

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE



[www.cea.fr](http://www.cea.fr)

SFRP

Journée technique de la section recherche et santé  
**CONTAMINATION INTERNE: QUELS DÉFIS POUR DEMAIN ?**

**TRAITEMENT DES  
CONTAMINATIONS INTERNES :  
EFFORT RÉCENT FRANÇAIS  
POUR SON AMÉLIORATION**

Journée technique SFRP | Olivier Grémy

06 OCTOBRE 2015

## Trois stratégies principales pour améliorer les thérapeutiques de chélation

- **Optimisation d'un schéma thérapeutique**
  
- **Ciblage des tissus de rétention des radionucléides**
  - Tissus primaires de contamination (poumons, plaie...)
  - Tissus secondaires de dépôts (tissus cibles)**par formulation galénique et/ou voie d'administration**
  
- **Recherche et synthèse de nouveaux chélateurs** (affinité, sélectivité, toxicité...)

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea



[www.cea.fr](http://www.cea.fr)

## AMÉLIORATION D'UN SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE

**Traitement chronique différé au DTPA après  
contamination pulmonaire au plutonium:  
influence de l'intervalle de temps entre  
deux administrations successives**

# AMÉLIORATION DU SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE:

TRAITEMENT CHRONIQUE au DTPA après CONTAMINATION PULMONAIRE au Pu

## PROBLÉMATIQUES

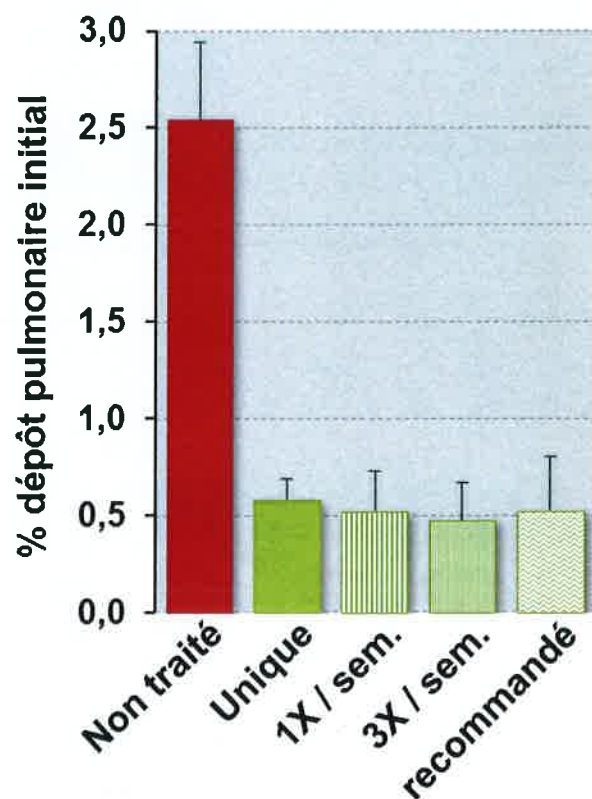
- ▶ Evaluation de l'influence de l'intervalle de temps entre deux administrations successives, dans le cadre d'un traitement chronique différé

## PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

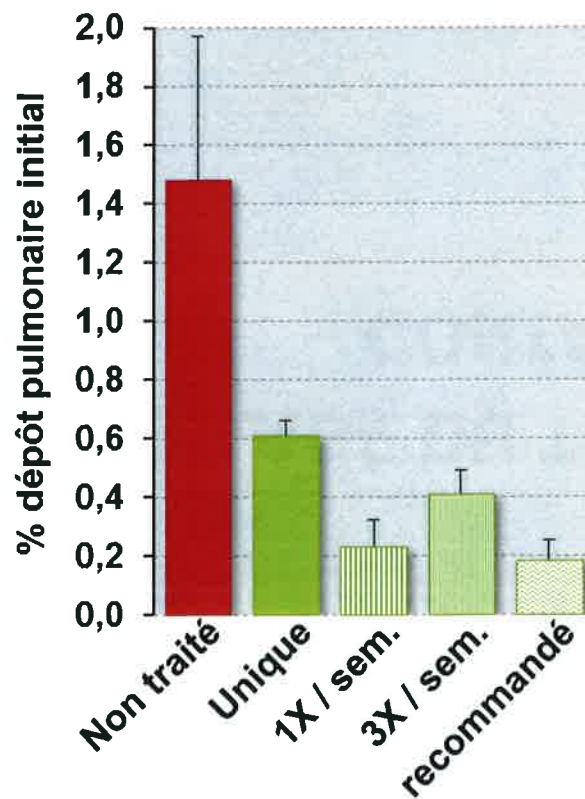
- ✓ Contamination pulmonaire de rats : intra-trachéale de citrate de Pu
- ✓ Traitement systémique différé (J+21) à une posologie totale de  $360 \mu\text{mol.kg}^{-1}$  en DTPA
  - unique
  - chronique = administrations répétées 16 fois à  $22,5 \mu\text{mol.kg}^{-1}$ 
    - 1 par semaine,
    - 3 par semaine,
    - selon le protocole chronique recommandé (1 par jour pendant 3 jours, 3 par semaine pendant 3 semaines puis 1 par semaine)
- ✓ Mesure des rétentions tissulaires à J+128 (~18 semaines)

# AMÉLIORATION DU SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE: TRAITEMENT CHRONIQUE au DTPA après CONTAMINATION PULMONAIRE au Pu

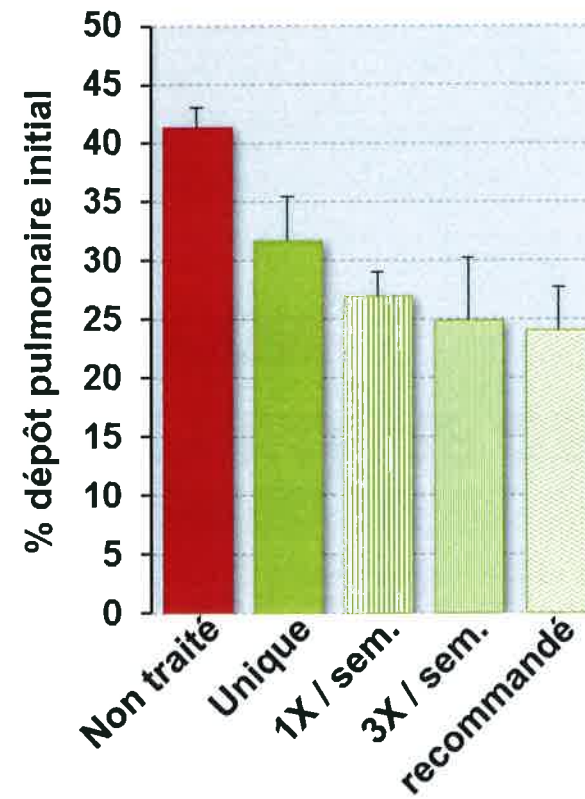
Rétention pulmonaire en Pu



Dépôt hépatique en Pu



Dépôt osseux en Pu



► Dans le cadre d'un traitement chronique différé au DTPA, une forte posologie délivrée de manière fractionnée est au moins aussi efficace que la même posologie délivrée en une seule fois.

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea



[www.cea.fr](http://www.cea.fr)

## **CIBLAGE DU TISSU PRIMAIRE DE CONTAMINATION**

**Administration locale du DTPA après  
contamination pulmonaire au plutonium**

# CIBLAGE DU TISSU PRIMAIRE DE CONTAMINATION: ADMINISTRATION LOCALE du DTPA après CONTAMINATION PULMONAIRE au Pu

**Inhalation = voie possible de contamination interne**

**Cibler les poumons → développer une formulation de  
DTPA administrable par les voies aériennes**

## **PROBLÉMATIQUE**

► **Evaluation de l'efficacité d'une poudre sèche inhalable de DTPA sur un modèle rat de contamination pulmonaire au plutonium.**

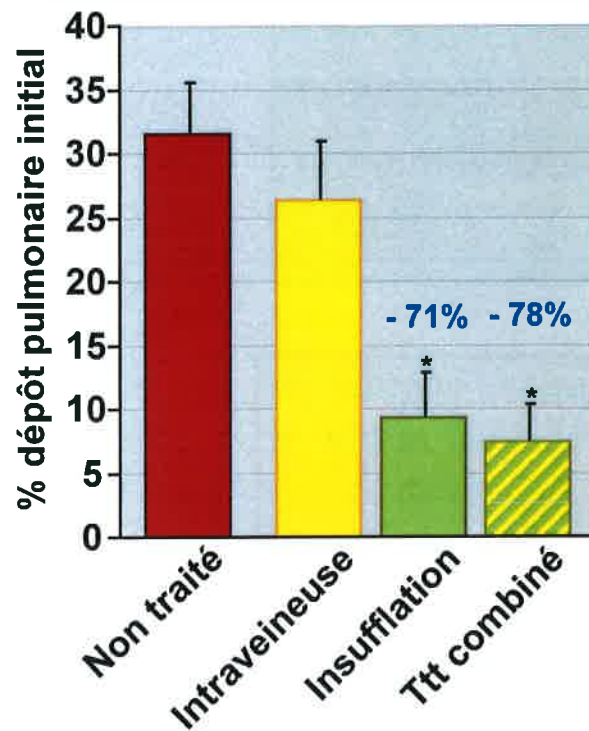
## **PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL**

- ✓ **Contamination pulmonaire de rats: intra-trachéale de nitrate de Pu**
- ✓ **Traitement décorporant par administration précoce de DTPA**
  - **local: insufflation de la poudre sèche à H+1 (20  $\mu\text{mol.kg}^{-1}$ )**
  - **systémique: i.v. de la solution à H+1 (20  $\mu\text{mol.kg}^{-1}$ )**
  - **combiné: insufflation à H+1 puis i.v. à H+2**
- ✓ **Mesure des rétentions tissulaires en Pu à J+7**

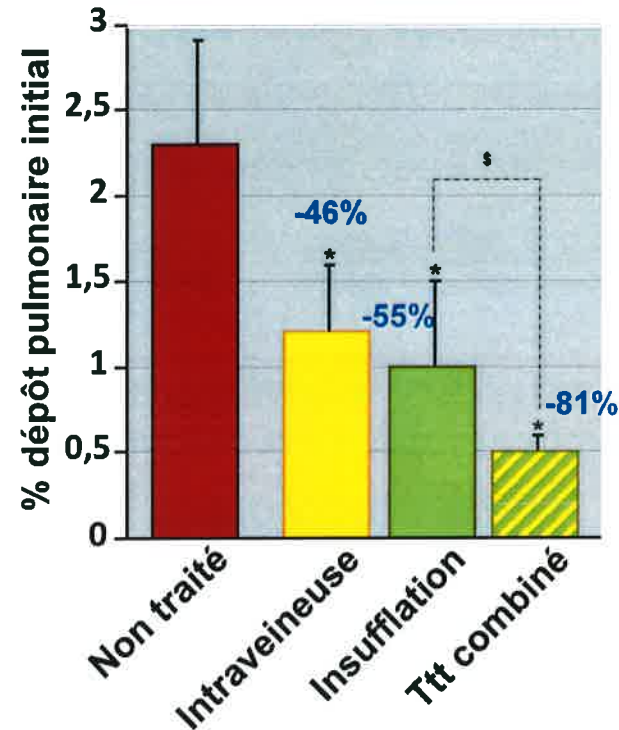
# CIBLAGE DU TISSU PRIMAIRE DE CONTAMINATION:

ADMINISTRATION LOCALE du DTPA après CONTAMINATION PULMONAIRE au Pu

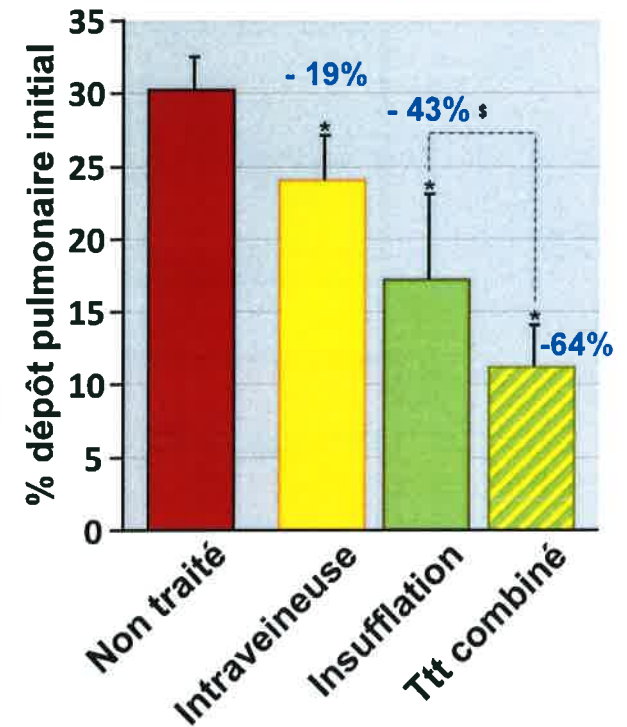
Rétention pulmonaire en Pu



Dépôt hépatique en Pu



Dépôt osseux en Pu



- ▶ Insufflation poudre sèche DTPA plus efficace que l'intraveineuse DTPA pour limiter la rétention pulmonaire et pour prévenir les dépôts secondaires hépatiques et osseux de Pu
- ▶ Traitement combiné encore plus efficace que l'insufflation poudre sèche DTPA pour prévenir des dépôts secondaires extra-pulmonaires



# **CIBLAGE DU TISSU PRIMAIRE DE CONTAMINATION:** ADMINISTRATION LOCALE du DTPA après CONTAMINATION PULMONAIRE au Pu

► **Deux poudres inhalables de DTPA formulées par la Pharmacie Centrale des Armées:**

-poudre micronisée de DTPA pur (amélioration process)

-poudre de DTPA adsorbé à des particules de lactose

Dans le cadre du projet européen CATO (PCA; CEA)

► **Ciblage du tissu primaire de contamination dans le cas de la plaie contaminée:  
injection localisée plus efficace que l'injection systémique.**

Griffiths NM, 2014, Int J Radiat Biol (CEA)

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea



[www.cea.fr](http://www.cea.fr)

# PRÉVENTION DE LA CONTAMINATION INTERNE PAR DÉCONTAMINATION

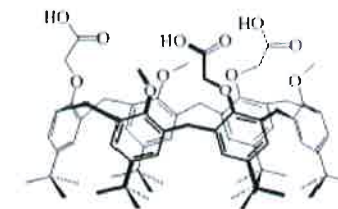
**Piégeage de l'uranium sur la peau par une  
nanoémulsion de calixarènes**

Passage transcutané = voie possible de contamination interne

Décontaminer l'U sur la peau → trouver un traitement plus efficace que les traitements appliqués/envisagés (eau savonneuse, eau avec DTPA ou EHBP, pansements absorbants...)

## PROBLÉMATIQUE

► Evaluer l'efficacité d'une nanoémulsion huile dans l'eau incorporant un chélateur de type calixarène



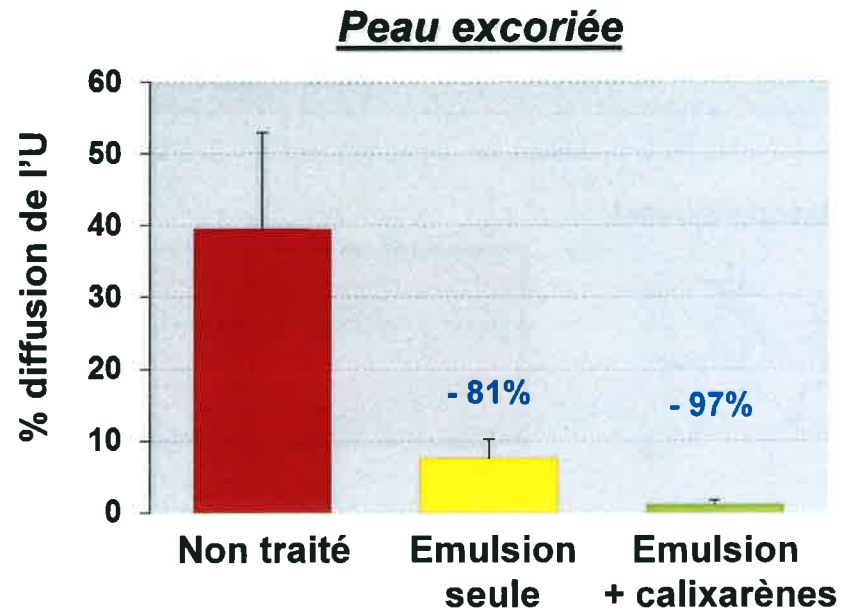
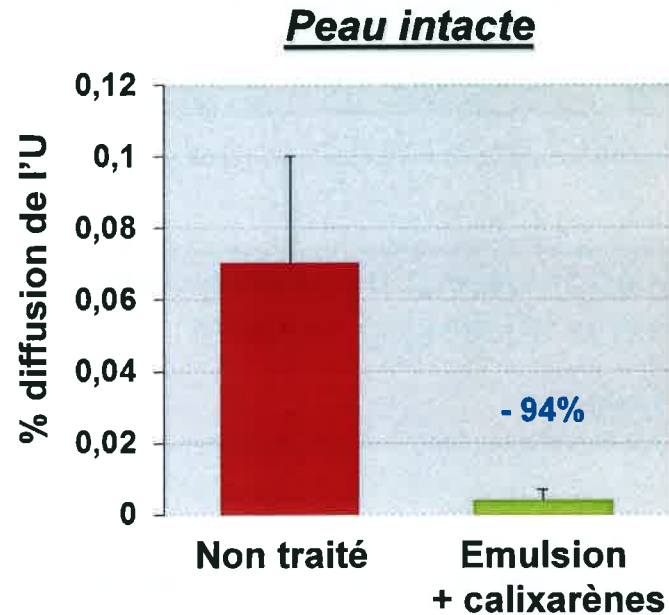
*p-tertbutylcalix[6]arène*

## PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

- ✓ Contamination surfacique par du nitrate d'uranyle d'explants cutanés d'oreilles de porc montés sur des cellules de diffusion de Franz
- ✓ Traitement immédiat par application d'une nanoémulsion de calixarènes
- ✓ Evaluation de l'absorption transcutanée cumulée sur 24h

# PRÉVENTION DE LA CONTAMINATION INTERNE: PIÉGAGE de l'U sur la PEAU par une NANOÉMULSION de CALIXARÈNES

## Passage percutané de l'U cumulé sur 24h



- ▶ Très forte limitation du passage transcutané de l'U par l'application immédiate de la nanoémulsion de calixarènes
- ▶ Limitation plus faible (facteur 3,5) en cas d'application plus tardive entre 5 et 30 min

# PRÉVENTION DE LA CONTAMINATION INTERNE: PIÉGAGE de l'U sur la PEAU par une NANOÉMULSION de CALIXARÈNES

- ▶ **Efficacité démontrée sur d'autres modèles *ex vivo* de blessures superficielles telles les microcoupures et les micropiqûres** (Grives S, J Pharm Sci, 2015)
- ▶ **Développements d'une version lavante** (Phan G, Health Phys, 2013) **et thermo-gélifiante** (Belhomme-Henry C, Pharm Dev Technol 2014) **de cette formulation de calixarènes, pour traiter des zones de peau plus étendues ou lésées**
- ▶ **Premiers tests *in vivo* de la première version: efficacités similaires entre nanoémulsion seule et nanoémulsion de calixarènes** (rapport calixarènes/U trop faible?)

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea



[www.cea.fr](http://www.cea.fr)

## **CIBLAGE DES TISSUS SECONDAIRES DE DÉPÔTS**

**Vectorisation du DTPA par des liposomes  
après contamination au plutonium**

# CIBLAGE DES TISSUS SECONDAIRES DE DÉPÔTS: VECTORISATION du DTPA par des LIPOSOMES

Effacité du DTPA limitée par sa faible demi-vie plasmatique et sa faible pénétration cellulaire → développer une formulation galénique améliorant sa biodisponibilité

## PROBLÉMATIQUE

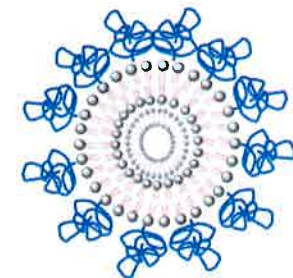
► Evaluer l'efficacité de formulations liposomales du DTPA

## PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

- ✓ Contamination systémique de rats: intraveineuse de Pu-citrate
- ✓ Traitement décorporant par administration de DTPA (H+2)
  - libre en solution ( $4 \mu\text{mol.kg}^{-1}$ )
  - encapsulé dans des liposomes conventionnels ( $6 \mu\text{mol.kg}^{-1}$ )
  - encapsulé dans des liposomes furtifs ( $9,6 \mu\text{mol.kg}^{-1}$ )
- ✓ Mesure des rétentions tissulaires en Pu à J+16



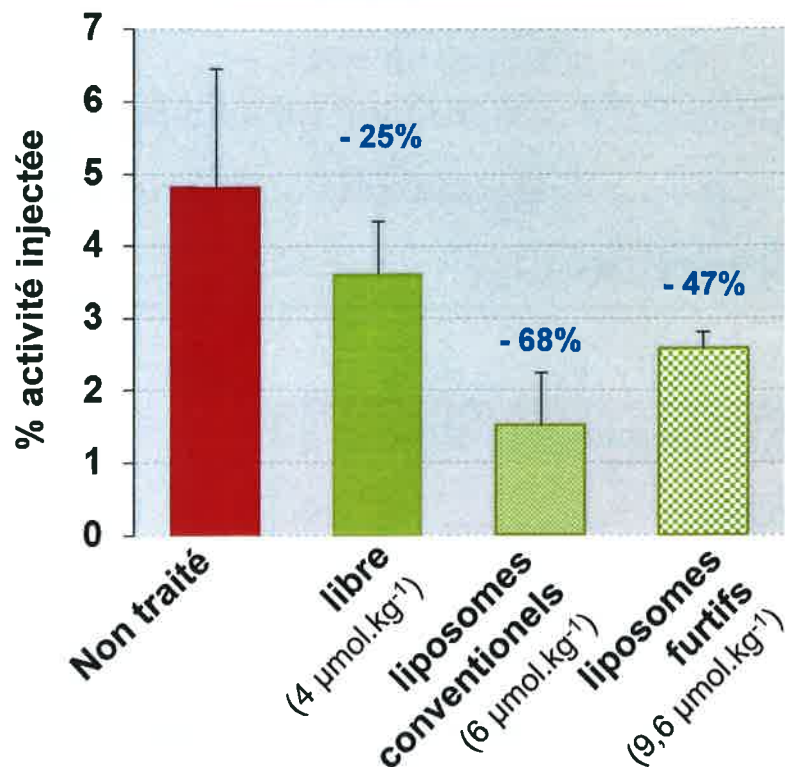
Liposome conventionnel



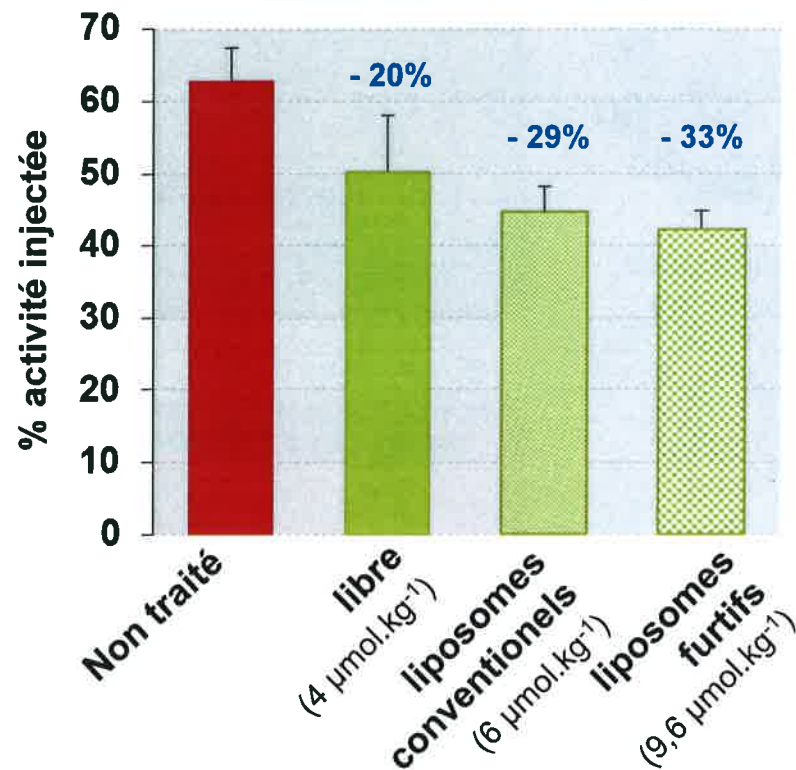
Liposome furtif

# CIBLAGE DES TISSUS SECONDAIRES DE DÉPÔTS: VECTORISATION du DTPA par des LIPOSOMES

Dépôt hépatique en Pu



Dépôt osseux en Pu



- ▶ Plus grande efficacité du DTPA encapsulé dans les liposomes que du DTPA libre pour limiter les dépôts hépatiques et osseux
- ▶ Liposomes conventionnels plus efficaces que liposomes furtifs de DTPA



DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea



[www.cea.fr](http://www.cea.fr)

# SYNTHÈSE DE NOUVEAUX CHÉLATEURS

**Recherche de chélateurs affins  
pour l'uranium**

# SYNTHÈSE DE NOUVEAUX CHÉLATEURS:

## RECHERCHE de CHÉLATEURS AFFINS pour l'URANIUM

### ✓ Synthèse de nouveaux chélateurs de l'U

#### FONCTIONS URANOPHILES

- HOPO (hydroxypyridinones)
- CAMS (sulfocatecholamides)
- Phosphonates

#### «PLATE-FORMES» MOLÉCULAIRES

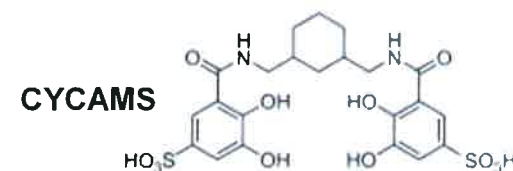
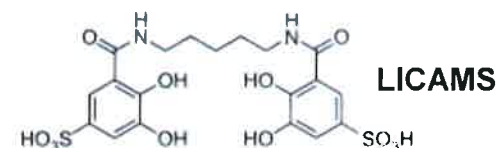
- Calix[4]arènes (Leydier A, Tetrahedron, 2008a; Migianu-Griffoni E, Tetrahedron, 2009)
- Dérivés des EDTA et DTPA (Leydier A, Tetrahedron, 2012)
- Chaines carbonées 5 carbones, diaminiées (Leydier A, Tetrahedron, 2008b)
- Binols (Leydier A, Tetrahedron Letters, 2011)

### ✓ Evaluation de leur affinité *in vitro* pour l'U et comparaison à celle du 5-LICAMS ou du tris(EHBP)

► Nouveaux chélateurs souvent moins, parfois aussi affins pour l'U que les chélateurs de comparaison à pH 7,4

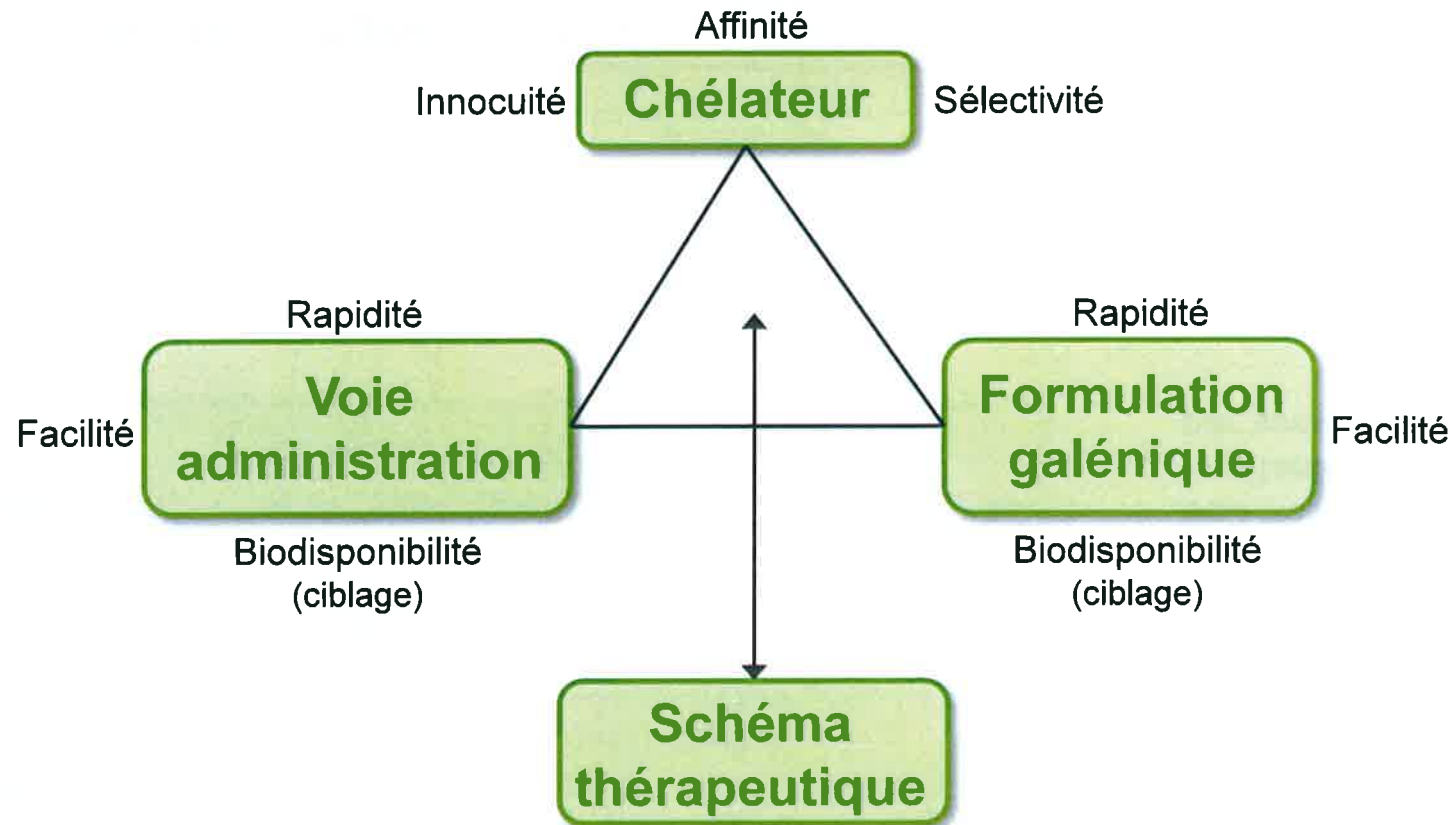
► Le CYCAMS est plus affin que le 5-LICAMS

► Sélection ou exclusion de caractéristiques structurales





# CONCLUSION



► **Nécessité de compléter l'arsenal thérapeutique**  
→ **poursuite de recherches coordonnées entre chimistes, biologistes et pharmaciens galénistes.**