

ESSAIS DE DECONTAMINATION APRES INHALATION PAR DES BABOUINS
DU COMPLEXE PLUTONIUM-TRIBUTYLPHOSPHATE. COMPARAISON DTPA-LICAM(C)

H.METIVIER¹, C.DUSERRE¹, P.GERASIMO², P.FRITSCH¹, R.MASSE¹
1-CEA/IPSN/DPS/SPE/ Section de Toxicologie et Cancérologie Experimentale
BP 12 , 91680 Bruyères le Châtel, France
2-Centre de Recherche du Service de Santé des Armées
1 bis rue du Lieutenant Raoul Batany, 92241 Clamart, France

INTRODUCTION

Il a été montré qu'une contamination par inhalation de plutonium sous forme de complexe avec le tributylphosphate (Pu-TBP) était, si elle était massive, plus difficile à traiter par le DTPA que les autres formes transportables de plutonium (Métivier 1983, Stradling 1983). Un nouvel agent chélatant, le LICAM(C), décrit par Durbin et al (1984) semblait prometteur, puisqu'il dissocie in vitro, plus facilement que le DTPA, le complexe Pu-Transferrine formé après injection de Pu-TBP (Métivier et al 1985). Toutefois des études récentes ont montré qu'après traitement par le LICAM(C) le plutonium se déposait plus facilement au niveau rénal, quels que soient sa solubilité et son mode de synthèse (Stradling 1986, Volf 1986, Durbin 1987 Communication personnelle). Depuis, Gerasimo et al (1986) ont proposé des traitements mixtes modifiant les pH urinaires pour diminuer la charge rénale. Dans ce papier nous comparons les traitements par le DTPA, le LICAM(C) et des traitements mixtes après inhalation de ²³⁹Pu-TBP.

MATERIELS ET METHODES

Vingt cinq babouins, pesant 4 à 6 kg ont inhalé un aérosol de ²³⁹Pu-TBP (solution à 30% dans le dodécane) pendant environ 20 minutes, sous anesthésie (10mg/Kg de chlorhydrate de ketamine). La charge pulmonaire était comprise entre 50 et 400 KBq. Trente minutes après l'inhalation, les animaux reçoivent la première phase du traitement; injection intraveineuse ou aérosol ou perfusion pour les traitements mixtes. Les traitements suivants, effectués pendant 30 jours, sont décrits dans la figure. Pour les traitements par le DTPA nous avons utilisé: 2 doses de CaDTPA (30 et 300 uM/Kg), et l'association Ca et ZnDTPA, successivement ou alternativement à la dose de 300 uM/Kg. Pour les traitements par le LICAM(C) nous avons utilisé les doses de 3 et 30 uM/Kg en variant les modes d'injection. Pour les traitements mixtes, le LICAM(C) n'est utilisé qu'en traitement d'attaque durant la première semaine puis fait place au CaDTPA.

Les animaux sont placés individuellement en cage à métabolisme pour collecte des excréments. Au sacrifice les différents organes sont prélevés pour analyse, un rein est prélevé pour analyse histologique par microscopie optique et électronique.

Sur chaque singe est effectué avant expérimentation et 1 jour avant sacrifice un bilan permettant d'apprécier l'exploration fonctionnelle rénale (clearance de l'urée, de la créatinine et de l'acide urique), le métabolisme hydrominéral (Ca, P, Cl, K, Na, Fe et le coefficient de saturation de la sidérophiline), le métabolisme protidique, glucidique et lipidique.

RESULTATS

Décontamination: Les résultats sont exprimés soit en pourcentage de la dose inhalée soit en pourcentage par rapport aux valeurs des témoins. Les résultats du tableau 1 montrent une relative inefficacité du traitement par le CaDTPA à la dose de 30 uM/Kg. Cette efficacité peut être accrue en augmentant la dose (300 uM/Kg), mais apparait alors, 1 mois après le

traitement du sang dans les urines. Si on utilise à ces concentrations, une association Ca, ZnDTPA, cette toxicité disparaît, mais l'efficacité du traitement diminue. Le tableau 2 fait apparaître qu'une dose dix fois moindre de LICAM(C) (3 µM/Kg) est aussi efficace que le DTPA au niveau du dépôt osseux. A dose égale (30 µM/Kg) le LICAM(C) est plus efficace que le DTPA, mais on déplore alors, une rétention rénale 5 à 10 fois supérieure aux témoins, suffisante pour entraîner une pathologie. Les traitements mixtes abaissent ces dépôts rénaux à des valeurs égales ou supérieures aux témoins mais perdent une partie de l'efficacité du LICAM(C) employé seul.

Biochimie clinique: Lors du traitement par 30 µM/Kg de LICAM(C) l'anomalie la plus caractéristique est représentée par l'abaissement des clearances, principalement celle de l'urée, qui ne représente plus qu'un pourcentage variant entre 30 et 70% de la clearance des témoins (Gérasimo et al, à paraître). Le chiffre le plus bas est obtenu avec l'animal traité par la série d'injections IV. Un tel abaissement de clearance est en faveur d'un trouble fonctionnel rénal. Il existe d'autres signes d'insuffisance rénale; augmentation des chlorures, du potassium, diminution du calcium avec augmentation du phosphore, léger abaissement des protéines plasmatiques et du rapport albumine sur globulines, protéinurie moyenne, présence de traces de sang dans les urines. Les animaux traités par le DTPA à 300 µM/Kg ou par perfusion à 30 µM/Kg, ont leur clearance légèrement abaissée (60% des témoins) et leurs paramètres du métabolisme hydrominéral et protidique modifiés dans le sens d'une insuffisance rénale comme avec le LICAM(C).

Lors des traitements mixtes, par le système de perfusion il y a restauration partielle des clearances (70% des témoins), le métabolisme protidique est normal, en revanche le métabolisme hydrominéral est aussi modifié que dans le cas des animaux traités par le LICAM(C) seul (Gérasimo et al. à paraître)

Histopathologie: L'étude histologique a montré l'induction de lésions tubulaires après administration de LICAM(C). Ces lésions concentrées au niveau des tubes proximaux sont caractérisées par la présence de vacuoles au pôle basal des cellules. Le nombre de ces vacuoles augmente en fonction de la quantité de LICAM(C) administré mais leur présence devient inconstante après le traitement mixte (Fritsch et al. à paraître)

CONCLUSIONS

Cette étude montre qu'en cas de contamination importante par inhalation de complexe Pu-TBP, il sera difficile de décontaminer l'agent par le DTPA. Le LICAM(C) peut apparaître comme un palliatif, à condition de l'employer uniquement comme traitement d'attaque et sous contrôle des fonctions rénales. Il ne peut en aucun cas, dans l'état actuel de nos connaissances, être employé en routine. Il semble donc raisonnable de poursuivre la recherche d'une autre molécule pour traiter de telles contaminations.

REFERENCES

- P.W.Durbin, N.Jeung, E.S.Jones, F.L.Weitl, and K.N.Raymond (1984), Specific sequestering agents for the actinides: 10. enhancement of ²³⁸Pu elimination from mice by poly(catechoylamide) ligands. Radiat. Res., 99, 85-105.
- P.Gérasimo, C.Duserre and H.Métivier (1986) Biological behaviour of Pu administered to animals as Pu-standard LICAM(C) complex: therapeutical attempts to decrease Pu kidney burden. Human Toxicol., 5, 309-318.
- H.Métivier, R.Masse and J.Lafuma (1983) Metabolism of Pu introduced as tri-N-butylphosphate complex in the rat and removal attempts by DTPA. Health Phys. 44, 623-634.
- H.Métivier, R.Masse, P.W.Durbin and K.N.Raymond (1985) Promotion by tetrameric catechoylamide ligands and CaNa₃-DTPA of the dissociation in vitro of the Pu-Transferrin complex formed after intravenous injection of Pu-tri-N-butylphosphate, Health Phys. 49,1302-1305.
- G.N.Stradling, J.W.Stather, S.E.Ham, S.A.Sumner and J.R.Cooper (1983) The efficacy of ZnDTPA for the decorporation of ²³⁸Pu-TBP injected into the lungs of hamsters. Health Phys. 44, 645-649.

Tableau 1: Effet du DTPA sur la rétention du plutonium-239 chez le singe après inhalation du complexe Pu-tributylphosphate

	Témoins	Ca DTPA 300um/kg	Ca DTPA 30um/kg	Ca-Zn DTPA 300um/kg successif	Ca-Zn DTPA 300um/kg alternatif	DTPA IV + perfusion

	Pourcentage de la dose inhalée					
Lung	69.2	59.7	56.6	63.4	68.9	98.7
Trachea	0.045	0.042	0.17	0.68	0.11	0.0134
Thoracic LN	0.86	0.67	0.56	1.84	0.63	0.0057
Liver	1.1	0.083	0.87	0.103	0.092	0.6
Skeleton	3.9	0.31	1.69	1.11	0.75	3.4
Kidneys	0.047	0.0071	0.011	0.0096	0.0077	0.03
Feces	25	21.9	27.5	21	14.3	8.6
Urines	0.6	17.2	12.5	12.3	17.1	19.1

	Pourcentage par rapport aux témoins					
Lung	100	86	82	92	99	99
Liver	100	7.5	79	9.4	8.4	55
Skeleton	100	7.9	43.3	28.5	19.2	87
Kidneys	100	15.1	23.4	20.4	16.4	64

Tableau 2: Effet du LICAM-C sur la rétention du plutonium-239 chez le singe après inhalation du complexe Pu-tributylphosphate

	30um/kg IV+IM	30um/kg IV	3um/kg IV+IM	30um/kg aér.+IM	mixte: 30um/kg + bicar.	mixte: 30um/kg + DTPA

	Pourcentage de la dose inhalée					
LUNG	62	72	69	56	68	57
Trachea	0.082	0.13	0.022	0.06	0.0052	0.057
Thoracic LN	0.97	1.19	0.49	0.97	0.47	1.1
Liver	0.70	0.380	1.36	0.93	0.41	0.37
Skeleton	0.34	0.38	1.94	0.75	0.59	0.80
Kidneys	0.22	0.53	0.45	0.23	0.06	0.12
Feces	22.5	15.1	21.5	35.3	24.5	23.3
Urines	12.9	9.6	5.4	5.3	6.8	18.3

	Pourcentage par rapport aux témoins					
Lung	89	91	99	80	98	83
Liver	63.6	73	123	84.5	37.2	33.1
Skeleton	8.7	9.7	49.7	19	15.1	20.6
Kidneys	468	1128	957	489	127.6	244