

CONSEQUENCES PULMONAIRES TARDIVES de l'INHALATION d'AEROSOLS DE MOX CHEZ LE RAT

N M Griffiths, A Van der Meeren,
P Fritsch, M-C Abram, J-F Bernaudin*, J-L Poncy

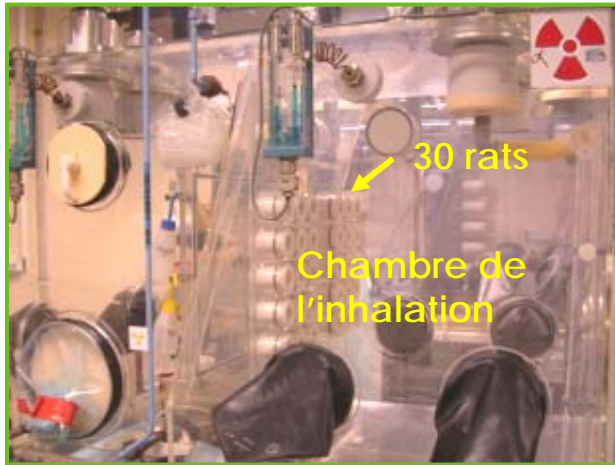
CEA/DSV/iRCM Laboratoire de RadioToxicologie
CEA-DAM Bruyères le Châtel, 91297 ARPAJON, France

*Laboratoire d'Histologie et Biologie Tumorale
Hôpital Tenon, Paris, France

A : INTRODUCTION

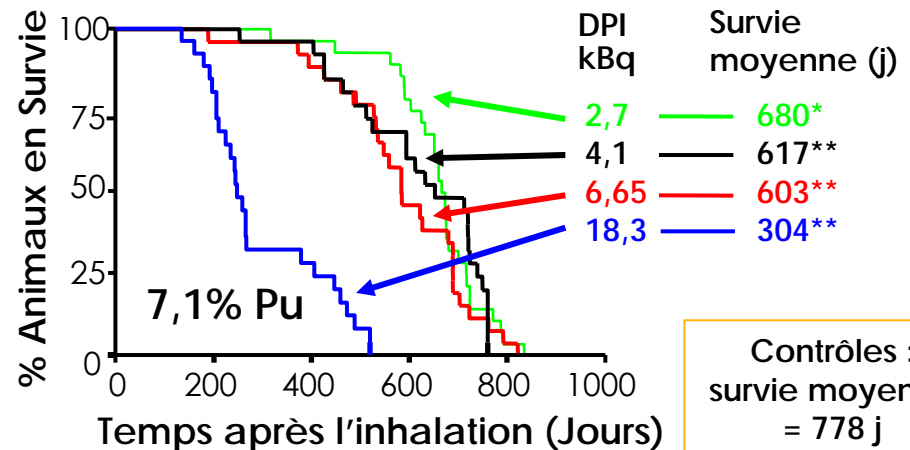
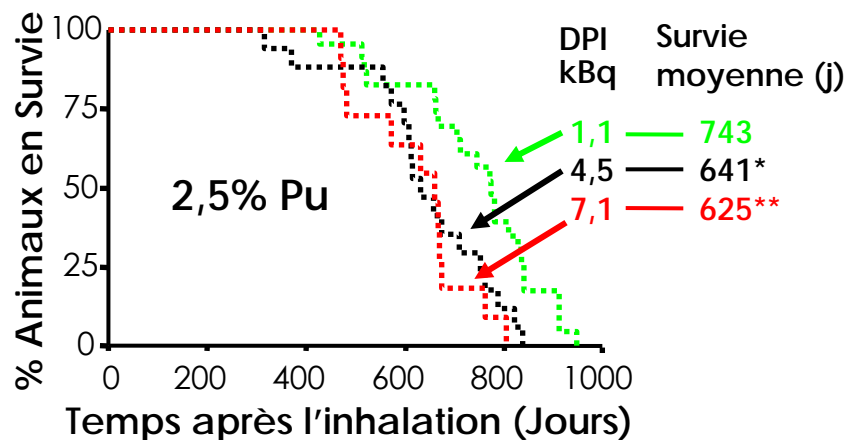
- Dans l'environnement industriel, **l'exposition potentielle** au poste de travail est associée à la présence des **actinides sous forme d'aérosols**.
- Les risques consécutifs à une inhalation de MOX demeurent mal connus du fait de **l'hétérogénéité physico-chimique** de ces combustibles et des différentes teneurs en Pu. En effet, le risque de cancer après inhalation de MOX **pourrait ne pas être simplement déduit** des données obtenues à partir des composés purs
- Les données antérieures *in vivo* et *in vitro* suggèrent **une dissolution de Pu différente à partir du MOX ou du PuO₂**. Ces propriétés pourraient influencer la rétention à long terme ainsi que les effets biologiques
- L'objectif principal a été d'évaluer chez le rat **les conséquences tardives pulmonaires d'une inhalation d'aérosols de MOX** ayant une granulométrie comparable et deux teneurs différentes en Pu (2,5% ou 7,1%)

B : METHODOLOGIES



- Rats ♂ Sprague-Dawley exposés à des aérosols de MOX selon une méthode "nose-only" et suivis pendant leur vie entière (2-3 ans)
- L'activité α totale pulmonaire évaluée *in vivo* par comptage externe à J7 (Dépôt Pulmonaire Initial, DPI), puis au cours du temps et à l'euthanasie permettent les calculs de l'épuration et de dose pulmonaire absorbée
- Les analyses histopathologiques, autoradiographiques et immunohistochimiques ont été effectuées sur des coupes de poumons

C : RESULTATS - ETUDES DE SURVIE

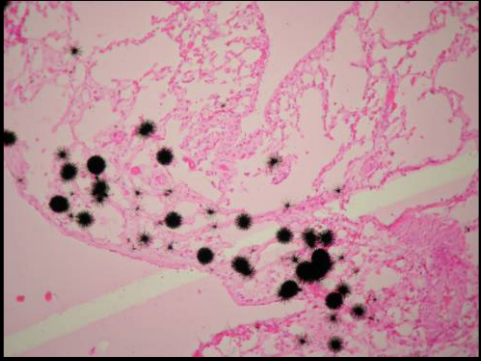


Contrôles :
survie moyenne
= 778 j

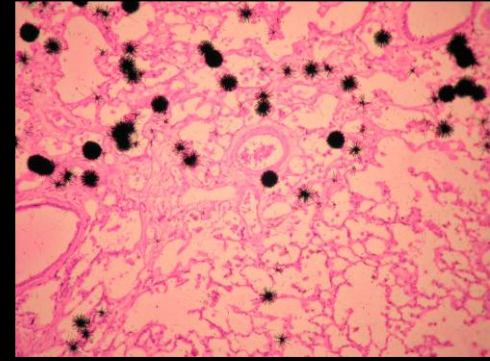


PATHOLOGIES PULMONAIRES APRES INHALATION DE MOX

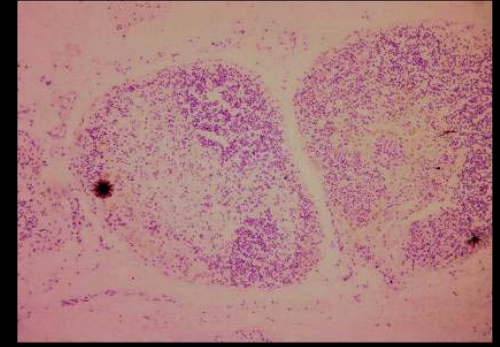
C : RESULTATS - LOCALISATION DE L'ACTIVITE α



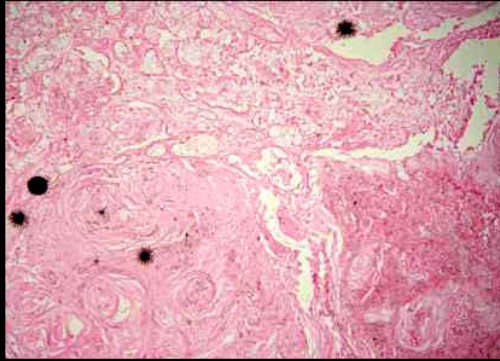
A : Activité α localisée dans les zones de fibrose sous-pleurale



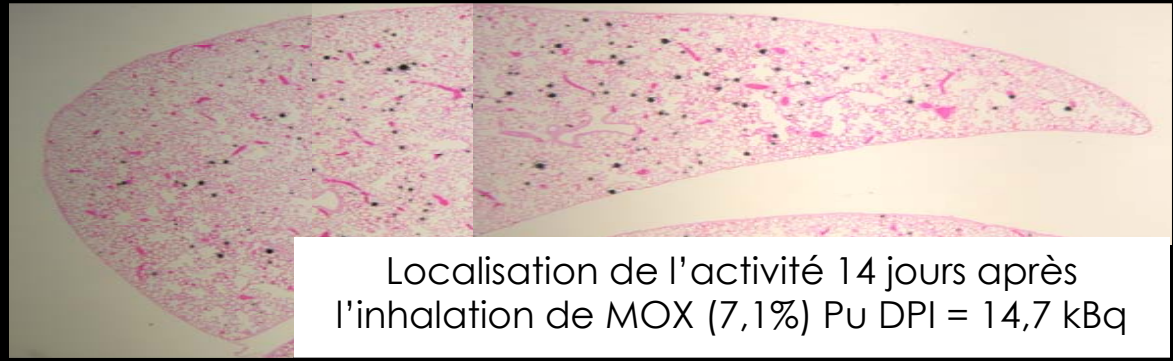
B : Activité α localisée dans les zones de fibrose centro-lobulaire



C : Activité α localisée dans les noeuds lymphatiques



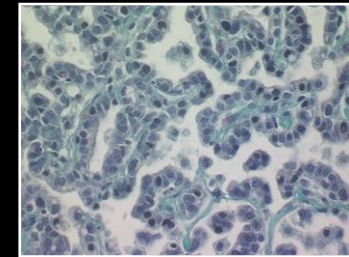
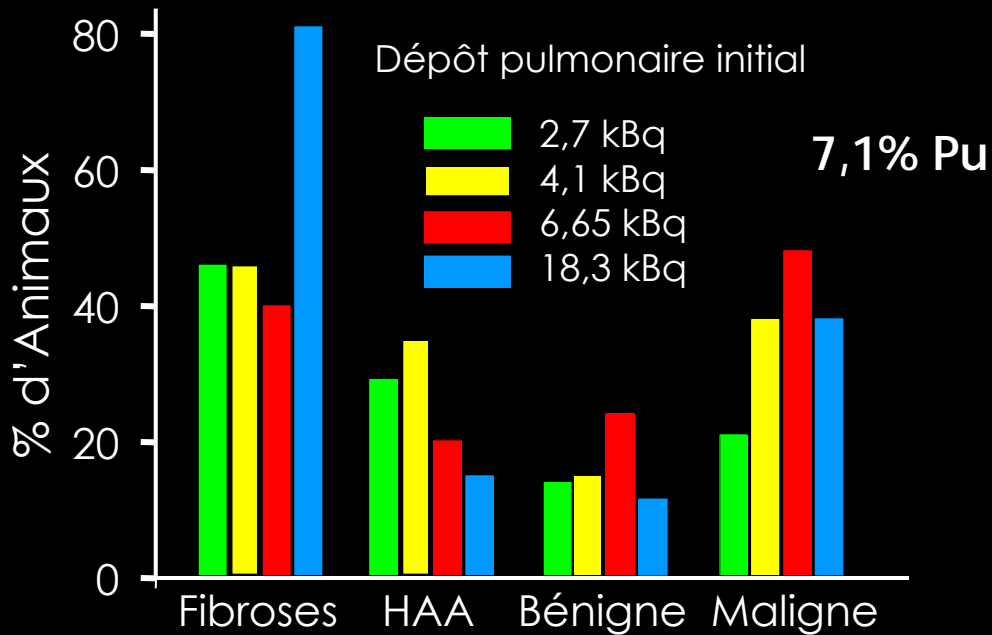
D : activité α localisée dans un carcinome épidermoïde avec kératinisation



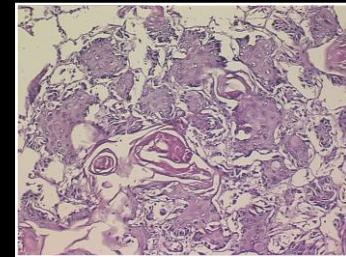
Localisation de l'activité 14 jours après l'inhalation de MOX (7,1%) Pu DPI = 14,7 kBq

E : Localisation de l'activité α aux temps précoces après inhalation de MOX

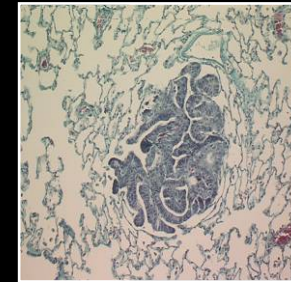
C : RESULTATS - PATHOLOGIES PULMONAIRES (a)



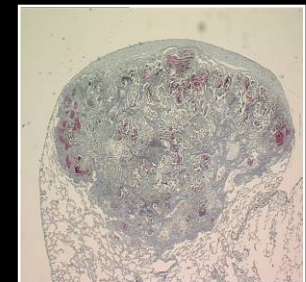
Hyperplasie alvéolaire atypique



Métaplasie alvéolaire



Adenome



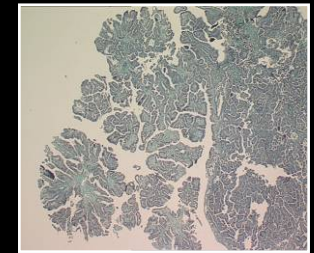
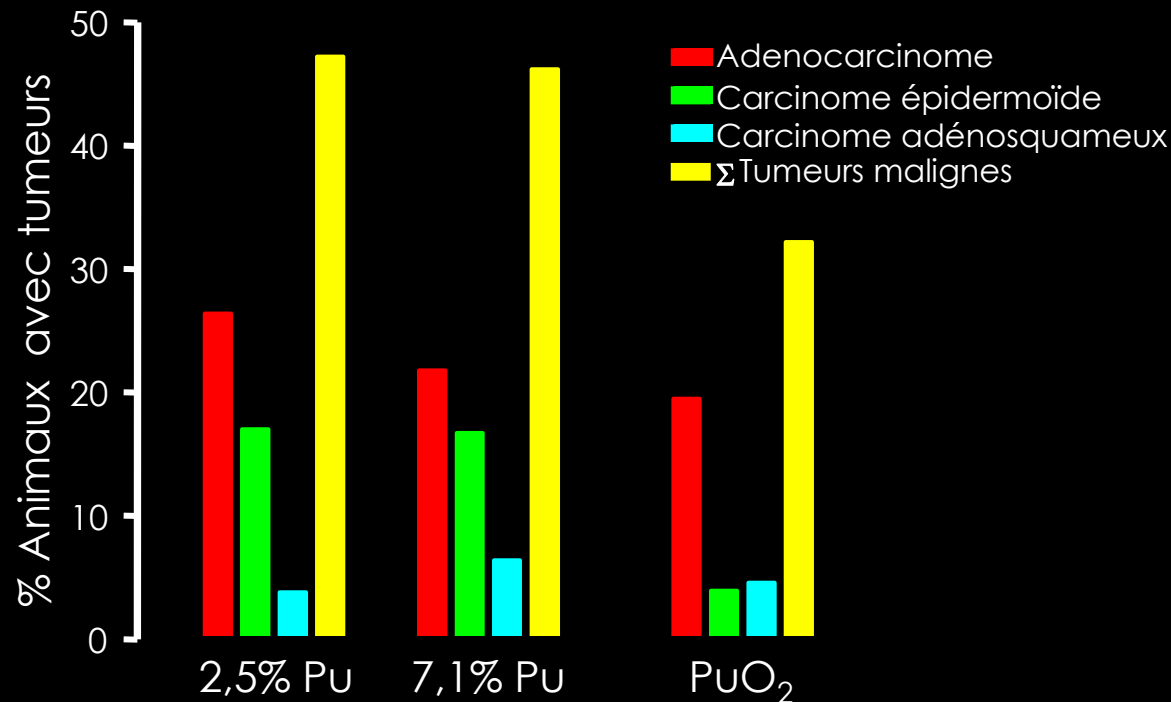
Kyste épidermoïde



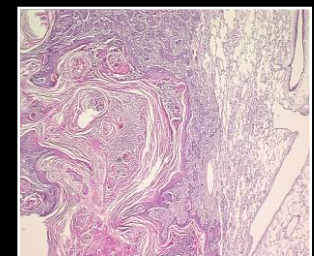
Fibrose sous-pleurale

- **91%** des animaux présentent des lésions pulmonaires : fibroses, hyperplasies alvéolaires atypiques, métaplasies, tumeurs malignes ou bénignes
- **61%** des animaux présentent des pathologies multiples
- **7%** des animaux présentent de multiples tumeurs malignes
- Les lésions prénéoplasiques ne dépendent pas du DPI
- Les tumeurs malignes augmentent avec le DPI

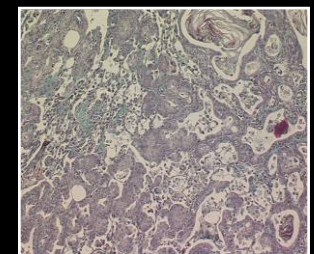
C : RESULTATS - PATHOLOGIES PULMONAIRES (b)



Adénocarcinome



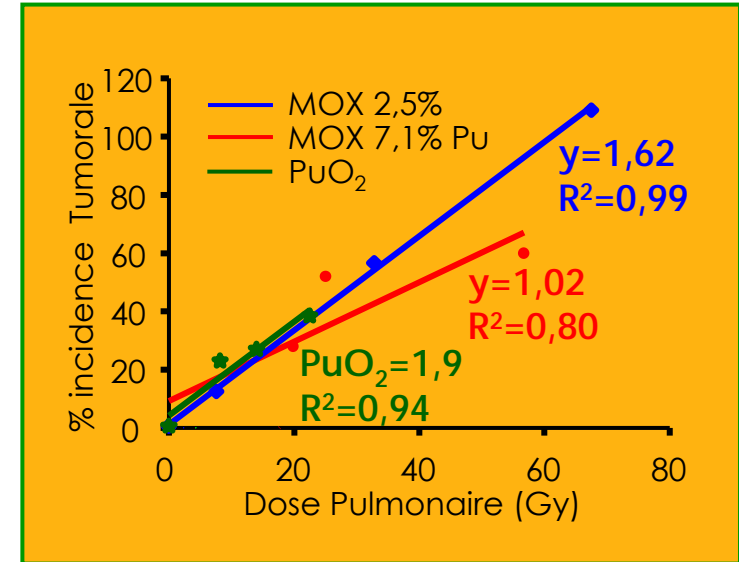
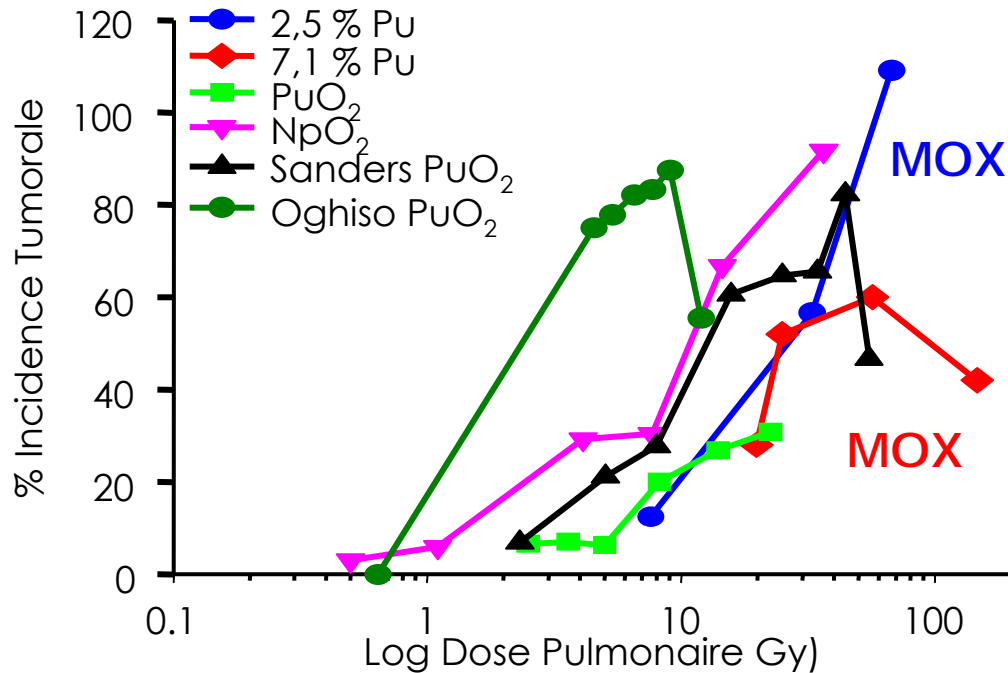
Carcinome épidermoïde



Carcinome adénoquameux

- Les résultats montrent les similarités entre des inhalations de MOX, quel que soit le pourcentage de Pu, et le PuO₂
- Les carcinomes épidermoïdes sont plus fréquemment observés après l'inhalation du MOX que du PuO₂
- Cet effet est probablement lié aux plus fortes doses utilisées

C : RESULTATS - RISQUE COMPARATIF : MOX et PuO₂



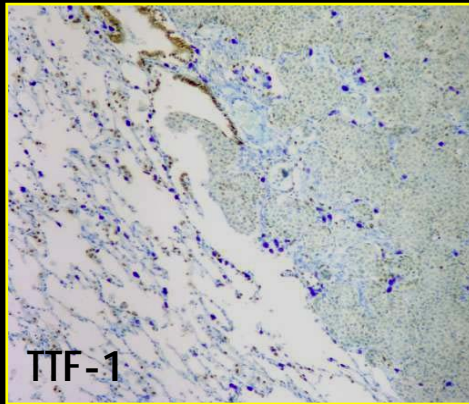
- Les résultats montrent une incidence tumorale très similaire après inhalation de MOX ou de PuO₂ industriel
- Pas d'influence du pourcentage en Pu sur les pathologies pulmonaires induites aux doses étudiées



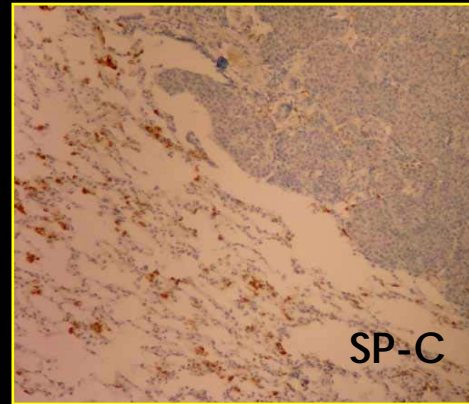
PATHOLOGIES PULMONAIRES APRES INHALATION DE MOX

C : RESULTATS - TUMEURS PULMONAIRES – IMMUNOMARQUAGES (i)

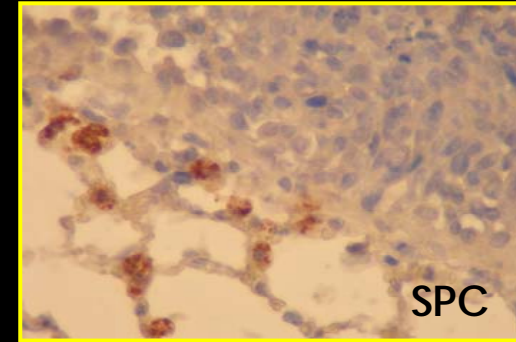
Carcinome
épidermoïde



TTF-1

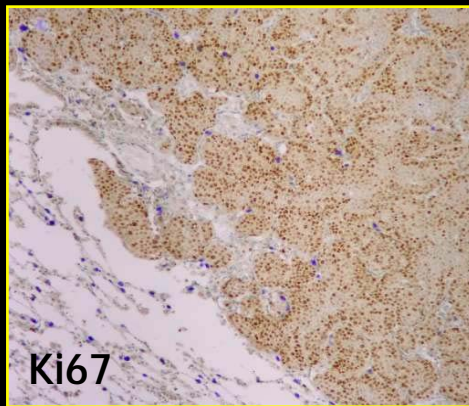


SP-C

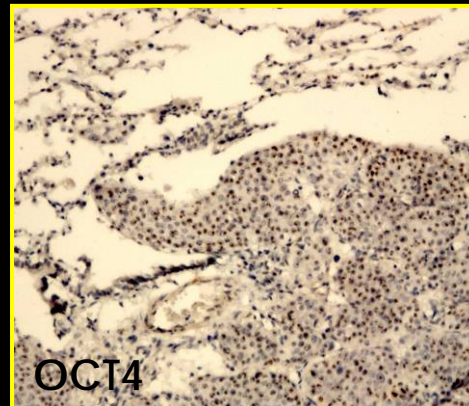


SPC

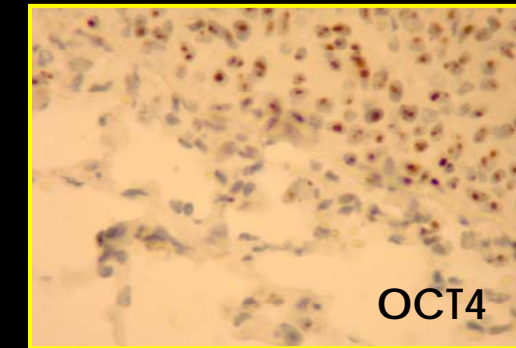
sans
kératinisation,
peu différenciée



Ki67



OCT4



OCT4

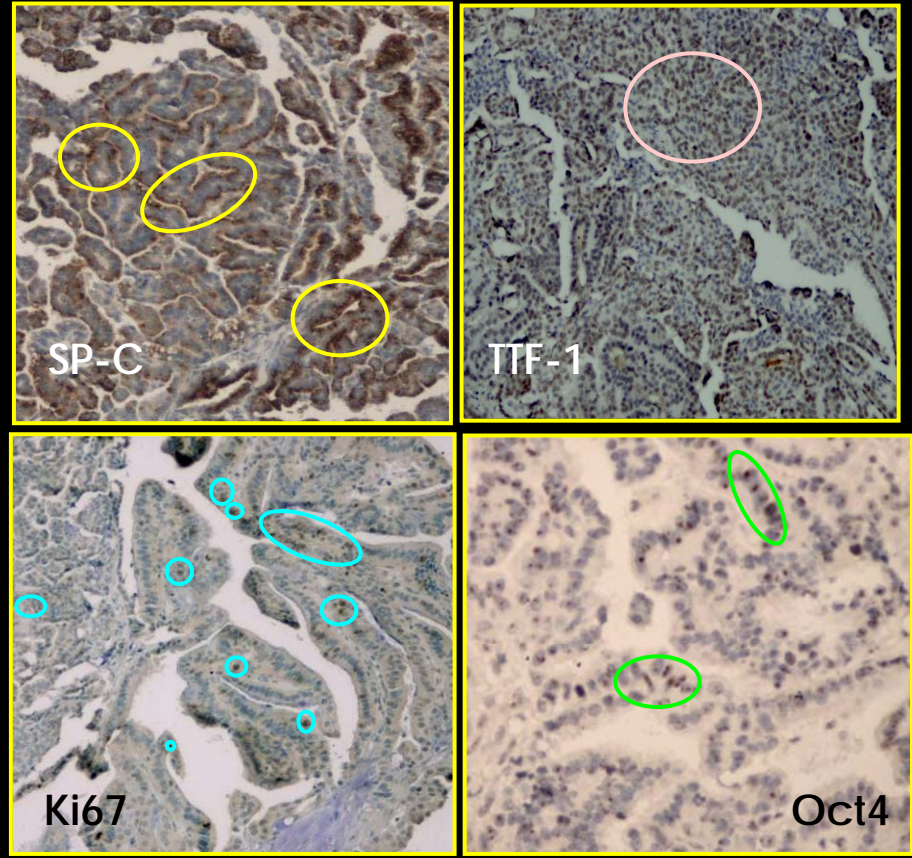
TTF1 -Thyroid Transcription Factor-1- marqueur des cellules des alvéoles et bronches – faible expression

SP-C - Surfactant Protein-C – marqueur des pneumocytes 2 – très faible expression

Ki67 - marqueur de la prolifération cellulaire – forte expression

Oct4 - marqueur cellules souches – forte expression

C : RESULTATS - TUMEURS PULMONAIRES – IMMUNOMARQUAGES (ii)



- Expression différentielle des marqueurs
- Les adénocarcinomes sont positifs pour TTF-1 et SP-C.
- Les carcinomes épidermoïdes montrent peu d'expression de TTF-1 ou SP-C
- Les carcinomes épidermoïdes montrent une très forte expression du Ki67 de l'Oct4

Adénocarcinome
Type "papillaire"

TTF1 - des cellules des alvéoles et des bronches – forte expression
SP-C - des pneumocytes 2 – forte expression
Ki67 - marqueur de la prolifération cellulaire – faible expression
Oct4 - marqueur cellules souches – très faible expression

E : CONCLUSIONS

- **L'inhalation** de **MOX** contenant soit 2,5% soit 7,1% Pu entraîne
 - la diminution du temps de survie des animaux
 - le développement des fibroses et des tumeurs bénignes et malignes
- **Pas d'influence du pourcentage en Pu** sur la **localisation** de l'**activité** ou de développement de **fibroses** et de **tumeurs**
- **Risque de développement** de tumeurs pulmonaires **similaire** à celui rapporté après l'inhalation de **PuO₂ industriel**
- **Les adénocarcinomes** sont les tumeurs le plus fréquemment observées :
 - présentent une **expression importante** de **TTF-1** et de **SP-C**
 - **faibles** expressions de **Ki67 et Oct4**
- **Les carcinomes epidermoïdes** sont plus souvent observées après MOX que PuO₂ :
 - présentent une **expression importante** de **Ki67** et de **Oct4**
 - **faibles** expressions de **TTF-1 et SP-C**
- **Marquage différentiel des tumeurs : une aide au diagnostic**