

ENCAPSULATION DU DTPA, UNE STRATEGIE EFFICACE POUR LA DECORPORATION DU PLUTONIUM CHEZ LE RAT

B. Le Gall¹, G. Phan², G. Grillon¹, E. Rouit¹, H. Benech², E. Fattal³, and JR. Deverre⁴

¹: Laboratoire de Radiotoxicologie CEA-DSV-DRR-SRCA, BP 12, 91680 Bruyères le Châtel,

²: CEA, Service de Pharmacologie et d'Immunologie, DSV/DRM, 91191 Gif-sur-Yvette, France

³Université Paris XI, UMR 8612, 92296 Châtenay-Malabry, France

⁴CEA, Service Hospitalier Frédéric Joliot, DSV/DRM, 91191 Gif-sur-Yvette, France

Après contamination systémique, le plutonium est principalement retenu dans le foie et le squelette. Le DiethyleneTriamine Pentaacetic Acid (DTPA) est à ce jour la seule molécule ayant montré une activité décorporante chez les individus contaminés par du plutonium. Cependant, son efficacité est limitée par sa faible biodistribution, uniquement dans le sang et les fluides biologiques. Pour optimiser son efficacité, l'administration précoce et/ou répétée est recommandée. Lors d'une précédente étude nous avons montré que l'encapsulation du DTPA dans des liposomes conventionnels ou à circulation prolongée permettait d'augmenter la persistance du chélate dans l'organisme comparé au DTPA sous forme libre. De plus, ces formulations favoriseraient la pénétration du principe actif dans le foie.

L'approche développée chez le rat, consiste à diminuer le diamètre des liposomes afin d'augmenter l'accessibilité du DTPA aux différents types cellulaires du foie. Ainsi, des liposomes multi-lamellaires d'un diamètre d'1µm et des liposomes de 100nm ont été synthétisés. Après contamination de rats par injection intraveineuse d'une solution de ²³⁸Pu-phytate nous avons observé une rétention majoritaire du Pu dans le foie, à la fois dans les hépatocytes et les cellules de Küpffer. Une heure après contamination, les rats sont traités soit par injection de l'une ou l'autre des formes encapsulées de DTPA soit par injection de DTPA libre. Le contenu en Pu est déterminé dans les excréta et les principaux sites de rétention 2 semaines après contamination.

Après traitement par le DTPA libre, seule l'excrétion urinaire du Pu est augmentée comparée au groupe de rats non traités. Après traitement par les formes encapsulées de DTPA, une diminution de l'excrétion fécale du radioélément ainsi qu'une importante augmentation de l'excrétion urinaire est observée. De plus, l'injection de DTPA encapsulé dans des liposomes de 100nm entraîne une diminution significative du Pu retenu dans le foie par rapport aux rats non traités. Parallèlement, le dépôt du Pu dans le squelette est diminué de plus de 50%. En conclusion, les deux types de liposomes contenant du DTPA montrent une efficacité décorporante supérieure à celle du DTPA libre bien que le dosage en chélate soit 3 à 5 fois plus faible dans les formes encapsulées.

Chez les patients contaminés par le Pu, cette nouvelle stratégie thérapeutique permettrait de diminuer la rétention de l'actinide dans les principaux compartiments cibles en limitant ainsi les conséquences délétères à long terme.