

INTERPRÉTATION DES EXCRÉTIONS DE PU SOUS TRAITEMENT CHRONIQUE DIFFÉRÉ AU DTPA

Olivier GRÉMY

CEA

olivier.gremy@cea.fr

Introduction

Lors des opérations de traitement et recyclage du combustible usé, ou sur des chantiers d'assainissement et déconstruction d'installations, les travailleurs du nucléaire peuvent être accidentellement exposés au radionucléide plutonium (Pu). Les deux principales voies d'internalisation de cet émetteur alpha à vie longue sont l'inhalation et la blessure. Afin de limiter la dose efficace engagée, et ainsi diminuer le risque sanitaire associé, la seule stratégie thérapeutique est de faciliter la décorporation du Pu à l'aide d'une thérapie de chélation par l'acide Diéthylène Triamine Penta Acétique (DTPA).

Le présent travail porte sur l'interprétation des données radiotoxicologiques d'un individu ayant inhalé du Pu et suivi un traitement au DTPA. L'originalité de ce cas repose sur plusieurs aspects du protocole thérapeutique : 1) initié plusieurs mois après l'événement contaminant, 2) composé de 83 administrations de DTPA distribuées sur 4 années, 3) dont la moitié par inhalation ; et de son suivi radiotoxicologique : 1) effectué tout au long du protocole, 2) à partir de prélèvements non seulement urinaires mais également fécaux, 3) parfois réalisés sur plusieurs jours consécutifs post-DTPA.

Présentation du cas : exposition interne, protocole thérapeutique et suivi radiotoxicologique

L'exposition interne du travailleur au Pu-238 (99,6%) fut détectée lors de son suivi médical annuel de routine. Par recoupement d'informations et entrevue avec le patient, le scénario le plus probable est une inhalation d'un aérosol liquide contenant une faible quantité de Pu-238 sous forme soluble, survenue plusieurs mois auparavant.

Malgré une longue période écoulée entre l'événement contaminant et sa détection, le médecin du travail en accord avec le patient décida d'initier un traitement chélatant au DTPA, puis de le poursuivre au vu des premiers résultats. Le patient reçut ainsi 40 perfusions intraveineuses de DTPA (29X 0,5 g et 11X 1 g) étalées sur 707 jours, incluant deux interruptions de 73 et 51 jours. L'intervalle entre deux perfusions successives était souvent d'une à deux semaines, mais parfois de trois ou quatre. Peu de temps après l'autorisation officielle d'administrer le DTPA sous la forme d'un aérosol liquide, le patient poursuivit sa thérapie de chélation par 40 inhalations de DTPA (40X 1 g nébulisé) pendant une période de 610 jours, incluant trois interruptions de 41, 48, et 190 jours. L'aérosol liquide de DTPA était inhalé par le patient via un embout buccal. Il était généré par nébulisation de la solution commerciale de DTPA (ampoule d'1 g) diluée au demi avec du sérum physiologique, à l'aide d'un nébuliseur pneumatique (PARI BOY® SX + LC SPRINT). L'intervalle entre deux inhalations successives était habituellement d'une semaine, mais pouvait être parfois de deux ou trois. Ensuite, le patient reçut 3 traitements additionnels au DTPA : une perfusion (1 g), un traitement combinant une perfusion (0,5 g) et une inhalation (0,5 g), et enfin, une dernière inhalation (0,5 g) effectuée 110 jours après le précédent traitement.

Aucun effet indésirable ne fut relevé chez ce patient.

Sur l'ensemble de la période du protocole (environ 4 années), le patient fournit plus de 300 prélèvements des urines de 24h, et plus de 110 prélèvements des selles de 24h. Les analyses

radiotoxicologiques furent réalisées par un laboratoire d'analyses médicales accrédité, utilisant des techniques standards de radiochimie suivies par des mesures d'activité par spectrométrie alpha (limite de détection = 1 mBq).

Contribution d'une chélation intracellulaire à la décorporation du Pu

Chacune des perfusions intraveineuses de DTPA entraîna une élévation de la quantité de Pu dans les urines de 24h post-traitement (J1), comparativement au taux d'excrétion de base mesuré avant le début de la thérapie de chélation. Entre deux traitements successifs, l'excrétion urinaire quotidienne de Pu ne retournait à son taux d'excrétion de base que lorsque l'intervalle de temps était d'au moins 3 semaines, ainsi qu'après les interruptions de 51 et 73 jours.

De plus, la mesure des excrétions urinaires quotidiennes de Pu sur 3 jours consécutifs post-traitement montra que la quantité cumulée de Pu excrétée à J2 plus J3 était approximativement la même que celle excrétée à J1. Considérant cette observation et la persistance d'une sur-excrétion urinaire du Pu sur plusieurs semaines post-traitement, la quantité de Pu excrétée au-delà de 24h était alors plus élevée que celle des premières 24h.

Premièrement, ces résultats de sur-excrétion urinaire de Pu montrèrent l'aptitude du DTPA à mobiliser des dépôts de Pu établis dans les tissus depuis plusieurs mois/années. Deuxièmement, la sur-excrétion urinaire de Pu induite par les traitements DTPA était durable dans le temps et plus importante au-delà de 24h.

La mesure du Pu dans plusieurs prélèvements des selles de 24h après divers traitements DTPA indépendants permit de révéler une sur-excrétion fécale de Pu. Sa contribution à la décorporation par rapport à celle de la sur-excrétion urinaire de Pu n'était pas négligeable (15 à 40% sur les 3 premiers jours post-traitement). **Ainsi, réaliser un suivi radiotoxicologique basé sur la seule analyse des premières urines de 24h post-traitement, comme le plus souvent appliqué, aurait largement sous-estimé l'efficacité du protocole thérapeutique suivi par ce patient.**

La lente décroissance de la sur-excrétion urinaire de Pu et l'existence d'une sur-excrétion fécale de Pu sont en faveur d'une contribution non négligeable de la chélation intracellulaire à la décorporation globale du Pu. En effet, alors que les chélates Pu-DTPA formés dans les compartiments extracellulaires (sang, fluides interstitiels, fluides pulmonaires, surfaces tissulaires...) sont supposés être rapidement éliminés par les reins, ceux formés en intracellulaire devraient diffuser lentement depuis les cellules vers le sang, avant d'être ensuite rapidement éliminés. Quant à la sur-excrétion fécale de Pu induite par le DTPA, elle n'est explicable que par une chélation intracellulaire de Pu retenu au sein des hépatocytes. Les chélates Pu-DTPA transloqueraient dans la lumière intestinale en même temps que la bile formée et sécrétée par ces cellules du foie. **Chez ce patient, l'essentiel du Pu décorporé suite aux perfusions intraveineuses de DTPA résulterait donc principalement d'une chélation intracellulaire de Pu.**

Thérapie de chélation du Pu par inhalations répétées de DTPA

Suite à ces perfusions intraveineuses de DTPA, la thérapie de chélation se poursuit par des inhalations de DTPA, débutant alors près de 2 ans et demi après la date supposée de l'événement contaminant. Les excrétions de Pu après inhalation de DTPA présentaient les mêmes caractéristiques que celles après perfusion de DTPA, comme par exemples une sur-excrétion urinaire de Pu durable dans le temps et l'existence d'une sur-excrétion fécale de Pu. **Il s'agissait alors de la première démonstration de l'efficacité d'inhalations différées répétées de DTPA chez l'Homme.**

En s'affranchissant de la baisse d'efficacité due aux précédents traitements, **la quantité excrétée de Pu suite à une inhalation de DTPA était moins grande que celle suite à une perfusion de DTPA.** Toutefois, le DTPA inhalé n'était environ que deux fois moins efficace que le DTPA perfusé, alors que la quantité de DTPA rejoignant le compartiment circulatoire serait 3 à 10 fois moins élevée. En effet, seuls 10 à 30% du DTPA nébulisé parviendraient

dans les poumons et pourraient alors être absorbés dans le sang, le reste étant « perdu » dans l'appareil, avalé ou exhalé.

Sources du Pu décorporé

D'après ses activités, le Pu que le travailleur inhala était très probablement sous une forme soluble. Lorsque la thérapie de chélation fut initiée plusieurs mois après, une grande part du Pu internalisé était sans nul doute déjà déposée dans les tissus cibles systémiques. Par conséquent, les sources du Pu décorporé pourraient être le Pu établi dans les poumons, le foie, le squelette, et les fluides extracellulaires de circulation (sang et liquides interstitiels).

Une chélation extracellulaire de Pu accessible sur les surfaces osseuses n'est pas exclue et pourrait contribuer au Pu décorporé dans les premières 24h post-traitement. Sans nul doute que le Pu circulant est également piégé par le DTPA. Toutefois, habituellement considéré comme la source prépondérante du Pu chélaté par le DTPA, ce ne peut pas être le cas chez ce patient ; la quantité de Pu excrétée post-traitement était bien plus grande que celle présente dans la circulation (estimation par calcul) lorsque le DTPA y est lui-même présent.

La courbe de la sur-excrétion urinaire de Pu suggère que l'essentiel du Pu décorporé provient de Pu intracellulaire. D'ailleurs, la source du Pu décorporé la plus sûrement identifiée est celle de Pu séquestré dans les hépatocytes, comme démontré par la sur-excrétion fécale de Pu. Les cellules macrophagiques de Kupffer, autres cellules du foie connues pour retenir du Pu, pourraient également être le siège d'une chélation intracellulaire. Par contre, les chélates Pu-DTPA formés seraient éliminés par voie urinaire suite à leur translocation dans le sang.

Si du Pu retenu dans les poumons avait été une source importante du Pu décorporé, une élévation de la sur-excrétion urinaire de Pu aurait été attendue lors du passage des perfusions de DTPA aux inhalations de DTPA, puisque la quantité de DTPA atteignant les poumons après perfusion est certainement bien moindre que celle après inhalation. Or ce ne fut pas le cas, suggérant que le Pu pulmonaire ne fut pas une source importante du Pu décorporé.

La quantité de Pu sur-excrétée après traitement diminua fortement lors des 3-4 premières perfusions de DTPA alors qu'elle ne diminua que très lentement lors des traitements suivants. Ce Pu éliminé en début de thérapie ne pouvait être le fruit d'une chélation importante de Pu circulant comme lors d'un traitement précoce, puisque ce Pu circulant devrait être minimal et relativement constant à un temps aussi différé après la contamination. Il pourrait alors provenir d'une mobilisation de Pu « facilement » accessible dans certains compartiments biologiques. Ces derniers n'auraient pas ensuite intégré de nouveau Pu, puisque la sur-excrétion urinaire de Pu induite par un traitement administré après une longue interruption du protocole n'est pas plus élevée que celle induite par un traitement administré juste avant. Une hypothèse possible est que ces compartiments impliqués lors des premiers traitements soient pulmonaires, comme par exemple les fluides recouvrant l'épithélium alvéolaire.

Chez ce patient, les sources principales du Pu décorporé pourraient alors être du Pu établi dans les tissus secondaires de dépôts, majoritairement extracellulaire pour le tissu osseux et majoritairement intracellulaire pour le tissu hépatique. Ces sources seraient les mêmes après perfusion et inhalation de DTPA.

Estimation de l'activité décorporée sous l'effet du traitement au DTPA

Pour mieux juger du bénéfice de décorporation apporté par la thérapie de chélation suivie par ce patient, l'activité cumulée du Pu sur-excrété par voie urinaire sous l'action du DTPA fut estimée. Pour cela, les données manquantes d'excrétion quotidienne de Pu furent estimées par extrapolation à partir des nombreuses données disponibles. Aussi, un ajustement de la courbe d'excrétion de Pu post-traitement fut réalisé entre J3 et J21, par une fonction exponentielle décroissante entre J3 et J6 puis une autre entre J6 et J21. Au-delà de J21, la sur-excrétion de Pu fut considérée comme nulle pour simplifier. Ensuite, le taux d'excrétion de base du Pu fut estimé puis retranché à chacune des données mesurées ou estimées.

Ainsi, près de 20% et 4,5% du dépôt pulmonaire initial estimé en Pu auraient été éliminés

par voie urinaire grâce à la thérapie par perfusions intraveineuses de DTPA et à celle par inhalations de DTPA, respectivement. La décorporation globale de Pu induite par la thérapie de chélation est encore plus importante que cette estimation puisque la sur-excrétion par voie fécale ne fut pas prise en compte. Malheureusement, les données manquantes de l'excrétion fécale quotidienne de Pu sous l'action du DTPA ne peuvent pas être estimées. En effet, son profil est variable d'un traitement à l'autre puisqu'il dépend de nombreux paramètres physiologiques tels la quantité de bile produite, le temps de résidence de la bile dans la vésicule biliaire, la nature des aliments consommés, le transit intestinal, etc.

Conclusions

Il est connu qu'une thérapie de chélation est d'autant plus efficace qu'elle est débutée précocement après l'exposition interne au Pu. Néanmoins, l'étude de ce cas confirme que le DTPA est tout de même capable de mobiliser du Pu déposé dans les tissus depuis plusieurs mois/années, et ce quelle que soit sa voie d'administration.

L'analyse d'un grand nombre de prélèvements urinaires et fécaux permet de montrer une persistance de la sur-excrétion urinaire et une sur-excrétion fécale de Pu après les traitements DTPA, mettant en évidence une forte contribution de la chélation intracellulaire à la décorporation de Pu chez ce cas.

Qu'elle soit initiée précocement ou tardivement, la thérapie de chélation au DTPA peut être envisagée au long cours pour accroître la décorporation de Pu internalisé. Cependant, la répétition des administrations intraveineuses de DTPA est très contraignante pour le patient, et devient même parfois impossible en cas de perte de son capital veineux. Même si la voie inhalée pourrait dans certains cas être moins efficace que la voie veineuse, elle peut s'avérer être une alternative intéressante. Par exemple, son caractère non invasif et sa simplicité de mise en œuvre pourraient davantage inciter un patient à débiter ou poursuivre un traitement chronique s'il est jugé utile par le médecin. Ainsi, alors que l'inhalation de DTPA est initialement recommandée pour une prise en charge précoce d'une exposition pulmonaire au Pu/Am, elle pourrait aussi être recommandée pour une action systémique lors d'une thérapie de chélation au long cours, quelle que soit la voie de l'exposition interne.