MÉTABOLISME DU PLUTONIUM

J.C. NENOT, R. MASSE, J. LAFUMA*

(manuscrit reçu le 8 novembre 1967)

RÉSUMÉ

Le plutonium ne peut exister sous forme ionique à un pH physiologique. Il tire son individualité chimique du fait de la coexistence possible de plusieurs valences. L'étude du métabolisme général du plutonium est basée sur les complexes, car ils permettent d'obtenir l'isotope sous forme monodispersée. L'élimination est alors fonction de la stabilité *in vivo* du complexe. Deux phénomènes, captation cellulaire et hydrolyse, interviennent lors de la libération du plutonium dans l'organisme. L'étude des insolubles est plus complexe : dégradation locale touchant un pourcentage infime, suivie de transport avec arrêt au niveau des ganglions et du système réticulo-endothélial. Les sels dissociés du plutonium s'hydrolysent sur place; une fraction minime peut être prise en charge par les protéines plasmatiques. L'étude histologique montre, au niveau du foie la captation par la cellule de Kupfer et la cellule hépatique, au niveau de l'os la double rétention par le macrophage médullaire et par la trame osseuse, au niveau du rein la filtration glomérulaire et la réabsorption avec précipitation tubulaire. Le métabolisme du plutonium est ainsi régi par des phénomènes d'hydrolyse, de dégradation secondaire et de transport cellulaire.

GÉNÉRALITÉS

Le métabolisme du plutonium, comme celui des autres actinides et des lanthanides qui s'hydrolysent au pH de la matière vivante, est fondamentalement différent du métabolisme d'éléments minéraux naturellement présents dans l'organisme comme le calcium, le sodium ou le potassium.

Les éléments minéraux naturels ont un métabolisme qui est indépendant de nombreuses conditions expérimentales telles que la voie d'administration, la nature chimique et le pH du composé utilisé.

Dans tous les cas, si le sel administré est soluble, l'ion dissocié se répartit dans le sang et les milieux de l'organisme [1].

Il existera toujours un état d'équilibre entre la quantité d'ions libres et la quantité d'ions liés aux anions organiques.

Cette présence d'ions libres entraîne une unité dans le métabolisme.

Ce travail a été réalisé au Département de la Protection sanitaire, Centre d'Etudes nucléaires de Fontenay-aux-Roses, dans le cadre du contrat Euratom n° 049-64 3 BIAF.

(*) Département de la Protection Sanitaire, Centre d'Etudes Nucléaires de Fontenay-aux-Roses, B.P. 6, 92-Fontenay-aux-Roses.

Par contre, pour les éléments hydrolysables à pH 7, si l'élément se répartit toujours entre trois organes : le squelette, le foie et le rein, il est tout à fait impossible de fixer de façon quantitative les fractions urinaire, fécale, hépatique et osseuse. Il est seulement possible de connaître les facteurs conditionnant la complexité et le polymorphisme du métabolisme de tels éléments; ce sont essentiellement :

— Les modalités de son introduction dans l'organisme vivant. L'administration intraveineuse se situe à part; bien que pratique pour l'utilisateur, sa brutalité reflète mal les phénomènes biologiques. Les administrations locale, orale ou par voie pulmonaire donnent des résultats homogènes.

— Le composé utilisé. Par voie veineuse, les sels dissociés (nitrates et chlorures par exemple), donnent surtout une charge hépatique, les complexes (citrates par exemple), donnent surtout une charge osseuse [2].

— Le pH de la solution. La neutralisation *in vivo* d'un sel dissocié donne naissance à toute une série de radiocolloïdes qui se fixe préférentiellement dans le système réticulo-endothélial.

— La valence. C'est un problème complexe, car il est souvent difficile de la maîtriser parfaitement, même *in vitro*, et impossible de connaître ses variations *in vivo*. De plus, il y a interférence des problèmes de pH et de valence.

RAPPEL DE CHIMIE

Toute la chimie du plutonium est conditionnée par l'existence de plusieurs états de valence et par son comportement différent suivant son état.

Le plutonium *trivalent* est grossièrement comparable aux terres rares, et tend à former l'hydroxyde $\text{Pu}(\text{OH})_3$ en milieu alcalin, et n'a que de faibles tendances à se complexer.

Le plutonium *tétravalent* ne peut être à l'état d'ion libre qu'à des pH inférieurs à 1,5. Il est impossible de déterminer les potentiels d'oxydo-réduction à des pH supérieurs. L'ion Pu^{4+} est le plus chargé des ions du plutonium; c'est donc le plus apte à donner lieu à la formation de complexes, ce qui revient à stabiliser l'état de valence (IV) du plutonium. Il faut noter que de très faibles modifications dans les conditions expérimentales peuvent affecter de façon très notable la vitesse et même le sens des réactions. Ceci est d'autant plus juste que les réactions mettent en jeu des ions Pu^{4+} [3].

La polymérisation du plutonium (IV) s'effectue dès pH 1,5. L'hydroxyde $\text{Pu}(\text{OH})_4$ est le plus insoluble; $(\text{Pu}^{4+})(\text{OH})^{-4} : 10^{-56}$. Le mécanisme d'hydrolyse est complexe et aboutit à trois types de produits : des monomères d'hydrolyse, des polymères de faible poids moléculaire en équilibre entre eux et avec ce mono-mère, des polymères de haut poids moléculaire sans équilibre spécial.

Le plutonium *pentavalent* est instable, et demande à être stabilisé par formation de complexes pour pouvoir être étudié.

Les sels du plutonium *hexavalent* sont très proches des composés d'Uranium (VI) correspondants. La forme oxydée du plutonium est analogue à l'ion uranyle UO_2^{2+} . Le plutonium (VI) existe en solution sous la forme ionique PuO_2^{2+} , en l'absence d'agents complexants [4].

Comme les injections à des animaux ne peuvent se pratiquer qu'à un pH proche de la neutralité, les expérimentateurs sont tentés d'utiliser des complexes monodispersés à ce niveau. Les plus utilisés sont jusqu'à présent les citrates, qui peuvent de surcroît exister naturellement en milieu biologique. Dans ce cas, même en utilisant des complexes très stables, on ne peut éviter des échanges multiples, et on aboutit à un équilibre dynamique entre le plutonium, l'anion de la solution utilisée, les cations et les anions naturels, tels que les protéines.

MÉTABOLISME GÉNÉRAL

Comme la chimie le laisse prévoir, il faut considérer les cas des complexes, des insolubles et des sels dissociés.

L'étude présentée est basée sur des résultats de métabolisme de durée moyenne : quelques semaines à quelques mois, avec exploitation d'une part des données du métabolisme, d'autre part de la répartition finale dans les organes, y compris leur étude cellulaire. Les animaux sont des rats adultes, mâles, maintenus en cages à métabolisme, avec séparation des urines et des fèces. Les comptages des excréta et des organes sont effectués directement par détection du rayonnement X du plutonium 239, de 13, 15 et 17 keV. Cette mesure est faite avec un passeur d'échantillons spécialement monté dans le laboratoire.

I - MÉTABOLISME DES COMPLEXES DU PLUTONIUM

Bien que peu représentatifs des conditions des contaminations réelles, ils sont largement utilisés en expérimentation animale, car ils sont d'un usage commode. Ils permettent de maintenir le plutonium sous forme monodispersée à un pH compatible avec le milieu biologique. De plus, les variations de stabilité des complexes avec la nature du cation, et les concentrations relatives, entraînent des changements d'état d'équilibre entre le complexe et le milieu vivant; tout ceci aboutit à une biologie très variée, liée directement à la stabilité du complexe.

ADMINISTRATION LOCALE

Dans le cas d'une administration locale, ou par voie respiratoire, de cinétique lente, plus facile à saisir que celle d'une intraveineuse, la compétition entre le complexe et le milieu vivant s'établit localement. La fraction non dissociée passe dans le sang; son degré d'élimination est fonction de sa stabilité *in vivo*; l'autre fraction, dissociée sur place, a deux devenir différents :

- hydrolyse, et elle obéit au métabolisme des insolubles,
- transport par les protéines, avec épuration par les émonctoires naturels.

Ces diverses fractions existent à des degrés différents suivant les complexes.

Les différences dans les éliminations fécales suivant les complexes utilisés expriment la sélectivité du filtre hépatique. Les fractions osseuse ou urinaire représentent en tout ou en partie les épurations du composé transporté par les protéines.

TABLEAU 1
MIGRATION DE DIFFÉRENTS COMPLEXES DE PLUTONIUM 239
APRÈS UNE INJECTION INTRAMUSCULAIRE
DURÉE DE L'EXPÉRIENCE : TROIS MOIS

	Pourcentage migrant à partir du lieu d'injection	En pourcentage de la quantité totale administrée			
		Rétention hépatique	Rétention osseuse	Urines	Fécès
DTPA-Pu ^{IV}	100	0	0	99	1
EDTA-Pu ^{IV}	95	1	34	40	20
Protéinates de Pu ^{III}	94	2	62	11	16
Citrate de Pu ^{IV}	82	2	30	20	30
Bicarbonate de Pu ^{III}	50	3	26	5	14
Carbonate de Pu ^{IV}	20	2	10	3	5

N.B. Il faut noter que l'activité restant sur le lieu d'injection représente la partie hydrolysée.

ADMINISTRATION ORALE

L'administration par voie orale fait subir au complexe des variations de pH qui peuvent se modifier. Seule a des chances de passer la barrière digestive la fraction indemne ou reformée en milieu duodéal. Le plutonium dissocié est hydrolysé et non absorbé (au maximum quelques pour mille). Le complexe absorbé suit le devenir d'une administration intraveineuse. L'absorption du DTPA*-Pu est d'environ 30 % de la quantité totale administrée. Mais cette quantité est éliminée totalement par les urines en moins de quatre jours; le complexe, excessivement stable en milieu biologique, suit le devenir du complexant [5].

ADMINISTRATION PAR VOIE VEINEUSE

L'administration par voie veineuse donne des résultats beaucoup plus hétérogènes, fonction de la stabilité du complexe. Ce dernier peut, soit se dissocier en milieu sanguin avec naissance d'hydroxydes insolubles ou de complexes naturels avec liaisons protéiniques, soit entrer en compétition avec les organes filtres : foie, os et rein. Il est très net que la charge osseuse varie dans le même sens que la stabilité du complexe en milieu sanguin, à l'inverse de la charge hépatique. Ainsi un bicarbonate de plutonium (III) donne une charge osseuse qui représente plus de 50 % de la dose initiale. L'élimination fécale (25 % de la dose initiale)

* DTPA : acide diéthylènetriaminopentacétique (utilisé sous forme de sel calcique disodique).

représente l'épuration hépatique par les voies biliaires (période biologique d'environ une semaine). L'épuration urinaire dépend de la clearance des transporteurs qu'ils soient naturels ou artificiels.

A l'extrême se situe le complexe DTPA-Pu^{IV}, dont la stabilité *in vivo* est totale et qui obéit à 100 % au métabolisme urinaire du DTPA avec une filtration glomérulaire comparable à celle de la créatinine [6] [7].

II — MÉTABOLISME DES INSOLUBLES DE PLUTONIUM

Les formes insolubles du plutonium ont deux origines possibles : soit véritables particules insolubles telles qu'oxydes ou hydroxydes, soit colloïdes formés *in vivo* par neutralisation dans l'organisme.

ADMINISTRATION LOCALE

A la suite d'une injection locale, on assiste d'une part à une dégradation avec diffusion plasmatique, d'autre part à un transport cellulaire avec rétention au niveau du barrage ganglionnaire et du système réticulo-endothélial. Ces mécanismes sont étroitement liés, tant en ce qui concerne leur cinétique que leurs rapports, à la granulométrie des particules et à la cohésion interne de l'insoluble. Parallèlement au phénomène d'hydrolyse, avec tous les stades intermédiaires de celle-ci, il se forme de gros agrégats colloïdaux, dont la principale caractéristique est d'être fort peu chargés [3].

De toutes façons, ces phénomènes de dégradation locale et de transport représentent un pourcentage infime (de l'ordre de grandeur de un pour mille par jour de la quantité administrée), mais, étant donnée l'activité spécifique du plutonium²³⁹, ne peuvent être négligés. Cette fraction migrante est augmentée avec les mouvements actifs, qui entraînent un afflux sanguin dans la région contaminée. Elle est, au contraire, réduite par le repos.

L'impossibilité de reproduire le même hydroxyde explique l'hétérogénéité des résultats. Pour des durées comparables, de deux mois environ, les fractions migrées à partir d'une injection intramusculaire d'hydroxyde de plutonium (IV) à pH 6 s'échelonnent entre 1 % et 5 %. La rétention osseuse et l'élimination urinaire représentant la fraction plasmatique varient dans le même sens; on note aussi le même parallélisme entre l'élimination fécale due à la charge hépatique et la rétention ganglionnaire.

Il en va de même pour l'oxyde de plutonium et le plutonium métal de granulométrie connue [10] (Tableau 2).

ADMINISTRATION ORALE

L'absorption digestive des insolubles, malgré la possibilité de solubilisation dans le milieu acide de l'estomac, est faible, car cette possibilité est réduite par la brusque neutralisation due à la bile. Elle est au maximum de quelques pour mille [8] [9].

TABLEAU 2
RÉPARTITION D'INSOLUBLES DE PLUTONIUM
APRÈS UNE INJECTION LOCALE

	Pourcentage migrant à partir des lieux d'injection	Pourcentage de la dose totale injectée				
		Rétention hépatique	Rétention osseuse	Charge du ganglion	Urine	Fécès
Pu(OH) ₄	4,5	0,1	2	0,1	1,5	0,7
Pu O ₂ *	13	0	0,7	4	0,3	8
Pu Métal*	8	0,2	2	traces	2	3

N.B. Le Pu O₂ et le Pu Métal ont une granulométrie comparable : particules unitaires de l'ordre de 1 à 3 microns.

ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

Dans le cas d'une administration par voie veineuse, la charge du système réticulo-endothélial est brutale et seule en cause. La dégradation y est lente et diffère suivant les organes : le foie s'épure par la bile, la moelle donne un métabolisme osseux local, la rate se vide par voie sanguine à l'aide du transport protéinique.

III - MÉTABOLISME DES SELS DISSOCIÉS DE PLUTONIUM

Ils ne peuvent exister en milieu biologique par incompatibilité de pH.

ADMINISTRATION LOCALE

A la suite d'une injection locale, l'hydrolyse est brutale mais ne peut empêcher qu'une fraction soit prise en charge par les protéines plasmatiques. Cette fraction est variable, non reproductible et fonction de nombreux paramètres : nature du sel, du cation, volume et concentration du composé, pH de départ, granulométrie, vascularisation du lieu d'injection... La partie hydrolysée obéit au devenir des insolubles. La partie transportée est épurée par le foie, l'os et le rein. Il est net que, chaque fois que l'élimination urinaire du premier jour est importante, la charge osseuse du début est, elle aussi, importante. Le cumul de ces parties correspond à la fraction transportée d'emblée. Ensuite, on ne mesure plus que l'excrétion de l'hydroxyde dégradé. (Tableau 3)

ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

La voie veineuse directe est choquante puisque consistant à injecter un acide à pH inférieur à 1,5 ; elle s'accompagne de plus d'une dénaturation de certaines protéines. La neutralisation plasmatique est très rapide et les colloïdes insolubles qui en naissent suivent leurs devenirs propres ; la partie prise en charge par les protéines diffuse dans le plasma avec épuration hépatique, osseuse et rénale [11].

TABLEAU 3

Comparaison des éliminations en plutonium de deux rats ayant été contaminés par voie intramusculaire avec du plutonium à pH 1,5. Courbes exprimées en pourcentage de l'activité totale injectée.

On note, dans le cas n° 1, que la charge osseuse est du même ordre de grandeur que l'élimination urinaire du premier jour, qui représente plus de 90 % de l'élimination urinaire totale de dix jours.

ADMINISTRATION ORALE

L'administration d'un sel dissocié de plutonium par voie orale ne diffère pratiquement en rien de l'administration d'un insoluble, car il s'hydrolyse dans les voies digestives hautes, ne redevient ionique dans l'estomac que pour une faible part et est à nouveau neutralisé dans le duodénum.

Ainsi, le métabolisme général du plutonium est régi essentiellement par des phénomènes d'hydrolyse, de dégradation secondaire et de transport par protéines qui président à leur dispersion et à leur élimination.

MÉTABOLISME AU NIVEAU DES ORGANES

L'étude histo-autoradiographique des prélèvements effectués après les analyses cinétiques des cycles biologiques du plutonium 239 utilise la mise en évidence des trajectoires dans une émulsion photographique. Les organes sont prélevés et traités selon la technique des coupes à congélation en atmosphère réfrigérée puis selon la technique d'inclusion en paraffine pour les tissus mous ou dans le méthacrylate pour l'os. Des autoradiographies de contact sont obtenues sur film Gevaert D₄, les histo-autoradiographies sont réalisées avec l'émulsion nucléaire « in gel form » K2 Ilford, utilisée selon la technique appropriée à la définition recherchée.

De l'étude systématique des échantillons, quelques conclusions peuvent se dégager :

L'histo-autoradiographie est la technique indispensable qui permet de faire la distinction qualitative de ce qui revient dans l'activité d'un organe à la charge des cellules du système réticulo-endothélial local par rapport à la charge du tissu et des cellules spécifiques. Cette distinction est possible d'après l'aspect en « étoile » des traces α issues d'une particule ou d'un colloïde hautement polymérisé (Photo 1), et en raison de la précision obtenue sur la localisation de l'émission dans le cas des petits polymères signalés par une trajectoire unique dont l'origine est contenue dans une cellule du système réticulo-endothélial. En effet, la durée des temps de pose est toujours négligeable devant la période de l'élément.

Mais l'histo-autoradiographie a ses limites : il est souvent impossible en microscopie optique de trouver un support histologique aux notions de compartiments dégagées des analyses cinétiques. Les différences que l'on trouve dans les éliminations des complexes de plutonium (IV) : EDTA, citrate, carbonate, sont pratiquement insensibles du point de vue histologique. Les différences observées semblent tenir plus à la diffusibilité des ions complexes qu'à des propriétés biologiques différentes. De telles lacunes seront vraisemblablement comblées par l'analyse des ultrastructures au microscope électronique (12) et par la préparation sélective des constituants cellulaires (13).

Au niveau du foie, l'activité est toujours liée à deux territoires de rétention : l'hépatocyte d'une part, la cellule de Kupfer de l'autre. La charge maximale relative du territoire hépatique après 24 heures a été obtenue avec le carbonate de plutonium injecté par voie veineuse, la charge minimale avec l'oxyde. Dans ce dernier cas, l'activité hépatique n'est pas due à une solubilisation, mais à la migration des macrophages (Photo 2). Les rapports entre ces deux territoires sont

complexes : on distingue [14] dans un premier temps une augmentation absolue du territoire kupferien, puis une augmentation relative du même territoire liée à l'épuration plus rapide de la cellule hépatique; enfin on assiste à une apparente migration des cellules de Kupfer marquées vers les espaces portes. Ce schéma est confirmé dans le cas du citrate de plutonium (IV) et de l'EDTA-Pu; le carbonate semble quelque peu différent, car il s'ajoute un pouvoir cytotoxique élevé qui conduit à la phagocytose de nombreux hépatocytes par les cellules de Kupfer (Photo 3). Dans les cas de contamination chronique — hydroxyde ou sel dissocié par voie locale — les rapports sont difficiles à préciser; il semble que les formes monomériques soient prédominantes.

L'os est aussi, au même titre, un territoire de double rétention, du fait de la présence des macrophages médullaires. Les rapports entre la trame osseuse et le macrophage s'établissent en fonction de différents facteurs, notamment du temps, de la nature du composé, de la dose injectée, de la voie d'introduction. L'évolution dans le temps du citrate de plutonium a été longuement étudiée [15]. Schématiquement, le plutonium « monomère » se dépose partout où existe la trame minéralisée en contact avec les vaisseaux sanguins. L'endoste des travées métaphysaires est à ce titre le territoire moyen de rétention, le périoste est moins atteint, le cartilage de conjugaison est contaminé dès la zone d'invasion des anses vasculaires. Les vaisseaux perforant la diaphyse ont leur paroi fortement active.

L'évolution dans le temps comporte l'érosion par les ostéoclastes de la travée active et l'apparition dans la moëlle de macrophages chargés de plutonium polymérique et d'hémosidérine. Le polymère est alors dégradé lentement, subit le même cycle de dépôt que le cycle initial et s'incorpore lentement aux travées nouvelles.

Ce mode de dépôt du plutonium dans l'os est cependant dépendant de l'anion injecté : le carbonate du plutonium (IV) s'incorpore très peu sous le périoste, les vaisseaux perforants sont fortement marqués; le remodelage de l'os conduit, par la destruction de l'endoste, à de nombreux polymères dans la moëlle, sans marquage des travées nouvelles. De cette façon, après deux mois, chez le rat, l'activité du tissu est essentiellement liée à l'activité de la moëlle.

L'EDTA-Pu par contre, s'incorpore fortement sous le périoste ostéogénique, marque le cartilage de conjugaison au-dessus de la zone d'invasion des capillaires et s'incorpore de façon non négligeable sous l'ostéoïde physiologique. Le remodelage conduit à des polymères médullaires qui se dégradent rapidement et marquent bien les travées nouvelles (Photos 4 et 5).

L'introduction par voie musculaire d'hydroxyde conduit, par un apport lent et progressif, à l'enfouissement de travées métaphysaires, marquées en gradient dans le fût diaphysaire (Photo 6). Les travées centrales sont peu marquées, les néopolymères médullaires sont nombreux.

Le rein épure une partie de l'activité plasmatique. D'une façon générale, en dehors des cas de l'EDTA-Pu ou du DTPA-Pu, où plus de 80 % de l'activité sont éliminés par le rein, les images autoradiographiques et histo-autoradiographiques sont celles d'une filtration glomérulaire suivie dès les premiers segments par une réabsorption et une précipitation de polymères dans le tube proximal. Quelques polymères sont visibles dans les histiocytes des tissus péri-vasculaires. Des fragments cellulaires actifs sont éliminés dans les canaux collecteurs (Photo 7).

Les autres tissus et organes doivent leur activité soit à leur rôle de filtre : poumon par exemple, soit à leur richesse en macrophages : rate, ganglion, surrénale. Les macrophages fixent les particules et les solubilisent; la durée de vie de ces cellules n'est pas connue. Les images de phagocytes secondaires sont rares; il est fréquent de voir dans les ganglions des cellules ou des cadavres de cellules fortement actifs, isolés au sein d'un tissu paucifibrillaire, acellulaire et d'apparence gélifié (Photo 8). Il est vraisemblable que ces cellules sont hors-pool et qu'elles ne participent plus à la solubilisation.

CONCLUSION

La multiplicité des formes sous lesquelles peut se présenter le plutonium 239 complique à loisir les problèmes de son étude métabolique. Sa détection nucléaire au niveau de la cellule peut, cependant, aider à comprendre certains phénomènes, tout au moins à les approfondir. La connaissance de son métabolisme général est par ailleurs indispensable, si l'on veut envisager une thérapeutique lors d'une contamination humaine, toujours possible dans l'industrie atomique moderne où l'on rencontre cet élément sous de très nombreuses formes chimiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ROSOFF B., COHN S.H., SPENCER H. — Cesium-137 metabolism in man. *Rad. Res.* 19, 643-654, 1963.
- [2] MARKLEY J.F., ROSENTHAL M.W., LINDENBAUM A. — Distribution and removal of monomeric and polymeric plutonium in rats and mice. *Int. J. Rad. Biol.* 8, 271-278, 1964.
- [3] PASCAL P., Dir. — Nouveau traité de chimie minérale. Tome XV. *Uranium et transuraniens*. Paris, Masson, 1962.
- [4] KATZ J.J., SEABORG G.T. — The chemistry of the actinides elements. Londres, Methuen, 1957.
- [5] BALLOU J.E., PALOTAY J.L. — Oral therapy for deposited plutonium. *Health Physics*, 12, 895-899, 1966.
- [6] STEVEN E., ROSOFF B., WEINER M., SPENCER H. — Metabolism of the chelating agent C^{14} -DTPA in man. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 111, 235-238, 1962.
- [7] HARMUTH-HOENE A.E., CATSCH A., NIGROVIC V., BOHNE F. — Excretion of ^{65}Zn -DTPA in the rat. *Int. J. Rad. Biol.* 10, 479-483, 1966.
- [8] BALLOU J.E., SULLIVAN M.F. — Excretion of Pu^{239} into the intestine. *Hanford biology research annual report for 1963*, HW 8055, pp. 116-119, 1964.
- [9] KATZ J., WECKES M.H. — Absorption of Pu from the gastrointestinal tract of rats : effect of Pu concentration. *Hanford biology research, annual report*, 1953, HW 30437, 1954.
- [10] BAIR W.J., STUART B.O., PARK J.F., CLARKE W.J. — Factors affecting the retention, translocation and excretion of radioactive particles. Symposium on Radiological health and safety in mining and milling of nuclear materials, Vienna, 26-31 August, 1963. Vienne, Agence internationale de l'Énergie atomique. Vol. 1, pp. 253-274, 1963.
- [11] BOOCOCK G., POPPLEWELL D.S. — The in vitro distribution of plutonium and americium in human blood serum. Rapport anglais AWRE-O-37/66, 1966.
- [12] MASSE R., GALLE P., BANKIR L. — Localisation d'émetteurs par histo-autoradiographie au microscope électronique. *A paraître*.
- [13] RAHMAN Y.E., LINDENBAUM A. — Lysosome particles and subcellular distributions of polymeric tetravalent plutonium. *Rad. Res.*, 21, 575-583, 1964.
- [14] TAYLOR G.N., JEE S.S., DOCKUM N.L., ROMYK E.H., BREWSTER L. — Translocation of plutonium in beagle livers. *Rapport américain COO*, 119-234, 1966.
- [15] DURBIN P.W. — Communication personnelle.

FIG. 1. — Foie, autoradiographie, répartition mixte dans l'hépatocyte et dans la cellule de Kupfer du Pu239 Citrate. Fixation formol, coupe au cryostat. 1 cm = 30 microns.

FIG. 2. — Foyer de macrophages dans un sinusoidé hépatique. Présence d'un granule d'oxyde insoluble. Fixation au formol; inclusion en paraffine. La particule a été décelée par autoradiographie et les grains d'argent ont été dissous pour montrer la particule d'un diamètre voisin de 2 à 3 microns.

FIG. 3. — Foie, historadiographie. Hépatite toxique généralisée consécutive à l'injection de Pu239 Carbonate, 0,5 mg/kg, 57 jours après l'injection. Fixation formol, coupe cryostat, 1 cm = 50 microns.

FIG. 4. — Autoradiographie sur film d'une coupe longitudinale de fémur passant par le cartilage d'accroissement du col fémoral en haut à gauche. Incorporation sous périostée dans la diaphyse. Rat de 45 jours, 6 jours après la contamination par EDTA-Pu. Inclusion méthacrylate.

FIG. 5. — Histo-autoradiographie d'une coupe transversale passant par le cartilage d'accroissement de l'extrémité distale du fémur. Coloration par l'Azur B. 1 cm = 65 microns. Rat de 6 mois tué 19 heures après la contamination par EDTA-Pu. Inclusion méthacrylate.

FIG. 6. — Histo-autoradiographie d'une coupe longitudinale de tibia intéressant l'extrémité supérieure de la diaphyse. Incorporation d'un spicule marqué dans la paroi. La cavité médullaire est en bas à droite. Rat de 6 mois, contaminé par l'hydroxyde de Pu injecté dans le muscle, prélèvement 60 jours après la contamination. Inclusion dans l'esterwax, coloration par l'Azur B-Eosine.

FIG. 7. — Histo-autoradiographie d'une coupe de rein intéressant la médulla externe. Elimination de débris cellulaires provenant des tubes proximaux contaminés. Adsorption à la surface des tubes; Pu Carbonate 40 jours après la contamination intramusculaire; coupe cryostat, coloration Hémalum Eosine. 1 cm = 30 microns.

FIG. 8. — Histo-autoradiographie d'un ganglion contaminé par l'oxyde de Pu. Nécrose des follicules et isolement des particules. Inclusion paraffine, coloration Hémalum Eosine. 1 cm = 43 microns.