



**HAL**  
open science

# Contaminations aux radionucléides et prises en charge médicales : exemple de la décontamination externe avec la crème Cevindra<sup>®</sup>, une émulsion lavante au calixarène carboxylique

Alexis Finet

► **To cite this version:**

Alexis Finet. Contaminations aux radionucléides et prises en charge médicales : exemple de la décontamination externe avec la crème Cevindra<sup>®</sup>, une émulsion lavante au calixarène carboxylique. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02907094

**HAL Id: dumas-02907094**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02907094>**

Submitted on 27 Jul 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2020

**CONTAMINATIONS AUX RADIONUCLEIDES ET PRISES EN CHARGE  
MEDICALES : EXEMPLE DE LA DECONTAMINATION EXTERNE AVEC LA  
CREME CEVIDRA<sup>®</sup>, UNE EMULSION LAVANTE AU CALIXARENE  
CARBOXYLIQUE.**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Alexis FINET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 03/07/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Denis WOUESSIDJEWÉ

Membres :

Mme Annabelle GEZE (directrice de thèse)

M. Pascal CHANTON

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :  
**Mme Christine DEMEILLIERS**

**Année 2019 - 2020**

**ENSEIGNANTS – CHERCHEURS**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Émérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Émérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	LAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire  
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection  
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
 CRI : Centre de Recherche INSERM  
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique  
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement  
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
 IAB : Institute for Advanced Biosciences  
 IBS : Institut de Biologie Structurale  
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
 MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel  
 MCF : Maitre de Conférences des Universités  
 MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
 PRAG : Professeur Agrégé  
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

## Remerciements

---

Je remercie Annabelle GEZE, ma directrice de thèse et tutrice universitaire, pour son aide dans l'élaboration de ce travail, pour ses précieux conseils et son enseignement pendant mes études de pharmacie.

Je remercie Denis WOUESSIDJEWÉ d'avoir accepté d'être le président du jury et pour son enseignement.

Je remercie Pascal CHANTON, Pharmacien Responsable du laboratoire CEVIDRA, d'être parmi le jury de ma thèse.

Je remercie mes parents et ma petite sœur. On ne choisit pas sa famille mais je vous aurais choisis quand même.

Je remercie Morgane, merci d'être là, merci d'être toi.

Et merci également à tous ceux qui pensent avoir leur place dans cette section. Cela m'évitera d'oublier quelqu'un...

## Tables des matières

---

Liste des figures.....	1
Liste des tableaux.....	3
Liste des abréviations .....	4
Introduction .....	5
1 – Les contaminations aux radionucléides : occurrences et conséquences .....	7
1.1 – Contexte.....	8
1.2 – Généralités.....	9
1.2.1 – A propos des contaminations .....	9
1.2.2 – A propos des analyses .....	10
1.3 – Deux rapports publiés en France .....	12
1.3.1 – Bilan des contaminations des travailleurs en France en 2018 (IRSN).....	12
1.3.2 – Rapport CEA – Exposition aux actinides, bilan injections de Ca-DTPA dans les centres CEA-COGEMA .....	16
2 – Toxicologie des radionucléides.....	18
2.1 – Généralités.....	18
2.1.1 – Absorption.....	19
2.1.2 – Excrétion .....	22
2.2 – Quatre éléments majeurs .....	24
2.2.1 – Le cobalt .....	25
2.2.2 – Le césium .....	27
2.2.3 – L’uranium.....	28
2.2.4 – Le plutonium.....	29
3 – La physiologie de la peau et le passage transcutané .....	31
3.1 – Généralités.....	31
3.2 – Les modèles d’étude cutanés .....	34
3.3 – Discussions.....	37
4 – Les décontaminations interne et externe .....	39
4.1 – Traitement d’une contamination interne.....	39
4.1.1 – Traitement d’une contamination interne au plutonium / cobalt.....	39
4.1.2 – Traitement d’une contamination interne au césium .....	41
4.1.3 – Traitement d’une contamination interne à l’uranium .....	43
4.2 – Traitement d’une contamination externe.....	43
4.2.1 – Les recommandations AIEA 2005 .....	44



4.2.2 – Les recommandations ASN 2008 .....	46
4.3 – Discussion.....	47
5 – Emulsion au calixarène .....	49
5.1 – Substance active et formulation .....	49
5.2 – Mécanismes d’action et instructions d’application.....	51
5.3 – Aspects réglementaires du dispositif médical .....	53
5.3.1 – Les études de sécurité sur le calixarène carboxylique .....	55
5.3.2 – Les études de sécurité sur le produit fini .....	57
5.3.3 – Utilisation en installations nucléaires : suivi clinique après commercialisation....	59
5.4 – Efficacité : études ex vivo, in vivo et in vitro .....	62
5.4.1 – Etudes ex vivo.....	62
5.4.2 – Etude in vivo.....	64
5.4.3 – Etudes in vitro .....	67
5.5 – Domaines d’utilisation .....	70
Conclusion .....	72
Bibliographie.....	74
Annexes .....	81
Serment de Galien.....	89
Résumé.....	90

## Liste des figures

---

Figure 1. Répartition des centrales nucléaires en France en 2018.....	8
Figure 2. Le pouvoir de pénétration des différents rayonnements.....	11
Figure 3. Appareil d'anthroporadiométrie.....	12
Figure 4. Répartition du mode d'incorporation dans chacun des groupes.....	17
Figure 5. Anatomie de l'arbre bronchique.....	20
Figure 6. Diagramme du dépôt régional des particules dans les poumons en fonction de leur taille .....	21
Figure 7. Epithélium respiratoire.....	23
Figure 8. Représentation d'une molécule de vitamine B12 et de l'atome de cobalt en son centre.....	26
Figure 9. La structure de la peau humaine .....	32
Figure 10. Schéma d'une cellule de diffusion de Franz .....	36
Figure 11. Représentation du Ca-DTPA.....	40
Figure 12. Représentation moléculaire du bleu de Prusse .....	42
Figure 13. Représentation d'un calice .....	49
Figure 14. Molécule de tertbutylcalix[6]arène .....	49
Figure 15. Représentation de la molécule de calixarène carboxylique incluse dans l'émulsion.....	51
Figure 16. Structure du complexe calix[6]arène carboxylique et nitrate d'uranyle $UO_2^{2+}$ .....	52
Figure 17. Délais écoulés avant prise en charge des contaminations avec la crème Cevibra® .....	61
Figure 18. Montage d'une cellule de Franz.....	62

Figure 19. Efficacité comparée des traitements pour des contaminations cutanées au nitrate d'uranyle .....	63
Figure 20. Uranium mesuré dans les reins des rats après 48h d'exposition sur peau piquée.....	65
Figure 21. Uranium mesuré dans les organes cibles des rats après 48h d'exposition sur peau excoriée .....	66
Figure 22. Capacités de chélation in vitro du calixarène dans la crème Cevidra® sur une solution multi élémentaire .....	68
Figure 23. Capacités de chélation in vitro du calixarène dans la crème Cevidra® sur un mélange de 5 radionucléides.....	69

## Liste des tableaux

---

Tableau 1. Exposition interne : surveillance de routine dans les différents domaines d'activités en 2018.....	14
Tableau 2. Exposition interne – Chiffres annuels des analyses de surveillance spéciale, tous domaines confondus.....	14
Tableau 3. Surveillances et analyses du domaine nucléaire en 2018 .....	15
Tableau 4. Pourcentage de personnes exposées par groupe et voie d'exposition...	18
Tableau 5. Système de classification de l'irritation cutanée primaire (inspiré de la classification de Draize).....	57
Tableau 6. Proportions de survie cellulaire dans les différents milieux par rapport au contrôle négatif .....	59

## Liste des abréviations

---

**AIEA** : Agence Internationale de l'Energie Atomique.

**ALARA** : as low as reasonably achievable (aussi faible que raisonnablement possible).

**ASN** : Autorité de Sureté Nucléaire.

**CEA** : commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives.

**CNPE** : centre nucléaire de production d'électricité

**DM** : dispositif médical.

**EDF** : électricité de France (exploitant des CNPE en France).

**INB** : installation nucléaire de base.

**IRSN** : Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire.

**IV** : intraveineux.

**NR** : nucléaire et radiologique.

**PM** : poids moléculaire.

**Pu** : symbole chimique du plutonium.

**RI** : rayonnement ionisant.

**RN** : radionucléide.

**NRBC** : nucléaire, radiologique, biologique, chimique.

**SC** : stratum corneum (couche cornée = couche la plus superficielle de l'épiderme).

**SCAC** : suivi clinique après commercialisation.

**SDIS** : service départemental d'incendie et de secours.

**U** : symbole chimique de l'uranium.

Les exigences en matière de sûreté nucléaire sont de plus en plus nombreuses pour rendre les installations nucléaires toujours plus sûres. Ces évolutions reposent sur les retours d'expériences des incidents et accidents nucléaires du monde entier, notamment Tchernobyl en 1986 et Fukushima en 2011 pour les plus illustres d'entre eux. D'abord nous verrons que depuis plusieurs décennies, le nucléaire gagne de nombreux secteurs industriels et que pour certains d'entre eux, le risque de contaminations est présent même en fonctionnement normal. Il est inhérent aux exploitations nucléaires. D'ailleurs, le contexte actuel de démantèlement accroît le risque de contaminations externes des travailleurs. En parallèle, la menace terroriste qui pèse sur les sociétés avec une utilisation de matériaux radioactifs ou d'acte malveillant visant directement une installation nucléaire amène à la création de groupes de travail et l'organisation d'entraînements pour anticiper ces événements. Ensuite nous aborderons la toxicocinétique et la toxicodynamie de quelques radionucléides qui peuvent être impliqués dans les contaminations. Une partie sera dédiée au phénomène d'absorption cutanée pour introduire et comprendre la prise en charge des contaminations externes. Cette dernière doit notamment respecter le précepte fondamental de la radioprotection nommé principe ALARA, de l'anglais As Low As Reasonably Achievable. Autrement dit, l'exposition aux rayonnements ionisants imputable à la contamination doit être limitée autant que raisonnablement possible (1). La décontamination cutanée fait pleinement partie de la prise en charge médicale des travailleurs et des victimes exposés, elle repose sur des recommandations historiques relativement harmonisées que nous discuterons. Après

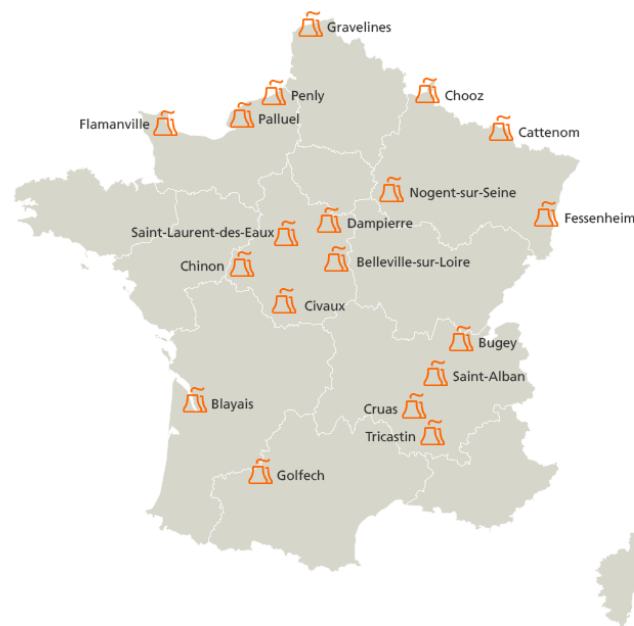
cela, nous présenterons l'émulsion au calixarène carboxylique Cevindra® ainsi que ses études de sécurité et d'efficacité. Nous comprendrons en quoi cette invention de l'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire) commercialisée depuis 2018 représente une évolution dans l'état de l'art.

L'objectif de mon écrit n'est pas d'exacerber les craintes vis-à-vis du nucléaire alors qu'une partie de la population fait déjà preuve de défiance à son égard. Bien sûr le risque existe et les essais de bombes nucléaires du XX<sup>ème</sup> siècle ainsi que les rares mais renommés accidents de centrales nucléaires ont construit une mauvaise image qui persiste (2). Méconnu ou mal compris, il est parfois l'objet d'attaque avec une mauvaise foi idéologique anti-nucléaire dissimulée en affichant la défense de l'environnement. Pourtant, cette technologie permet une production énergétique bas carbone massive et adaptative incomparable à la production d'énergies renouvelables actuelles (3). Parmi les technologies de production importante d'électricité, les analyses du cycle de vie sont en faveur du nucléaire qui présente un rapport g(CO<sub>2</sub>)/kWh moindre comparé au charbon, au pétrole et au gaz naturel. (4)



## 1.1 – Contexte

Les Centres Nucléaires de Production d'Electricité (CNPE) représentent un large domaine de l'activité nucléaire mondiale, plus de 70 % de l'électricité produite en France est d'origine nucléaire, c'est un chiffre record (5). Dans le monde, seulement 11 % du mix électrique est d'origine nucléaire (6).



**Figure 1. Répartition des centrales nucléaires en France en 2018 (source EDF)**

Autre acteur majeur, le groupe Orano est une multinationale française de 12 000 collaborateurs en France. Plusieurs sites sont répartis en métropole avec des activités de transformation et d'enrichissement du minerai uranifère puis de retraitement du combustible nucléaire (7). Il y a également certains secteurs de la recherche qui font appel aux rayonnements ionisants (RI). De même, l'industrie agroalimentaire emploie des irradiateurs industriels pour prolonger la conservation des aliments en retardant la germination des graines et le mûrissement des fruits. L'industrie médicale utilise également l'irradiation mais à plus forte dose pour la

stérilisation des dispositifs médicaux et produits pharmaceutiques. A cela s'ajoute l'imagerie médicale, les radiopharmaceutiques à visée diagnostique ou thérapeutique et la curiethérapie. D'autre part, le radio marquage d'une molécule dans les études précliniques du développement d'un médicament permet par exemple d'étudier sa distribution *in vivo* (8). Pour finir, diverses industries utilisent des sources radioactives par exemple pour contrôler des paramètres physiques comme l'épaisseur de matériaux, le niveau de remplissage d'une cuve par un liquide, la densité et l'humidité d'un milieu, l'étalonnage d'appareils, etc. (9).

Toutes ces matières radioactives qu'elles soient valorisables ou qu'elles aient le statut de « déchets » doivent être entreposées et transportées. Elles sont soumises à des réglementations strictes qui leurs sont propres (10). La recrudescence du risque NRBC (Nucléaire, Radiologique, Biologique et Chimique) depuis plusieurs années et les vols et pertes de sources radioactives (11) sont sérieusement considérés par les organisations compétentes (11). En effet, la confection d'une bombe sale ou l'épandage de matériaux radioactifs par un aéronef sont des événements peu probables mais plausibles (13).

## 1.2 – Généralités

### 1.2.1 – A propos des contaminations

Tout d'abord, il faut faire la différence entre la contamination externe et l'irradiation externe. En effet, cette dernière est une exposition aux rayonnements ionisants d'une source située à distance du corps. Alors qu'une contamination externe suggère qu'il y a contact entre le corps et la source qui entraîne une exposition locale aux rayonnements ionisants. Une contamination externe peut être internalisée, elle sera alors dite « interne » ce qui signifie que les radionucléides sont

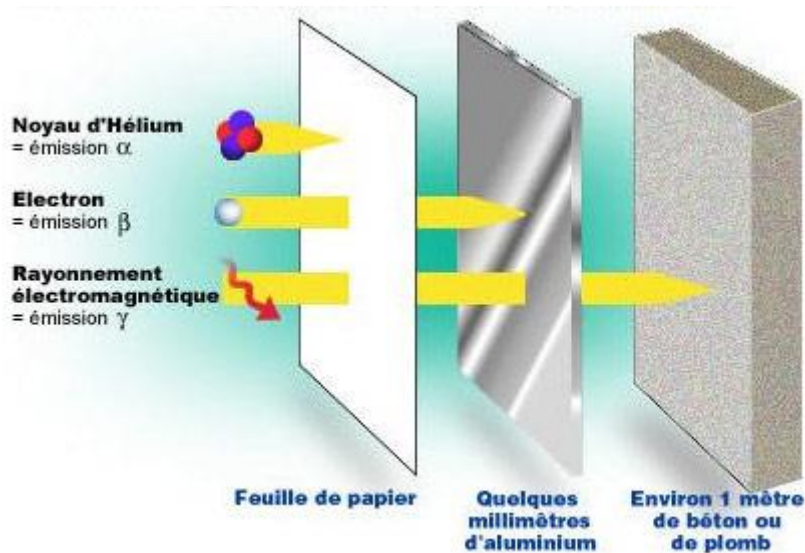
dans la circulation sanguine, les organes ou les tissus. Ce phénomène d'internalisation est observable en cas de contamination cutanée et franchissement de cette barrière naturelle.

Les contaminations peuvent survenir lors de la manipulation d'une source non scellée, du déchirement d'une tenue étanche en zone contaminée, du transfert de contamination de la tenue vers la peau au moment du déshabillage (gant ou cagoule contaminés), d'une explosion ou fuite de boîte à gants, etc. Les contaminations sont bien moins fréquentes avec des sources dites « scellées » car elles sont confinées dans une enveloppe protectrice. Néanmoins, une exposition à la matière radioactive est possible en cas de rupture de cette enveloppe par usure, vieillissement ou découpe accidentelle.

Même si le pronostic vital est rarement mis en jeu directement dans ces situations, il est nécessaire de qualifier et quantifier la contamination interne et l'exposition par des analyses qui permettront de déterminer la dose efficace engagée qui s'exprime en Sievert. Cette dose est calculée à partir de l'activité incorporée obtenue grâce aux analyses et équivalente à un nombre de désintégrations par seconde.

### 1.2.2 – A propos des analyses

Plusieurs types d'analyses existent pour rechercher ou caractériser une contamination, et elles sont dépendantes des propriétés de pénétration des rayonnements (Figure 2). Le rayonnement  $\alpha$  (alpha) est un noyau d'hélium qui est facilement arrêté par la matière. Le rayonnement  $\beta$  (beta) est une émission d'électrons et les rayons X et  $\gamma$  (gamma) sont des photons, ou rayonnements électromagnétiques, très pénétrants selon leur énergie (14).



**Figure 2. Le pouvoir de pénétration des différents rayonnements (source IRSN)**

D'abord, les analyses de type anthroporadiométrique (Figure 3) s'intéressent au corps entier ou à une zone plus localisée (exemple : thyroïde ou poumons). Elles permettent la détection des rayonnements X ou  $\gamma$  émis à l'extérieur de l'organisme par les radionucléides situés à l'intérieur. Dans le système international d'unités, l'énergie se mesure en joules (J) mais pour les rayonnements ionisants elle s'exprime généralement en électronvolts (eV), une unité plus adaptée. Les mesures corps entiers sont efficaces pour des énergies supérieures à 200 keV alors qu'une mesure pulmonaire pourrait détecter des rayons X ou  $\gamma$  de plus faibles énergies (15). Il est ensuite possible d'identifier le radionucléide par comparaison des spectres d'émissions.



**Figure 3. Appareil d'anthroporadiométrie (source IRSN)**

Quant aux analyses radiotoxicologiques, elles permettent la mesure de l'activité dans un échantillon (urines, selles, mucus nasal, salive). Contrairement à l'anthroporadiométrie, nous pouvons ici analyser les émissions  $\alpha$  (par comptage global ou par spectrométrie) et les  $\beta$  en plus des X et  $\gamma$ . En effet, les particules  $\alpha$  ont un parcours très limité dans l'air et encore plus court dans les tissus (parcours moyen de 50  $\mu\text{m}$ ), entravant toute détection alpha directe depuis l'extérieur de l'organisme (16).

Ces analyses sont prescrites soit dans le cadre d'une surveillance de routine pour des contrôles habituels aux différents postes de travail, soit dans le cadre d'une surveillance spéciale suite à un évènement avéré ou à la découverte d'un prélèvement de surveillance de routine positif (17).

### 1.3 – Deux rapports publiés en France

#### 1.3.1 – Bilan des contaminations des travailleurs en France en 2018 (IRSN)

L'IRSN publie annuellement un rapport d'analyse intitulé « Exposition professionnelle aux rayonnements ionisants en France » (18) relatif à tous les domaines exploitant la radioactivité : activités médicales et vétérinaires, le nucléaire,

l'industrie non-nucléaire et la recherche ainsi que l'exposition à la radioactivité naturelle. Pour ce rapport, nous nous intéresserons exclusivement aux expositions internes puisqu'elles sont la suite d'une contamination inhalée, ingérée ou cutanée sur blessure et peau saine. L'irradiation externe ne sera pas traitée. Ensuite nous recentrerons la présentation plus spécifiquement sur les contaminations du domaine nucléaire. Les différents secteurs d'activité compris dans l'appellation « domaine nucléaire » sont indiqués en Annexe 1. Les résultats des examens présentés sont considérés positifs lorsque le résultat (en Becquerel, noté Bq) est supérieur à la LDO (Limite d'Interprétation Opérationnelle) définie avec le prescripteur. En effet, l'IRSN précise « A titre d'exemple, la limite de détection (LD) pour l'analyse de l'uranium dans les selles est inférieure à 0,01 Bq par prélèvement pour l'ensemble des laboratoires réalisant cette analyse. Cependant, un de ces laboratoires indique une limite d'interprétation opérationnelle égale à 0,07 Bq par prélèvement, de façon à s'affranchir d'une mesure d'uranium d'origine naturelle (présence dans la chaîne alimentaire), non pertinente dans le cadre de la surveillance des travailleurs exposés. ».

En premier lieu, l'effectif total, tous domaines confondus est composé de 365 980 travailleurs suivis via la plateforme SISERI (Système d'Information de la Surveillance de l'Exposition aux Rayonnements Ionisants). Certes, cet échantillon n'inclut pas tous les travailleurs mais il est suffisamment important pour être représentatif de la population concernée. Pour ce qui est du secteur nucléaire, il apporte une forte contribution dans la réalisation d'analyses de routine (Tableau 1) en représentant 89 % d'entre elles. De fait, sur les 986 travailleurs ayant subi une exposition interne en 2018, 73 % provenaient du secteur nucléaire.

**Tableau 1. Exposition interne : surveillance de routine dans les différents domaines d'activités en 2018 (source IRSN)**

Domaines d'activité	Nombre total d'analyses	Nombre d'analyses considérées positives	Nombre de travailleurs avec résultats positifs
Nucléaire	<b>234 551</b> (89 %)	<b>841</b> (73%)	<b>724</b> (73 %)
Autres activités (médicales et vétérinaires, industries non nucléaire et recherche)	<b>28 349</b> (11%)	<b>306</b> (27 %)	<b>262</b> (27 %)
<b>Total</b>	<b>262 900</b> (100 %)	<b>1147</b> (100 %)	<b>986</b> (100 %)

Le nombre d'analyses positives en surveillance de routine est relativement stable puisqu'il représentait 0,4 % des analyses en 2016, 0,7 % en 2017 et 0,4 % en 2018, dont la majorité provenant du nucléaire.

Ensuite, en réunissant les données des rapports précédents de l'IRSN (Tableau 2), nous observons que le nombre total d'analyses prescrites dans le cadre d'une surveillance spéciale est du même ordre de grandeur depuis 4 ans, avec une baisse en 2017, non confirmée l'année suivante. Ce chiffre suit l'évolution du nombre de travailleurs pour lesquels un résultat positif a été obtenu.

**Tableau 2. Exposition interne – Chiffres annuels des analyses de surveillance spéciale, tous domaines confondus (source IRSN)**

	2015	2016	2017	2018
Nombre total d'analyses	11 196	10 660	9 159	11 978
Nombre d'analyses considérées positives	1806	1612	1098	1671
Nombre de travailleurs avec un résultat positif	686	675	264	538

Enfin, les différents exploitants nucléaires n'ont pas les mêmes pratiques ; presque 9 analyses sur 10 sont des anthroporadiométries chez EDF alors qu'elles représentent la moitié des analyses chez Orano (Ex-Areva). Quant au CEA (Commissariat à l'Energie Atomique et aux énergies alternatives), il réalise essentiellement des analyses radiotoxicologiques sur prélèvements nasaux (environ les trois quarts). En surveillance de routine, 3,6 % des analyses de selles se sont révélées positives (Tableau 3), autrement dit, ce sont des détections inattendues. Le pourcentage d'examens dont les résultats sont positifs en surveillance spéciale est logiquement supérieur (14,3 %). Ces données sont proches de celles obtenues en 2016 et 2017. Ce rapport précise que les examens réalisés dans le cadre d'une surveillance spéciale se répartissent majoritairement entre les travailleurs des centrales nucléaires à plus de 60 % et ceux du retraitement du combustible nucléaire pour 14 %.

**Tableau 3. Surveillances et analyses du domaine nucléaire en 2018 (données sources IRSN)**

		Nombre total d'analyses	Nombre d'analyses positives	Nombre de travailleurs avec un résultat positif	Pourcentage d'analyses positives
<b>Surveillance de routine</b>	Urines	24 727	ND	216	ND
	Selles	10773	389	241	<b>3,6 %</b>
	Anthroporadiométries	101 982	124	115	<b>0,1 %</b>
<b>Surveillance spéciale</b>		10 685	1524	455	<b>14,3 %</b>

En résumé, ces données montrent de manière factuelle l'existence de contaminations internes régulières dans les différentes activités nucléaires. C'est



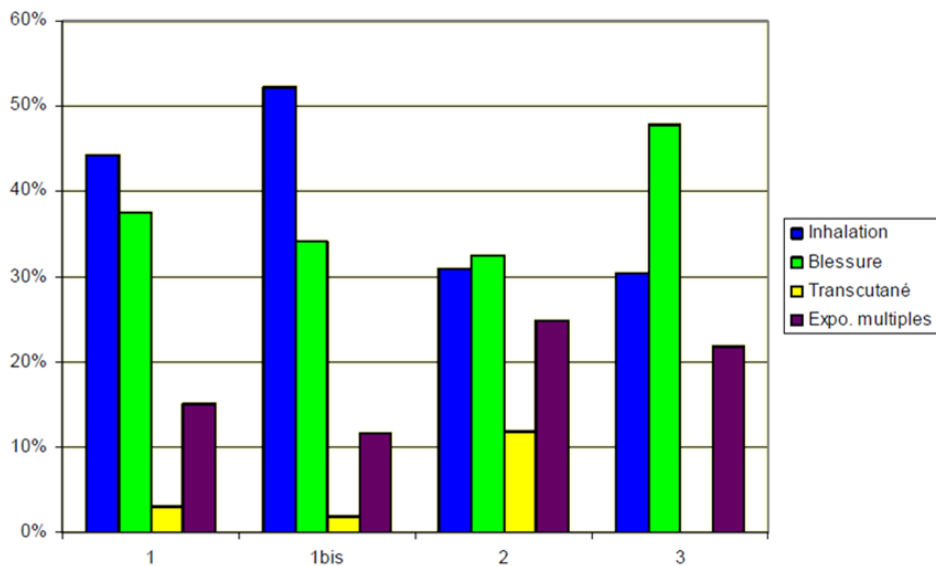
ainsi que nous arrivons au rapport suivant montrant le recours aux traitements décorporants selon la voie d'exposition.

### 1.3.2 – Rapport CEA – Exposition aux actinides, bilan injections de Ca-DTPA dans les centres CEA-COGEMA

Cette étude rétrospective (19) fait le bilan de 33 ans d'observations recueillies entre 1970 et 2003 au CEA et chez Cogema (actuellement Orano). Le Ca-DTPA est un traitement chélateur de décorporation utilisé après une exposition interne pour accélérer l'élimination naturelle des radionucléides par voie urinaire, il sera détaillé davantage dans la partie 5.1. Au cours de la période d'observation, 1158 injections ont été pratiquées sur 469 personnes pour 548 événements (contaminations internes avérées ou potentielles). Plusieurs groupes ont été formés à partir de la population observée :

- Le **groupe 1** inclut les personnes ayant reçu une seule injection de DTPA pour un unique événement classé sans suite.
- Le **groupe 1bis** comprend les personnes ayant reçu une seule injection par événement mais victimes de plusieurs événements distincts et classés sans suite.
- Le **groupe 2** concerne toutes les personnes ayant reçu deux, trois ou quatre injections pour un seul et même événement.
- Le **groupe 3** englobe ceux qui ont eu cinq injections ou plus pour un seul et même événement.

La répartition par voie d'exposition dans chaque groupe (Figure 4) montre que l'inhalation est la voie d'incorporation la plus fréquente (42 %) mais ce sont les blessures qui entraînent le plus souvent un nombre d'injections de DTPA supérieur ou égale à 5 (47,9 % du groupe 3). Au contraire, la contamination transcutanée seule, c'est-à-dire sans autre voie d'exposition, constitue une faible part des voies d'incorporation. Les expositions multiples regroupent toutes les combinaisons possibles entre les voies d'exposition suivantes : inhalation, blessure et passage transcutané.



**Figure 4. Répartition du mode d'incorporation dans chacun des groupes (source CEA)**

Pour aller plus loin, une analyse plus précise des données brutes (Tableau 4) indique qu'une contamination cutanée existait dans 14 % des cas nécessitant un traitement décorporant. Ce groupe dénommé « transcutanée total » dans le tableau ci-dessous inclut les expositions transcutanées seules et les expositions transcutanées mixtes, associées à une autre voie d'exposition. Si l'on y additionne les blessures (37%), cela représente 51 % des cas traités.

**Tableau 4. Pourcentage de personnes exposées par groupe et voie d'exposition**

		Groupe 1 n = 332	Groupe 1b n = 46	Groupe 2 n = 68	Groupe 3 n = 23	<b>Moyenne</b>
<b>Voie d' exposition</b>	Inhalation uniquement	44,3 %	52,3 %	30,9 %	30,5 %	<b>42 %</b>
	Blessure uniquement	37,6 %	34,2 %	32,4 %	47,9 %	<b>37 %</b>
	Transcutanée total (transcutanée uniquement)	12,3 % (3,1 %)	3,6 % (1,8 %)	25 % (11,8 %)	17,4 % (0 %)	<b>14 %</b> (4 %)

Note : la somme des moyennes ne forme pas un total de 100 % car les expositions multiples, hors celles impliquant une voie transcutanée, ne sont pas présentées dans le tableau ci-dessus.

Etant donné que les accidents nucléaires et attentats à la bombe sale sont rares, fort heureusement, la plupart des retours d'expériences à propos des contaminations et décontaminations proviennent de l'industrie du nucléaire en fonctionnement normal. Après avoir présenté des données sur les contaminations, la partie suivante abordera quelques notions de toxicocinétique et toxicodynamie puis s'intéressera à la toxicité de radionucléides communément retrouvés.

## 2 – Toxicologie des radionucléides

---

### 2.1 – Généralités

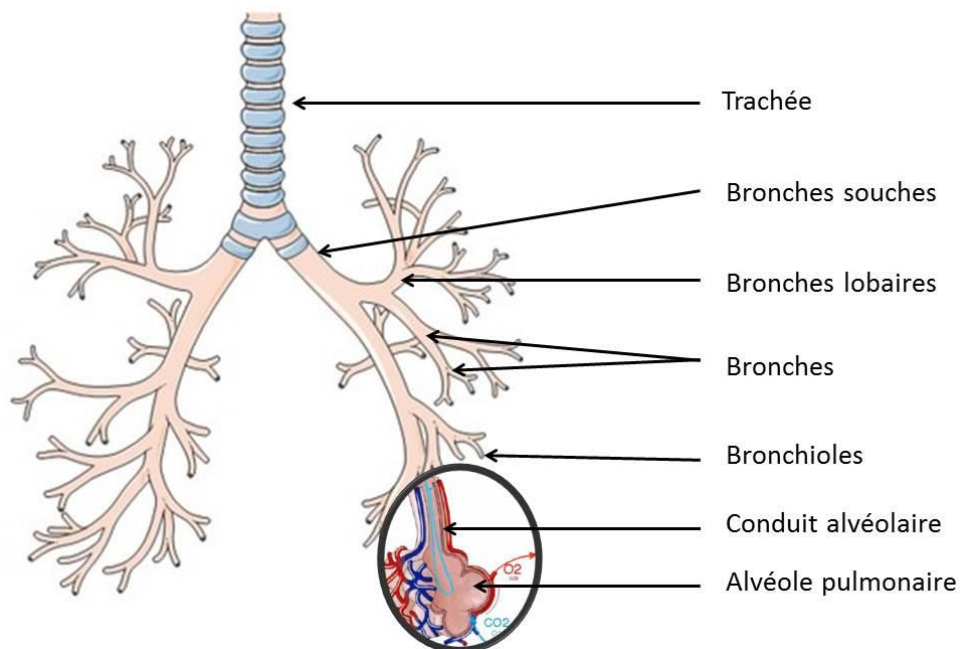
Un rayonnement est dit ionisant lorsqu'il émet des rayons suffisamment énergétiques pour transformer les atomes qu'il traverse en ions (pertes ou gains d'électrons). Les dommages moléculaires résultent de l'ionisation directe engendrée par l'irradiation mais aussi par les interactions entre les toxiques radicaux libres et les

macromolécules physiologiques voisines (lipides, acides nucléiques et protéines). Les dommages tissulaires apparaissent quand les dommages moléculaires sont suffisamment importants ou que les mécanismes de réparation ne sont pas assez rapides pour compenser les lésions. Selon leur forme chimique et la voie d'exposition, les radionucléides peuvent être soumis aux quatre grandes étapes biocinétiques : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion. Par souci de simplification et parce que ces sujets nécessiteraient une thèse spécifique, les étapes de distribution et de métabolisation ne seront pas abordées ci-après. Néanmoins, précisons que la distribution est une étape de dissémination dans l'organisme selon le tropisme des substances – alors que la métabolisation est une transformation des substances chimiques en produits plus faciles à excréter. Concernant l'absorption et l'excrétion, elles seront vues dans les grandes lignes pour mieux comprendre les mécanismes sur lesquels il est possible d'agir lors de la prise en charge d'un patient contaminé.

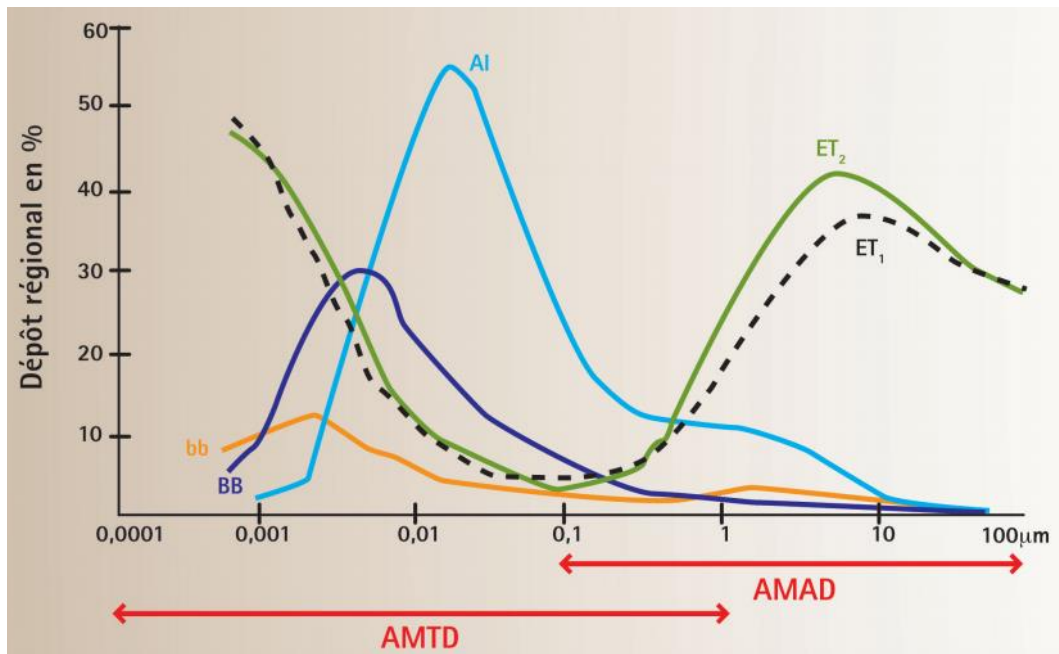
### 2.1.1 – Absorption

D'une manière générale, les substances les plus solubles sont mieux absorbées par inhalation et ingestion que sur peau saine. Ces mêmes formes solubles sont moins toxiques au niveau pulmonaire (localement) que les formes insolubles car plus un toxique sera soluble, plus il sera absorbé et excrété rapidement ; son temps de séjour dans les poumons sera alors réduit. Autrement dit, la toxicité d'une forme soluble s'exprime après sa distribution dans les tissus, selon son tropisme naturel. Au contraire, les composés insolubles non absorbés exercent majoritairement leur toxicité dans un environnement local.

Le niveau de pénétration des particules après inhalation dépend de leur taille ; les éléments ayant un diamètre supérieur ou égal à 10  $\mu\text{m}$  seront essentiellement déposés au niveau extra-thoracique (nez et bouche) tandis que les particules inférieures à 1  $\mu\text{m}$  pourront atteindre la région alvéolaire – c'est-à-dire la zone d'absorption pulmonaire (Figure 5 et 6). Les éléments de tailles intermédiaires (entre 1 et 10  $\mu\text{m}$ ) s'arrêteront principalement en extra-thoracique et une faible part atteindra les alvéoles (20,21).



**Figure 5. Anatomie de l'arbre bronchique (22)**



**Figure 6. Diagramme du dépôt régional des particules dans les poumons en fonction de leur taille (23)**

**ET** : extra thoracique. **ET1** : nez antérieur. **ET2** : larynx et pharynx. **BB** : bronches. **bb** : bronchioles. **AI** : région alvéolo-interstitielle. **AMAD** : diamètre aérodynamique médian en activité, utilisé quand le dépôt se fait principalement par sédimentation. **AMTD** : diamètre thermodynamique médian en activité, utilisé quand le dépôt se fait principalement par diffusion.

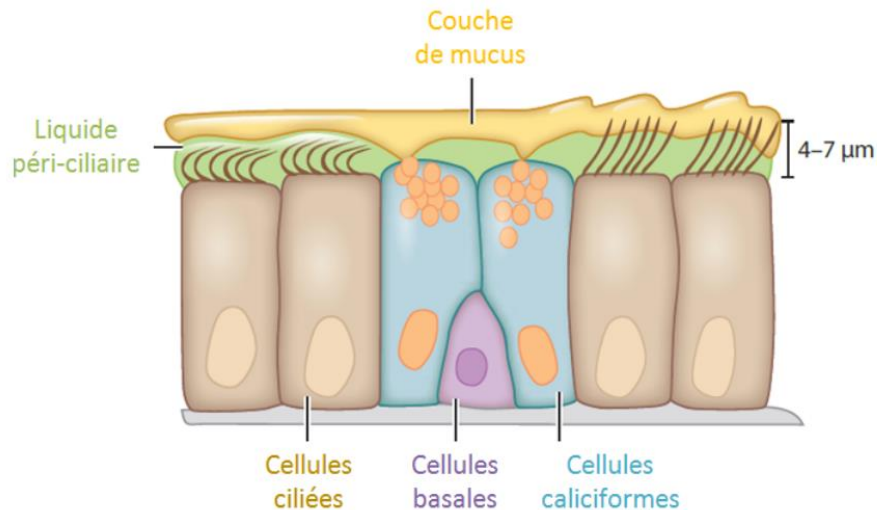
De nombreuses études du comportement des radionucléides ont été réalisées depuis les années 1950 pour décrire l'absorption, la distribution et l'excrétion. L'évolution éthique a ensuite limité les possibilités d'études *in vivo* pour favoriser les approches *in vitro* (en dehors de l'organisme vivant) et *in silico* (modèles bio-informatiques) (23). Selon les études, les données de biocinétique présentent d'importantes différences dans les résultats car ils dépendent de la forme chimique étudiée, du modèle, du délai d'exposition, et du temps de diffusion. Lorsque ces résultats sont transposés à l'homme, les variabilités inter-espèces et intra-espèces

accroissent les imprécisions. Malgré quelques faiblesses existantes, ces modèles permettent une évaluation intéressante et nécessaire de l'exposition humaine.

### 2.1.2 – Excrétion

Pour chacune des voies d'incorporation, plusieurs mécanismes d'élimination peuvent intervenir. En effet, suite au passage des radionucléides dans le sang ou la circulation lymphatique, les éliminations rénales et fécales participent à l'excrétion quelque soit la nature et la voie de contamination. L'ensemble des mécanismes d'excrétion d'un radionucléide conditionne la période biologique à laquelle s'ajoute la période radioactive qui décrit la décroissance de la radioactivité. L'association de ces deux périodes forme la période effective et joue un rôle prépondérant sur l'exposition à la toxicité des rayonnements ionisants. En effet, la période (ou demi-vie) définit le temps au bout duquel la quantité, ici de radionucléides, est diminuée de moitié.

D'autres mécanismes d'élimination peuvent opérer. Pour une inhalation, la clairance mucociliaire évacue les contaminants en les remontant dans les voies respiratoires jusqu'à déglutition et élimination par les fèces, offrant une nouvelle possibilité d'absorption, cette fois ci digestive. Cette épuration pulmonaire est rendue possible grâce aux battements des cils positionnés en région apicale des cellules ciliées de l'épithélium respiratoire. (Figure 7) Ces cils battent dans le mucus à une vitesse linéaire comprise entre 0,5 et 20 mm/min selon leur localisation au sein des voies respiratoires (24).



**Figure 7. Epithélium respiratoire (25)**

Le reste de l'élimination pulmonaire pourra suivre les étapes de dissolution, passage vers le sang et transfert vers les ganglions lymphatiques (23).

En cas de contamination cutanée, deux voies d'excrétion peuvent exister selon que le radionucléide atteint ou n'atteint pas la circulation générale. Le rôle de réservoir de l'épiderme pourrait conditionner l'orientation vers l'une ou l'autre de ces deux voies. La première voie fait suite à l'absorption plus ou moins rapide du contaminant. Une fraction de la dose absorbée est distribuée et stockée dans les organes cibles alors que le reste de la dose est éliminé par les urines ou les fèces. La seconde voie d'excrétion repose sur le mécanisme d'exfoliation de l'épiderme responsable du renouvellement de ses cellules, les kératinocytes. Ces derniers constituent 90 % de l'épiderme et ont quatre à six semaines de durée de vie. Cette dernière est due au temps de maturation des cellules les plus profondes, leur migration vers la couche la plus superficielle et l'exfoliation (26). Or, l'absorption des contaminants progresse dans le sens apical vers basal alors que le renouvellement de l'épiderme suit le sens basal vers apical. Autrement dit, l'absorption et l'exfoliation



se font en sens opposés. De plus, la peau a un effet dit « réservoir » car les radionucléides pénétrants peuvent être stockés puis libérés ultérieurement. Selon la vitesse de perméation, cela pourrait être en faveur de l'absorption, ou de l'élimination par exfoliation.

En résumé, de nombreux facteurs (voie d'exposition, âge, contaminant, taille du contaminant, etc.) conditionnent les étapes toxicocinétiques (27), difficilement objectivables simultanément dans les études et rendent les modèles de prédictions incontournables.

## 2.2 – Quatre éléments majeurs

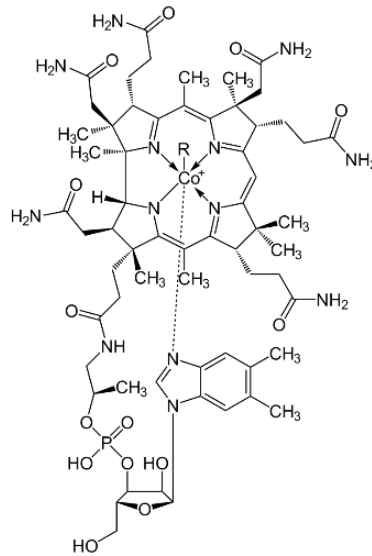
Les quatre éléments présentés dans les paragraphes suivants sont le cobalt, le césium, l'uranium et le plutonium. Tout d'abord, leurs masses atomiques sont très dispersées et c'est un critère qui impacte la biocinétique : 27 pour le cobalt, 55 pour le césium, 92 pour l'uranium et 94 pour le plutonium. En second lieu, les radio-isotopes de ces éléments ont des spectres d'émissions différents : les isotopes radioactifs du cobalt et du césium sont des émetteurs principalement beta/gamma, alors que l'uranium et le plutonium émettent surtout des particules alpha. Ces émissions n'ont pas les mêmes toxicités et il sera intéressant de dissocier la composante chimique de la composante radiologique. De plus, les radio-isotopes du cobalt et du césium sont parmi les plus sérieusement considérés dans les scénarios de conception d'une bombe sale (explosif avec matériaux radioactifs) car ils font l'objet d'un usage industriel et sont plus facilement accessibles que l'uranium et le plutonium (13,28). Le cobalt 60 et le césium 137 ont des émissions gamma énergétiques et une demi-vie radioactive suffisamment longue, respectivement 5,27

ans et 30,04 ans, pour les rendre persistants dans l'environnement. Le cobalt est présent dans le circuit primaire des centrales nucléaires, c'est un produit de corrosion présent dans l'eau qui refroidit le cœur de réacteur. Le cobalt devient « activé » c'est-à-dire radioactif en passant à proximité du flux neutronique du combustible nucléaire. Ce même phénomène crée des radio-isotopes avec le chrome, le zirconium, le fer, le nickel, etc. L'uranium et le plutonium sont quant à eux manipulés dans les centres de recherche, de fabrication, de retraitements et recyclage du combustible nucléaire. Ils peuvent ainsi être à l'origine de contaminations des travailleurs.

Toutes les notions de toxicité sont évidemment liées à la dose incorporée ou déposée qui elle-même est multifactorielle (exposition aiguë ou chronique, voie d'administration, conséquences directes ou indirectes, court ou long terme). En conséquence, nous décrirons le comportement des radionucléides et leurs affinités spécifiques induisant une toxicité potentielle chez l'homme ou ses modèles animaux mais sans définir les doses minimums toxiques chez l'homme.

### 2.2.1 – Le cobalt

Le cobalt (Co) a un comportement semblable à celui du fer et du nickel (29), il est présent physiologiquement et entre dans la composition de la vitamine B12 (Figure 8) ou cyanocobalamine, une biomolécule essentielle au corps humain (30).



**Figure 8. Représentation d'une molécule de vitamine B12 et de l'atome de cobalt en son centre (source : wikipedia.org)**

De faibles quantités de cobalt sont retrouvées naturellement dans les roches, sols, eaux, plantes et animaux. Certains de ses isotopes sont stables et utilisés dans la fabrication d'alliage d'aluminium, de moteurs et de prothèses. D'autres sont radioactifs comme le  $^{60}\text{Co}$  qui peut être formé sous bombardement neutronique en réacteur nucléaire. Le  $^{60}\text{Co}$  est l'isotope avec la période radioactive la plus longue (5,27 ans), il est notamment utilisé dans les irradiateurs industriels (alimentaires ou médicaux) et dans les traitements radio-thérapeutiques contre certains cancers (29).

A part un asthme allergique en cas d'inhalation et une allergie cutanée en cas de contamination externe, le cobalt ne semble pas particulièrement toxique d'un point de vue chimique. La toxicité radiologique du cobalt repose sur ses émissions beta et gamma, la dose absorbée déterminera la toxicité radiologique (29,31). En cas d'inhalation, la rétention pulmonaire du cobalt est de 50 % pour des particules de 0,8  $\mu\text{m}$  et 77 % pour 1,7  $\mu\text{m}$ . La fraction non retenue est absorbée directement ou éliminée par voie digestive (32). Son absorption digestive est comprise entre 18 et 44 % et semble augmenter en cas de carence martiale (déficit en fer) à cause des

mécanismes d'absorption commun au fer et au cobalt. Pour sa part, l'absorption sur peau saine est plus faible puisqu'elle est évaluée entre 0,4 et 1,2 % (33), alors qu'elle atteint presque 80 % sur peau écorchée après 3 heures de contact (31,34).

### 2.2.2 – Le césium

Le césium (Cs) est retrouvé à l'état naturel dans les roches et sols en très faible quantité. A titre d'exemple, on le retrouve dans le granite sous forme de  $^{133}\text{Cs}$ , qui est un isotope stable. Les  $^{134}\text{Cs}$  et  $^{137}\text{Cs}$  sont les deux isotopes les plus « radioactifs » et tous les deux sont émetteurs beta et gamma. L'isotope le plus connu est le  $^{137}\text{Cs}$ , un produit de fission formé dans les réacteurs et bombes nucléaires.

Cet élément a un comportement analogue au potassium, et se retrouve à plus de 90 % dans le milieu intracellulaire avec un tropisme particulier pour le tissu musculaire. En revanche, le baryum 137, un descendant du césium 137 dans la chaîne de désintégration, n'apparaît pas avoir le même comportement dans les tissus puisqu'il ne respecte pas l'équilibre séculaire attendu (35). La toxicité chimique du césium est faible, par conséquent, c'est sa toxicité radiologique qui sera la préoccupation majeure pour les organes cibles (36). Concernant son absorption, ce sont environ 80 % du  $^{137}\text{Cs}$  qui passe par voie pulmonaire chez le chien exposé à de faibles quantités d'aérosols (37). L'absorption digestive du césium très hydrophile semble quant à elle supérieure à 50 %. Par contre, seulement 3 % de chlorure de césium ( $\text{CsCl}$ ) appliqué sur quelques  $\text{cm}^2$  de surface cutanée sont absorbés en 6 heures (38,39).

### 2.2.3 – L'uranium

L'uranium (U) est retrouvé à l'état naturel sous différents isotopes, l'isotope  $^{238}\text{U}$  est quantitativement le plus important et représente plus de 99 % de l'uranium sur Terre alors que les  $^{234}\text{U}$  et  $^{235}\text{U}$  sont en quantités moindres (respectivement 0,006 % et 0,71 %) (40). On trouve cet élément partout dans la croûte terrestre en proportions isotopiques variables. La quantité en uranium chez l'homme, sans exposition accidentelle est d'environ 90  $\mu\text{g}$ , répartis à 66 % dans le tissu osseux, 16 % dans le foie, 8 % dans les reins et 10 % dans les autres tissus (41).

Quant à sa toxicité, les mineurs d'uranium ont un taux de cancers des poumons supérieur à la moyenne mais cet excès est attribué à l'inhalation du gaz radon qui est un descendant de l'uranium (42). Pourtant, la toxicité de l'uranium est double, à la fois chimique et radiologique pour tous ses isotopes ; la toxicité interne est une adjonction des deux. Cependant, sa composante chimique s'exprime pour des concentrations inférieures aux seuils de toxicité radiologique puisque ses caractéristiques de métaux lourds lui confèrent une toxicité rénale (tubule rénal proximal) qui est l'organe critique d'une exposition importante à l'uranium (43). La toxicité chimique est aussi ostéique car l'uranium prend la place du calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dans les os et empêche ainsi le remodelage physiologique (44). Certaines études suggèrent que l'exposition chronique à l'uranium pourrait induire un risque d'ostéosarcome mais les preuves ne semblent pas suffisamment solides pour l'affirmer chez l'Homme (43,45). Ensuite, la dose létale d'uranium naturel serait de 2 mg/kg soit 140 mg pour un adulte de 70 kg. Cette quantité induirait une dose incorporée de 40 mSv (millisievert) qui n'engage pas le pronostic vital de la victime (note : une dose d'1 Sievert augmente la probabilité de développer un cancer de 5 %, ce risque est augmenté de 0,2 % pour 40 mSv) (46). L'absorption après inhalation

de poussière d'uranium serait comprise entre 0,76 et 5 % tandis que l'absorption intestinale est évaluée entre 0,1 et 6 % en fonction de la solubilité de la forme chimique de l'uranium (47). Des données de passage transcutané sur la peau de rat en cellule de Franz montrent une diffusion du nitrate d'uranyle de 4 % dans le derme et 0,04 % dans le milieu receveur après 2h d'exposition (48). Plus remarquable, l'absorption sur une peau d'oreille de cochon a pu être mesurée jusqu'à 42 % sur peau saine et 64 % sur peau excoriée après 24 heures d'exposition (49).

#### 2.2.4 – Le plutonium

Tout d'abord, le plutonium (Pu) est essentiellement artificiel et sa présence dans l'environnement est principalement due aux essais nucléaires d'après guerre, aux accidents de satellites nucléaires et à l'accident de Tchernobyl (50).

Le  $^{238}\text{Pu}$  déposé dans les poumons est absorbé puis distribué en grande partie vers le foie et le squelette, lieux d'expression de sa toxicité. De même, elle peut être pulmonaire si la contamination a été inhalée. Des études montrent une excrétion de plutonium significativement augmentée dans les urines après inhalation, confirmant alors l'absorption et la distribution systémique du plutonium (51,52). Ces résultats confirment ceux observés chez l'animal. La rétention hépatique décroît linéairement de 50 % de la dose absorbée initialement jusqu'à 42 % 25 ans après l'absorption, temps au cours duquel le dépôt osseux augmente de 38 à 50 %. Ceci s'explique par un déplacement du plutonium qui passe d'une fixation hépatique vers une fixation osseuse (53). Les facteurs d'absorption par inhalation et ingestion sont similaires, de l'ordre de 0,05 % pour les composés les mieux absorbés (ICRP). L'absorption cutanée du  $^{239}\text{Pu}$  peut être estimée à 0,02 % (48). Néanmoins, la quantité retenue dans les poumons après inhalation n'est pas à négliger puisqu'elle serait susceptible

d'augmenter le risque de cancer pulmonaire étant donné que la clairance mucociliaire ne permet pas d'éliminer l'entièreté de la contamination (53).

En conclusion, les éléments ont des comportements propres à eux dans le corps humain, parfois en compétition avec des ions ou molécules endogènes, et les conséquences d'une dose toxique s'expriment selon leur distribution corporelle. Quelle qu'elle soit, une contamination externe ou interne doit être traitée de la meilleure des manières. A présent, nous allons nous focaliser spécifiquement sur l'organe cutané pour approfondir les paramètres influençant le passage transcutané et comprendre l'utilité d'un traitement adapté.

### 3 – La physiologie de la peau et le passage transcutané

---

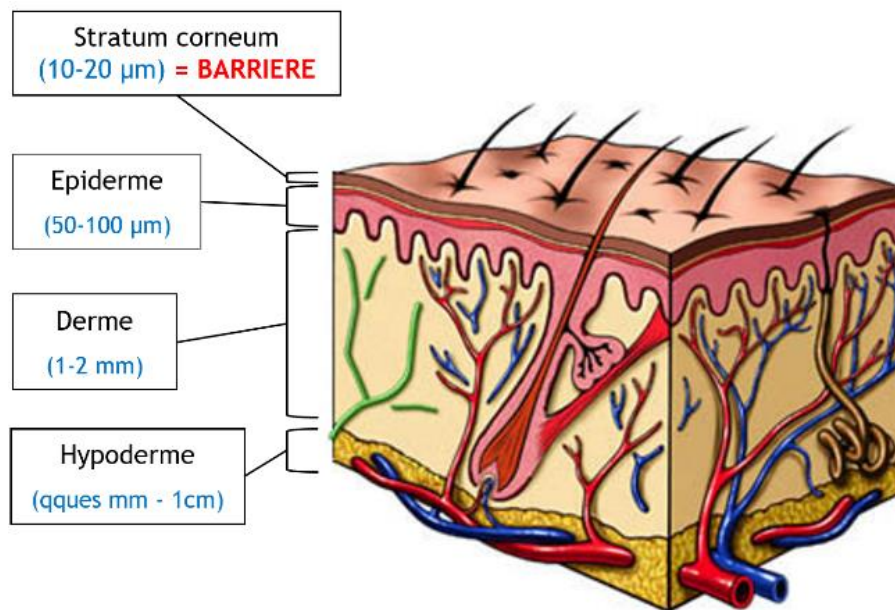
Dans ce chapitre, nous parlerons de pénétration cutanée et de perméation cutanée, qui sont deux phénomènes proches mais distincts et souvent confondus par abus de langage. La pénétration est le mouvement d'une forme chimique de la surface externe de la peau vers la couche cornée (couche la plus superficielle de l'épiderme) de l'épiderme, mais sans atteindre le système circulatoire. La perméation, quant à elle, est le passage d'une première couche cutanée à une deuxième couche qui est fonctionnellement et structurellement différentes de la première (54). La perméation rend possible un passage dans le système circulatoire. Le phénomène d'absorption ou résorption correspond à l'entrée dans le système vasculaire (55).

#### 3.1 – Généralités

La peau est un organe complexe et multifonctionnel, il régule la température corporelle, joue un rôle sensoriel, possède des fonctions métaboliques (par exemple la synthèse de la vitamine D) et de protection vis-à-vis des agressions extérieures (microbes et substances xénobiotiques). La surface corporelle moyenne chez l'Homme est d'1,73 m<sup>2</sup> et le pH de la peau humaine oscille entre 4 et 6 alors que le pH des organes internes est tamponné entre 7,35 et 7,46 (56).

La peau est composée de différentes couches (Figure 9) dont l'épaisseur augmente avec la profondeur. Ainsi, le stratum corneum (SC) ou couche cornée représente en moyenne 10 à 20 µm alors que l'hypoderme peut mesurer jusqu'à 1 cm par endroit.





**Figure 9. La structure de la peau humaine (modifiée de nmmedical.fr)**

La couche cornée, formée des cellules mortes de l'épiderme, est la couche la plus superficielle de la peau. C'est elle qui joue le rôle de barrière protectrice principale vis-à-vis des xénobiotiques. Le franchissement de cette barrière est l'élément limitant de la diffusion à travers la peau. En effet, à titre d'exemple, la résistance à la diffusion de l'eau dans le stratum corneum est 1000 fois plus forte que dans l'épiderme vivant (57) qui joue un rôle de réservoir. L'organe cutané peut être assimilé à une membrane stratifiée complexe où le passage peut être transcellulaire (intracellulaire) ou intercellulaire, auxquels s'ajoutent des voies annexes comme les follicules pileux et les glandes sébacées. Ces voies peuvent constituer un « court-circuit » de passage et cette diversité de voies offre l'opportunité de passage à des substances à tendance polaire pour certaines et plus apolaires pour d'autres. En règle générale, l'absorption cutanée est favorisée pour les substances lipophiles, surtout si elles ont des propriétés hydrophiles additionnelles. En effet, la lipophilie est nécessaire pour traverser la couche cornée riche en lipides et l'hydrophilie facilite la

l'absorption dans les couches inférieures (partie épidermique sous-jacente au SC, derme et vascularisation). (58) En outre, la voie transfolliculaire est plus importante pour les produits très peu solubles dans l'eau à cause de son environnement sébacé. Les facteurs principaux favorisant la pénétration cutanée ont été définis par Lipinski dans la règle des 5 ou « The Lipinski's rule of 5 » : (59,60)

- 1) Une masse molaire inférieure à 500 g/mol
- 2) Un nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes inférieur à 10 (atomes d'azote et oxygène notamment)
- 3) Moins de cinq donneurs de liaisons hydrogènes (groupes OH et NH)
- 4) Une lipophilie (log P compris entre -2 et 5)
- 5) Une flexibilité (nombre de « rotules » inférieur à 5).

Par ailleurs, il y a aussi une influence de l'état de la peau, son épaisseur et l'intégrité du stratum corneum. Cet état est modifié avec l'âge, le sexe, le métabolisme cutané, le site anatomique, l'hydratation de la peau, la température puis la densité des glandes sudoripares et des follicules pileux. Les caractéristiques de la contamination comme sa concentration, son véhicule, sa température et le temps d'exposition jouent aussi un rôle déterminant (26).

Cette influence multiparamétrique peut s'illustrer par la comparaison de deux études en nous focalisant sur le diamètre particulaire et la distribution dans chaque couche, faisant ainsi abstraction des autres variables. La première étude, de Lefaix en 1996, conclut que les particules de taille inférieure ou égale à 50  $\mu\text{m}$  pénètrent dans le stratum corneum alors qu'une taille inférieure à 25  $\mu\text{m}$  permet d'atteindre les couches les plus profondes du SC (57). En revanche, la seconde étude, de Larese Filon en 2015 relate des diamètres bien différents (61) avec une absence de

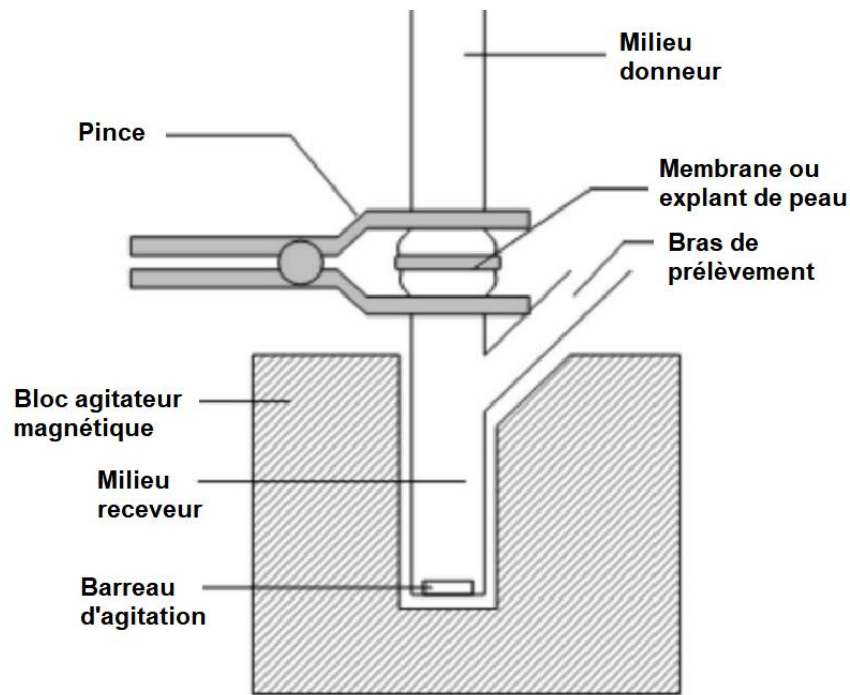
pénétration pour des particules de plus de 21 nm et une diffusion dans la couche cornée seulement si le diamètre est inférieur à 4 nm. Dans cette seconde étude, la taille des particules est définie comme 2000 à 10 000 fois plus petite pour atteindre une même couche de peau. La perméation est un phénomène progressif et complexe au cours duquel une substance traverse les différentes épaisseurs pour rejoindre les couches vascularisées qui permettront une résorption via les microcirculations dermique papillaire, hypodermique et lymphatique. Un raisonnement monoparamétrique, ne peut apporter des résultats fiables à cause de la complexité des phénomènes de pénétration et perméation cutanées jusqu'à l'absorption. C'est pourquoi, les modèles d'études cutanés sont nécessaires et permettent une approche plus fiable.

### 3.2 – Les modèles d'étude cutanés

En premier lieu, il existe plusieurs modèles statistiques et bioinformatiques établis à partir de bases de données permettant d'ajuster plusieurs variables. Ils sont utilisables pour l'évaluation préliminaire du comportement d'une substance et fournissent une prédictibilité intéressante, cependant ils ne permettent pas de s'affranchir entièrement des études *in vitro* et *in vivo*. L'éthique rend aujourd'hui difficilement recevable les études d'absorption cutanée sur volontaires sains humains pour des radioéléments que l'on sait toxiques. Pour pallier cela, différents modèles *in vitro* et *in vivo* ont été développés et plusieurs approches peuvent être proposées pour analyser le comportement des substances. De manière à s'affranchir des rayonnements pour les manipulateurs dans le cadre de l'étude d'un contaminant radioactif, il est possible de choisir un isotope stable. En effet, tous les isotopes d'un même élément ont des propriétés chimiques identiques mais des propriétés

physiques différentes ; la stabilité ou la radioactivité d'un isotope est une caractéristique physique (62). Nous pouvons alors faire l'hypothèse que la perméation cutanée sera similaire entre les différents isotopes d'un élément si on néglige la détérioration des tissus due à l'exposition locale aux rayonnements.

Les études *in vitro* peuvent faire appel à des cultures cellulaires ou un épiderme humain reconstruit alors que les études *ex vivo* utilisent des explants de peau. Les modèles animaux les plus couramment employés pour extrapoler les résultats à l'homme sont la peau de cochon, de rat et de souris (63). Parfois, des explants de peau humaine issus de chirurgies plastiques sont utilisés (64). Ensuite, ces membranes ou explants peuvent être placés sur une cellule de diffusion de Franz (Figure 10) qui est un modèle de référence et largement répandu pour l'étude de la pénétration et la perméation cutanée de substances actives (65). Dans un premier temps, la substance est déposée dans le milieu donneur, sur la face épidermique de l'explant de peau maintenu en conditions thermostatées. Ensuite le contact est laissé pour un délai défini qui peut s'étendre jusqu'à 24 heures. Au-delà de cette durée, l'explant de peau pourrait se détériorer (65). Dans ce montage, le milieu receveur représente la circulation systémique, autrement dit, tout ce qui sera retrouvé dans ce compartiment sera susceptible de passer dans la circulation sanguine en conditions réelles. Ce dispositif permet donc de simuler et d'évaluer la diffusion d'une substance et sa répartition.



**Figure 10. Schéma d'une cellule de diffusion de Franz (adapté de Shioh-Fern Ng, 2010)**

L'évaluation de l'absorption cutanée *in vivo* est réalisable sur des animaux que l'on expose à des substances. Contrairement à l'explant de peau, les modèles *in vivo* permettent de prolonger l'observation pour une durée supérieure à 24 heures. L'évaluation de l'absorption est plus fiable dans ces conditions car on diminue les imprécisions, cela permet par exemple de mieux tenir compte de la résorption sanguine que dans une cellule de Franz et les analyses sont directement permises par prélèvements sanguins sur l'animal. La quantification du contaminant peut être indirecte par la détection de ses rayonnements s'il est radioactif ou directe par ICP-MS (spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif) pour un isotope stable ou radioactif.

### 3.3 – Discussions

D'abord, dans le modèle *ex vivo* en cellule de Franz, la fraction potentiellement absorbable n'est pas seulement la quantité retrouvée dans le milieu receveur mais aussi celle restée dans l'explant de peau, notamment dans le derme qui est vascularisé. Autrement dit, le contenu du derme pourrait être voué à rejoindre la circulation sanguine à moyen ou long terme sans traverser obligatoirement cette couche cellulaire. Avant d'aller plus loin, introduisons la première loi de Fick qui décrit le flux  $J$  d'une espèce et sa concentration  $c$ , en fonction du temps  $t$ , et de la distance  $x$  (66).

$$J_i(x,t) = -D_i \left( \frac{\partial c_i(x,t)}{\partial x} \right)_x$$

Où  $J_i(x,t)$  est un nombre de moles de «  $i$  » traversant un plan, situé à une distance  $x$  de l'origine, par unité de temps et par unité de surface. L'unité de ce flux s'exprime en  $\text{mol.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$  et la constante de proportionnalité  $D_i$  est appelée coefficient de diffusion ( $\text{m}^2.\text{s}^{-1}$ ). En résumé, cette loi montre que le flux est proportionnel au gradient de concentration  $\left(\frac{\partial c}{\partial x}\right)$ . Ensuite, la cellule de diffusion de Franz est un dispositif applicable en conditions statiques ou dynamiques. En statique, la concentration dans le milieu récepteur est croissante et le flux exprimé par la loi de Fick diminue au fur et à mesure que la concentration du milieu receveur croit. Pour cette raison, ces conditions sous-estiment la perméation. Afin de pallier partiellement ce biais, il existe des cellules de diffusion en conditions dynamiques (= cellules à flux continu) avec un renouvellement constant du milieu receveur pour conserver une concentration inférieure à 10 % de la solubilité à saturation de la substance à

analyser (65,67). D'ailleurs, certaines études montrent que l'absorption cutanée est supérieure en conditions *in vivo* par rapport aux conditions *in vitro*. Les modèles existants sont meilleurs pour des évaluations comparatives (entre deux substances par exemple, ou entre deux temps d'exposition différents) que pour une prédiction quantitative à extrapoler d'un modèle à un autre (60).

Nous rappelions précédemment que la couche cornée était la seule véritable barrière vis-à-vis des substances exogènes. Pourtant, cette couche possède une épaisseur variable selon sa localisation corporelle, elle est plus importante sur les paumes des mains et plantes des pieds mais paradoxalement plus perméables que le reste du corps. Cela s'expliquerait par la forme des cellules constituant le SC dans ces régions corporelles, qui ont tendance à être sphéroïdales et non aplaties. Ce changement de structure favoriserait la protection mécanique au détriment des capacités d'imperméabilité chimique (26). De même, une occlusion sur la surface cutanée augmente la teneur en eau de la peau et induit un gonflement cellulaire qui rend la barrière cutanée hyper perméable. En conditions occlusives maintenues pendant 72h, le gonflement cellulaire entraîne une augmentation surfacique des cellules de 37 %. Cela pourrait considérablement favoriser le passage systémique de certaines substances, il est par exemple multiplié par cent pour les corticoïdes (26). Egalement, une augmentation de la pénétration à travers la couche cornée peut être observée par une substance changeant l'organisation cutanée et ses propriétés de barrière.

En conclusion, toute contamination fixée et non éliminée pourrait à terme diffuser à travers la peau. En conséquence, la technique de décontamination, ses conditions d'utilisation et son temps de mise en œuvre peuvent avoir un impact non négligeable sur l'absorption du contaminant.

## 4 – Les décontaminations interne et externe

---

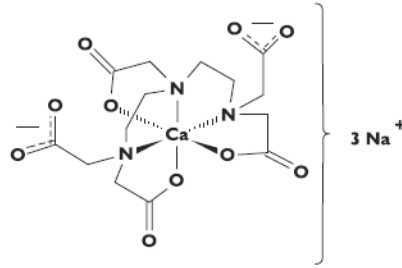
### 4.1 – Traitement d'une contamination interne

Nous ne pouvons pas aborder la contamination externe sans présenter la contamination interne qui peut être la conséquence directe d'une contamination cutanée. Il s'agit de connaître le danger que nous souhaitons éviter. Lorsque la matière radioactive est internalisée, il est nécessaire de mettre en place un traitement de décontamination interne dit « décorporant » pour limiter autant que possible la présence de contaminants dans les tissus. Il existe des traitements spécifiques pour certains radionucléides mais d'autres restent orphelins. Nous allons présenter la prise en charge des quatre éléments déjà évoqués car ils nécessitent les traitements décorporants les plus communs.

#### 4.1.1 – Traitement d'une contamination interne au plutonium / cobalt

Le traitement de référence pour la décorporation du plutonium et du cobalt est le Ca-DTPA (sel de sodium du diéthylènetriaminepentaacétate calcique). C'est un chélateur d'une masse molaire de 497,4 g/mol capable de former des complexes stables avec les ions métalliques, appelés chélates. Il est utilisé depuis plus de 50 ans et a obtenu une AMM en France en 2008. C'est un traitement qui peut être utilisé par injection IV, en nébulisation ou sur les plaies contaminées. (68)





**Figure 11. Représentation du Ca-DTPA (source : rxlist.com)**

Par voie IV, La période biologique courte du Ca-DTPA et son action limitée au sang, ne permettent pas de chélater le plutonium dès lors qu'il est fixé dans ses organes de dépôt. Ceci justifie une administration thérapeutique la plus précoce possible, avant la fixation du contaminant dans les organes, et par la suite la répétition éventuelle des injections pour piéger la fraction circulante du contaminant. (68) Le DTPA capture les métaux solubles qui sont dans le plasma et il ne traverse pas les membranes cellulaires. Autrement dit, une fois distribués dans les tissus, les contaminants doivent en être libérés au fur et à mesure dans le plasma pour pouvoir être chélatés et éliminés par voie urinaire.

Lors d'une utilisation par nébulisation (inhalation), le chélate est excrété par clairance mucociliaire ou absorbé au niveau des alvéoles pulmonaires pour rejoindre la circulation sanguine et être éliminé par voie urinaire.

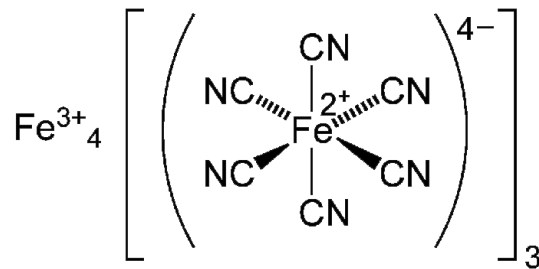
Ce chélateur a une clairance rénale importante et une période biologique courte puisque plus de 95 % de la dose injectée est excrétée en moins de 6h. (69) L'AMM de ce médicament indique son utilisation dans le cadre d'une contamination interne au plutonium, américium, curium, fer ou cobalt. Cependant, il existe également des preuves de chélation chimique *in vitro* (validées par la stabilité du complexe et la constante d'affinité) ou d'efficacité chez l'animal pour quatorze autres radionucléides.

Toutefois, cette liste exclut l'uranium, le neptunium et le strontium. En effet, l'administration de Ca-DTPA IV pourrait même potentialiser la toxicité rénale de l'uranium (70). De rares effets indésirables non spécifiques ont été décrits dans la littérature comme les céphalées, nausées, vomissements, diarrhées, fièvre, prurit, crampes musculaires et réaction au site d'injection. Ces symptômes diminueraient au cours du traitement. En revanche, si une réaction allergique est remarquée, elle contre indique toute poursuite du traitement. Une déplétion en métaux endogènes comme le fer et le zinc est attendue donc une surveillance sera nécessaire et une supplémentation devra être envisagée. (68)

Il existe aussi une forme de DTPA avec du zinc, le Zn-DTPA, qui est indiqué pour les mêmes contaminations. La FDA (Food and Drug Administration), autorité de santé des États-Unis, recommande d'utiliser le Ca-DTPA en première dose car son efficacité est supérieure dans les 24 heures après contaminations. Passé ce délai, le Zn-DTPA et Ca-DTPA ont des efficacités similaires mais la déplétion en métaux endogènes est plus grande avec le DTPA calcique. C'est pourquoi le Zn-DTPA est conseillé pour la poursuite du traitement. (71) Pourtant ce dernier n'a pas d'AMM en France. (72)

#### 4.1.2 – Traitement d'une contamination interne au césium

Le bleu de Prusse (nom commercial : Radiogardase® 500 mg, en gélule) est indiqué dans le traitement des expositions internes au césium et au thallium. Le Radiogardase® est la première spécialité à base de Bleu de Prusse à disposer d'une AMM en France depuis 2017. (73)



**Figure 12. Représentation moléculaire du bleu de Prusse (source : American Chemical Society)**

Ce traitement chélateur par voie orale n'est pas absorbé par le tractus gastro-intestinal et est éliminé à 99 % dans les selles sous forme inchangée. Une administration précoce après la contamination permet une chélation directe dans le tractus digestif rendant ainsi le césium insoluble et non-absorbable par voie digestive. Toutefois, une administration plus tardive permet à minima d'interrompre le cycle entéro-hépatique. Ce cycle possède deux étapes, en premier lieu l'absorption intestinale qui transfère le césium du tube digestif vers la circulation sanguine. Et en second lieu la sécrétion par la vésicule biliaire vers le tube digestif (épuration du sang). Ce cycle est brisé par le bleu de prusse qui empêche l'absorption alors que la sécrétion est toujours permise.

Concernant ses effets indésirables principaux, l'hypokaliémie et la constipation exposent le patient à des risques cardiaques pour le premier et de surexposition aux rayonnements ionisants pour le second à cause de l'augmentation du temps de résidence des radionucléides dans le tractus intestinal. Une surveillance étroite est indispensable (73).

#### 4.1.3 – Traitement d'une contamination interne à l'uranium

La prise en charge d'une intoxication à l'uranium ne passe pas par un traitement au DTPA car il peut se révéler toxique en cas de forte concentration, en augmentant l'accumulation et la toxicité rénale (70). Une solution isotonique de bicarbonate de sodium, parfois préconisée, semble très discutable car en plus d'une efficacité médiocre, ce traitement peut entraîner une alcalose métabolique et une précipitation des sels d'uranium au niveau rénal, d'où un risque accru de toxicité (74).

En somme, une contamination externe sur peau saine engendre rarement un impact dosimétrique significatif pour la victime si la prise en charge est rapide. L'objectif premier est de retirer méthodiquement la contamination de la victime tout en prévenant la remise en suspension pour ne pas induire une contamination interne par inhalation ou ingestion pour la victime ou les soignants/intervenants. Les paragraphes suivants sont basés sur la gestion d'un évènement NRBC qui illustre bien l'importance de la décontamination nucléaire, ces traitements sont transposables au monde nucléaire industriel.

#### 4.2 – Traitement d'une contamination externe

Les recommandations actuelles reposent sur différents traitements, spécifiques ou non en fonction des radionucléides, des types de contaminations et de l'état de la peau (saine ou lésée). Cependant, l'urgence médico-chirurgicale prime toujours sur la décontamination. En outre, les brûlures contaminées, qu'elles soient d'origine chimique ou thermique, sont traitées comme toutes autres brûlures.

#### 4.2.1 – Les recommandations AIEA 2005

Tout d'abord, l'AIEA recommande (75) une prise en charge selon l'ordre de priorité suivant : les plaies, les orifices, les zones fortement contaminées, pour finir par les zones les plus faiblement contaminées. Cet ordre est déterminé par le risque d'absorption des différentes zones.

Commençons par la décontamination de la peau intacte qui s'opère d'abord par l'utilisation des méthodes les plus douces vers les plus agressives si besoin, dans l'ordre suivant : eau, eau savonneuse à pH neutre (associée ou non à un gommage) puis eau de javel (hypochlorite de sodium dilué à 10 %). L'eau utilisée doit être tiède, proche de la température de la peau pour éviter que l'eau froide entraîne la fermeture des pores et la rétention des contaminants qu'on ne pourrait plus retirer par lavage. Tandis qu'une température trop élevée provoquerait une vasodilatation (dilatation des vaisseaux sanguins provoquant une augmentation locale du débit sanguin) et une ouverture des pores, augmentant ainsi le potentiel d'absorption cutanée. D'autre part, une méthode abrasive favoriserait l'absorption par la création de lésions donc la décontamination par lavage doit être abandonnée si elle n'est plus efficace pour passer à une méthode occlusive en couvrant la zone contaminée par une compresse et du plastique. L'objectif de cette dernière est d'induire la sudation et il faut recommencer le processus de lavage/rinçage au minimum une heure après.

Le traitement des cheveux contaminés repose souvent sur des lavages au shampoing. En revanche, en cas de contamination persistante, le lavage est réalisé avec un savon détergent plus fort que le shampoing à l'aide d'une brosse souple et d'eau. Dans certains cas, la contamination peut être fixée, il faudra alors couper les cheveux sans les raser pour ne pas s'exposer au risque de coupure qui pourrait faciliter le passage de la contamination vers le sang. Chaque étape de lavage des

cheveux est réalisée de manière à éviter la dissémination des fluides vers la bouche, les yeux et le nez.

Si une plaie est contaminée, une solution de DTPA doit être dispersée localement avec un champ placé autour pour éviter la dissémination de la radioactivité. Par la suite, si la contamination est toujours présente après contrôle, il faudra exciser les tissus lésés et leur périphérie. L'étape de contrôle avec la sonde est d'ailleurs délicate selon le radionucléide impliqué avec des rayonnements alpha et bêta car la détection est souvent impossible pour les premiers et parfois difficile pour les seconds.

Concernant la décontamination des orifices (yeux, oreilles et bouche), il est conseillé d'effectuer un ou plusieurs lavages à l'eau ou au sérum physiologique. Le rinçage des yeux (paupières fermées) doit être mené en orientant le flux d'eau du canthus interne (coin de l'œil) vers le canthus externe pour éviter la contamination du canal lacrymo-nasal par un passage via les canalicules lacrymaux car ils sont des conduits d'évacuation des larmes de l'œil vers la cavité nasale. Pour une contamination des oreilles, il est conseillé de rincer les parties externes de l'oreille, de nettoyer l'entrée de l'oreille à l'aide de coton-tiges et de laver le conduit auditif avec une seringue ou une poire pour rincer. Concernant la prise en charge d'une contamination buccale, la recommandation est un lavage de dents au dentifrice puis un rinçage de la bouche fréquent. Si la région pharyngée est atteinte, les conseils sont des gargarismes avec une solution de peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) diluée à 3 %. Le lavage gastrique en cas d'ingestion de matériaux radioactifs fait aussi partie de ce guide.

#### 4.2.2 – Les recommandations ASN 2008

Ce deuxième guide (76) aborde les événements nucléaires ou radiologiques avec un afflux massif de victimes. La première étape de la prise en charge consiste en une pulvérisation d'eau sur les vêtements pour fixer la contamination avant déshabillage. La décontamination d'urgence peut ensuite être initiée par une douche totale à l'eau savonneuse (hors lavage des cheveux qui feront l'objet d'un lavage particulier pour éviter le ruissèlement des effluents sur le visage). Si la première douche n'est pas suffisante, une seconde tentative de lavage à l'eau savonneuse est conduite. En cas d'inefficacité, la victime est envoyée vers une équipe spécialisée (hospitalière) pour prendre en charge les contaminations résiduelles localisées. Le lavage ne doit pas être agressif pour ne pas favoriser l'incorporation des contaminants. En cas d'urgence et de lésions radiocontaminées, il est conseillé de rincer la plaie avec une ampoule de DTPA puis faire un pansement occlusif. Un lavage oculaire peut aussi être fait à partir d'une solution de DTPA diluée à 10 %.

En résumé, ces deux guides sont relativement concordants entre eux mais une autre référence (77) va plus loin dans l'agressivité des produits à utiliser notamment en conseillant le permanganate de potassium 5 % sur la peau pourtant très oxydant. Son utilisation nécessite d'ailleurs un rinçage avec un agent réducteur (l'hyposulfite de sodium) pour limiter les effets délétères. Tous deux sont très corrosifs et proscrits sur le visage et les orifices. L'empirisme tient un rôle important au sein de ces guides qui reposent principalement sur l'utilisation de l'eau savonneuse sur la peau saine et du DTPA sur les blessures.

### 4.3 – Discussion

Plusieurs de ces recommandations sont discutables et nous pouvons notamment remettre en question le bien-fondé de la méthode occlusive car la création d'un microenvironnement étanche crée localement une élévation de la température, une ouverture des pores, la déstructuration de la couche cornée et une vasodilatation – autant de facteurs favorables à la pénétration cutanée d'une substance (26). Un contrôle négatif avec une sonde ne signifie pas nécessairement que la contamination a été éliminée par le lavage, elle pourrait aussi avoir été partiellement absorbée.

Ensuite, la préconisation du lavage gastrique en cas d'ingestion est aussi questionnable car même s'il était communément pratiqué il y a quelques années pour évacuer des toxiques ingérés, il a depuis été copieusement critiqué. Le lavage gastrique semble aujourd'hui désuet car en plus d'être invasif, long à réaliser et pénible pour le patient, il n'a montré aucune efficacité une heure après l'ingestion (78). Il serait préférable d'attendre ou accélérer l'évacuation des matériaux radioactifs dans les fèces.

Lors d'un évènement de contamination de masse, la capacité de traitement externe des victimes est comprise entre 100 et 200 personnes par heure selon l'équipement (79,80). Ces chiffres théoriques pourraient surestimer la vitesse réelle de prise en charge des victimes si la situation anxiogène fait paniquer la foule et si les intervenants ne sont pas régulièrement entraînés. C'est pourquoi le traitement de décontamination doit être facile, rapide et efficace. Sur le territoire français, un faible nombre d'hôpitaux est qualifié pour ce genre de traitement (cf. annexe 2). Il faut les équipements adéquats, zone de triage, équipements de détection, isolement des victimes, salle de décontamination spécifique, bac de rétention, revêtement étanche et facilement lavable, douche, traitements adaptés et personnel formé. C'est



pourquoi il existe des tentes à déploiement rapide pour intervenir sur place et décontaminer précocement les victimes en évitant le déplacement d'un grand nombre de victimes contaminantes et irradiantes.

Un scénario réaliste de bombes sales évoque la contamination de 20 000 personnes (81) au césium 137. Un traitement décorporant au bleu de prusse doit être initié au plus tôt après la suspicion d'une contamination car c'est au cours des premières heures après contamination qu'un traitement décorporant est le plus efficace. Cette contamination doit être diagnostiquée dès que possible pour la poursuite ou non du traitement (73). Si les 20 000 personnes devaient suivre un traitement préventif au bleu de prusse, avec une posologie quotidienne initiale recommandée de 18 gélules (3 grammes 3 fois par jour), le besoin serait de 360 000 gélules uniquement pour la première journée de traitement alors que sa durée est généralement d'au moins 30 jours pour les contaminations avérées (73). D'autres scénarios évoquent des contaminations de masse impliquant jusqu'à 60 000 personnes (82). Du point de vue des traitements décorporants, même si le rapport bénéfique/risque est favorable, ils sont rarement anodins. Une fois initiée, la décontamination interne n'évite pas toute la dose, à cause de la durée du traitement et des radionucléides déjà incorporés, contrairement à la décontamination externe qui a un effet et un résultat immédiat (83).

Pour prendre en charge un nombre important de victimes, il est nécessaire de constituer des stocks de secours et la crise sanitaire du covid-19 ne fait que souligner l'importance de conserver des stocks stratégiques basés sur des scénarios certes catastrophiques mais probables. Depuis 2018, il existe une crème de décontamination spécifiquement développée pour le traitement des contaminations

externes qui présente des avantages nouveaux. Elle est commercialisée sous le nom de crème Cevibra®.

## 5 – Emulsion au calixarène

---

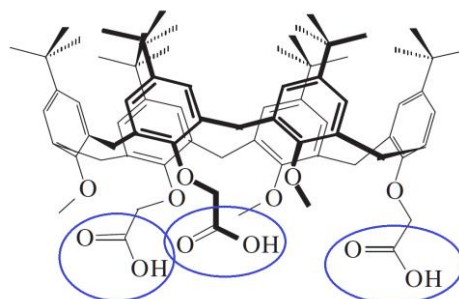
Le Laboratoire CEVIDRA est un établissement pharmaceutique français fondé en 2006. Dix ans plus tard, le laboratoire devient partenaire de l'IRSN pour le développement industriel et l'exploitation du brevet. Au total, En 2018, l'émulsion lavante au calixarène arrive sur le marché sous le nom de crème Cevibra® et remporte un « Nuclear Safety Award » au WNE 2018 (World Nuclear Exhibition).

### 5.1 – Substance active et formulation

L'origine du nom calixarène provient du mot calice, du latin « *calix* » (Figure 13) pour son analogie de forme avec le vase grecque (84). Les fonctions carboxylique COOH entourés en bleus (Figure 14) composent une autre partie du nom de la molécule de calixarène carboxylique.



**Figure 13. Représentation d'un calice (source Bibliothèque nationale de France)**



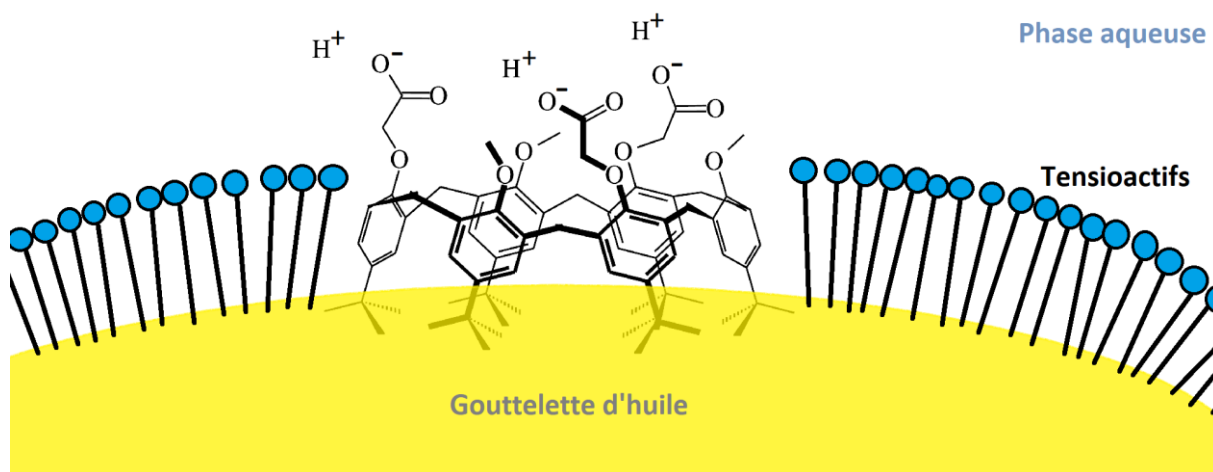
**Figure 14. Molécule de tertbutylcalix[6]arène (source Phan 2013)**

Historiquement, le calixarène carboxylique (ou *1,3,5-OCH<sub>3</sub>-2,4,6-OCH<sub>2</sub>COOH-p-tertbutylcalix[6]arène*) était utilisé par l'IRSN sur des résines de chromatographie pour une extraction sélective des actinides grâce à une capacité de chélation importante. Son utilisation était donc initialement destinée aux analyses radiotoxicologiques des eaux de boisson et des urines de personnes contaminées avant d'être formulé pour la décontamination cutanée.

Le développement par l'IRSN des formulations topiques décontaminantes a duré une dizaine d'années, elles ont fait l'objet de deux thèses (55,85) qui ont permis l'élaboration de plusieurs formes galéniques pour véhiculer le calixarène : une nanoémulsion, un gel et une forme émulsion lavante. Après l'accord de partenariat entre l'IRSN et le laboratoire CEVIDRA, deux années ont été nécessaires à l'établissement d'une forme commercialisable et un procédé de fabrication transposable à grande échelle. C'est l'émulsion lavante qui a été sélectionnée pour l'industrialisation pour son efficacité et l'adjonction de l'action lavante mais aussi pour sa praticité.

La crème Cevidra® est une émulsion huile dans eau ou lipophile dans hydrophile, cela signifie que la phase dite « dispersée » est huileuse alors que la phase dispersante est aqueuse. Ce caractère bi-phasique permet de créer un environnement propice à la mise en solution des molécules de calixarène carboxylique. En effet, le comportement général de la molécule de calixarène est hydrophobe mais son caractère amphiphile oriente sa localisation à l'interface huile/eau. On retrouve donc les cycles aromatiques et les chaînes carbonées ancrés dans les gouttelettes d'huile alors que la tête hydrophile de la molécule baigne dans la phase aqueuse (Figure 15).

Les groupes carboxyliques sont déprotonés lorsqu'ils sont en phase aqueuse à pH neutre car il y a une rupture de la liaison O-H et libération d'un proton H<sup>+</sup>. Ceci s'explique par le pKa du calix[6]arène carboxylique situé aux alentours de 5 (pKa expérimental = 4,8 et pKa calculé = 5,2). (86)



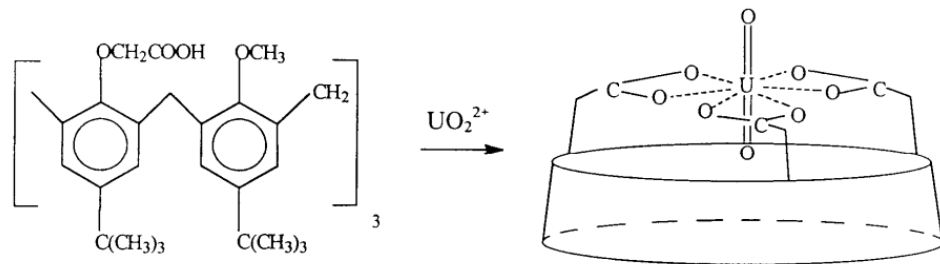
**Figure 15. Représentation de la molécule de calixarène carboxylique incluse dans l'émulsion (inspiré de l'IRSN)**

L'émulsion est une crème blanche et inodore. Elle est composée de sa substance active, (le calixarène carboxylique à 0,75 %), de paraffine liquide, d'eau, de tensio-actifs et de conservateurs antimicrobiens.

## 5.2 – Mécanismes d'action et instructions d'application

L'efficacité de la crème Cevidra<sup>®</sup> repose sur plusieurs modes d'action. Tout d'abord, la chélation spécifique qui agit par des interactions de charges puis la mise en commun d'électrons aboutissant à la création d'une liaison covalente de coordination entre le calixarène et l'ion métallique. Ce sont les déprotonations des groupes acide carboxylique qui confèrent au calixarène ses capacités de chélation

des cations (atomes ou molécules chargés positivement) en créant une ou plusieurs liaisons covalentes. On parle de denticité d'un chélateur. La denticité est le nombre de groupes d'un ligand, ici le calixarène, pouvant se lier à un atome qui est en général un métal. Lorsqu'un seul groupe du ligand peut se lier à un atome, on parle de ligand monodenté. Le calixarène carboxylique est tridenté grâce à ses trois groupements acide carboxylique. Si sa taille et ses possibilités d'interactions le lui permettent, la molécule à chélater se place au centre de la cage de calixarène (Figure 15). (86) Si une molécule de taille plus importante ne peut s'insérer, des interactions restent probables.



**Figure 16. Structure du complexe calix[6]arène carboxylique et nitrate d'uranyle  $UO_2^{2+}$  (Source Araki, 1993)**

La chélation est une interaction forte évitant l'absorption des chélates (complexes formés par les calixarènes et les radionucléides) et limitant le risque de transfert de contamination même si la crème n'est pas immédiatement éliminée de la surface cutanée. C'est la masse molaire importante du calixarène carboxylique (1189 g/mol) qui évitent la diffusion des molécules de calixarène à travers la peau saine ou lésée ainsi que sa localisation à l'interface des gouttelettes d'huile et la phase aqueuse. (87) Ainsi, la possibilité d'absorption du contaminant devient très peu probable une fois chélaté.

Ensuite, l'efficacité de l'émulsion repose également sur son effet lavant qui permet d'éliminer tous types de contaminants labiles par l'action des ingrédients tensioactifs. D'ailleurs, des capacités d'affinités et d'interactions multiples (liaisons hydrogènes, interactions électrostatiques et interactions hydrophobes) viennent compléter cet effet lavant pour élargir le spectre de décontamination aux substances sur lesquelles la chélation serait impossible.

La crème Cevibra® s'applique sur la peau saine en deux à trois étapes selon les cas. L'humidification de la peau avant application est facultative, elle se révèle utile en cas d'une contamination étendue ou d'une zone difficile à atteindre comme la barbe pour faciliter l'étalement de la crème. Afin de limiter le déversement d'effluent, l'humidification doit être légère. L'application de la crème se fait par frictions rotative, c'est l'opération clé pour tirer l'efficacité optimale du produit car elle permet la mise en contact de la crème avec les radionucléides en augmentant la probabilité de rencontre et d'interactions. Pour terminer, la dernière étape consiste en l'élimination de la crème contaminée par un rinçage/essuyage indispensable à l'achèvement de la décontamination. Selon des conditions d'interventions, la dernière étape peut consister en un rinçage à l'eau ou un essuyage avec des compresses pour éviter les effluents. Le traitement par la crème peut être répété si nécessaire (Annexe 3).

### 5.3 – Aspects réglementaires du dispositif médical

En Europe, les dispositifs médicaux (DM) sont soumis à une réglementation harmonisée, le Règlement UE 2017/745 ou MDR pour « Medical Device Regulation ». Adopté en 2017, ce règlement remplace la directive européenne 93/42/CEE pour tous les DM de classe I dont fait partie la crème Cevibra®. Les

exigences deviennent ainsi plus précises, plus élevées et applicables à l'identique dans tous les Etats Membres sans divergences d'interprétation. (88)

Selon les règles de classifications de l'annexe VIII du règlement, cette émulsion décontaminante au calixarène est non-invasive car elle est indiquée uniquement sur la peau saine et contre-indiquée sur une peau lésée, sur les muqueuses et dans les orifices naturels. La réglementation européenne définit la peau lésée comme présentant une altération pathologique ou consécutive à une maladie ou à une blessure. En cela, le passage de la directive européenne 93/42/CEE au règlement 2017/45 n'a pas d'impact sur la classification de la crème Cevibra<sup>®</sup>, contrairement à de nombreux autres DM concernés, ce produit demeure en classe I. En revanche, il implique certaines mises à jour du dossier technique. D'ailleurs, les éléments de ce dossier suivent des normes et la partie concernant l'évaluation du risque biologique est décrite dans l'ISO-10993. Selon les critères établis dans la norme, pour un dispositif médical de surface avec un temps de contact limité (inférieur à 24 heures), il est indispensable d'avoir des informations physiques et/ou chimiques de sa composition (exemple : certificat de pureté et qualité Pharmacopée Européenne). Compte-tenu du caractère innovant de la crème Cevibra<sup>®</sup>, des études de cytotoxicité et d'irritation/sensibilisation ont également été conduites car ces paramètres ne pouvaient être évalués par l'étude de la littérature puisqu'aucun DM n'était comparable.

En outre, un DM doit faire l'objet d'une évaluation clinique lors de son développement et d'un suivi clinique après commercialisation. Cela permet de sécuriser son utilisation avant la mise sur le marché et pendant la commercialisation. Ainsi, ces documents évoluent à la lumière des connaissances et de l'état de l'art basés sur les recherches bibliographiques, les enregistrements des incidents et

déclarations de matériovigilance, le recueil d'informations auprès des utilisateurs et l'analyse du rapport bénéfices/risques.

### 5.3.1 – Les études de sécurité sur le calixarène carboxylique

Le laboratoire CEVIDRA a conduit plusieurs études sur la substance active pure, le 1,3,5-OCH<sub>3</sub>-2,4,6-OCH<sub>2</sub>COOH-p-tertbutylcalix[6]arène. Elles sont la propriété du laboratoire, non publiques mais résumées dans les paragraphes suivants.

En premier lieu, une étude *in vivo* a permis d'évaluer la toxicité aigue du calixarène carboxylique par voie orale (selon OECD N°423) au moyen de tests de dose létale 50 (DL50) réalisés chez le rat femelle Wistar. Pour rappel, la DL50 est la quantité d'une matière, administrée en une seule fois, qui cause la mort de 50 % des animaux. C'est une façon de mesurer la toxicité aigue c'est-à-dire le potentiel toxique à court terme d'une substance (89). Une dose unique d'administration en gavage par voie orale est suivie sur une période de 2 semaines. Les animaux sont mis à jeun la veille au soir de l'administration, privés de nourriture mais ravitaillés en eau. Ils sont pesés avant le traitement puis la nourriture est réintroduite 3 heures après l'administration. La dose initiale de calixarène a été choisie par le directeur de l'étude pour être la dose la plus probable d'induire la mort de quelques animaux. En l'absence de donnée toxicologique préliminaire, cette dose est fixée à 2 g/kg de poids corporel. Après ingestion de la dose, aucun des 3 animaux n'est mort et aucun signe clinique n'est observé aux temps suivants : 30 minutes, 1 heure, 2 heures, 3 heures, 4 heures et 6 heures puis quotidiennement jusqu'au quatorzième jour. Le test est répété avec 3 autres animaux obtenant des résultats identiques. Les recommandations OECD 423/2008 ne requièrent pas la réalisation d'essais supplémentaires et les informations acquises sont considérées comme suffisamment



rassurantes. Ainsi la valeur de la dose létal 50 est définie comme supérieure à 2 g/kg (poids corporel) mais elle n'a pas été déterminée précisément pour ne pas sacrifier d'autres animaux.

L'irritation oculaire a été testée grâce à une étude *in vitro* sur des yeux isolés de poulet (selon OECD N°438-2013) prélevés sur des animaux d'abattoir. Une dose de 30 mg de calixarène sous forme de poudre est déposée puis répartie sur toute la surface de la cornée. La même masse de contrôle négatif (solution saline) et contrôle positif (imidazole) est mise en jeu. Après l'application et un temps d'exposition de 10 secondes, la cornée est rincée avec 20 µL de solution saline. Les yeux sont ensuite observés au microscope avant traitement puis à différents temps après l'application de la substance et son rinçage (de 30 à 240 minutes). Toutes ces évaluations sont objectivées par plusieurs critères : l'épaisseur de la cornée, son gonflement, son opacité et la rétention de fluorescéine (coloration). En conclusion, cette étude montre des effets non significatifs du calixarène sur la cornée, la substance est non irritante.

En dernier lieu et pour finir sur la sécurité de la substance active, c'est une seconde étude *in vitro* qui a déterminé le potentiel d'irritation cutanée par mesure de l'effet cytotoxique via un test de type MTT (90) sur un épiderme humain reconstitué EPISKIN™ (selon OECD N°439-2015). Cette expérience consiste en l'application de la substance pendant 15 minutes et une évaluation de la viabilité cellulaire après 42 heures d'incubation. Le témoin négatif est un soluté physiologique isotonique et non toxique, le PBS (tampon phosphate salin). Au contraire, le témoin positif est connu pour ses propriétés dénaturantes et cytotoxiques : le SDS 5 % (sodium dodecyl

sulphate ou lauryl sulfate de sodium). La valeur de référence de survie cellulaire est celle du contrôle négatif (valant 100 %) et le test est considéré comme irritant pour la peau si la survie cellulaire relative est inférieure ou égale à 50 % du témoin négatif. Après mesure par densité optique à une longueur d'onde de 570 nm, 4,3 % de survie sont observés avec le témoin positif et 89,4 % avec le calixarène carboxylique. Le calixarène carboxylique est alors considéré comme non-irritant.

### 5.3.2 – Les études de sécurité sur le produit fini

La première étude *in vivo* est un test d'irritation cutanée sur dos de lapins New Zealand (protocole adapté de la norme ISO 10993-10). Dans cette étude, les flancs de trois lapins sont exposés à 0,5 mL de crème Cevibra® pendant 4 heures en conditions semi-occlusives puis rincés à l'eau distillée. La surface d'exposition est un carré de 2,5 x 2,5 cm. Une heure après avoir retiré le patch, un très léger erythème est observé sur les zones traitées mais réversible chez tous les animaux au deuxième jour. Pour conclure, d'après la classification (Tableau 5), le P.S.i pour Primary Skin irritation index (indice d'irritation cutanée primaire) est égal à 0,19 ce qui signifie que la crème au calixarène carboxylique présente un risque d'irritation négligeable pour une exposition de 4 heures.

**Tableau 5. Système de classification de l'irritation cutanée primaire (inspiré de la classification de Draize)**

<b>P.S.I</b>	<b>Classification de la réaction</b>
PSI ≤ 0.4	Négligeable
0.5 < PSI ≤ 1.9	Légère
2 < PSI ≤ 4.9	Modérée
5 < PSI ≤ 8	Sévère

La seconde étude *in vivo* sur la crème au calixarène est un test de sensibilisation cutanée (selon l'ISO 10993-10) consistant à évaluer l'activité allergénique sur 10 cobayes. Elle commence par une phase d'induction avec une injection intradermique de crème au calixarène diluée à 1 % et une exposition topique de crème non diluée, puis elle se poursuit avec une phase de réintroduction de la substance 14 jours plus tard. Trois groupes sont formés pour cette deuxième phase, un groupe où la crème est diluée à 10 % dans de l'eau distillée, un autre groupe avec une dilution de crème à 20 % puis un groupe contrôle avec une exposition à l'eau distillée seule. Aucune réaction cutanée macroscopique n'a été observée parmi ces groupes. En conclusion, dans ces conditions expérimentales et d'après la norme internationale ISO 10993-10, la crème Cevidra® au calixarène n'est pas classée comme sensibilisant cutané.

La troisième étude est un modèle *in vitro* pour estimer la cytotoxicité (selon ISO 10993). Un comptage des cellules vivantes est effectué en microscopie optique par un test d'exclusion avec coloration au bleu Trypan. Les cellules utilisées sont des fibroblastes d'embryon de souris.

- Le contrôle négatif non cytotoxique est un milieu de culture avec FCS (Fetal Calf Serum ou serum de veau foetal) et antibiotique à 1 %.
- Le contrôle positif est un cytotoxique reconnu, le phénol.
- Et la crème au calixarène est diluée dans un milieu de culture.

Pour qu'une diminution de croissance cellulaire soit considérée comme significative, elle doit être supérieure à 30 % par rapport au contrôle négatif (Tableau 6).

**Tableau 6. Proportions de survie cellulaire dans les différents milieux par rapport au contrôle négatif**

Controle positif	5000 µg/mL	1500 µg/mL	500 µg/mL	150 µg/mL
44 %	0 %	0 %	58 %	89 %

Dans ces conditions expérimentales, la crème Cevibra® est cytotoxique après 24 heures d'exposition.

En résumé, ces études ont permis d'obtenir des données rassurantes au sujet de la sécurité de la crème et de cadrer son utilisation dans la notice avec les précautions d'emploi et recommandations. A titre d'exemple, c'est ainsi que la durée de contact de la crème sur la peau avant rinçage a été fixée à 4 heures maximum pour ne pas créer d'irritation.

### 5.3.3 – Utilisation en installations nucléaires : suivi clinique après commercialisation

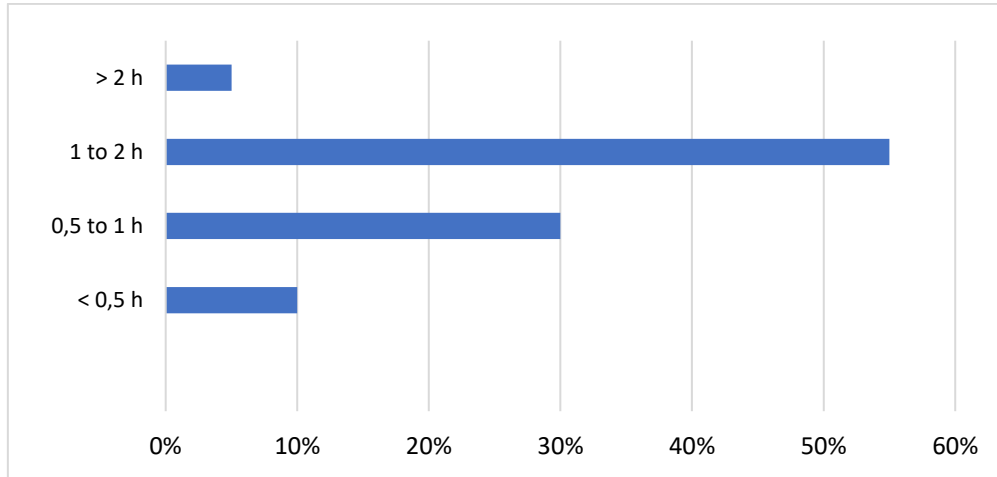
Les graphiques et résultats présentés dans ce paragraphe s'inscrivent dans le cadre du rapport annuel de surveillance après commercialisation et suivi clinique après commercialisation imposé par la réglementation. Les données issues des fiches de suivi sont renseignées après décontamination d'une victime et renvoyées au laboratoire par les utilisateurs volontaires, sans obligation légale sauf en cas d'événement de matériovigilance (vigilance des dispositifs médicaux). Les noms et lieux des installations nucléaires clientes d'où proviennent les contaminations restent

confidentiels. De plus, le nombre de cas recensés ne représente pas toutes les utilisations du produit mais il permet néanmoins de tirer des conclusions et confirmations intéressantes après les essais menés en laboratoire.

L'observation de l'efficacité de la crème Cevidra® s'appuie sur les enregistrements de 27 décontaminations. Si deux zones corporelles sont contaminées et détaillées dans la fiche de suivi d'un même cas alors elles sont exploitées comme deux contaminations distinctes car traitées indépendamment. Au total cela représente 2 zones pour le césium, 9 pour le cobalt, 2 pour le zirconium, 2 pour l'argent et 12 pour les actinides (uranium, plutonium et américium). Les contaminations aux actinides sont regroupées en une seule catégorie car elles sont mixtes dans la plupart des cas exploitables.

Toutes les contaminations externes au césium, au cobalt, au zirconium et à l'argent traitées avec la crème Cevidra® et recensées ont été éliminées en une ou deux applications. Pour les contaminations aux actinides (uranium, plutonium et américium), 69 % des cas ont été totalement décontaminés en deux applications ou moins. Trois applications se sont révélées nécessaires dans 23 % des cas et 4 applications ou plus pour les 8 % restants (Annexe 4). Ces retours d'utilisateurs permettent d'observer que la crème Cevidra® permet une décontamination complète sans autre traitement associé lorsque le mode d'emploi est respecté. En effet, avec une application passive, non conforme car sans frictions, la crème a montré une efficacité largement diminuée. Ensuite, les zones les plus difficiles à décontaminer peuvent nécessiter plusieurs applications notamment pour les barbes longues. Cependant, les contaminations traitées au niveau de la tête, dans 87 % des cas,

n'ont fait ressortir aucune difficulté particulière pour la décontamination des cheveux (1 ou 2 applications). Par ailleurs, même si 60 % des contaminations ont été prises en charge plus d'une heure après l'incident, cela ne semble pas affecter l'efficacité.



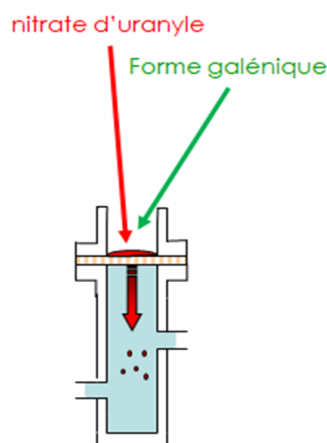
**Figure 17. Délais écoulés avant prise en charge des contaminations avec la crème Cevidra®**

En résumé, l'efficacité du produit est confirmée chez les travailleurs pour la décontamination externe aux actinides mais également pour d'autres radionucléides. Ces données chez l'homme confirment les résultats d'efficacité obtenus en laboratoire dans les études *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo*. Enfin, ce premier bilan des retours d'utilisateurs, bien que reposant sur un nombre de fiches limité, permet de constater qu'en accord avec les études de sécurité réalisées initialement, le produit n'a provoqué aucun effet indésirable.

## 5.4 – Efficacité : études *ex vivo*, *in vivo* et *in vitro*

### 5.4.1 – Etudes *ex vivo*

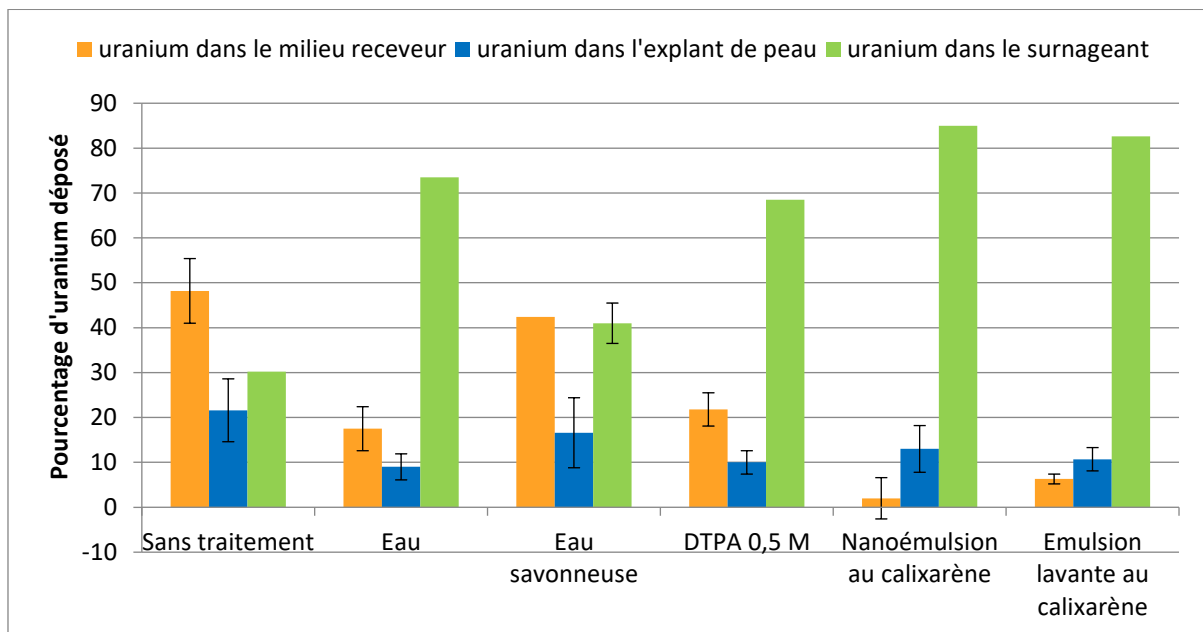
L'IRSN a mené deux études *ex vivo* (91,92) sur cellule de diffusion de Franz en conditions occlusives pendant 24 heures en suivant le même protocole, c'est pourquoi les données sont comparables et peuvent être réunies ici. Les modèles utilisés sont des explants de peau d'oreilles de cochon excoriées ce qui signifie que la couche cornée a été retirée, par « tape stripping » (87). La peau lésée permet d'accélérer la cinétique d'absorption cutanée du contaminant, autorisant alors l'obtention de résultats significatifs sur 24 heures pour une comparaison d'efficacité des différents traitements testés. Ce modèle est aujourd'hui une référence pour étudier la perméation cutanée (65).



**Figure 18. Montage d'une cellule de Franz**

Le contaminant utilisé est le nitrate d'uranyle formé à partir d'uranium appauvri solubilisé dans une solution d'acide nitrique ( $\text{HNO}_3$  2%) et ajusté à pH 5 pour assurer sa solubilité. Chaque explant de peau reçoit 600  $\mu\text{L}$  de la solution de nitrate d'uranyle à  $10 \text{ mg.L}^{-1}$  équivalent à 6000 ng d'uranium par explant de peau (91,92). Les quantités de nitrate d'uranyle sont mesurées par ICP-MS soit dans le milieu receveur et l'explant de peau (91) soit dans le surnageant et l'explant de peau (92). Tous les

traitements ont été appliqués dans les mêmes ratios volumiques que la contamination à l'uranium (1 :1 V/V), avec une répétition des essais comprise entre 6 et 12 selon les tests. Les barres d'erreurs des données calculées à partir des données mesurées ne sont pas représentées sur ce graphique. L'uranium retrouvé dans le milieu receveur représente la part qui a traversé la peau alors que l'uranium dans le surnageant reflète la quantité d'uranium qui n'a pas pénétré l'explant.



**Figure 19. Efficacité comparée des traitements pour des contaminations cutanées au nitrate d'uranyle (données IRSN)**

Les quantités de nitrate d'uranyle retrouvées dans la peau sont comparables pour les trois traitements chélateurs (DTPA, nanoémulsion au calixarène et émulsion lavante au calixarène). Par contre, dans ces conditions expérimentales, l'eau savonneuse autorise plus de diffusion vers le milieu receveur qu'un simple traitement à l'eau. Quant au DTPA, il permet aussi un passage dans le milieu receveur plus important qu'avec les formulations au calixarène. Pour conclure, cette étude montre que parmi les traitements comparés, la formulation au calixarène est la plus efficace



pour diminuer la pénétration et la perméation cutanée en conservant la contamination dans le surnageant.

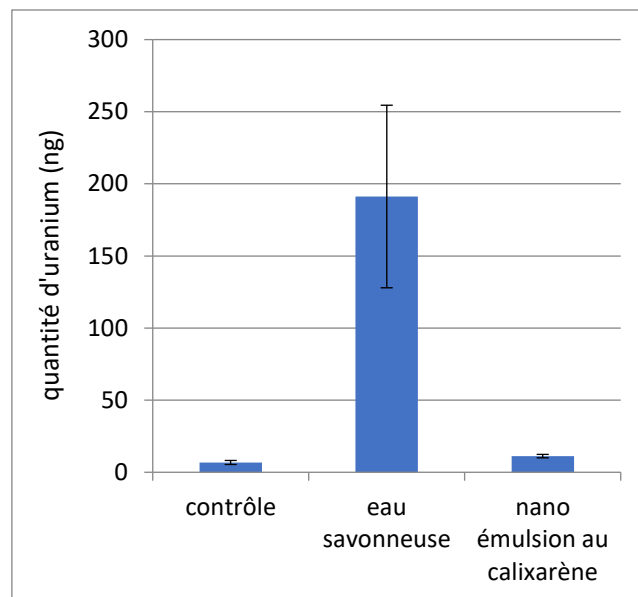
#### 5.4.2 – Etude *in vivo*

Cette étude *in vivo* (93) chez le rat, acceptée en amont par le comité éthique de l'IRSN, compare l'efficacité du traitement par une nanoémulsion au calixarène à celle de l'eau savonneuse (Trait rouge®) classiquement utilisée dans les installations nucléaires pour décontaminer le personnel. La nanoémulsion au calixarène ne correspond pas exactement à la formulation actuelle de la crème Cevibra®, néanmoins l'efficacité attendue et les mécanismes de chélation sont similaires comme nous l'avons vu précédemment. Une nouvelle fois, la solution contaminante est préparée à partir d'uranium appauvri dans une solution d'acide nitrique à 2 %. Les groupes sont tous composés d'au moins 6 rats mâles Sprague Dawley de 3 mois et le dos des animaux a été rasé la veille des manipulations.

Trois groupes sont formés : le groupe 1 reçoit des piqûres superficielles de la peau par un dispositif Dermaroller® (12 passages par 12 aiguilles de 0,7 mm de long) alors que le groupe 2 subit une excoriation de la peau par 5 applications de bandes adhésives (méthode « tape stripping »). Le groupe 3 est un groupe contrôle dans lequel les animaux ne sont pas exposés à l'uranium. Ce groupe contrôle servira de référence pour valider ou non une migration d'uranium vers les organes cibles (rein gauche, fémur et peau dorsale) à partir de la contamination cutanée des groupes exposés car l'uranium est déjà présent physiologiquement à l'état de traces. Tous les rats sont placés dans une cage métabolique 48 heures avant l'exposition. Pendant l'exposition, les prélèvements urinaires sont réalisés à 24 et 48 heures. L'expérimentation prend fin après 48 heures d'expositions, les zones cutanées

contaminées sont lavées à l'eau purifiée, les organes cibles sont prélevés pour analyses par ICP-MS et l'analyse statistique est un test de Student. Les graphiques présentés par la suite montreront uniquement les résultats statistiquement significatifs.

Dans le groupe 1 les différences sont non significatives d'un point de vue statistique dans les fémurs, l'urine, la peau et l'eau de rinçage. En revanche la différence d'uranium retrouvé dans les reins est statistiquement significative (Figure 20) entre l'eau savonneuse et la nano émulsion au calixarène ( $p < 0.05$ ).



**Figure 20. Uranium mesuré dans les reins des rats après 48h d'exposition sur peau piquée (données IRSN)**

Dans le groupe 2, tous les résultats sont statistiquement significatifs par rapport au groupe contrôle (Figure 21). De plus, les animaux traités par l'eau savonneuse ont une contamination interne plus importante que les rats traités avec la nano émulsion, ces différences sont statistiquement significatives au niveau des reins ( $p < 0.01$ ), de l'urine ( $p < 0.001$ ) et des fémurs ( $p < 0.01$ ). Concernant l'uranium mesuré dans les explants de peau et les eaux de lavage, ce sont logiquement les

animaux traités par la nano émulsion qui ont des quantités d'uranium supérieures à ceux traités par l'eau savonneuse car l'absorption cutanée est réduite.

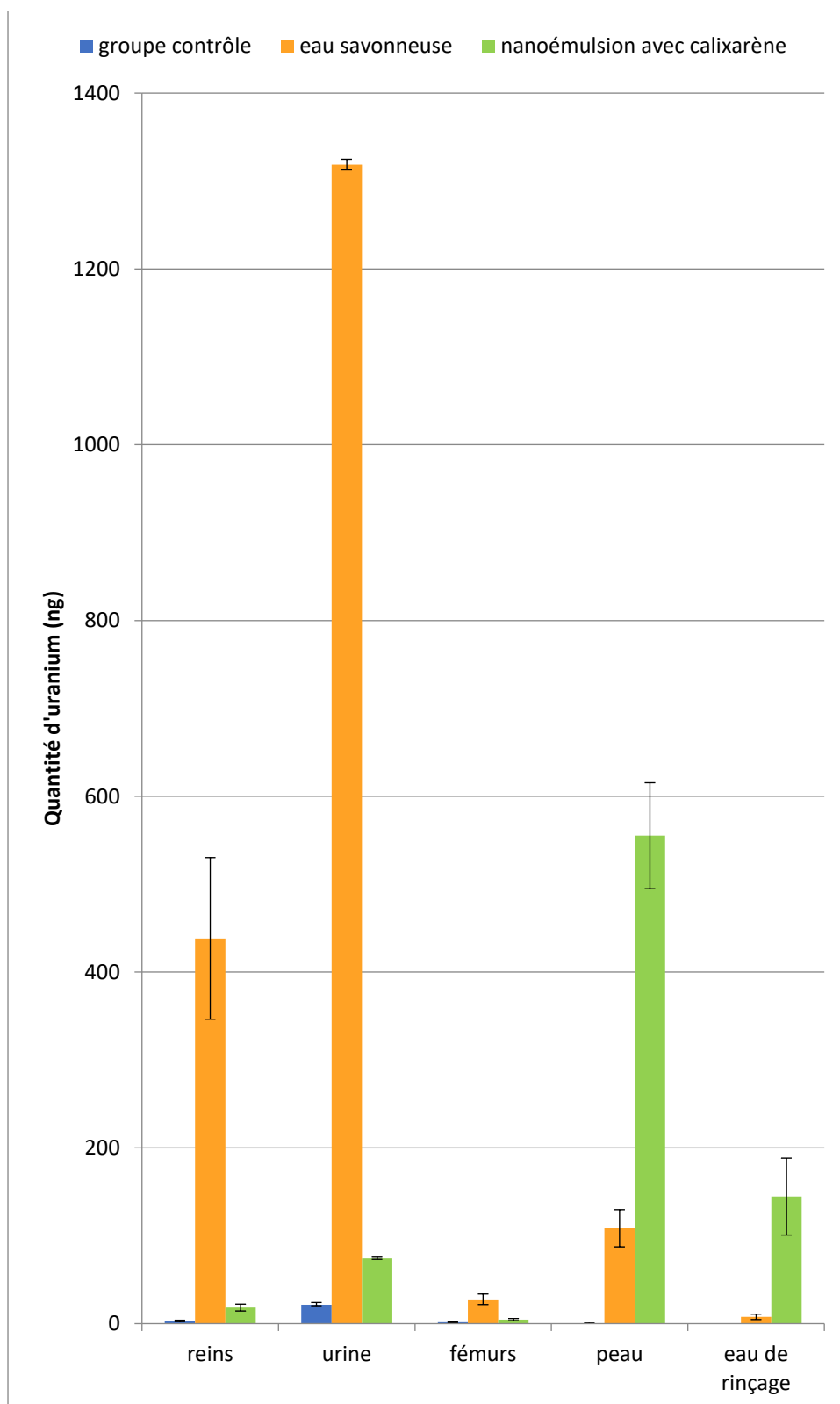


Figure 21. Uranium mesuré dans les organes cibles des rats après 48h d'exposition sur peau excoriée (données IRSN)

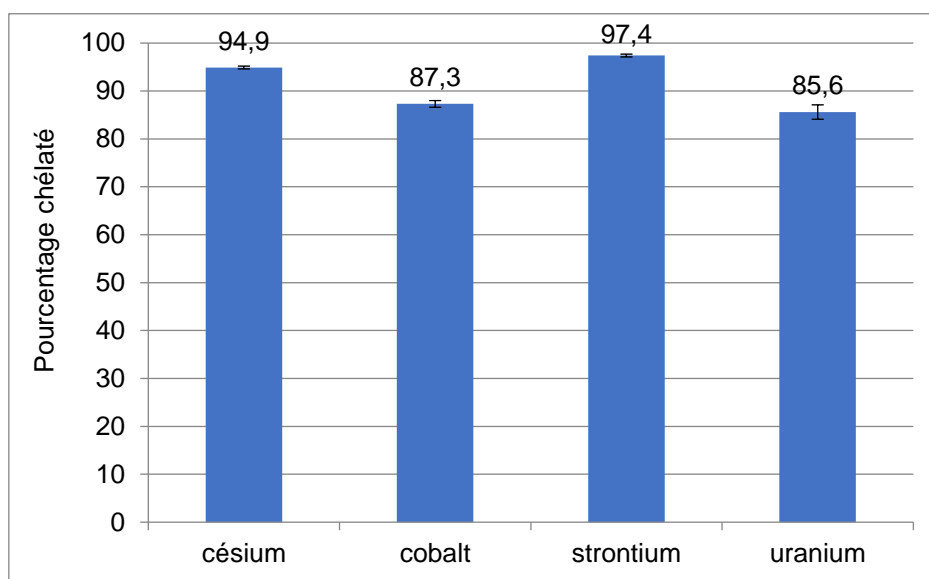
Le groupe 2 de cette étude montre qu'avec la nanoémulsion au calixarène il y a 24 fois moins d'accumulation de nitrate d'uranyle dans les reins qu'avec un traitement à l'eau savonneuse, 18 fois moins dans les urines et 6 fois moins au niveau du fémur. Ainsi, l'uranium reste contenu majoritairement dans les eaux de lavage et la peau où on le retrouve respectivement 19 et 5 fois plus qu'avec l'eau savonneuse. En résumé, dans ces conditions expérimentales l'eau savonneuse permet une absorption d'uranium majorée qui s'expliquerait par une augmentation de la perméabilité cutanée. Ce phénomène serait aussi responsable de la quantité plus faible d'uranium retrouvée dans la peau.

#### 5.4.3 – Etudes *in vitro*

Après avoir validé les émulsions au calixarène par leur mécanisme d'action et leur efficacité pour décontaminer le nitrate d'uranyle, il a fallu valider les capacités de chélation du calixarène dans la crème sur d'autres radionucléides pour étendre le spectre de décontamination du produit et élargir ses indications. Deux études *in vitro* ont été menées par l'IRSN en 2018 et 2019 mais elles n'ont pas été publiées ni partagées publiquement dans leur intégralité car elles sont la propriété du laboratoire CEVIDRA et contiennent des informations confidentielles.

La première étude de chélation *in vitro* (Figure 22) a pour objectif de déterminer l'affinité de la molécule de calix[6]arène carboxylique à la concentration de 7,5 g/L dans la crème lavante Cevidra® vis-à-vis des éléments césium, cobalt, strontium et uranium. Des échantillons de 1 mL de cette crème lavante sont mis en contact avec un volume équivalent d'une solution d'acide nitrique (HNO<sub>3</sub> 2%) multi élémentaire :

césium ( $\text{Cs}^+$ ), cobalt ( $\text{Co}^{2+}$ ), strontium ( $\text{Sr}^{2+}$ ) et uranium ( $\text{UO}_2^{2+}$ ) à la concentration de  $1,26 \mu\text{mol/L}$  pour chaque élément dans des tubes à retournement pendant 5 minutes. Après séparation des phases par ultracentrifugation puis ultrafiltration, les quantités d'éléments complexés par le calixarène dans la phase huileuse et des éléments libres dans la phase aqueuse sont déterminées par ICP-MS (spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif).

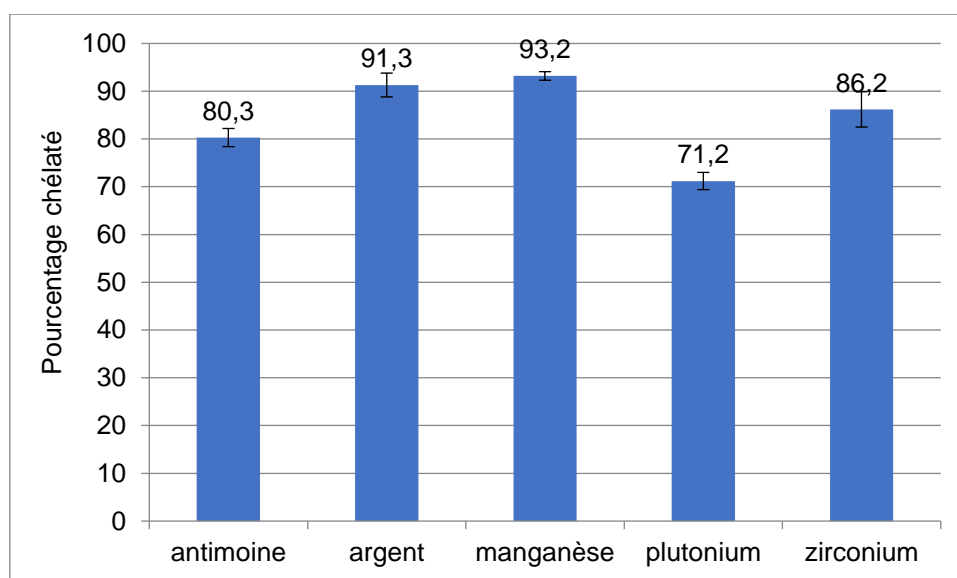


**Figure 22. Capacités de chélation in vitro du calixarène dans la crème Cevidra® sur une solution multi élémentaire (n = 10)**

Pour rappel, les isotopes d'un élément ont des propriétés chimiques identiques mais des propriétés physiques différentes donc ils peuvent être stables ou radioactifs. La chélation est une réaction chimique. Autrement dit, si la chélation fonctionne sur un isotope, elle fonctionne avec tous les isotopes d'un même élément. Dans cette expérience, le césium est chélaté à 94,9 %, le cobalt à 87,3 %, le strontium à 97,4 % et l'uranium à 85,6 %. Cette étude complète les données de littérature historiques (94) sur le 1,3,5-OCH<sub>3</sub>-2,4,6-OCH<sub>2</sub>COOH-p-tertbutylcalix[6]arène, et cela réunit suffisamment de preuves de chélation pour

revendiquer une efficacité sur : plutonium, uranium, américium, thorium, strontium, cobalt et césium dès la mise sur le marché.

Par la suite, une seconde étude *in vitro* (Figure 23) a été conduite en 2019 suivant le même protocole pour valider les capacités de chélation sur un autre mélange de 5 éléments : antimoine ( $Sb^{3+}$ ), argent ( $Ag^+$ ), manganèse ( $Mn^{2+}$ ), plutonium ( $Pu^{4+}$ ) et zirconium ( $Zr^{4+}$ ).



**Figure 23. Capacités de chélation *in vitro* du calixarène dans la crème Cevibra® sur une solution multi élémentaire (n = 10)**

La quantité maximale chélatée est de 97,4 % pour le strontium contre 71,2 % pour le plutonium qui est le moins chélaté dans cette expérience.

Pour ces deux études, il est à noter que les variations de chélation inter-éléments sont propres aux conditions expérimentales et pas forcément prédictives d'une affinité préférentielle. En effet, les caractéristiques massiques et volumiques de chaque élément peuvent influencer l'étape d'agitation c'est-à-dire que la migration et la rencontre des éléments avec le calixarène seraient favorisées pour les éléments

les plus diffusibles, avec un nombre de masse moins important. En somme, ce type d'étude permet de valider les capacités de chélation du calixarène incorporé dans la crème Cevibra® pour des nouveaux éléments.

## 5.5 – Domaines d'utilisation

La crème Cevibra® est le seul dispositif médical commercialisé avec une efficacité prouvée scientifiquement dans les études menées par l'IRSN et opérationnellement en décontamination du personnel dans des installations nucléaires. Cette crème lavante au calixarène prend une place essentielle pour empêcher l'incorporation des radionucléides puisque certaines indications de la crème visent des radionucléides comme l'uranium et le strontium qui n'ont aucun traitement décorporant reconnu si la contamination est finalement internalisée. Quant aux éléments pour lesquels il existe un traitement décorporant, une décontamination externe efficace permet d'éviter ou de raccourcir le traitement décorporant et ses effets indésirables. Il apparaît alors toujours nécessaire d'agir avant l'incorporation et l'émulsion au calixarène devrait être utilisée au plus tôt après la contamination.

L'humidification initiale facultative, la possibilité de rinçage différé et la légèreté de son conditionnement en font un produit adapté aussi aux opérations militaires et événements NRBC. D'ailleurs, la réduction des effluents est avantageuse pour une utilisation par les armées qui évoluent dans des espaces étriés comme les tanks ou navires de guerre conçus pour l'optimisation spatiale et ne permettant pas une gestion facile des effluents en cas d'attaque et de décontamination.

Une campagne d'essais en centre de recherche qui fabrique et emploie différents radiopharmaceutiques est en cours car les sources non scellées utilisées en

médecine nucléaire entraînent inévitablement des contaminations. Des premiers essais sur des surfaces de travail et appareils contaminés par du lutétium 177 et indium 111 sont satisfaisants, obtenant une bonne efficacité décontaminante et générant moins de volume de déchets contaminés que les mousses classiquement utilisées. Des preuves d'efficacité sur des surfaces pourront être transposées à la peau puisque l'émulsion au calixarène est un dispositif médical à destination cutanée. Le spectre large de la crème Cevibra® et son effet lavant pourrait faire d'elle un produit à utiliser quelque soit la contamination nucléaire.



**THÈSE SOUTENUE PAR : Alexis FINET**

**TITRE :**

CONTAMINATIONS AUX RADIONUCLÉIDES ET PRISES EN CHARGE MÉDICALES : EXEMPLE DE LA DÉCONTAMINATION EXTERNE AVEC LA CRÈME CEVIDRA<sup>®</sup>, UNE ÉMULSION LAVANTE AU CALIXARÈNE CARBOXYLIQUE.

**CONCLUSION :**

En conclusion, nous avons vu que la contamination externe est une réalité de l'industrie nucléaire qui possède des risques spécifiques. À l'instar de chaque secteur d'activité, des solutions de protection et de prévention adaptées sont mises en place pour réduire ces risques. Toutefois, la contamination des travailleurs reste possible puisqu'il y en a plusieurs centaines chaque année en France. D'ailleurs, contrairement à certaines idées reçues, il a été montré que la peau n'est pas une barrière infranchissable mais au contraire qu'elle peut laisser passer des contaminants, parfois très rapidement. La contamination externe peut alors être internalisée. Pour ces raisons, la prise en charge doit être rapide pour éliminer les contaminants avant leur absorption et le traitement doit être le plus efficace possible pour retirer la contamination dans sa totalité. En ce sens, l'émulsion au calixarène apparaît comme un véritable traitement d'urgence à utiliser en première intention. En effet, ce traitement comble une lacune et améliore significativement la prise en charge de la contamination externe, faisant ainsi progresser cet état de l'art resté figé depuis l'essor du nucléaire. Le calixarène carboxylique apporte des capacités de chélation indéniables participant à l'efficacité du traitement. Par ailleurs sa sécurité d'utilisation est assurée par son statut de dispositif médical et les études qui en incombent. L'émulsion au calixarène est donc bénéfique pour les victimes et pour les personnes en charge de la décontamination. En guise de conclusion, j'ajouterais que le progrès continu dans la prévention et la protection des travailleurs, de la population et de l'environnement est indispensable car le nucléaire est une technologie

incontournable pour nous accompagner dans la transition énergétique à court et moyen terme.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**  
Grenoble, le :

LE DOYEN

Michel SEVE


LE DIRECTEUR DE THESE :

Annabelle GEZE



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

## Bibliographie

---

1. Godard O, Lochard J. L'histoire de la radioprotection, un antécédent du principe de précaution [Internet]. 2005 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00243007>
2. Baromètre IRSN 2019 : La perception des risques et de la sécurité par les Français. :52.
3. L'électricien fait de plus en plus varier sa production nucléaire [Internet]. Les Echos. 2016 [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/2016/02/lelectricien-fait-de-plus-en-plus-varier-sa-production-nucleaire-210246>
4. Intergovernmental Panel on Climate Change. Special Report on Renewable Energy Sources and Climate Change Mitigation. 2011.
5. Le nucléaire en chiffres [Internet]. EDF France. 2015 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.edf.fr/groupe-edf/espaces-dedies/l-energie-de-a-a-z/tout-sur-l-energie/produire-de-l-electricite/le-nucleaire-en-chiffres>
6. État des lieux de l'industrie nucléaire dans le monde [Internet]. Le Monde de l'Énergie. 2017 [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.lemondedelenergie.com/industrie-nucleaire-mondiale/2017/09/21/>
7. Groupe industriel international [Internet]. Orano group. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.orano.group/fr/groupe/groupe-industriel-international>
8. Dumas L. Evaluation préclinique et clinique de cAbVCAM1-5, nouveau radiotracer des plaques d'athérome [Internet] [These de doctorat]. Université Grenoble Alpes (ComUE); 2018 [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2018GREAS024>
9. Applications de l'énergie nucléaire [Internet]. ENERGIE NUCLEAIRE. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://energie-nucleaire.net/applications>
10. nucléaire A de sûreté. Les bases de la réglementation des activités nucléaires [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/Reglementer/La-reglementation/Le-cadre-general-de-la-legislation-et-de-la-reglementation-des-activites-nucleaires/Les-bases-de-la-reglementation-des-activites-nucleaires>
11. Rapport sur la perte ou le vol de sources scellées et d'appareils à rayonnement. Commission canadienne de sûreté nucléaire; 2009 oct.
12. Oppenheimer A. Foreword "down – but not out". CBNW. (2020/01):3.
13. Radiological Dispersal Devices (RDDs) - Radiation Emergency Medical Management [Internet]. Radiation emergency medical management. 2020 [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.remm.nlm.gov/rdd.htm#otherdispersalmethods>
14. Les différents rayonnements ionisants : alpha, beta, gamma... [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/rayonnements-ionisants-effets-radioprotection-sante/effets-rayonnements-ionisants/Pages/2-differents-rayonnements->

ionisants.aspx?dId=b58d9f9a-7224-425b-a349-1eccb3166958&dwId=a8593a58-4f24-4ffe-859f-89528a4e1579#.XraBe2gzblV

15. Mesurer la contamination radioactive in vivo chez l'homme [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.irsn.fr/FR/prestations\\_et\\_formations/Prestations/Dosimetrie\\_radioprotection/Pages/Mesurer\\_contamination\\_radioactive\\_in\\_vivo.aspx#.XraB7mgzblV](https://www.irsn.fr/FR/prestations_et_formations/Prestations/Dosimetrie_radioprotection/Pages/Mesurer_contamination_radioactive_in_vivo.aspx#.XraB7mgzblV)
16. Franck, Moya. Maitrise de la contamination interne : présentation de moyens anthroporadiométriques mobiles destinés à la mesure dans les services de médecine nucléaire [Internet]. 2013; IRSN Service de Dosimétrie Interne Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne. Disponible sur: <https://www.asn.fr/Media/Files/00-Publications/Maitrise-de-la-contamination-interne-presentation-des-resultats-de-la-campagne-de-mesures-anthroporadiometriques-par-les-unites-mobiles-de-l-IRSN>
17. EDF. Memento de la radioprotection en exploitation [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.edf.fr/sites/default/files/Lot%203/FOURNISSEURS/DEVENIR%20FOURNISSEUR/PDF/memento-de-la-radioprotection-en-exploitation-.pdf>
18. Bilan 2018 de l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants en France [Internet]. IRSN; 2019 sept [cité 10 mai 2020]. (La radioprotection des travailleurs). Disponible sur: [https://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports\\_expertise/radioprotection-homme/Pages/Bilan-2018-exposition-professionnelle-rayonnements-ionisants-France.aspx#.XrgTL2gzblU](https://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/radioprotection-homme/Pages/Bilan-2018-exposition-professionnelle-rayonnements-ionisants-France.aspx#.XrgTL2gzblU)
19. Grappin L, Berard P, Ménétrier F, Carbone L, Courtay C, Castagnet X, et al. Exposure to actinides: report on Ca-DTPA injections in CEA-AREVA centres. <http://dx.doi.org/10.1051/radiopro:2006031>. 1 avr 2007;42.
20. Adujar P. Poumons et toxiques [Internet]. 2016 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: [http://www.centres-antipoison.net/paris/DIU\\_Tox\\_Med\\_2017\\_2018/20180216/DIU\\_Tox\\_Med\\_2017\\_18\\_P\\_Adujar\\_Poumons\\_et\\_toxiques.pdf](http://www.centres-antipoison.net/paris/DIU_Tox_Med_2017_2018/20180216/DIU_Tox_Med_2017_18_P_Adujar_Poumons_et_toxiques.pdf)
21. Tordjman I. Risques de cancers et particules fines. 2009;4.
22. L'asthme de A à E: Fonctionnement normal des voies respiratoires [Internet]. L'asthme de A à E. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://tout-sur-l-asthme.blogspot.com/p/fonctionnement-normal-des-voies.html>
23. Paquet F. Biofutur. Prédire le comportement des radionucléides dans l'organisme [Internet]. avr 2014;(353). Disponible sur: [https://toxcea.fr/Local/toxnuc3/files/245/353\\_3\\_dossier2.pdf](https://toxcea.fr/Local/toxnuc3/files/245/353_3_dossier2.pdf)
24. Launois-Rollinat DS. Introduction à la Physiologie Respiratoire. :12.
25. Bottier M. Caractérisation des mécanismes du battement ciliaire dans le cadre du transport mucociliaire normal et pathologique [Internet] [phdthesis]. Université Paris-Est; 2016 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01553428>
26. Geogel A. Pénétration transcutanée des substances actives : application en dermocosmétologie. [Nancy]: Université Henry Poincarre; 2008.
27. INSERM. Pesticides - effets sur la santé. Toxicocinétique et métabolisme (page 661) [Internet]. 2013. Disponible sur:

[http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/expcol\\_2013\\_pesticides\\_20ch.pdf?sequence=86&isAllowed=y](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/expcol_2013_pesticides_20ch.pdf?sequence=86&isAllowed=y)

28. La radioprotection en radiologie médical interventionnelle [Internet]. [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.radio-protect.com/etalonnage-par-une-source-radioactive>
29. C; Adam, J. Garnier-laplace M. Cobalt 60 et environnement [Internet]. IRSN; 2010 [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/publications-documentation/fiches-radionucleides/environnement/Documents/Cobalt\\_VF.pdf](https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/publications-documentation/fiches-radionucleides/environnement/Documents/Cobalt_VF.pdf)
30. Vitamine B12 - Société Chimique de France [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.societechimiquedefrance.fr/Vitamine-B12.html>
31. Toxicological profile for cobalt. 2004 p. 486. (U.S Department of health and human services – Public Health Service – Agency for Toxic Substances and Diseases).
32. Foster PP, Pearman I, Ramsden D. An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles—Part II: Lung clearance of inhaled cobalt oxide in man. *J Aerosol Sci.* 1 janv 1989;20(2):189-204.
33. Larese Filon F, Maina G, Adami G, Venier M, Coceani N, Bussani R, et al. In vitro percutaneous absorption of cobalt. *Int Arch Occup Environ Health.* févr 2004;77(2):85-9.
34. Inaba J, Suzuki-Yasumoto M. A kinetic study of radionuclide absorption through damaged and undamaged skin of the guinea pig. *Health Phys.* oct 1979;37(4):592-5.
35. Remy J, Philippon A, Lafuma J. Métabolisme du Césium-137, baryum-137 chez le rat, thérapeutique de la contamination. 967;(CEA-R3108):60.
36. IRSN D de P de la santé de l'Homme et de D-. Fiche radionucléide césium 137 + baryum 137m [Internet]. 2001. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/publications-documentation/fiches-radionucleides/Documents/sante/CS137SAN.pdf>
37. Boecker B. Comparison of 137Cs metabolism in the beagle dog following inhalation and intravenous injection. - PubMed - NCBI. *Health Phys* [Internet]. 1969 [cité 9 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5795271>
38. ATSDR - Toxicological Profile: Cesium [Internet]. 2004 [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/TP.asp?id=578&tid=107>
39. Caesium chloride - Substance Information - ECHA [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.028.728>
40. Garnier-Laplace J, Colle C, Morello M. Uranium naturel et environnement. Fiche IRSN [Internet]. 2010 [cité 19 juill 2019]; Disponible sur: [https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/publications-documentation/fiches-radionucleides/environnement/Documents/Uranium\\_VF.pdf](https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/publications-documentation/fiches-radionucleides/environnement/Documents/Uranium_VF.pdf)
41. ICRP Publication 69. Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides [Internet]. ICRP. 1995 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%2069>
42. Radon et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/277-Radon.ce.aspx>

43. Bleise A, Danesi PR, Burkart W. Properties, use and health effects of depleted uranium (DU): a general overview. *J Environ Radioact.* 2003;64(2-3):93-112.
44. Ubios AM, Guglielmotti MB, Steimetz T, Cabrini RL. Uranium inhibits bone formation in physiologic alveolar bone modeling and remodeling. *Environ Res.* févr 1991;54(1):17-23.
45. Pannu TS, Sukhmani null, Gill KS. Uranium-Toxicity and Uranium-Induced Osteosarcoma Using A New Regimen and Surgery : A First-Time Experience. *J Clin Diagn Res JCDR.* juin 2015;9(6):RD01-03.
46. Radioactivite : Propriétés de l'uranium [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.laradioactivite.com/site/pages/Proprietes\\_Uranium.htm](https://www.laradioactivite.com/site/pages/Proprietes_Uranium.htm)
47. ATSDR - Toxicological Profile: Uranium [Internet]. 2013 [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=440&tid=77>
48. 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.
49. Petitot F, Moreels AM, Paquet F. In vitro evaluation of percutaneous diffusion of uranyl nitrate through intact or excoriated skin of rat and pig. *Can J Physiol Pharmacol.* févr 2004;82(2):133-9.
50. IRSN. Fiche radionucléide - plutonium [Internet]. 2004. Disponible sur: [https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/publications-documentation/fiches-radionucleides/Documents/environnement/Plutonium\\_Pu239\\_v2.pdf](https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/publications-documentation/fiches-radionucleides/Documents/environnement/Plutonium_Pu239_v2.pdf)
51. Suslova KG, Sokolova AB, Khokhryakov VV, Miller SC. 238Pu: accumulation, tissue distribution, and excretion in Mayak workers after exposure to plutonium aerosols. *Health Phys.* mars 2012;102(3):243-50.
52. Etherington G, Stradling GN, Hodgson A, Fifield LK. Anomalously high excretion of Pu in urine following inhalation of plutonium nitrate? *Radiat Prot Dosimetry.* 2003;105(1-4):321-4.
53. ATSDR - Toxicological Profile: Plutonium [Internet]. 2010 [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=648&tid=119>
54. Zsikó S, Csányi, Kovács A, Budai-Szűcs, Gácsai A, Berkó S. Methods to Evaluate Skin Penetration In Vitro. *Sci Pharm.* 8 août 2019;87:19.
55. Grives S. Etude de la toxicité in vitro et de l'efficacité ex vivo et in vivo de formes galéniques de calixarène développées pour le traitement des contaminations cutanées dues à des composés d'uranium [Internet] [thesis]. <http://www.theses.fr>. Paris 11; 2015 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2015PA114815>
56. Boer M, Duchnik E, Maleszka R, Marchlewicz M. Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* févr 2016;33(1):1-5.
57. Lefaix J-L, Lombardo J, Delacroix D. Mesure in vivo de la contamination cutanée provoquée par une solution radioactive. *Radioprotection.* avr 1996;31(2):247-71.

58. Förster M. Évaluation de la pénétration cutanée des ingrédients de systèmes dispersés : utilisation combinée des cellules de diffusion et de la microscopie confocale Raman [Internet] [thesis]. <http://www.theses.fr>. Lyon 1; 2010 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2010LYO10340>
59. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 1 mars 2001;46(1-3):3-26.
60. Salerno A. Évaluation de l'efficacité de dégradation et de décontamination cutanée du CeO<sub>2</sub> vis-à-vis d'un composé organophosphoré, le Paraoxon [Internet] [thesis]. <http://www.theses.fr>. Lyon; 2016 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2016LYSE1145>
61. Larese Filon F, Mauro M, Adami G, Bovenzi M, Crosera M. Nanoparticles skin absorption: New aspects for a safety profile evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol RTP.* juill 2015;72(2):310-22.
62. IRSN. Et un isotope, c'est quoi ? [Internet]. IRSN - La base de la radioactivité. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Nucleaire\\_et\\_societe/education-radioprotection/bases\\_radioactivite/Pages/3-isotope.aspx#.XrbAaGgzblV](https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Nucleaire_et_societe/education-radioprotection/bases_radioactivite/Pages/3-isotope.aspx#.XrbAaGgzblV)
63. Abadie S. Caractérisation d'un explant de peau humaine par microscopie 3D et application à la dermo-cosmétique [Internet] [thesis]. <http://www.theses.fr>. Toulouse 3; 2018 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2018TOU30012>
64. Isoir M. Evaluation d'un modèle alternatif de peau dans l'étude de l'atteinte épidermique après exposition à différents agents de stress environnementaux : rayonnements ionisants (RI) et ultra-violet B (UVB) [Internet] [thesis]. <http://www.theses.fr>. Versailles-St Quentin en Yvelines; 2006 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2006VERS0036>
65. OECD. Guidance notes on dermal absorption series on testing and assessment [Internet]. 2011. Report No.: No. 156-ENV/JM/MONO(2011)36. Disponible sur: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/48532204.pdf>
66. Krulic D. Techniques électroanalytiques à potentiel imposé Notes de cours [Internet]. 2005 [cité 1 mai 2020]; Université Pierre et Marie Curie. Disponible sur: <http://www.edu.upmc.fr/chimie/electrochimie/PDFs/tech-electroanalytiques.pdf>
67. Ng S-F, Rouse JJ, Sanderson FD, Meidan V, Eccleston GM. Validation of a static Franz diffusion cell system for in vitro permeation studies. *AAPS PharmSciTech.* sept 2010;11(3):1432-41.
68. Résumé des Caractéristiques du Produit - Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable [Internet]. 2010 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0164310.htm>
69. Durbin PW, Schmidt CT. Predicting the kinetics of chelating agents in man from animal data. *Health Phys.* 1989;57 Suppl 1:165-73; discussion 174.
70. Muller D, Houpert P, Napoli M, Métivier H, Paquet F. Synergie potentielle entre deux toxiques rénaux : le DTPA et l'uranium. *Radioprotection.* 1 oct 2006;41:413-20.
71. Research Center for Drug Evaluation. Questions and Answers on Calcium-DTPA and Zinc-DTPA (Updated). FDA [Internet]. 11 mars 2018 [cité 9 mai 2020]; Disponible sur:

<https://www.fda.gov/drugs/bioterrorism-and-drug-preparedness/questions-and-answers-calcium-dtpa-and-zinc-dtpa-updated>

72. ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques [Internet]. 2020 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/telecharger/telecharger.php>
73. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Radiogardase 500 mg, gélule [Internet]. 2016 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0277577.htm>
74. AFSSAPS. Fiche Piratome n°1 « Principes de traitements et choix des antidotes ». 2010;11.
75. AIEA. Generic Procedures for Medical Response During a Nuclear or Radiological Emergency [Internet]. IAEA; 2005 [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.iaea.org/publications/7213/generic-procedures-for-medical-response-during-a-nuclear-or-radiological-emergency>
76. Autorité de sûreté nucléaire. Guide national d'intervention médicale en cas d'événement nucléaire ou radiologique [Internet]. asn.fr. 2008 [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/Reglementer/Guides-de-l-ASN/Guide-national-d-intervention-medecale-en-cas-d-evenement-nucleaire-ou-radiologique>
77. Muikku M, Rahola T, Liland A, Jaworska A, Jerstad A, Rojas-Palma C, et al. TMT handbook : Triage, monitoring and treatment of people exposed to ionising radiation following a malevolent act. In 2010.
78. Danel V. Lavage gastrique [Internet]. sfmu.org. 2017 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.sfm.org/toxin/TRAITMENT/LAVAGAST.HTM>
79. Cellule de décontamination de masse - Sapeurs-Pompiers de la Moselle [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.sdis57.fr/home/sdis-57/le-parc-materiel/34-materiel/parc-roulant/cellules/123-cellule-de-decontamination-de-masse2.html>
80. EDEM PERSONNES (TENTE) Station de décontamination de masse pour les personnes [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.hispanovema.com/fr/decontamination-nrbc-decontamination-nrbc-stations-massives/edem-personnes-tente>
81. Radiological Attack – Radiological Dispersal Devices [Internet]. 2004 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.globalsecurity.org/security/library/report/2004/hsc-planning-scenarios-jul04\\_11.htm](https://www.globalsecurity.org/security/library/report/2004/hsc-planning-scenarios-jul04_11.htm)
82. Rump A, Stricklin D, Lamkowski A, Eder S, Abend M, Port M. Analysis of the antidote requirements and outcomes of different radionuclide decorporation strategies for a scenario of a « dirty bomb » attack. *Am J Disaster Med.* 2017;12(4):227-41.
83. Laroche P, Foehrenbach H. Accidents nucléaires et radiologiques : risques et prise en charge [Internet]. 2011 déc; Société de Réanimation de Langue Française. Disponible sur: [https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/20111209-H\\_Foehrenbach-AccidentsNucleairesRadiologiques.pdf](https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/20111209-H_Foehrenbach-AccidentsNucleairesRadiologiques.pdf)
84. Gutsche CD. Calixarenes: An Introduction. Royal Society of Chemistry; 2008. 292 p.



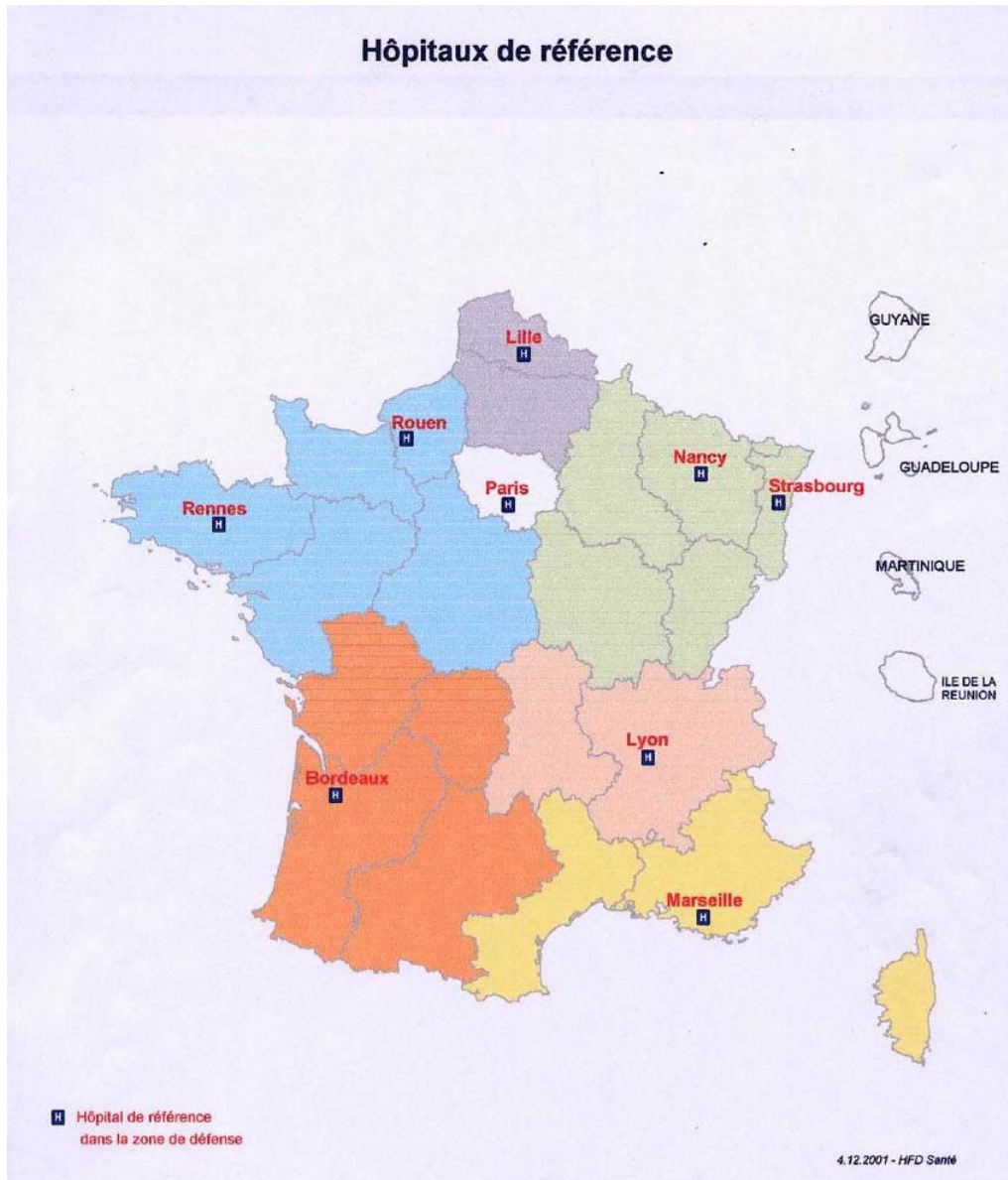
85. Spagnul A. Développement d'une forme pharmaceutique véhiculant un calixarène destinée au traitement d'une peau saine ou lésée contaminée par de l'uranium [Internet] [thesis]. <http://www.theses.fr>. Paris 11; 2009 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2009PA114817>
86. Boulet B. Extraction sélective des actinides par les calixarènes : application à l'analyse radiotoxicologique [Internet] [thesis]. <http://www.theses.fr>. Paris 6; 2005 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2005PA066382>
87. Spagnul A, Bouvier-Capely C, Phan G, Landon G, Tessier C, Suhard D, et al. Ex vivo decrease in uranium diffusion through intact and excoriated pig ear skin by a calixarene nanoemulsion. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV*. oct 2011;79(2):258-67.
88. Journal officiel L 117/2017 UE 2017/745 [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=OJ:L:2017:117:FULL&from=FR>
89. Qu'est-ce que DL50 et CL50? : Réponses SST [Internet]. Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail. 2018 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/ld50.html>
90. van Meerloo J, Kaspers GJL, Cloos J. Cell sensitivity assays: the MTT assay. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2011;731:237-45.
91. Phan G, Semili N, Bouvier-Capely C. Calixarene cleansing formulation for uranium skin contamination. *Health Phys* [Internet]. 2013 [cité 9 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Calixarene+cleansing+formulation+for+uranium+skin+contamination>
92. 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*. juin 2015;104(6):2008-17.
93. Grivès S, Phan G, Bouvier-Capely C, Suhard D, Rebière F, Agarande M, et al. Compared in vivo efficiency of nanoemulsions unloaded and loaded with calixarene and soapy water in the treatment of superficial wounds contaminated by uranium. *Chem Biol Interact*. 1 avr 2017;267:33-9.
94. Mekki S, Bouvier-Capely C, Jalouali R, Rebière F. The extraction of thorium by calix[6]arene columns for urine analysis. *Radiat Prot Dosimetry*. mars 2011;144(1-4):330-4.

**Annexe 1** : Secteur d'activité de rattachement des établissements intervenant dans le domaine nucléaire.

Secteur d'activité	Etablissements
Propulsion nucléaire	SPRA
Armement	CEA Valduc, SPRA
Extraction et traitement du minerai d'uranium	AREVA Mines
Enrichissement et conversion	ORANO Pierrelatte, SET (GB II), EURODIF, ORANO Malvési
Fabrication du combustible	ORANO Romans-sur-Isère, MELOX
Réacteurs de production d'énergie	EDF
Retraitement	ORANO La Hague
Démantèlement des installations nucléaires	ORANO DS (Cadarache, Gif-sur-Yvette), ORANO Cadarache, CEA Fontenay-aux-Roses, CEA DAM Ile de France, CEA Grenoble, IRSN Cadarache EDF
Effluents, déchets et matériaux récupérables	CENTRACO, CEA Fontenay-aux-Roses
Logistique et maintenance (prestataires)	Entreprises extérieures du CEA MARCOULE, du CEA CADARACHE et de MELOX, FRAMATOME Intercontrôle (Cadarache), FRAMATOME Romans-sur-Isère, FRAMATOME Jeumont, ORANO DS
Installations de recherche liées au nucléaire (*)	CEA Cadarache, CEA DAM Ile-de-France, CEA Marcoule, CEA Saclay Technicatome Cadarache IRSN Cadarache
Transport	TNI Saint-Quentin-en-Yvelines
Autres activités (nucléaire)	ORANO Paris (siège et BS), FRAMATOME Chalon-sur-Saône, ORANO Marcoule, AREVA Bagnols-sur-Cèze, FRAMATOME Intercontrôle (Rungis), TNI Saint-Quentin-en-Yvelines, Technicatome Cadarache

\*Les installations de recherches liées au nucléaire ne sont pas comptabilisées dans le domaine nucléaire mais dans le domaine de la recherche.

**Annexe 2** : Hôpitaux de référence - circulaire n°800/SGDN/PSE/PPS du 23 avril 2003. 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



Extrait de la circulaire n°800 SGDN/PSE/PPS du 23 avril 2003 : « La mission de ces hôpitaux référents est de coordonner au niveau zonal l'application des recommandations nationales. Ils ont un rôle de conseil en cas de crise et doivent être alertés sans délai ; ils organisent la formation régulière des personnels hospitaliers

*en cas de crise NRBC. Dans le cadre de ce schéma d'organisation, dans chaque département, devront être désignés un ou plusieurs hôpitaux à l'entrée desquels sera prévue la mise en place, en cas d'attentat, d'un moyen de décontamination (douche de campagne ou autre) et où seront adressées prioritairement les personnes n'ayant pu être prises en charge sur les lieux de l'attentat.*

*Ces hôpitaux, dits « établissements ciblés pour le risque radiologique », doivent disposer en permanence de moyens adaptés à cette mission, ainsi que de moyens de protection des personnels des services d'urgence. Cependant tout établissement de santé (ES) peut être concerné et doit donc être en mesure de s'organiser pour faire face à un afflux massif de victimes, éventuellement contaminées ou contaminantes. »*

## Annexe 3 : Notice d'utilisation – Français version 2

### INDICATIONS, POPULATION CIBLE, CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

**Indications** : CEVIDRA® est un **dispositif médical pour le traitement de première intention des contaminations externes aux radionucléides suivants** :

- actinides (uranium, plutonium, américium et thorium)
- antimoine
- argent
- césium
- cobalt
- manganèse
- strontium
- zirconium

**Usage externe, à utiliser sur peau saine.**

**Population cible** : CEVIDRA® est destiné aux personnes ayant subi une contamination par les radionucléides mentionnés en indications.

Ce dispositif médical n'a pas été étudié chez les enfants, et les femmes enceintes ou allaitantes. Par mesure de précaution, il est recommandé d'éviter son utilisation chez ces populations. **Toutefois, pour ces populations, la décision sera prise, au cas par cas, par un professionnel de santé basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque qu'il aura réalisée.**

**Contre-indications** : **Ne pas avaler. Ne pas mettre en contact direct avec les yeux.**

#### **Précautions d'emploi** :

Le produit doit être utilisé sous la supervision d'une personne qualifiée en radio-décontamination.

Il n'y a pas de donnée disponible sur la performance de CEVIDRA® en cas de lésions cutanées. Les caractéristiques de la lésion (étendue et profondeur) pouvant influencer la diffusion du calixarène, il est recommandé d'éviter son utilisation sur peau lésée.

**A utiliser avec précaution chez les personnes présentant une allergie connue à l'un des composants.**

#### **DESCRIPTION**

**Composition** : calixarène carboxylique (0,75 % m/m), huile de paraffine, eau purifiée, décyl glucoside, sodium laureth sulfate, sodium cocoyl glycinate, polysorbate 80, laureth-4, acide citrique, parahydroxybenzoate de méthyle et parahydroxybenzoate de propyle.

**Présentation** : le produit est disponible en tube de 30 mL ou de 50 mL, à l'unité ou en boîte de 10 tubes.

#### **MODE D'EMPLOI**

Un tube de CEVIDRA® est destiné à une seule procédure de décontamination pour traiter une partie ou la totalité du corps et des cheveux, lors de la décontamination d'urgence mise en application sur le site.

Pour une décontamination efficace, réaliser les opérations suivantes sur la ou les zones à décontaminer :

**1. Mouiller ou humidifier la peau (étape facultative)** : cette opération facilite le contact entre la crème CEVIDRA® et la zone corporelle à décontaminer. Elle s'avère utile pour les zones les moins accessibles comme les cheveux et la barbe, ou pour des zones cutanées étendues.

**2. Appliquer la crème et laver minutieusement** : les zones à décontaminer sont lavées minutieusement par frictions douces à l'aide de la crème CEVIDRA® pour une mise en contact optimale entre la crème et le contaminant. La crème agit immédiatement, il n'est pas nécessaire de laisser un contact prolongé entre le produit et la peau ou les cheveux/la barbe pour en accroître l'efficacité.

**3. Retirer la crème** : par un rinçage à l'eau (toutes zones) ou par un essuyage à l'aide de compresses tissées humides (uniquement pour des zones cutanées). L'élimination de la crème est une étape indispensable pour achever la décontamination. La procédure de rinçage des cheveux devra éviter la zone oculaire.

#### **Dans le cas où la décontamination n'est pas totale après une 1<sup>ère</sup> application :**

Il est possible de répéter plusieurs fois l'opération sur cette même zone. Si un tube ne suffit pas à traiter la totalité de la surface corporelle à décontaminer, plusieurs tubes peuvent être utilisés.

#### **En cas d'application retardée du produit par rapport au moment de la contamination :**

La diffusion des radionucléides à travers la peau dépend de la quantité de contaminants initialement présente, de leur forme chimique et de l'état de la peau. Bien qu'il ne soit pas possible de déterminer la quantité de contaminants encore présente sur la peau lors d'une prise en charge retardée, le rapport bénéfice/risque demeure favorable à l'utilisation, la crème CEVIDRA® agissant sur la partie non encore absorbée des radionucléides.

#### **Dans le cas où l'accès à un point d'eau n'est pas possible ou immédiat :**

En cas de contamination, il est recommandé d'appliquer CEVIDRA® sur la zone contaminée le plus rapidement possible. Néanmoins, en absence d'eau, la consistance du produit permet le contact de l'ingrédient actif avec la peau et le contaminant, bien que plus difficile sur les cheveux et la barbe. La décontamination devra être poursuivie et complétée en éliminant la crème

appliquée. Cette élimination peut être effectuée par un rinçage à l'eau (toutes zones) ou par un essuyage à l'aide de compresses tissées humides (uniquement pour des zones cutanées). L'élimination de la crème est une étape indispensable pour achever la décontamination. La procédure de rinçage des cheveux devra éviter la zone oculaire. Si possible, le lieu de décontamination doit être conçu à cet effet en permettant de récupérer et isoler les effluents et autres consommables contaminés (compresses, gants, masques ...). Cette étape doit se faire dans les meilleurs délais après l'application du produit. Les études de biocompatibilité menées sur la crème CEVIDRA® montrent que le produit ne provoque pas d'irritation cutanée après 4 heures de contact sur la peau.

**Dans le cas où un effluent contaminé entre en contact avec une surface corporelle non contaminée :** Le produit doit être retiré des zones contaminées sans déborder sur une zone non contaminée/non traitée. Il n'est pas toujours possible de respecter ce mode opératoire. Les études montrent, qu'une fois lié au calixarène au sein de la crème lavante, le radionucléide reste fixé dans la crème. Le transfert de la contamination à partir de la crème qui a extrait des radionucléides sur une peau intacte non contaminée est peu probable, sauf dans le cas d'un contact oculaire. Ainsi, pour prévenir une contamination croisée, il est important d'éviter la zone oculaire au moment du rinçage.

#### **Application du produit par une tierce personne :**

Lorsque la personne contaminée est incapable de procéder à sa propre décontamination selon le mode d'emploi indiqué ci-dessus, la personne prenant en charge cette décontamination doit suivre les recommandations suivantes :

- Revêtir les protections individuelles qui s'imposent dans les circonstances de cette prise en charge.
- Utiliser le produit sur la ou les zones à décontaminer selon le mode d'emploi (# 1 à 3) défini ci-avant.
- Jeter le tube avec les déchets et les éléments de protections contaminés.
- Enlever les gants jetables comme suit en fin de décontamination avant de les jeter avec les déchets contaminés.

1- Enlever les gants selon la technique « gant contre gant - peau contre peau ». Pour commencer, saisir la surface extérieure d'un des gants en le pinçant à la paume.

2- Écarter le gant de la paume en le tirant vers les doigts ; ce faisant, replier le gant sens dessous dessus. Veiller à ce que la main gantée ne touche pas la peau de l'autre main. La contamination se retrouve ainsi à l'intérieur du gant. En n'utilisant que la main gantée, rouler en boule le gant qui a été enlevé.

3- Avec prudence, glisser l'index nu sous la bande du poignet de l'autre gant. Prendre soin de ne pas toucher l'extérieur du gant, car sa surface est contaminée.

4- Écarter doucement le gant de la paume tout en le tirant vers le bout des doigts, de manière à retirer le gant sens dessous dessus.

5- Tirer sur le gant de manière à faire entrer le premier gant dans le deuxième, en ne laissant aucune partie de l'extérieur du gant exposée. Jeter les deux gants dans un contenant approprié.

#### **MODE D'ACTION**


La composition de la crème CEVIDRA® confère des capacités d'interactions multiples : spécifiques par le calixarène carboxylique et non spécifiques par ses autres ingrédients. Le calixarène carboxylique est un agent chélateur spécifique qui capte les actinides (uranium, plutonium, américium, thorium), l'argent, l'antimoine, le césium, le cobalt, le manganèse, le strontium et/ou le zirconium présents sur la peau ou les cheveux/la barbe. CEVIDRA® agit également en éliminant les autres formes plus ou moins solubles de radionucléides de la peau par son pouvoir lavant. CEVIDRA® prévient ainsi la pénétration de ces radionucléides dans l'organisme avec une efficacité démontrée scientifiquement. Le diamètre moyen des particules huileuses de la crème CEVIDRA® lui permet d'accéder aux contaminants qui se sont déposés dans les anfractuosités et aux interstices de la peau, des poils et des cheveux.

#### **BÉNÉFICES CLINIQUES ESCOMPTÉS**

L'élimination rapide des radionucléides déposés sur la peau ou les cheveux/la barbe permet d'éviter leur passage systémique et par conséquent leur fixation au niveau des organes cibles où ils vont exercer leur toxicité à court, moyen et long termes.

#### **PÉREMPTION DU PRODUIT**

La péremption est indiquée sur chaque tube de produit en regard du symbole suivant :

Après péremption, la qualité  la crème pourrait être dégradée, entraînant ainsi une altération de son efficacité et de son innocuité.

#### **PÉREMPTION APRÈS OUVERTURE**





**La présence de ce symbole sur le tube indique un produit à usage unique.**



Il n'y a pas de donnée permettant de garantir le maintien de la conformité du produit après ouverture du tube.

#### **STOCKAGE ET MISE EN GARDE**



Ce pictogramme indique l'intervalle de température à respecter pour une bonne conservation du produit. Toute excursion de température en dehors de cette zone de 15°C à 25°C peut entraîner une dégradation de la qualité de la crème et en conséquence altérer son efficacité et son innocuité. Le non-respect des symboles  et  peut avoir les mêmes conséquences.

#### **GESTION DES DÉCHETS**

Le produit CEVIDRA® utilisé ainsi que le  aux  et les consommables contaminés issus du processus de décontamination devront être traités conformément aux procédures en vigueur pour la gestion des déchets contaminés. Lors de son utilisation, des résidus de contaminants peuvent s'être déposés sur le tube. Pour éviter la manipulation ultérieure d'un produit éventuellement contaminé, le tube entamé doit être éliminé avec les autres déchets contaminés.

**EFFETS SECONDAIRES ATTENDUS**

Les études de biocompatibilité menées sur la crème CEVIDRA® et l'utilisation du produit chez l'Homme n'ont pas permis d'identifier à ce jour, des effets indésirables particuliers. Il est néanmoins important de surveiller la survenue possible de rougeurs cutanées et/ou d'une réaction de sensibilisation locale en lien avec l'utilisation du produit.

**GESTION DES INCIDENTS GRAVES, DES EFFETS INDÉSIRABLES ET DES PROBLÈMES DE QUALITÉ**

Toute anomalie constatée avant, pendant ou après l'utilisation du produit CEVIDRA® doit être signalée au fabricant du dispositif médical. Tout incident grave en lien avec l'utilisation du dispositif médical doit être notifié au fabricant ou à l'autorité compétente du pays où l'incident a été observé.

**BREVET**

Exploité sous Licence IRSN - Brevet FR0858703

**DATE DE DERNIÈRE RÉVISION**

Décembre 2019

**FABRICANT**

Laboratoire CEVIDRA,  
45 boulevard Marcel Pagnol  
06130 GRASSE – France  
Tel : +33 (0)4 93 70 58 31 ; Fax : +33 (0)4 93 77 24 62 ; [www.cevidranuclear.com](http://www.cevidranuclear.com)

notice\_cevidra\_Fr\_v02

#### Annexe 4. Résultats in vivo obtenus avec Cevindra® chez l'homme en INB

Les tableaux ci-après regroupent les données des fiches de suivi complètes que les utilisateurs ont retournées. Le nombre de lignes présentées dans ces tableaux ne correspond pas exactement aux 27 zones décontaminées et évoquées dans le chapitre du suivi après commercialisation car certaines fiches comportaient plusieurs zones contaminées et les cas mixtes peuvent être répétés sur 2 tableaux.

URANIUM PLUTONIUM AMERICIUM	Zones du corps contaminées	Mesure initiale de la contamination	Temps écoulé avant traitement	Mesure finale et nombre de traitements
Cas 1 (U et Pu)	Tête	70 c/s (3,2 Bq/cm <sup>2</sup> )	< 2 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 c/s and 0 Bq/cm <sup>2</sup> après 1 traitement
Cas 2 (Pu)	Tête	1,6 Bq/cm <sup>2</sup>	< 2 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 Bq/cm <sup>2</sup> après 1 traitement.
Cas 3 (U et/ou Pu, non précisé)	Tête	14 c/s alpha 10 c/s beta	< 2 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 c/s après 2 traitements.
Cas 4 (U)	Main	2 Bq/cm <sup>2</sup>	< 15 min	Décontamination incomplète. Mauvaise utilisation confirmée par l'utilisateur *
Cas 5 (U et Pu)	Tête + membre supérieur	32 Bq/cm <sup>2</sup>	< 2 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 Bq/cm <sup>2</sup> après 2 to 5 traitements (en fonction de la localisation).
Cas 6 (U et/ou Pu, non précisé)	Tête	2 Bq/cm <sup>2</sup>	< 2 h	<b>Décontamination complète.</b> Déjà 0 Bq/cm <sup>2</sup> après un seul traitement. 2 traitements ont été réalisés.
Cas 7 (Pu et Am)	Mains et doigts	2 c/s	< 2 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 c/s après 3 traitements.
Cas 8 (U et Pu)	Membre supérieur	0,2 Bq/cm <sup>2</sup>	< 2 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 Bq/cm <sup>2</sup> après 1 traitement.
Cas 9 (Pu)	Tête et membre supérieur	2 c/s	< 1 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 c/s après 2 traitements.

\*uranium, cas 4 : L'utilisation de Cevindra n'était pas conforme. Il n'y a pas eu d'étalement de la crème lors des deux traitements effectués. En conséquence, l'efficacité de la crème fut affectée et la contamination seulement diminuée de moitié.



<b>COBALT</b>	<b>Zones du corps contaminées</b>	<b>Mesure initiale de la contamination</b>	<b>Temps écoulé avant traitement</b>	<b>Mesure finale et nombre de traitements</b>
<b>Cas 1</b>	Tête	15 c/s	< 1 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 c/s après 1 traitement.
<b>Cas 2 (Co et Zr)</b>	Tête	70 c/s	< 1 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 c/s après 1 traitement.
<b>Cas 3</b>	Tête	220 c/s	< 2 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 c/s après 1 traitement.
<b>Cas 4</b>	Tête	40 c/s	< 1 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 c/s après 1 traitement.

<b>ZIRCONIUM</b>	<b>Zones du corps contaminées</b>	<b>Mesure initiale de la contamination</b>	<b>Temps écoulé avant traitement</b>	<b>Mesure finale et nombre de traitements</b>
<b>Cas 1</b>	Tête	70 c/s	< 1 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 c/s après 1 traitement.
<b>Cas 2</b>	Tête	10 c/s	< 1 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 c/s après 1 traitement.
<b>Cas 3 (Co et Zr)</b>	Tête	70 c/s	< 1 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 c/s après 1 traitement.

<b>ARGENT</b>	<b>Zones du corps contaminées</b>	<b>Mesure initiale de la contamination</b>	<b>Temps écoulé avant traitement</b>	<b>Mesure finale et nombre de traitements</b>
<b>Cas 1</b>	Tête	5 c/s	< 2 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 c/s après 1 traitement.
<b>Cas 2</b>	Tête	10 c/s	< 2 h	<b>Décontamination complète.</b> 0 c/s après 1 traitement.

<b>CESIUM</b>	<b>Zones du corps contaminées</b>	<b>Mesure initiale de la contamination</b>	<b>Temps écoulé avant traitement</b>	<b>Mesure finale et nombre de traitements</b>
<b>Cas 1</b>	Tête et membre supérieur	250 Bq/cm <sup>2</sup>	< 30 min	<b>Décontamination complète.</b> 0 Bq/cm <sup>2</sup> après 2 traitements.

Note : un traitement est un cycle de décontamination passant par l'application de la crème Cevibra® et son élimination par rinçage ou essuyage. Les cas ci-dessus sont uniquement ceux considérés comme complets au niveau des mesures de contaminations. Ces données ont été enregistrées sur une période de 14 mois et sont collectées grâce aux retours des utilisateurs qui utilisent ce dispositif médical en Installation Nucléaire de Base, sur des cas réels de contamination par différents radionucléides.

*Faculté de Pharmacie,  
Université Grenoble Alpes*



# Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

## Résumé

---

En environnement nucléaire, les mesures pour limiter le risque de contamination aux radionucléides sont nombreuses. Elles peuvent être des moyens de confinement des sources ou l'utilisation d'équipements de protection individuelle. Comme dans tout secteur d'activité employant des matières dangereuses, un risque résiduel demeure et des travailleurs peuvent être contaminés, principalement par inhalation, blessure et exposition cutanée. De plus, la menace terroriste est une autre source possible de contamination par la confection d'un explosif (bombe sale) ou par épandage aérien de matériaux radioactifs. Selon les caractéristiques physico-chimiques et les conditions d'exposition, les contaminations risquent d'être absorbées et d'atteindre la circulation sanguine. Par la suite, les toxiques absorbés sont distribués dans les organes cibles selon un tropisme propre à chaque élément. C'est pourquoi l'initiation de la décontamination doit être aussi rapide que possible pour réduire la fraction absorbée et aussi efficace que possible pour une décontamination maximale. Dans la prise en charge médicale d'une contamination interne, des traitements de décorporation peuvent être prescrits. Par ailleurs, il existe aussi une prise en charge pouvant intervenir en amont, et ne relevant pas d'une prescription médicale lorsque la contamination est externe (peau, phanères). C'est dans ce cadre que s'inscrit l'émulsion lavante au calixarène carboxylique, un dispositif médical commercialisé sous le nom de crème Cevidra®. Les études menées sur ce traitement ont montré que les capacités chélatantes et lavantes procurent une meilleure efficacité que le savon utilisé conventionnellement.

**MOTS CLÉS :** contamination ; externe ; radionucléide ; uranium ; plutonium ; césium ; calixarène ; cevidra ;