Devenir biologique des mélanges d'aérosols d'oxyde de sodium et de plutonium

H. MÉTIVIER (*)

(Manuscrit reçu le 6 avril 1976)

RÉSUMÉ

Les risques nouveaux apportés par l'emploi du sodium dans les réfrigérants des réacteurs surrégénérateurs sont liés à la solubilisation de l'oxyde de plutonium par le sodium et à la grande diffusibilité de la forme physicochimique résultante qui correspond à un état de valence supérieur. La charge osseuse est multipliée d'au moins un facteur 100 par rapport à la forme oxyde. La diffusion vers l'os est rapide, la thérapeutique doit être mise en œuvre dans les 6 h. Le DTPA demeure efficace, cependant la chélation est beaucoup moins complète que dans le cas des formes solubilisées de Pu IV.

ABSTRACT

New risks from sodium cooled fast breeders are due to solubilization of plutonium dioxide by sodium oxides. The resulting chemical forms of higher valency stage are more transportable than PuO_2 . Bone burden is about 100 times as high as observed with PuO_2 . Diffusion is fast, therapy must be started within 6 h. DTPA is still effective, however chelation efficiency is lower than in the case of Pu IV-DTPA chelation.

Les risques apportés par l'emploi du sodium dans les réfrigérants des réacteurs surrégénérateurs ont déjà fait l'objet d'une étude physicochimique théorique [1] d'où il ressortait que la probabilité de rencontrer une forme soluble de plutonium est grande malgré l'utilisation d'oxydes réputés réfractaires. En effet, comme la figure le résume, l'action du sodium à 400-500°C sur l'oxyde de plutonium peut conduire, en présence d'oxygène, à un composé de plutonium hexavalent soluble. En l'absence d'oxygène, il y a réduction en un composé trivalent qui, en présence d'oxygène, s'oxydera lui aussi en un composé hexavalent. Lors d'une rupture de gaine, c'est par la seconde voie que nous obtiendrons la forme hexavalente de plutonium.

(*) C.E.A., Département de Protection, Section de Pathologie et Toxicologie expérimentale, Laboratoire de Toxicologie expérimentale, B.P. n° 561, 92542 Montrouge Cedex.

Depuis deux ans, des études toxicologiques ont été entreprises d'une part au National Radiological Protection Board (NRPB) à Harwell (U.K.) et d'autre part dans la Section de Pathologie et Toxicologie expérimentale (SPTE) du Département de Protection au Centre d'Études de Bruyères-le-Châtel.

La confrontation fréquente des résultats a permis de rendre complémentaires ces études. Il est aujourd'hui possible d'en faire une synthèse critique permettant de prévoir le risque potentiel apporté par l'association plutonium-sodium, ainsi que d'expliquer la différence de comportement par rapport aux toxiques de référence que sont ici l'oxyde de plutonium et le plutonium tétravalent en solution.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Les études expérimentales ont été abordées de différentes façons résumées dans le tableau suivant :

Type d'étude	Animal	Lieu	Réf.	Technique de contamination
<i>Ingestion</i>	Rat	NRPB	[2, 3]	Reprise du produit de réaction par l'eau
<i>Inhalation</i>	Souris Rat Rat	NRPB NRPB SPTE	[4] [3, 5] [6]	Aérosol solide Aérosol solide Reprise du produit de réaction par l'eau
<i>Injection</i>	Rat Singe	SPTE SPTE	[6] [6]	Reprise du produit de réaction par l'eau Reprise du produit de réaction par l'eau
<i>Décorporation :</i> DTPA.....	Rat	SPTE	[6]	Reprise du produit de réaction par l'eau
DTPA + acide ascorbique.....	Rat	SPTE	[7]	Reprise du produit de réaction par l'eau

A) Excepté pour l'expérimentation par ingestion, l'équipe britannique a opéré par inhalation d'un aérosol produit par explosion d'une spire de plutonium et de sodium en présence d'air selon la technique de CHATFIELD [8, 9]. C'est après reprise à l'eau de cet aérosol que BRIGHTWELL *et al.* ainsi que STATHER *et al.* [2, 3] ont étudié le transfert à travers le tube digestif.

L'aérosol produit par cette technique est formé de gouttes de condensation des deux oxydes lorsque l'explosion a lieu en milieu riche en oxygène. L'aérosol résultant d'une explosion d'un mélange PuO_2 + sodium est, d'après CHATFIELD [8], identique. On y remarque un nombre important de particules d'oxyde de plutonium enrobé, d'après les auteurs, d'oxyde de sodium; les particules de 5-10 μm sont éliminées avant l'inhalation.

L'aérosol obtenu a fait l'objet d'une étude de filtrabilité séquentielle à travers une série de membranes Millipore [3]. Il existe une différence importante entre l'aérosol obtenu à partir du mélange Pu : Na dans le rapport atomique 1 : 1 et le mélange obtenu à partir du mélange 1 : 87. Dans ce dernier cas, près de 50 p. cent de l'activité traversent une membrane de 50 ou 100 nm alors que seulement 0,1 p. cent de l'activité traverse une membrane de 100 nm lorsque le rapport atomique est de 1 : 1, la valeur 50 p. cent étant obtenue avec une membrane de 1 μm . Cette différence s'explique [3] par une condensation de sodium autour des noyaux d'oxyde de plutonium; l'oxyde de sodium, probablement carbonaté, est rapidement soluble; la particule restante, très fine, sera rapidement filtrable et diffusible après inhalation.

On peut toutefois raisonnablement penser d'après ce qui a été décrit par ailleurs [1, 8] qu'une partie de l'activité ultra-filtrable est consécutive à la réaction $\text{Pu} + \text{Na}$ formant un plutonium hexavalent. Cette explication justifiera mieux les différences de migration à travers le poumon entre l'oxyde de plutonium de petite taille et le plutonium issu de la réaction $\text{Pu} + \text{Na}$. Il reste toutefois vrai qu'un noyau PuO_2 de petite taille peut exister; il se comportera, une fois inhalé et débarrassé de sa couronne soluble, comme une particule plus soluble [10]. La formation instantanée de PuO_2 lorsque le métal est le point de départ, peut conduire à un

oxyde sous-stœchiométrique équivalent d'un oxyde basse température que l'on sait également plus soluble [11, 12].

B) La technique utilisée par l'équipe française [6] correspond plus à un incident par rupture de gaine. Le sodium reste en contact à 450°C sous atmosphère neutre (argon) pendant environ 15 min, la réaction de dissolution de l'oxyde de plutonium commence alors, elle est suivie d'une oxydation brutale lorsque le mélange s'enflamme au contact de l'air. C'est la fraction soluble dans l'eau (15 à 20 p. cent) pour un contact de 15 min qui fait ensuite l'objet des études métaboliques. Par cette technique, il est possible de confirmer le mode de solubilité décrit précédemment ainsi que de connaître le comportement biologique de cette fraction sans être gêné par une activité résiduelle due à l'oxyde de plutonium restant. Notons enfin, que le résidu est instantanément soluble dans HNO_3 chaud alors que dans les mêmes conditions, la dissolution de l'oxyde initial obtenu à 1 000°C n'est que partielle.

En réalité, le combustible nucléaire est à base d'oxyde d'uranium et d'oxyde de plutonium. Il faudrait donc envisager le cas d'un aérosol ternaire U-Pu-Na. Ces recherches actuelles ne constituent qu'une première approche.

RÉSULTATS

1) INGESTION

Les résultats obtenus après ingestion du composé obtenu par reprise à l'eau de l'aérosol mixte Pu : Na (1 : 87) montrent [2, 3] que le passage du plutonium à travers la barrière intestinale est 100 fois ($1 \cdot 10^{-2}$ p. cent) ce qui est établi par la CIPR ($1 \cdot 10^{-4}$ p. cent) pour un oxyde insoluble, et encore supérieur au $3 \cdot 10^{-3}$ p. cent suggéré pour un composé soluble. L'ingestion d'un tel mélange multiplie donc par 100 la charge corporelle par rapport à l'oxyde. Cette charge est essentiellement osseuse : $10 \cdot 10^{-3}$ p. cent (10 fois la charge hépatique); elle se fait dans les 6 premières heures.

2) INHALATION

La période d'épuration pulmonaire du mélange Pu : Na est d'après BRIGHTWELL *et al.* [4] de 0,25 jour pour la phase rapide et de 40,1 jours pour la phase lente chez la souris. Elle est supérieure à celle obtenue par les mêmes auteurs avec l'oxyde de plutonium (0,07 jour et 20,5 jours). Ces valeurs obtenues quelle que soit la charge (8 à 744 nCi) sont faibles comparées à celles obtenues chez le rat : 170 jours pour une dose moyenne (150-200 nCi) [13]. Elles se rapprochent des 30 jours obtenues chez le rat à faible dose [14].

Le mécanisme d'épuration pulmonaire est très différent puisque, dans le cas de l'oxyde, on ne retrouve que 0,05 p. cent de la charge initiale à 1 jour et 0,06 p. cent à 6 jours dans les tissus extrapulmonaires (foie et os principalement) contre 7 et 8 p. cent pour le mélange Pu : Na; ceci correspond à une augmentation d'un facteur 100 pour l'os. Le passage de la barrière pulmonaire s'effectue dans les premières 24 h.

STATHER *et al.* [3] confirment ce point, sur le rat : 3,8 p. cent de la dose inhalée sont transférés vers le sang puis déposés dans les autres tissus une semaine après l'exposition, 45 fois plus que ce qui est observé avec PuO_2 . Le chiffre absolu ne peut être pris comme tel, car les animaux inhalent un mélange de particules d'oxyde de plutonium, plus ou moins enrobé de carbonate de sodium d'après les auteurs, mais que nous pensons être un composé contenant du plutonium hexavalent qui fait, seul, l'objet d'un transfert rapide vers les tissus extrapulmonaires. La petitesse des particules restantes, bien que plus solubles, ne peut expliquer ce transfert.

Les auteurs retrouvent une charge essentiellement osseuse, qui traduit un transfert sanguin sous forme monomérique et, également, une grande variabilité d'un animal à l'autre, ce qui paraît normal car les animaux inhalent des composés issus de réactions partielles entre le plutonium et le sodium.

Enfin, le passage vers les ganglions thoraciques est bien inférieur chez le rat à celui de l'oxyde de plutonium [5]; là encore, il doit y avoir synergie entre la solubilité de Pu VI et la taille des particules.

Dans notre expérimentation [6], nous n'avons étudié que la partie soluble, excluant ainsi toute explication basée sur la taille des particules. La bonne concordance des résultats ne peut que confirmer notre hypothèse selon laquelle la grande diffusibilité n'est due qu'à la présence de plutonium hexavalent.

Par cette voie, la charge osseuse se fait également le premier jour, elle est également prépondérante et atteint 40 p. cent de la fraction soluble. Toutes les observations confirment donc que le risque de charge osseuse est beaucoup plus grand (au moins un facteur 100) après inhalation d'un aérosol mixte Pu : Na, d'autant plus que la diffusibilité est rapide (moins de 24 h).

3) INJECTION

Avec la même technique [6] les études par injection intramusculaire permettent de renseigner sur le risque apporté par blessure; elles peuvent préciser la nature physicochimique de la forme contaminante.

Après injection intramusculaire, la charge osseuse est également toujours supérieure à la charge hépatique. Elle se fait extrêmement rapidement puisque le plutonium déposé est environ 10 fois plus soluble dans les premiers moments que l'hydroxyde de Pu IV injecté à même alcalinité.

Chez le singe [6] la diffusion est régulière : 20 p. cent en 1 mois, 40 p. cent en 6 mois. Cet animal présente une élimination hépatique relativement rapide puisqu'on observe une diminution constante (35 à 15 p. cent de la quantité transportée) de la charge de cet organe associée à une augmentation parallèle de l'élimination fécale.

Le risque apporté par une telle blessure est également augmenté, il porte de nouveau sur la charge osseuse.

4) TRAITEMENT DES CONTAMINATIONS INTERNES

L'efficacité du DTPA a été vérifiée après contamination par injection intramusculaire. Le traitement augmente l'élimination totale d'un facteur compris entre 2 et 3 et ne modifie pas la fraction transportable. Ce résultat est moins favorable qu'avec les formes diffusibles du Pu IV. Cette inefficacité relative pose un problème d'autant plus grand qu'une injection de DTPA avant contamination n'a pratiquement aucun effet alors qu'elle empêche tout dépôt avec Pu IV [15]. La fraction mobilisée par le DTPA n'est donc pas la forme contaminante. Celle-ci (Pu VI) doit faire l'objet d'un complexe protéinique de stabilité comparable au complexe Pu VI-DTPA.

Il paraissait utile de vérifier alors l'association d'un réducteur tel que l'acide ascorbique au traitement par le DTPA, l'efficacité de celui-ci vis-à-vis du Pu IV étant bien connue. Les résultats [7] montrent que si cette addition provoque bien une augmentation de l'efficacité du DTPA, son intérêt thérapeutique reste nul puisque elle doit être effectuée avant la contamination. Ce résultat confirme peut-être l'existence d'un complexe Pu VI-protéine très fort, bien qu'on ne peut exclure une association avec l'anion ascorbique.

C'est vers un autre réducteur, toléré par l'organisme, fer ferreux sous forme de gluconate par exemple, que l'on pourrait s'orienter. Mais la saturation par le fer de la transferrine, ainsi que celle du DTPA injecté nous a paru être une donnée limitative.

CONCLUSIONS

Il apparaît nettement, à la suite de ces expérimentations animales, que la prévention associée à la manipulation de l'oxyde de plutonium infiltré de sodium ne doit pas être liée uniquement au caractère insoluble de l'oxyde mais doit prendre en compte également le risque supplémentaire apporté par la solubilisation de l'oxyde de plutonium par le sodium.

L'aérosol produit par un incendie de sodium contaminé par l'oxyde de plutonium sera composé de particules où le plutonium sera à un état de valence élevé (VI ou VII). Il se peut, toutefois, que si des noyaux PuO_2 peuvent encore persister, leur taille sera, après dissolution de la couronne sodée, considérablement réduite; ils deviendront, dès lors, des particules plus solubles [10].

Sur le plan théorique, il apparaît que la forme rapidement diffusible doit être Pu VI. Toutefois, *in situ*, le plutonium hexavalent peut être réduit en plutonium tétravalent, la diffusibilité s'en trouvera modifiée. Rapide *in vivo*, la réaction l'est probablement dans le poumon et l'intestin où l'on observe une modification de la diffusion en 6 h. Ces deux milieux se différencient du milieu intérieur par une grande pauvreté en protéines; il ne peut y avoir stabilisation de la valence VI.

Il est raisonnable de penser que la migration vers le squelette est assurée par un complexe protéinique de grande taille (fixation osseuse préféren-

tielle) [16] avec un plutonium hexavalent. Ceci peut seulement expliquer la différence de diffusion ainsi que l'inefficacité relative du DTPA.

Sur le plan pratique, le risque nouveau est indubitablement l'aggravation de la charge osseuse d'au moins un facteur 100 par rapport à l'oxyde. Le médecin nucléaire y remédiera difficilement puisque l'outil qu'il possède, le DTPA, perd une partie de son efficacité. Il sera également gêné par la vitesse de transfert, que toutes les expériences confirment, en moins de 24 h et parfois en moins de 6 h. Le traitement devrait débiter sur simple présomption de contamination.

REMERCIEMENTS

L'auteur tient à remercier MM. H. Smith, J.B. Brightwell et J.W. Stather (NRPB, Harwell) pour les discussions animées qu'a suscitées ce problème lors de nos trois rencontres, ainsi que M. R. Masse pour les toutes aussi nombreuses discussions et critiques liées à la rédaction de ce manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] METIVIER H. Évolution physicochimique des mélanges d'aérosols d'oxydes de sodium et de plutonium. *Radioprotection*, 1974, **9**, 187-191.
- [2] BRIGHTWELL J.B., CARTER R.F. Absorption from the gut of a suspension of plutonium-sodium aerosol. *Health Phys.*, 1975, **28**, 156-158.
- [3] STATHER J.W., HOWDEN S., CARTER R.F. A method for investigating the metabolism of the transportable fraction of plutonium aerosols. *Phys. Med. Biol.*, 1975, **20**, 106-124.
- [4] BRIGHTWELL J.B., CARTER R.F. Comparative measurements of the short-term lung clearance and translocation of PuO_2 and mixed $\text{Na}_2\text{O} + \text{PuO}_2$ aerosols in mice. 4th international symposium on inhaled particles and vapours, Edinburgh, September 22-26, 1975.
- [5] BRIGHTWELL J.B., SMITH H., ELLENDER M. A comparative study of rat thoracic lymph nodes following inhalation of aerosols of plutonium dioxide or of mixed plutonium-sodium oxides. *Intern. Seminar on Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides*, Vienna, December 8-12, 1975. Vienne, AIEA, 1976, 35-49.
- [6] METIVIER H., MASSE R., NENOT J.C., NOLIBE D., LAFUMA J. Étude expérimentale de la contamination par un mélange issu de la combustion du sodium en présence d'oxyde de plutonium. *Intern. Seminar on Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides*, Vienna, December 8-12, 1975. Vienne, AIEA, 1976, 107-117.
- [7] METIVIER H., MASSE R., NENOT J.C., NOLIBE D., LAFUMA J. Study of contamination by products of mixed plutonium dioxide sodium burning. Efficiency of DTPA treatment. *Health Phys.* (à paraître).
- [8] CHATFIELD E.J. Some studies of the aerosols produced by the combustion or vaporization of plutonium-alkali metal mixtures. I. *J. Nucl. Mater.*, 1969, **32**, 228-246.
- [9] CHATFIELD E.J. Some studies of the aerosols produced by the combustion or vaporization of plutonium-alkali metal mixtures. II. *J. Nucl. Mater.*, 1969, **32**, 247-267.
- [10] MERCER T.T. On the role of particle size in the dissolution of lung burdens. *Health Phys.*, 1967, **13**, 1211-1221.

- [11] BAIR W.J., PARK J.F. Comparative deposition of four types of plutonium dioxides inhaled by dogs. 1. *Intern. Congress of radiation protection*, Rome, September 5-10, 1966 (W. SNYDER, ed.). Oxford, Pergamon press, 1968, 181-197.
- [12] MEWHINNEY J.A., MUGGENBURG B.A., MCCLELLAN R.O., MIGLIO J.J. The effect of varying physical and chemical characteristics of inhaled plutonium aerosols on metabolism and excretion. *Intern. Seminar on Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides*, Vienna, December 8-12, 1975. Vienne, AIEA, 1976, 87-97.
- [13] MÉTIVIER H., MASSE R., NOLIBE D., LAFUMA J. $^{239}\text{PuO}_2$ aerosol inhalation with emphasis on pulmonary connective tissue modifications. 4th *Intern. symposium on inhaled particles and vapours*, Edinburgh, September 22-26, 1975.
- [14] SANDERS C.L., CANNON W.C., POWERS G.J., ADEE R.R., MEIER D.M. Toxicology of high-fired beryllium oxide inhaled by rodents. I. Metabolism and early effects. *Arch. Environm. Health.*, 1975, **30**, 546-551.
- [15] NENOT J.C., MORIN M., LAFUMA J. Communication personnelle.
- [16] MASSE R., MÉTIVIER H., GUILLAUMONT R. Fixation osseuse des terres rares et des éléments transuraniens. *Physicochimie et cristallographie des apatites d'intérêt biologique* (Colloques internationaux C.N.R.S. n° 230). Paris, C.N.R.S., 1973, 441-450.