

NOUVEAUTÉ DANS L'UTILISATION DU DTPA

Olivier GRÉMY

CEA

Laboratoire de RadioToxicologie ; DRF/institut Jacob/iRCM/SREÏT
Centre de Bruyères-le-Châtel, 91297 Arpajon cedex

olivier.gremy@cea.fr

Les travailleurs du nucléaire peuvent accidentellement internaliser du plutonium (Pu) et/ou de l'américium (Am) lors du retraitement du combustible usé, de la fabrication du combustible d'oxydes mixtes (U-Pu), du traitement/conditionnement de déchets ou de chantiers d'assainissement/démantèlement d'installations. La blessure et l'inhalation sont les deux voies principalement impliquées dans les contaminations internes par le Pu/Am.

Pour limiter le risque sanitaire associé à la longue période effective de ces émetteurs alpha, la seule stratégie thérapeutique est de faciliter leur décorporation à l'aide d'un traitement de chélation par l'acide Diéthylène Triamine Penta Acétique (DTPA). Ce chélateur du Pu/Am est formulé par la Pharmacie Centrale des Armées (PCA) en une solution injectable, pouvant également être versée sur une plaie. Son autorisation de mise sur le marché (AMM) fut obtenue en 2008. Entre la moitié des années 1970 et le début des années 2010, une poudre micronisée de DTPA inhalable était disponible comme traitement d'urgence en cas de suspicion d'inhalation de Pu/Am.

Dès 2014, sous l'impulsion du directeur santé d'AREVA (aujourd'hui ORANO) avec qui il collabore, le Laboratoire de RadioToxicologie du CEA mena des expérimentations animales pour convaincre de l'intérêt d'une inhalation d'un aérosol liquide de DTPA, avant tout pour cibler les dépôts pulmonaires de Pu/Am.

EXPÉRIMENTATIONS ANIMALES

Lors d'études expérimentales, des rats contaminés par du Pu suivirent différents protocoles de traitement par inhalation de DTPA. Puisque seule la fraction solubilisée d'un radiocomposé internalisé est potentiellement accessible à la chélation par le DTPA, le Pu fut administré aux rats sous une forme soluble ou modérément soluble, afin de mimer cette fraction potentiellement "décorporable". L'inhalation de DTPA par les rats était obtenue par leur exposition à un aérosol liquide généré à partir de la solution commerciale de DTPA, au moyen d'un nébuliseur à tamis vibrant couplé à une chambre d'inhalation faite à façon.

Réalisée précocement après la contamination pulmonaire de rats par du Pu, une inhalation de DTPA était très efficace pour limiter la rétention pulmonaire de Pu, et ce d'autant plus que le dépôt pulmonaire en DTPA était important et que le traitement était effectué précocement (testé entre MÏN30 et H6). La part du DTPA inhalé déposé dans le poumon profond chélatait en effet le Pu associé aux fluides recouvrant l'épithélium alvéolaire. Pour un traitement effectué à H+1, l'efficacité était légèrement meilleure après une inhalation de DTPA (dépôt pulmonaire estimé en DTPA de $1,1 \mu\text{mol.kg}^{-1}$) qu'après une injection intraveineuse de DTPA à une dose 14 fois plus grande ($15 \mu\text{mol.kg}^{-1}$; équivalent à 0,5 g chez l'homme). La forte dilution dans le compartiment circulatoire du DTPA injecté pourrait expliquer cette différence; la quantité de DTPA atteignant le poumon profond était certainement plus faible que celle apportée par l'inhalation de DTPA. Un double traitement, c'est-à-dire une inhalation de DTPA combinée à une injection intraveineuse de DTPA, n'était d'ailleurs pas meilleur qu'une inhalation seule pour limiter la rétention pulmonaire de Pu.

Par son action directe au sein du tissu primaire de contamination que sont les poumons, une inhalation précoce de DTPA prévient l'absorption sanguine de Pu dont le devenir était de se déposer dans les principaux tissus secondaires de dépôts. Ce traitement local limita donc indirectement les dépôts hépatiques et osseux de Pu. Par ailleurs, le DTPA inhalé précocement entraînait également une diminution de ces dépôts suite à une contamination systémique par injection intraveineuse de Pu. Une fois déposé dans le poumon profond, le DTPA passe donc la barrière alvéolo-capillaire pour rejoindre le sang, et peut chélater du Pu systémique (en circulation ou récemment déposé dans les tissus). Ainsi, l'efficacité du DTPA inhalé sur les dépôts extra-pulmonaires après contamination pulmonaire au Pu résulte certainement d'une chélation de Pu pulmonaire avant son absorption sanguine, mais aussi de Pu extra-pulmonaire déjà absorbé dans le sang au moment du traitement.

Malgré cela, une injection intraveineuse de DTPA à $15 \mu\text{mol.kg}^{-1}$ limitait davantage les rétentions extra-pulmonaires de Pu qu'une inhalation de DTPA ($1,1 \mu\text{mol.kg}^{-1}$), explicable par une plus grande concentration de DTPA atteinte en extra-pulmonaire. Le double traitement précoce était meilleur qu'une injection intraveineuse pour limiter les dépôts hépatiques de Pu.

Ainsi, associer l'injection à l'inhalation de DTPA permet de maximiser la décorporation du Pu accessible sur l'ensemble des rétentions tissulaires, c.-à-d. pulmonaire et extra-pulmonaires. Lors d'une prise en charge thérapeutique précoce, la concentration du DTPA serait alors optimale pour agir sur la fraction rapidement solubilisée du radiocomposé de Pu inhalé (f_r), que ce soit sur sa part encore présente dans les poumons comme sur celle déjà absorbée dans le sang.

Dans le cadre d'un traitement différé (≥ 15 jours) au DTPA, unique ou répété 2-3 fois par semaine sur plusieurs semaines, l'administration par injection intraveineuse ($15 \mu\text{mol.kg}^{-1}$) était plus efficace pour diminuer les dépôts extra-pulmonaires de Pu que par inhalation. La plus grande concentration en DTPA apportée en extra-pulmonaire par injection que par inhalation explique la différence d'efficacité entre les deux voies de traitement. Par ailleurs, l'injection (unique ou répétée) était aussi efficace pour réduire la rétention pulmonaire de Pu que l'inhalation (unique ou répétée). À un temps tardif, la quantité de Pu accessible à la chélation dans les poumons devient bien plus faible qu'à un temps précoce. Ainsi, même la faible proportion du DTPA injecté atteignant le poumon devient suffisante pour piéger cette quantité de Pu.

Le lien entre concentration extra-pulmonaire de DTPA atteinte après son inhalation et mobilisation de dépôts extra-pulmonaires établis de Pu fut confirmé: lors d'inhalations répétées de DTPA débutées tardivement après une contamination pulmonaire, une augmentation de la dose de DTPA déposée dans les poumons ($1,1$ vs $11 \mu\text{mol.kg}^{-1}$) améliore l'efficacité. Également, l'avantage d'injections intraveineuses répétées ($15 \mu\text{mol.kg}^{-1}$ en DTPA) par rapport à des inhalations répétées ($< 1,1 \mu\text{mol.kg}^{-1}$ en DTPA) pour mobiliser des dépôts hépatiques et osseux établis fut également montré chez des rats contaminés au Pu par injection intraveineuse ou par blessure simulée.

APPLICATION à l'HOMME

Convaincue notamment par ces résultats, la PCA fit les démarches nécessaires pour faire approuver par les autorités compétentes la possibilité d'inhaler un aérosol de DTPA généré à partir de la solution injectable. L'approbation de la modification d'AMM fut obtenue en 2018.

Chez l'homme, l'inhalation d'un aérosol généré à partir d'1 g de DTPA pourrait permettre d'obtenir un dépôt pulmonaire d'environ $3,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ($7,4 \mu\text{mol.kg}^{-1}$) alors qu'une injection intraveineuse est généralement faite à la dose d' $\frac{1}{2}$ g, représentant $7,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ pour un individu de 70 kg ($15 \mu\text{mol.kg}^{-1}$). Ainsi, le rapport des doses de DTPA entre celle administrée par voie veineuse et celle donnée par voie pulmonaire serait d'un facteur 2 chez l'homme contre

presque 14 dans les expérimentations présentées chez le rat. Dans ce cas, le DTPA inhalé pourrait être moins désavantagé par rapport au DTPA injecté pour limiter la rétention extra-pulmonaire de Pu chez l'homme que chez le rat.

Lors du suivi radiotoxicologique de routine d'un travailleur, une faible incorporation au Pu-238 fut révélée. Même si celle-ci ne put être reliée à un événement, le scénario privilégié est celui d'une faible inhalation intervenue quelques mois auparavant. Le patient reçu des perfusions intraveineuses répétées de DTPA (sur env. 23 mois) suivies d'inhalations répétées de DTPA (sur env. 20 mois), suite à l'autorisation de cette voie d'administration. Les deux phases de traitement entraînèrent des sur-excrétions urinaires et fécales de Pu, démontrant que les deux modalités d'administration permettaient la décorporation de dépôts tissulaires de Pu établis depuis plusieurs mois/années après l'événement contaminant (probablement surtout celle de dépôts hépatiques). Même si les excrétions de Pu étaient moindres après les inhalations qu'après les perfusions intraveineuses de DTPA du fait d'une moins grande concentration systémique, le caractère moins invasif et contraignant d'un traitement par inhalation facilita la poursuite du traitement.

CONCLUSIONS

Suite à une suspicion d'internalisation de Pu/Am par les voies respiratoires, l'administration de DTPA par inhalation (1 g) pourrait être considérée comme le traitement d'urgence adapté, du fait de son ciblage rapide des poumons. Associée au plus vite à une seconde administration de DTPA par voie intraveineuse (0.5-1 g), un tel traitement combiné apparaît optimal pour piéger au mieux la fraction du radiocomposé se dissolvant rapidement après son dépôt pulmonaire (fraction f_r). En effet, il augmenterait les chances de décorporer à la fois la part de cette fraction encore présente dans les poumons et celle déjà absorbée dans le sang au moment du traitement.

Quelle que soit la voie d'internalisation du Pu/Am, l'inhalation pourrait être un complément voire une alternative à l'administration intraveineuse pour un traitement DTPA prolongé, dont l'objectif est de cibler les dépôts tissulaires déjà établis et la fraction $1-f_r$ d'un radiocomposé inhalé au fur et à mesure de sa dissolution. Une voie d'administration du DTPA plus simple et plus confortable comme l'inhalation pourrait susciter une plus grande compliance et acceptabilité du patient à suivre ou poursuivre un traitement prolongé, induisant donc une décorporation plus grande que si le traitement est arrêté.

De plus, l'inhalation de DTPA pourrait être proposée à des patients stressés par les aiguilles, voire phobiques, des patients présentant des contre-indications médicales particulières (ex: problèmes de coagulation), ou des patients au capital veineux limité ou épuisé.