

SPECIATION ET DOSIMETRIE INTERNE :
DES ESPECES CHIMIQUES AUX MODELES DOSIMETRIQUES

F. Paquet, S. Frelon

Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Département de Protection de la santé de l'Homme et de Dosimétrie, Service de Dosimétrie, Laboratoire d'Etudes Appliquées de Radiotoxicologie, BP 166, F-26702 Pierrelatte Cedex, France

Les études de spéciation correspondent à la détermination des espèces chimiques et à l'analyse de leur distribution dans un échantillon ou un milieu donné. Elles sont fondées sur le fait que la structure chimique d'un élément (degré d'oxydation, ligands avoisinants, charge,...) lui confère des propriétés physico-chimiques spécifiques qui influencent le transport, le passage trans-membranaire, le stockage et la toxicité d'une espèce chimique. Dans le cas d'une contamination interne par des radionucléides, les études de spéciation contribuent à améliorer les modèles biocinétiques et dosimétriques des radionucléides. Différentes approches peuvent être utilisées pour ces études, en fonction du niveau de précision requis et du degré d'incertitude toléré. Parmi ces méthodes, la modélisation informatique a pour but de calculer la distribution des espèces dans un milieu donné pour un élément donné. Ces calculs intègrent généralement les constantes thermodynamiques de solubilité, de précipitation, de formation de complexes, des réactions acido-basiques et des réactions d'oxydo-réduction. Cependant, cette méthode ne doit pas être utilisée seule pour déterminer la spéciation dans les milieux biologiques mais seulement en vue d'obtenir une première estimation de la distribution des espèces à l'équilibre. Ces données doivent alors être validées par des données expérimentales obtenues avec des techniques d'analyse des complexes métalliques. Ces méthodes doivent cibler, avec un minimum de perturbation du système et de son profil de spéciation, l'extraction, la séparation, l'identification et la quantification des produits de réaction des métaux et métalloïdes avec les composés des tissus et des cellules. Elles nécessitent l'utilisation de techniques de séparation telles que la chromatographie, l'électrophorèse capillaire ou la co-précipitation, couplées avec une détection spécifique de l'élément étudié.

Le travail présenté ici résume et décrit ce qui est actuellement connu de la spéciation des actinides au niveau des portes d'entrée de l'organisme et dans les tissus cibles. Les connaissances dans ce domaine ont fourni des données dans quatre grands axes de recherche en radioprotection incluant des études de biocinétique, de toxicologie, de dosimétrie et de décorporation.

La plupart des études de biocinétique ont été menées sur le sang car la biocinétique globale des radionucléides est largement influencée par leur comportement dans ce tissu. Une revue des travaux menés montre que, dans le sang, la plupart des actinides sont principalement liés à la transferrine (Tf), protéine de transport du fer. Cette fixation est essentielle car la constante de stabilité des complexes Actinide-Tf est inversement proportionnelle, à la fois à la vitesse de distribution des actinides dans les tissus cibles et à leur taux d'excrétion urinaire. Des travaux similaires ont été réalisés au niveau d'organes de dépôt comme le foie ou les os ou encore sur des excréta. Bien que les ligands spécifiques à chaque tissu restent à définir, un comportement schématique des actinides après leur entrée dans la cellule peut maintenant être dressé. Dans le foie, les plutonium, neptunium et américium sont distribués en fonction de leur état d'oxydation et de la masse incorporée dans le cytosol et les noyaux cellulaires. Ils sont liés dans ces compartiments à des protéines spécifiques dont certaines sont fortement liées à l'ADN cellulaire. Au niveau du squelette, ces éléments sont distribués par la transferrine au niveau des matrices minérale et organique de l'os. La fixation à ce niveau est quasi-définitive et résiste à toutes les thérapies envisagées.

La forme chimique des radionucléides influence également leur chimiotoxicité et solubilité, ce qui se traduit parfois par la formation de précipités spécifiques à l'intérieur des cellules. Ceci est illustré par un travail récent qui a étudié les interactions entre l'uranium et les cellules rénales (LLC-PK1). Ce travail a montré que les complexes d' $\text{UO}_2(\text{CO}_3)_2^{2-}$, une fois entrés à l'intérieur du compartiment cytoplasmique, précipitent sous forme d'aiguilles de phosphate d'uranyle et induisent une réponse toxique, dépendante de la concentration. Au contraire, l'uranium, introduit sous forme citrate ne précipite pas et n'induit aucune toxicité, quelle que soit la concentration utilisée.

D'autres études réalisées sur le neptunium ou le plutonium ont montré que ces radionucléides ne sont pas distribués de façon homogène dans les tissus mais qu'ils sont spécifiquement concentrés dans certains types de cellules, voire dans certaines structures cellulaires telles que le noyau ou les lysosomes. Ces accumulations très localisées entraînent un dépôt d'énergie hétérogène, non pris en compte dans les modèles dosimétriques de la CIPR qui font l'hypothèse d'une distribution homogène des radionucléides dans la cellule. Les études de spéciation peuvent ainsi fournir des données devant être intégrées dans les modèles dosimétriques, permettant une meilleure évaluation de la dosimétrie et par conséquent du risque de cancer radio-induit.

Les études de spéciation peuvent également être très utiles aux études de décorporation car elles apportent des informations sur la structure, l'affinité et la période biologique que devrait avoir un chélateur artificiel conçu pour l'élimination d'un radionucléide incorporé. Ces chélateurs artificiels potentiels doivent complexer l'élément de manière compétitive par rapport aux ligands naturels. La connaissance des interactions entre les radionucléides et les ligands biologiques est donc primordiale dans ce domaine de recherche.

En conclusion, les études de spéciation peuvent fournir des données nécessaires à l'amélioration des connaissances dans de nombreux domaines de dosimétrie interne. Ces études et leurs résultats peuvent aider à mieux décrire, comprendre et donc prévoir les biocinétiques et la toxicité des radionucléides. La plus grande difficulté dans ce domaine est de définir la technique la plus fiable en fonction de la précision demandée et du degré d'incertitude toléré. Différentes techniques complémentaires devront alors être combinées pour déterminer la spéciation d'un élément sans aucune ambiguïté. Cependant, du fait de la complexité de la plupart des techniques et du nombre très important des formes chimiques potentielles des radionucléides, les études de spéciation ne devront pas être entreprises systématiquement mais seulement sur quelques radionucléides afin de comparer leurs différences de toxicité ou de biocinétique. De même, les études devront être réalisées sur des tissus spécifiques, comme ceux impliqués dans l'entrée, le stockage ou l'excrétion des radionucléides, et sur des molécules spécifiques, déjà connues pour chélater les métaux.