

# note technique

---

## Etude de la toxicocinétique du technétium 95m chez le rat

Y. ARCHIMBAUD\*, J.L. PONCY\*, R. MASSE\*, M. COGNEAU\*\*

---

*(Manuscrit reçu le 2 août 1991)*

**RÉSUMÉ** Le technétium, composant des déchets nucléaires, est une source potentielle d'exposition des générations futures. L'étude de la toxicocinétique du technétium chez le rat a montré une rétention par la peau, le rein et la thyroïde (respectivement 15,26 %, 0,18 %, 0,03 % de l'activité initiale 14 jours après ingestion), une élimination rapide et importante (82 % de l'activité initiale excrétée 3 jours après ingestion).

**ABSTRACT** In the future, technetium, a part of nuclear wastes, may increase dose equivalents delivered to members of the public. Technetium toxicokinetics was studied on rat. Technetium was concentrated in the skin, kidney, and thyroid (respectively 15.26 %, 0.18 %, 0.03 % of initial activity 14 days after ingestion). Technetium excretion was fast and intense (82 % of initial activity excreted 3 days after ingestion).

---

### INTRODUCTION

Le technétium 99 ( $^{99}\text{Tc}$ ), émetteur bêta d'énergie maximale 293 keV appartenant à la famille du manganèse, est un produit de fission de l'uranium 235, de l'uranium 238 et du plutonium 239 [16] contenu dans les déchets nucléaires. En cas de dispersion sous forme de pertechnétate dans l'environnement (forme probable de retour à l'homme), il pourrait, en raison de sa longue période radioactive (213 000 ans) et de son stockage par les plantes [8, 11], contribuer à l'augmentation des équivalents de dose potentiellement délivrés aux générations futures [12, 13].

Les données acquises sur  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , de période radioactive 6 h, utilisé en médecine nucléaire, ne sont pas utilisables pour  $^{99}\text{Tc}$ . Rappelons que

---

\* Commissariat à l'énergie atomique, Direction des sciences du vivant, Département de pathologie et de toxicologie expérimentales, Section de toxicologie et de cancérologie expérimentale, Laboratoire de radiotoxicologie, BP 12, 91680 Bruyères-le-Châtel, France.

\*\* Laboratoire de chimie inorganique et nucléaire, B-1348 Louvain-La Neuve, Belgique.

la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) fixe pour le technétium une limite annuelle d'incorporation par ingestion à  $10^8$  Bq, en retenant un coefficient d'absorption intestinal ( $f_1$ ) égal à 0,8 et en prenant la thyroïde, le foie et le tractus gastro-intestinal (TGI) comme organes de rétention [9]. De nombreuses études sur la toxicocinétique du Tc chez les vertébrés [1-3, 5-7, 14-15] ont été réalisées. Le but de cette expérimentation, effectuée à l'aide de  $^{95m}\text{Tc}$ , émetteur gamma, de période radioactive 61 jours, a été d'apporter des informations complémentaires sur la fixation du Tc par la peau et de permettre des diagnostics de charge après contamination en effectuant le bilan des excréctions urinaires et fécales.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

L'étude de la toxicocinétique du  $^{95m}\text{Tc}$  après administration par voie intraveineuse et par voie intragastrique a été réalisée sur 2 lots de 12 rats Sprague Dawley mâle (OFA, IFFA-CREDO) pesant 200-220 g. Dès réception, les animaux randomisés ont été placés individuellement dans des cages à métabolisme, la nourriture et la boisson étant distribuées *ad libitum*.

Le  $^{95m}\text{Tc}$  a été obtenu au cyclotron de Louvain-La Neuve par irradiation de molybdène naturel par des protons de 50 MeV. Une solution saline de pertechnétate de Tc ( $\text{NH}_4$   $^{95m}\text{TcO}_4$ , NaCl 0,15M, pH=7) a été administrée aux rats anesthésiés à l'halothane dans la veine saphène de la patte gauche (185 kBq) ou par sonde intragastrique (260 kBq). Quatre rats de chaque lot ont été sacrifiés par saignée à l'aorte dorsale aux 3<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> jours. Les reins, le foie, la thyroïde, le TGI (débarassé de son contenu par lavage avec une solution de NaCl à 9 %), la rate, le cœur, les poumons, les surrénales, la parotide ont été prélevés et pesés. Des échantillons de peau (épiderme, derme, poils) ont été prélevés sur le membre postérieur droit (membre opposé à l'injection pour éviter les risques de contamination) et sur la région lombaire. Enfin, des prélèvements d'os ont été effectués sur les 2 fémurs. L'ensemble de l'activité de la peau (poils compris), des os et du sang a été estimé en considérant que le poids de ces différents tissus représente respectivement 25, 11 et 7,5 % du poids d'un rat. L'activité des échantillons a été déterminée par une sonde à scintillation constituée d'un cristal à iodure de sodium 3" x 3", placée au fond d'un puit. Les résultats sont exprimés en pourcentage de l'activité initiale.

## RÉSULTATS

La valeur du coefficient d'absorption pour le TGI du  $^{95m}\text{Tc}$  sous forme de pertechnétate après administration intragastrique a été calculée

d'après la formule suivante :

$$\frac{(\text{Activité rétention} + \text{activité urinaire} - \text{voie intragastrique} + \text{activité fécale} - \text{voie intraveineuse})}{(\text{activité totale} - \text{voie intragastrique})}$$

La valeur du coefficient d'absorption est égale à 0,89 le 3<sup>e</sup> jour.

La distribution et la rétention du  $^{95m}\text{Tc}$  en fonction du temps sont présentées dans le tableau I et dans la figure 1 pour chacune des voies d'administration. Les activités du sang, de la rate, du cœur, des poumons, des surrénales et de la parotide sont inférieures à 0,01 % dès le 3<sup>e</sup> jour et n'ont pas été reportées dans le tableau. Les organes de rétention sont, selon un ordre décroissant : la peau, les reins, la thyroïde, le foie, le tractus gastro-intestinal et l'os.

TABLEAU I  
Rétention et distribution du  $^{95m}\text{Tc}$  chez le rat  
après une admission intraveineuse ou intragastrique

	3 J	7 J	14 J
<b>Voie intraveineuse</b>			
<b>% injecté (moyenne ± écart-type)</b>			
Reins	1,07 ± 0,39	0,40 ± 0,13	0,20 ± 0,05
Foie	0,28 ± 0,10	0,10 ± 0,01	0,03 ± 0,01
TGI	0,23 ± 0,09	0,07 ± 0,01	0,03 ± 0,01
Thyroïde	0,04 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02
Os*	0,08 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,03 ± 0,01
Peau*	23,99 ± 5,42	20,66 ± 6,49	18,73 ± 4,76
Total	25,74 ± 4,03	21,37 ± 3,76	19,09 ± 3,88
<b>Voie intragastrique</b>			
<b>% injecté (moyenne ± écart-type)</b>			
Reins	0,88 ± 0,17	0,42 ± 0,06	0,18 ± 0,02
Foie	0,28 ± 0,09	0,09 ± 0,02	0,02 ± 0,01
TGI	0,12 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,01 ± 0,01
Thyroïde	0,02 ± 0,01	0,04 ± 0,02	0,03 ± 0,01
Os*	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,01
Peau*	16,67 ± 6,24	15,65 ± 5,76	15,26 ± 5,87
Total	18,05 ± 3,58	16,28 ± 3,44	15,52 ± 3,01

\* Activité estimée à partir d'un échantillon tissulaire de quelques grammes. J = Jour.

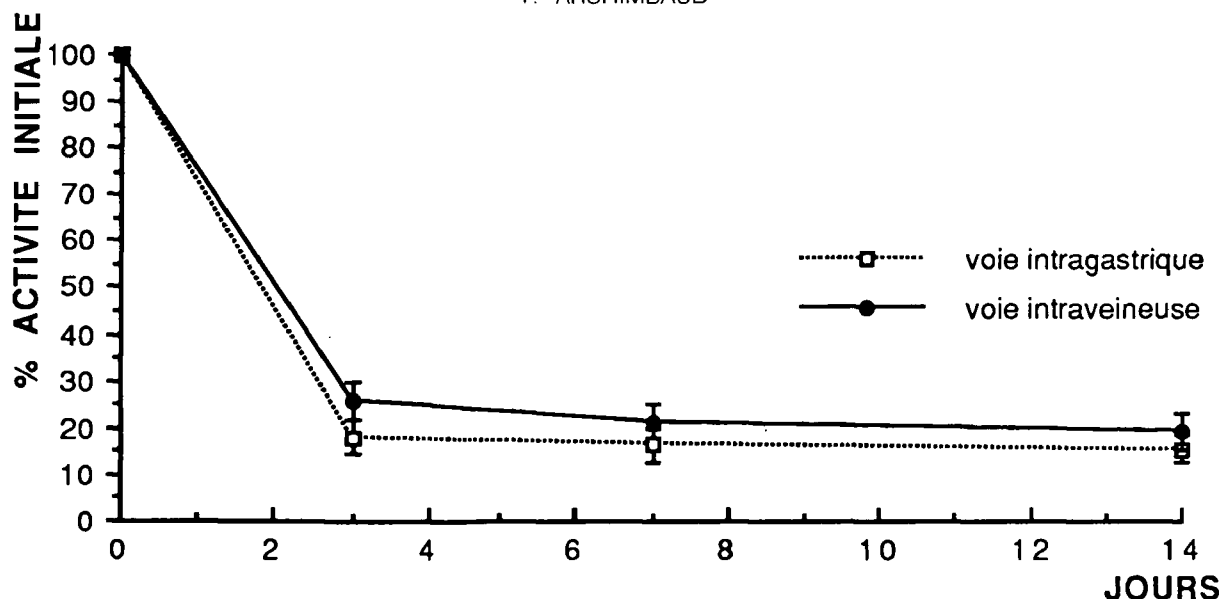


Fig. 1 – Rétention en % du <sup>95m</sup>Tc chez le rat.

Les activités dans l'urine et dans les fèces pour les 2 voies sont inférieures à 1 % de l'activité initiale 3 jours après administration du technétium. Le rapport entre l'excrétion urinaire et fécale est égale à 1,27 après administration intraveineuse, à 0,85 après administration intragastrique (tableau II et fig. 2 et 3).

TABLEAU II  
Excrétions urinaire et fécale de <sup>95m</sup>Tc chez le rat  
suite à une injection intraveineuse ou une instillation intragastrique

Période de recueil (jours)	Urine	Fèces	Rapport urine/fèces
<b>Voie intraveineuse</b>			
<b>% injecté (moyenne ± écart-type)</b>			
0-1	39,2 ± 3,0	26,0 ± 9,9	1,5
1-2	1,9 ± 0,2	5,8 ± 0,4	0,3
2-3	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,6
3-7	2,1 ± 0,3	1,8 ± 0,3	1,2
7-14	1,0 ± 0,2	1,8 ± 0,3	0,8
Total 0-14	44,7 ± 3,1	36,2 ± 5,5	1,2
<b>Voie intragastrique</b>			
<b>% injecté (moyenne ± écart-type)</b>			
0-1	31,3 ± 7,4	23,0 ± 7,5	1,4
1-2	4,9 ± 0,3	17,1 ± 1,3	0,3
2-3	1,6 ± 0,2	4,0 ± 0,3	0,4
3-7	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	1
7-14	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	1
Total 0-14	39,2 ± 7,7	45,4 ± 5,9	0,9

TOXICOCINÉTIQUE DU TECHNÉTIUM  $^{95m}$  CHEZ LE RAT

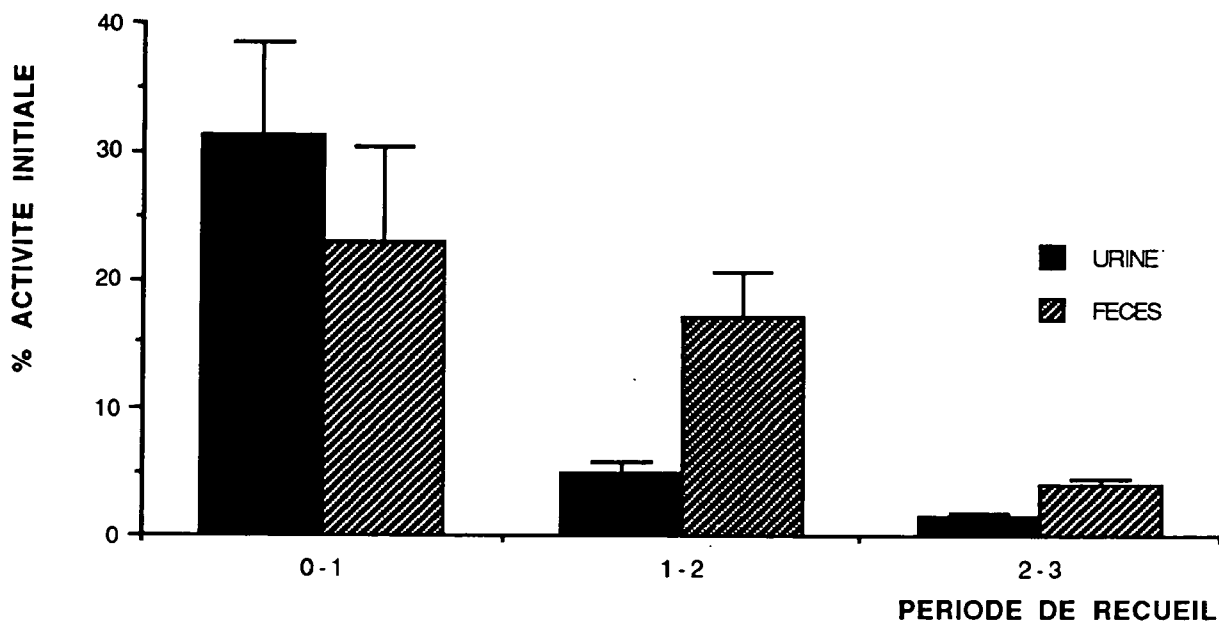


Fig. 2 – Excrétion du  $^{95m}\text{Tc}$  chz le rat après administration intragastrique.

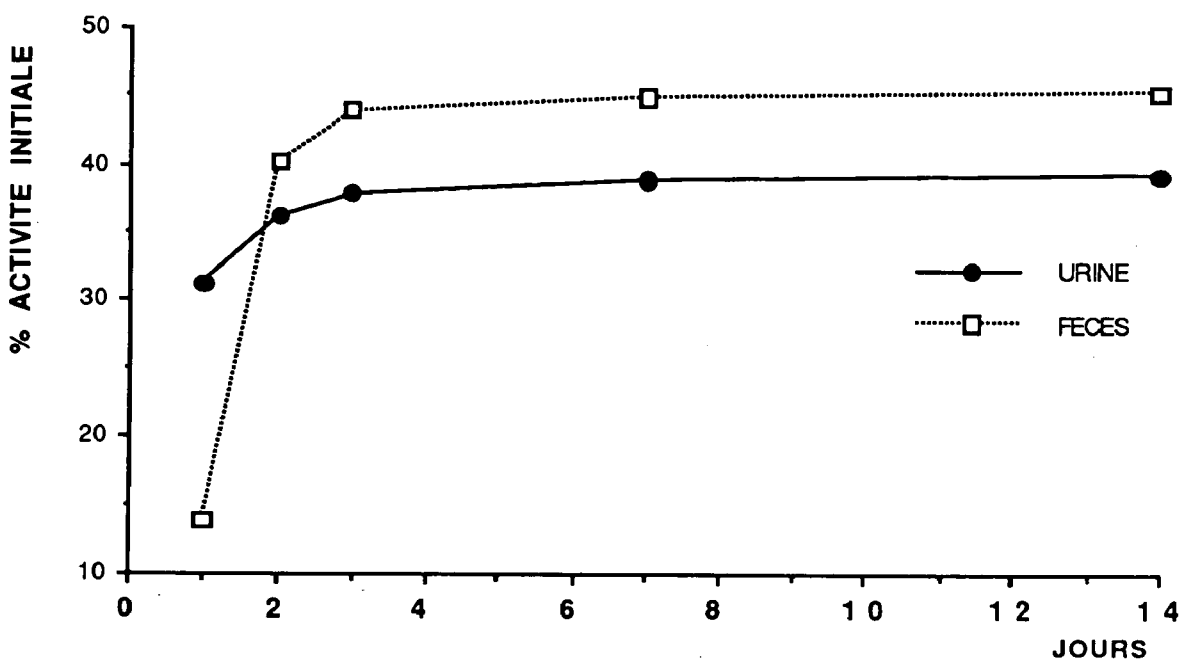


Fig. 3 – Excrétion urinaire et fécale cumulée du  $^{95m}\text{Tc}$  chez le rat après une administration intragastrique.

DISCUSSION

La valeur du coefficient d'absorption valide le choix de 0,8 par la CIPR pour le f1. La distribution du  $^{95m}\text{Tc}$  dans les organes est identique aux 3<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> jours après une administration intraveineuse ou intragastrique. L'organe de rétention prédominant est la peau dont l'activité élevée peut s'expliquer par une contamination externe par léchage puisque Beasley et al. [1] et Fox *et al.* [4] rapportent une forte concentration du Tc dans la salive (30 fois la concentration sanguine). L'activité

de la glande parotide n'est plus détectable au 3<sup>e</sup> jour. Cependant, l'activité de la peau est persistante et forte dans la région lombaire, dans une zone où la contamination externe est improbable. Par ailleurs, Sullivan *et al.* [15] observent une affinité du Tc pour des protéines du tissu cutané.

Les autres organes de rétention sont les reins, voire la thyroïde dans laquelle l'activité est relativement constante du 3<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour. La rétention globale du <sup>95m</sup>Tc, au contraire de l'excrétion, n'apparaît pas liée à la voie d'administration.

Ces résultats concordent avec ceux de Beasley *et al.* [1] qui observent chez l'homme une rétention en Tc égale à 8 % de l'activité initiale 10 jours après administration du produit, ainsi qu'avec les diverses données de la littérature (Tableau III).

TABLEAU III  
Pourcentage d'excrétion cumulée du <sup>95m</sup>Tc : données de la littérature

Auteur	Espèce	Voie intraveineuse		Voie intragastrique	
		Urine (%)	Fèces (%)	Urine (%)	Fèces (%)
Archimbaud	Rat	56	44	46	54
Beasley (1)	Homme	40	60	40	60
Garten (5)	Rat	66	33	49	51
Gerber (6)	Mouton	18	82	2	98
Gerber (6)	Rat	75	25	49	51

## CONCLUSION

Cette étude de toxicocinétique du <sup>95m</sup>Tc sous forme de pertechnétate chez le rat a permis de mettre en évidence une rétention du technétium élevée au niveau de la peau, du rein et de la thyroïde ainsi qu'une excrétion rapide et intense.

L'évaluation de la dose engagée dans la peau doit être prise en compte sur le plan sanitaire. Dans cette perspective, des études complémentaires sont à envisager pour localiser les sites de rétention cellulaire et intracellulaire du technétium dans le tissu cutané. ■

## RÉFÉRENCES

- [1] ABEASLEY T.M., PALMER H.E., NELPS W.E. – Distribution and excretion of technetium in humans. *Health. Phys.*, 1966, *12*, 1425-1435.
- [2] Di GREGORIO D., KITCHING T., VAN VORIS P. – Radionuclide transfer in terrestrial animals. *Health Phys.*, 1978, *34*, 3-11.
- [3] ENNIS M.E., JOHNSON J.E., WARD G.M., BOAMAH K.N. – Technetium metabolism by lactating goats. *Health. Phys.*, 1989, *57*, 321-330.
- [4] FOX P.C., BODNER L., BAUM M.R. – B.J. Uptake and secretion of technetium pertechnetate by the rat parotid gland. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1986, *83*, 579-584.
- [5] GARTEN C.T., MYTTENAERE C., VANDECASTEELE C.M., KIRCHMANN R., VAN BRUWAENE R. – Chemical form of technetium in corn and the gastro-intestinal absorption of plant-incorporated Tc by laboratory rats. *In : Technetium in the environment* (Desmet G., Myttenaere C., Eds). New York : Elsevier, 1986, 319-332.
- [6] GERBER G.B., VAN HEES M., GARTEN C.T., VANDECASTEELE C.M., VANKERKOM J., VAN BRUWAENE R., KIRCHMANN R., COLARD J., COGNEAU M. – Technetium absorption and turnover in monogastric and polygastric animals. *Health. Phys.*, 1989, *57*, 315-319.
- [7] GERBER G.B., HEGELA M., VANKERKOM J., KIRCHMANN R., MAISIN J.R., LAMBIET-COLLIER M. – Toxicity of  $^{99}\text{Tc}$  : can it represent a risk to man ? *Health. Phys.*, 1989, *57*, 345-350.
- [8] LANDA E.R., HART THORVIG L.G., GAST R.G. – Uptake and distribution of technetium in higher plants. *In : Biological implications of metals in the environment*, annual Hanford life sciences symposium, Richland, sept. 29, Oct. 1, 1975 (Drucker H., Wildung R.E., Eds). CONF-750929, Springfield : NTIS, 1977, 390-401.
- [9] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP) – Statement and recommendations of the 1980 Brighton meeting (ICRP Publication 30, part 2). Oxford : Pergamon Press, 1980.
- [10] JONES B.E. – Technetium metabolism in goats and swine. *Health Phys.*, 1989, *57*, 331-336.
- [11] MOUSNY J.M., MYTTENEARE C. – Absorption of technetium by plants in relation to soil type, contamination level and time. *Plant Soil*, 1981, *61*, 403-412.
- [12] NG Y., COLSHER C.S., QUINN D.J., THOMPSON S.E. – Transfer coefficients for the prediction of the dose to man via the forage-cow-milk pathway from radionuclides released to the biosphere. Lawrence Livermore Lab Report UCRL-51939, 1977.
- [13] QUINAULT J., GRAUBY A. – Estimations des risques radiologiques liés à un rejet concerté de technétium dans l'environnement. *In : Technetium in the environment* (Desmet G., Myttenaere C. Eds). New York : Elsevier, 1986, 377-382.
- [14] SULLIVAN M.F., MILLER B.M., GOEVEL J.C. – Gastro-intestinal absorption of metals ( $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{65}\text{Zn}$ ,  $^{95m}\text{Tc}$ ,  $^{109}\text{Cd}$ ,  $^{113}\text{Sn}$ ,  $^{147}\text{Pm}$  and  $^{238}\text{Pu}$ ) by rats and swine. *Env. Research.*, 1984, *35*, 439-453.
- [15] SULLIVAN M.F., GRAHAM T.M., CATALDO D.A., SCHECKHISE R.G. – Absorption and retention of inorganic and originally incorporated technetium-95 by rats and guinea pigs. *In : Pacific Northwest Laboratory Annual Report for 1977. Part 1. Biomedical Sciences. PNL-2500 PT1*, 1978.
- [16] TILL J.E. Source terms for technetium-99 from nuclear fuel cycle facilities. *In Technetium in the environment* (Desmet G., Myttenaere C., Eds). New York : Elsevier, 1986, 1-20.