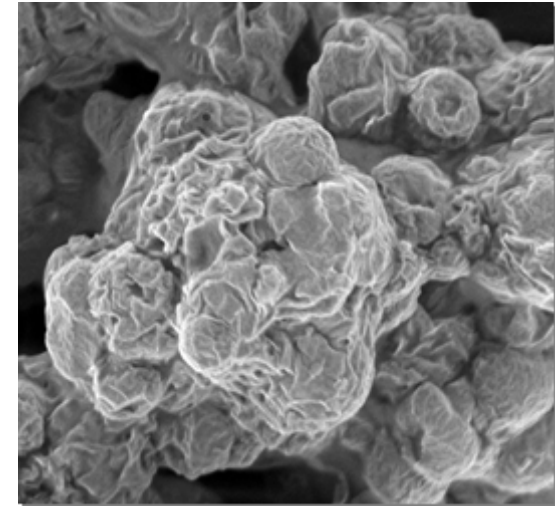


18 juin 2009

# Congrès National de Radioprotection

## Décorporation préférentielle de l'Am après traitement de rats ayant inhalé du $\text{PuO}_2$ , par une poudre sèche de DTPA

O. Grémy, N. Tsapis, D. Renault, M.-C. Abram, S. Bruel,  
F. Tourdes, Q. Chau, A. Van der Meer



*Olivier GREMY*  
*Laboratoire de RadioToxicologie – CEA/DSV/iRCM/SREIT*



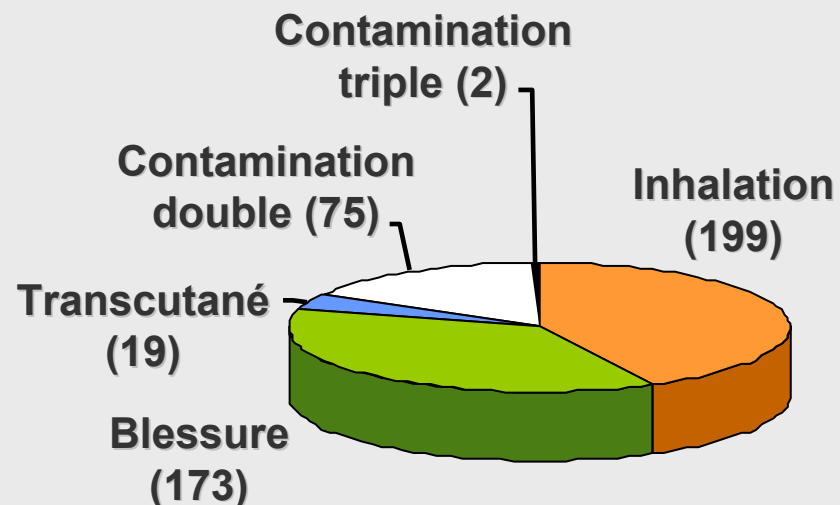
# CONTAMINATION INTERNE par des RADIOÉLÉMENTS



## Contaminations internes 1970-2003 (CEA + AREVA)

- ▶ 469 personnels
- ▶ 548 événements

Chiffres d'après L. Grappin *et al.*,  
Radioprotection, 2007



## Plutonium (Pu) et Américium (Am)

- ▶ Actinides transuraniens émetteurs de particules  $\alpha$
- ▶ Risque d'exposition à des formes oxydes de Pu et/ou d'Am
- ▶ Augmentation de la teneur en Am dans les  $\text{PuO}_2$  avec l'âge

# CAS de CONTAMINATION INTERNE par du Pu/AmO<sub>2</sub>



INHALATION d'aérosols  
de Pu/AmO<sub>2</sub>

POUMONS



FOIE



SITES DE DÉPÔTS



OS

SANG

EXCRÉTIONS

ALVÉOLE  
PULMONAIRE

Pu/AmO<sub>2</sub>

Macrophage

Pu/Am  
particulaire

Pu/Am  
dissout

Fluides  
recouvrant  
l'épithélium

Cellules  
épithéliales

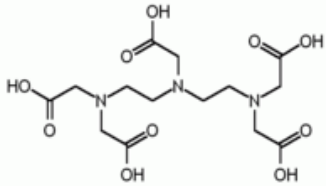
SANG

Pu/Am  
dissout

# TRAITEMENT DÉCORPORANT par l'AGENT CHÉLATEUR DTPA

**Décorporation = traitement thérapeutique par un agent chélateur**

Piégeage *in vivo* d'un élément par un ligand non métabolisable  
→ excrétion par les voies naturelles stimulée



**DTPA = DiéthylèneTriaminePentaAcétate**

- ✓ Composé organique de structure chimique proche de l'EDTA
- ✓ Sous sa forme de base conjuguée, affin pour Pu, Am, Cm

## Solution injectable

- ▶ **AMM en 2008**  
(DTPA sous forme calcique)
- ▶ **Traitement recommandé pour tous modes de contamination**

## Poudre micronisée

- ▶ **Traitement pour contamination pulmonaire**
- ▶ **Doutes sur son efficacité**

## Poudre sèche

- ▶ **Propriétés aérodynamiques et hygroscopiques plus adaptées.**  
(poudre avec diamètre aérodynamique médian diminué et moins propice à l'agrégation)
- ▶ **meilleures dispersion et accessibilité du DTPA aux compartiments profonds de l'appareil respiratoire.**

# DÉMARCHE EXPÉRIMENTALE



- ✓ Contamination respiratoire de rats par inhalation d'un aérosol de PuO<sub>2</sub> :
  - soit à 4,6%,
  - soit à 47,9% d'<sup>241</sup>Am en activité α
- ✓ Administration pulmonaire de DTPA sous forme de poudre sèche à 2h post-contamination (36,5 ± 3,6 μmol.kg<sup>-1</sup> et 18,2 ± 1,4 μmol.kg<sup>-1</sup> respectivement)
- ✓ Détermination de l'activité corps entier par système NaI ou CPX à J7
- ✓ Suivi métabolique par collecte des urines sur 7 jours
- ✓ Euthanasies à J14
  - Prélèvement des fémurs et du foie
  - Lavage broncho-alvéolaire = phase cellulaire (macrophages alvéolaires à >95%) + phase acellulaire (fluides recouvrant l'épithélium alvéolaire)
- ✓ Détermination de l'activité α totale, ou due spécifiquement au Pu ou à l'Am, présente dans différents échantillons biologiques par scintillation liquide ou spectrométrie α

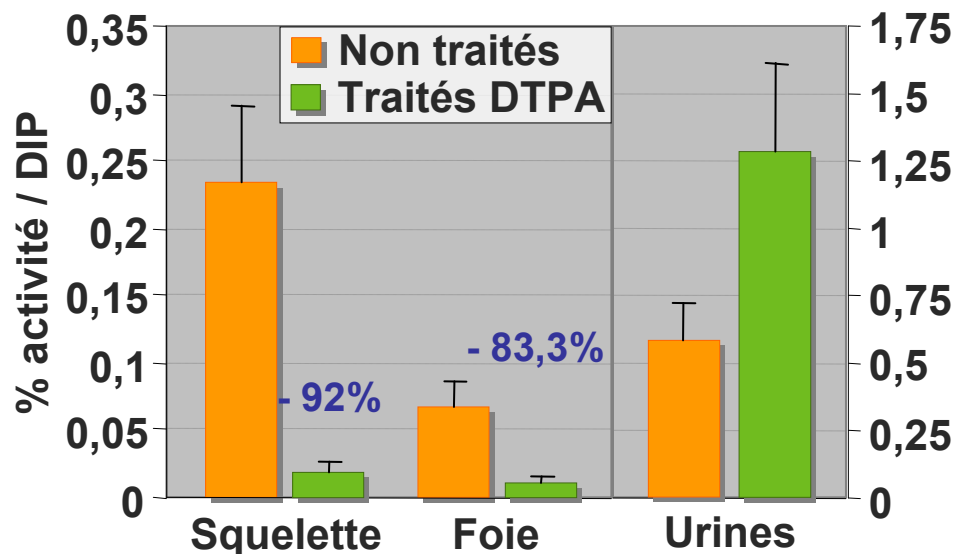
Dépôt Initial Pulmonaire d'activité (DIP)	
PuO <sub>2</sub> à 4,6% d'Am	PuO <sub>2</sub> à 47,9% d'Am
14 ± 2 kBq	16 ± 2 kBq

# RÉSULTATS

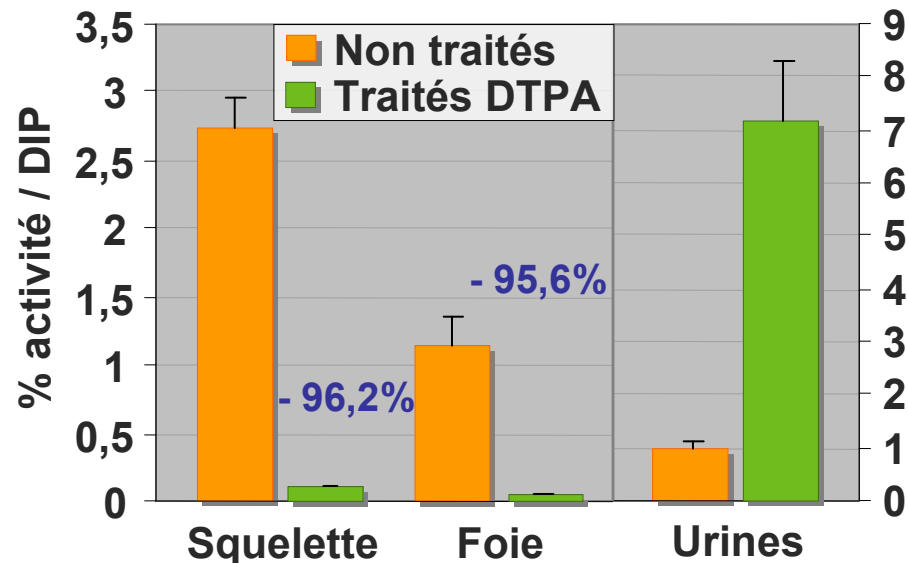
## Dépôts extra-pulmonaires d'activité totale à 14 jours Excrétions urinaires d'activité totale cumulée sur 7 jours



PuO<sub>2</sub> à 4,6% d'Am



PuO<sub>2</sub> à 47,9% d'Am



► Très fortes inhibitions des dépôts osseux et hépatiques d'activité chez les rats contaminés puis traités précocement au DTPA comparativement aux rats uniquement contaminés par l'un ou l'autre des PuO<sub>2</sub>,

► qui se traduisent par une sur-excrétion urinaire d'activité.

# RÉSULTATS



## POUMONS

► Pas de mise en évidence d'une limitation de la rétention pulmonaire globale.

## DTPA

### Macrophages alvéolaires

► Pas de mise en évidence d'une diminution de la rétention d'activité par les macrophages alvéolaires.

→ pas de dissolution mesurable des particules d'oxydes.

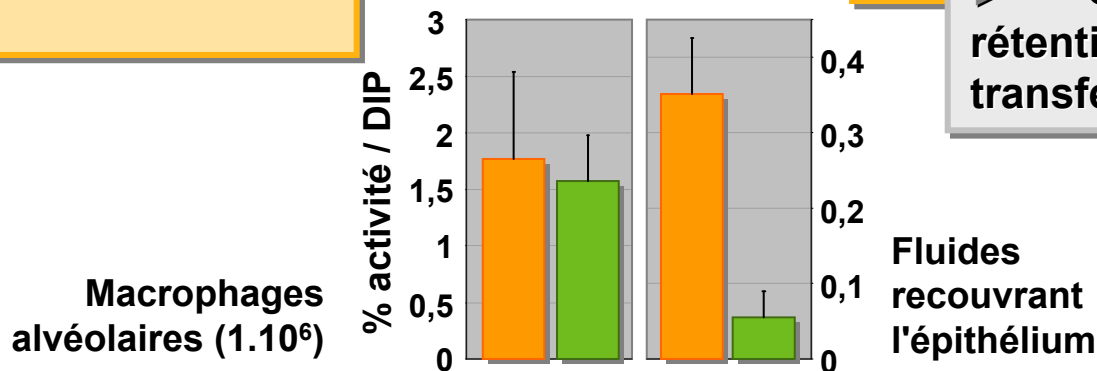
### Fluides recouvrant l'épithélium

► Limitation de la rétention d'activité par les compartiments acellulaires composant ces fluides (surfactant, hypophase, protéines d'origine sérique).

► Compartiments de rétention de la fraction transférable.

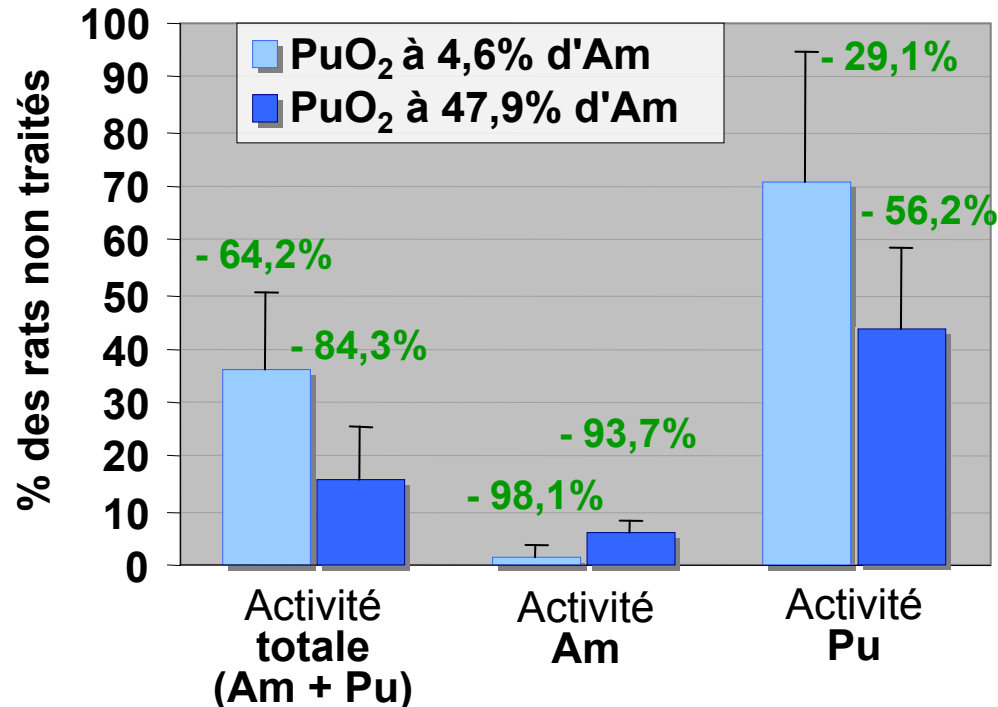
■ Non traités  
■ Traités DTPA

PuO<sub>2</sub> à 47,9% Am



# RÉSULTATS

## Rétention d'activité dans les Fluides recouvrant l'épithélium alvéolaire à 14 jours



► Activités associées aux fluides recouvrant l'épithélium plus faibles chez les rats traités au DTPA que chez les non traités, fait principalement expliqué par une grande différence dans la rétention d'Am entre les deux lots.

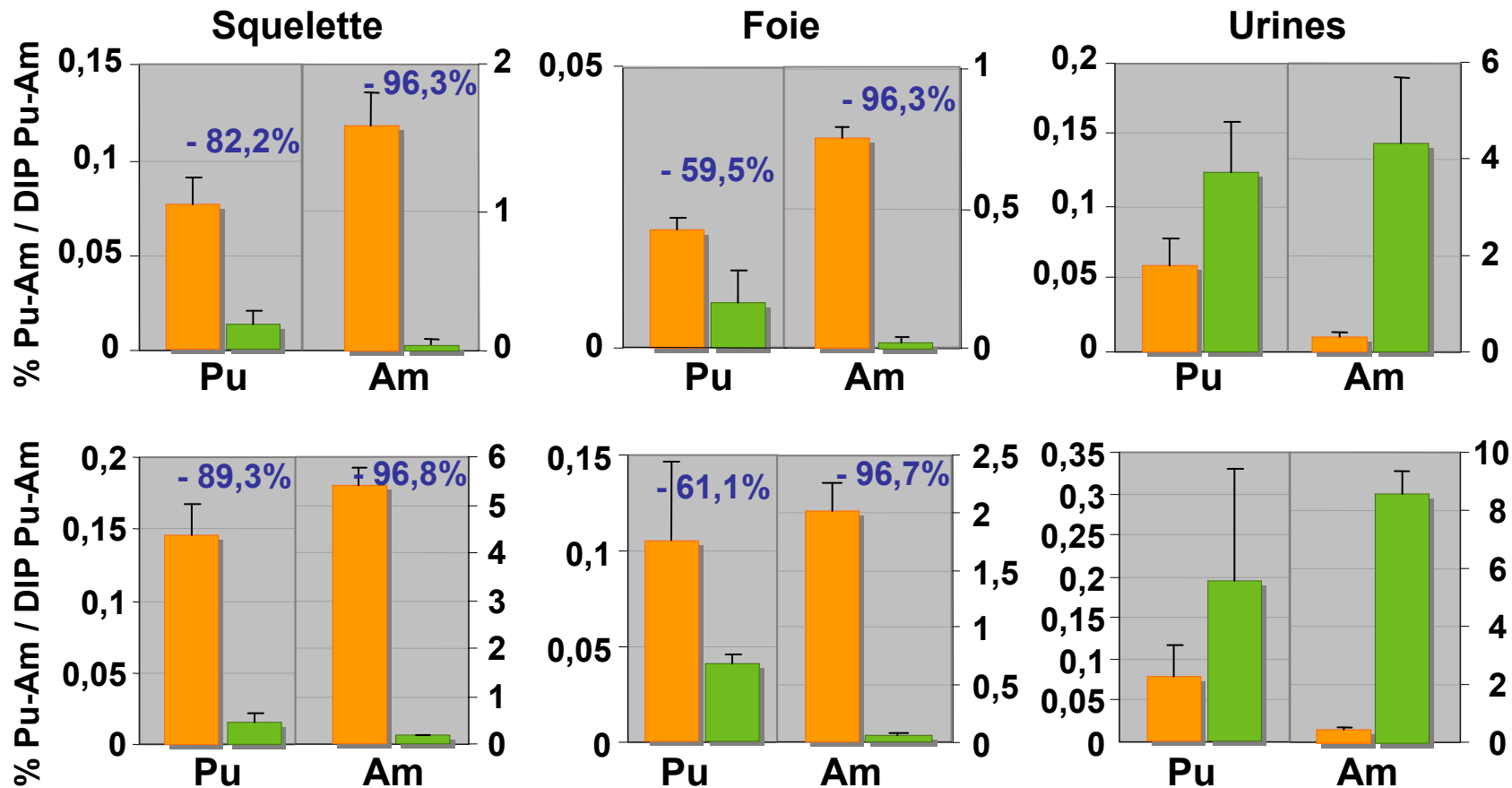


# RÉSULTATS

## Dépôts extra-pulmonaires des activités Pu ou Am à 14 jours Excrétions urinaires des activités Pu ou Am cumulées sur 7 jours



■ Non traités ■ Traités DTPA

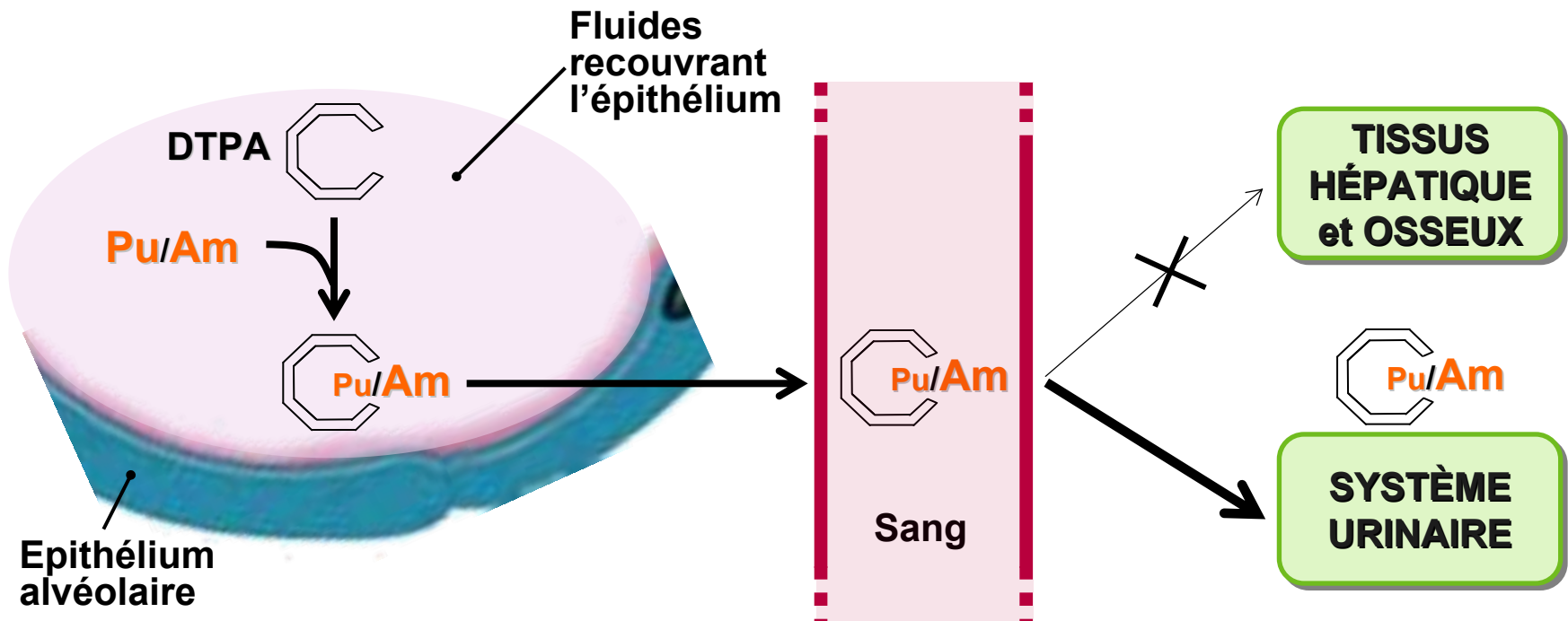


- Inhibitions des dépôts extra-pulmonaires d'Am plus grandes que celles du Pu avec le DTPA.
- Décorporation préférentielle de l'Am par excrétion urinaire, amplifiée sous l'action du DTPA.

# CONCLUSIONS

► Chélation par le DTPA des actinides dissouts dans les fluides recouvrant l'épithélium avant leur transfert vers le compartiment systémique (fraction potentiellement transférable à l'instant du traitement).

► Fortes décorporations des actinides normalement déposés dans les tissus extra-pulmonaires après inhalation des  $\text{PuO}_2$  considérés :  
- suggérant une réelle limitation de la dose radiologique délivrée aux tissus.



# CONCLUSIONS

---



- ▶ **Décorporations préférentielles de l'Am par rapport au Pu:**
  - **Chélation plus grande de l'Am par rapport au Pu dans les fluides recouvrant l'épithélium**
    - **état physico-chimique des éléments** (dissolution Am > dissolution Pu)
    - **différences nettes de constantes d'association** (ligands pulmonaires ≠ et/ou d'affinités ≠)

- ▶ **Intérêt de ce protocole thérapeutique lors de contaminations respiratoires par des aérosols mixtes Pu/AmO<sub>2</sub>**
  - **à certains postes de travail, notamment lors de démantèlements d'installations et du recyclage des combustibles nucléaires.**