

Des modèles expérimentaux pour déterminer la biodisponibilité du Plutonium : de l'*in vivo* à l'*in vitro*

Olivier GREMY, Nina GRIFFITHS, Laurent MICCOLI, Anne VAN DER MEEREN
CEA

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

Le calcul de la dose engagée ainsi que la décision thérapeutique suite à une contamination interne par un actinide sont basés sur la prédiction de la biodistribution du contaminant. Cette biodistribution dépend principalement de la voie d'entrée dans l'organisme et des propriétés physico-chimiques du contaminant. Les modèles biocinétiques de la CIPR permettent de prédire la biodistribution d'un contaminant en fonction de sa nature et de sa forme physico-chimique. Le calcul de dose engagée prend ainsi en compte la solubilité des composés par utilisation de paramètres par défaut, établis en fonction de la vitesse de passage des poumons vers le sang des contaminants. En l'absence de la connaissance *a priori* des propriétés de dissolution du contaminant ou d'une cause reconnue de la contamination, les équipes médicales en charge du travailleur contaminé devront se baser sur les valeurs d'excrétion urinaires et fécales du travailleur pour réaliser le calcul de dose.

Pour une estimation de la biodistribution d'un composé après inhalation, l'utilisation du modèle animal est le plus courant. Toutefois, les modèles animaux, y compris les rongeurs, restent peu adaptés à l'étude de nombreux composés.

Des approches expérimentales *in vitro* ont été développées au laboratoire de Radiotoxicologie afin de prédire la biodistribution de radio-contaminants après contamination interne en i) mimant l'internalisation et le relargage de radiocontaminants par les macrophages [1] et ii) en évaluant la biodisponibilité de radiocontaminants par un test acellulaire [2, 3].

Dans la présente étude, nous avons évalué le comportement d'un composé de Plutonium (Pu) possédant des caractéristiques physico-chimiques inconnues par les deux modèles *in vitro* cités précédemment, comparativement à une administration pulmonaire chez le rat (figure 1). Les résultats obtenus sur ces différents modèles ont été comparés avec les données historiques du laboratoire obtenues à partir de trois formes physico-chimiques de Pu (colloïde, nitrate et citrate), choisis pour mimer les trois catégories de solubilité décrits par la CIPR (respectivement S, M et F).

Deux semaines après la contamination pulmonaire des rats par la solution de Pu, les rétentions pulmonaire (macrophages et fluides pulmonaires) et hépatique ont été évaluées. Des macrophages alvéolaires de rats naifs, ainsi que des macrophages obtenus par la différenciation de cellules de la lignée THP-1 ont été contaminés avec la solution de Pu afin de déterminer l'internalisation de Pu et son relargage durant 7 jours. D'autre part, la solution de Pu a été introduite dans un gel d'agarose incubé à 37°C pendant 48h afin d'évaluer la fraction transférée de Pu à partir du gel, représentant un compartiment de rétention, vers le compartiment de transfert.

La comparaison des données obtenues avec la solution de Pu de propriétés inconnues dans ces trois modèles expérimentaux à celles obtenues avec le Pu colloïde, nitrate et citrate dans ces mêmes modèles, a permis de classer le composé de Pu en catégorie de type M (solubilité modérée). En effet, le comportement du composé inconnu de Pu, tant *in vivo* qu'*in vitro* calquait parfaitement le comportement du Pu sous forme nitrate, classé M par la CIPR.

Ces résultats confirment l'intérêt des modèles *in vitro* développés au laboratoire pour prédire, en première approche le comportement de radio-contaminants *in vivo*.

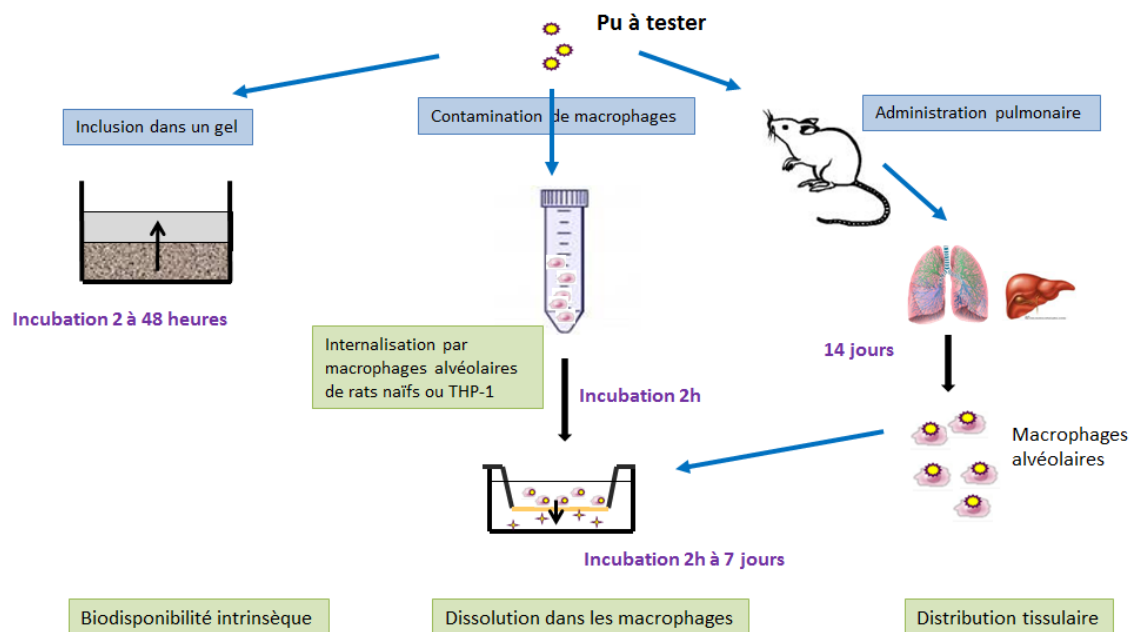


Figure 1 : Schéma expérimental de l'étude

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

[1] A. Van der Meeren, A. Moureau, D. Laurent, P. Laroche, JF. Angulo-Mora. Toxicol. in Vitro 37, 25 (2016)

[2] CEA-AREVA NC International Patent Application WO2017109024 published June 29, 2017.

[3] N.M. Griffiths, S. Coudert, A. Moureau, P. Laroche, J.F. Angulo, A. Van der Meeren. Healths Physics 111, 93 (2016)

[4] A. Van der Meeren, O. Grémy, D. Renault, A. Miroux, S. Bruel, N. Griffiths, F. Tourdes. J. Radiat. Res. 53, 184 (2012)