

PREUVES EXPÉRIMENTALES D'UNE OPTIMISATION DE LA PRISE EN CHARGE CHRONIQUE D'UNE EXPOSITION INTERNE AU PLUTONIUM PAR BLESSURE

Olivier Grémy, Karine Devilliers, Anne Van der Meeren

Laboratoire de RadioToxicologie, CEA, Université Paris-Saclay, Arpajon

olivier.gremy@cea.fr

L'exposition interne à un composé de plutonium (Pu) suite à une blessure est un risque professionnel pour les travailleurs du nucléaire de l'aval du cycle du combustible, et pour ceux des chantiers de démantèlement. Comme le Pu est particulièrement avide pour les tissus cutanée/sous-cutanée, une part importante du Pu initialement déposé dans la plaie peut demeurer dans les tissus environnants, malgré le traitement décontaminant. Pour autant que cela soit possible, une résection chirurgicale de ces tissus contaminés est alors réalisée, pouvant éliminer ou diminuer le Pu retenu localement, ainsi que la dose radiologique associée. Elle permet aussi de s'attaquer à un « réservoir » de Pu, qui par sa dissolution progressive depuis ces mêmes tissus et son absorption sanguine, alimente des dépôts secondaires de Pu au sein des tissus de rétention systémique (foie, squelette).

Que cette pratique médicale soit effectuée ou non, un traitement décorporant de chélation au DTPA doit être engagé. L'inconvénient majeur du DTPA est qu'il est capable de piéger uniquement la forme ionisée du Pu, c.-à-d. le produit de la dissolution *in vivo* du composé de Pu qui est initialement sous forme d'oxydes (très peu solubles) ou de nitrates (modérément solubles). Aussi, son accessibilité au Pu déjà intégré dans les tissus solides est limitée. Par conséquent, le DTPA doit être régulièrement biodisponible pour piéger le Pu se solubilisant au cours du temps dans les tissus environnant le site de la plaie ou dans ceux résiduels après chirurgie, pour intercepter le Pu circulant, et pour mobiliser le Pu récemment déposé ou déjà bien établi dans les tissus hépatiques et osseux. Pour espérer un bénéfice dosimétrique, le traitement précoce proposé devra donc le plus souvent être associé à un traitement chronique.

Afin d'étudier et d'optimiser une telle prise en charge thérapeutique globale de chélation, des expérimentations ont été menées sur notre modèle rat d'exposition au Pu par blessure. Ce modèle consiste en un dépôt d'une solution de Pu (≈ 5 kBq) au sein d'une lésion effectuée par incision du muscle gracile d'une patte postérieure, impliquant une brèche vasculaire. La forme nitrate de Pu, potentiellement chélatable par le DTPA, a été choisie. La rétention résiduelle de Pu à la plaie 24 h post-contamination représentait environ 76% du Pu initialement déposé. Des protocoles de traitement ont pu alors être évalués, basés sur des administrations précoces et/ou différées, locales et/ou systémiques, de la solution de DTPA. Leur efficacité a été déterminée par la mesure α du Pu dans ses tissus secondaires de dépôt que sont le foie et l'os (scintillation liquide), et par la mesure externe X du Pu dans la patte blessée (spectrométrie au HpGe), mesures réalisées après l'euthanasie des rats traités ou non.

Optimisation du traitement local précoce au DTPA :

Premièrement, nos expérimentations se sont attachées à l'étude de la prise en charge thérapeutique d'urgence d'une plaie contaminée au Pu. La pratique usuelle chez le travailleur est le versement de la solution de DTPA directement sur la plaie afin de la décontaminer. Elle

couple alors une action mécanique d'élimination de Pu quelle que soit sa forme physico-chimique, et une action chimique de chélation de Pu sous la forme disponible au DTPA.

Afin d'appliquer cette approche chez le rat de façon optimale, trois lavages par dépôt au sein de la plaie de la solution de DTPA, chacun suivi d'une réabsorption de l'excès de liquide par une compresse, ont été réalisés dès 30 min post-contamination.

Comparativement à l'absence de tout traitement, ce traitement local précoce diminue ($\approx$ -33%) la rétention de Pu dans les tissus environnant le site de la plaie à J1. Le Pu récupéré à l'aide des compresses est infime, prouvant qu'une grande part du Pu est absorbé dans le sang sous forme de chélates Pu-DTPA. Les rétentions hépatiques et osseuses de Pu à J1 sont également diminuées comparativement aux rats non traités (-71% et -68%, respectivement). Ainsi, les lavages de la plaie au DTPA ont prévenu des dépôts secondaires de Pu, en piégeant une part de la fraction transférable de Pu avant son absorption sanguine. Il est fort probable qu'une part de cette efficacité systémique (extra-plaie) résulte également d'une chélation de Pu en circulation ou en cours de dépôt, par le DTPA « libre » absorbé.

Afin d'optimiser l'efficacité du traitement précoce, une injection systémique (voie intrapéritonéale = IP) a été ajoutée 30 min plus tard à ce traitement local.

Cette association des voies d'administration du DTPA a eu pour effet d'améliorer l'inhibition des dépôts hépatiques et squelettiques de Pu, comparativement au traitement local seul. Ainsi, le traitement combiné précoce, associant les approches de décontamination et de décorporation, apparaît comme le plus efficace. De façon certaine, la biodisponibilité globale en DTPA est très avantageuse, en local comme en systémique, pour chélater les Pu présents au site de la plaie comme ceux déjà absorbés dans le sang.

C'est après cette étape de prise en charge d'urgence que sera éventuellement réalisée la résection tissulaire, qui devra être accompagnée d'une perfusion de DTPA pour piéger du Pu inévitablement transféré dans le compartiment circulatoire lors de la pratique chirurgicale.

Intérêt du traitement chronique différé au DTPA :

Le but d'un traitement précoce au DTPA tel que décrit ci-avant est de décorporer la fraction du composé de Pu qui se dissout rapidement au site de la plaie, et ce, avant son absorption sanguine ou son dépôt secondaire dans les tissus systémiques où le Pu deviendra de plus en plus difficile à mobiliser. Cependant, le reste du composé de Pu qui demeure dans les tissus environnant le site de la plaie, qui sera plus ou moins important selon la pratique ou non de la chirurgie, et son efficacité, se dissout plus lentement. Ainsi, le rôle du traitement différé et répété sera non seulement de piéger le Pu au fur et à mesure de sa lente dissolution, mais aussi de décorporer du Pu parmi les dépôts tissulaires qui se sont établis entre deux traitements et ceux qui ont échappé au traitement précoce de chélation.

Afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement chronique systémique dans ce rôle, des rats reçurent 11 IP de DTPA, à raison de 2 par semaine, à partir de 24 h après la contamination de la plaie par du nitrate de Pu. Pour mimer un traitement précoce efficace, et ainsi ne considérer que la fraction de Pu se dissolvant lentement, une injection locale de DTPA a été effectuée à 30 min au très proche voisinage du site de la plaie.

Les résultats ont montré que le protocole de traitement différé chronique associé au traitement précoce améliore significativement les diminutions des dépôts hépatiques et squelettiques de Pu à J35 induites par le traitement précoce seul (-92% vs -57% et -82% vs -49%, respectivement). Aussi, ces traitements systémiques par IP ont permis d'abaisser davantage la rétention du Pu au site de la plaie (-82% vs -65%). Ce résultat démontre donc par ailleurs que le DTPA délivré en systémique est capable de rejoindre le tissu environnant le site de la plaie pour piéger du Pu dissout et disponible à la chélation.

L'inhalation comme voie d'administration du DTPA pour le traitement chronique différé :

Relayer le traitement précoce par un traitement chronique présente donc le plus souvent un intérêt thérapeutique en améliorant la décorporation globale du Pu. Cependant, la perfusion intraveineuse comme voie d'administration du DTPA ne favorise pas l'acceptation par le patient d'un traitement chronique au long cours. En effet, des injections répétées sont contraignantes voire redoutées, potentiellement douloureuses, et deviennent parfois impossibles en cas de perte du capital veineux. C'est pourquoi, alors que l'inhalation du DTPA est privilégiée pour une action pulmonaire ciblée, elle peut être aussi envisagée pour une action systémique afin de profiter de ses avantages d'être non invasive et plus simple à mettre en place. Concernant les premiers traitements après une contamination par plaie, des administrations systémiques semblent plus pertinentes pour atteindre une biodisponibilité systémique optimale du DTPA pour capter la fraction du radiocomposé de Pu se dissolvant rapidement, et limiter au maximum les dépôts secondaires.

Considérant ces aspects, une expérimentation animale a été menée pour évaluer la pertinence d'inhalations répétées afin de prolonger un traitement au DTPA. À la suite d'une contamination par plaie au nitrate de Pu selon la procédure déjà exposée, les rats ont subi le protocole de traitement DTPA suivant : un traitement précoce combiné à 45 min (lavages locaux + IP) ; suivi d'une IP à J1 et à J2; puis d'une administration hebdomadaire pendant 5 semaines à partir de J7. Cette 3^{ème} phase du protocole a été effectuée par IP ou par inhalation.

Il est ici confirmé que le traitement combiné précoce, seul, permet de limiter les rétentions locale et systémique de Pu à J42 (-37% du Pu à la plaie ; -61% du Pu hépatique ; -52% du Pu osseux). Si les traitements IP à J1 et à J2 ainsi que les traitements IP hebdomadaires y sont associés, les limitations des rétentions hépatiques (-87%) et squelettiques (-74%) sont accrues. La rétention de Pu à la plaie tendait également à être diminuée. Concernant le protocole où les traitements hebdomadaires ont été administrés par inhalation, les inhibitions des rétentions de Pu sont très proches de celles obtenues avec les IP au même temps de J42.

Ainsi, la comparaison entre les protocoles confirme l'intérêt de poursuivre un traitement DTPA au-delà de la prise en charge précoce de chélation, et qu'au moins dans nos conditions expérimentales, les inhalations répétées de DTPA rivaliseraient d'efficacité avec des administrations systémiques.

Qu'il soit seul ou en complément d'une résection chirurgicale, le protocole de traitement DTPA testé dans notre modèle préclinique -un traitement précoce combinant des lavages de la plaie et une perfusion intraveineuse, une perfusion intraveineuse à J1 et à J2, des inhalations répétées hebdomadaires à partir de J7- pourrait convenir à la prise en charge thérapeutique au long cours d'une plaie contaminée par un composé modérément soluble de Pu/Am. La fréquence des inhalations de DTPA pourrait être modulée selon les cas.