

## Effet de la masse sur l'absorption intestinale du neptunium V chez le singe et le rat

H. METIVIER, R. MASSE, J. LAFUMA\*

### RÉSUMÉ

La CIPR a élevé d'un facteur 300 le facteur de transfert intestinal du neptunium en prenant en compte des expériences animales utilisant de grandes quantités pondérales de neptunium 237. Le coefficient de transfert intestinal du neptunium, sous forme de nitrate de neptunyle pentavalent, a été étudié en fonction de la masse ingérée chez le rat et le singe. Chez les deux espèces le coefficient de transfert est compris entre  $1.10^{-3}$  et  $1.10^{-2}$  lorsque la masse administrée varie de 0,3 mg à 2 mg par kg. A faible concentration, les valeurs obtenues chez le singe sont environ deux fois plus faibles que celles obtenues chez le rat. Compte tenu de la forte élimination urinaire, les quantités retenues au niveau des organes représentent, pour de faibles concentrations ingérées, environ 0,1 % chez le rat, 0,04 % chez le singe. Les résultats montrent que les valeurs obtenues avec des primates sont pratiquement les mêmes que celles relevées dans la littérature pour le rat.

### ABSTRACT

The coefficient of gastrointestinal transfer of neptunium as pentavalent neptunyl nitrate was studied in rats and monkeys as a function of the ingested mass. In both species, the transfer coefficient ranged between  $1.10^{-3}$  -  $1.10^{-2}$  when the administered mass varied from 0.3 ng to 2 mg per kg. At low concentrations, the values obtained in the monkey are about twice as low as those obtained in the rat. Considering the strong urinary excretion, the amounts retained at the organ levels represent about 0.1 % in the rat and 0.04 % in the monkey for low concentrations. The values obtained are usually in good agreement with the few data published on the rat.

### INTRODUCTION

La CIPR dans sa publication 30, publiée en 1980, a modifié, en l'élevant d'un facteur 300 le facteur  $f_1$  ( $10^{-2}$ ) de transfert intestinal du neptunium [2]. Les données prises en compte lors de cette modification résultaient d'expériences animales utilisant de grandes quantités pondérales de neptunium 237 [7]. D'autres valeurs obtenues par les mêmes auteurs avec des isotopes de haute activité spécifique (239-235) montrent que la quantité transférée est environ dix fois plus faible ( $1.10^{-3}$ ) lorsque la masse ingérée décroît [9].

\*Commissariat à l'énergie atomique, IPSN, Département de protection, SRTE, LTE, Bruyères le Châtel, BP 561, 92542 Montrouge Cedex, France.

Les quantités de neptunium 237 utilisées dans les premières expériences citées [7], proches des doses létales 48 heures [6], sont sans commune mesure avec le risque rencontré par les populations [10]. L'extrapolation à l'homme et en particulier au public devient alors sujet à controverse.

Dans ce travail préliminaire, nous vérifierons l'effet de la masse sur le facteur de transfert gastro-intestinal, d'abord chez notre souche de rat, puis sur un primate de grande taille, le singe babouin. Nos résultats seront comparés à la littérature existante.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Les rats utilisés dans cette expérience sont de race Wistar (Iffa-Crédo) mâles et femelles, pesant 180-200 g le jour de l'ingestion de neptunium. Les singes, mâles et femelles sont des babouins, *Papio-papio*, pesant entre 6 et 12 kg et ayant, après leur arrivée dans le laboratoire, subi les contrôles sanitaires habituels.

Les solutions de neptunium 237 et 239, à la valence V en milieu nitrique 1M, sont préparées par extraction par solvant du neptunium IV par le nitrate de tri-laurylammonium suivi d'une réextraction en milieu aqueux par l'acide  $\alpha$  bromocaprique, puis oxydation naturelle en Np V<sup>\*</sup>. Les masses utilisées sont obtenues soit à partir de l'isotope 239 seul, soit à partir de mélanges 237 - 239, l'isotope 239 servant alors de marqueur isotopique.

Les solutions de neptunium sont ingérées au travers d'un cathéter logé à l'intérieur d'une sonde intragastrique chez les animaux anesthésiés soit par inhalation de pentrane dans le mélange protoxyde d'azote-oxygène (rat), soit par injection intrapéritonéale de phencyclidine, 2 mg.kg<sup>-1</sup> (singe). Dans les deux cas les animaux ont reçu une alimentation classique 1,5 heure avant l'ingestion. Le réveil des animaux s'opère entre 0,25 heure (rat) et 0,75 heure (singe) après l'ingestion. Ils sont alors placés en cage à métabolisme permettant la collecte séparée des urines et fèces. Ils reçoivent une alimentation complète 1 heure par jour, l'eau restant à volonté les 23 autres heures pour le rat, 24 heures pour le singe.

Les animaux sont sacrifiés 4 jours (singe), ou 5 jours (rat), après l'ingestion, pour tenir compte des temps différents de transit intestinal. Le sacrifice est opéré après anesthésie par exsanguination. Les organes sont prélevés et la charge de neptunium obtenue par comptage des raies X, K $\alpha$  et K $\beta$  (99,5 à 120,6 keV) du <sup>239</sup>Pu produit de filiation du <sup>239</sup>Np.

La valeur du coefficient de transfert est obtenue indifféremment, soit directement à partir de la mesure de la quantité injectée, soit à partir de la mesure des fèces et du résidu intestinal.

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

La quantité absorbée après ingestion gastrique de neptunium est calculée à partir de la somme des charges des organes prélevés ajoutée à la valeur de l'excrétion urinaire. Les seules charges significatives prises en compte au niveau des calculs des coefficients de transfert sont les charges du squelette, du foie et des reins. Les résultats obtenus chez le rat sont portés sur le tableau I. Ils montrent une augmentation du coefficient de transfert d'environ  $1.10^{-3}$  à  $1.10^{-2}$  lorsque la masse administrée varie de 0,3 ng à 2 mg par kg. Les résultats sont semblables chez le singe (tableau II), la valeur du coefficient obtenue aux faibles concentrations étant toutefois sensiblement plus faible (0,107 et 0,0948 %).

\*Les solutions furent préparées à la section des transuraniens du CEN/FAR par M. J. BOURGES que les auteurs tiennent à remercier.

ABSORPTION INTESTINALE DU NEPTUNIUM V

TABLEAU I

Coefficient de transfert chez le rat exprimé en pourcentage de la dose ingérée en fonction de la masse ingérée exprimée en  $\mu\text{g}$  par  $\text{kg}$  d'animal.

Nombre d'animaux	Sexe	Masse ingérée ( $\mu\text{g.kg}^{-1}$ )	Pourcent transféré
12	M	0,000369	0,167
20	F	0,00295	0,153
18	M	1,89	0,275
18	M	2083	0,979

TABLEAU II

Coefficient de transfert chez le singe exprimé en pourcentage de la dose ingérée en fonction de la masse ingérée exprimée en  $\mu\text{g}$  par  $\text{kg}$  d'animal.

N° animal	Poids (kg)	Sexe	Masse ingérée ( $\mu\text{g/kg}$ )	Pourcent transféré
279	8,6	F	0,00128	0,107
278	7,85	F	0,00140	0,0948
265	11,6	F	431	1,645
258	6,5	M	769	0,783

TABLEAU III

Charges des organes en fonction de la masse ingérée chez le rat et le singe.

Masse ingérée ( $\mu\text{g.kg}^{-1}$ )	Charge organique en %	Rappports		
		os/urine	os/foie	os/rein
<b>RATS</b>				
0,000369	0,119	2,31	18,6	47,0
0,00295	0,132	2,78	8,23	50,2
1,89	0,154	1,20	23,0	21,3
2083	0,705	2,41	21,0	47,4
<b>SINGES</b>				
0,00128	0,0377	0,522	27,0	70,1
0,00140	0,0362	0,592	35,3	70,0
431	0,730	0,590	7,85	34,1
769	0,335	0,706	26,2	95,6

Ces valeurs, tenant compte de l'excrétion urinaire, ne peuvent être que surestimées puisque, 99 % ou plus de la dose ingérée étant excrétée par les fèces, une présomption de contamination existe au niveau des urines [4]. Chez le rat, il a toutefois été démontré que cette contamination n'est pas, dans les conditions habituelles de collecte, significative [7 - 8]. Les valeurs obtenues excluant la charge urinaire ont été portées pour les deux espèces animales sur le tableau III. Elles montrent que la fraction recueillie dans les urines est beaucoup plus faible chez le rat que chez le singe. La quantité retenue au niveau des organes varie chez le rat de 0,12 % à 0,71 % de la quantité ingérée dans la gamme de doses étudiée, elle est, aux faibles concentrations, trois fois plus faible chez le babouin (0,037 %).

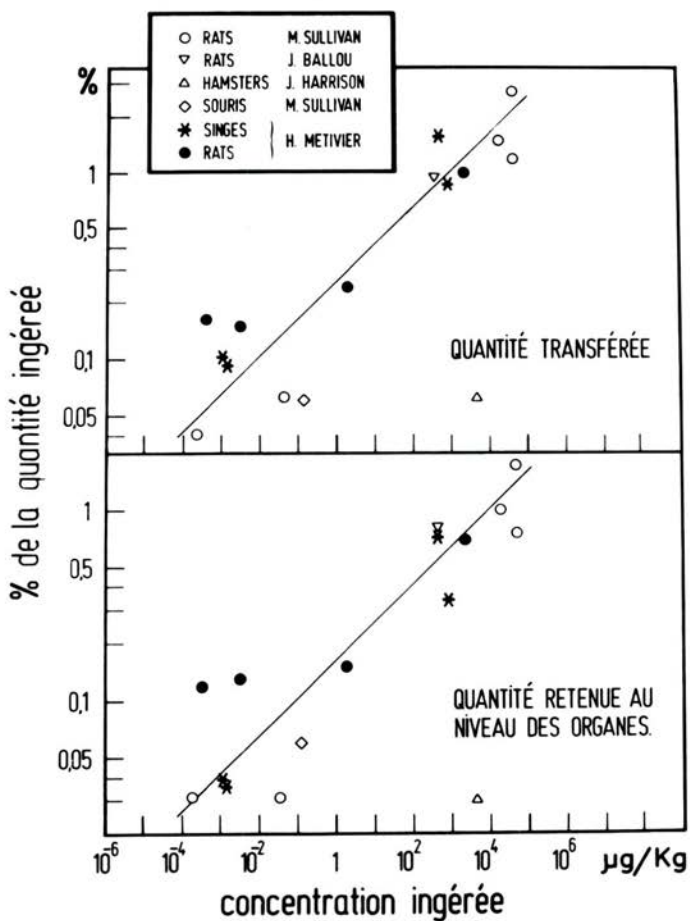


Fig. 1. — Comparaison des valeurs des coefficients de transfert gastrointestinal obtenus chez différentes espèces animales en fonction de la masse ingérée.

La contamination d'un animal par voie intramusculaire permet de s'affranchir de ce risque de contamination des urines par les fèces puisque  $^{237}\text{Np}$  est alors principalement éliminé par la voie urinaire; 15,9 % de la dose injectée à 7 jours, contre seulement 2,3 % dans les fèces [5]. Le rapport os/urines obtenu dans cette expérience peut servir de témoin de la validité de nos mesures des urines. Les rapports obtenus par MORIN et al., 1,2 à 3 jours, 1,5 à 7 jours [5] sont sensiblement inférieurs aux valeurs que nous obtenons chez le rat (tableau III). De plus, nos valeurs restent comparables à celles de SULLIVAN [7-9] où le rapport varie de 0,66 à 3.

La figure 1 rassemble les valeurs obtenues dans ce travail et celles publiées dans la littérature. Son examen montre une bonne concordance de nos résultats obtenus chez le rat et le singe avec ceux obtenus par d'autres expérimentateurs chez le rat et la souris [1 - 7 - 9]. Seul, le résultat obtenu sur le hamster [3] diffère sans que l'on puisse expliquer cette différence par le choix de l'espèce animale ou par un protocole différent.

En conclusion, l'ingestion de neptunium conduit à un facteur de transfert au niveau intestinal qui varie avec la masse aussi bien chez les rongeurs que chez les primates. Les coefficients obtenus expérimentalement avec des concentrations de l'ordre de  $10^3$  à  $10^4 \mu\text{g.kg}^{-1}$  ne représentent en rien le risque réel des populations puisqu'il correspondrait à l'ingestion par un homme d'environ 70 kg de 7 ml d'une solution de nitrate de neptunyle  $10^{-2}\text{M}$ . De telles concentrations ne sont manipulées que dans des laboratoires spécialisés.

Les valeurs expérimentales obtenues avec de plus faibles concentrations montrent qu'un coefficient de transfert digestif de  $1.10^{-3}$  est probablement plus approprié aux concentrations de nitrate de neptunyle susceptible d'être rencontrées dans l'environnement.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] BALLOU J.E., BAIR W.J., CASE A.C., THOMPSON R.C. Studies with neptunium in the rat. *Health Phys.*, 1962, **8**, 685-688.
- [2] CIPR. Limits for intakes of radionuclides by workers, ICRP Publication 30, Part. 2. Oxford : Pergamon Press, 1980.
- [3] HARRISON J.D., STATHER J.W. The gastrointestinal absorption of protactinium, uranium and neptunium in the hamster. *Radiat. Res.*, 1981, **88**, 47-55.
- [4] HARRISON J.D., STATHER J.W. The tissue distribution and excretion of actinides absorbed from the gastrointestinal tract of rodents. *Health Phys.*, 1982, **43**, 283-285.
- [5] MORIN M., NENOT J.C., LAFUMA J. The behaviour of  $^{237}\text{Np}$  in the rat. *Health Phys.*, 1973, **24**, 311-315.
- [6] NENOT J.C. Métabolisme et toxicité du neptunium. In "Toxiques nucléaires" (GALLE P., Ed.) Paris : Masson, 1980, 210-216.
- [7] SULLIVAN M.F. Absorption of actinide elements from the gastrointestinal tract of rats, guinea pigs and dogs. *Health Phys.*, 1980, **38**, 159-171.
- [8] SULLIVAN M.F. Reply to Harrison and Stather, *Health Phys.*, 1982, **43**, 285-286.
- [9] SULLIVAN M.F., MILLER B.M., RYAN J.L. Gut related radionuclides studies. Pacific Northwest Laboratory Annual Report for 1981, PNL 4100, Part. 1, 1982, 119-122.
- [10] THOMPSON R.C. Neptunium, the neglected actinide : a review of the biological and environmental literature. *Radiat. Res.*, 1982, **90**, 1-32.