

Preuves expérimentales d'une optimisation de la prise en charge chronique d'une exposition interne au plutonium par blessure

Olivier GRÉMY

Laboratoire de **R**adio**T**oxicologie
Commissariat à l'**É**nergie **A**tomique et aux **É**nergies **A**lternatives

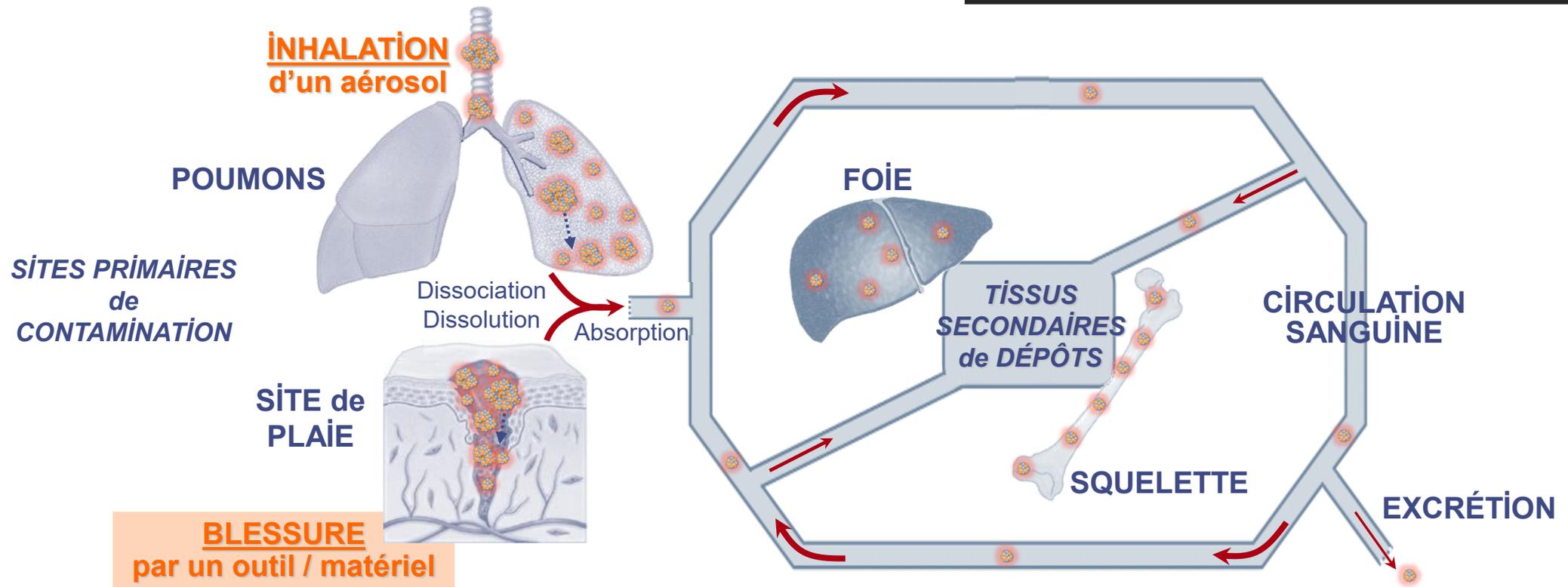


Ce document contient des résultats de travaux de R&D réalisés dans le cadre de l'accord de coopération CEA - Orano. Toute reproduction, modification, transmission à un tiers ou publication de tout ou partie du document et/ou de son contenu est interdite sans l'accord préalable écrit du CEA et d'Orano.

Exposition interne au Pu: voies d'internalisation / distribution



► Vitesse et taux d'absorption sanguine dépendants de la forme physico-chimique du composé de Pu



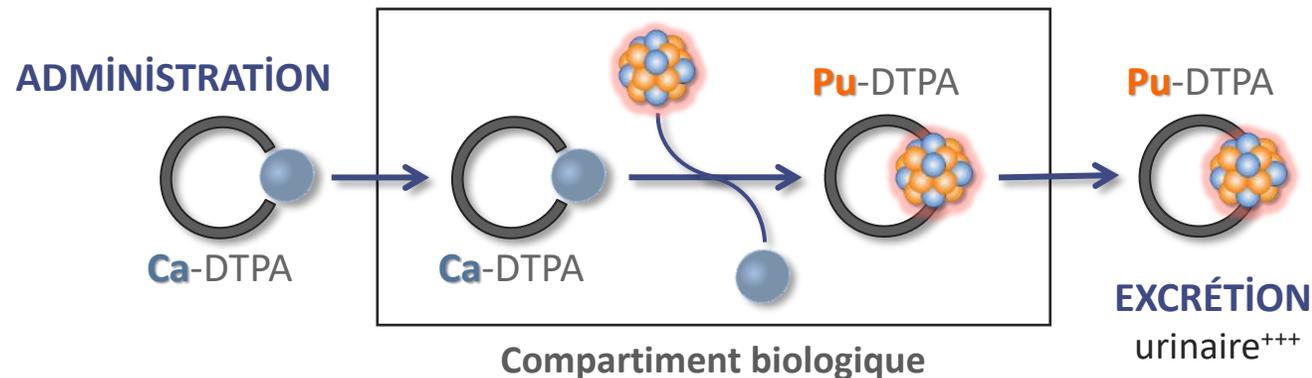
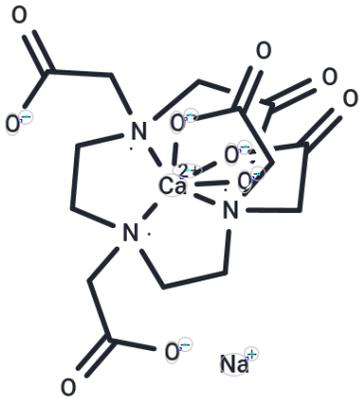
► Tissus cibles: foie et squelette
► Forte rétention corporelle



Exposition interne au Pu; thérapie de chélation au DTPA

THÉRAPIE de CHÉLATION => « décorporation augmentée/accélérée »

Complexation *in vivo* du **Pu 'dissout'**,
par le chélateur **DTPA**
pour limiter son accumulation tissulaire
et stimuler son élimination corporelle

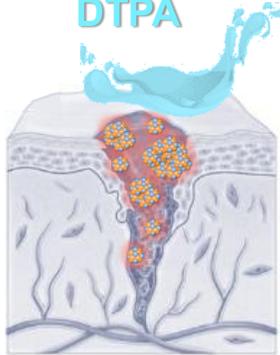


Exposition au Pu par blessure; prise en charge précoce

BLESSURE CONTAMINÉE

(Désinfection)

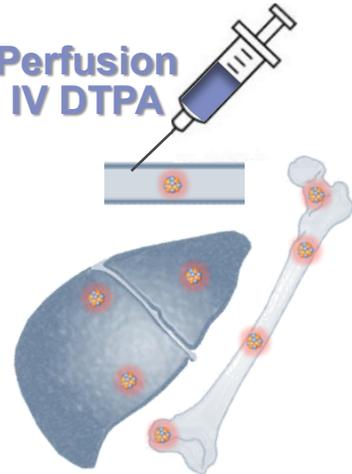
Lavage
DTPA



Actions

- mécanique
- chélation

Perfusion
IV DTPA



Évaluation de l'intérêt de la combinaison
des deux voies de traitement au DTPA
=> Expérimentations chez le rat



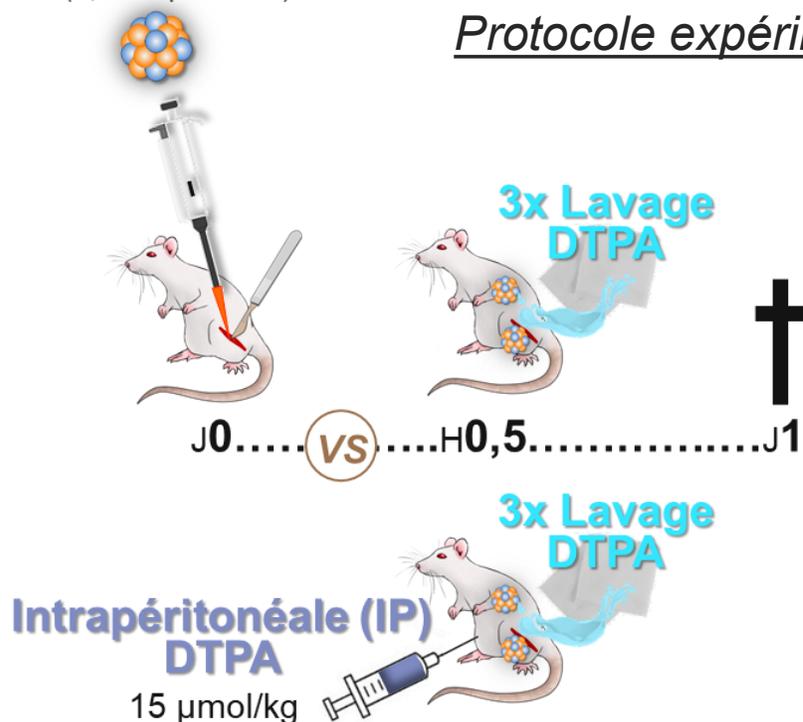
Exposition au Pu par blessure; prise en charge précoce

Traitement DTPA précoce après exposition au Pu par blessure simulée

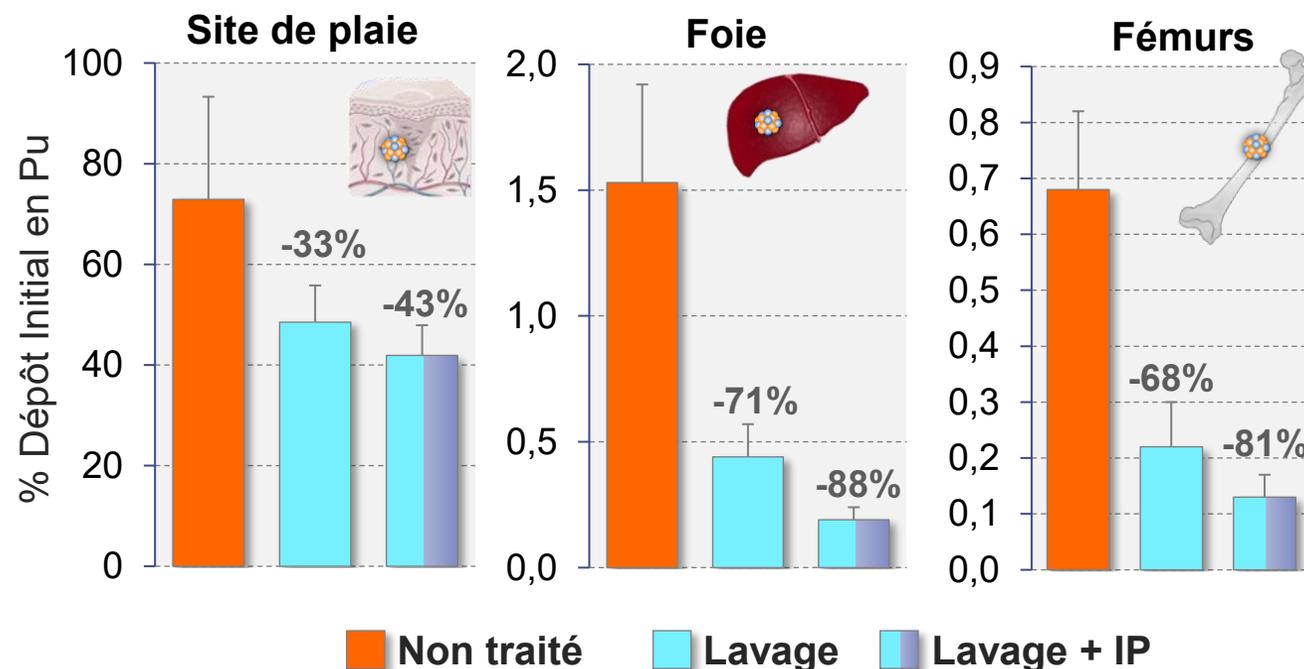
Pu déposé dans incision muscle

(3,6 kBq / nitrate)

Protocole expérimental



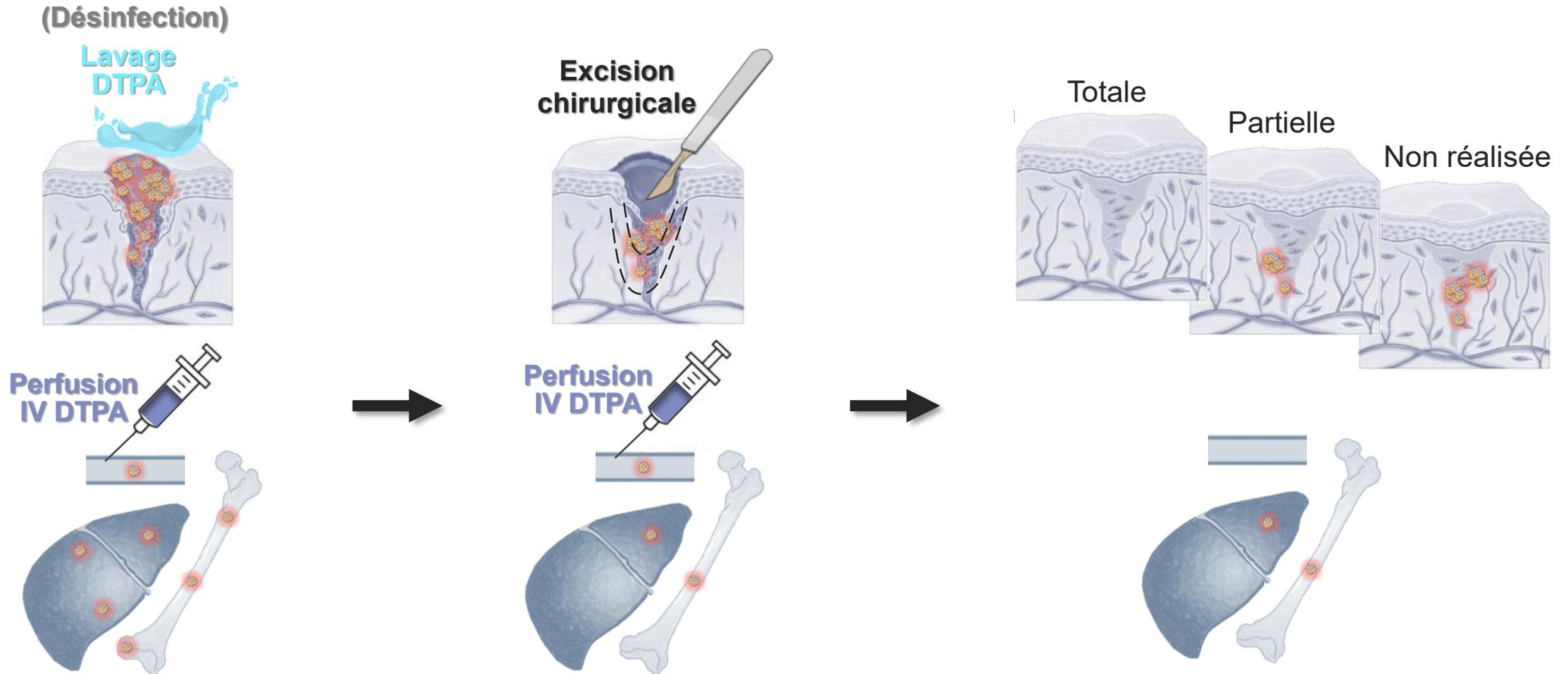
Résultats: rétentions tissulaires en Pu à J1



- Décontamination (Lavage) diminue rétention locale (site de plaie) mais également systémique de Pu
- Décontamination augmente excrétion urinaire Pu => absorption sanguine chélates Pu-DTPA (+DTPA libre)
- Combinaison décontamination + administration systémique (IP) améliore efficacité systémique

Exposition au Pu par blessure; prise en charge précoce

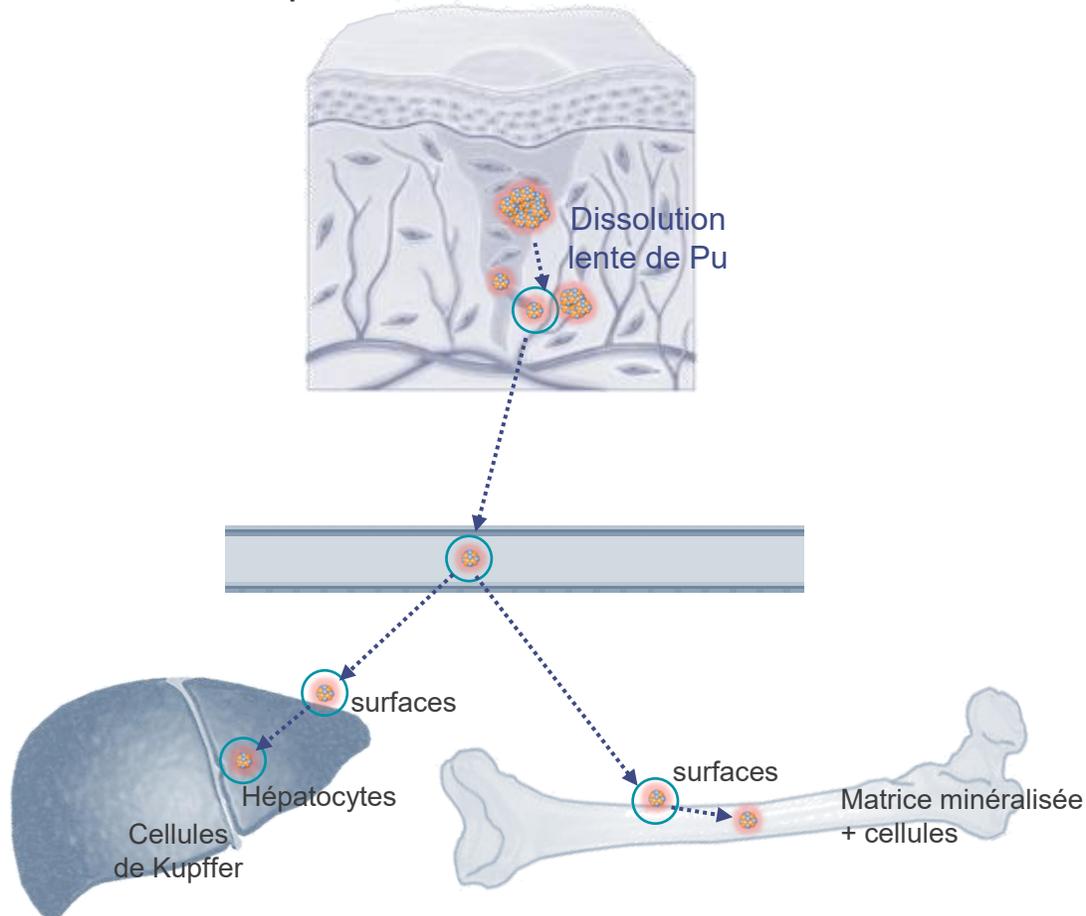
BLESSURE CONTAMINÉE



Exposition au Pu par blessure; relai de la prise en charge précoce

Suite à la prise en charge précoce

cas excision chirurgicale
partielle ou non réalisée



Traitement DTPA chronique requis

pour améliorer la décorporation globale du Pu...

...en ciblant

Pu local

qui se dissout lentement depuis le composé de Pu résiduel, dans les tissus environnant l'ancien site de plaie

Pu circulant

suite à absorption sanguine (ou recirculation)

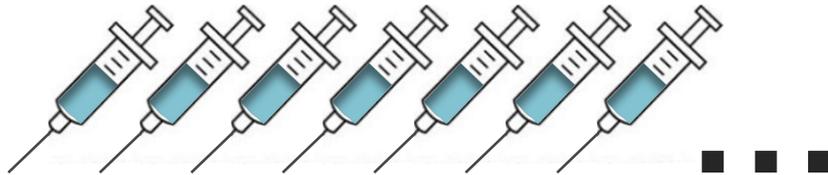
Pu systémique

récemment déposé ou bien établi dans les tissus cibles

Exposition au Pu par blessure; traitement chronique au DTPA

Administrations répétées de DTPA sur plusieurs mois ou années

Perfusions IV répétées de DTPA

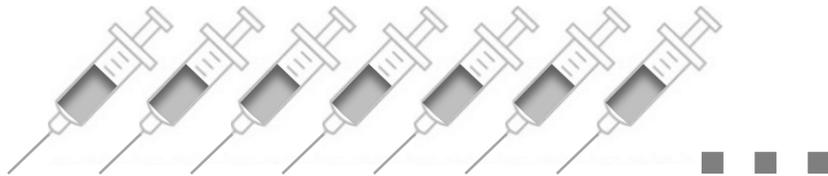


- ❖ Parfois contre-indiquées
 - ⇒ Protocole limité en nombre et/ou fréquence d'administrations
- ❖ Protocole lourd, mal toléré voire douloureux
 - ➔ Découragement du patient ⇒ Abandon du protocole
- ❖ Parfois rendu possible par perte du capital veineux
 - ⇒ Interruption du protocole

Exposition au Pu par blessure; traitement chronique au DTPA

Administrations répétées de DTPA sur plusieurs mois ou années

Perfusions IV répétées de DTPA



- ❖ Parfois contre-indiquées
- ⇒ Protocole limité en nombre et/ou fréquence d'administrations
- ❖ Protocole lourd, mal toléré voire douloureux
- ➔ Découragement du patient ⇒ Abandon du protocole
- ❖ Parfois rendu possible par perte du capital veineux
- ⇒ Interruption du protocole

Inhalations répétées de DTPA



- ❖ Simple à mettre en œuvre et non invasif
- ⇒ Acceptabilité d'un traitement chronique facilitée

**Évaluation de l'intérêt d'inhalations répétées de DTPA
pour décorporer le Pu internalisé par blessure
=> Expérimentations chez le rat**



Inhalation DTPA; action extrapulmonaire ?

Inhalation unique différée de DTPA après injection intraveineuse de Pu

Protocole expérimental

Intraveineuse (IV)
Pu
(1 kBq / citrate)



J0

Inhalation DTPA

5,5 $\mu\text{mol/kg}$

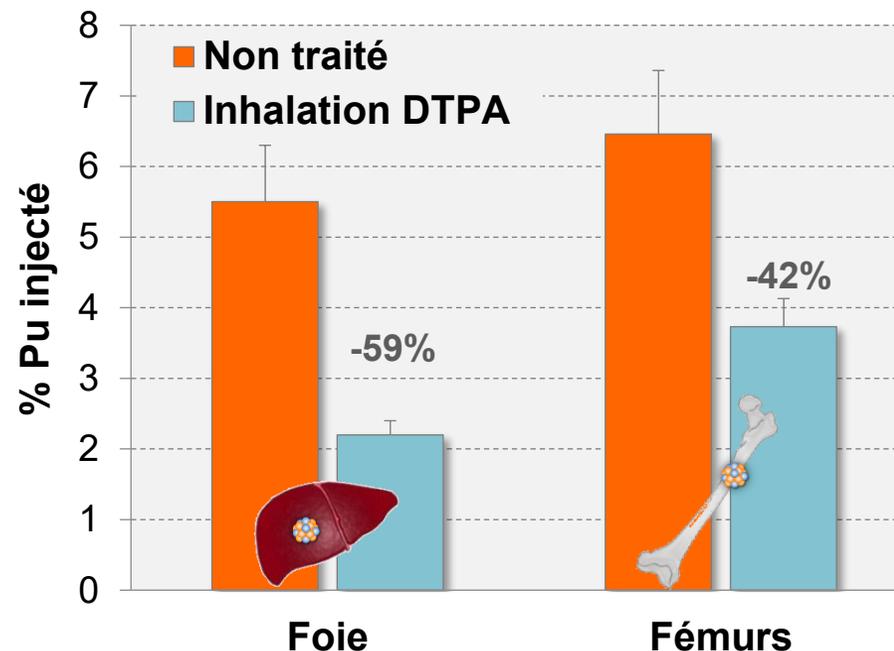


J6



J14

Résultats: rétentions tissulaires en Pu à J14



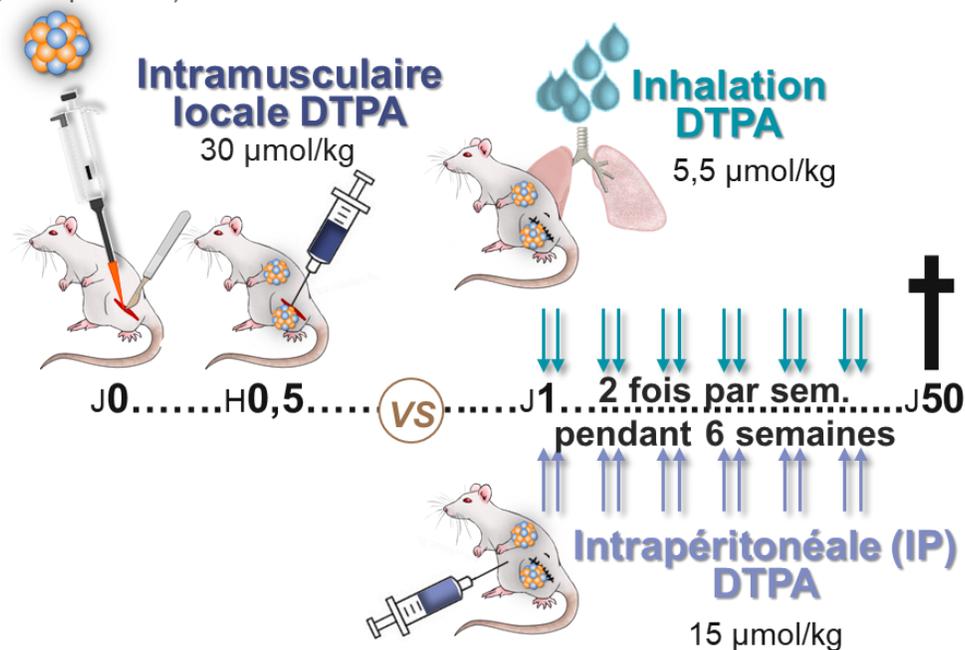
➤ Inhalation DTPA différée réduit dépôts hépatiques et osseux de Pu
=> concentration systémique en DTPA suffisante pour mobiliser Pu établi dans tissus extrapulmonaires

Exposition au Pu par blessure; inhalations répétées de DTPA

Traitement prolongé par inhalation de DTPA après exposition au Pu par blessure simulée

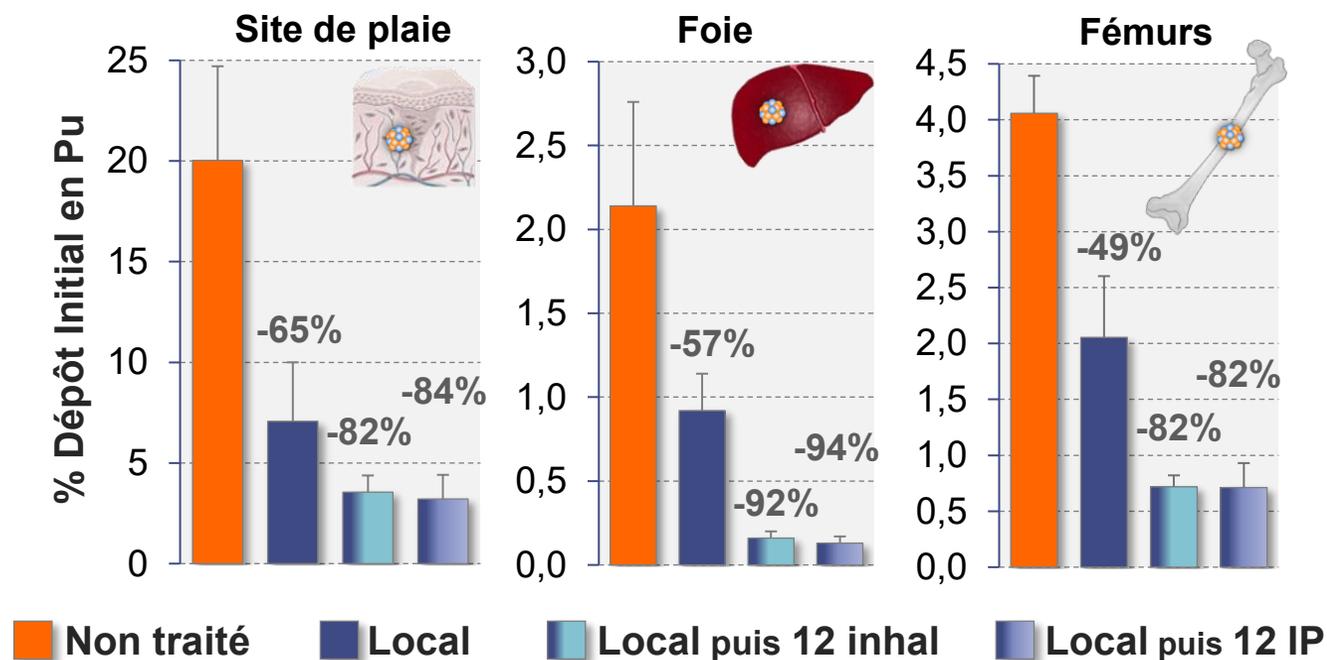
Pu déposé dans incision muscle

(4,8 kBq / nitrate)



Protocole expérimental

Résultats: rétentions tissulaires en Pu à J50



- Traitement local très efficace pour limiter rétention locale (site de plaie) et prévenir dépôts systémiques de Pu
- Efficacité traitement précoce améliorée si poursuite par traitement chronique
- Inhalations DTPA répétées aussi efficaces que IP DTPA répétées pour diminuer charge corporelle en Pu

Exposition au Pu par blessure; inhalations répétées de DTPA

Traitement prolongé par inhalation de DTPA après exposition au Pu par blessure simulée

**Pu déposé dans
incision muscle**
(4,6 kBq / nitrate)



J0.....H0,75.....J1.....J2.....

Protocole expérimental

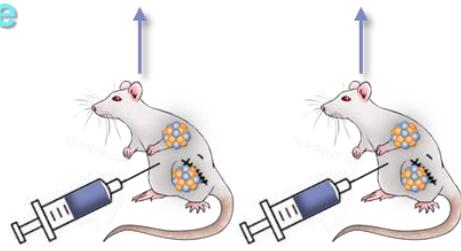
Inhalation DTPA
5,5 µmol/kg



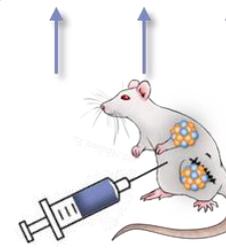
J7.....J42
1 fois par sem.
pendant 5 semaines



**3x Lavage
DTPA**
**Intrapéritonéale (IP)
DTPA**
30 µmol/kg



IP DTPA
30 µmol/kg **IP DTPA**
30 µmol/kg



IP DTPA
30 µmol/kg



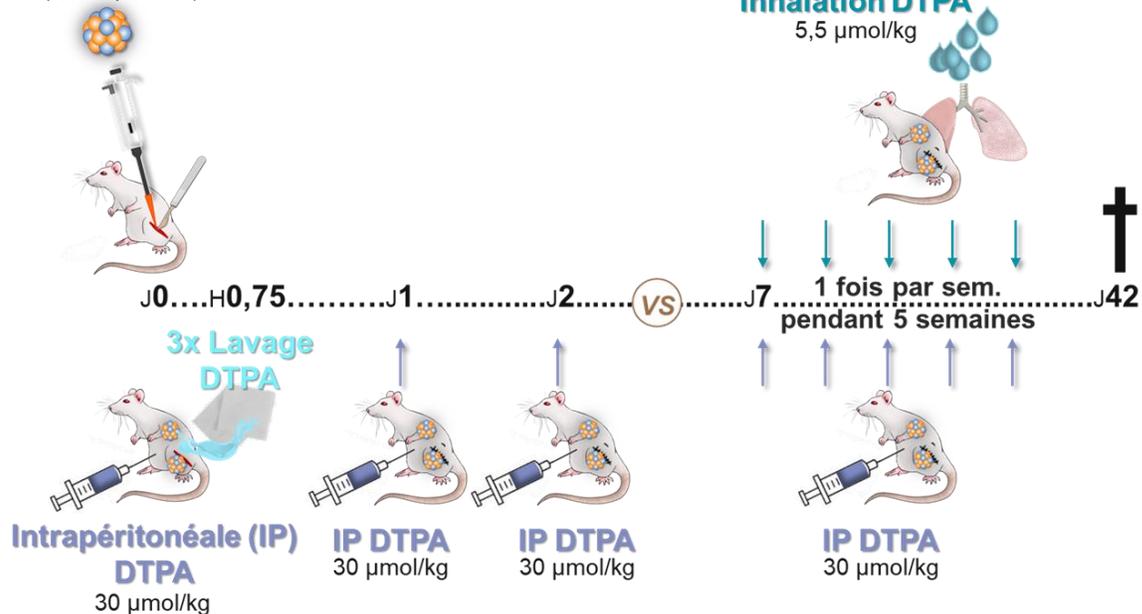
Exposition au Pu par blessure; inhalations répétées DTPA

Traitement DTPA prolongé après exposition au Pu par blessure simulée

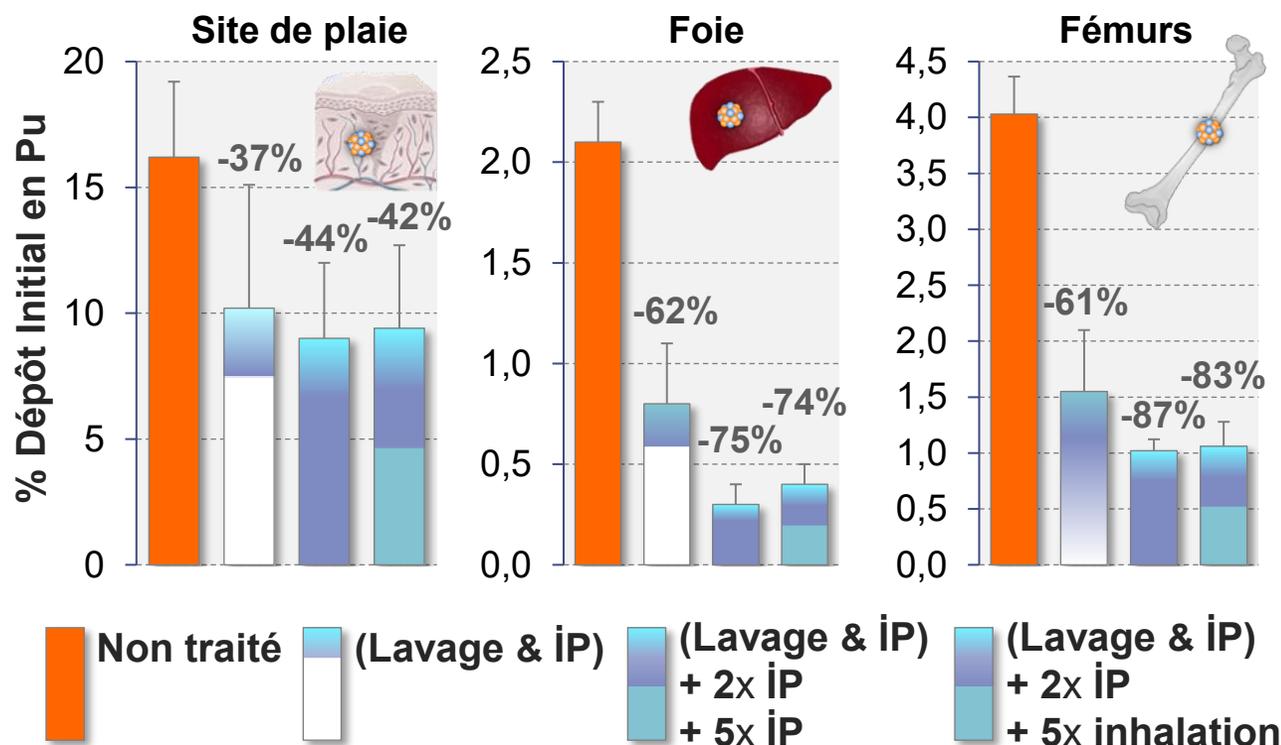
Protocole expérimental

Pu déposé dans incision muscle
(4,6 kBq / nitrate)

Inhalation DTPA
5,5 µmol/kg



Résultats: rétentions tissulaires en Pu à J42



- Intérêt confirmé de poursuivre traitement précoce par traitement DTPA répété pour action systémique
- Inhalations DTPA répétées aussi efficaces que IP DTPA répétées pour diminuer charge corporelle en Pu

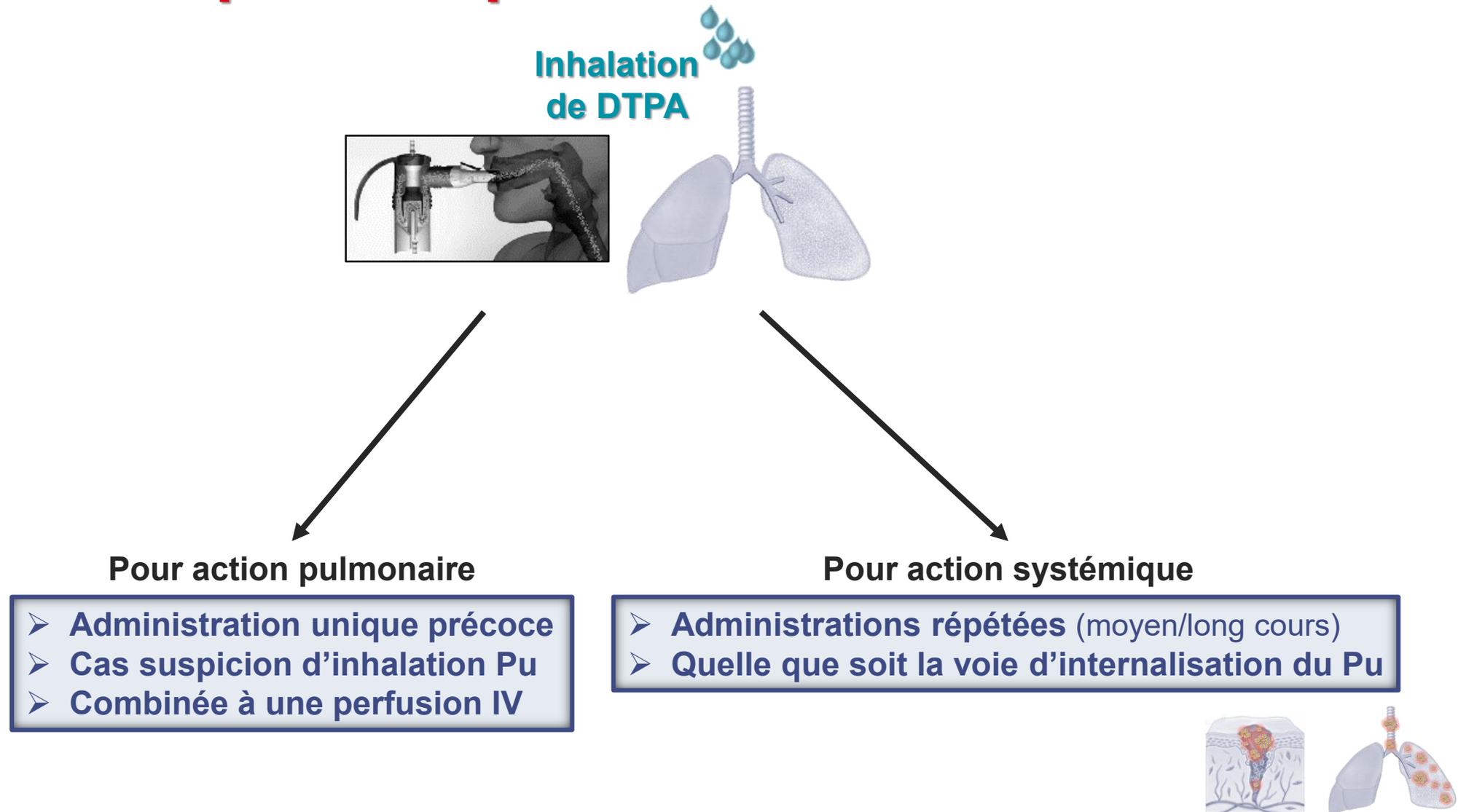
Cas humains; inhalations répétées DTPA



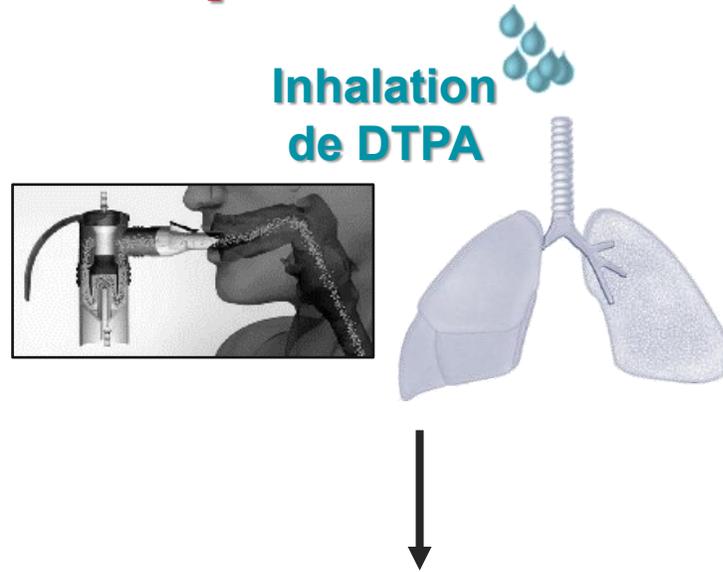
Ex cas inhalation Pu (type M)	Ex cas blessure Pu (type M)
Début traitement DTPA très différé (≈ 7 mois) Traitement au long cours	Début traitement DTPA précoce
Passage IVs à inhalations pour « lassitude » (40X IV sur 2 ans) => ↓ sur-excrétion urinaire Pu $\approx 2X$	Passage IVs à inhalations dû à perte capital veineux (6X IV) => ↓ sur-excrétion urinaire Pu $\approx 1,7X$

➤ **Décorporation induite par inhalation DTPA < décorporation induite par perfusion IV DTPA**
=> Sans nul doute dû à une plus faible concentration systémique en DTPA

Conclusions; l'inhalation comme voie d'administration du DTPA pour une thérapie chronique



Conclusions; l'inhalation comme voie d'administration du DTPA pour une thérapie chronique



Même si probablement moins efficace que la perfusion IV

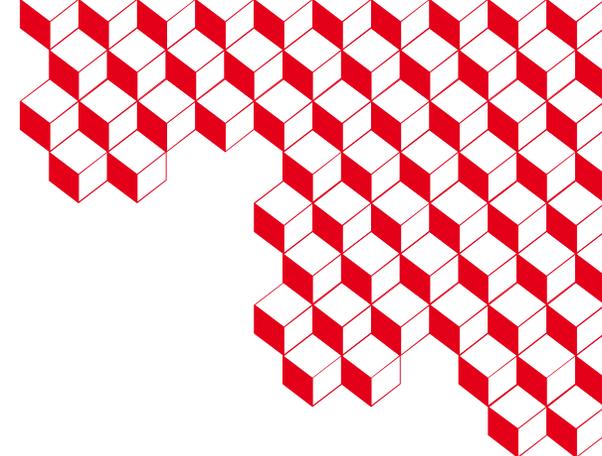
ALTERNATIVE RENDANT LE TRAITEMENT POSSIBLE

- Patients avec contre-indication à l'IV
- Patients phobiques des aiguilles...

RELAJ AU TRAITEMENT IV RÉPÉTÉ

- Patients lassés d'un traitement au long cours
- Patients ayant épuisé leur capital veineux

→ conduisant *in fine* à une plus grande quantité de Pu décorporée



Merci de votre attention



Merci à

Merci aux contributeurs LRT:

CHAPLAULT Anne-Sophie

DEFRANCE Martine

DEVILLIERS Karine

MOUREAU Agnès

VAN DER MEEREN Anne