

## Annexe 4

### Iode et accident nucléaire de la protection de la thyroïde par l'iode stable à l'évaluation dosimétrique rapide

**Bernard Le Guen, EDF**

**Martin Schlumberger, Institut Gustave Roussy et université Paris-Sud**

#### Iode et accident nucléaire

Les iodes, stables ou radioactifs, font partie de la famille chimique des halogènes. Ils sont très mobiles et volatiles. Les isotopes radioactifs de l'iode sont produits en grandes quantités dans les réacteurs nucléaires.

Lors d'un accident grave dans une installation nucléaire, un relâchement de radioactivité dans l'environnement peut se produire. Son importance dépendra de la nature et de la gravité de l'accident. En raison de leur température de vaporisation et de leur volatilité, les iodes constituent une composante importante des rejets accidentels et justifient la préoccupation des radioprotectionnistes face au danger des iodes libérés dans l'atmosphère, qui peuvent être transférés à l'homme par inhalation ou ingestion *via* les chaînes alimentaires. L'iode radioactif incorporé dans l'organisme va être fixé dans la glande thyroïde par un mécanisme de grande efficacité ; la glande thyroïde adulte a un volume d'environ 15-20 cm<sup>3</sup>, ce qui fait que la concentration radioactive dans cet organe et donc la dose de radiation délivrée sera 1000 à 10 000 fois supérieure à celle délivrée aux autres organes.

*Lors de l'accident survenu à Tchernobyl en 1986, on estime que 20 % des iodes présents dans le cœur du réacteur ont été libérés dans l'atmosphère, ainsi que 13 % pour le césium et quelques % des autres radioéléments. Pour l'<sup>131</sup>I, ceci a représenté près de 500 millions de GBq. D'autres accidents ont libéré de l'<sup>131</sup>I dans l'atmosphère : Winscale (1957 - GB) avec près de 740 millions de GBq, et Three Mile Island (1979 - USA) avec près de 0,44 millions de GBq. Pour tous ces accidents, les rejets d'<sup>129</sup>I ont été moindres. Lors de l'accident de la centrale nucléaire de Three Mile Island en 1979, la contamination atmosphérique a été faible et aucun effet sanitaire n'a été observé.*

Suite à l'accident de Tchernobyl en 1986, une augmentation importante de la fréquence des cancers de la thyroïde a été observée chez les sujets qui étaient enfants ou adolescents en 1986 en Biélorussie, Ukraine et Russie. Les personnes ont été contaminées par inhalation et par ingestion d'aliments produits sur place (laits et légumes frais, notamment) contaminés par les iodes radioactifs et aucune mesure de protection des populations n'a été prise, alors que la majorité des enfants étaient carencés en iode ce qui augmente la concentration de l'iode radioactif par la thyroïde et ainsi son irradiation. Les doses moyenne reçues par la thyroïde des enfants qui vivaient dans les régions les plus contaminées de Belarus et d'Ukraine ont été supérieures à plusieurs centaines de mGy, et environ 2 millions d'enfants ont été fortement contaminés. L'estimation des doses individuelles délivrées à la thyroïde effectuée à distance de l'accident est peu précise sauf pour les deux cohortes de sujets chez qui la contamination a été mesurée directement dans les semaines ou mois qui ont suivi l'accident.

Depuis 1990, environ 7 000 personnes contaminées qui avaient moins de 18 ans lors de l'accident ont développé un cancer thyroïdien, et actuellement l'incidence reste élevée et ne

diminue pas. Les enfants jeunes lors de l'accident ont un risque plus élevé et chez eux le risque augmente avec la dose d'irradiation délivrée à la thyroïde. L'augmentation du risque est identique chez les filles et chez les garçons. Ce risque est important chez les nouveau-nés et les enfants irradiés *in utero*, mais par contre n'existe pas chez les personnes nés plus d'un an après de l'accident. Une partie de cette augmentation des cancers de la thyroïde est probablement liée à un meilleur dépistage de ces cancers, mais les jeunes enfants ont souvent des tumeurs volumineuses et étendues qui auraient été de toute façon découvertes.

Chez les personnes qui étaient adultes en 1986 qui vivaient en Ukraine, Biélorussie ou Russie, et chez les liquidateurs qui ont travaillé sur le site de Tchernobyl, une augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde a été mise en évidence, mais moins importante que chez l'enfant et non liée à la dose reçue par la thyroïde, ce qui a fait attribuer cette augmentation à un meilleur dépistage.

Cette augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde chez les personnes qui étaient jeunes en 1986 est attribuée à la contamination par les iodes radioactifs et notamment par l'iode 131, et a été liée à l'inhalation et à la consommation de produits frais produits sur place et notamment à celle du lait frais.

La thyroïde capte sans distinction l'iode stable ou l'iode radioactif, et le taux de captage est défini par la proportion de l'iode absorbé quotidiennement par l'organisme qui est concentrée dans la thyroïde et est en général mesuré 24 heures après son administration. Ce taux de fixation est fonction de l'apport journalier en iode et l'administration d'une quantité fixe d'iode radioactif induira une concentration finale de radioactivité dans la thyroïde sera beaucoup plus élevée si le sujet a un apport quotidien en iode faible (50 µg ou moins, la fixation étant >80 %) ou élevé (500 µg, la fixation étant <10 %).

Pour une étude particulière à très long terme, la rigueur dosimétrique impose que l'on tienne compte de l'apport alimentaire réel en iode et du taux de captage spécifique correspondant pour adapter convenablement les facteurs de doses à la situation considérée. Zvonova a proposé la formule suivante pour calculer le taux de captage thyroïdien par 24 heures ( $U_{24}$ ) en fonction de l'apport journalier (Inc en µg) à partir de l'équilibre fonctionnel du modèle de Riggs (1952)  $U_{24} = 70/(70 + Inc)$ .

Ainsi, le taux de captage varie en fonction de l'apport iodé quotidien (fig. 1). Un apport de 125µg/jour correspond à un taux de captage de 20-30%.

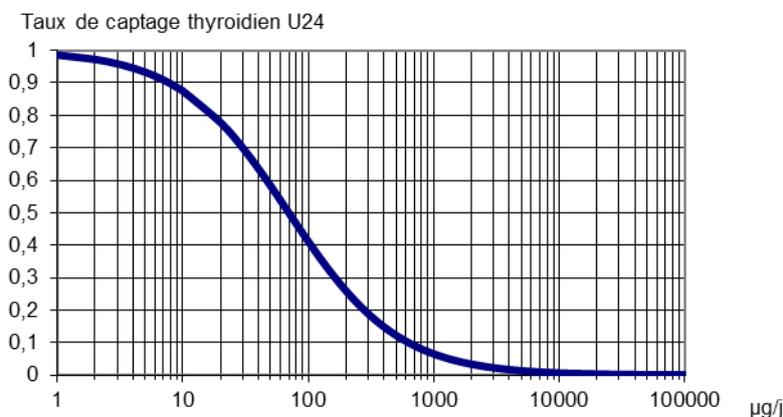


Figure 1 – Variation du taux de captage en fonction des apports iodés quotidiens.

Une analyse des données expérimentales montre que les besoins sont couverts par un apport de 100 à 150  $\mu\text{g}/\text{jour}$  à l'exception de l'enfant en phase de croissance et de la femme enceinte. En France, l'apport alimentaire oscille entre 60 et 150  $\mu\text{g}/\text{jour}$  en fonction du lieu d'habitation et des habitudes alimentaires, ce qui est à la limite de la carence d'apport.

En France, depuis un arrêté de 1952, le sel à usage domestique a été enrichi en iode stable à raison de 10 à 20 mg/kg. Les conseils de prévention des maladies cardiovasculaires préconisent une réduction de 20 % des apports en sel. Néanmoins, l'apport journalier en iode provient pour 80 % de la consommation de produits transformés (pain, charcuterie, plats préparés, etc.) et du lait. L'augmentation de la concentration de l'iode observée ces dernières années dans le lait de vache a plusieurs origines : l'apport en élevage de compléments alimentaires de l'ordre de 40 à 60  $\mu\text{g}/\text{j}$  d'iode, la prévention de la mammite à l'aide d'antiseptiques iodés, et la présence de pierres à sel iodé dans les étables mais aussi le rinçage des circuits des laiteries à l'aide d'iodoformes contenant 100 à 200  $\mu\text{g}/\text{l}$  d'iode ! Une étude a montré que l'« enrichissement » en iode du lait de vache varie selon les saisons de 125  $\mu\text{g}/\text{l}$  l'hiver à 92  $\mu\text{g}/\text{l}$  l'été, les animaux se nourrissant plus à la belle saison dans les herbages que dans les étables.

L'apport quotidien est particulièrement important en cas d'accident nucléaire avec relâchement d'iodes radioactifs. En effet, plus l'apport alimentaire en iode sera faible et plus l'avidité pour l'iode stable ou radioactif sera importante, la thyroïde ne faisant pas de différence entre les isotopes d'un même élément. L'incorporation d'iodes radioactifs dans la thyroïde aura pour conséquence une irradiation *in situ* des thyrocytes, cellules particulièrement radiosensibles chez l'enfant. La dose d'irradiation délivrée aux thyrocytes sera plus importante chez l'enfant car la masse de la thyroïde est plus faible chez le jeune enfant (1g à 1 an) que chez l'adulte (15-20g). Ce fût le cas des jeunes enfants de la région de Tchernobyl avec pour conséquence des doses délivrées importantes à la thyroïde des enfants et en conséquence, l'augmentation importante du nombre des cancers thyroïdiens.

## **Surveillance post-incidentelle**

Lors d'un incident de contamination, des mesures *in vivo* (anthropogammamétrie thyroïdienne) associent la mesure de la fixation de l'iode radioactif par la thyroïde et le recueil des urines des 24 h pour dosage de l'iode radioactif, ce qui permet une évaluation rapide et fiable de la dose délivrée à la thyroïde et la programmation d'un suivi ultérieur.

Le tableau suivant a pour objectif un suivi simplifié pour évaluer la dose soit après une incorporation sur plusieurs jours ou une incorporation unique.

**Interprétations des résultats radiotoxicologiques après inhalation d'un aérosol d'iode 131**

**INCORPORATION CHRONIQUE**

Jours	RÉTENTION THYROÏDE (Bq)				EXCRÉTION URINAIRE (Bq/24h)			
	0.5 mSv	2 mSv	6 mSv	20 mSv	0.5 mSv	2 mSv	6 mSv	20 mSv
7	4 932	19 727	59 180	19 7266	62	249	748	2 494
14	3 381	13 525	40 576	13 5254	5	19	57	189
30	1 595	6 380	19 200	63 800	4	18	53	178

**INCORPORATION UNIQUE**

Jours	RÉTENTION THYROÏDE (Bq)				EXCRÉTION URINAIRE (Bq/24h)			
	0.5 mSv	2 mSv	6 mSv	20 mSv	0.5 mSv	2 mSv	6 mSv	20 mSv
1	5 559	22 235	66 704	222 347	12 782	51 126	153 379	511 265
2	5 398	21 593	64 779	215 930	1 050	4 200	12 600	4 2000
3	4 932	19 727	59 180	197 266	62	249	748	2 494
4	4 488	17 952	53 855	179 516	7	26	79	264
5	4 083	16 334	49 001	163 336	4	16	49	162
6	3 716	14 863	44 588	148 626	4	18	53	175
7	3 381	13 525	40 576	135 254	5	19	57	189
8	3 077	12 310	36 929	123 095	5	20	59	197
9	2 801	11 204	33 612	112 039	5	20	60	202
10	2 550	10 198	30 595	101 984	5	20	61	203

**Les contre-mesures**

La gravité d'une situation accidentelle justifie que des mesures de protection soient prises (confinement, évacuation). En cas d'accident nucléaire exposant la population aux iodes radioactifs, la contre mesure simple et efficace consiste à administrer une quantité suffisante d'iode stable afin d'empêcher la fixation de l'iode radioactif par la thyroïde. Cette mesure réduit de 98 % l'irradiation de la thyroïde si elle est prise quelques heures avant l'exposition au panache radioactif, 90 % si la prise est simultanée à l'incorporation, et 50 % 6 heures après. Il existe enfin des données sur le prolongement de la durée de l'efficacité par l'administration quotidienne d'iode stable. **Le blocage après une prise unique dure 48-72h puis la fixation réapparaît. L'étude de Sternthal *et al.* (1980) montre que le blocage du**

**captage supérieur à 90 %.peut alors être maintenu par la prise quotidienne d'iode à une posologie plus faible de 15 mg d'iode de potassium.**

Les effets secondaires sont rares et estimés à moins de 3 pour mille (3.5 ‰ chez l'enfant et 2 ‰ chez l'adulte) :

- non spécifiques : nausées, vomissements, diarrhées, gastralgies, goût métallique dans la bouche ;
- hypothyroïdie rapidement réversible en cas de prise d'iode en fin de grossesse ou dans les premiers jours de la vie ;
- surdosage des nourrissons en cas d'allaitement maternel : Le risque proviendra du fait que l'iode stable pris par la mère se concentre dans le lait maternel (25% en 24h) et se surajoute à l'iode administré au nouveau-né. Par précaution, la question de l'arrêt de l'alimentation au sein pendant 36 heures peut se poser ;
- hypersensibilités : Elles sont extrêmement rares, avec un risque de l'ordre de  $10^{-7}$ . Les réactions allergiques observées suite à l'utilisation de médicament iodé (povidone iodée, produit de contraste radiologique) sont essentiellement attribuables au pouvoir immunogène des excipients.
- Hyperthyroïdie : *les sujets les plus sensibles sont ceux atteints d'une pathologie thyroïdienne.*

Plusieurs études ont rapporté la survenue de cas d'hyperthyroïdie dans les populations lors de l'augmentation de l'apport en iode. Elles conduisent à une estimation du risque d'hyperthyroïdie induite par l'iode assez imprécise et qui est fonction de l'âge des sujets étudiés, de l'apport iodé antérieur et de la quantité d'iode administré, **évalué entre 0,02 et 0,2 cas entre 18 et 40 ans pour 1 000 adultes et entre 0,5 et 5 cas à partir de 40 ans.** Cette imprécision est liée au fait que les populations étudiées sont peu comparables d'une étude à l'autre et les modalités d'apport d'IS très différentes. Ces HII concernent la supplémentation de l'apport en iode dans les pays où existait une carence iodée sévère avec goitre endémique, la surcharge iodée liée à l'utilisation au long cours de désinfectants locaux, d'expectorants et plus récemment d'amiodarone, et la surcharge aiguë et massive liée à l'injection de produit de contraste iodé pour examen radiologique. Enfin, la prophylaxie de l'irradiation de la thyroïde par l'iode instituée en Pologne à la suite de l'accident de Tchernobyl est le seul exemple de distribution à une population entière de quantités d'iode voisines de celles recommandées en France pour la prophylaxie de l'irradiation de la thyroïde. L'étude mise en œuvre sur 5 000 adultes quelques mois après cette distribution massive d'iode en Pologne pour vérifier sa tolérance n'a pas montré de troubles thyroïdiens iodo-induits permanents en dehors de la réactivation d'hyperthyroïdies chez des patients porteurs d'une maladie de Basedow.

En résumé **le risque de l'HII augmente avec l'âge et en présence de pathologies thyroïdiennes sous-jacentes** et les complications cardiovasculaires de l'hyperthyroïdie existent essentiellement après l'âge de 40 ans.

Étant donné l'importance d'une prise précoce du KI, les pouvoirs publics ont depuis 1997 chargé Electricité de France (EDF) de la distribution des comprimés d'iode à l'ensemble de la population dans un rayon de 10 kilomètres autour des 19 sites nucléaires. L'efficacité de cette prédistribution en cas d'accident est régulièrement testée, en sensibilisant les populations riveraines à l'occasion des exercices de crise locaux. Pour compléter cette distribution, dans le cadre d'un plan BIOTOX des stocks de comprimés d'iode stable ont été constitués depuis 2001 dans tous les départements où sont installées des installations nucléaires ainsi que dans

les départements limitrophes. Toute personne en France doit pouvoir se procurer une boîte de comprimés d'iode.

Quatre campagnes nationales de distribution ont été organisées et la périodicité de renouvellement des comprimés d'iode a été portée successivement de 3, 5 à 7 ans. Les comprimés d'iodure de potassium (KI) sont dosés à 65mg de KI. La dernière campagne (2009-2010) de distribution d'iode autour des centrales nucléaires en France, a conduit à distribuer sur le rayon PPI (10 Km) de chaque CNPE un peu plus de **530 000 boîtes de 10 comprimés**.

Le bon de retrait nominatif associé à un code à barre identifiant les familles était remis au pharmacien en échange de la boîte de comprimés, et le KI a ainsi été distribué à plus de 60 % de la population. Un envoi postal complémentaire a permis d'assurer une couverture totale des populations. De plus, des stocks de comprimés ont été constitués dans les lieux accueillant le public (crèches, écoles, centres de vacances, entreprises...). En cas d'accident, l'ordre d'administration est donné par les autorités compétentes (Préfet), le niveau d'intervention retenu étant de 50 mSv à la thyroïde des enfants. La distribution de comprimés sécables contenant 65 mg de KI permet d'adapter la posologie pour le nourrisson de moins d'un mois (16 mg de KI soit 1/4 de comprimé en 1 fois) et facilite la précision du dosage chez l'enfant jusqu'à 3 ans (32,5 mg de KI soit 1/2 cp), un comprimé de 3 à 12 ans puis 2 comprimés au-delà de 12 ans y compris chez les femmes enceintes.

## **Travaux sur la recherche d'empreintes d'une irradiation aux rayonnements ionisants dans les tumeurs de la thyroïde**

En absence de critères anatomo-pathologiques ou d'altérations géniques spécifiques de l'étiologie des tumeurs de la thyroïde, l'analyse globale du transcriptome, du protéome ou de l'expression des miRNA apparaît prometteuse pour comprendre la tumorigenèse radio-induite de la thyroïde et pour identifier une éventuelle signature moléculaire permettant de prédire l'étiologie de ces tumeurs. Ainsi plusieurs travaux récents utilisant l'analyse du transcriptome ont permis de classer les tumeurs de la thyroïde en fonction de leur histologie. Le mécanisme mis en évidence n'est probablement pas une voie de carcinogenèse spécifique mais une réponse à l'irradiation reliée au tissu, dans le cas présent à la thyroïde. Cette signature reflèterait très probablement un stress cellulaire particulier lié à l'irradiation. Cette empreinte « radiation » comporte des gènes communs dans les tumeurs induites après irradiation externe ou après contamination interne. Les doses que la thyroïde a reçues après radiothérapie ou après Tchernobyl ne sont pas les mêmes, ce qui suggère que ces gènes communs ne sont pas liés à la spécificité, d'une part du type d'exposition ou de rayonnement ou à une gamme de dose mais pourraient bien être effectivement liés à un mécanisme de stress induit post rayonnement. Cette approche de recherche de signature d'irradiation « antérieure » est intéressante pour étudier les cancers de la thyroïde au Japon dans les années à venir sous réserve d'une exposition suffisante de la thyroïde. La distinction fiable entre tumeurs radio-induites et tumeurs spontanées permettrait d'apporter des réponses définitives aux questions posées d'un effet Fukushima et permettrait également d'améliorer la fiabilité des études épidémiologiques, peu sensible si le nombre de cancer est faible. Néanmoins, ces études préliminaires devront être confirmées sur de plus grandes séries mais elles laissent entrevoir l'existence de spécificités moléculaires dans les tumeurs de la thyroïde induites par les radiations.

## Références

- Schlumberger M, Chevillard S, Ory K, Dupuy C, Le Guen B, de Vathaire F. Thyroid cancer following exposure to ionising radiation. *Cancer Radiother.*, 2011 Jun 30.
- Le Guen B, Stricker L, Schlumberger M. Distributing KI pills to minimize thyroid radiation exposure in case of a nuclear accident in France. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007 Sep;3(9):611.
- Le Guen B, Polak M, Schlumberger M. Accidents nucléaires. Distribuer de l'iode pour prévenir les cancers de la thyroïde le *Concours médical*, 13/11/07, 129, 33/34, 1141-1146.
- Le Guen B., Hémidy P.Y.. Les iodes radio-actifs. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Toxicologie-Pathologie Professionnelle*, 16-002-J-10, 1-12 (2002).
- Le Guen B., Hemidy P.Y., Garcier Y., (2002). French approach for the distribution of iodine tablets in the vicinity of Nuclear Power Plants *Health Physics*;83:293.
- Zanzonico P.B., Becker D.V. Effects of time of administration and dietary iodine levels on potassium iodide (KI) blockade of thyroid irradiation by <sup>131</sup>I from radioactive fallout. *Health Phys.* 78:660-667, (2000).
- Verger P, Aurengo A, Geoffroy B, Le Guen B. Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine: a review. *Thyroid.* 2001 Apr;11(4):353-60.
- J. L. Malarbet, A. Aurengo, M. Roy, B. Le Guen, C. Devillers, H. Metivier. Coefficients de dose après incorporation d'iode <sup>129</sup>. Influence de l'apport alimentaire Dose coefficients from incorporated <sup>129</sup> iodine. Influence of dietary intake *Radioprotection* 33 1 (19B).
- Geoffroy, P. Verger, B. Le Guen. Pharmacocinétique de l'iode : revue des connaissances utiles en radioprotection accidentelle
- Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioiodine: a review.
- Radioprotection* (2000), **35** (2) : 151-174.
- Stemthal E., Lipworth L., Stanley B., Abrcau C., Fang S.L., Braverman L.E. (1980). Suppression of thyroid radioiodine uptake by various doses of stable iodide, *N. Eng J. Med.* 303, 1083-1088.
- Zanconino P.B., Becker D.V. (1993). Use of potassium iodide to minimize thyroid radiation from radioactive fall-out. In: *Iodine deficiency in Europe*, (F. Delange *et al.* Eds.). Plenum Press, New York.
- Zvonova I.A. (1989). Dietary intake of stable I and some aspects of radioiodine dosimetry. *Health Phys.c.* **57**, 471-475.
- Ory, C., N. Ugolin, *et al.* (2011). "Gene expression signature discriminates sporadic from post-radiotherapy-induced thyroid tumors." *Endocr Relat Cancer* **18**(1): 193-206.
- Ugolin N, Ory C, Lefevre E, Benhabiles N, Hofman P, Schlumberger M, Chevillard S. Strategy to find molecular signatures in a small series of rare cancers: validation for radiation-induced breast and thyroid tumors. *PLoS One.* 2011;**6**(8):e23581. Epub 2011 Aug 11. 11.