DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

DES MODÈLES EXPÉRIMENTAUX POUR DÉTERMINER LA **BIODISPONIBILITÉ** DU **PLUTONIUM** : DE L'*IN VIVO* À L'*IN VITRO*

Olivier Grémy, Nina Griffiths, Laurent Miccoli and

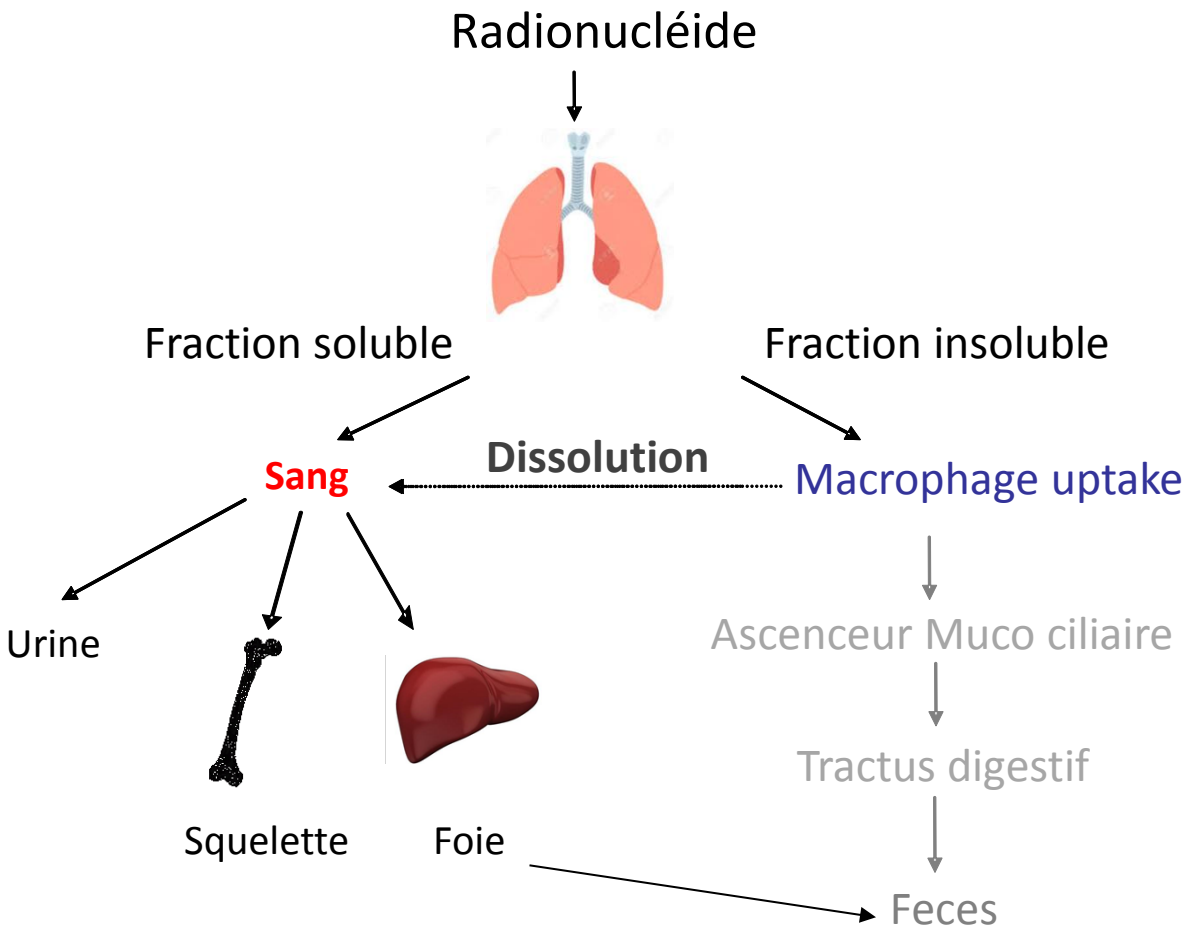
Anne Van der Meeren

Les résultats présentés ont été obtenus dans le cadre d'une collaboration CEA-Orano.

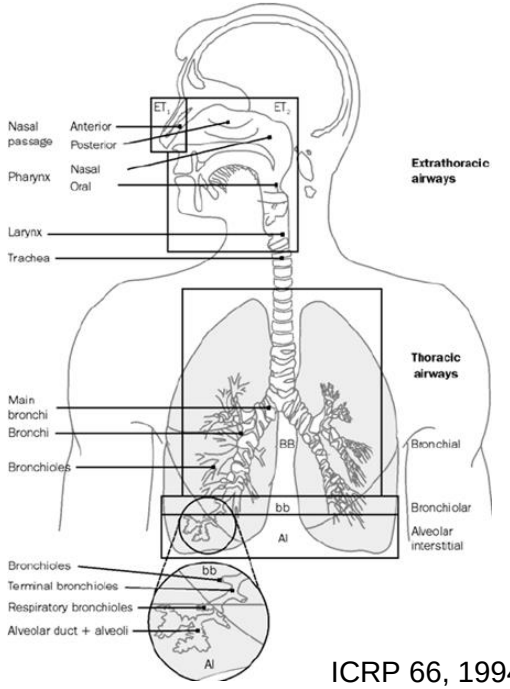
Anne VAN DER MEEREN
Laboratoire de Radiotoxicologie
CEA/DRF/Jacob
Bruyères le Châtel
FRANCE

www.cea.fr

La Biodistribution des Radionucléides après inhalation dépend de leurs propriétés physico-chimiques



Modèle Inhalation (HTRM)



ICRP 66, 1994

Modèle Systémique

CONTEXTE ET OBJECTIFS

- Le modèle HTRM de la CIPR propose des valeurs par défaut afin de prédire le transfert des différents compartiments des poumons vers le sang. Ainsi, l'utilisation des paramètres de dissolution proposés par la CIPR permet de prendre en compte les propriétés de dissolution des contaminants dans le calcul de la dose engagée.

- Les données d'excrétas des travailleurs contaminés ne sont pas toujours en accord avec les prévisions des modèles suggérant que les paramètres de dissolution ne sont pas toujours adaptés aux contaminants rencontrés au poste de travail.

- L'utilisation de valeurs spécifiques est recommandée par la CIPR.

- Les expérimentations animales permettant de dériver ces valeurs sont longues et coûteuses

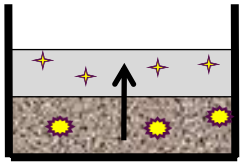
- Des modèles *in vitro* (cellulaires et acellulaires) ont été développés comme alternative, aux modèles *in vivo (rongeurs)*

➡ **Nos objectifs**: évaluer dans quelle mesure les modèles *in vitro* peuvent être utilisés, en première approche, pour prédire la biodistribution de radionuclides inhalés

DESIGN EXPÉRIMENTAL

Pu de propriétés physico-chimiques inconnues

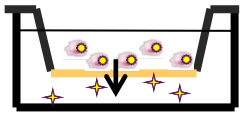
Modèle acellulaire *in vitro*



Incubation 2 - 48 h

Contamination de macrophages *In vitro*

Incubation 2h



Incubation 2 h -7 jours

Administration intratrachéale *in vivo*

14 jours

Lavages broncho-alvéolaires

Biodisponibilité intrinsèque

Internalisation/relargage par les macrophages

In vivo **biodistribution**

Comparaison aux données historiques obtenues avec du Pu de propriétés physico-chimiques connues

MODÈLE ACELLULAIRE : OBJECTIFS ET MÉTHODE

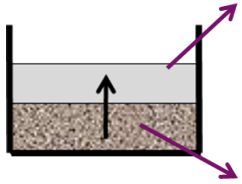
Objectifs du modèle

Prédire :

1- le comportement d'un radionucléide dans l'organisme après contamination par différentes voies (inhalation ou blessure)

2- la biodisponibilité à des agents décorporants

Méthode



Dynamic phase with or without chelating drug

Static phase containing the actinide

2h to 48h 37°C

Sampling of dynamic phase and determination of α activity by liquid scintillation counting

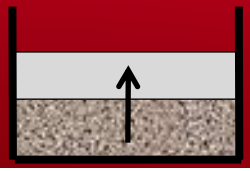
En l'absence d'agents chélatants : propriétés intrinsèques des radionucléides

CEA-AREVA NC International Patent Application WO2017109024 published June 29, 2017

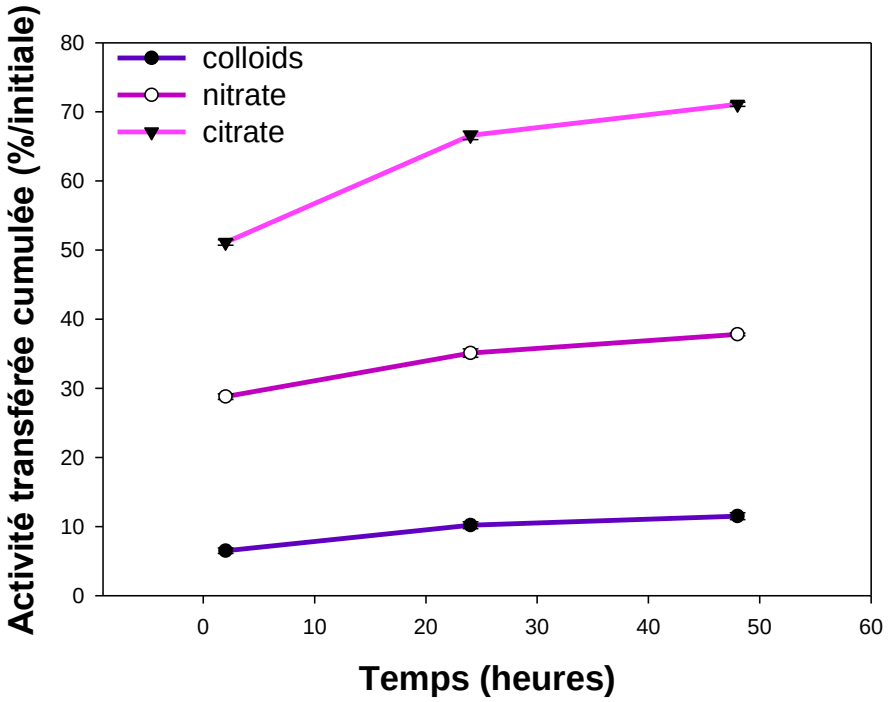
Griffiths et al., Health Phys, 2016

Van der Meeren et al., In vitro Toxicol, 2019

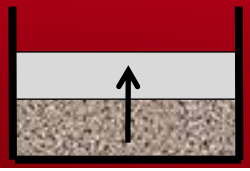
MODÈLE ACELLULAIRE : RÉSULTATS



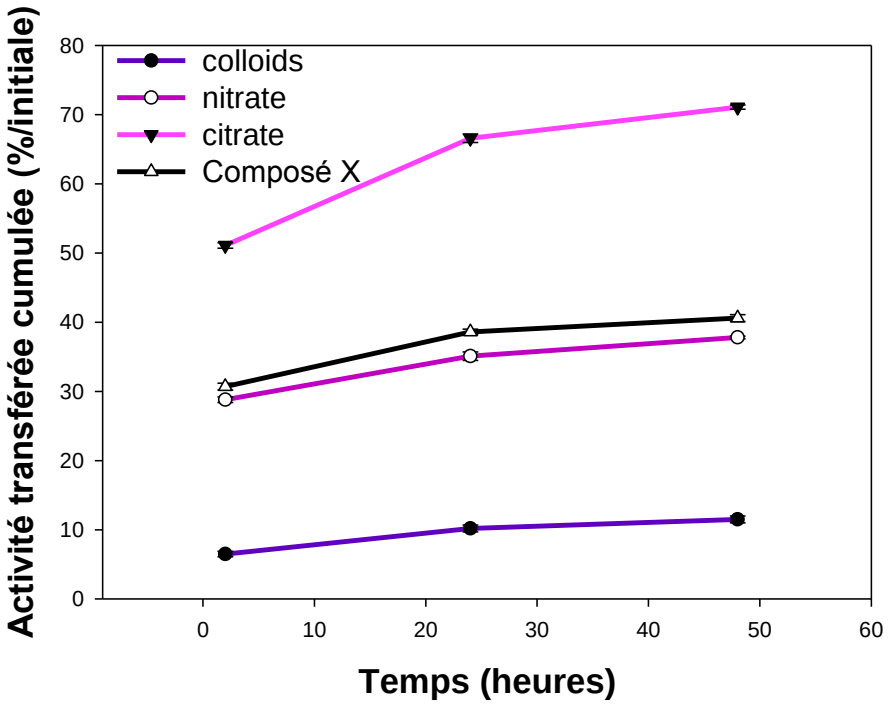
- Le transfert de la phase statique à la phase dynamique est plus important pour les composés les plus solubles



MODÈLE ACELLULAIRE : RÉSULTATS



- Le transfert de la phase statique à la phase dynamique est plus important pour les composés les plus solubles



- La biodisponibilité du composé de Pu de propriétés inconnues est similaire à celle du Pu nitrate

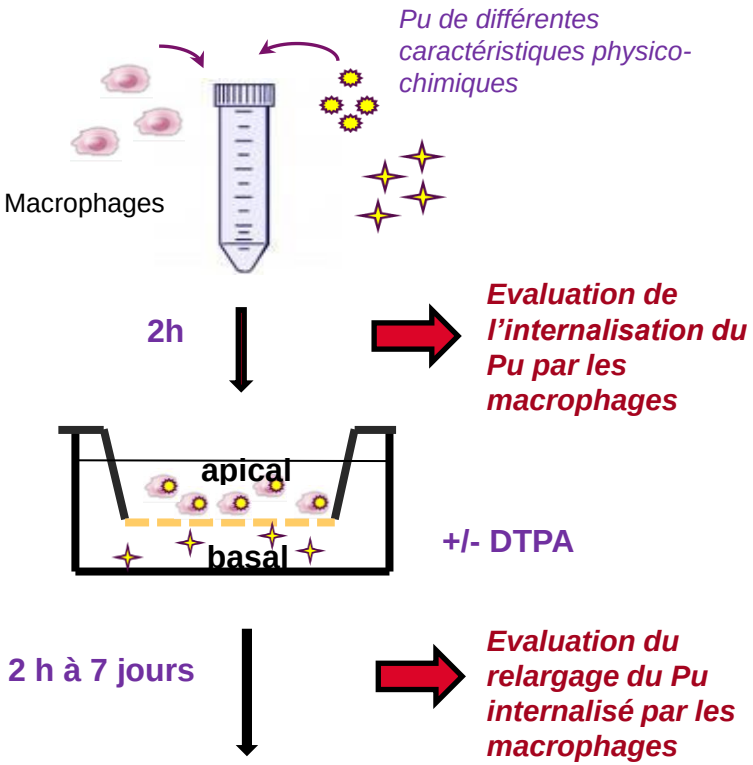
Objectifs du modèle

Prédire la rétention pulmonaire suite à une contamination par inhalation

1- Evaluation de l'internalisation de radionucléides par les macrophages

2- Quantifier le relargage des radionucléides par les macrophages

3- Evaluer l'accessibilité des radionucléides à des agents décorporants



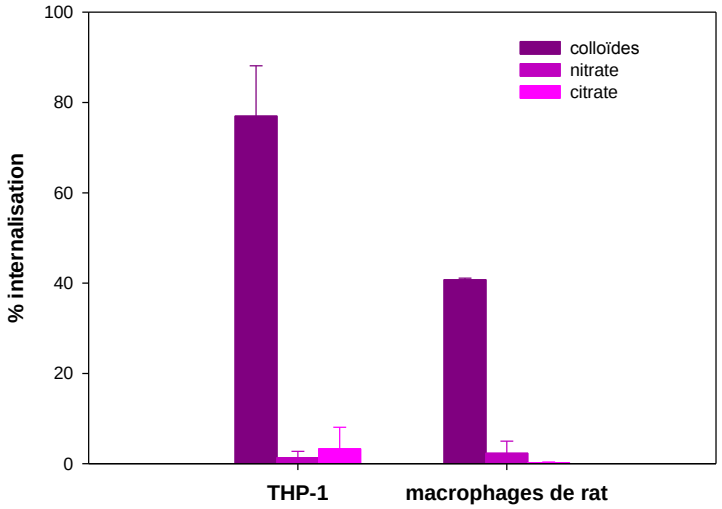
Récolte du milieu basal et comptage de l'activité en Scintillation Liquide

Les macrophages sont soit obtenus par lavages bronchoalvéolaires de rats soit après différenciation de cellules de la lignée monocytaire humaine THP-1

Van der Meeren et al., In vitro toxicol, 2016

INTERNALISATION ET RELARGAGE PAR LES MACROPHAGES
RÉSULTATS

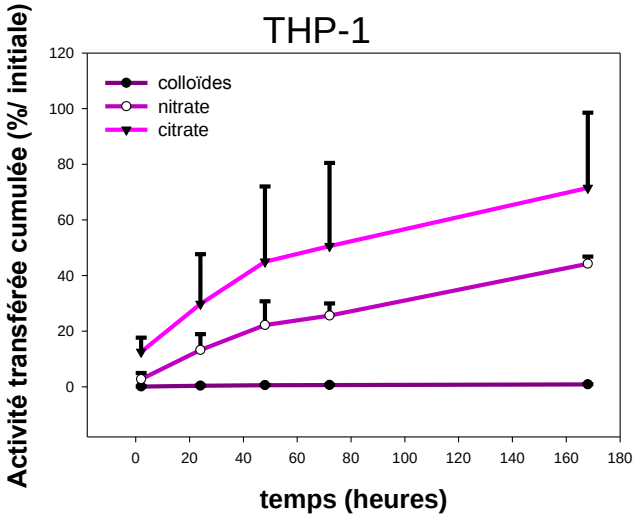
INTERNALISATION DU PU

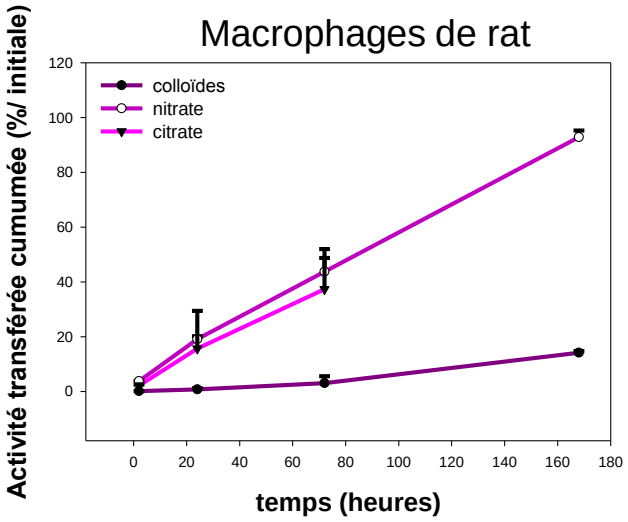


Les macrophages humains sont des cellules de la lignée monocytaire THP-1 différenciées

- L'**internalisation** du Pu par les macrophages est d'autant plus important que le contaminant est moins soluble
- Le **relargage** par les macrophages est d'autant plus important que le Pu est plus soluble

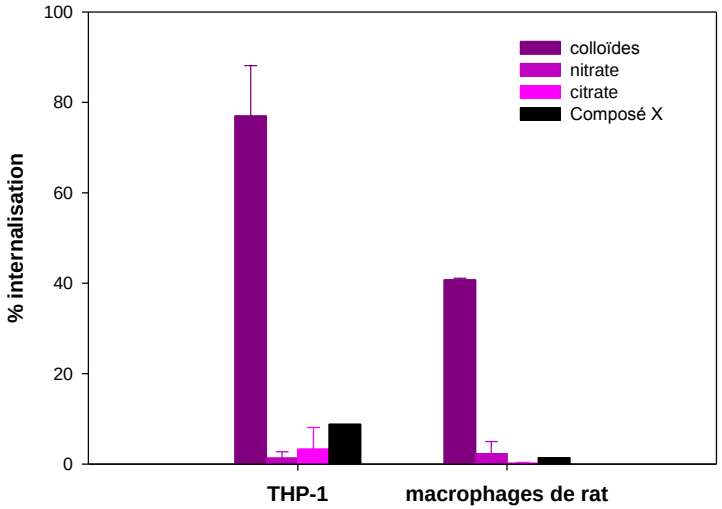
RELARGAGE DU PU





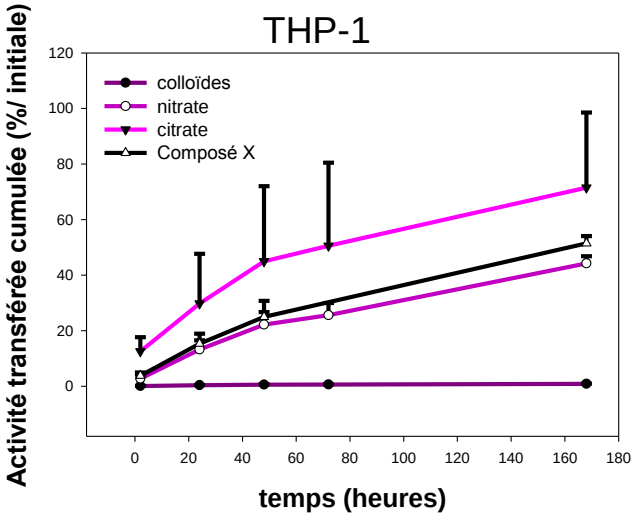
INTERNALISATION ET RELARGAGE PAR LES MACROPHAGES
RÉSULTATS

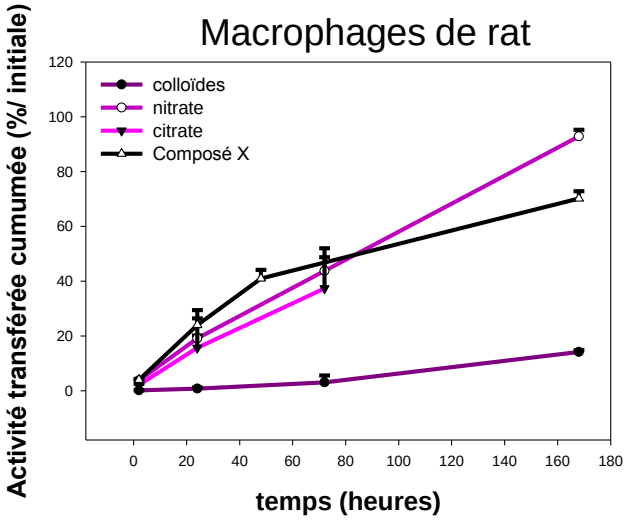
INTERNALISATION DU PU



Les macrophages humains sont des cellules de la lignée monocytaire THP-1 différenciées

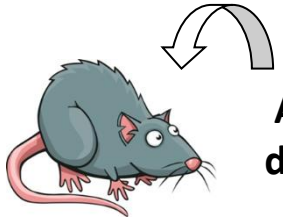
RELARGAGE DU PU





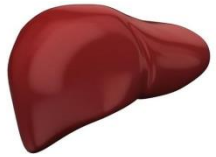
- L'**internalisation** et le **relargage** du Pu de propriétés inconnues par les macrophage est proche de ceux du Pu nitrate
- Ces observations sont les mêmes quelle que soit l'origine des macrophages

Pulmonary Contamination in rats: biodistribution



Administration intratrachéale de Pu

2 semaines après contamination



Lavages Broncho-alvéolaires

activité α : rétention pulmonaire

activité α : rétention systémique

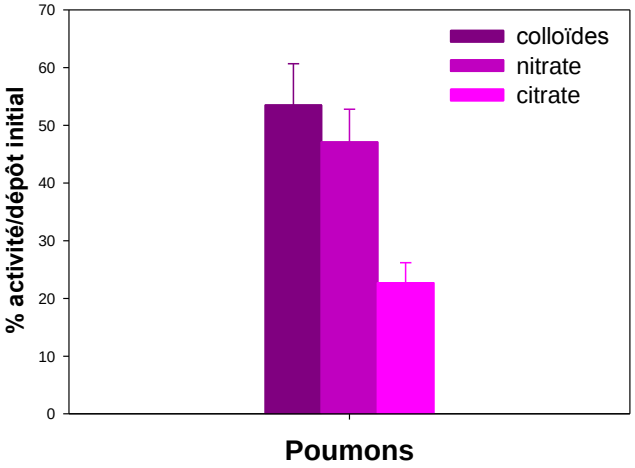
Macrophages

Fluide recouvrant l'épithélium

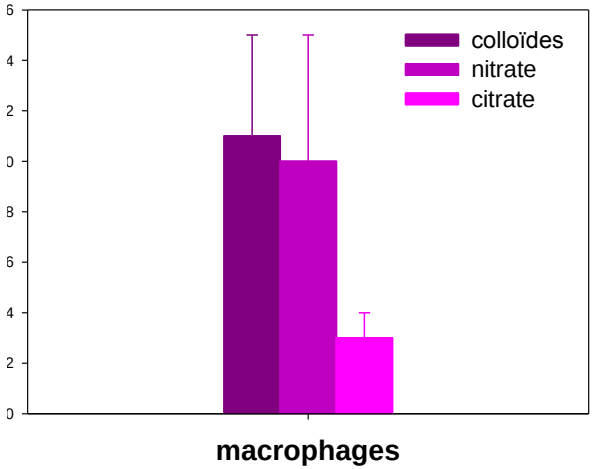
activité α : distribution pulmonaire

BIODISTRIBUTION DU Pu APRÈS CONTAMINATION PULMONAIRE CHEZ LE RAT : RESULTATS

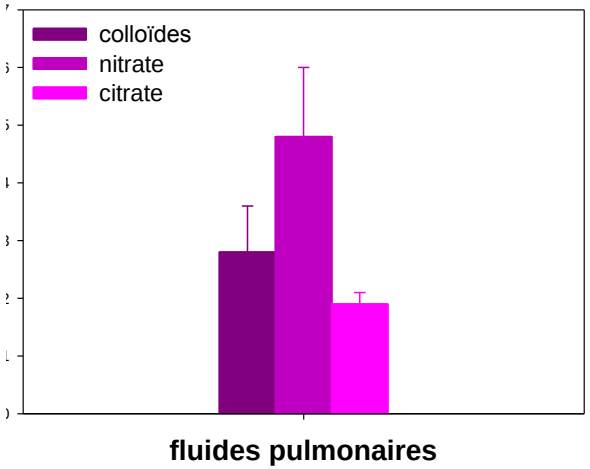
POUMONS



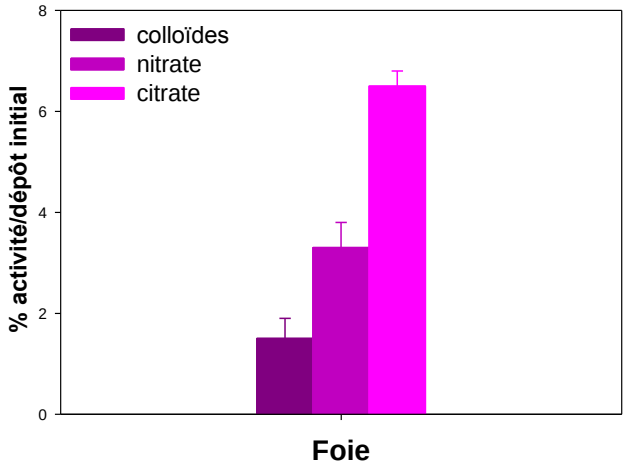
MACROPHAGES



FLUIDES PULMONAIRES



FOIE

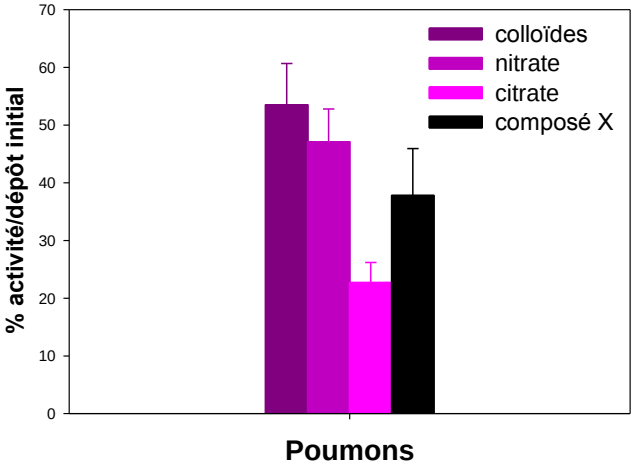


- La rétention pulmonaire et la distribution dépendent de la forme physico-chimique du Pu
- La rétention hépatique est plus importante pour les composés les plus solubles (translocation plus importante)

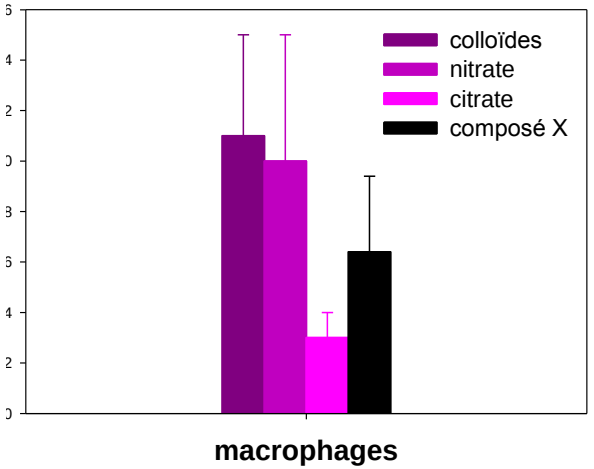
Van der Meeren et al., Int J Radiol, 2012

BIODISTRIBUTION DU Pu APRÈS CONTAMINATION PULMONAIRE CHEZ LE RAT : RESULTATS

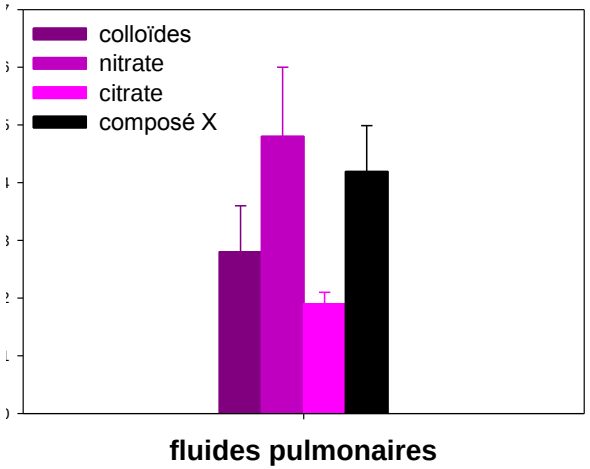
POUMONS



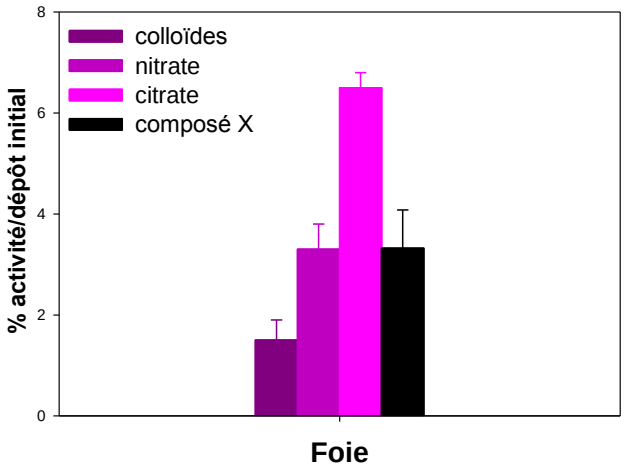
MACROPHAGES



FLUIDES PULMONAIRES



FOIE



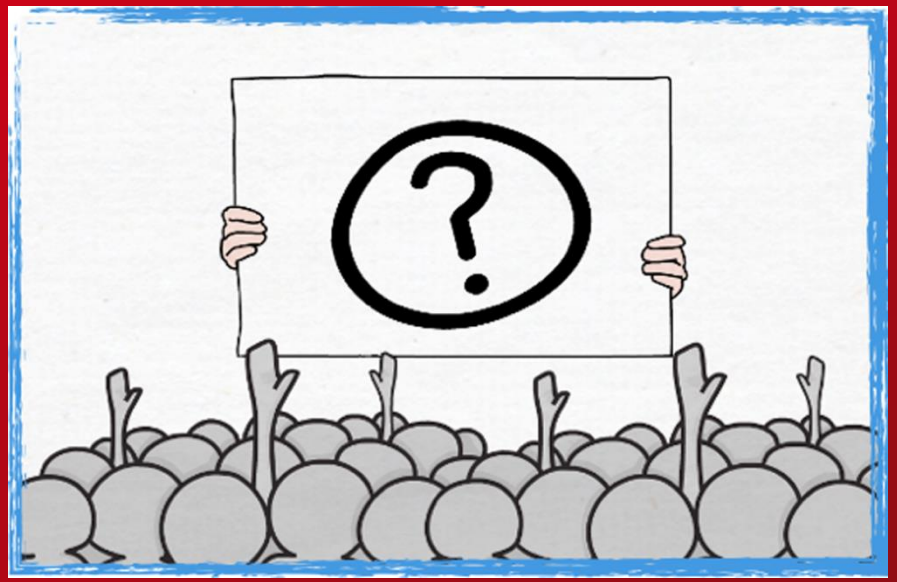
- La rétention et la biodistribution pulmonaire du Pu de propriétés inconnues sont similaires à celle du Pu nitrate
- La rétention hématique du Pu propriétés inconnues est similaire à celle du Pu nitrate

CONCLUSIONS

- Les modèles cellulaires et acellulaires *in vitro* permettent une bonne prédiction du comportement *in vivo*
- Les deux modèles *in vitro* ont permis la classification d'un composé de Pu de propriétés inconnu dans la même classe de solubilité que le Pu nitrate (modérément soluble) en accord avec les données obtenues *in vivo* chez le rat

- **Ces modèles expérimentaux peuvent,** en première approche, **prédire le comportement *in vivo* de radonucléides.**
- Leur utilisation peut faire partie de **l'estimation de dose** et de **l'évaluation du risque** suite à une **contamination au poste de travail.**

- La démonstration de la pertinence de modèles *in vitro* alternatifs à l'expérimentation animale ainsi que leur validation entre dans la démarche de **l'application du principe des « 3R »,** visant à optimiser le recours à l'expérimentation animale.

Olivier Grémy
Nina Griffiths
Laurent Miccoli

MERCI POUR VOTRE ATTENTION