

Une méthode simple pour l'évaluation de la biodisponibilité de radionucléides après contamination interne et de leur accessibilité à un traitement décorporant

Anne Van der Meeren et Nina Griffiths

Laboratoire de Radiotoxicologie
CEA
Université Paris-Saclay
91297 Arpajon
anne.vandermeeren@cea.fr

Après contamination interne la biodistribution d'un radiocontaminant dépend principalement de la voie d'entrée dans l'organisme du contaminant et de ses propriétés physico-chimiques. Un composé relativement soluble quittera rapidement le site de contamination pour rejoindre le compartiment systémique d'où il sera soit éliminé dans les urines, soit retenu dans les organes présentant une affinité pour ce composé. A l'inverse, un composé moins soluble pourra être retenu pendant des temps extrêmement longs au site de contamination, seuls les composés dissouts rejoindront le compartiment systémique. Pour les composés inhalés, les modèles biocinétiques de la CIPR prennent en compte ces propriétés de dissolution et proposent des paramètres d'absorption en fonction de la vitesse de passage des poumons vers le sang. Le calcul de dose engagée prend également en compte la solubilité des composés en se basant sur les paramètres par défaut proposés par la CIPR. Une connaissance *a priori* des propriétés de dissolution d'un contaminant représente un atout pour affiner le calcul de dose.

Par ailleurs, dans le cas des actinides et plus particulièrement dans le cas du plutonium (Pu), les interactions avec les molécules biologiques jouent un rôle prédominant dans la biodisponibilité. Ainsi, même une forme *a priori* soluble comme le nitrate de Pu, pourra se lier à des composés biologiques et former des complexes peu biodisponibles. La capacité de contaminants à lier à des molécules biologiques est donc à prendre en compte pour une meilleure estimation de la biodistribution. Or, si certains de ces ligands biologiques sont bien connus comme la transferrine, laquelle est présente en quantité importante dans le sérum, d'autres ligands restent à identifier, notamment les ligands impliqués dans la rétention au site de contamination.

Un test *in vitro*, acellulaire, simple et rapide a été mis au point. L'objectif de ce test est de prédire, en première approche le comportement d'un radiocontaminant dans l'organisme, après contamination interne par différentes voies (blessure, inhalation).

Le principe est basé sur l'immobilisation d'une activité connue (en Bq) d'un contaminant dans un gel d'agarose de composition variable en fonction du compartiment biologique que l'on veut mimer. Ce gel constitue la partie statique du test, mimant le compartiment de rétention. Il est ensuite incubé à 37°C sous agitation dans un milieu mimant le compartiment dynamique de l'organisme (sang, fluide pulmonaire, etc) qui peut être supplémenté avec une molécule décorporante ou chélatante, permettant ainsi d'évaluer la capacité de chélation de cette molécule. Ce milieu est prélevé à intervalles réguliers (de 2 à 48 h) et son activité est mesurée par scintillation liquide. Rapportée à l'activité initialement contenue dans le gel, la mesure d'activité du milieu renseigne sur la biodisponibilité du composé testé.

Les résultats obtenus se déclinent selon trois axes :

- La mise en évidence de biodisponibilités différentes de différents éléments (Pu, Am, U) ou d'un élément selon différentes formes physico-chimiques (colloïde, oxyde, nitrate, citrate)
- Le piégeage du Pu en présence de biomolécules, telles que le collagène. Cette molécule est ubiquitaire dans l'organisme mais elle peut également être augmentée

dans certaines situations pathologiques rencontrées après contamination pulmonaire ou après blessure (fibrose).

- La possibilité de remobiliser le Pu piégé en présence de molécules chélatantes tel que le DTPA (acide diéthylène triamine penta acétique).

Les données issues de ce test *in vitro* sont cohérentes avec les données de dissolution évaluées chez l'animal par mesure de l'excrétion urinaire d'activité après contamination par les actinides par voie pulmonaire ou par blessure.

Ainsi, ce modèle biomimétique et prédictif peut être proposé, en première approche, pour orienter le choix des paramètres par défaut à utiliser dans les modèles biocinétiques et dosimétriques, permettant ainsi de disposer d'un outil supplémentaire dans le processus de l'évaluation du risque et du calcul de dose suite à une contamination accidentelle au poste de travail.

Travaux réalisés dans le cadre d'un accord CEA-New AREVA