

## Fiche Piratome n° 2 : Bleu de Prusse

### ! Points clefs à ne pas oublier

- Les 1<sup>ers</sup> gestes d'urgence sont :
  - l'extraction des victimes en dehors de la zone de danger ;
  - la prise en charge de l'urgence médico-chirurgicale, qui prime sur l'évaluation et le traitement de la contamination et/ou de l'irradiation, en toute circonstance d'exposition à des agents nucléaires et radiologiques ;
  - la protection des voies aériennes des victimes par FFP3 ou à défaut par tout autre dispositif même sommaire, la décontamination comprenant le déshabillage (si possible précédée d'une pulvérisation d'eau) puis la douche.
- Le traitement par antidotes concerne la contamination interne (et pas la contamination externe ni l'irradiation). Il s'agit de chélateurs utilisés pour limiter la distribution du radionucléide et en conséquence ses effets radiologiques à court et à long terme. L'efficacité du chélateur dépend de l'élément chimique et est indépendante de sa radioactivité.
- En cas de contamination interne, il n'y a généralement pas de symptômes cliniques immédiats, sauf en cas de radioactivité particulièrement élevée. Le traitement antidotique est initié sur la forte présomption de contamination interne, le plus tôt possible sur la base des mesures effectuées sur site (dans les 2 heures qui suivent la contamination) afin de minimiser la distribution vers des organes d'accumulation et sans attendre l'identification par les dosages (voir la fiche Piratome n°1 pour les prélèvements à réaliser rapidement).
- Il peut exister une toxicité chimique à moyen ou long terme à côté de la toxicité radiologique pour certains radionucléides en fonction de leur forme physico-chimique [exemple : thallium et toxicité neurologique] à considérer dans la prise en charge thérapeutique.
- En France, le Bleu de Prusse ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Il n'existe donc pas de Résumé des Caractéristiques du Produit national de cet antidote auquel se référer.
- Pour des informations complémentaires sur le risque, l'aide à la prise en charge et le suivi des patients, il est recommandé de solliciter l'IRSN, le service de santé des armées, les établissements de santé référents.

# 1. Liste des radionucléides concernés & propriétés physico-chimiques d'intérêt pour la prise en charge

## Dans le tableau présenté

. T est la période radioactive et  $T_{\text{eff}}$  est la période effective

. **Le risque est évalué de 1 à 5** : Tout radionucléide dispose d'un seuil d'exemption qui, exprimé en activité totale (Bq) ou en activité massique ( $\text{Bq.g}^{-1}$ ), correspond à la valeur à partir de laquelle toute intention de détention, de manipulation ou de transport de ce radionucléide doit être déclarée par écrit aux autorités compétentes. Ainsi, en fonction de cette valeur, il peut être établi une échelle de risque :

| N° de risque | Risque      | Seuil d'exemption (Bq) |
|--------------|-------------|------------------------|
| 1            | Très élevé  | $SE < 10^4$            |
| 2            | Élevé       | $SE = 10^5$            |
| 3            | Modéré      | $SE = 10^6$            |
| 4            | Faible      | $SE = 10^7$            |
| 5            | Très faible | $SE > 10^8$            |

. **Concernant les organes d'accumulation** : Cette donnée est fournie pour les 2 voies de pénétration principales (inhalation, ingestion) et correspond à l'organe exposé contribuant le plus à la dose efficace. En effet, les modèles métaboliques et dosimétriques permettent de déterminer les doses équivalentes présentes dans les différents organes puis, après avoir pondéré ces doses par le facteur de pondération tissulaire, de les sommer pour obtenir la dose efficace présente dans l'organisme entier. On peut en particulier préciser l'organe qui contribue le plus à la dose efficace.

Notons que les doses pondérées aux organes et la dose efficace dépendent de la voie de pénétration dans l'organisme (ingestion, inhalation), des modes de transfert dans l'organisme liés à la forme physico chimique du composé (R : rapide, M : modéré ou L : lent), ainsi que de sa granulométrie (1  $\mu\text{m}$  ou 5  $\mu\text{m}$ ), pour l'inhalation.

Ainsi, la dose efficace est déterminée par toute combinaison de paramètres et l'organe qui contribue le plus à cette dose efficace peut ne pas être le même selon la valeur de ces paramètres. Quand c'est le cas, il est précisé pour chaque organe, la forme physico chimique du composé pour l'ingestion, le mode de transfert (R, M ou L) et éventuellement sa granulométrie pour l'inhalation. Quand un paramètre n'est pas précisé, c'est que l'organe est le même quelle que soit la valeur de ce paramètre.

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

- Niveau de preuves I - Chélation chimique : stabilité du complexe, constante d'affinité.
- Niveau de preuves II - Efficacité chez l'animal : cinétique d'élimination, dose efficace.
- Niveau de preuves III - Efficacité chez l'homme : cinétique d'élimination, dose efficace.

Ces niveaux de preuves sont donnés à titre indicatif sans préjuger de l'octroi d'une AMM **et doivent être mis en balance avec le profil de tolérance du chélateur**.

A noter que le Bleu de Prusse ne dispose pas d'AMM en France.

| Radionucléides                            | Caractéristiques générales  | Organes d'accumulation (R : rapide ; M : modéré et L : lent)                          | Niveaux de preuves scientifiques d'efficacité |
|---|---|---|---|
| Césium 137 ( $^{137}\text{Cs}$ )          | Risque 1<br>Emetteur $\beta^-$ et $\gamma$<br>T = 30.1 ans / $T_{\text{eff}} = 109$ j | <u>Inhalation</u> : Voies aériennes supérieures (R)<br><u>Ingestion</u> : côlon       | III   |
| Césium 134 ( $^{134}\text{Cs}$ )          | Risque 1<br>Emetteur $\beta^-$ et $\gamma$<br>T = 2.07 ans / $T_{\text{eff}} = 96$ j  | <u>Inhalation</u> : Voies aériennes supérieures (R)<br><u>Ingestion</u> : tissus mous | III   |
| Indium 111 ( $^{111}\text{In}$ )          | Risque 3<br>Emetteur $\gamma$<br>T = 2.80 j / $T_{\text{eff}} = 2.80$ j               | <u>Inhalation</u> : Voies aériennes supérieures (R-M)<br><u>Ingestion</u> : côlon     | I   |
| Indium 115m ( $^{115\text{m}}\text{In}$ ) | Risque 2<br>Emetteur $e^-$ et $\gamma$<br>T = 14.5 h / $T_{\text{eff}} = 4.5$ h       | <u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures (R-M)<br><u>Ingestion</u> : côlon     | I   |

| Radionucléides                    | Caractéristiques générales   | Organes d'accumulation<br>(R : rapide ; M : modéré et L : lent)                                    | Niveaux de preuves scientifiques d'efficacité |
|-----------------------------------|--|--|---|
| Rubidium 84 ( <sup>84</sup> Rb)   | Risque 3<br>Emetteur β <sup>-</sup> et γ<br>T = 32.8 j             | <u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures<br><u>Ingestion</u> : os                           | II  |
| Rubidium 86 ( <sup>86</sup> Rb)   | Risque 2<br>Emetteur β <sup>-</sup> et γ<br>T = 18.64 j            | <u>Inhalation</u> : os<br><u>Ingestion</u> : os  | II  |
| Rubidium 88 ( <sup>88</sup> Rb)   | Risque 2<br>Emetteur β <sup>-</sup> et γ<br>T = 17.82 min          | <u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures<br><u>Ingestion</u> : estomac                      | II  |
| Thallium 201 ( <sup>201</sup> Tl) | Risque 3<br>Emetteur X et γ<br>T = 3.04 jours / Teff = 2.3 j       | <u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures (R)<br><u>Ingestion</u> : reins                    | III   |
| Thallium 204 ( <sup>204</sup> Tl) | Risque 1<br>Emetteur β <sup>-</sup><br>T = 3.78 ans / Teff = 9.9 j | <u>Inhalation</u> : reins (R 1μm), voies aériennes supérieures (R 5μm)<br><u>Ingestion</u> : reins | III   |

## 2. Traitements spécifiques

### Bleu de Prusse (ferrocyanure ferrique) - Radiogardase® 500 mg, gélule

Le Bleu de Prusse ne dispose pas à ce jour d'AMM en France mais possède une AMM notamment en Allemagne et aux Etats-Unis sous la dénomination Radiogardase®, pour le traitement des contaminations internes suspectées au césium radioactif et/ou au thallium radioactif ou non radioactif en augmentant leur taux d'élimination.

#### 1. Mécanisme d'action pharmacologique

Le Bleu de Prusse, insoluble dans l'eau, est un agent chélateur qui possède une très forte affinité pour le césium et le thallium en agissant par échanges d'ions. Les complexes Bleu de Prusse / césium ou Bleu de Prusse / thallium ainsi formés dans le tube digestif, lors des intoxications aiguës, sont peu absorbables et diminuent la biodisponibilité du césium ou du thallium en favorisant leur élimination par les selles. Par cette même action chélatrice, le Bleu de Prusse permet le blocage du cycle entéro-hépatique du césium ou du thallium.

#### 2. Protocole(s) d'administration selon la gravité

Le traitement devra être initié dès qu'une contamination est suspectée. La contamination devra être vérifiée dès que possible. Le traitement par Bleu de Prusse demeure efficace même administré, passé un délai, après la contamination.

| Populations  | Posologies recommandées                          | Remarques  |
|--|--|--|
| Adultes et Adolescents > 12 ans  | 3 grammes à répéter 3 fois/ jour par voie orale. | Lorsque la radioactivité a considérablement diminuée, le BP peut être diminué à 1 à 2 grammes, 2 fois/jour afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. |
| Enfants de 2 à 12 ans  | 1 gramme à répéter 3 fois/ jour par voie orale.  |  |
| Nouveaux-nés et nourrissons  | Absence de données.                              |  |
| <b>La durée du traitement est fonction des résultats des dosages et doit se poursuivre sur la base de la cinétique d'élimination de l'élément en concertation avec l'IRSN et un centre antipoison.</b> |  |  |

### 3. Paramètres d'évaluation de l'efficacité du Bleu de Prusse

L'efficacité du Bleu de Prusse pourra être évaluée par des dosages pratiqués dans les excréta voire par anthroporadiométrie, rarement par des dosages sanguins.

Ces dosages utilisent les propriétés radiologiques des isotopes et le choix de la matrice (urines, selles) dépend du mode de contamination, de la forme physico chimique et du métabolisme du radionucléide. Ainsi, en l'absence de données amont, il est difficile d'orienter vers tel ou tel examen.

En pratique, même s'il n'est pas toujours le plus pertinent, **l'examen urinaire est plus facile à effectuer** (prélèvement des urines de 24 heures), tout comme l'anthroporadiométrie corps entier (qui s'effectue toutefois dans un établissement disposant d'une cellule de mesure).

Le tableau suivant indique la technique envisageable si on ne retient que les urines et indique si l'anthroporadiométrie corps entier est envisageable ou non.

| Radionucléides                           | Radiotoxicologie des urines | Anthroporadiométrie | Remarques   |
|--|-----------------------------|---------------------|---|
| <b>Césium 134</b> ( <sup>134</sup> Cs)   | Spectro $\gamma$            | Possible            | -   |
| <b>Césium 137</b> ( <sup>134</sup> Cs)   | Spectro $\gamma$            | Possible            | -   |
| <b>Indium 111</b> ( <sup>111</sup> In)   | Spectro $\gamma$            | Possible            | Période courte (2.8 j)                                      |
| <b>Indium 115m</b> ( <sup>115m</sup> In) | Spectro $\gamma$            | Possible            | Période courte (4.49 h)                                     |
| <b>Rubidium 84</b> ( <sup>84</sup> Rb)   | Spectro $\gamma$            | Possible            | Période courte et intensité d'émission gamma faible (< 10%) |
| <b>Rubidium 86</b> ( <sup>86</sup> Rb)   | Spectro $\gamma$            | Difficile           | Intensité d'émission gamma faible (< 10%)                   |
| <b>Rubidium 88</b> ( <sup>88</sup> Rb)   | Spectro $\gamma$            | Difficile           | Période courte (17.82 min)                                  |
| <b>Thallium 201</b> ( <sup>201</sup> Tl) | Spectro $\gamma$            | Possible            | Période courte (3.04 j)                                     |
| <b>Thallium 204</b> ( <sup>204</sup> Tl) | Comptage $\beta$            | Impossible          | Photons d'énergie et d'intensité trop faibles               |

### 4. Contre-indications

Aucune.

### 5. Principaux effets indésirables (en raison de leur fréquence ou de leur gravité)

Pas d'effets indésirables sévères ou de décès rapportés avec le Bleu de Prusse. En revanche, une constipation, la plupart du temps sévère, a été rapportée chez 1/4 des victimes de l'accident de Goiânia.

Une coloration noirâtre des selles (anodine) est possible due à la couleur du Bleu de Prusse.

### 6. Précautions d'emploi

Le Bleu de Prusse peut interférer avec les résultats d'examens de laboratoire. Des cas d'hypokaliémies asymptomatiques ont été rapportés chez des victimes traitées par le Bleu de Prusse. Ainsi les électrolytes sériques doivent être étroitement surveillés durant le traitement au Bleu de Prusse (notamment en cas d'antécédents d'arythmie cardiaque ou d'antécédents de déséquilibre électrolytique).

### 7. Interactions & Incompatibilités

A partir des données animales, il a été démontré que la co-administration du Bleu de Prusse avec d'autres agents favorisant l'élimination des radionucléides, n'interfère pas avec l'efficacité du Bleu de Prusse pour le <sup>137</sup>Cs.

### 8. Utilisation du Bleu de Prusse dans des populations spécifiques

Grossesse : en raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation du Bleu de Prusse est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

Allaitement : sans objet en situation d'urgence exceptionnelle.