



DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

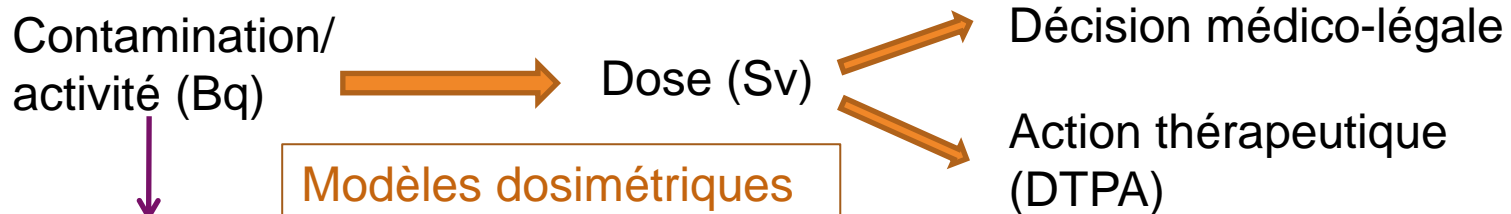
**PRÉDIRE LA BIODISPONIBILITÉ DE RADIOCONTAMINANTS PRÉLEVÉS AU POSTE DE TRAVAIL À L'AIDE  
D'UN TEST ACELLULAIRE POUR UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE DES TRAVAILLEURS**

**ANNE VAN DER MEEREN, NINA GRIFFITHS – DRF/JACOB/LRT**

Ateliers de l'ATSR- Cadarache, 1er octobre 2021

Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives - [www.cea.fr](http://www.cea.fr)





Modèles biocinétiques



Excrétion

- Voie d'entrée
- Contaminant
- Forme physico-chimique

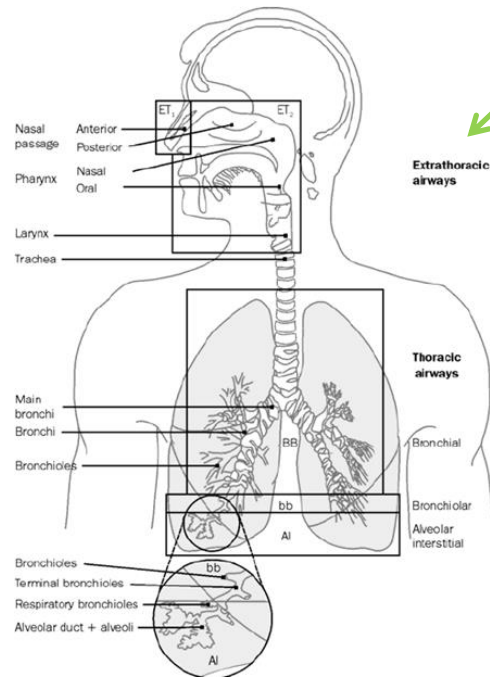
- La biodistribution des actinides dans l'organisme dépend de leur propriétés physico-chimiques et plus particulièrement de leur solubilité  
▶ *la rétention au site d'entrée est d'autant plus importante que le contaminant est peu soluble*

- L'approche thérapeutique (décorporation) vise à limiter la rétention et à augmenter l'élimination ▶ *limitation de la dose*

- L'efficacité du traitement décorporant dépend de la biodisponibilité du contaminant ▶ *moins d'efficacité pour les composés les moins solubles*

## Inhalation

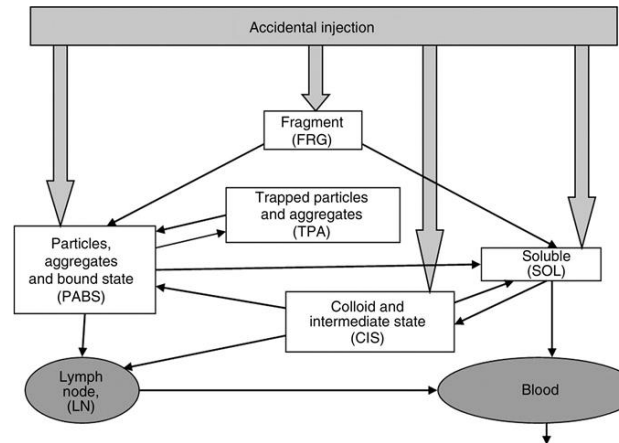
HTRM, ICRP 66, 1994



Contamination/  
activité (Bq)

## Blessure

NCRP Report No 156, 2006



Modèle systémique

Excrétion

### Postulats:

- La translocation vers le compartiment systémique se fait après dissolution
- La distribution dans les organes systémiques dépend de l'élément mais pas de la voie d'entrée dans l'organisme

La CIPR propose des valeurs par défaut pour modéliser le transfert des contaminants d'un compartiment à un autre en fonction de leur propriétés de dissolution (Composés de type S, M, F)

- ▶ L'examen de différents cas de contamination indique que les données des travailleurs ne suivent pas les modèles de prédiction proposés par la CIPR
- ▶ Le calcul de dose se fait alors en cherchant le meilleur ajustement des données
- ▶ Nécessité de caractériser les contaminants au cas par cas

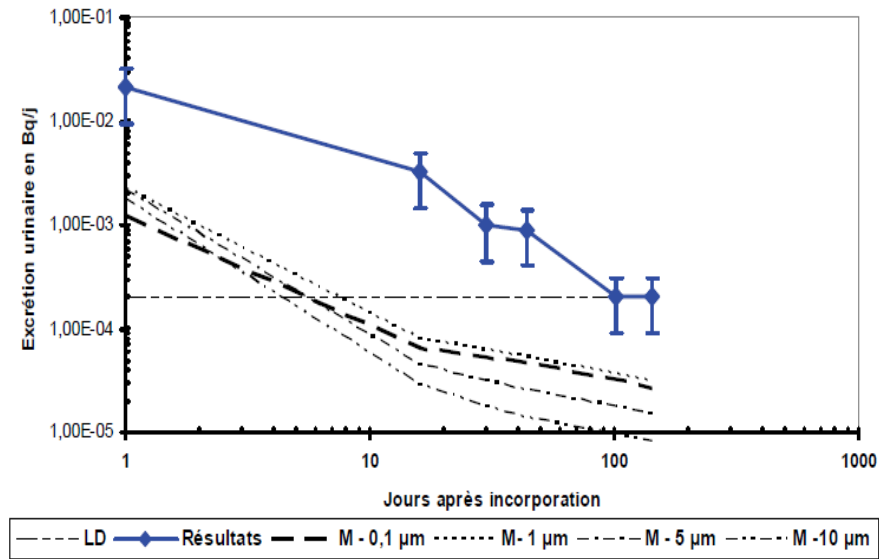


Figure 4 - Courbes d'excrétions urinaires du modèle inhalation type M de la CIPR 78

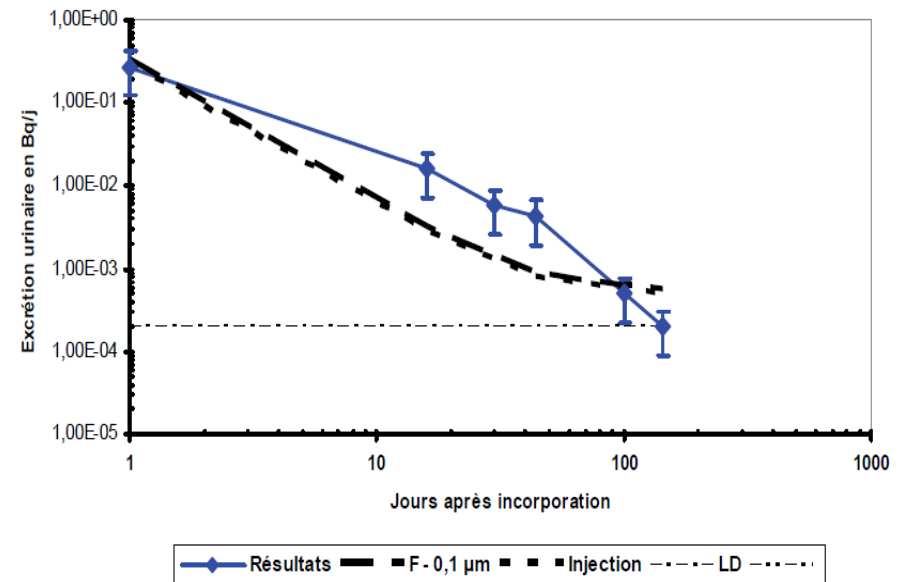


Figure 5 - Courbes d'excrétions urinaires et fécales du modèle injection de la CIPR 78

Supplementary Online Materials

Radioprotection – DOI: 10.1051/radiopro:2008014

COMMENT ESTIMER UNE DOSE INTERNE EN L'ABSENCE DE MODELE APPROPRIE -A PROPOS DE DEUX CAS D'INHALATION INCIDENTELLE DE TRANSURANIENS

Nicolas Blanchin, Philippe Bérard, Eric Blanchardon, Robert Fottorino, Louise Grappin, Anne-Marie Guillermin, Philippe Lafon et Alain Mièle

Les propriétés des combustibles sont susceptibles d'être modifiées au cours du vieillissement ainsi que des opérations rencontrées au cours du démantèlement

- ▶ **Modifications de la taille** (fragmentation)
- ▶ **Modifications de composition** (formation d'  $^{241}\text{Am}$ )
- ▶ **Présence de composés contaminants** (poussières, graisses, solvants, ...)

En conséquences, les travailleurs pourraient être exposés à des composés dont la biodistribution serait modifiée par rapport à celle des composés « purs ».

Ces modifications de comportement complexifient l'interprétation des données humaines avec des modèles de référence et peuvent entraîner des **incertitudes importantes lors du calcul de dose**

Des variations d'accessibilité des contaminants aux agents chélatants peuvent être observées, entraînant une **diminution d'efficacité des traitements décorporants**

**Objectifs de l'étude : Permettre une meilleure caractérisation des composés générés au poste de travail pour une amélioration de la prise en charge de travailleurs contaminés**

**Déroulement de l'étude:**

- ▶ Développement d'un outil prédictif de la biodistribution de radiocontaminants
- ▶ Evaluation des propriétés de dissolution de composés prélevés au poste de travail
- ▶ Classification des composés par rapport à une base de donnée élaborée à partir d'actinides de propriétés physico-chimiques connues
- ▶ Confrontation des résultats aux données de radiotoxicologie de travailleurs contaminés

**A terme :**

- ▶ L'utilisation de paramètres de dissolution spécifiques des composés rencontrés au poste de travail, plutôt que ceux proposés par défaut par la CIPR, devrait réduire les incertitudes associées au calcul de dose,

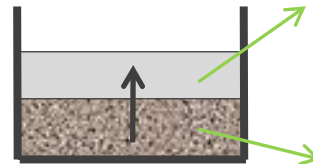
## ► Objectifs

Disposer d'un test **simple** et **rapide** permettant de prédire :

1- la biodisponibilité d'un contaminant et sa biodistribution *in vivo*

2- l'efficacité d'un traitement décorporant

## ► Méthode



**Phase dynamique:** transfert contenant ou non un chélatant

**Phase statique :** rétention contenant l'actinide

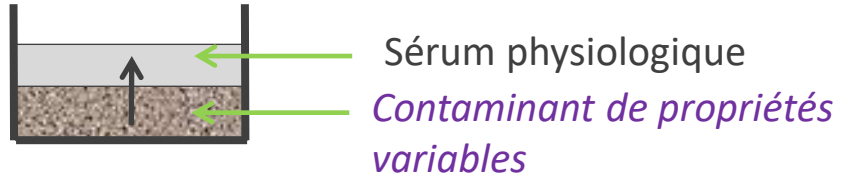
2 h à 48 h



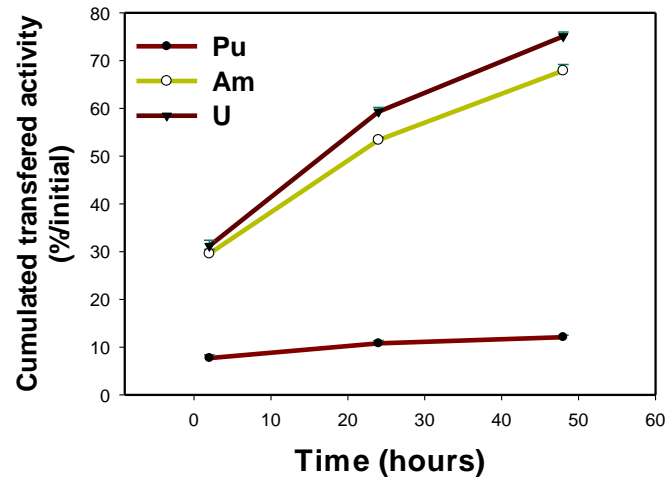
Récupération de la phase dynamique pour comptage de l'activité  $\alpha$  en scintillation liquide / fraction retenue dans le gel  
**fraction biodisponible**



## ► Evaluer la fraction biodisponible

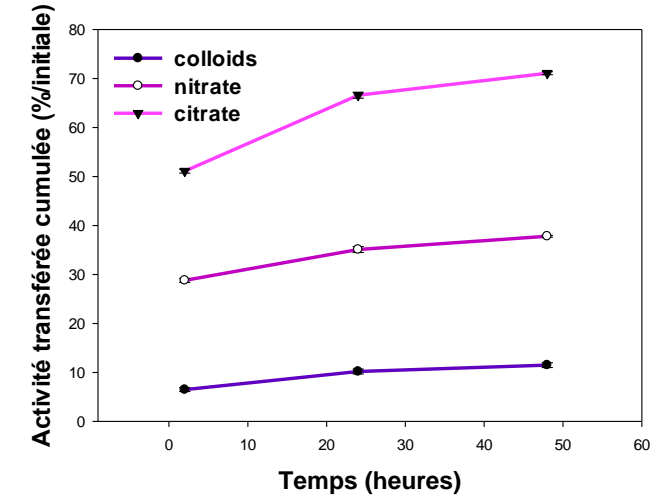


### Influence de la nature du contaminant éléments seuls : Pu, Am, U

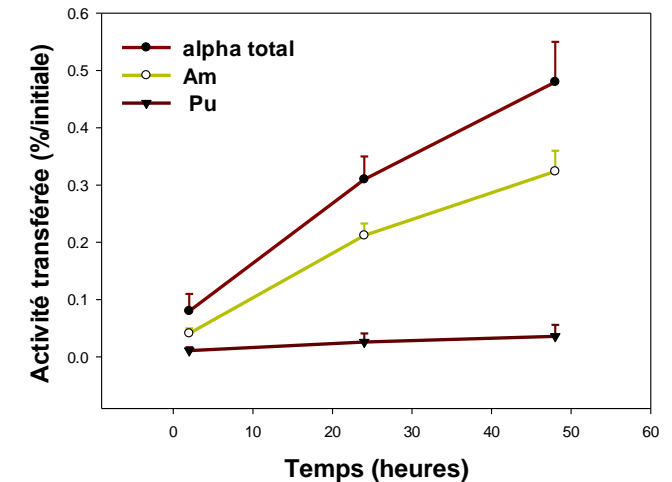


- La biodisponibilité varie en fonction de l'élément considéré et de sa forme physicochimique
- Dans un mélange, il est possible de distinguer le comportement différent du Pu et de l'Am

### Différentes formes physico-chimiques: exemple du Pu

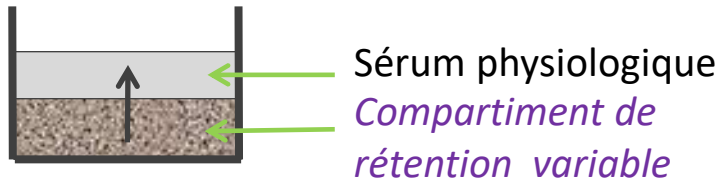


### Différents actinides en mélange: exemple du MOX





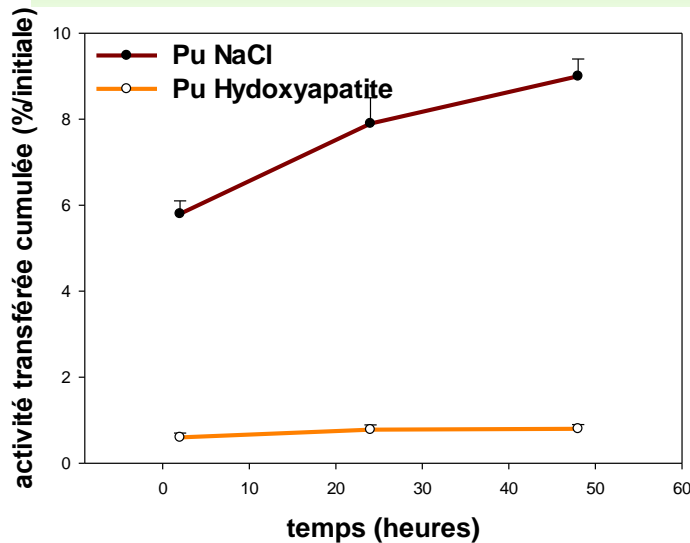
## ► Evaluer la fraction biodisponible



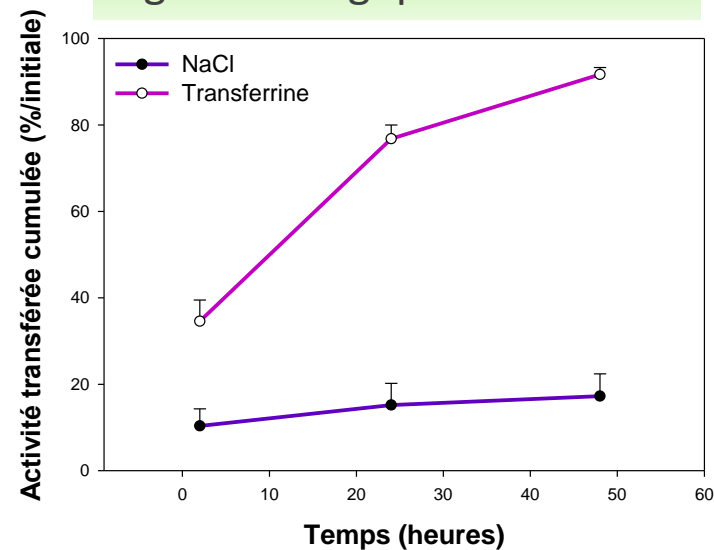
## ► Evaluer l'efficacité de mobilisation du contaminant par des ligands



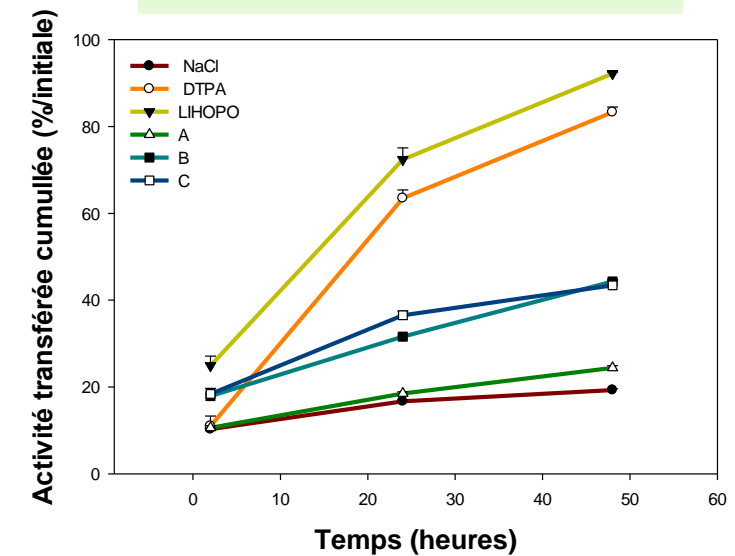
## Tissu systémique : os



## Ligand biologique du Pu: Tf



## Ligands potentiels du Pu



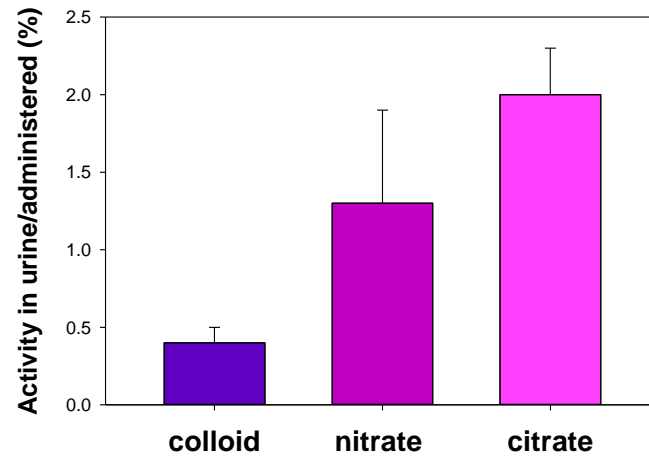
- Identification des ligands biologiques spécifiques de compartiments de rétention (os)
- Identification des protéines de transport du Pu (transferrine)
- Prédiction de l'efficacité de ligands synthétiques, candidats pour des traitements décontaminants

Rat: Contamination IT

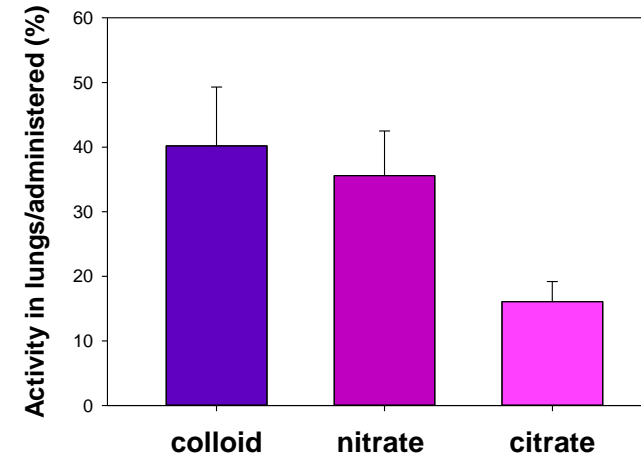


Van der Meeren et al., J Rad Res 2012

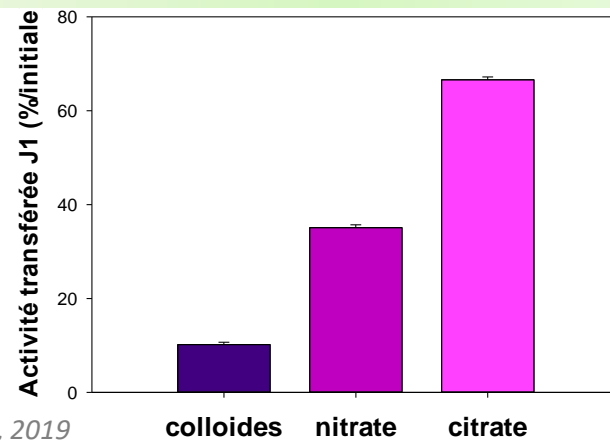
## Excrétion urinaire J1



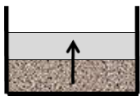
## Rétention pulmonaire J14



## Transfert vers le surnageant J1

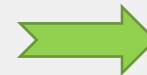


Modèle acellulaire



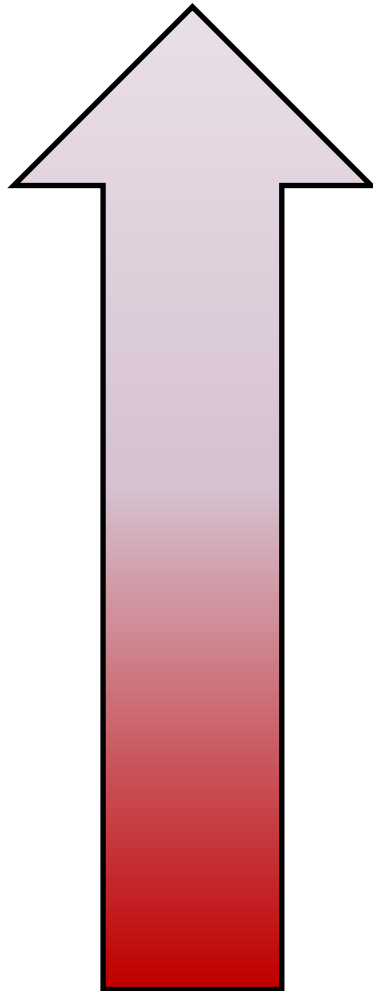
Van der Meeren et al., Toxicol in vitro, 2019  
Griffiths et al., Health Phys, 2016

- Chez le rat:
  - l'excrétion urinaire est proportionnelle à la solubilité du contaminant (citrate>nitrate>colloïdes)
  - La rétention pulmonaire est inversement proportionnelle à la solubilité du contaminant (colloïdes>nitrate>citrate)
- Dans le modèle acellulaire
  - Le passage du compartiment de rétention vers le compartiment de transfert proportionnelle à la solubilité du contaminant (citrate>nitrate>colloïdes)



Validation du modèle acellulaire

Opérationnel



R&D

Contaminant de propriétés physico-chimiques inconnues:

*Prédiction de biodistribution*

Nouvelles molécules décorporantes:

*Efficacité de chélation*

Vers de nouveaux développements thérapeutiques:

*Identification de compartiments préférentiels de rétention locale, cibles éventuelles de nouvelles approches thérapeutiques*

**Objectifs : prédire la biodistribution de composés spécifiques et l'efficacité d'un traitement décorporant dans le cas d'un incident de contamination**

► **A partir d'un frottis réalisé au poste de travail, mesurer:**

- L'importance de la fraction biodisponible
- La différence de biodisponibilité entre le Pu et l'Am
- L'efficacité du DTPA sur le Pu et l'Am

**Prélèvement par Frottis**

*Identification des radionucléides et quantification de l'activité par spectrométrie X et gamma*

**Sélection du type de filtre:** Efficacité de récupération de l'activité par les frottis, reproductibilité, résistance au frottement, etc

**Récupération des contaminants par incubation dans le solvant**

*Quantification de l'activité par scintillation liquide*

**Sélection du protocole pour la récupération du contaminant :** solvant, temps d'incubation, etc

**Test de Biodisponibilité** (sous brevet)

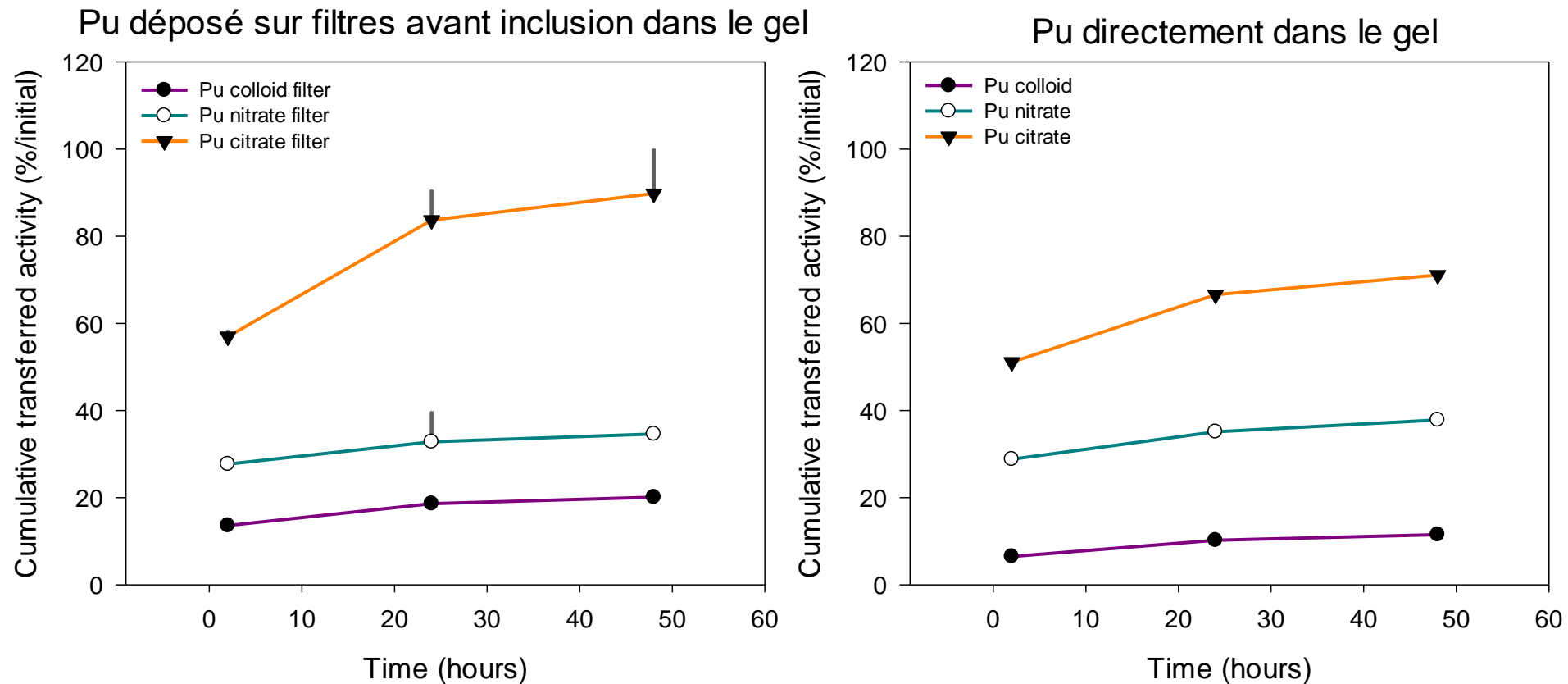
*Quantification de l'activité transférée à 2 h, 24 h et 48 h (scintillation liquide)*

**Evaluation de la biodisponibilité :** classement dans une des catégories de transférabilité par rapport à la banque de donnée du laboratoire

- ▶ **Filtres sélectionnés pour le prélèvement par frottis : Versapor<sup>®</sup>, Pall (copolymère acrylique), 2.5 cm de diamètre**
  - Résistance au frottement
  - Facilité de manipulation
  
- ▶ **Le DMF a été choisi comme milieu d'incubation pour récupération des radionucléides.**
  - Dissout une des couches des filtres Versapor<sup>®</sup>
  - Ne modifie pas la structure du gel du gel d'agarose (miscible dans l'eau)
  
- ▶ **absence d'interférences avec le test de biodisponibilité ?**

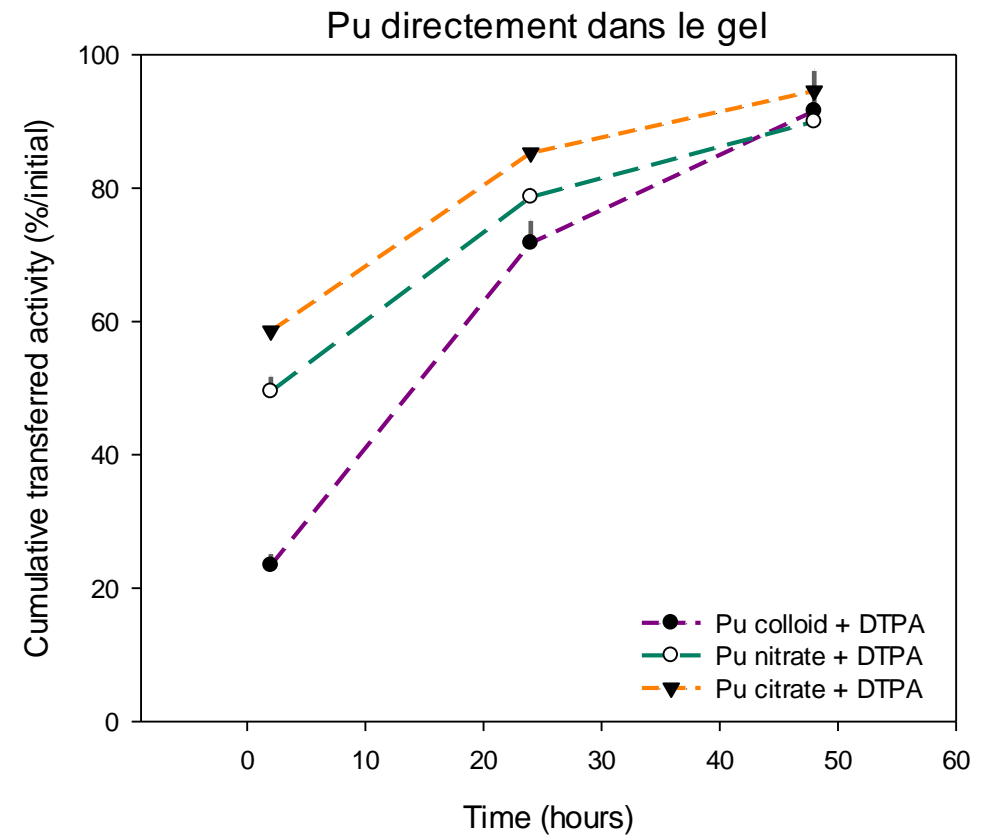
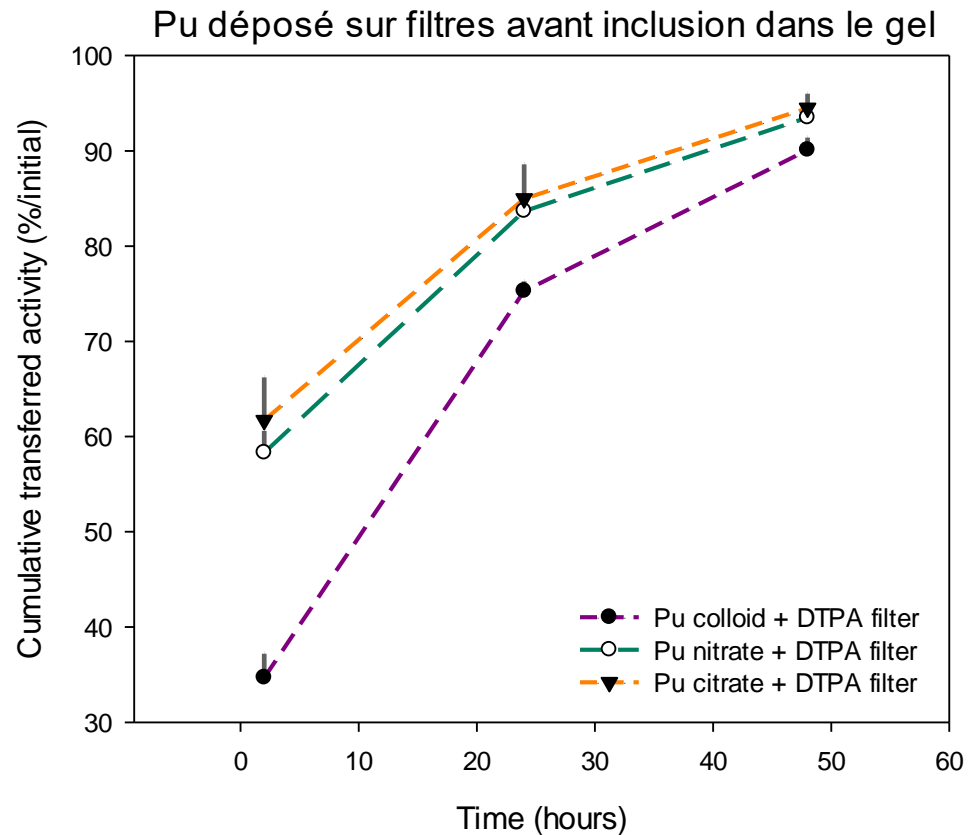
**Biodisponibilité d'un contaminant : prédictif de sa biodistribution**

=&gt; Composés de propriétés physio-chimiques connues

**Sélection du filtre permettant la conservation des propriétés physico-chimiques des composés**

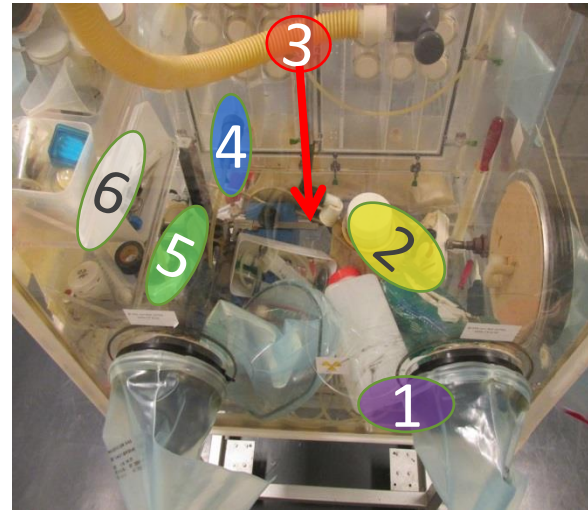
**Accessibilité au DTPA: prédictif de l'efficacité d'un traitement décorporant**

=&gt; Composés de propriétés physio-chimiques connues

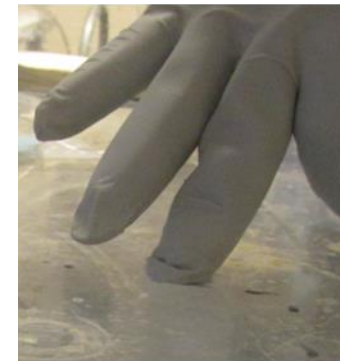
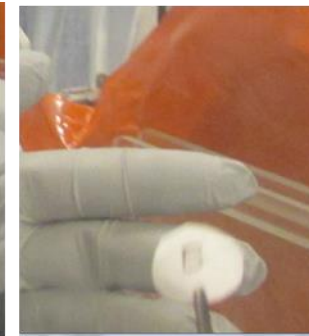
**Sélection du filtre permettant la conservation de l'accessibilité au DTPA**



## BàG expérimentales du laboratoire dédiées à l'exposition de rongeurs à des oxydes d'actinides



BAG 1	Zone A
frottis 1	sol devant droite
frottis 2	boite kleenex, couvercle bidon blanc
frottis 3	sol centre, zone tuyau
frottis 4	cylindre gris et tuyau pvc sur fond
frottis 5	pompe fond gauche+ sol prox pompe
frottis 6	étagère intérieur boîte



- ▶ **Pas d'humidification des filtres avant la réalisation des frottis**
  - Eviter la sélection des radionucléides les plus solubles lors de la réalisation du prélèvement par frottis
- ▶ **Appliquer une pression constante et modérée lors de la réalisation du prélèvement par frottis**
- ▶ **Autant que possible, la surface frottée doit être de 100 cm<sup>2</sup>,**  
bien que le niveau d'activité récupérée dépende plus de la localisation dans l'enceinte que de la surface frottée

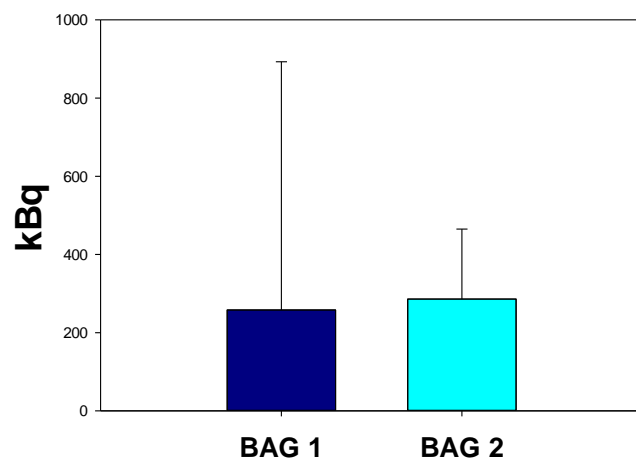
### **Par ailleurs:**

- ▶ **La rétention sur les supports peut être différente en fonction de leur composition (caoutchouc, métal, PVC, etc...) mais aucune rétention spécifique d'un élément plutôt qu'un autre n'a été observée (composition élémentaire et isotopique constante de l'activité non fixée)**
- ▶ **La localisation des frottis dans l'enceinte engendre des différences dans le niveau de l'activité récupérée mais pas dans la composition élémentaire et isotopique.**
- ▶ **Le temps d'incubation du filtre dans le DMF n'entraîne pas de différence majeure (testé de 1h à 28 jours) Une durée de 24 h est choisie préférentiellement .**  
Ce délai est compatible avec le temps de réalisation des étapes préliminaires au test de biodisponibilité. Il peut toutefois être réduit à 1h en cas de besoin (caractère d'urgence dans l'obtention de résultats).

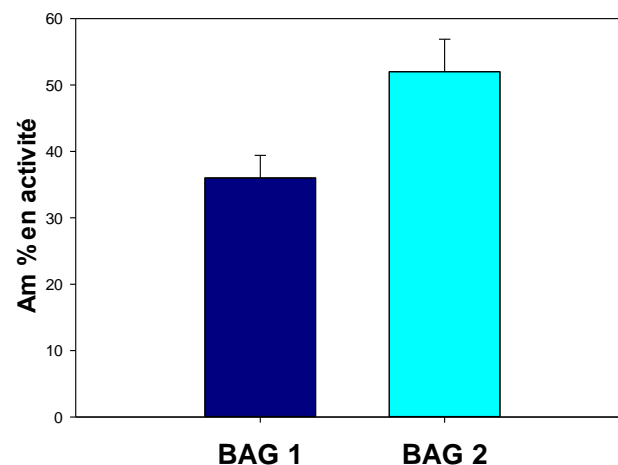
## 1- Caractérisation des prélèvements par frottis: niveau d'activité, composition élémentaire et isotopique

- Spectrométrie gamma/X

Activité recueillie par frottis



% en Am de l'activité des frottis



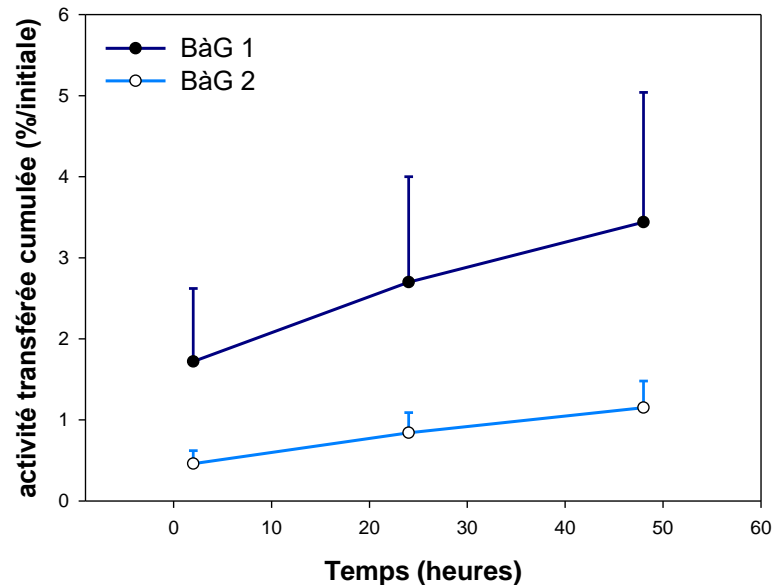
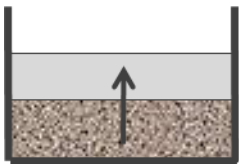
- Le niveau d'activité du recueil par frottis est très variable
- A l'intérieur d'une même BâG, le pourcentage en américium est homogène
- Le pourcentage en Am est variable d'une BâG à l'autre

## 2- Incubation des filtres dans le solvant: mesure de l'activité récupérée (alpha total)

- Le niveau d'activité recueillie oriente les tests réalisables (biodisponibilité intrinsèque ou dans différents organes de rétention, accessibilité à l'agent DTPA, mode d'expression des résultats, études des différents éléments/isotopes, etc

### 3- Réalisation du test de biodisponibilité : mesure de l'activité transférée (mesure activité alpha total, scintillation liquide)

- en milieu simple (propriétés intrinsèque des composés)
- en présence de DTPA (accessibilité à un traitement décorporant)



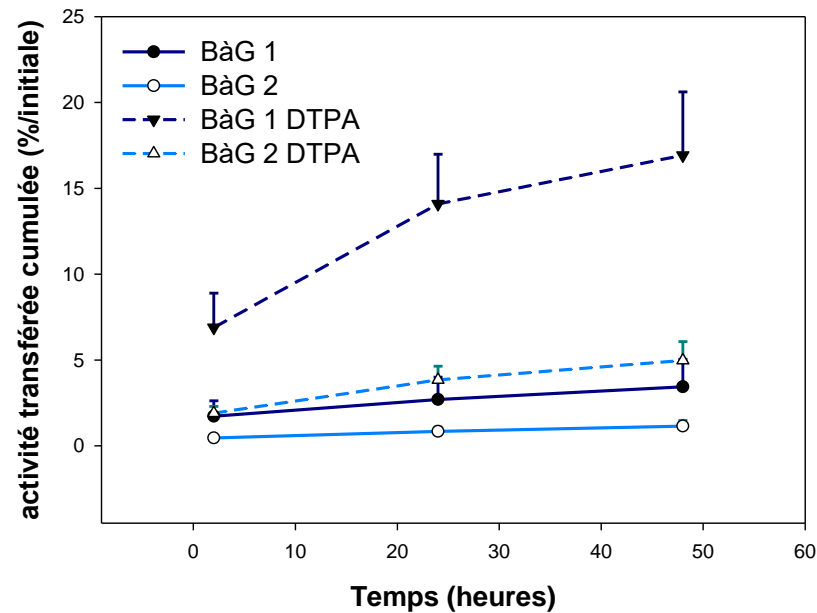
BâG 1:  $36 \pm 3.4$  % Am  
BâG 2:  $52 \pm 4.9$  % Am

**1- Bonne reproductibilité de comportement pour différents frottis d'une même BâG**

**2- Comportement différent des composés des deux BâG : la biodisponibilité des composés issus de la BâG 1 est plus de 3 fois supérieure à celle des composés de la BâG 2, pourtant plus riche en Am.**

### 3- Réalisation du test de biodisponibilité : mesure de l'activité transférée (mesure activité alpha total, scintillation liquide)

- en milieu simple (propriétés intrinsèque des composés)
- en présence de DTPA (accessibilité à un traitement décorporant)

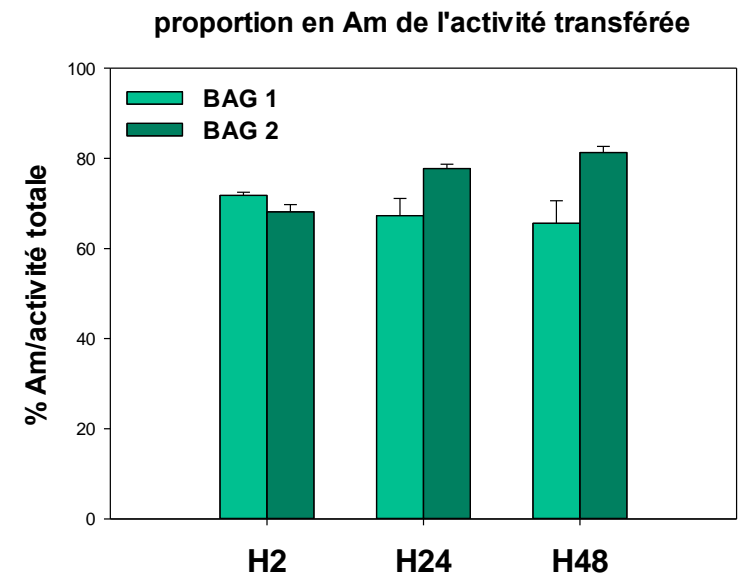
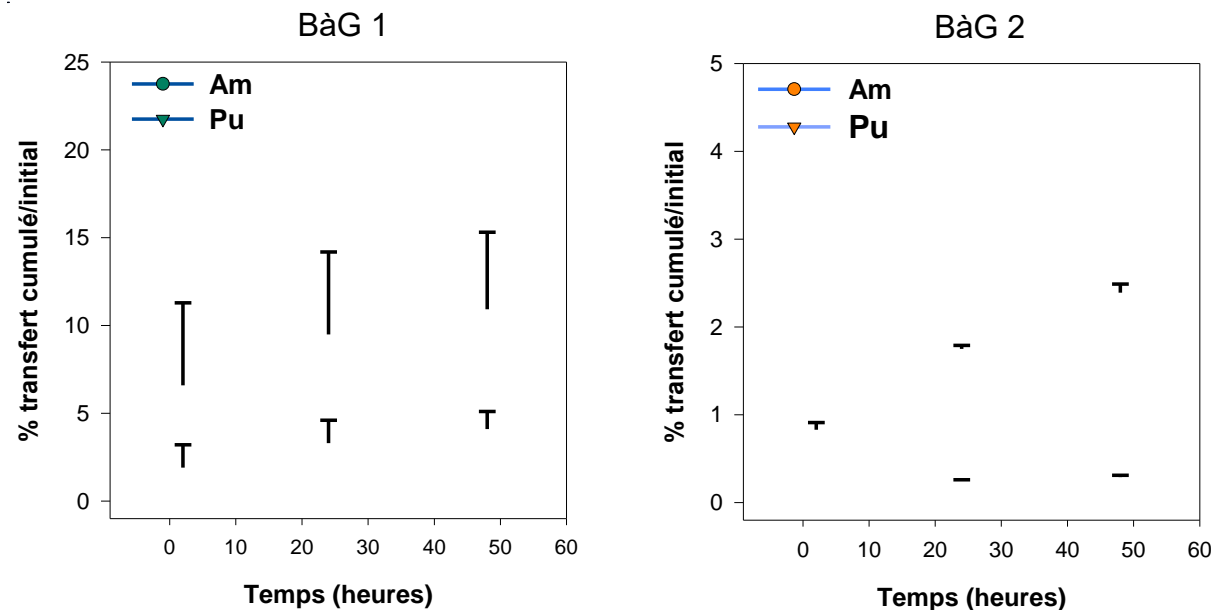


**1- Le DTPA augmente la biodisponibilité des composés des deux BâG avec une efficacité similaire (x4)**

#### 4- Réalisation du test de biodisponibilité : Comportement des deux isotopes Pu et Am après séparation sur colonne et comptage en spectrométrie alpha

- en milieu simple (propriétés intrinsèque des composés)
- en présence de DTPA

BàG 1:  $36 \pm 3.4$  % Am  
BàG 2:  $52 \pm 4.9$  % Am

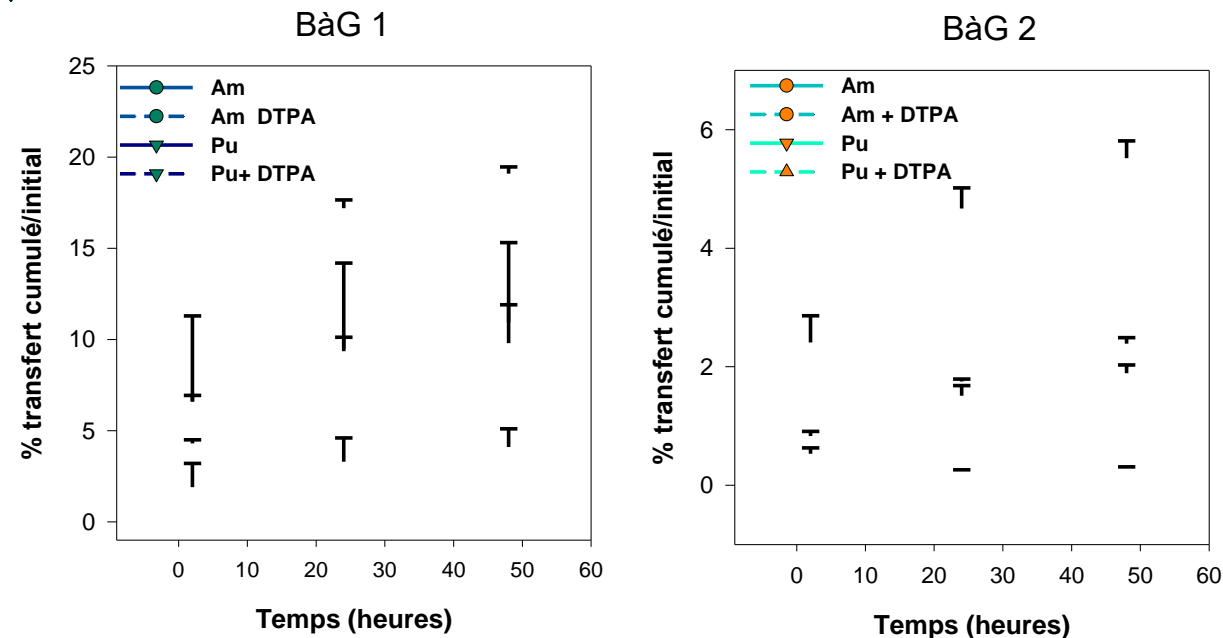


#### Comportement du Pu et de l'Am différents entre les deux BâG :

- Transfert de l'Am supérieur d'un facteur 2.5 à celle du Pu pour la BâG 1 et de 10 pour la BâG 2

## 4- Réalisation du test de biodisponibilité : Comportement des deux isotopes Pu et Am après séparation sur colonne et comptage en spectrométrie alpha

- en milieu simple (propriétés intrinsèque des composés)
- en présence de DTPA (accessibilité à un chélatant)



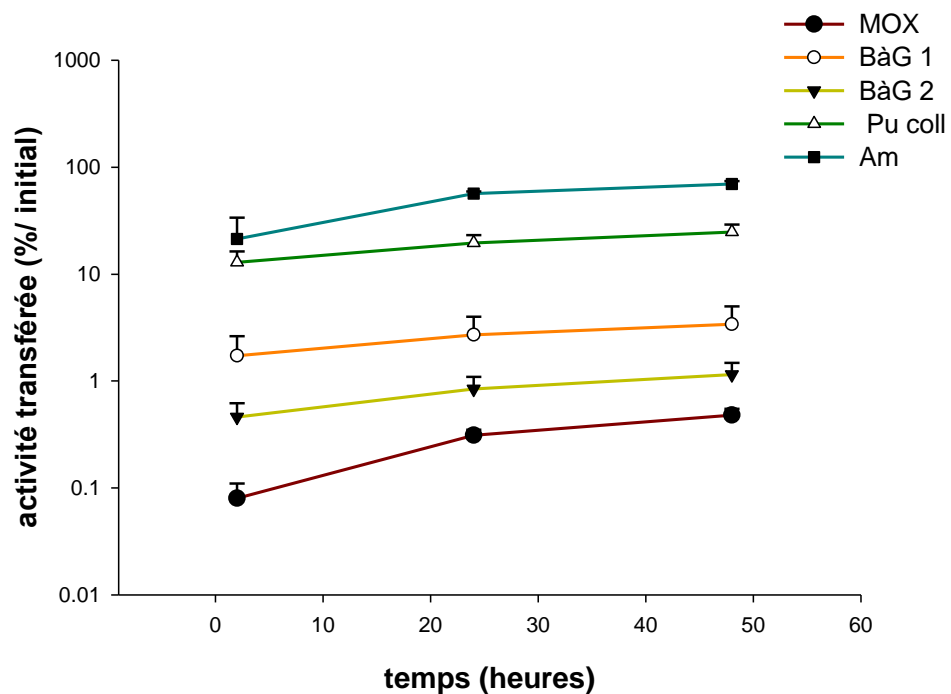
BâG 1:  $36 \pm 3.4$  % Am  
 BâG 2:  $52 \pm 4.9$  % Am

### Efficacité du DTPA différente entre les deux BâG :

Pour les composés de la BâG 1, l'efficacité du DTPA est du même ordre de grandeur pour le Pu (x2.4) et l'Am (x1.7), alors qu'il est plus efficace sur le Pu (x6.5) que sur l'Am (x2.3) sur les composés de la BâG 2

- Evaluation de la biodisponibilité par le test acellulaire de composés recueillis par frottis dans deux BÀG
- Comparaison aux données d'un composé de type S (MOX) et de type M (Am nitrate)

### Biodisponibilité des composés (activité alpha totale)



- Le comportement des composés recueillis dans les BAG du laboratoire est très différent de celui du MOX
  - Bien que très inférieure à la biodisponibilité de l'Am, les composés recueillis s'avèrent plus solubles que ce qui était attendu au vu de l'historique de la BAG
  - Le MOX testé a été stocké dans un emballage étanche et dans l'obscurité
- Ces résultats suggèrent que les modifications des propriétés des contaminants lors de leur vieillissement sont différentes en fonction des conditions de l'environnement (air, lumière, présence d'impuretés, etc)





- ▶ **Un protocole de prélèvement et d'analyse de composés au poste de travail a été mis au point**
- ▶ **Nos résultats démontrent la nécessité de caractériser chaque poste de travail :**
  - On ne peut présager de la biodisponibilité d'un composé sur la seule connaissance de l'occupation historique d'une BâG
  - L'historique d'une BâG n'est pas toujours connue

**Une bonne caractérisation des composés potentiellement impliqués dans un cas de contamination permet de:**

- ▶ **Anticiper les risques, en améliorer la maîtrise et la prévention et évaluer l'impact potentiel de contaminations au poste de travail sur le suivi et la santé des travailleurs**
- ▶ **Réduire les incertitudes sur le calcul de dose reçue par le travailleur et adapter la prise en charge thérapeutique**
- ▶ **Renforcer la confiance des travailleurs et des exploitants**

 **Notre laboratoire peut réaliser la caractérisation de composés prélevés au poste de travail à la demande des exploitants et/ou des équipes médicales**

- Suite à un incident de contamination : meilleure interprétation des données d'excrétion urinaire du travailleur
- En amont : estimation des risques, adaptation des mesures de radioprotection, etc



**Nina Griffiths**  
**Sylvie Coudert**

Martine Defrance  
Agnès Moureau

Fabrice Huet  
Laurent Miccoli  
David Laurent



**Merci pour votre  
attention**