

# Mesure *in vivo* de la contamination cutanée provoquée par une solution radioactive

J.-L. LEFAIX\*, J. LOMBARDO\*, D. DELACROIX\*\*

(Manuscrit reçu le 17 novembre 1995, révisé et accepté le 21 juin 1996)

## RÉSUMÉ

L'utilisation de sources radioactives non scellées peut occasionner des accidents de contamination cutanée. Le détriment est fonction de la dose absorbée par la couche basale de l'épiderme. Il dépend principalement du spectre  $\beta$  des rayonnements, l'énergie déposée due aux  $\gamma$  ne dépassant généralement pas quelques % pour les radionucléides les plus courants. Si le contaminant pénètre dans la peau, l'atteinte dépend alors principalement de la nature physico-chimique du contaminant et du temps de contact avec la peau. Par ailleurs, la cinétique de pénétration d'une substance à travers la peau est influencée par différents facteurs. Afin de déterminer la dose absorbée par la couche basale de l'épiderme, nous avons réalisé différentes études de contamination cutanée par comptage externe : dans une première partie nous avons mesuré *in vivo* chez le porc l'absorption cutanée d'un radioélément ( $^{99m}\text{Tc}$ ) dilué dans du sérum physiologique, dans un solvant aprotique (DMSO) connu pour favoriser la perméabilité cutanée, et en faisant varier le pH de la solution contaminante. Dans une deuxième partie, nous avons réalisé une étude en faisant varier le temps de contamination et en faisant varier l'état d'hydratation de la peau. Les résultats de l'absorption cutanée, pour des temps de contact de 1 et 5 minutes, ont montré qu'elle était favorisée *in vivo*, ce qui a été quantifiée par une perte de comptage d'électrons (comptage externe de l'électron à 120 keV du  $^{99m}\text{Tc}$ ) d'environ 5 %, une heure après la contamination, pour tous les vecteurs chimiques. La variation du temps de contamination et de l'état d'hydratation de la peau avant contamination n'a pas permis d'observer des résultats différents. A partir de ces résultats, un modèle de distribution exponentielle décroissante des radioéléments dans l'épiderme a permis de calculer le débit d'équivalent de dose absorbé par la couche basale de l'épiderme : lors d'une contamination de 5 minutes sur une surface de  $9 \text{ cm}^2$  avec du  $^{99m}\text{Tc}$ , ce débit d'équivalent de dose est de  $0,98 \text{ mSv h}^{-1}$  par  $37 \text{ kBq cm}^{-2}$  ( $\mu\text{Ci cm}^{-2}$ ). Par la méthode de *Monte-Carlo*, dans l'hypothèse où il n'y a pas d'absorption cutanée, le débit d'équivalent de dose était de  $0,94 \text{ mSv h}^{-1}$  par  $37 \text{ kBq cm}^{-2}$ . Une expérience préliminaire avec un émetteur  $\beta$  pur ( $^{14}\text{C}$ ) a confirmé également une perte de 5 % du comptage dans les mêmes conditions expérimentales.

## ABSTRACT

The utilization of unsealed radioactive sources may cause cutaneous contamination accidents. The detriment is function of the dose of irradiation absorbed by the basal layer of the epidermis and mainly depends on the energy of the  $\beta$  rays, the molecular nature of contaminant and the time of contact with the skin. Furthermore, the penetration kinetic of a substance through the skin is influen-

\* Laboratoire de Radiobiologie Appliquée, DSV - DRR, CEA-Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

\*\* UGSP - SPR - SRI, CEA - Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

ced by different factors. So as to determine the dose of irradiation absorbed by the basal layer of the epidermis, we have realized different studies of cutaneous contamination *in vivo* in the pig: in a first study we have compared cutaneous absorption of a radioisotope ( $^{99m}\text{Tc}$ ) diluted in physiological serum, in an aprotic solvent (DMSO) known to enhance the cutaneous permeability, and by varying the pH of the solution. In a second part, we have compared the cutaneous absorption after contamination times of 1 and 5 minutes, and in different hydration states of the skin before contamination. Results of the *in vivo* cutaneous absorption, for contaminating times of 1 and 5 minutes, have shown a loss of 5% of external counting of the electrons (external counting of the 120 keV electron of  $^{99m}\text{Tc}$ ), one hour after the contamination, for all the chemical vectors. The variation of the contamination time and the state of hydration of the skin before contamination showed similar results. From these experimental results, an exponential distribution model of the radioisotope in the skin has allowed to calculate the dose rate equivalent of irradiation absorbed by the basal layer of the epidermis: during a contamination of 5 minutes on a surface of  $9\text{ cm}^2$  with  $^{99m}\text{Tc}$ , this dose rate equivalent was  $0.98\text{ mSv h}^{-1}$  by  $37\text{ kBq cm}^{-2}$  ( $\mu\text{Ci cm}^{-2}$ ). By the *Monte-Carlo* method in the hypothesis where there is no cutaneous absorption, it was  $0.94\text{ mSv h}^{-1}$  by  $37\text{ kBq cm}^{-2}$ . A preliminary experience with a  $\beta$  emitter ( $^{14}\text{C}$ ) has confirmed a loss of 5% of the counting in the same experimental conditions.

## 1. Introduction

La contamination cutanée est un des risques inhérents à la manipulation de substances radioactives non scellées. L'utilisation répandue de radionucléides entraîne des circonstances d'accidents de contamination très variées et le détrimement est alors directement fonction de la dose absorbée. Des lésions de radio-dermites seront donc à craindre pour de fortes doses, ce qui peut arriver lors d'une décontamination incomplète ou trop tardive. L'atteinte cutanée dépend alors principalement de la nature moléculaire du contaminant (forme chimique, activité, nature et énergies des rayonnements du radionucléide) et du temps de contact avec la peau. Par ailleurs, la cinétique de pénétration d'une substance à travers la peau est influencée par différents facteurs : 1) liés à la peau : l'épaisseur et l'intégrité du *stratum corneum*, lui-même influencé par l'âge, le sexe, le métabolisme cutané, le site anatomique, l'espèce, l'hydratation de la peau et sa température, la densité des glandes sudoripares et des follicules pileux ; 2) liés au produit : aux propriétés physico-chimiques (température, pression, solubilité, pKa, poids moléculaire) et à la sensibilité au métabolisme cutané ; 3) liés à l'administration : la concentration, le véhicule et le temps de contact.

L'épiderme humain normal met environ 30 jours pour se renouveler entièrement, c'est-à-dire pour qu'un kératinocyte basal se divise, migre dans l'épiderme et desquame. Le temps de transit d'un cornéocyte à travers le *stratum corneum* est d'environ 14 jours. L'épaisseur de l'épiderme est d'environ  $100\text{ }\mu\text{m}$  sur toute l'épaisseur du corps sauf à la plante du pied où elle peut atteindre  $1\text{ }500\text{ }\mu\text{m}$  et à la face palmaire de la main où elle est de  $800\text{ }\mu\text{m}$ . Pour les besoins de la radioprotection, une valeur nominale de la profondeur moyenne a été

prise égale à 70  $\mu\text{m}$ . L'épiderme est composé de plusieurs couches : le *stratum corneum*, ou couche cornée, formé par l'entassement de cellules kératinisées ; le *stratum granulosum*, ou couche granuleuse, caractérisé par la présence de granulations intracellulaires participants au processus de kératinisation ; le *stratum spinosum*, ou couche des cellules à épines ; le *stratum germinativum*, ou couche basale, qui est la couche germinative. Le derme, d'une épaisseur variable de quelques dixièmes de mm à 2 à 3 mm à la plante du pied, est subdivisé en deux zones superposées : le derme papillaire, qui unit étroitement derme et épiderme, est une jonction irrégulière par la présence d'interdigitations de prolongements épidermiques (crêtes) et dermiques (papilles), dans lequel siège le réseau micro capillaire sous-papillaire, et le derme réticulaire, composé de fibres de macromolécules conjonctives complexes. La peau présente de nombreuses annexes épidermiques profondément invaginées dans le derme : les poils, les glandes sébacées généralement associées au poil, les glandes sudoripares mérocrines (sécrétant la sueur) et apocrines (hormono-dépendantes).

La pharmacocinétique cutanée a toujours suscité beaucoup d'intérêt en dermatologie, où certaines dermatoses modifient la perméabilité de la couche cornée, en thérapeutique moderne, où la voie transdermique est utilisée comme substitut à d'autres voies d'administration afin d'éviter l'effet de premier passage hépatique, et enfin en toxicologie, avec la pénétration de polluants atmosphériques, chimiques ou encore l'effet toxique systémique de produits pharmaceutiques topiques mais distribués dans l'organisme. Suivant l'aspect considéré, c'est-à-dire dermatologique ou toxicologique, la peau peut être considérée comme une cible possédant un effet barrière et un effet réservoir, ou comme un système de protection. Cependant, la peau est un organe complexe et l'absorption d'un produit arrivant à son contact se fait en plusieurs étapes : 1) la libération à partir de son véhicule, 2) le passage dans le *stratum corneum*, 3) la diffusion à travers l'épiderme et le derme, et 4) la résorption dans la micro circulation dermique papillaire, hypodermique et lymphatique.

Chacune de ces phases joue un rôle important, mais le facteur limitant reste la diffusion à travers le *stratum corneum*. Cette couche, résultant de la différenciation des kératinocytes, peut être partagée en deux zones : le *stratum disjunctum*, superficiel, caractérisé par l'absence de jonctions intercellulaires et par la désorganisation de la kératine, et le *stratum compactum*, sous-jacent, où les liaisons intercellulaires sont conservées et la kératine sous forme de filaments. L'épaisseur du *stratum corneum* varie selon les régions corporelles, et la taille elle-même des cornéocytes varie avec l'âge, la localisation, le sexe et les saisons. Sa nature chimique est de 50 % de protéines, 20 % de lipides, 23 % de substances hydrosolubles et 7 à 10 % d'eau. Les protéines sont essentiellement intracellulaires alors que les lipides constituent l'élément principal du ciment intercellulaire. Ces lipides sont riches en céramides, stérols libres, acides gras libres et contiennent également des glycolipides, des esters de stérol, des triglycérides et du sulfate de cholestérol. Ils sont cependant dépourvus de phospholipides. Ce mélange lipidique non polaire joue un rôle important dans la cohésion des cornéocytes et dans la fonction de barrière de la couche cornée.

L'hydratation du *stratum corneum*, qui influence fortement ses caractères biomécaniques, dépend de l'équilibre entre 3 catégories de facteur : la vitesse à laquelle l'eau atteint le *stratum corneum* à partir des couches inférieures ; la vitesse à laquelle l'eau est libérée dans l'atmosphère par évaporation déclenchée par des facteurs extérieurs ; le pouvoir de rétention de l'eau par le *stratum corneum* lui-même, lié à la présence de substances hydrosolubles à fort pouvoir osmotique (acides aminés libres, lactates, acide pyrrolidone carboxylique, urée et de nombreux ions).

Par ses caractéristiques morphologiques et biochimiques, le *stratum corneum* joue principalement un rôle de protection tant vis-à-vis du milieu intérieur que des agressions du milieu extérieur, un rôle de barrière à la diffusion de l'eau transépidermique dans l'atmosphère, où la perspiration insensible est liée à l'intégrité du *stratum corneum*. Ainsi, après "stripping", la perte en eau est accrue d'un facteur 100 et devient alors égale à une simple couche d'eau. La résistance à la diffusion de l'eau dans le *stratum corneum* est 1 000 fois plus forte que dans l'épiderme vivant. Cette diffusion est un phénomène purement passif influencé par le milieu environnant et indépendant des cellules vivantes, des systèmes enzymatiques et de l'intégrité des membranes cellulaires. Il joue également un rôle de barrière, contre les pertes transcutanées de CO<sub>2</sub> responsables en partie du pouvoir de neutralisation des alcalins par la peau et par suite de son pH acide, et contre les agressions mécaniques, thermiques, et microbiennes. Compte tenu de la structure du *stratum corneum* et des lipides qu'il renferme, une substance ne pourra diffuser que dans la mesure où elle est liposoluble. Cependant elle devra être également légèrement hydrosoluble pour migrer dans l'épiderme et le derme, et pour être résorbée. Ainsi, les substances purement hydrosolubles, à l'exception de l'eau sont presque incapables de diffuser à travers la peau ; il en est de même pour les substances purement lipophiles. Les grosses molécules pénètrent plus difficilement en raison de leur volume et la couche cornée semble jouer un rôle de tamis : les particules inférieures ou égales à 50 µm pénètrent dans le *stratum corneum*, mais seules celles inférieures à 25 µm atteignent la partie profonde du *stratum corneum*. Cependant, bien que la peau puisse être assimilée à une membrane stratifiée complexe, les annexes représentées par les follicules pileux et les glandes sébacées peuvent constituer une voie "court circuit" lors de la pénétration cutanée. La pénétration transfolliculaire est alors particulièrement importante pour les produits très peu solubles dans l'eau. Certains produits sont capables d'augmenter la pénétration d'une substance en modifiant la structure de la couche cornée. C'est le cas des solvants organiques à faible poids moléculaire (acétone, éther, chloroforme), des agents tensioactifs, de l'acide salicylique, de l'urée et de certains solvants aprotiques (diméthylsulfoxyde, DMSO). De même, la pénétration d'une substance est accrue et également accélérée dans la peau lésée en comparaison avec la peau saine.

L'effet réservoir du *stratum corneum* est une conséquence directe de sa fonction de barrière. Le réservoir existe tant que la quantité de substance dans la couche cornée est supérieure à celle retrouvée dans l'épiderme et le derme.

La diffusion des substances à partir du réservoir persiste jusqu'à ce qu'il soit épuisé ou que des mesures drastiques (décontamination) l'aient épuisé et que la desquamation et l'exsudation conduisent à l'évacuation de la substance.

Différentes méthodes d'études ont été appliquées chez l'Homme et sur de nombreux modèles expérimentaux (Jamouille et Martin, 1989). *Ex vivo*, les cinétiques de pénétration et de libération sont étudiées avec de l'épiderme seul, de la peau entière (cadavre ou chirurgie), ou encore avec des ongles. Le matériel utilisé est généralement une cellule de diffusion, de type statique ou dynamique. La pénétration cutanée résulte alors d'une diffusion passive obéissant à la loi de Fick :  $J = K_p \times C$ , où  $J$  est la quantité de substance absorbée par unité de surface et de temps ; ce flux est proportionnel à la concentration  $C$  de la substance à la surface de la peau ; le coefficient de perméabilité  $K_p$ , ( $K_p = K_m \times D/e$ ), décroît lorsque l'épaisseur  $e$  du *stratum corneum* augmente.  $K_p$  dépend du coefficient de partage ( $K_m$ ) du produit entre son véhicule et le *stratum corneum* et dépend aussi du coefficient de diffusion ( $D$ ) à travers la peau ou la membrane. Dans ce modèle, la résorption cutanée est systématiquement négligée et le tissu biologique n'est pas dans des conditions physiologiques normales.

*In vivo*, la mesure de l'effet réservoir du *stratum corneum* et du gradient de concentration dans la peau est réalisée, après application cutanée d'une molécule radio-marquée, par délaminations successives du *stratum corneum* avec du papier adhésif (technique du "stripping") (Pinkus, 1951, 1952). La radioactivité du papier est ensuite comptée. La peau, ainsi dépourvue de *stratum corneum*, est biopsiée et celle-ci est coupée horizontalement pour que chaque coupe puisse être analysée individuellement. Ces coupes permettent de suivre la cinétique de pénétration/distribution du produit dans les différentes assises cellulaires (technique du "slicing"). Par ailleurs, la macro-radio autographie à sec permet également de détecter le produit radioactif fixé au tissu cutané, mais l'estimation quantitative nécessite alors des techniques d'analyses d'images complexes. Enfin, la bulle de succion (150 à 300 mm de Hg de dépression par rapport à la pression atmosphérique) permet de séparer l'épiderme du derme *in vivo*. Il est ainsi possible d'estimer le passage transépidermique en mesurant le produit radioactif dans le liquide se trouvant dans la bulle de succion. La détermination des concentrations dans le sang, de l'excrétion et de la distribution d'une substance après application cutanée est généralement obtenue par comparaison avec la voie intraveineuse. Cette méthode nécessite une technique analytique de grande sensibilité. Les techniques de pénétration inverse sont utilisées pour mesurer la quantité de substance dans la peau après administration systémique et sont analogues à celles utilisées après application locale où des systèmes collecteurs sont appliqués sur la peau pendant un temps déterminé.

Après ce rapide survol des différentes techniques d'étude de la perméabilité cutanée, il apparaît que seule l'étude de contamination *ex vivo* de biopsies de peau de porc, réalisée par Peng *et al.* (1988), par différentes solutions aqueuses

radioactives correspond à une situation de contamination en milieu professionnel : mesure du taux de comptage externe et exploration d'une gamme de pH de la solution contaminante. Cette étude a été réalisée sur biopsies de peau de porc, avec un volume de 100  $\mu\text{l}$  de solutions radioactives contenant différents émetteurs  $\beta$  purs déposées sur la peau, un temps de contamination constant de 5 minutes et un temps de perméation de 1 minute, et un compteur Geiger-Muller (G.M.) positionné près de la surface de la peau. Dans une première phase, la comparaison de l'absorption cutanée a été effectuée avec différents radioéléments émetteurs  $\beta$  purs et a montré une diminution du taux de comptage d'autant plus forte que l'énergie maximum de l'émetteur était faible. Une tentative de relation entre le temps de contamination et l'absorption cutanée a montré qu'une augmentation du temps de contamination induisait un taux de comptage plus faible. Une étude réalisée en fonction du pH de la solution contaminante a montré que les taux de comptage variaient peu. Malheureusement des imprécisions de méthodologie rendent ces résultats peu utilisables. En effet, outre le fait qu'il a été montré que la biopsie n'était pas un bon témoin de la peau vivante car celle-ci empêchait toute absorption à cause de son état relativement asséché (Schaefer *et al.*, 1978), l'état et la conservation de la biopsie (surface prélevée, âge des animaux, rasage, lavage...), la surface de la contamination et la géométrie de détection sont inconnues ce qui rend les résultats peu utilisables car l'étude n'est pas reproductible. Il semble en effet assez difficile avec les résultats obtenus, de conclure à une réelle absorption cutanée. Le spectre des émetteurs  $\beta$  est un spectre continu de 0 à  $E_{\text{max}}$  et une baisse importante du taux de comptage peut être uniquement due à l'absorption des électrons de faible énergie. La corrélation d'une baisse de comptage à une épaisseur d'écran équivalente aurait été plus intéressante. Lors de la comparaison de l'absorption en fonction des différents radioéléments, les résultats ont été donnés en pourcentage de l'activité initiale déposée. De plus, l'erreur associée à chaque point n'est en aucun cas précisée. Il aurait été plus judicieux de donner les taux de comptage directement, ce qui aurait pu montrer si la diminution du taux de comptage  $\beta$  était significative.

La dose absorbée par la couche basale de l'épiderme, estimée à une profondeur de 7  $\text{mg cm}^{-2}$  par la CIPR 1960, est due en majeure partie à la contribution des particules chargées telles que les électrons. Le calcul de cette dose peut être déterminé en simulant le transport et le dépôt d'énergie des particules par la méthode de *Monte-Carlo* (Henson, 1972 ; Kocher et Eckerman, 1987). Les résultats sont alors donnés en faisant l'hypothèse qu'il n'y a pas d'absorption des radionucléides dans la peau. Par ailleurs, Chaptinel *et al.* (1988) ont envisagé deux cas théoriques de contamination cutanée, afin de déterminer la dose absorbée à la couche basale : une contamination strictement superficielle sans pénétration du radio contaminant et une contamination en profondeur avec répartition homogène des radionucléides dans l'épiderme. Le débit de dose absorbée par la couche basale de l'épiderme est donc situé dans un intervalle dont la borne inférieure correspond à la contamination strictement superficielle et la borne supérieure, à la contamination homogène en profondeur.

Afin de pallier les différentes erreurs méthodologiques du modèle de Peng *et al.* (1988), et afin de déterminer précisément la dose délivrée lors d'une contamination cutanée, nous proposons dans ce travail de mettre en évidence une éventuelle absorption percutanée par la mesure des variations du taux de comptage externe. La quantification et une modélisation de l'absorption cutanée sont réalisées *in vivo* chez le porc dans différentes conditions physico-chimiques afin de déterminer l'équivalent de dose délivré à la couche basale de l'épiderme et d'apprécier si les travaux déjà réalisés sous-estiment cette dose.

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1. Modèle expérimental

Le modèle utilisé dans notre étude est le porc Large White, qui présente une bonne analogie avec le tégument humain (Bartek *et al.*, 1972 ; Bronaugh *et al.*, 1982 a, b) en raison notamment, de sa faible pilosité cutanée. Après un rasage suivi d'un lavage avec un savon neutre, rinçage et séchage avec du papier absorbant, un délai de 15 minutes est respecté avant que ne débute l'étude de l'absorption *in vivo* réalisée sur la peau de la face interne de la cuisse de porcs Large White de 40-60 kg sous anesthésie générale (durée totale ~ 1 h 30 min). C'est une région anatomique où l'épiderme et le derme sont totalement comparables ceux de la peau humaine. Par cette localisation postérieure très en arrière du thorax l'étude n'est pas perturbée par les mouvements respiratoires de l'animal pendant les mesures. Un minimum de 8 expériences a été réalisé dans chaque situation de contamination.

Le dispositif de comptage externe est mis en place et ajusté à la zone anatomique, puis retiré avant la phase de contamination afin de ne pas contaminer les détecteurs. La contamination est réalisée sur un papier Wathman de 9 cm<sup>2</sup> correspondant à la surface utile de détection du G.M., ce qui permet d'avoir une surface de contamination constante. Le volume de la solution radioactive déposé sur la zone est de 500 µl. Le temps de contamination standard, utilisé dans notre modèle, qui correspond au temps de contact de la solution radioactive avec la peau est de 5 minutes. Puis la surface mouillée est délicatement essuyée avec du papier absorbant et le dispositif de comptage externe est remis en place. Cette phase correspond à un temps de perméation de 1 minute. Ces deux paramètres ont été repris du travail de Peng *et al.* (1988). Une étude avec un temps de contamination de 1 minute et un temps de perméation demeurant de 1 minute a été réalisée avec le solvant qui conduit à la plus grande absorption.

Afin de définir l'importance du solvant, l'absorption avec un solvant hydrophile de faible poids moléculaire à pH neutre (sérum physiologique) a été comparée celle obtenue avec un solvant aprotique (DMSO) qui a la propriété de favoriser l'absorption cutanée (Nitin *et al.*, 1987 ; Scheuplein, 1971). Enfin une étude a été réalisée à pH = 1 (acide nitrique) et pH = 13 (soude).

Pour déterminer l'importance du lavage effectué avant la contamination dans l'absorption cutanée, nous avons effectué une série de mesure avec le solvant induisant la plus grande absorption sans laver au préalable la zone contaminée.

Le radio contaminant servant comme "traceur" dans notre expérimentation est le Technétium 99 métastable ( $^{99m}\text{Tc}$ ; période : 6 heures ; décroissance à 60 minutes : 11 % ; émission d'un  $\gamma$  de 140 keV à 89 % ; émission d'un électron de 119-139 keV à 9,8 %). En raison de la faible énergie du  $\gamma$  émis par le  $^{99m}\text{Tc}$  et sa faible période radioactive, l'expérimentation se déroule dans des conditions satisfaisantes de radioprotection et d'expérimentation animale. De plus, ce radioélément est émetteur d'un électron de faible énergie qui est facilement atténué et qui peut être un bon témoin d'une éventuelle absorption cutanée.

La distance de 2 cm entre le détecteur et la surface contaminée est choisie inférieure au parcours dans l'air des électrons émis par le radioélément mais suffisamment grande afin d'éviter une contamination possible du détecteur. Après chaque expérience, un contrôle de la fenêtre du G.M. est réalisé.

## 2.2. *Système de comptage externe*

Le système de comptage externe comprend : 1) un compteur G.M. (MIP 10 et sonde SMIBM E746 Nardeux, fenêtre en mylar de  $2 \text{ mg cm}^{-2}$ ) pour le comptage des électrons émis par la source, qui permet de quantifier le taux de comptage en fonction du temps de pénétration ; 2) un scintillateur cristal NaI (MIP 10 et sonde SMIG E 724 Nardeux, fenêtre en dural de  $1\ 000 \text{ mg cm}^{-2}$ ), qui réalise le comptage  $\gamma$  au cours du temps, placé à distance (10-20 cm) de la zone de l'expérimentation, a pour objet de vérifier que le comptage, lors de l'expérimentation, n'est pas perturbé par une autre source de radiation et qu'il n'y a pas de perte de radioélément au cours du temps, éventuellement par évaporation. Ces 2 détecteurs sont reliés à un enregistreur multivoies-multicanaux Varro (Siléna) et les données sont ensuite copiées sur disquettes et traitées sur micro-ordinateur.

Un comptage du bruit de fond a été effectué pour chaque détecteur : 2 c/s pour le G.M. et 17 c/s pour le scintillateur cristal. Ce bruit de fond sera déduit du comptage final. Par ailleurs, les résultats, montrant une perte de comptage, obtenus expérimentalement lors d'une étude de contamination cutanée doivent être comparés à une référence. Une étude de l'atténuation des électrons en fonction d'épaisseurs d'écran a donc été réalisée dans les mêmes conditions expérimentales et pour le même niveau d'activité déposée, et pour lequel l'influence du temps mort est faible, avec des écrans d'aluminium d'épaisseur massique ( $\text{mg cm}^{-2}$ ) croissante disposés entre la source et le G.M. Un comptage avec le G.M. est réalisé pour chaque épaisseur d'écran. Chaque mesure est corrigée de la décroissance physique, et les résultats sont exprimés en pourcentage du taux de comptage sans écran.

Notre système de comptage des électrons par le compteur G.M. est perturbé par le rayonnement X et il était donc important d'éliminer ce comptage parasite. La composante X est mesurée en interposant un écran d'une épaisseur supérieure ou égale au parcours des électrons émis par le radioélément. Le parcours des électrons de 120 keV déterminé par le calcul étant de  $18 \text{ mg cm}^{-2}$  et vérifiés expérimentalement à  $20 \text{ mg cm}^{-2}$  pour le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , les comptages de notre étude effectués sur une période de 60 minutes après le temps de contamination - perméation sont réalisés en alternance 1) comptage de 1 minute, sans interposition d'écran entre le G.M. et la zone contaminée, qui donne une détection des X et des électrons ; 2) comptage de 1 minute avec interposition d'un écran de  $20 \text{ mg cm}^{-2}$  qui arrête tous les électrons émis par le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Dans un deuxième temps, les comptages X sont soustraits du comptage total afin de ne prendre en compte que la variation des électrons comptés. L'élimination des X du comptage total est possible car la mesure X varie très peu et le temps d'une minute est très inférieure à la période radioactive du radioélément.

### 2.3. *Traitement mathématique des comptages*

Les résultats des comptages, avec et sans écran, sont dans un premier temps corrigés du temps mort du G.M. ( $120 \mu\text{s}$ ) et du bruit de fond puis les comptages totaux sont diminués de la contribution X de façon à n'avoir que la variation des électrons au cours du temps. Pour le comptage  $\gamma$  le bruit de fond est soustrait des résultats obtenus. Afin de déterminer la perte de comptage en électrons après 60 minutes, les courbes obtenues sont tracées par ajustement exponentiel : la courbe de décroissance radioactive est normalisée sur le point le plus haut de la courbe du comptage obtenu et la perte de comptage est ensuite calculée par soustraction des deux courbes à partir de ce point.

## 3. Résultats

### 3.1. *Contamination avec du sérum physiologique*

Après 60 minutes, la perte moyenne de comptage est de  $4,6 \% \pm 0,9$  (min : 3,9 max 5,9 ;  $n = 8$ ) et correspond à la perte de comptage obtenue par l'interposition d'un écran de  $0,3\text{-}0,5 \text{ mg cm}^{-2}$ . Le temps de mise à l'équilibre, ici défini comme le temps nécessaire pour que le taux de comptage repasse par le taux initial, est de 2 à 4 minutes et correspond à une hauteur d'épaule de  $0,4 \% \pm 0,3$ . *In vivo* et dans des conditions physiologiques normales, la mise à l'équilibre est donc un phénomène rapide.

### 3.2. *Etude en fonction des solvants et du pH*

Les profils moyens de comptage en fonction du temps sont donnés dans le tableau I. Des similitudes sont notées pour toutes les situations. En effet, l'épaule initial, bien que plus prononcé avec le DMSO (courbe 1), est tou-

jours présent. Après passage par un maximum, le profil décroît d'abord avec une pente identique à la pente théorique pendant 10-15 minutes puis inflexion de la courbe et la pente devient supérieure à celle de la droite théorique. La courbe  $\gamma$  reste parallèle à la décroissance physique du  $^{99m}\text{Tc}$ . La courbe montre une augmentation du taux de comptage en début d'expérimentation pour toutes les situations, celle-ci étant plus ou moins prononcée suivant les propriétés des solvants utilisés.

TABLEAU I

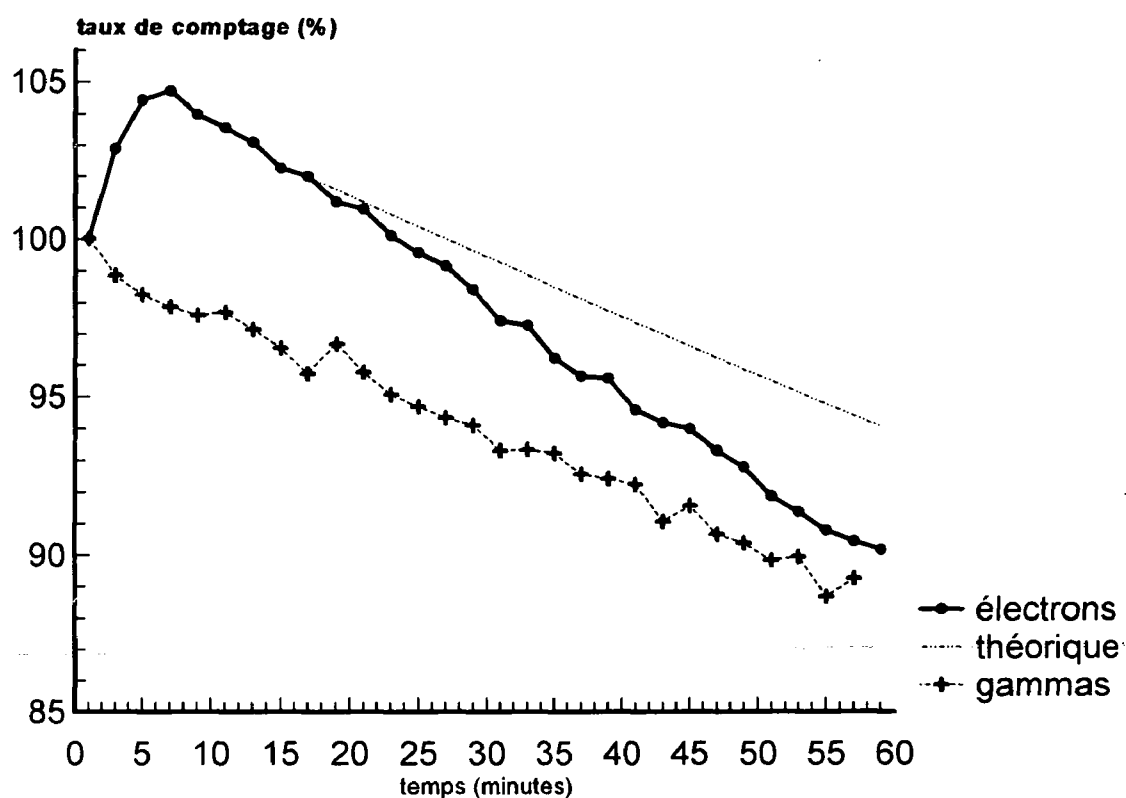
Mise à l'équilibre et différence de comptage observées après 60 minutes selon les conditions physico-chimiques du contaminant (moyenne  $\pm$  ds)

Solvant	$n$	Temps moyen de mise à l'équilibre (minutes)	Augmentation de l'épaulement (%)	Perte moyenne de comptage (%) (mini/maxi)
NaCl	8	3	$0,4 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,9$ (3,9/5,9)
DMSO	8	23	$5,3 \pm 3,2$	$5,6 \pm 1,7$ (4/8,3)
pH = 1	8	5	$0,7 \pm 0,6$	$4,5 \pm 1,9$ (2,9/8,3)
pH = 13	8	13	$1,4 \pm 1$	$2,8 \pm 1,5$ (2,7/4,9)

Ce tableau montre que l'épaulement est bien prononcé pour le DMSO et dans une moindre mesure avec une base forte. Les temps mis à contribution pour cette phase parasite, donnent des résultats assez proches. Afin de déterminer la perte de comptage après une heure dans la suite de notre étude, nous pouvons définir le point où sera normalisée la courbe de décroissance théorique. Ce point est choisi à  $t = 15$  minutes et correspond bien à un compromis entre les deux situations limites.

L'absorption cutanée est indiquée dans cette étude par une perte du taux de comptage en électrons avec le G.M. par rapport à la courbe de la décroissance physique du radioélément par atténuation de ceux-ci. Il est à noter des écarts très larges pour une même situation. C'est l'épaulement initial qui peut avoir un profil plus ou moins prononcé et perturber les résultats finaux alors que les conditions physico-chimiques ne semblent pas influencer les résultats. La perte de comptage par rapport à la décroissance théorique est indépendante du taux de comptage et n'est donc pas une conséquence de l'activité de la

source. La perte de comptage est sensiblement identique que le pH soit acide, neutre ou basique. La variation de pH n'influence donc pas l'absorption durant la première heure. L'absorption cutanée est identique que le solvant soit hydrophile et de faible poids moléculaire ou aprotique ce qui normalement devrait favoriser l'absorption.

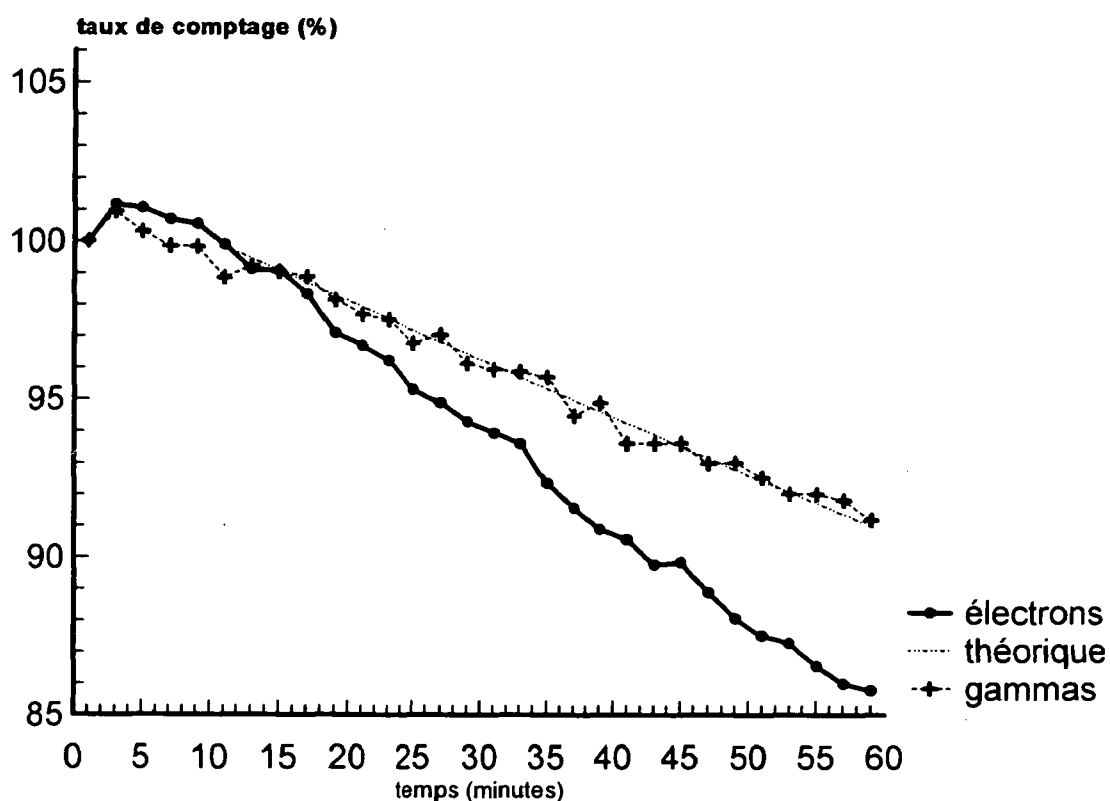


Courbe 1 - 5 minutes de contamination avec du DMSO (moyenne de 8 comptages).

En conclusion, la perte de comptage est identique quelle que soit la nature (hydro ou lipophile) du vecteur chimique. Elle est également indépendante du pH. La perte de comptage après soixante minutes est de  $\sim 5\%$ , ce qui correspond à une diminution du comptage induite par une interposition d'un écran de  $0,3-0,5 \text{ mg cm}^{-2}$ .

### 3.3. Rôle du temps de contamination

L'étude précédente a montré un temps de mise à l'équilibre et un épaulement plus élevé pour le DMSO. Un temps de contamination d'une minute permet de vérifier l'incidence sur l'épaulement, et par voie de conséquence sur la perte d'électrons détectée (courbe 2).



*Courbe 2 - 1 minute de contamination avec du DMSO (moyenne de 8 comptages).*

La comparaison des deux situations, contamination avec du DMSO pendant 1 et 5 minutes montre que la perte de comptage par le G.M. est identique dans les deux cas, mais que le temps de mise à l'équilibre et l'épaulement sont moins prononcés après 1 minute de contamination. Pour des temps courts de contamination de 1-5 minutes et avec un solvant aprotique, les résultats d'une éventuelle absorption sont identiques et semblent indépendants de l'épaulement initial (Tab. II).

TABLEAU II  
Contamination avec du DMSO pour des temps de contact de 1 et 5 minutes (moyenne  $\pm$  ds)

Temps (minutes)	<i>n</i>	Temps moyen de mise à l'équilibre (minutes)	Augmentation de l'épaulement (%)	Perte moyenne de comptage (%) (mini/maxi)
1	8	10	1,7 $\pm$ 1,4	4,6 $\pm$ 2,9 (0/7,7)
5	8	23	5,3 $\pm$ 3,2	5,6 $\pm$ 1,7 (4/8,3)

### 3.4. *Etat de la peau avant contamination*

Une étude de la contamination sans lavage préalable permet de déterminer si l'hydratation par ce lavage, peut influencer l'absorption cutanée, et être ainsi responsable en partie ou en totalité de l'épaulement. Les résultats retrouvés dans cette étude sont comparés à ceux d'une contamination dans les mêmes conditions mais avec lavage préalable. Il apparaît que la perte de comptage mesurée par le G.M. avec ou sans lavage préalable peut être considérée comme identique et le temps de mise à l'équilibre et l'épaulement sont nettement moins prononcés dans le cas d'une contamination sans lavage préalable (Tab. III).

TABLEAU III  
Contamination avec du DMSO avec ou sans lavage préalable  
de la peau (moyenne  $\pm$  ds)

	<i>n</i>	Temps moyen de mise à l'équilibre (minutes)	Augmentation de l'épaulement (%)	Perte moyenne de comptage (%) (mini/maxi)
sans lavage	8	9	1,3 $\pm$ 1,5	2,7 $\pm$ 2,7 (0/6,5)
avec lavage	8	23	5,3 $\pm$ 3,2	5,6 $\pm$ 1,7 (4/8,3)

## 4. Discussion

**En résumé**, notre étude a permis de montrer que : 1) sur toutes les mesures représentant le taux de comptage des électrons et quelles que soient les conditions de contamination dans une situation *in vivo*, trois phases bien distinctes sont retrouvées : une phase d'augmentation du taux de comptage reflétant une situation où le système n'est pas à l'équilibre ; une phase décroissante où le taux de comptage a une pente identique à la décroissance physique par la mise à l'équilibre du système ; une phase d'absorption où le taux de comptage décroît plus rapidement que la décroissance théorique ; 2) la cinétique d'absorption est la même ( $\sim 5\%$  en une heure) quelles que soient les propriétés physico-chimiques du solvant ; 3) un temps de contamination très court (1 minute) n'a pas d'effet notable sur l'absorption de même que l'absence d'un prélavage de la zone contaminée.

### 4.1. *Choix du modèle expérimental*

La plupart des études de la perméabilité cutanée réalisées jusqu'à présent, ont été orientées vers des études de pharmacocinétique cutanée. Cependant, aucune synthèse ne semble possible tant les divers modèles expérimentaux mis

en jeu sont différents entre eux et différents d'une situation d'accident de contamination. En effet, la majorité des études d'absorption cutanée réalisées chez des volontaires sains, avaient pour objet de tester l'efficacité de véhicules utilisés en thérapeutique ou cosmétique, *in vivo* et *ex vivo* sur biopsies, ou quelquefois même sur de la peau obtenue au cours d'une exérèse chirurgicale d'une tumeur (Kammereau *et al.*, 1975 ; Schaefer *et al.*, 1978). Par ailleurs, de nombreux travaux comparatifs entre différentes espèces (Homme, cobaye, lapin, porc, primate, rat), réalisés *ex vivo* (Bronaugh *et al.*, 1982a, b) et *in vivo* par Maibach *et al.* (Bartek *et al.*, 1972 ; Feldmann et Maibach, 1969, 1970 ; Guy et Hadgraft, 1984 ; Guy *et al.*, 1985 ; Wester et Maibach, 1976) et utilisant une application de substances radioactives, ont montré que la perméabilité de la peau de porc était très proche de celle de l'Homme, à l'inverse de celle du cobaye. Cependant, la pratique de protocoles utilisant l'évaporation de solvants organiques et le dosage dans les urines des molécules marquées n'est pas satisfaisante pour une problématique d'accident de contamination cutanée en milieu professionnel. De même les travaux de Rougier *et al.* (Dupuis *et al.*, 1984 ; Rougier *et al.*, 1983, 1985) ont montré l'existence d'une relation linéaire entre la fonction de réservoir du *stratum corneum* et l'absorption percutanée. Les résultats de nombreuses mesures réalisées chez le rat et chez l'Homme indiquent que la quantité d'une molécule dans la couche cornée après 30 minutes d'application devrait permettre de prédire son absorption totale dans l'organisme après 96 heures. Cependant, malgré une gamme de temps d'application et une étude de l'équilibre véhicule/substance, le volume de liquide appliqué (30  $\mu$ l) et la surface utilisée (1  $\text{cm}^2$ ) semblent insuffisants pour une étude de contamination-décontamination.

Ces nombreuses études, qui ont concerné des centaines de molécules et de vecteurs chimiques, ont souvent permis la définition de modèles mathématiques, généralement linéaires, de pharmacocinétique percutanée, à 4 constantes et compartiments : surface cutanée (C1), *stratum corneum* (C2), sang (C3) et urine (C4) (Guy et Hadgraft, 1984 ; Guy *et al.*, 1985). Malheureusement, ces différents types de modèles mathématiques ne tiennent généralement pas compte de l'anatomie de la peau, et du rôle probable du réseau micro capillaire sous-papillaire dans le derme superficiel voire du drainage sous dermique pour des temps longs de contamination. Seule l'étude de contamination *ex vivo* de biopsies de peau de porc (Peng *et al.*, 1988), par différentes solutions aqueuses radioactives correspond à une situation de contamination en milieu professionnel : comptages externes et exploration d'une gamme de pH. Cependant, un dispositif expérimental totalement imprécis rend les résultats peu utilisables ; de même que pour l'étude *in vivo* réalisée sur l'absorption de radionucléides par de la peau normale et traumatisée (brûlures chimiques, incision, piqûre, abrasion) dont les résultats sont principalement indicatifs de l'absorption cutanée chez la souris (Kusama *et al.*, 1986).

#### 4.2. Comparaison *ex vivo-in vivo*

Des travaux préliminaires effectués sur des biopsies de peau de porc selon le protocole de Peng *et al.* et non présentés ici, nous ont permis de vérifier que

l'étude de l'absorption cutanée doit être réalisée *in vivo*. Le passage de substances chimiques est très difficile à travers cette assise de cellules mortes non hydratées (Schaefer *et al.*, 1978). L'hydratation du *stratum corneum* de la peau vivante favorisant l'absorption cutanée (Scheuplein, 1971), celle-ci reste un bon témoin des situations d'accident de contamination. Ceci confirme le fait que les résultats obtenus *ex vivo* chez le porc (Peng *et al.*, 1988) ne peuvent être les témoins d'absorption cutanée dans une situation *in vivo*. Il faut donc considérer que l'étude de la perméabilité cutanée ne peut se réaliser que dans des conditions les plus proches de la réalité. C'est pour cela que la suite de notre travail a été effectuée *in vivo* chez le porc, excellent modèle animal pour le revêtement cutané.

#### 4.3. Choix du radio contaminant

Pour notre étude, nous avons utilisé comme marqueur de l'absorption cutanée, un radioélément émetteur de  $\gamma$  et d'électrons de conversion interne. Il semble que le  $^{99m}\text{Tc}$ , en raison de la faible énergie de l'électron de conversion interne, rende bien compte d'une absorption cutanée très superficielle. Sa faible période radioactive est un avantage dans ce genre d'étude par comptage externe car cela permet de répéter les expérimentations sur des temps très courts. Mais cela ne nous permettait pas de faire des études *in situ* par "slicing" ou "stripping". L'emploi du  $^{99m}\text{Tc}$  qui se désexcite par émission  $\gamma$  par rapport à un émetteur  $\beta$  pur, permet d'apprécier la décroissance radioactive par détection  $\gamma$  avec un scintillateur cristal. Il aurait pu être le témoin d'une perte du radioélément notamment par évaporation. Mais ce type d'émission ( $\gamma$  et conversion interne) est suivi d'une émission X qui vient parasiter la mesure du G.M. nécessitant l'élimination de cette contribution par des écrans. Ceci rend le travail plus pénible que lors d'une expérimentation avec des  $\beta$  purs. De plus, ceux-ci, avec un spectre continu en énergie de 0 à  $E_{\text{max}}$ , permettent la visualisation rapide de l'atténuation des électrons de très faible énergie. Ce résultat pourrait donner une meilleure indication de l'absorption notamment pendant les premières minutes après la contamination.

#### 4.4. Rôle des vecteurs chimiques

Les résultats montrent que l'absorption cutanée est indépendante des propriétés physico-chimiques du solvant et du temps de contamination. En effet, une perte de comptage en soixante minutes au maximum de 5 % est observée. Le *stratum corneum* est constitué de cellules mortes kératinisées de structure dense avec des espaces intercellulaires remplis de lipides. Afin de traverser cette barrière, le vecteur chimique doit être le plus lipophile possible (Scheuplein, 1971). Or les solvants tel que le sérum physiologique, la soude et l'acide nitrique en raison de leur nature hydrophile présentent une grande résistance à la diffusion dans le *stratum corneum*. La variation de pH ne modifie pas la fonction barrière du *stratum corneum* (Kusama *et al.*, 1986) alors que la présence d'un solvant aprotique tel que le DMSO, est susceptible d'agir sur

la kératine en altérant sa structure et ainsi de favoriser le passage du *stratum corneum* à des substances chimiques, modifiant ainsi fortement la fonction barrière du *stratum corneum* (Nitin *et al.*, 1987 ; Scheuplein, 1971). Toutefois, dans notre modèle et en raison d'un temps de contamination court, le DMSO ne modifie pas la pénétration du radioélément. Ces résultats sont une conséquence directe de l'effet barrière et de l'effet réservoir du *stratum corneum*. Dans une étude complémentaire sur le même protocole, mais concernant l'exploration du microrelief cutané par la technique d'analyse d'empreintes (Lefaix et Mignot, 1995), nous avons montré qu'une application de sérum physiologique de 5 minutes, réalisée 15 minutes avant le relevé d'empreintes, diminue faiblement les paramètres moyens d'amplitude verticale du microrelief. A l'inverse, une application de DMSO dans les mêmes conditions augmente de 15 à 30 % les paramètres extrêmes, en augmentant les hauteurs des pics et/ou en creusant davantage les vallées (Lefaix *et al.*, 1996). L'effet réservoir du *stratum corneum* est ici une conséquence directe de sa fonction de barrière. Le réservoir existe tant que la quantité de substance dans la couche cornée est supérieure à celle retrouvée dans l'épiderme et le derme. La diffusion du DMSO à partir du réservoir persiste jusqu'à ce qu'il soit épuisé dans la mesure où il n'y a pas d'évaporation par convection.

#### **4.5. Temps de contact et temps de perméation**

Les résultats concernant la perméabilité cutanée sont directement influencés par le temps de contact entre la solution et la peau (Rougier *et al.*, 1983). En effet, de nombreuses expérimentations ont montré que la pénétration cutanée était proportionnelle au temps de contact. Cependant, nous avons montré que la réduction du temps de contact ne modifie pas l'absorption. En fait, le temps de contamination très court pour les deux situations, 1 ou 5 minutes, ne modifie pas significativement les conditions de l'absorption. Peng *et al.* (1988) dans la totalité de leur étude sur la contamination cutanée avaient toujours choisi un temps de perméation de 1 minute. Dans notre protocole *in vivo*, et après essuyage de la surface contaminée, nos résultats montrent que le taux de comptage des électrons augmente dans une première phase. Afin de déterminer la perte de comptage en 60 minutes, nous avons dû ajuster la décroissance théorique et la courbe expérimentale sur un des premiers points de la partie descendante de la courbe qui correspond approximativement à  $t = 15$  min. On peut donc considérer que la mise à l'équilibre du système peau-contaminant n'est effective qu'à la fin de ce temps qui pourra être pris comme le temps de perméation dans des travaux ultérieurs.

#### **4.6. Interprétation de l'épaulement initial**

Il est à noter que l'épaulement est présent dans toutes les situations mais il est prépondérant lors d'une contamination avec du DMSO avec un temps de contact de 5 minutes. Cette augmentation de comptage peut être attribuée à plusieurs causes et notamment : 1) une diminution de l'absorption des élec-

trons ; 2) un phénomène de rétrodiffusion ; 3) un phénomène de “ressuage” du radio contaminant ; 4) une concentration ou une diffusion du  $^{99m}\text{Tc}$ .

La rétrodiffusion, théoriquement prépondérante avec des matériaux de numéros atomiques élevés ce qui n'est pas le cas de la peau, semble ici un phénomène improbable. Par ailleurs, aucun changement significatif des couches profondes pendant les premières minutes de comptage ne peut expliquer une brusque augmentation du rétrodiffusé.

La concentration du radio contaminant paraît impossible car un liquide a plutôt tendance à diffuser latéralement. Par ailleurs, l'augmentation de la surface de contamination devrait induire une diminution du taux de comptage, car celui-ci est proportionnel au rendement de détection. La concentration du radio contaminant ne peut donc pas être à l'origine de l'épaulement.

Une des causes possibles de la présence de cet épaulement pourrait être une perte du solvant par évaporation. En effet, le sérum physiologique comme la soude et l'acide nitrique peuvent s'évaporer par convection thermique, la température cutanée de l'animal étant voisine de 36 °C. Ceci entraînerait une diminution de l'absorption des électrons et donc une augmentation du taux de comptage. Toutefois, il ne nous a pas été possible de montrer d'évaporation du DMSO. Cependant, l'épaulement dans une situation de contamination avec du DMSO, varie avec le temps de contamination et suivant les conditions initiales de contamination (lavage préalable ou non de la zone contaminée). Il est donc possible de penser que l'épaulement est dû à l'association de l'effet du lavage et du temps de contact. Lors du lavage de la peau, les cellules s'imbibent d'eau et le gonflement des cellules pourrait continuer bien après la fin du lavage. De même, le DMSO peut avoir une action “cytotoxique” comme le dithranol (mêmes propriétés et moment dipolaire élevés) (Kammereau *et al.*, 1975), ce qui libère l'eau intracellulaire et entraîne l'imbibition de l'espace intercellulaire par cette eau qui s'évapore. Cela peut expliquer l'épaulement plus prononcé avec le DMSO. Par ailleurs, un temps de contact plus court a une action moindre, donc une moindre évaporation et une moindre augmentation du taux de comptage (moindre diminution de l'absorption). Si le prélavage n'est pas effectué, les cellules du *stratum corneum* contiennent peu d'eau et l'action du DMSO est bien plus faible, ce qui a pour conséquence un épaulement moins prononcé.

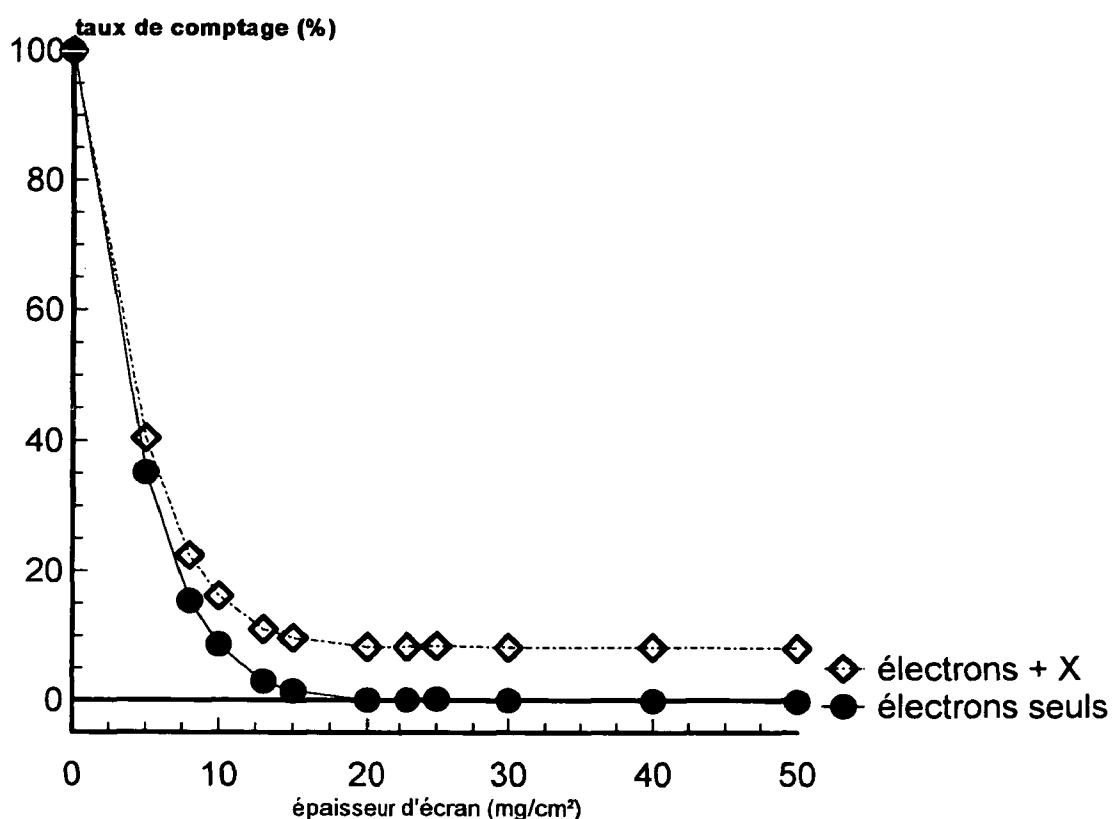
#### **4.7. Calcul du débit d'équivalent de dose d'irradiation à la couche basale de l'épiderme**

Afin de déterminer la situation la plus proche des résultats expérimentaux, deux cas théoriques de distribution cutanée de l'activité dans l'épiderme ont été envisagés : 1) une contamination avec une distribution homogène des radionucléides dans la totalité de l'épiderme et 2) une contamination avec une distribution exponentielle des radionucléides dans la totalité de l'épiderme.

#### 4.7.1. Description des modèles

L'épiderme humain considéré comme ayant une épaisseur moyenne de  $7 \text{ mg cm}^{-2}$  soit  $70 \text{ }\mu\text{m}$  peut être assimilé à un empilement de 14 compartiments de  $5 \text{ }\mu\text{m}$  afin de calculer l'équivalent de dose correspondant à ces deux situations. Chaque compartiment a une activité spécifique qui est moyennée en son plan médian. Le taux de comptage obtenu par le G.M. tient alors compte des compartiments, situés plus superficiellement devant le détecteur, et qui peuvent être assimilés à des écrans. La courbe d'atténuation des électrons en fonction de l'épaisseur d'écran, nous indique la perte de comptage de chaque compartiment.

Ces modèles doivent vérifier les équations suivantes :  $\sum_i(A_i) = A_0$  et  $\sum_i(tc_i) = tc_0 - x \%$  où  $x$  est le % de perte de comptage en 60 minutes trouvé expérimentalement et  $tc_i$  est le taux de comptage du G.M. pour chaque compartiment en fonction de sa distribution, qui est déterminé expérimentalement à l'aide de la courbe d'atténuation des électrons (courbe 3).



Courbe 3 - Atténuation des électrons du  $^{99m}\text{Tc}$ .

*Modèle linéaire* : la totalité du contaminant est répartie de manière homogène dans la totalité des 14 compartiments et où la distribution d'une couche est de type  $A_i = A_0/14$ , où  $A_0$  est l'activité totale déposée lors de la contamination.

*Modèle exponentiel* : la distribution du contaminant suit une loi du type :  $A_i = A_0 e^{-\alpha x}$ , où  $x$  est la demi-épaisseur du compartiment et  $\alpha$  la constante de distribution ;  $\alpha$  est trouvé par itération de façon à vérifier  $\Sigma_i(A_i) = A_0$ . Le calcul du débit d'équivalent de dose dû aux électrons, dans une situation où il n'y a pas d'autoabsorption, est donné par la relation de Berger :

$$D = \Sigma_{i=1} 2,88 \times 10^{-1} C(Z_0/l_i) A_s n_i E_i / (\rho l_i) \int F(x/l_i, E_i) dx/x$$

avec :  $F(x/l_i, E_i) = 4\pi\rho l_i\Phi(x, E_i) x^2$  ;  $\Phi(x, E_i)$  : fraction de l'énergie  $E_i$  émise par la source, absorbée par gramme à la distance  $x$  de cette dernière ;  $D$  : débit d'équivalent de dose en mSv h<sup>-1</sup> par 37 kBq cm<sup>-2</sup> ;  $Z_0$  : distance nominale entre la couche basale et le compartiment ;  $l_i$  : parcours maximal des électrons d'énergie  $E_i$  ;  $A_s$  : Activité surfacique de la source en multiples de 37 kBq cm<sup>-2</sup>, ( $\mu\text{Ci cm}^{-2}$ ) ;  $E_i$  : Energie des électrons en MeV ;  $n_i$  : probabilité d'émission d'énergie  $E_i$  ;  $\rho$  : masse volumique de l'eau 1 g cm<sup>-3</sup> ;  $C(Z_0/l_i)$  : facteur correctif dû à l'inhomogénéité du milieu (interface air-eau) applicable uniquement pour le premier compartiment.

#### 4.7.2. Distribution des radionucléides dans l'épiderme

Notre modèle présente l'épiderme comme un empilement de 14 compartiments de 5  $\mu\text{m}$  d'épaisseur avec une activité totalement répartie dans ces 14 compartiments. L'expérience a montré que le comptage des électrons du <sup>99m</sup>Tc est diminué d'environ 5 % par rapport au comptage théorique obtenu par décroissance radioactive. La courbe d'atténuation des électrons du <sup>99m</sup>Tc (courbe 3) nous indique la perte de comptage de chaque compartiment : les électrons d'un compartiment sont ainsi atténués par les compartiments sus-jacents disposés devant le détecteur. Le tableau IV indique le taux de comptage reçu par le G.M. pour chaque compartiment, moyenné dans son plan médian.

*Modèle linéaire* : Connaissant la contribution du taux de comptage de chaque compartiment et supposant que l'activité après une heure est répartie de manière homogène, il faut donc vérifier que le taux de comptage mesuré avec le G.M. correspond bien à 95 % du comptage d'une source sans interposition d'écran. Donc :

$$\Sigma(A_i) = A_0, \text{ ce qui implique de vérifier que } \Sigma(A_i \beta) = 0,95 \times A_0$$

$$\Sigma(A_i \beta) = A_0/14 \times [0,98 + 0,88 + 0,79 + 0,70 + 0,63 + 0,56 + 0,50 + 0,45 + 0,40 + 0,36 + 0,32 + 0,29 + 0,26 + 0,23]$$

**En réalité  $\Sigma(A_i \beta) = 0,5 \times A_0$  et ce modèle n'est donc pas représentatif de nos résultats.**

*Modèle exponentiel* : Le modèle exponentiel vérifie :  $A_i = A \cdot x e^{-\alpha x}$  et  $\Sigma(A_i) = A \cdot A_i = A \cdot e^{-(-1,925x)}$  avec  $x$ , la demi-épaisseur de chaque compartiment (Tab. V).

TABLEAU IV  
**Comptage des radionucléides d'un compartiment  
 par rapport à un comptage sans écran**

Compartiment	Demi-épaisseur (mg cm <sup>-2</sup> )	Taux d'électrons comptés : $\beta$ (%)
1	0,25	98
2	0,75	88
3	1,25	79
4	1,75	70
5	2,25	63
6	2,75	56
7	3,25	50
8	3,75	45
9	4,25	40
10	4,75	36
11	5,25	32
12	5,75	29
13	6,25	26
14	6,75	23

TABLEAU V  
**Distribution de l'activité dans un modèle mathématique  
 exponentiel de l'épiderme**

Compartiment	Demi-épaisseur (mg cm <sup>-2</sup> )	$N_i = N \cdot e^{(-1,925x)}$	$N_i \beta$
1	0,25	0,618	0,6
2	0,75	0,236	0,2
3	1,25	0,09	0,07
4	1,75	0,0344	0,025
5	2,25	0,012	0,0075
6	2,75	0,005	0,0028
7	3,25	0,001	0,0005
8	3,75	0,0007	0,0003
9	4,25	0,0002	0,00008
10	4,75	0,0001	0,0000036
11	5,25	4 E-5	0,0000013
12	5,75	1 E-5	0,000003
13	6,25	6 E-6	0,0000016
14	6,75	2,25 E-6	5,18 E-7
Somme		1	0,92

Avec ce modèle,  $\Sigma(A_i \times \beta) = 0,92$ . On retrouve ici 92 % du comptage initial sans absorption dans l'épiderme.

Compte tenu de l'approximation des points sur la courbe d'atténuation, ce résultat semble tout à fait acceptable. Ce modèle, en plus d'être en corrélation avec un phénomène physique de diffusion entre les compartiments, montre qu'environ 95 % des radionucléides déposés sont répartis dans les trois premiers compartiments représentant ~ 15  $\mu\text{m}$  d'épaisseur, c'est-à-dire très superficiellement.

#### 4.7.3. Equivalent de dose délivré à la couche basale de l'épiderme

Le débit d'équivalent de dose à la couche basale de l'épiderme est calculé pour une contamination par 37 kBq (1  $\mu\text{Ci}$ ) de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  sur une surface de 9  $\text{cm}^2$ . La contribution de la dose est surtout due à la contribution des électrons monoénergétiques pour notre cas. Le tableau VI donne les résultats obtenus grâce au logiciel *Varskin* adapté aux cas d'électrons monoénergétiques, et le tableau VII ceux obtenus avec la méthode développée par Chaptinel *et al.* (1988) qui ont comparé l'équivalent de dose déterminé sans pénétration des radionucléides.

TABLEAU VI  
Détermination du débit d'équivalent de dose grâce au logiciel *Varskin*

Epaisseur ( $\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ )	Débit d'équivalent de dose en $\text{mSv h}^{-1}$ par 37 kBq $\text{cm}^{-2}$ (10 % d'émission électronique) ( $D \cdot i$ )	Distribution de radionucléide ( $R$ )	Débit d'équivalent de dose à la couche basale suivant la distribution des radionucléides $D \cdot i = D \cdot i \times R$
7	0,94	0,618	0,58
6	1,05	0,326	0,34
5	1,12	0,0475	0,053
4	1,19	0,00695	0,008
3	1,25	0,001	0,001

Le débit d'équivalent de dose, calculé par *Varskin* à la couche basale de l'épiderme, est de 0,94  $\text{mSv h}^{-1}$  par 37 kBq  $\text{cm}^{-2}$  pour une contamination de 9  $\text{cm}^2$ . Par ailleurs, le débit d'équivalent de dose calculé en tenant compte de la distribution du radionucléide dans les différents compartiments est (Tab. VI) :

$$D_i = [0,58 + 0,34 + 0,053 + 0,008 + 0,001] = 0,98 \text{ mSv h}^{-1} \text{ par } 37 \text{ kBq cm}^{-2}$$

L'équivalent de dose trouvé par la méthode de Chaptinel *et al.* (1988) est 0,97  $\text{mSv h}^{-1}$  par 37 kBq  $\text{cm}^{-2}$ . Ces résultats obtenus mathématiquement, en

faisant l'hypothèse qu'il n'y a pas d'absorption cutanée, 0,94 et 0,97 mSv h<sup>-1</sup> par kBq cm<sup>-2</sup>, sont donc bien en accord avec celui de 0,98 mSv h<sup>-1</sup> par kBq cm<sup>-2</sup> obtenu dans notre modèle exponentiel.

TABLEAU VII

Détermination du débit d'équivalent de dose par la méthode de Chaptinel *et al.*

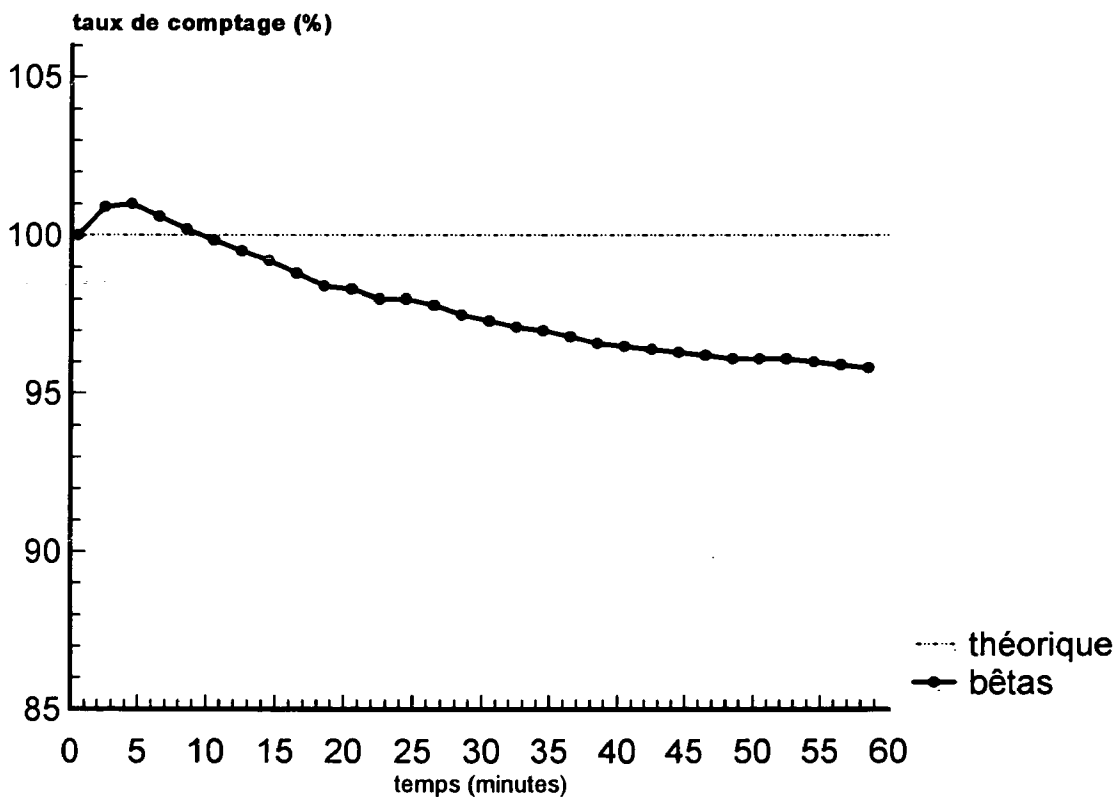
Distance (mg cm <sup>-2</sup> )	Dose pour 37 kBq	Distribution	Débit d'équivalent de dose délivré par le compartiment
6,75	0,96	0,62	0,6
6,25	0,97	0,24	0,23
5,75	0,98	0,09	0,09
5,25	0,98	0,034	0,03
4,75	0,99	0,013	0,01
4,25	1,01	0,05	0,005
3,75	1,02	0,002	0,002
3,25	1,05	0,0007	8 E-4
2,75	1,11	0,0003	3 E-4
2,25	1,16	0,0001	1 E-4
1,75	1,24	4 E-5	5 E-5
1,25	1,36	2 E-5	2 E-5
0,75	1,55	6 E-6	9 E-6
0,25	1,96	2 E-6	5 E-6
Débit d'équivalent de dose à la couche basale en mSv h <sup>-1</sup> par 37 Bq cm <sup>-2</sup>			0,97

## 5. Conclusion

Lors d'une contamination cutanée par une solution radioactive, et pour des temps courts de contact, les substances radioactives ne pénètrent pas au-delà des deux ou trois premières assises cellulaires du *stratum corneum* de l'épiderme, qui assure donc bien son rôle de barrière et de réservoir face aux molécules exogènes quelles que soient les propriétés physico-chimiques de la solution contaminante. La perte de comptage après soixante minutes est de ~ 5 %, quelle que soit la nature (aprotique, hydro- ou lipophile) du vecteur chimique et de son pH.

Le modèle mathématique exponentiel de la distribution des substances radioactives dans l'épiderme que nous avons mis au point va dans le sens de

cette assertion. Le débit d'équivalent de dose lors d'une contamination radioactive de courte durée sur une surface de 9 cm<sup>2</sup> par du <sup>99m</sup>Tc est de 0,98 mSv h<sup>-1</sup> par 37 kBq cm<sup>-2</sup> (μCi cm<sup>-2</sup>). Cependant, une étude plus complète en fonction du temps de contamination (15 à 30 minutes) semble indispensable. Par ailleurs, cette étude pourrait être complétée par la visualisation *in situ* de la distribution des radioéléments par délamination et/ou par "slicing" de la peau, ce qui permettrait de vérifier que la distribution théorique reflète bien la situation réelle. Il faudrait cependant utiliser un radio contaminant ayant une période physique plus longue que le <sup>99m</sup>Tc. Un élément de faible poids moléculaire marqué au <sup>14</sup>C serait un bon marqueur car celui-ci possède un spectre d'émission continu de β de 0 à 156 keV. Dans une expérience préliminaire réalisée *in vivo*, dans les mêmes conditions de contamination (5 min) et de perméation (1 min), et de géométrie de détection avec une solution aqueuse de [one5, triazol 1,2,4 (<sup>14</sup>C)] nous avons observé une perte moyenne de comptage de 4,8 % (2 expériences) sur 60 minutes (courbe 4). Ces résultats préliminaires, tout à fait cohérents par rapport à notre travail réalisé avec du <sup>99m</sup>Tc, méritent cependant d'être confirmés par une étude systématique et élargie. ■



Courbe 4 - Contamination avec du <sup>14</sup>C (moyenne de 2 comptages).

*Remerciements* : Nous remercions vivement Mrs Ph. Bacon, Ch. Chazot, F. Daburon, J-F. Dossin, G. Fayart et J-J. Leplat pour leur amicale complicité tout au long du déroulement de cette étude.

## RÉFÉRENCES

- Bartek M.J., Labudde J.A., Maibach H.I. (1972) Skin permeability *in vivo* : comparison in rat, rabbit, pig and man. *J. Invest. Dermatol.* **58**, 114-123.
- Bronaugh R.L., Stewart R.F., Congdon E.R., Giles Jr. A.L. (1982a). Methods for *ex vivo* percutaneous absorption studies I. Comparison with *in vivo* results. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **62**, 474-480.
- Bronaugh R.L., Stewart R.F., Congdon E.R. (1982b). Methods for *ex vivo* percutaneous absorption studies II. Animal models for human skin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **62**, 481-488.
- Chaptinel Y., Durand F., Piechowski J., Menoux B. (1988) Dosimétrie et thérapeutique des contaminations cutanées : Rapport CEA-R5441, 1988, service de documentation et d'édition multimédia. CE Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex.
- Dupuis D., Rougier A., Roguet R., Lotte C., Kalopissis G. (1984) *In vivo* relationship between horny layer reservoir effect and percutaneous absorption in human and rat. *J. Invest. Dermatol.* **82**, 353-356.
- Feldmann R.J. & Maibach H.I. (1969) Percutaneous penetration of steroids in man. *J. Invest. Dermatol.* **52**, 89-94.
- Feldmann R.J. & Maibach H.I. (1970) Absorption of some organic compounds through the skin in man. *J. Invest. Dermatol.* **54**, 399-404.
- Guy R.H. & Hadgraft J. (1984) Prediction of drug disposition kinetics in skin and plasma following topical administration. *J. Pharm. Sci.* **73**, 883-887.
- Guy R.H., Hadgraft J., Maibach H.I. (1985) Percutaneous absorption in man : a kinetic approach. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **78**, 123-129.
- Henson (1972) A note on some aspects of skin contamination by certain radionuclides in common use. *Brit. J. Radiol.* **45**, 938-943
- Jamouille J.C. & Martin B. (1989) Méthodes d'étude de la pénétration cutanée : *Sém. INSERM*, **201**, 263-274.
- Kammereau B., Zesch A., Schaefer H. (1975) Absolute concentrations of dithranol and triacetyl-dithranol in the skin layers after local treatment : *in vivo* investigations with four different types of pharmaceutical vehicles. *J. Invest. Dermatol.* **64**, 145-149.
- Kocher D.C., Eckerman K.F. (1987) Electron dose-rate conversion factors for external exposure of the skin from uniformly deposited activity on the body surface. *Health Phys.* **53**, 135-141.
- Kusama T., Itoh S., Yoshizawa Y. (1986) Absorption of radionuclides through wounded skin. *Health Phys.* **51**, 138-141.
- Lefaix J.-L., Mignot J. (1995) Modifications radioinduites du relief cutané : résultats préliminaires chez le porc. *Radioprotection* **30**, 221-232.
- Lefaix J.-L., Roux F., Leplat J.-J., Tricaud Y., Mignot J. (1996) Modifications expérimentales du micro relief cutané chez le porc. *Sci. Tech. Animal Lab.* sous presse.
- Nitin V. Sheth, Ph. D., Mark B. McKeough, B.S., and Spotswood L. Spruance, M.D. (1987) Measurement of the Stratum corneum drug reservoir to predict the therapeutic efficacy of topical Iododeoxyuridine for Herpes simplex virus infection. *J. Invest. Dermatol.* **89**, 598-602.
- Peng G.T., Tseng C.L., Tung C.J., Yang C.P., Wang I.L. (1988) Assessment of beta particle dose for radioactive contamination on skin. *Radiat. Prot. Dosim.* **25**, 15-19.
- Pinkus H. (1951) Examination of the epidermis by the stripping method of removing horny layers. *J. Invest. Dermatol.* **16**, 383-386.
- Pinkus H. (1952) Examination of the epidermis by the strip method. II. Biometric data on regeneration of the human epidermis. *J. Invest. Dermatol.* **19**, 431-447.

MESURE *IN VIVO* DE LA CONTAMINATION CUTANÉE

Rougier A., Dupuis D., Lotte C., Roguet R., Schafer H. (1983) *In vivo* correlation between stratum corneum reservoir function and percutaneous absorption. *J. Invest. Dermatol.* **81**, 275-278.

Rougier A., Dupuis D., Lotte C., Roguet R., Schafer H. (1985) The measurement of the stratum corneum reservoir. A predictive method for *in vivo* percutaneous absorption studies : influence of application time. *J. Invest. Dermatol.* **84**, 66-68.

Schaefer H., Stüttgen G., Zesch A., Schalla W., Gazith J. (1978) Quantitative determination of percutaneous absorption of radiolabeled drugs *ex vivo* and *in vivo* by human skin. *Curr. Probl. Dermatol.* **7**, 80-94.

Scheuplein I. (1971) Permeability of the skin. *Physiol. Rev.* **51**, 703-751.

Wester R.C. & Maibach H.I. (1976) Relationship of topical dose and percutaneous absorption in rhesus monkey and man. *J. Invest. Dermatol.* **67**, 518-520.