [Internet]. Les bases de la radioactivité. Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Nucleaire_et_societe/education-radioprotection/bases_radioactivite/Pages/2-atome.aspx#.Yuf9_XZBy3A
11. CEA. La vallée de la stabilité [Internet]. L'Irfu, Institut de Recherche sur les lois Fondamentales de l'Univers. Disponible sur: <https://irfu.cea.fr/la-vallee-de-stabilite/>
12. Syndicat national des ingénieurs de l'industrie et des mines. Guide de la radioprotection. Paris: SNIIM OPAS; 2018. 376 p.
13. IRSN. Les différents rayonnements ionisants : alpha, beta, gamma... [Internet]. La radioactivité et ses effets. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/rayonnements-ionisants-effets-radioprotection-sante/effets-rayonnements-ionisants/Pages/2-differents-rayonnements-ionisants.aspx#.Yuf-13ZBy3B>

14. Modes d'exposition aux rayonnements ionisants [Internet]. AFCN - Agence fédérale de Contrôle nucléaire. 2017. Disponible sur: <https://afcn.fgov.be/fr/dossiers/radioactivite/modes-dexposition-aux-rayonnements-ionisants>
15. IRSN. Les unités de mesure [Internet]. Les bases de la radioactivité. Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Nucleaire_et_societe/education-radioprotection/bases_radioactivite/Pages/11-unites-de-mesure.aspx#.YugGvnZBy3A
16. CEA. Les grandeurs et unités de la radioactivité [Internet]. CEA/Découvrir & Comprendre. CEA; 2016. Disponible sur: <https://www.cea.fr/comprendre/Pages/radioactivite/essentiel-sur-grandeur-unites-radioactivite.aspx>
17. Coquemont C. Traitements et antidotes en cas de contamination interne, avérée ou suspectée, à un ou plusieurs radionucléides [Thèse d'exercice]. Lyon 1; 2021.
18. ASN. Guide national d'intervention médicale en cas d'événement nucléaire ou radiologique [Internet]. La Distillerie; 2008. Disponible sur: <https://www.asn.fr/l-asn-reglemente/guides-de-l-asn/guide-national-d-intervention-medicale-en-cas-d-evenement-nucleaire-ou-radiologique>
19. Phan G, Semili N, Bouvier-Capely C, Landon G, Mekhloufi G, Huang N, et al. Calixarene cleansing formulation for uranium skin contamination. *Health Phys.* oct 2013;105(4):382-9.
20. Grives S, Phan G, Morat G, Suhard D, Rebiere F, Fattal E. Ex Vivo Uranium Decontamination Efficiency on Wounded Skin and In Vitro Skin Toxicity of a Calixarene-Loaded Nanoemulsion. *J Pharm Sci.* 1 juin 2015;104(6):2008-17.
21. Orano. Expert mondial du cycle du combustible nucléaire | Orano [Internet]. orano.group. Disponible sur: <https://www.orano.group/fr/groupe/groupe-industriel-international>
22. Futura. Définition | Américium | Futura Sciences [Internet]. Futura. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-americiu-4786/>
23. Tazart A. Pénétration et décontamination cutanée des actinides [Internet] [Thèse de doctorat]. [Lyon]: Université de Lyon; 2017. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2017LYSE1046/document>
24. Paquet F, Bailey MR, Leggett RW, Etherington G, Blanchardon E, Smith T, et al. ICRP Publication 141: Occupational Intakes of Radionuclides: Part 4. *Ann ICRP.* 1 déc 2019;48(2-3):9-501.
25. Garnier-Laplace J, Roussel-Debet S. Fiche radionucléide - américium 241 et son environnement. IRSN; 2001.
26. ASN. L'ASN règle le retrait des détecteurs ioniques de fumée [Internet]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/l-asn-informe/actualites/l-asn-reglemente-le-retrait-des-detecteurs-ioniques-de-fumee>
27. Keith same, Dembuck E, Williams RL, Aufderheide E, Coles C. Toxicological Profile for Plutonium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2010. 328 p.
28. Beaugelin-Selin K, Fraysse B, Roussel-Debet S. Fiche radionucléide - Plutonium et son environnement. IRSN; 2002.

29. Décret n°2007-1570 du 5 novembre 2007 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants et modifiant le code du travail (dispositions réglementaires). 2007-1570 nov 5, 2007.
30. Orano. Plutonium - ce qu'il faut retenir | Orano [Internet]. orano.group. Disponible sur: <https://www.orano.group/fr/decodage/tout-savoir-sur-le-plutonium>
31. Griffiths NM, Van der Meeren A, Angulo JF, Vincent-Naulleau S. Research on the Radiotoxicology of Plutonium Using Animals: Consideration of the 3Rs-Replace, Reduce, Refine. *Health Phys.* juill 2020;119(1):133-40.
32. Tazart A, Bolzinger MA, Coudert S, Lamart S, Miller BW, Angulo JF, et al. Skin absorption of actinides: influence of solvents or chelates on skin penetration *ex vivo*. *Int J Radiat Biol.* 3 juin 2017;93(6):607-16.
33. Tymen H, Gerasimo P, Hoffschir D. Contamination and decontamination of rat and human skin with plutonium and uranium, studied with a Franz's chamber. *Int J Radiat Biol.* oct 2000;76(10):1417-24.
34. Tymen H. Contribution à l'étude de la contamination externe par des produits radioactifs: contamination cutanée par les cobalts radioactifs sous forme soluble et décontamination [Thèse de doctorat]. [Châtenay-Malabry, Hauts-de-Seine, France]: Université de Paris-Sud. Faculté de pharmacie; 2002.
35. OECD. Test No. 428: Skin Absorption: In Vitro Method [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2004. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-428-skin-absorption-in-vitro-method_9789264071087-en
36. Tazart A, Bolzinger MA, Moureau A, Molina T, Coudert S, Angulo JF, et al. Penetration and decontamination of americium-241 *ex vivo* using fresh and frozen pig skin. *Chem Biol Interact.* avr 2017;267:40-7.
37. Griffiths NM, Devilliers K, Laroche P, Van der Meeren A. A Simple, Rapid, Comparative Evaluation of Multiple Products for Decontamination of Actinide-contaminated Rat Skin *Ex Vivo*. *Health Phys.* 1 mars 2022;122(3):371-82.
38. Van Der Meeren A, Devilliers K, Griffiths N. Avancées pour le traitement des contaminations de la peau saine, lésée, ou d'une plaie. In Paris: SFRP; 2022. p. 3.
39. Luciani A, Polig E, Lloyd RD, Miller SC. Americium in the beagle dog: biokinetic and dosimetric model. *Health Phys.* mai 2006;90(5):459-70.
40. Griffiths NM, Coudert S, Molina T, Wilk JC, Renault D, Berard P, et al. Increased retention of americium in kidneys as compared with plutonium in an actinide wound contamination model in the rat. *Int J Radiat Biol.* nov 2014;90(11):1019-24.
41. Lamart S, Van der Meeren A, Coudert S, Baglan N, Griffiths NM. DTPA Treatment of Wound Contamination in Rats with Americium: Evaluation of Urinary Profiles Using STATBIODIS Shows Importance of Prompt Administration. *Health Phys.* 1 juin 2021;120(6):600-17.
42. Griffiths NM, Wilk JC, Abram MC, Renault D, Chau Q, Helfer N, et al. Internal contamination by actinides after wounding: a robust rodent model for assessment of local and distant actinide retention. *Health Phys.* août 2012;103(2):187-94.
43. Breitenstein Jr. BD, Palmer HE. Lifetime Follow-up of the 1976 Americium Accident Victim. *Radiat Prot Dosimetry.* 1 janv 1989;26(1-4):317-22.

44. Bailey BR, Eckerman KF, Townsend LW. An analysis of a puncture wound case with medical intervention. *Radiat Prot Dosimetry*. 2003;105(1-4):509-12.
45. Schadilov AE, Belosokhov MV, Levina ES. A case of wound intake of plutonium isotopes and ²⁴¹Am in a human: application and improvement of the NCRP wound model. *Health Phys*. oct 2010;99(4):560-7.
46. Amabile JC, Cazoulat A, Bohand S, Schoen V, Bey E, Roche H. Gestion Médico-chirurgicale d'un blessé radiocontaminé au niveau de l'Îlot Percy. In Tours; 2011. Disponible sur: <http://www.sfrp.asso.fr/IMG/pdf/S9a-Amabile.pdf>
47. Van Der Meeren A, Le Gallic C. Prise en charge thérapeutique suite à une contamination radiologique. *Actual Chim*. 30 sept 2019;1(440):28-32.
48. Bolzinger MA, Bolot C, Galy G, Chabanel A, Pelletier J, Briançon S. Skin contamination by radiopharmaceuticals and decontamination strategies. *Int J Pharm*. 15 déc 2010;402(1):44-9.
49. INRS. Rayonnements ionisants. Réglementation et démarche de prévention. [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/rayonnements-ionisants/reglementation.html>
50. Paquet F, Bailey MR, Leggett RW, Harrison JD. Assessment and interpretation of internal doses: uncertainty and variability. *Ann ICRP*. 1 juin 2016;45(1_suppl):202-14.
51. Yoo J, Jin YW. Establishment of Criteria for Skin Decontamination in a Radiation Emergency. *Health Phys*. sept 2018;115(3):369-74.
52. Paquet F. Prédire le comportement des radionucléides dans l'organisme. *Biofutur*. 2014;1(353):27-30.
53. Glover L, Bertelli L, Dumit S, Poudel D, Smith L, Waters T, et al. Side Effects and Complications Associated with Treating Plutonium Intakes: A Retrospective Review of the Medical Records of LANL Employees Treated for Plutonium Intakes, with Supplementary Interviews. *Health Phys*. 10 août 2022;
54. Directive interministérielle du 7 avril 2005 sur l'action des pouvoirs publics en cas d'événement entraînant une situation d'urgence radiologique. PRMX0407829X avr 7, 2005 p. 15.
55. SGDSN. Circulaire relative à la doctrine nationale d'emploi des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières radioactives [Internet]. 800/SGDSN/PSE/PPS févr 18, 2011. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=32735>
56. Chiang C, Kashetsky N, Feschuk A, Burli A, Law RM, Maibach HI. Efficacy of water-only or soap and water skin decontamination of chemical warfare agents or simulants using in vitro human models: A systematic review. *J Appl Toxicol*. 2022;42(6):930-41.
57. Mannis D, Brandl A. Efficacy of common decontamination methods for cleaning contaminated wounds. *Health Phys*. févr 2015;108(1 Suppl 1):S5-12.
58. Green M, Kashetsky N, Feschuk AM, Maibach HI. Efficacy of soap and water-based skin decontamination using in vitro animal models: A systematic review. *J Appl Toxicol*. 2022;42(6):942-9.

59. Arbegel R. Les futurs agents chélatants sont déjà là. *Biofutur*. 2014;1(353):47-51.
60. Rump A, Ostheim P, Eder S, Hermann C, Abend M, Port M. Preparing for a « dirty bomb » attack: the optimum mix of medical countermeasure resources. *Mil Med Res*. 17 janv 2021;8(1):3.
61. Abend M, Port M, Ostheim P, Majewski M, Haupt J, Valente M. Triage tools for dealing with a radiological or nuclear accident. *Actual Chim*. 2019;15-8.
62. Hameln Pharmaceuticals. Pentetate calcium trisodium injection [Internet]. *dailymed*. Disponible sur: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=6052c707-a8a3-43a7-80c2-7ad1ad9391a4&type=display>
63. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [Internet]. juin 26, 2019. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/2019-06-26/eng>
64. Décret n° 2013-118 du 1er février 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027037840>
65. Van der Meeren A, Gremy O, Renault D, Miroux A, Bruel S, Griffiths N, et al. Plutonium behavior after pulmonary administration according to solubility properties, and consequences on alveolar macrophage activation. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2012;53(2):184-94.
66. Khan AW, Kotta S, Rana S, Ansari SH, Sharma RK, Ali J. Skin decontamination cream for radiological contaminants: Formulation development and evaluation. *Int J Pharm Investig*. janv 2013;3(1):54-9.
67. Sontag W. Microdistribution of 239Pu in the rat skeleton. Part I. Dose dependency. *Int J Radiat Biol*. oct 1991;60(4):677-94.
68. Paquet F, Bailey MR, Leggett RW, Etherington G, Blanchardon E, Smith T, et al. ICRP Publication 141: Occupational Intakes of Radionuclides: Part 4. *Ann ICRP*. 1 déc 2019;48(2-3):9-501.
69. Eckerman KF, Wolbarst AB, Richardson ACB. Limiting values of radionuclide intake and air concentration and dose conversion factors for inhalation, submersion, and ingestion: Federal guidance report No. 11 [Internet]. Environmental Protection Agency, Washington, DC (USA). Office of Radiation Programs; Oak Ridge National Lab., TN (USA); 1988 sept. Report No.: EPA-520/1-88-020. Disponible sur: <http://www.osti.gov/biblio/6294233>
70. DACTARI : DAtabase for Chemical Toxicity and radiotoxicity Assessment of RadIonuclides / Lethal Dose 50 (LD50) / Detailed graph [Internet]. Disponible sur: http://www.dactari.toxcea.org/index.php?pageidx=mnu_57

CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR M. DUCOURET Gaëtan

La contamination cutanée sur peau lésée par des radionucléides tels que les actinides est une situation couramment rencontrée au poste de travail chez les exploitants d'installations nucléaires. Cette contamination peut être aussi secondaire à des retombées radioactives mais aussi à des actes malveillants. Les protocoles de décontamination proposés sont nombreux et dans l'ensemble ils sont relativement empiriques et peu standardisés. Les protocoles de décontamination proposés par la majorité des guides (dont celui de l'Autorité de Sureté Nucléaire) restent très généraux, et ne prennent pas en compte le radionucléide à l'origine de la contamination. Sur la peau saine, en cas de contamination au Pu ou à l'Am, un simple rinçage avec de l'eau et du savon permet d'enlever la quasi-totalité de l'activité au niveau local. Cependant, en cas de peau lésée ou de plaie contaminées, il est beaucoup plus complexe de trouver une méthode permettant de décontaminer le patient de façon efficace.

Les modèles expérimentaux proposés par le CEA permettent de réaliser des études d'efficacité comparative multiparamétriques. Ils favorisent l'utilisation de procédés innovants permettant de s'affranchir des modèles actuels qui sont coûteux, difficiles à mettre en œuvre et compliquent la réalisation d'études comparatives sur l'efficacité des différents produits dans des conditions expérimentales identiques. De ce fait, le modèle *ex vivo* sur peau lésée de rat permet de tester de nombreux procédés de décontamination non spécifiques agissant par dilution (EPPI) ou spécifiques par des propriétés chélatantes (Ca-DTPA) après contamination de la peau avec du Pu ou de l'Am sous différentes formes physico-chimiques. Enfin, le modèle *in vivo* nous permet d'évaluer les paramètres d'efficacité tels que l'excrétion urinaire du complexe Pu-DTPA ou Am-DTPA et la fixation des radionucléides aux organes de rétention tels que le foie et le squelette. Dans l'objectif de valider l'extension d'AMM du gel de Ca-DTPA, nous avons effectué une décontamination 30 minutes après une contamination au Pu ou à l'Am sous forme nitrate. De façon globale, avec le modèle *ex vivo* et *in vivo*, les principales conclusions et observations de nos recherches indiquent :

- ❖ Quel que soit le produit de décontamination utilisé, plus la décontamination est initiée tôt, meilleure est l'efficacité de la décontamination.
- ❖ Sur la peau lésée contaminée, le gel de Ca-DTPA est autant efficace voire plus efficace que le Ca-DTPA sous forme injectable
- ❖ Sur la peau lésée contaminée, l'étape de séchage suivant les lavages est d'une importance primordiale.
- ❖ Sur peau lésée contaminée, le gel de Ca-DTPA sans lavage est autant efficace que le Ca-DTPA sous forme injectable.
- ❖ Après contamination d'une plaie au Pu ou à l'Am, une augmentation très significative de l'excrétion urinaire est visualisable en utilisant le Ca-DTPA quelle que soit sa forme galénique.
- ❖ Après contamination d'une plaie à l'Am, la rétention systémique semble diminuer après utilisation du gel de Ca-DTPA comparée à l'utilisation d'un lavage au NaCl 0.9%.

En conclusion, le gel stérile de Ca-DTPA 25% est un traitement innovant et prometteur qui simplifiera les méthodes existantes de décontamination pour les actinides. Sa prochaine extension d'AMM permettra d'élargir le panel de contremesures médicales avec son utilisation par la médecine du travail dans les industries nucléaires et favorisera une prise en charge optimisée en cas d'accidents nucléaires de masse.

Le Président de la thèse,
Nom : KRYZA

Signature :



- 3 AVR. 2023
Vu et permis d'imprimer, Lyon, le
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeur C. DUSSART



L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

DUCOURET Gaëtan

Evaluation de l'efficacité d'un gel stérile de Ca-DTPA pour la décontamination de la peau lésée ou de la plaie à la suite de la contamination de radionucléides d'origine industrielle ou militaire

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2023, 108 p.

RESUME

La contamination cutanée par des radionucléides (RN), tels que les actinides, peut survenir lors d'activités industrielles liées au cycle du combustible nucléaire ou suite à une dispersion consécutive à un acte malveillant, entraînant un risque potentiel pour les travailleurs ou la population. Si la plupart des RN ne traverse que peu la peau saine, lorsque la peau est lésée ou en cas de plaie, le RN pénètre dans la circulation sanguine et se dépose dans les organes présentant une affinité pour le contaminant, tels que le foie et le squelette pour les actinides.

Afin de limiter ce transfert, une décontamination locale de la peau ou de la plaie est indispensable. Le Ca-DTPA est le traitement recommandé suite à une contamination par différents RN (tels que Plutonium ou l'Américium). L'objectif de ce travail est de réaliser une évaluation de l'efficacité d'un gel de Ca-DTPA stérile 25% afin d'améliorer la prise en charge de la contamination de la peau ou de la plaie. Son efficacité sera évaluée sur deux modèles expérimentaux.

Pour la peau lésée, un modèle ex vivo de peau de rat sera utilisé, et pour la plaie, un modèle in vivo chez le rat. L'efficacité du gel Ca-DTPA sera évaluée par rapport aux traitements utilisés à l'heure actuelle. Les critères d'efficacité consistent en une diminution de la rétention locale, et dans le cas de la plaie, en l'augmentation de l'excrétion urinaire et de la diminution de rétention dans les organes de dépôt. Si la preuve de l'efficacité est apportée, une demande d'extension sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM) actuelle avec le Ca-DTPA sous forme injectable sera déposée.

Enfin, l'intérêt de ce travail permettra de décrire des modèles expérimentaux simples et robustes permettant d'évaluer l'efficacité de nouvelles molécules.

MOTS CLES

Actinides
Efficacité
Décontamination
Gel de Ca-DTPA
Peau lésée
Plaie

JURY

M. KRYZA David, Maître de Conférences
Mme. VAN DER MEEREN Anne, Chercheur
M. CAIRE-MAURISIER François, Professeur
Mme. BOHAND Sandra, Pharmacien
M. CAZOULAT Alain, Pharmacien

DATE DE SOUTENANCE

Mercredi 26 avril 2023

CONTACT

anne.vandermeeren@cea.fr
francois.caire-maurisier@intradef.gouv.fr