L'iode et la protection de la thyroïde contre l'irradiation par l'iode radioactif

M. SCHLUMBERGER*

(Manuscrit reçu le 6 octobre 1986)

RÉSUMÉ

Lors d'une contamination par l'iode radioactif, la thyroïde est l'organe critique. Son irradiation, même par de faibles doses, est susceptible de provoquer des lésions tardives (hypothyroïdie, tumeur bénigne ou maligne). La prévention de l'irradiation thyroïdienne par l'administration d'iode est efficace à condition d'être précoce, ce qui nécessite qu'elle soit prévue. L'administration d'une dose de 100 mg d'iode par jour pendant 10 jours est recommandée.

ABSTRACT

In case of contamination by radioactive iodine, the critical organ is the thyroid. Its exposure, even at low doses, may induce late injuries (hypothyroidism, benign or malignant tumour). Prevention of thyroid irradiation by administration of iodide is efficient provided it occurs early, which requires this has been provided for. The administration of iodide at a dose of 100 mg during 10 days is recommended.

INTRODUCTION

Les radioisotopes de l'iode, et en particulier l'iode 131, sont présents en abondance parmi les produits de fission de l'uranium. Les explosions atomiques expérimentales et le fonctionnement des réacteurs en ont donc produit des quantités importantes. Ces isotopes sont volatiles et en cas de libération de quantités importantes dans l'atmosphère, ils risquent de contaminer des individus, soit par ingestion, soit par inhalation.

La thyroïde possède un mécanisme très efficace de concentration de l'iode : une contamination par l'iode radioactif provoque une irradiation de la thyroïde (tableau I) dont les effets biologiques ont fait l'objet de nombreuses études [45, 47].

* Institut Gustave Roussy, Service de médecine nucléaire, 39-53, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex.

TABEAU I
Equivalent de dose reçue par différents organes lors de l'ingestion
de $3,7 \times 10^7$ Bq (1 mCi) d'iode 131. La fixation thyroïdienne
est supposée égale à 25 % [d'après 45]

Organe	Dose absorbée (cSv ou rem)
Foie	0,48
Ovaire	0,14
Moelle osseuse	0,26
Muqueuse gastrique	1,4
Testicule	0,088
Thyroïde	1 300
Dose moyenne ensemble de l'organisme	0,71

Les caractéristiques de la thyroïde sont particulières sur le plan radiobiologique. Les effets immédiats d'une irradiation sont faibles et il faut une dose importante pour provoquer une thyroïdite qui survient alors précocement après l'irradiation ; une hypothyroïdie peut être provoquée par de fortes doses et survenir 3 à 6 mois plus tard. Par contre, les effets tardifs, qui surviennent plusieurs années après l'irradiation, sont notables et pour eux, les tissus thyroïdiens sont parmi les plus radiosensibles de l'organisme : il peut s'agir de la survenue d'une hypothyroïdie ou de nodules thyroïdiens bénins ou cancéreux.

Ce travail examine successivement : les sources de contamination par les iodes radioactifs, le métabolisme de l'iode, la prophylaxie contre une contamination par l'iode radioactif et les problèmes que celle-ci peut poser.

A. SOURCE DE CONTAMINATION PAR LES IODES RADIOACTIFS

1. Rappel physique

Les isotopes radioactifs de l'iode figurent parmi les produits de fission les plus abondants ; 27 isotopes de l'iode sont connus et seul l'iode 127 est stable. Parmi les 26 isotopes radioactifs, 12 sont produits par fission et ont des périodes de 1,5 s (^{140}I) à 16 millions d'années (tableau II) ; ^{125}I et ^{123}I ne sont pas produits en quantités significatives lors de la fission.

La fission nucléaire, c'est-à-dire la cassure en deux d'un noyau lourd, comme par exemple ^{235}U , produit des isotopes radioactifs de l'iode, soit directement à un taux qui peut atteindre 2,9 %, soit après désintégrations successives d'autres produits de fission (tableau II) [19].

TABLEAU II

Isotopes de l'iode produits par la fission de ^{235}U [41].
L'iode 125 et l'iode 123 sont produits en faibles quantités

Numéro de masse	Période radioactive	Produit direct de fission (%)	Produit de désintégration (%)
127	stable	0	0,1
129	$1,6 \times 10^7$ ans	0	0,8
131	8,05 j	0	2,9
132	2,3 h	0,2	4,4
133	20,8 h	0,6	6,6
134	52,5 min	2,2	7,8
135	6,7 h	2,9	5,5
136	86 s	2,9	3,9
137	22 s	2,2	2,7
138	5,9 s	1,3	1,5
139	2,7 s	0,8	0,8
140	1,5 s	0,3	0,3

La quantité d'iode radioactif présent dans le cœur du réacteur dépend de 4 paramètres : 1) le nombre de fissions nucléaires par unité de temps (c'est-à-dire la puissance du réacteur), 2) le type de fission nucléaire qui a lieu dans le réacteur, 3) la période du radioélément, 4) la durée de fonctionnement du réacteur. Les isotopes radioactifs s'accumulent, en effet, jusqu'à un équilibre qui est atteint d'autant plus lentement que la période radioactive est plus longue. En dehors de l'iode 129, tous les isotopes de l'iode atteignent ce point d'équilibre environ 3 semaines après la mise en marche du réacteur ; la quantité respective de chaque isotope de l'iode est donnée dans le tableau III [41]. Ainsi, si l'on considère un réacteur qui produit 900 MW

TABLEAU III

Saturation des isotopes de l'iode dans le cœur d'un réacteur [41]

Isotope	Activité	
	$(\text{Bq/MWt}) \times 10^{14}$	$(\text{Ci/MWt}) \times 10^4$
131	9,3	2,5
132	14,1	3,8
133	20,7	5,6
134	24,4	6,6
135	18,9	5,1

(électriques) avec un rendement d'environ 30 %, un tel réacteur produit 2 800 MW (thermiques) et contient 29×10^{17} Bq ($7,84 \times 10^7$ Ci) d'iode 131. Les quantités des isotopes 132-135 sont encore plus importantes.

TABLEAU IV
Correspondance unités internationales (SI) - unités anciennes

1 sievert (Sv) = 100 rems
1 gray (Gy) = 100 rads
1 becquerel (Bq) = $\frac{1}{3,7 \times 10^{10}}$ curie (Ci)

L'iode 129 [3,5], en raison de sa très longue période, a une activité spécifique faible ($5,9 \text{ mg}/3,7 \times 10^4 \text{ Bq}$ [μCi]), ce qui permet une autolimitation des irradiations par l'iode 129. A l'inverse, les isotopes ayant un numéro de masse de 136 et au-delà ont des périodes très brèves, inférieures à 86 secondes.

2. Accidents - Contamination

Dose au voisinage d'un réacteur nucléaire

Les analyses du Comité scientifique des Nations-Unies pour l'étude des effets des rayonnements (UNSCEAR) [47] montrent que pour un réacteur nucléaire REP (réacteur à eau sous pression), c'est-à-dire du type de ceux installés en France, la quantité d'iode 131 se trouvant dans les effluents gazeux et rejetée par la ventilation est, par an, de $18,5 \times 10^5$ Bq ($5 \cdot 10^{-5}$ Ci) par MWe de puissance et de $3,7 \times 10^7$ Bq (1 mCi) dans les effluents liquides. En France, les études faites montrent que les rejets gazeux effectifs sont, par tranche de 1 000 MWe, de l'ordre de $18,5 \times 10^7$ Bq (5 mCi) et correspondent au centième des rejets maximaux autorisés. La dose thyroïde maximale correspondante, compte tenu de la dispersion atmosphérique, serait de l'ordre de $10 \mu\text{Sv}$.

Au voisinage des installations de retraitement des combustibles, la quantité d'iode relâchée dans les effluents est de $2,7 \times 10^9$ Bq (73 mCi) d'iode pour la quantité de combustible traitée correspondant à une puissance de 1 MWe. Pour l'iode 129, cette valeur serait de $3,7 \times 10^7$ Bq (1 mCi).

Les irradiations qui en résultent sont infimes. En effet, la dilution est telle qu'à 1 km, la concentration est d'environ le millième de l'activité volumique relâchée par la cheminée. En France, les études qui ont été effectuées au voisinage des réacteurs n'ont pas décelé d'augmentation de la concentration de l'iode 131 dans le lait des vaches broutant au voisinage immédiat des centrales, alors que le seuil de détection est d'environ 0,2 Bq/l (5 pCi/l). A titre de comparaison, rappelons que la consommation en iode 131 d'un service de médecine nucléaire hospitalier atteint facilement $3,7 \times 10^{11}$ Bq (10 Ci)/an.

Déchets nucléaires

Le seul radioiode à considérer est l'iode 129 dont la demi-vie est de 16 millions d'années, les autres isotopes de l'iode ayant une période trop courte.

En raison de sa très longue période, l'iode 129 a une activité spécifique faible (5,9 mg d'iode par $3,7 \times 10^4$ Bq [$1 \mu\text{Ci}$]). Même si tout l'iode thyroïdien n'était composé que d'iode 129, l'équivalent de dose à la thyroïde ne dépasserait pas 20 cSv (20 rem)/an chez le nourrisson et 80 cSv (80 rem)/an chez l'adulte. En pratique, bien entendu, le rapport entre le nombre d'atomes d'iode 129 et 127 est très faible et dépasse exceptionnellement $5 \cdot 10^{-5}$. De plus, étant donné son activité spécifique, l'administration d'iode 129 n'entraîne qu'une faible contamination de la thyroïde : par exemple, si l'on administre $3,7 \times 10^4$ Bq ($1 \mu\text{Ci}$) d'iode 129, il n'y en aura que 3 % fixés dans la thyroïde. Il y a donc une autolimitation des irradiations par l'iode 129, et même avec les activités spécifiques les plus élevées on n'a pas pu détecter chez l'animal d'effet biologique.

Avec les activités spécifiques maximales observées en pratique, les irradiations sont très faibles, inférieures à $5 \mu\text{Sv}$ (0,5 mrem)/an. La quantité d'iode 129 présente dans les déchets est d'environ $3,7 \times 10^7$ Bq (1 mCi) par MWe/an. La libération de $3,7 \times 10^{10}$ Bq (1 Ci) d'iode 129 entraînerait une dose moyenne à la thyroïde de $1,4 \times 10^{-13}$ Sv/an. En 1978, on évalue l'équivalent de dose thyroïdienne due à l'iode 129 à $2,6 \times 10^{-9}$ Sv/an.

Les doses dues aux déchets des centrales nucléaires augmenteront au fur et à mesure que l'iode 129 s'accumulera dans le milieu environnant. Au bout de 500 ans de fonctionnement continu de plusieurs milliers de réacteurs, les quantités d'iode 129 des déchets n'entraîneraient, dans les pires hypothèses, que des équivalents de doses très inférieures à 10^{-5} Sv (1 mrem)/an aux thyroïdes humaines. On voit que ces irradiations sont négligeables.

Retombées atomiques

Dans ce cas, seul l'iode 131 doit être pris en considération. En effet, les autres isotopes de l'iode sont produits en trop faible quantité, ou ont une durée de vie trop courte pour avoir un rôle. L'iode 131 est présent dans les retombées survenant peu de temps après les explosions atmosphériques. La concentration de l'iode dans l'air ambiant dépend donc des conditions météorologiques. Le lait est la source principale de contamination de l'homme, et des concentrations de 37 à 740 Bq (1 à 20 nCi) par litre ont été observées pendant les années 60. Les équivalents de doses qui en ont résulté aux thyroïdes des enfants ont varié entre 0,5 et $10 \mu\text{Sv}/\text{an}$.

Accidents

Depuis la mise en marche de la première pile atomique en 1942 et bien qu'environ 2 500 réacteurs soient en fonction, des quantités notables d'iode n'ont été relâchées accidentellement dans l'atmosphère que 3 fois.

A Windscale (Angleterre) en 1957, à la suite d'une erreur du dispositif de mesure, les gaines se sont rompues, provoquant le rejet incontrôlé de $7,4 \times 10^{14}$ Bq (20 000 Ci) d'iode 131. Dans les jours qui suivirent l'accident, la concentration de l'iode dans le lait au voisinage de la centrale dépassa en certaines régions 5 000 Bq/l (140 nCi/l) et la consommation de ce lait fut interdite pendant 6 semaines au voisinage de la centrale. Cette interdiction ne fut pas toujours respectée et les équivalents de doses maximales enregistrés à la thyroïde ont été de 4 cSv chez les adultes et 16 cSv chez les enfants (elles correspondent à environ 1/10^e de la dose délivrée au cours d'un examen de la thyroïde par scintigraphie à l'iode 131). Chez les travailleurs de l'usine, une dose de 0,4 cSv à la thyroïde a été mesurée.

Au cours de l'accident de Three Mile Island à Harrisburg (USA) en 1979, environ $4,4 \times 10^{11}$ Bq (12 Ci) d'iode 131 ont été lâchés dans l'atmosphère. La concentration la plus élevée mesurée dans un litre de lait a été de 1,5 Bq/l (41 pCi/l). L'équivalent de dose maximale à la thyroïde a été estimé à 20 μ Sv (2 mrem) (soit environ l'équivalent de la dose reçue par la thyroïde en 1 semaine du fait de l'irradiation naturelle).

Au cours de l'accident de Tchernobyl en 1986, le cœur du réacteur a été en contact direct avec l'atmosphère, ce qui a provoqué la fuite de plusieurs centaines de milliers de curies d'iode 131 et de césium. Environ 300 ouvriers et pompiers ont été fortement irradiés (1 Sv ou plus, en quelques heures) ; une quarantaine d'entre eux ont reçu des doses sub-létales ou létales et au moins 30 sont morts des suites de l'accident. A une distance de 30 km autour de la centrale, le débit de dose a été, du fait des retombées radioactives, de l'ordre de 0,2 cGy/j le premier jour, ramené à un niveau de 0,04 cGy/j le quatrième jour. Les radioéléments se sont dilués dans l'air au-dessus de la centrale puis ont été entraînés au gré des vents au-dessus de l'Europe puis du globe. A l'occasion de pluies, ils sont retombés sur le sol. La contamination de l'air et du sol a été faible au-dessus de l'Europe occidentale, et encore plus faible en France du fait de la présence d'un anticyclone ; elle a néanmoins suscité des craintes. En France, la dose entraînée par ces retombées aura été de l'ordre de 0,1 mGy. La contamination du lait n'a pas dépassé 440 Bq/l le jour où l'activité a été maximale, soit un niveau très inférieur à celui du seuil au-dessous duquel on estime qu'aucune mesure particulière n'est justifiée et dont l'OMS a rappelé qu'il avait été fixé par divers pays à 2 000 Bq/l.

3. Chaîne alimentaire de l'iode

Pour évaluer le rôle que peuvent jouer les rejets d'iodes radioactifs quelle qu'en soit l'origine, il est nécessaire d'examiner la chaîne alimentaire de l'iode. Celle-ci a été analysée dans le rapport du Comité des Nations-Unies auquel nous nous référerons donc [47].

Le radioiode peut se trouver sous forme de molécule d'iode ou de divers composés. Dans le premier cas, il est rapidement fixé par les végétaux ; dans le second, son incorporation est 100 à 1 000 fois plus lente.

Pour évaluer le transfert de l'iode le long de la chaîne alimentaire il faut, en plus de la vitesse de déposition dans les végétaux, tenir compte de

la durée effective de séjour de l'iode dans les plantes. Celle-ci est pour l'iode 131 de 7,3 jours et pour l'iode 129 de 20,2 jours. Sachant que la quantité moyenne d'herbe consommée par vache et par jour est d'environ 11 kg, et que le transfert de l'iode vers le lait est environ $1/100^e$ de la quantité ingérée par litre de lait, on peut calculer que pour une concentration constante de $3,7 \times 10^{-2}$ Bq (1 pCi) d'iode 131 par m^3 d'air, la concentration dans le lait sera de 6,5 Bq (175 pCi) par litre. Pour l'iode 129, cette valeur serait de 36 Bq (960 pCi).

Les autres voies par lesquelles l'iode peut être assimilé sont l'inhalation de l'air ou l'ingestion de légumes ou de viandes. Des calculs analogues ont été faits pour ces deux éventualités. Au total, l'équivalent de dose reçu par la thyroïde en un an pour une concentration moyenne de l'air ambiant de $3,7 \times 10^{-2}$ Bq (1 pCi) par m^3 d'air est d'autant plus élevé que la consommation de lait est plus importante et la taille de la thyroïde plus petite ; ainsi, pour un nourrisson dont la thyroïde a une masse de 2 g et se nourrissant essentiellement de lait, il serait de 0,93 cSv (930 mrem)/an et chez l'adulte il serait de 0,06 cSv (63 mrem)/an.

B. METABOLISME DE L'IODE

Le métabolisme de l'iode est étroitement lié à l'activité fonctionnelle de la thyroïde qui contient les $9/10^e$ de l'iode présent dans l'organisme [11].

1. Apport iodé

La concentration d'iode dans l'eau de boisson est très faible. Les seuls aliments riches en iode sont les produits d'origine marine (poissons, coquillages, algues, crustacés), certains légumes (épinards, cresson) et surtout le sel et le pain lorsque ceux-ci sont supplémentés en iode.

L'apport iodé dépend donc du type d'alimentation. Il est très variable d'un pays à l'autre, d'un sujet à l'autre, et chez un même individu d'un jour à l'autre. Il est d'environ 100 $\mu g/j$ en France [36], de 200 à 600 $\mu g/j$, voire 1 mg actuellement aux Etats-Unis [33], de plus de 1 g/j dans certaines régions du Japon ; il n'est que de 30 à 50 $\mu g/j$, voire moins, dans certains pays où existe une carence iodée.

2. Absorption - iode extra-thyroïdien - excrétion

L'absorption digestive de l'iodure a lieu au niveau de l'intestin grêle et du colon, par un mécanisme passif. Elle est rapide, étant pratiquement totale 3 h après la prise orale. L'absorption cutanée est négligeable, mais peut devenir importante en cas d'application cutanée de produits iodés. En cas de contamination atmosphérique par l'iode radioactif, l'inhalation représente un mécanisme important car il est difficile de contrôler l'air respiré. Une fraction de cet iode est absorbée directement au niveau des poumons, et une grande partie est retenue temporairement par les poumons puis avalée.

Le volume de distribution de l'iodure équivaut à environ 40 % du poids corporel, représentant les milieux extracellulaires, mais également certaines cellules, telles les hématies. La concentration plasmatique d'iodure est comprise entre 1 et 6 $\mu g/l$. Le pool extra-thyroïdien d'iodure est d'environ 50 μg ; il dépend du régime alimentaire.

Outre la thyroïde, plusieurs organes peuvent concentrer l'iodure : la glande mammaire, les glandes salivaires, l'estomac, l'intestin. La voie d'élimination principale de l'iodure est rénale : l'iodure est filtré puis est réabsorbé passivement. La clairance dépend du taux de filtration glomérulaire et de sa concentration plasmatique : elle est de 0,33 à 0,66 ml/s et est diminuée en cas d'insuffisance rénale. L'iodurie en France est de 40 à 100 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ [1]. L'iodure éliminé par les fèces est de l'iodure hormonal, et représente 5 à 25 $\mu\text{g}/\text{j}$.

3. Iode intra-thyroïdien

90 % de l'iodure intra-thyroïdien est sous forme organifiée dans la thyroglobuline, l'iodure libre représentant moins de 0,25 % de l'iodure total [11,18]. La concentration d'iodure dans la thyroïde est d'environ 0,5 à 1 mg/g, soit 10 000 fois celle du sang. L'examen au microscope ionique [17] a montré que la concentration d'iodure est hétérogène d'une vésicule à l'autre et à l'intérieur d'une même vésicule d'une cellule à l'autre. Le contenu thyroïdien en iode peut être mesuré *in vivo* par fluorescence X : le contenu d'une thyroïde normale est de 10 à 15 mg [2], il est beaucoup plus faible en cas de thyroïdite [15, 25] ou après irradiation cervicale externe ou par l'iodure 131 [39]. En cas de goitre euthyroïdien, le contenu total en iode est en moyenne plus élevé, les valeurs étant dispersées entre 5 et 30 mg, mais la concentration d'iodure est plus faible que normalement [35]. En cas de surcharge iodée chronique et importante, telles celles observées au cours des traitements par Amiodarone (1 comprimé contient 75 mg d'iodure essentiellement sous forme organique ; sa demi-vie dans le sang est de 5 à 100 jours et la prise d'un comprimé peut libérer 9 mg d'iodure par jour) ou après lymphographie, le contenu en iode est élevé, le plus souvent supérieur à 30 mg, que le patient soit eu ou hyperthyroïdien [16].

La fixation d'iodure par la thyroïde peut être explorée grâce à l'utilisation d'iodure radioactif. En France, la fixation est de 16 % à 2 h 30, de 25 % à 6 h et de 40 % à 24 h [46]. Cette fixation dépend de l'apport alimentaire : elle est plus faible lorsque l'apport alimentaire d'iodure est plus important, par exemple aux Etats-Unis elle est de 7,5 % à 2 h 30, 11 % à 6 h et de 20 % à 24 h [32, 43], mais elle est plus élevée en cas de carence iodée, pouvant atteindre 75 % à 24 h. Toutefois, quel que soit l'apport iodé, la fixation absolue d'iodure exprimée par microgramme d'iodure stable par heure, est relativement stable d'un pays à un autre [1]. La clairance thyroïdienne de l'iodure est de 0,25 à 0,42 ml/s chez le sujet euthyroïdien.

L'iodure est concentré au pôle basal des cellules thyroïdiennes par un système de transport actif. Le mécanisme est rapide et des autoradiographies corps entier pratiquées à -195°C ont montré que quelques secondes seulement après injection sous-cutanée, l'iodure était déjà concentré dans la thyroïde [31]. La concentration d'iodure qui provoque une demi-saturation (K_m) du mécanisme de transport est élevée, étant de $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ [51], soit environ 15 fois la concentration d'iodure qui inhibe significativement la fixation d'iodure radioactif par la thyroïde. Le système de transport est régulé par deux mécanismes : la TSH qui le stimule et un mécanisme intra-thyroïdien (l'autorégulation) qui permet son adaptation à l'apport iodé. D'autres anions monovalents comme le pertechnétate et le perchlorate peuvent entrer en compétition avec l'iodure au niveau des mécanismes de transport actif.

Dans les minutes qui suivent sa concentration, l'iodure est oxydé et incorporé dans la molécule de thyroglobuline (Tg) sur un résidu tyrosyl. La Tg est une glycoprotéine synthétisée par la cellule vésiculaire. Son poids moléculaire est de 650 000. Elle sert de support à la synthèse des hormones thyroïdiennes. L'essentiel de l'iode intra-thyroïdien est organifié et l'administration de substance telle que le perchlorate ne provoque pas de décharge significative d'iode. Ces deux mécanismes (oxydation et organification) ont lieu au niveau du pôle apical de la cellule thyroïdienne, en présence d'un enzyme, la peroxydase, et d'un système générateur d' H_2O_2 . Ceci permet la formation de moniodotyrosine (MIT) et de diiodotyrosine (DIT).

Un mécanisme de couplage de 2 iodotyrosines va ensuite permettre, à l'intérieur de la molécule de thyroglobuline, la formation des hormones thyroïdiennes, triiodotyronine (T3) et thyroxine (T4). La thyroglobuline, qui contient les hormones thyroïdiennes, est stockée dans la lumière vésiculaire jusqu'à ce qu'elle soit réabsorbée par la cellule vésiculaire.

La Tg est réabsorbée au pôle apical de la cellule vésiculaire par pinocytose. Elle est alors hydrolysée (par des enzymes lysosomiaux) dans la cellule vésiculaire, ce qui libère ses composants : la T3 et la T4 sont sécrétées au pôle basal ; les iodotyrosines qui représentent 75 % de l'iode organique sont déshalogénées et l'iodure ainsi libéré sera réutilisé par la cellule thyroïdienne pour la synthèse hormonale. Le recyclage de l'iode représente 3 à 5 fois la quantité d'iode concentrée à partir du sérum et explique que pratiquement tout l'iode qui pénètre dans la thyroïde en ressort sous forme hormonale.

La durée de séjour de l'iode dans la thyroïde est normalement de 60 à 100 jours [11]. Celle-ci est plus brève en cas d'hyperthyroïdie, de thyroïdite ou de cancer, n'étant alors que de quelques jours; elle est plus longue en cas de goitre.

4. Iode organique circulant [38]

Dans le sang, les hormones thyroïdiennes sont liées à des protéines, TBG surtout, TBPA et albumine.

La concentration plasmatique de T4 est normalement comprise entre 60 et 160 nmol/l. Environ 0,02 % de la T4 n'est pas liée aux protéines. Son taux de production est de 60 à 100 $\mu\text{g}/\text{j}$. Son volume de distribution représente 15 % du poids corporel. Sa demi-vie plasmatique est de 6 à 10 jours.

La concentration plasmatique de T3 est normalement comprise entre 1,1 et 2,9 nmol/l. La proportion de T3 non liée aux protéines est plus importante que celle de T4 (0,2 à 0,4 %). Son taux de production est 35 à 60 $\mu\text{g}/\text{j}$. Son volume de distribution représente 60 % du poids corporel. Sa demi-vie plasmatique est de 1 à 3 jours.

L'action métabolique de la T3 est 3 à 10 fois plus forte que celle de la T4. La T3 est responsable de l'essentiel de l'action des hormones thyroïdiennes.

La T4 est en partie désiodée, notamment au niveau du foie, soit en T3, hormone active, soit en T3 inverse, hormone peu active. Il s'agit d'un mécanisme enzymatique, régulable, et qui s'adapte aux conditions dans lesquelles se trouve l'organisme : la production de T3 diminue et celle de T3 inverse augmente en cas de maladie grave ou lors de certains traitements (corticoïdes, propylthiouracyl).

La T₃ et la T₄ sont désiodées dans les tissus périphériques. L'iode libéré est reconcentré par la thyroïde ou éliminé dans l'urine. La T₄ est également concentrée dans le foie et éliminée par voie biliaire, l'élimination fécale représentant toutefois moins de 25 % de l'iode hormonal produit par la thyroïde.

C. PROPHYLAXIE

Plusieurs méthodes de protection contre la contamination par l'iode radioactif ont été proposées (tableau V), faisant appel à des moyens chimiques. Plusieurs de celles-ci ne sont pas adaptées ou sont difficiles à mettre en œuvre sur une grande échelle de population [41,51].

TABLEAU V
Protection contre la contamination iodée [d'après 52]

1 - Filtration de l'air	difficile
2 - Contrôle du lait et de la nourriture	efficace et facile
3 - Evacuation des zones contaminées	difficile
4 - Elimination de l'iode par l'absorption de résine échangeuse d'ions	inefficace
5 - Diurétiques	inefficace
6 - Blocage de la thyroïde :	
. thionamides	l'iodure continue d'être concentré par la thyroïde, n'est donc pas adapté à une exposition persistante
. anions (ClO ₄ ⁻)	effets secondaires
. hormones thyroïdiennes	délai d'action de plusieurs jours
. iodure	effets secondaires

Un facteur important dans l'efficacité de ces méthodes est la rapidité de mise en œuvre. En effet, nous l'avons vu, une grande partie de l'iodure est concentrée dans la thyroïde dès les premières minutes après son administration. Toutefois, en cas d'exposition continue, ces méthodes même appliquées tardivement peuvent être utiles.

Le blocage de la thyroïde peut être effectué par 2 types d'agents chimiques : les antithyroïdiens de synthèse et les ions. Les antithyroïdiens de synthèse sont utilisés en thérapeutique, tels le Propylthiouracyl ou le Methimazole. Ces substances inhibent l'organification de l'iodure et diminuent ainsi à la fois sa fixation maximale et sa durée de vie dans la thyroïde. De plus, ils provoquent une sortie d'iode radioactif de la thyroïde non encore organifié car celui-ci est en équilibre avec l'iodure sérique. Toutefois, l'inhibition de la fixation n'est que partielle et lorsque la contamination est massive, un séjour dans la thyroïde, même bref, est à éviter. Ces agents peuvent, de plus, provoquer des effets secondaires indésirables.

Les ions agissent sur le transport de l'iode dans ou hors de la thyroïde. Lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, ils peuvent inhiber pratiquement complètement (< 1 % à 24 h) la concentration d'iode

radioactif. Plusieurs types d'agents sont théoriquement utilisables : ils agissent par compétition sur le mécanisme de concentration de l'iodure dans la thyroïde et accélèrent la sortie d'iode de la thyroïde [51,52]. Outre l'iodure, ce sont : le thiocyanate (SCN^-), le tétrafluoroborate (BF_4^-), le perchlorate (ReO_4^-), le perchlorate (ClO_4^-) et l'iodate (IO_3^-). Ces anions n'ont en fait aucun avantage sur l'iodure : 1) le thiocyanate est plus toxique ; 2) on a peu d'expérience avec le fluoroborate ; 3) le perchlorate est trop cher ; 4) le perchlorate, bien que plus efficace que l'iodure sur une base molaire, n'est pas utilisable en raison de la description d'aplasie médullaire fatale survenue lors de son utilisation ; 5) l'iodate [10] a été proposé en Grande-Bretagne en raison de sa durée de conservation plus longue ; l'iode est rapidement réduit en iodure et des doses équivalentes doivent donc être administrées ; 6) en fait l'iodure est l'agent le plus utile de ce groupe.

1. Effets de l'administration d'iodure

L'administration d'iodure est de loin le moyen le plus adapté à la protection contre la contamination par le radioiode à l'échelle d'une population. Dans ces conditions, la Food and drug administration (FDA) recommande de diminuer d'au moins 90 % la fixation d'iodure par la thyroïde, et d'administrer pour ce faire 100 mg/j d'iodure pendant 10 jours [41].

S'il est connu depuis longtemps que de grandes quantités d'iodure peuvent inhiber la fixation thyroïdienne d'iode radioactif, plusieurs points méritent d'être discutés : importance de l'inhibition en fonction de la dose d'iodure administrée, rapidité d'administration, vitesse d'action, durée d'action.

Importance de l'inhibition de la fixation. Effet d'une dose unique

L'inhibition de la fixation d'iode radioactif par la thyroïde dépend de l'importance de la dose d'iodure administrée. Cet effet a été étudié en administrant simultanément *per os* une activité traceuse d'iode radioactif et des doses variables d'iodure [4, 9, 22, 24, 27, 34, 37, 43] (tableau VI).

Chez l'enfant, 1,5 mg/m² * d'iodure diminue la fixation à 24 h de 50 % [37]. Après l'administration de 5 à 10 mg d'iodure, la fixation à 24 h est de 7,3 % et 12,5 ± 1,6 % respectivement. Après l'administration de 25 mg ou plus d'iodure (30, 50, 100, 200, 1 000 mg), la fixation à 24 h est constamment diminuée à une valeur comprise entre 0,7 et 1,5 % [4, 9, 22, 43]. La fixation est alors plus faible après 100 mg qu'après 30 ou 50 mg, mais la différence n'est pas significative lorsque la fixation basale est normale [9, 43]. De plus, ces doses inhibent l'organification de l'iode radioactif car la fixation à 24 h est plus faible que celle observée à 3 h et à 6 h [43].

L'importance de l'effet inhibiteur d'une dose donnée d'iodure dépend de l'importance de la fixation observée avant l'administration d'iodure. Ainsi, lorsque celle-ci est très élevée en raison d'une carence iodée, bien qu'une dose de 100 mg diminue la fixation de plus de 90 %, des doses de 200 mg sont plus efficaces [22] et ces données suggèrent que la dose d'iodure ne doit pas être inférieure à 100 mg, notamment en cas de carence iodée même relative.

* (par m² de surface corporelle).

La fixation de l'iode radioactif est fonction de la concentration sérique d'iode : lorsque celle-ci est $\geq 25 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, l'inhibition de la fixation est pratiquement complète [4]. La concentration d'iode sérique est normale ($6,5 \pm 0,2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) 24 h après une prise unique de 10 mg : elle est égale à $23,6 \pm 1,6$, $32,0 \pm 3,7$, et $48,6 \pm 5,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, 24 h après la prise de 30, 50 et 100 mg d'iode, respectivement [43]. Lorsque ces doses sont administrées pendant 8 à 10 jours, la concentration d'iode est identique à celle observée après une prise unique [43].

Effets de doses répétées sur la fixation

L'administration de 15, 30, 50 ou 100 mg par jour pendant 8 à 12 jours diminue la fixation d'iode 123 à 3 h et 6 h de manière similaire ($< 3 \%$) [9, 43]. La fixation à 24 h est alors inférieure à 2 % mais est significativement plus faible après 100 mg qu'après des doses de 15 à 50 mg. Il est donc possible que l'administration de 100 mg d'iode le premier jour puis de doses moindres les jours suivants soit suffisamment efficace [52], mais des études complémentaires sont nécessaires pour l'affirmer. Toutefois, l'administration de 30 mg (J1) puis de 10 mg par jour (J2 à J12) diminue la fixation à 3,2 % à J4 et à 4 % à J12. Ces valeurs assurent une protection insuffisante puisqu'elles représentent une suppression d'environ 80 % de la valeur contrôle [43].

Chez l'enfant, l'administration de doses comprises entre 0,3 et 2 mg/m²/j diminue la fixation à 24 h : l'importance de cette inhibition dépend de la dose administrée ; elle est maximale au bout de 4 à 6 semaines ($< 5 \%$) [37].

La surcharge iodée massive et chronique pendant plusieurs mois ou plusieurs années, telle celle observée après lymphographie ou après traitement par Amiodarone, diminue la fixation à 2 h 30, 6 h et 24 h à une valeur inférieure à 2 % chez les sujets euthyroïdiens. Seuls, les patients ayant une hyperthyroïdie sous-jacente (maladie de Basedow) gardent une fixation significative de l'iode 131 à 24 h [36].

Effets de l'iode sur la fonction hormonale

L'administration d'iode pendant 10 à 14 jours provoque une diminution de la concentration sanguine de T4 et de T3 et une augmentation de celle de TSH. Toutefois, ces modifications sont peu importantes et les taux hormonaux restent normaux [43].

Rapidité d'administration de l'iode

En cas de contamination accidentelle, l'efficacité de l'iode dépend de sa rapidité d'administration. En effet, la fixation de l'iode radioactif par la thyroïde est, en France, de $16 \pm 8 \%$ à 2 h 30 chez les sujets euthyroïdiens. Elle dépend de l'apport alimentaire d'iode, étant plus élevée en cas de carence iodée et plus faible en cas de surcharge. De plus, une fois concentré par la thyroïde, l'iode est rapidement organifié et ne peut donc pas être chassé efficacement de la thyroïde sous l'effet d'une forte dose d'iode [9, 43].

Lorsque l'iode est administré *per os* en même temps que l'iode radioactif, l'inhibition de la fixation est rapide et survient en 30 min [4, 10] ou moins lorsque l'iode est administré par voie intraveineuse, comme l'a montré l'enregistrement continu de la fixation d'iode par la thyroïde en présence d'une surcharge iodée [Institut Gustave-Roussy, à paraître]. L'ef-

ficacité de la prise d'iodure diminue ensuite rapidement en fonction du délai qui sépare la contamination de sa prise (tableau VI) : l'administration orale de 100 mg d'iodure, 1 h après l'administration préalable d'iode ¹³¹I *per os*, diminue la fixation à 24 h de 90 %, 2 h après de 84 % et 3 h après de 60 % [4]. Ainsi, l'efficacité de l'administration d'iodure diminue rapidement avec le temps mais, même si elle est moins efficace que si elle est immédiate, elle est utile.

TABLEAU VI

Fixation à la 24^e heure d'iode radioactif. Effets d'une dose unique d'iodure (J_1) administrée *per os* en même temps que l'iode radioactif ou de manière retardée (1 h, 2 h, 3 h, 4 h) et effet de l'administration répétée d'iodure pendant 12 jours (J_{12}).

Fixation à 24 h (%)		J_1				J_{12}
Dose d'iodure	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	
5 mg	7,3					*4,0 ± 0,3
10 mg	12,5 ± 1,6					
25 mg	1,4 ± 1,3					
30 mg	1,5 ± 0,4					1,6 ± 0,2
50 mg	1,5 ± 0,1					1,2 ± 0,2
100 mg	0,7 ± 0,06	3,0 ± 0,1	4,0 ± 2,4	6,8		0,6 ± 0,4
200 mg	0,3 ± 0,3	3,1	3,5	7,0	8,3	
1 000 mg	0,2	1,1	7,2	6,0		

La fixation à la 24^e heure des sujets contrôles était de 13 à 41 %.

* 30 mg à J_1 puis 10 mg les jours suivants [d'après 4 et 43].

Pour ces raisons, des stocks d'iodure doivent être rapidement disponibles près des réacteurs nucléaires et des moyens permettant d'assurer une distribution rapide doivent être prévus avant la survenue d'un éventuel accident.

Durée d'action

La demi-vie sérique de l'augmentation de l'iodure après une dose unique d'iode stable est de 6 h [52] mais le blocage de la fixation d'iode radioactif a une durée plus longue : 48 h après une prise unique de 200 ou 1 000 mg, la fixation par la thyroïde est bloquée alors qu'elle ne l'est que partiellement après une dose unique de 25, 50 ou 100 mg. A la 72^e heure, la fixation n'est plus bloquée, quelle que soit la dose d'iodure administrée (25 à 1 000 mg) [4, 22].

Après l'administration d'iodure pendant 7 à 12 jours, l'inhibition de la fixation est levée à un rythme aussi rapide qu'après une seule dose d'iodure [9, 43]. De même, chez l'enfant, après l'administration de doses modérées d'iodure (0,3 à 2 mg/m²/j), la fixation à 24 h se normalise dès son arrêt ; un phénomène de rebond a même été observé [37].

2. Mécanisme d'action de l'excès d'iodure

L'iodure ou un composé qui peut être transformé en iodure agit sur la thyroïde par cinq mécanismes :

- . comme substrat,
- . en saturant le mécanisme de transport de l'iode par la thyroïde,
- . en inhibant l'organification de l'iodure — mécanisme qui est, en général, de courte durée chez les sujets normaux,
- . en provoquant la formation d'un composé organique iodé qui inhibe la fixation d'iode 131 ,
- . en inhibant la sécrétion d'iode organifié par la thyroïde.

Dilution isotopique

L'iodure diminue l'activité spécifique de l'iode radioactif sanguin. Ainsi, une surcharge iodée responsable d'un taux sanguin d'iodure de $25 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($\sim 2 \mu\text{M}$), taux qui inhibe la concentration thyroïdienne d'iode radioactif, diminue l'activité spécifique circulante d'un facteur 100.

Autorégulation de la thyroïde [23, 51]

En plus de son effet de dilution, l'iodure en excès diminue la fixation absolue d'iode et son organification.

L'étude chez le rat normal des effets de l'administration de doses croissantes d'iodure (de 10 à $500 \mu\text{g}/\text{rat}$) a montré d'abord une augmentation de l'organification de l'iode malgré une diminution de la fixation absolue d'iode, puis au-dessus d'une dose de $100 \mu\text{g}/\text{rat}$ une inhibition de l'organification (effet Wolff-Chaikoff), avec accumulation d'iode non organifié dans la thyroïde. L'inhibition de l'organification peut être mise en évidence chez l'homme, les glandes hyperplasiques étant plus sensibles à cette action de l'iodure que la thyroïde normale. Le mécanisme d'action de l'iodure n'est pas élucidé et pourrait être soit une compétition de l'iodure avec la tyrosine sur la peroxydase thyroïdienne, soit l'inhibition de l'adényl cyclase thyroïdienne, soit l'inhibition du système générateur d' H_2O_2 .

Cet effet Wolff-Chaikoff ne peut toutefois pas expliquer l'inhibition de la fixation d'iode car : 1) celle-ci survient pour des taux sériques d'iodure qui provoquent une augmentation de l'organification ; 2) l'effet inhibiteur de l'iodure sur l'organification est de courte durée : un mécanisme d'échappement survient rapidement, en quelques jours chez le rat ; chez l'homme, ce processus est difficile à étudier mais l'hypothyroïdie par surcharge iodée est très rare. Au contraire, l'inhibition de la fixation d'iode persiste aussi longtemps qu'elle a pu être étudiée.

La saturation du système de transport ne peut expliquer l'inhibition de la fixation par des doses d'iode puisque sa demi-saturation (K_m) est de $30 \mu\text{M}$, soit 15 fois la concentration qui inhibe la fixation. D'autres mécanismes ont été proposés, notamment la formation d'un métabolite iodé, dont la nature exacte reste inconnue, mais dont l'existence est suggérée par plusieurs expériences : la possibilité de concentrer l'iode dépend du contenu en iode de la thyroïde ; le traitement par le propylthiouracil augmente la fixation mais moins que ne le voudrait l'inhibition de l'organification ; des faibles doses d'iode, insuffisantes par elles-mêmes pour diminuer la fixation, peuvent la diminuer secondairement à condition que l'organification ne soit pas inhibée.

Cet inhibiteur agirait au niveau de la protéine G de l'unité catalytique de l'adenyl cyclase.

La thyroïde fœtale [13] développe ses caractéristiques histologiques vers la 10-12^e semaine de gestation : elle est alors capable de synthétiser le colloïde, de fixer l'iode et de synthétiser les iodothyronines. La maturation du système hypothalamo-hypophysaire est plus tardive et la sécrétion de TSH commence à augmenter vers la 18-20^e semaine, ce qui provoque alors une augmentation de la synthèse et de la sécrétion hormonale. Le mécanisme d'autorégulation n'apparaît que vers la 36-40^e semaine de gestation et jusqu'à cette date une surcharge iodée peut inhiber la synthèse hormonale.

Effet de l'iodure sur la sécrétion [6, 26, 43, 49]

L'administration d'iodure provoque une diminution rapide de la sécrétion iodée et du taux sanguin de T_4 et de T_3 .

Chez le sujet normal, cette diminution est peu importante et elle est masquée rapidement par l'hypersecretion réactionnelle de TSH [49]. Cet effet est plus net en cas d'hyperthyroïdie, le mécanisme d'action dépend du stock d'iode intra-thyroïdien et se situe probablement au niveau de la protéolyse de la Tg ou de la sécrétion hormonale.

Ce mécanisme d'action a relativement peu d'influence sur la fixation d'iode radioactif par la thyroïde. Toutefois, elle peut augmenter l'irradiation par l'iode radioactif déjà accumulé dans la thyroïde et, à l'inverse, peut diminuer cette irradiation en facilitant, par dilution, la sécrétion de produit iodé radioactif.

En effet, en cas de surcharge iodée chronique importante, il existe à la fois une augmentation de la fixation absolue d'iodure et de son organisation. Le contenu en iode est alors augmenté [16], mais paraît stable dans le temps même si la surcharge iodée est continuée. La production d'hormones thyroïdiennes reste, toutefois, normale. Ceci suggère l'existence, dans ces conditions, d'une sortie d'iode de la thyroïde sous forme non hormonale et pourrait être dû à une diminution de l'efficacité de la réutilisation pour la synthèse hormonale de l'iode libéré par la désiodation des iodo-tyrosines [23].

3. Incidents et accidents liés à l'administration d'iodure (tableau VII)

Les effets secondaires de la surcharge iodée paraissent exceptionnels [41]. Aux Etats-Unis, parmi les 6 fabricants de solution de KI, sous la forme de doses unitaires de 300 mg vendues en pharmacie, essentiellement pour des maladies broncho-pulmonaires, l'un produit environ $43,2 \times 10^6$ doses et l'autre $4,9 \times 10^6$ doses par an, soit un total pour ces deux fabricants de 48×10^6 doses par an. Aucune complication liée à ce traitement ne leur a été rapportée.

La FDA a enregistré, entre 1968 et 1975, 168 accidents imputés à la prise d'iode ou d'iodure mais non vérifiés, soit 24 accidents par an. De plus, 86 de ces patients prenaient d'autres médicaments.

Le rapport entre ces deux données indique une incidence de $24/48 \times 10^6$ soit 5×10^{-7} réactions par an. Même si tous les effets secondaires de la

TABLEAU VII
Effets secondaires de l'excès d'iodure [d'après 14, 50, 51 et 52]

I. Thyroïdiens	Pathologie antérieure	Incidence	Délai d'apparition
Hyperthyroïdie	. carence iodée	0,01-0,04 %	6 mois-10 ans
	. goitre sporadique	rare (voir texte)	
	. hyperthyroïde sous-jacente	fréquente	quelques semaines
	- Basedow euthyroïdien		
	- nodule chaud		
Hypothyroïdie et/ou goitre	. thyroïde apparemment normale	0,5 à 10 % des hyperthyroïdiens	4 j - 10 ans
	. nouveau-né	fréquente (à rechercher systématiquement)	
	. Hashimoto	100 %	quelques semaines
	. Basedow traité par		
	- iode 131	100 %	" "
	- chirurgie	40 %	" "
	. lobectomie	fréquente	" "
	. goitrigène (lithium)	fréquente	" "
	. thyroïde apparemment normale	rare	plusieurs mois
		rare (1 à 10×10^{-7} doses)	
II. Extra-thyroïdiens			
- Parotidite			
- Iodisme			
- Allergie			

prise d'iode n'ont pas été rapportés, et compte tenu de la sous-estimation des doses de 300 mg de KI vendues aux Etats-Unis, le risque de survenue d'accidents secondaires à l'administration quotidienne de 300 mg de KI peut être estimé à 1×10^{-7} à 10×10^{-7} . Ces calculs montrent que l'administration de seulement un tiers de cette dose pendant une période de temps relativement brève, même à une fraction importante de la population, ne risque pas de provoquer de toxicité importante.

Il est à noter, par ailleurs, que les complications thyroïdiennes liées à la surcharge iodée, décrites dans la littérature, ne sont le plus souvent qu'anecdotiques car leur incidence vraie est rarement mentionnée. De plus, elles surviennent le plus souvent, soit après plusieurs mois de traitement chez des patients prenant de fortes quantités d'iodure, soit chez des sujets porteurs de pathologie thyroïdienne antérieure. Ainsi, la haute fréquence des anomalies thyroïdiennes (15 et 24 % selon l'apport iodé antérieur [30]) lors du traitement par Amiodarone a-t-elle été observée après 16 à 28 mois d'un traitement qui apporte des quantités massives d'iode.

Hyperthyroïdie

Lors de la prophylaxie de goitre endémique par carence iodée, l'incidence d'hyperthyroïdie induite par l'iode est comprise entre 0,01 à 0,04 %

[14]. Cette augmentation de l'incidence d'hyperthyroïdie débute 6 mois après l'instauration de la supplémentation en iode, atteint un maximum au bout de 1 à 3 ans, puis se normalise entre 3 et 10 ans. Il semble donc que le goitre endémique prédispose à la survenue d'une hyperthyroïdie lors de la correction de la carence iodée, bien que plusieurs études n'aient pas montré d'augmentation de son incidence [14].

La prévalence du goitre sporadique aux Etats-Unis est de 3,1 %, or 11 cas seulement d'hyperthyroïdie induite par l'iode y ont été décrits avant 1983 [14]. Ceci souligne que son incidence est très faible. Toutefois, tant que le sous-groupe de patients porteurs de goitre sporadique susceptibles de développer une hyperthyroïdie par surcharge iodée n'aura pas été défini, ces patients doivent être surveillés attentivement toutes les 4 semaines si la contamination radioactive et l'administration d'iodure se prolongent quelques semaines ou mois.

La surcharge iodée peut provoquer l'exacerbation d'une hyperthyroïdie jusque là latente, notamment chez les sujets porteurs de nodule thyroïdien chaud. Chez ces sujets, l'effet de surcharge iodée dépend de la dose d'iodure administrée [26] : les faibles doses d'iodure peuvent aggraver une hyperthyroïdie mais de plus fortes doses diminuent les taux d'hormones thyroïdiennes.

La survenue d'hyperthyroïdie [48] chez des sujets n'ayant pas de pathologie thyroïdienne antérieure connue représente de 0,5 à 10 % des cas d'hyperthyroïdie observés en milieu hospitalier [28, 29]. Elle survient, en général, dans les régions de carence iodée relative, après des durées de surcharge iodée très variables (4 jours à 10 ans) [14, 36].

Goitre et/ou hypothyroïdie

La surcharge iodée maternelle pendant la grossesse peut induire chez le nouveau-né une hypothyroïdie et/ou un goitre avec éventuellement détresse respiratoire [28, 44, 51]. L'existence de ces anomalies en cas de surcharge iodée maternelle est plus fréquente chez le prématuré. La thyroïde fœtale est sensible à l'effet inhibiteur de l'iode, mais elle est également sensible à l'irradiation par l'iode radioactif. La protection des femmes enceintes est indiquée en cas d'exposition accidentelle et ces anomalies thyroïdiennes doivent être recherchées chez le nouveau-né et traitées si elles existent.

L'iodure provoque l'apparition d'un goitre et/ou d'une hypothyroïdie chez des sujets porteurs de pathologie thyroïdienne antérieure : constamment en cas de maladie d'Hashimoto [8] ou de maladie de Basedow traitée antérieurement par l'iode 131, chez 40 % des maladies de Basedow traitées par chirurgie [7], avec une fréquence non déterminée chez les patients ayant subi une lobectomie [50]. Ces troubles surviennent alors rapidement, en quelques semaines et doivent donc être prévenus par la prescription d'un traitement par thyroxine ; ils sont rapidement et totalement réversibles à l'arrêt de l'administration d'iodure.

De telles anomalies peuvent également survenir chez des patients prenant d'autres goitrigènes, tel le lithium [42].

L'apparition d'un goitre et/ou d'une hypothyroïdie a également été observée avec une fréquence faible mais non déterminée chez des individus

indemnes de toute pathologie thyroïdienne antérieure, mais le plus souvent après plusieurs mois de traitement par des doses massives.

Parotidite

Il s'agit d'une complication rare qui ressemble à la parotidite ourlienne [51].

Iodisme cutané

Il s'agit d'une complication rare qui s'observe après la prise prolongée de grandes quantités d'iode. Elle réalise une éruption pustuleuse acnéiforme.

Manifestations systémiques

Il s'agit d'une complication peut-être encore plus rare qui associe fièvre, rashes cutanés, arthralgies ou arthrite, troubles des cheveux et des ongles. L'apparition de tels signes constitue l'indication d'arrêter le traitement iodé prophylactique, ce qui oblige à l'évacuation du sujet hors des zones contaminées.

Prévention et traitement de ces accidents

Les effets secondaires thyroïdiens surviennent le plus souvent chez des sujets à risques qui doivent donc en être prévenus, puis surveillés régulièrement si l'administration d'iode se prolonge, et traités en conséquence.

Les effets secondaires extra-thyroïdiens sont spontanément résolutifs en quelques jours après l'arrêt de la surcharge iodée.

D. RECOMMANDATIONS - PROPHYLAXIE [20, 21]

Jusqu'en 1977, la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) recommandait des doses maximales admissibles (DMA) pour l'organisme et pour les différents organes. La DMA pour l'organisme était de 5 rem/an (5 cSv/an) et pour la thyroïde de 30 rem/an (30 cSv/an) pour les travailleurs professionnellement exposés. Les DMA pour le public étaient 10 fois moins élevées.

En 1977, les recommandations de la CIPR évoluent et deux autres notions sont proposées :

- la limite d'équivalent de dose efficace qui est la somme pondérée des équivalents de doses reçues par chaque organe. Celle-ci est de 5 cSv/an (5 rem/an) pour les travailleurs professionnellement exposés ;
- la limite d'équivalent de dose pour un organe considéré lorsque l'irradiation de cet organe peut conduire à une limitation plus sévère que celle relative à l'ensemble de l'organisme. Par exemple, pour la thyroïde, le coefficient de pondération est de 0,03 et la limite d'équivalent de dose est de 50 cSv/an (50 rem/an) pour les travailleurs professionnellement exposés.

De plus, pour les contaminations radioactives, à la place de la notion de dose maximale admissible, est définie la notion de limite d'équivalent de dose engagée qui est la somme de toute la dose délivrée par la contamination, quelle que soit la durée d'irradiation. Elle tient compte de la disparition du radionucléide de l'organisme, qui est fonction de son métabolisme et de sa décroissance physique.

Ces notions relatives aux limites d'équivalents de dose permettent de définir la limite annuelle d'incorporation (LAI) qui est l'activité délivrant soit à l'organisme, soit à un organe donné, la limite d'équivalent de dose annuelle.

A partir de ces deux notions (limite d'équivalent de dose et LAI), peuvent être définis les niveaux de radioactivité au-delà desquels les mesures de protection doivent être prises. Pour l'iode 131, la LAI est donnée par la publication CIPR 30 [21] : elle est de 2×10^6 Bq/an par inhalation et de 10^6 Bq/an par ingestion pour les travailleurs professionnellement exposés, ce qui délivre à la thyroïde (en supposant une fixation de 30 % à 24 h) 50 cSv (50 rem). Pour le public, la LAI est 10 fois moindre, soit 10^5 Bq/an par ingestion et 2×10^5 Bq/an par inhalation. Si, par exemple, un individu inhale 7 200 m³ d'air par an, la concentration radioactive de l'air respiré pendant 1 an en exposition continue ne doit pas dépasser 27,8 Bq/m³ d'air pour le public (limite dérivée de concentration), ce qui délivre 5 cSv/an (5 rem) à la thyroïde. La fonction de pondération étant de 0,03 pour la thyroïde, l'équivalent de dose efficace engagé pour l'organisme serait alors de 0,15 cSv/an (0,15 rem/an).

Ces calculs supposent une exposition pendant un an et se rapportent aux normes d'expositions limites annuelles en régime continu. Si une contamination accidentelle survient et que les limites dérivées de concentration dans l'air, par exemple, soient dépassées, pendant un intervalle de temps bref, il faudrait alors considérer que l'important serait l'équivalent de dose engagée correspondant, qui peut rester très faible et ne pas poser de problème si pendant le reste de l'année les concentrations radioactives restent inférieures aux limites dérivées de concentration dans l'air.

Ainsi, ces limites de concentration permettent au public de rester dans les normes de la CIPR en exposition continue. En cas de contamination accidentelle, les limites d'alerte doivent tenir compte de deux paramètres :

- le niveau de contamination ;
- la durée prévue de cette contamination, ce qui peut faire, dans certains cas, reculer la limite d'action à des concentrations nettement supérieures.

Les Communautés européennes ne fixent pas de limite dérivée de concentration pour l'eau, considérant préférable de noter l'ensemble des contaminants ingérés, certains aliments pouvant être beaucoup plus radioactifs que l'eau.

Pour l'iode 129, la LAI est de 3×10^4 Bq/an par inhalation et de 2×10^4 Bq/an par ingestion.

Problèmes pratiques

Présentation [41]

L'iodure de potassium (KI) est l'agent le plus pratique et le plus efficace pour bloquer la thyroïde. L'utilisation de comprimés permet son stockage sous forme stable et peu onéreuse, dans des conteneurs scellés afin d'éviter la moisissure. L'utilisation d'une solution liquide est peu précise, notamment en raison du diamètre variable des compte-gouttes et donc de la taille des gouttes. Chez les enfants, ces comprimés peuvent être dissous dans le lait ou le jus d'orange.

Pour des raisons de précision de dose administrée, de facilité et de régularité de la prise, l'administration d'une dose unique par jour paraît la mieux adaptée. Des doses de 130 mg de KI, soit 100 mg d'iodure, permettent une inhibition adéquate de la fixation d'iode radioactif. Chez l'enfant de moins de 1 an, un demi-comprimé, soit 50 mg d'iodure, est administré, bien que des doses de 100 mg paraissent sans danger.

Cette dose doit être administrée tous les jours pendant 10 à 15 jours (soit une dose totale d'iodure administrée de 1 à 1,5 g). Les effets secondaires d'un tel traitement sont suffisamment rares pour qu'en cas d'accident, ces doses soient administrées tant qu'il n'est pas prouvé de manière convaincante que des doses moindres soient aussi efficaces.

Des doses d'iodure de 100 mg/j administrées pendant 10 à 15 jours paraissent pratiquement sans danger, même chez l'enfant. Toutefois, la possibilité de survenue d'accidents liés à la prise d'iodure fait que l'iodure ne doit être administré que lorsque les risques de la contamination radioactive sont réels. Il doit alors être administré même aux femmes enceintes et celles-ci doivent en avvertir leur obstétricien en raison de la survenue possible d'un goitre et/ou d'une hypothyroïdie chez le nouveau-né.

L'iode radioactif étant concentré dans le lait, les mères doivent être prévenues de ne pas allaiter. L'ingestion de lait provenant de zones contaminées doit être interdite.

Des stocks de comprimés contenant 130 mg de KI doivent être disponibles et réservés à une utilisation d'urgence en cas d'accident nucléaire. Ces stocks doivent être inspectés régulièrement afin de vérifier l'absence de dégradation. Une organisation efficace pour leur distribution rapide doit être prévue. L'iodure étant un produit peu cher, la multiplication des centres de stockage est souhaitable.

Efficacité de l'iodure après contamination accidentelle

En cas de contamination accidentelle par l'iode radioactif, il est souhaitable de surveiller un échantillon de la population exposée afin de déterminer l'importance de la contamination individuelle et l'efficacité des mesures prophylactiques mises en œuvre.

Cette surveillance consiste à mesurer l'activité fixée par la thyroïde, à déterminer l'efficacité du blocage, à apprécier les effets secondaires de l'iodure et ensuite à dépister les effets à long terme de l'irradiation.

Mesure de la contamination

Les mesures de la contamination chez les personnes exposées doivent être effectuées *in vivo*, chaque semaine jusqu'à ce que la contamination radioactive soit négligeable. Ceci peut se faire soit dans des centres situés à proximité des zones contaminées, soit en utilisant des appareils de comptage portatifs. De même, la radioactivité urinaire peut être mesurée soit sur les urines de 24 h, soit sur un échantillon, elle est alors rapportée au gramme de créatinine.

Ces mesures permettent d'apprécier la dose d'irradiation reçue par la thyroïde et, indirectement, celle reçue par le corps entier, et aussi d'indiquer si l'iode radioactif a contaminé en une seule fois en une brève période de

temps ou progressivement en un temps plus long. De plus, cette surveillance renseigne sur l'efficacité des mesures prophylactiques.

Efficacité des mesures prophylactiques

Afin de vérifier l'adhésion des sujets aux mesures prophylactiques, des dosages de l'iodure sanguin ou urinaire doivent être effectués. Le blocage de la thyroïde est efficace lorsque la concentration d'iodure est supérieure à 10 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ou lorsque l'iodurie est supérieure à 50 $\text{mg}/24\text{ h}$ ou 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine. Si la population contaminée est peu nombreuse, ces mesures sont effectuées sur la population entière, sinon sur un échantillon. Elles doivent être effectuées chaque semaine pendant toute la durée de la prise de l'iodure.

Effets secondaires

En utilisant les doses préconisées pendant peu de temps, les effets secondaires sont rares. Toutefois, les sujets à risque, c'est-à-dire ayant un dysfonctionnement thyroïdien antérieur, doivent être examinés médicalement.

Prise en charge des effets précoces et des effets retardés de l'irradiation

Les personnes contaminées doivent être surveillées à vie, étant donné la possibilité d'apparition d'anomalies thyroïdiennes de nombreuses années après l'irradiation [45].

Il n'y a pas d'argument pour surveiller la fonction thyroïdienne lorsque l'équivalent de dose reçu par la thyroïde est estimé inférieur à 1 Sv. La fonction thyroïdienne doit être surveillée si la dose d'irradiation a été supérieure à 1 Sv et comprendre l'examen clinique de la thyroïde et un dosage de T_4 et de TSH, 2 à 3 mois après l'accident puis tous les 6 mois à 1 an.

Lorsque la dose reçue par la thyroïde est beaucoup plus importante, il faut empêcher une hyperstimulation chronique par la TSH ; ceci peut être fait en mesurant, à intervalles réguliers, les taux sanguins de T_4 et de TSH : lorsque le taux de T_4 s'abaisse et que le taux de TSH augmente, un traitement par thyroxine est prescrit pour inhiber la sécrétion de TSH et mettre la thyroïde au repos. Si un nodule thyroïdien apparaît, une scintigraphie est effectuée et, si celui-ci est froid, son exérèse chirurgicale est recommandée ; un traitement par thyroxine est ensuite prescrit, même si le nodule enlevé était bénin. L'utilisation du dosage de thyroglobuline [40] pourrait faciliter cette surveillance, car son taux augmente en cas d'apparition d'un nodule, mais cette augmentation s'observe aussi bien en cas de nodule bénin qu'en cas de cancer.

REMERCIEMENTS

Nous remercions M. Jean CHAVALAUDRA qui a participé à la rédaction des données concernant la prophylaxie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AKERMAN M., DI PAOLA R., TUBIANA M. Estimation of the absolute thyroid uptake of stable ^{127}I using a simplified method and comparison of the results with two classic methods. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1967, 27, 1309-1320.

- [2] AUBERT B., FRAGU P., DI PAOLA M., ROUGIER P., TUBIANA M. Application of X-ray fluorescence to the study of iodine distribution and content in the thyroid. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1981, 6, 407-410.
- [3] BALLAD R.V., TAN S.H., JOHNSON J.E., HOLMAN D.W., HENNECKE E.W., MANUEL O.K. Iodine 129 in man, cows and deers. *Health Phys.*, 1978, 34, 691-696.
- [4] BLUM M., EISENBUD M. Reduction of thyroid irradiation from ^{131}I by potassium iodide. *JAMA*, 1967, 200, 112-116.
- [5] BOOK S.A. Iodine 129 : limits to radiologic dose. *Health Phys.*, 1977, 32, 321-324.
- [6] BRAVERMAN L.E., INGBAR S.H. Changes in thyroid function during adaptation to large doses of iodide. *J. Clin. Invest.*, 1963, 42, 1216-1231.
- [7] BRAVERMAN L.E., WOEBER K.A., INGBAR S.H. Induction of myxedema by iodide in patients euthyroid after radioiodine or surgical treatment of diffuse toxic goiter. *New Engl. J. Med.*, 1969, 281, 816-821.
- [8] BRAVERMAN L.E., INGBAR S.H., VAGENAKIS A.G., ADAMS L., MALOOF F. Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1971, 32, 515-521.
- [9] BRAVERMAN L.E., STERNTHAL E. Iodides and the thyroid : their use in preventing thyroid radioiodine uptake. In : *Advances in thyroid neoplasia*, (ANDREOLI M., MONACO F., ROBBINS J., Eds.). Rome : Field Educational Italia, 1981, 163-176.
- [10] CRONQUIST A., POCHIN E.E., THOMPSON B.D. The speed of suppression by iodate of thyroid iodine uptake. *Health Phys.* 1971, 21, 393-394.
- [11] DE VISSCHER M. The thyroid gland. New York : Raven Press, 1980.
- [12] FEINBERG W.D., HOFFMAN D.L., OWEN C.A. The effects of varying amounts of stable iodide on the function of the human thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1959, 19, 567-582.
- [13] FISHER D.A., KLEIN A.H. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *New Engl. J. Med.*, 1981, 304, 702-712.
- [14] FRADKIN J.E., WOLFF J. Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine*, 1983, 62, 1-20.
- [15] FRAGU P., ROUGIER P., SCHLUMBERGER M., TUBIANA M. Evolution of thyroid ^{127}I stores measured by X-ray fluorescence in subacute thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 54, 162-166.
- [16] FRAGU P., SCHLUMBERGER M., AUBERT B., TUBIANA M. Thyroid iodine content measurement helps for the diagnosis of hyperthyroidism with undetectable radioiodine uptake. In : *X-Ray fluorescent scanning of the thyroid* (Jonckheer M.H., Deconinck F., Eds.) Boston : M. Nijhoff, 1983, 145-162.
- [17] FRAGU P., LARRAS-REGARD E. Ionic microscope enables the visualization of stable iodine within the follicle of human thyroid gland (abstract 136), 9. International thyroid congress, Sao Paulo (Brésil), 1-6 Sept. 1985.
- [18] HALMI N., PITT-RIVERS R. The iodine pools of the thyroid rat. *Endocrinology*, 1962, 70, 660-668.
- [19] HOLLAND J.Z. Physical origin and dispersion of radioiodine. *Health Phys.*, 1963, 9, 1095-1103.
- [20] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP). Recommendations (ICRP Publication 26). New York : Pergamon press, 1977.
- [21] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP). Limits for intakes of radionuclides by workers. (ICRP Publication 30, Part 1). New York : Pergamon press, 1979.
- [22] IL'IN L.A., ARKHANGEL'SKAYA G.V., KONSTANTINOV Y.O., LIKHTAREV I.A. Radioactive iodine in the problem of radiation safety. Moscow : Atomizdat, 1972, 208-229. USAEC Translation AEC-TR-7536.
- [23] INGBAR S.H. Autoregulation of the thyroid. Response to iodide excess and depletion. *Mayo Clin. Proc.*, 1972, 47, 814-823.
- [24] JOHNSON A.E. The rate of return of radioiodine uptake by the normal thyroid after suppression by pharmacological doses of stable iodide. *Health Phys.*, 1963, 9, 537-538.

- [25] JONCKHEER M.H., VANHAELST L., DE CONINCK F., MICHOTTE Y. Atrophic autoimmune thyroiditis : relationship between the clinical state and intrathyroidal iodine as measured *in vivo* in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1981, 53, 476-479.
- [26] JUBIZ W., CARLILE S., LAGERQUIST L.D. Serum thyrotropin and thyroid hormone levels in humans receiving chronic potassium iodide. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1977, 44, 379-382.
- [27] KOUTRAS D.A., LIVADAS D. The minimum dose of potassium iodide which inhibits the thyroidal radioiodine uptake. Nucl. Med., 1966, 5, 256-261.
- [28] LEGER A.F., LAURENT M.F., SAVOIE J.C. Surcharge iodée et pathologie thyroïdienne iatrogène. Ann. Endocrinol. (Paris), 1981, 42, 446-453.
- [29] LEGER A.F., MASSIN J.P., LAURENT M.F., VINCENS M., AURIOL M., HELAL O.B., CHOMETTE G., SAVOIE J.C. Iodine-induced thyrotoxicosis : analysis of eighty five consecutive cases. Eur. J. Clin. Invest., 1984, 14, 449-455.
- [30] MARTINO E., SAFFRAN M., AGHINI-LOMBARDI F., RAJATANAVIN R., LENZIARDI M., FAY M., PACCHIAROTTI A., ARONIN N., MACCHIA E., HAFFAJEE C., ODOGUARDI L., LOVE J., BIGALLI A., BASCHIERI L., PINCHERA A., BRAVERMAN L. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic Amiodarone therapy. Ann. Intern. Med., 1984, 101, 28-34.
- [31] PELLERIN P., SIROUX M.R. Etude du métabolisme de l'¹³¹I chez le rat nouveau-né par autoradiographie atomique à -195°C. C.R. Acad. Sciences, 1959, 249, 2125-2127.
- [32] PITTMAN J.A., DAILEY G.E., BESCHI R.J. Changing normal values for thyroidal radioiodine uptake. New Engl. J. Med., 1969, 280, 1431-1434.
- [33] PARK Y.K., HARLAND B.F., VANDERVEEN J.E., SHANK F.R., PROSKY L. Estimation of dietary iodine intake of Americans in recent years. J. Am. Dietetic Assoc., 1981, 79, 17-24.
- [34] POCHIN E.E., BARNABY C.F. The effect of pharmacological doses of non-radioactive iodide on the course of radioiodine uptake by the thyroid. Health Phys., 1962, 7, 125-126.
- [35] ROUGIER P., FRAGU P., AUBERT B., PARMENTIER C., TUBIANA M. Mesure du contenu en iode intrathyroïdien par fluorescence X. Intérêt et applications. Path. Biol., 1981, 29, 31-37.
- [36] SAVOIE J.C., MASSIN J.P., THOMOPOULOS P., LEGER F. Iodine-induced thyrotoxicosis in apparently normal thyroid glands. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1975, 41, 685-691.
- [37] SAXENA K.M., CHAPMAN E.M., PRYLES C.V. Minimal dosage of iodide required to suppress uptake of iodine 131 by normal thyroid. Science, 1962, 138, 430-431.
- [38] SCHIMMEL M., UTIGER R.D. Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones : review of recent findings and their clinical implications. Ann. Int. Med., 1977, 87, 760-768.
- [39] SCHLUMBERGER M., FRAGU P., HILL C., PARMENTIER C., TUBIANA M. Short term and long term effects of radioiodine treatment on the iodine content of the thyroid gland. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1984, 59, 893-898.
- [40] SCHNEIDER A.B., FAVUS M.J., STACHURA M.E., ARNOLD J.E., RYO U.Y., PINSKY S., COLMAN M., ARNOLD M.J., FROHMAN L.A. Plasma thyroglobulin in detecting thyroid carcinoma after childhood head and neck irradiation. Ann. Int. Med., 1977, 86, 29-34.
- [41] SAENGER E.L., EISENBUD M., GOLDSMITH R.E., INGRAHAM M.S., STANBURY J.B., WOLFF J. Protection of the thyroid in the event of release of radioiodine. (NCRP Report n° 55), Washington DC : NCRP, 1977.
- [42] SHOPSIN B., SHENKMAN L., BLUM M., HOLLANDER C.S. Iodine and lithium induced hypothyroidism : documentation of synergism. Am. J. Med., 1973, 55, 695-699.
- [43] STERNTHAL E., LIPWORTH L., STANLEY B., ABREAU C., FANG S.L., BRAVERMAN L.E. Suppression of thyroid radioiodine uptake by various doses of stable iodide. New Engl. J. Med., 1980, 303, 1083-1088.

- [44] THEODOROPOULOS T., BRAVERMAN L.E., VAGENAKIS A.G. Iodide-induced hypothyroidism : a potential hazard during perinatal life. *Science*, 1979, 205, 502-503.
- [45] TUBIANA M. Métabolisme et radiotoxicité de l'iode radioactif. In : *Toxiques nucléaires* (P. Galle, Ed.), Paris : Masson, 1982, 53-77.
- [46] TUBIANA M., FRAGU P., DE TOVAR G., BAZIN J.P. The radioactive iodine uptake and the absolute iodine uptake in euthyroid subjects with and without sporadic goiter. *Rev. Europ. Etudes Clin. Biol.*, 1971, 16, 250-255.
- [47] UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). Sources and effects of atomic radiation. New York : United Nations, 1977.
- [48] VAGENAKIS A.G., WANG C., BURGER A., MALOOF F., BRAVERMAN L.E., INGBARS H., Iodide-induced thyrotoxicosis in Boston. *New Engl. J. Med.*, 1972, 287, 523-527.
- [49] VAGENAKIS A.D., DOWNS P., BRAVERMAN L.E., BURGER A., INGBAR S.H. Control of thyroid hormone secretion in normal subjects receiving iodides. *J. Clin. Invest.*, 1973, 52, 528-532.
- [50] VAGENAKIS A.G., BRAVERMAN L.E. Adverse effects of iodides on thyroid function. *Med. Clin. North Am.*, 1975, 59, 1075-1088.
- [51] WOLFF J. Iodine goiter and pharmacologic effects of excess iodide. *Am. J. Med.*, 47, 101-124.
- [52] WOLFF J. Physiological aspects of iodide excess in relation to radiation protection. *J. Mol. Med.*, 1980, 4, 151-165.