

Revue des principales caractéristiques du ^{237}Np

A. DARQUE*, O. GIRARD DE VASSON*, G. BATALLER*, R. FOTTORINO*

(Manuscrit reçu le 4 décembre 1996, révisé le 10 février 1997, accepté le 24 juin 1997)

RÉSUMÉ Les connaissances sur le ^{237}Np , dont l'utilisation est croissante dans l'industrie nucléaire, sont très diverses et disparates. Ce radioélément possède une toxicité radiologique et chimique, cependant les thérapies classiques par DTPA ou diurétiques sont inefficaces, voire dangereuses, lors d'une contamination par le neptunium et il n'existe pas encore de traitement efficace. Une revue de la littérature sur les principales caractéristiques du ^{237}Np (physico-chimie, biocinétique, toxicité, traitements actuels) est proposée.

ABSTRACT Principal characteristics of ^{237}Np : a review. Knowledge on ^{237}Np is spread and varied despite manipulation of this radioelement is increasing in nuclear industry. Neptunium have both radiologic and chemical toxicity, and usual treatments are ineffective or even dangerous in the case of contamination. Effective treatment is not yet available. A review related to principal features of ^{237}Np (physico-chemistry, biokinetic, toxicity, treatments) is proposed.

1. Introduction

Le neptunium est un transuranié et le 93^e élément de la classification périodique. Il est manipulé dans de nombreuses applications de l'industrie nucléaire, est présent dans les déchets correspondants, et a une mobilité présumée dans l'environnement.

Parmi les isotopes du neptunium, le ^{237}Np semble susciter le plus d'attention en raison de sa formation dans les réacteurs à partir de ^{238}U (n, 2n) ou de ^{237}U (β^-), son implication dans la production de ^{238}Pu , sa longue période ($2,2 \times 10^6$ ans) et par son utilisation croissante dans l'industrie nucléaire, générant une augmentation du risque de son incorporation. De plus, sa biodisponibilité, son comportement dans l'organisme, et l'inefficacité, voire les effets adverses dans le traitement des contaminations au neptunium (Harrisson, 1991; Morin *et al.*, 1973; Thomson, 1982; Volf *et al.*, 1986) en font un élément particulier au sein

* Commissariat à l'Énergie Atomique, laboratoire d'analyses biologiques et médicales, Centre d'Études Nucléaires de Cadarache, 13108 Saint-Paul-lez-Durance Cedex, France.

des autres transuraniens. Bien que de nombreuses études sur ce radioélément soient en cours, les données disponibles sont très diverses et disparates. L'objectif de cette revue est de présenter les principales caractéristiques du ^{237}Np (physico-chimie, biocinétique, toxicité), les limites des traitements actuels, et le problème de sa détection.

2. Caractéristiques physico-chimiques

2.1. Caractéristiques physiques

Le neptunium sous forme métallique est de couleur argentée. Ses points de fusion et d'ébullition sont respectivement de 637 °C et 4175 °C. Bon conducteur de chaleur et d'électricité, sa masse volumique est de 20,5 g cm⁻³. Ses onze isotopes ont, pour la plupart, des périodes physiques très courtes (Tab. I), sauf le ^{237}Np qui se distingue également des autres transuraniens émetteurs α par sa période beaucoup plus longue.

TABLEAU I

Caractéristiques nucléaires des isotopes du neptunium (Fahey, 1986).
Nuclear characteristics of Neptunium isotopes.

Masse atomique	Période	Mode principal de désintégration
231	48,8 min	CE
232	14,7 min	CE
233	36,2 min	CE
234	4,4 j	CE
235	396,1 j	CE
236	22,5 h	CE/ β^-
237	2,14 x 10 ⁶ a	α
238	2,1 j	β^-
239	2,3 j	β^-
240m	7,2 min	β^-
240	65 min	β^-
241	13,9 min	β^-

L'isotope 237 émet un rayonnement α , principalement de 4,79 Mev (47 %) et 4,77 Mev (25 %) et sa faible activité massique (26 MBq g⁻¹) permet l'observation des symptômes de la toxicité chimique du neptunium (Nenot, 1982).

2.2. Caractéristiques chimiques

Le neptunium est un élément multivalent et peut, tout comme le plutonium, exister sous cinq états d'oxydation (3+ à 7+) pouvant être mis en évidence en solution aqueuse (Fahey, 1986).

La valence 3+ a de fortes propriétés cationiques et se complexe fortement avec le DTPA et l'EDTA, mais le Np^{3+} semble peu intervenir dans les systèmes biologiques (NCRP, 1988).

Les valences 4+ et 5+ sont celles intéressant les systèmes biologiques toutefois la large variation des conditions d'oxydo-réduction présentes dans un organisme mammifère peut faire varier le degré d'oxydation initial du neptunium et modifier son comportement dans l'organisme. Les divers niveaux d'absorption peuvent donc entraîner, pour chaque valence correspondante, des modèles de distribution et de rétention de l'élément différents d'une source à l'autre. Ainsi, dans le poumon où les conditions d'oxydation paraissent les plus favorables, le neptunium se retrouverait à l'état 5+, alors qu'il serait à l'état 4+ dans l'intestin où les conditions de réduction sont les plus grandes (NCRP, 1988). Cependant les réactions d'oxydation de 4+ à 5+ et de réduction de 5+ à 4+, relativement lentes en milieu inorganique, sont encore mal connues en milieu biologique.

Bien qu'il soit difficile de prédire les états d'oxydation dans un système biologique pour l'uranium et les transuraniens, la forme la plus stable du neptunium en milieu biologique semble être l'état de valence 5+ (Taylor, 1989). Ceci distingue cet élément des plutonium et transplutoniens qui ont plutôt des valences de 3+ ou 4+. Cette particularité suggère alors pour le neptunium, un comportement biocinétique différent de celui des plutonium et transplutoniens, le rapprochant plutôt de celui des alcalino-terreux (Nenot, 1982).

3. Biocinétique

Les études biocinétiques ont eu lieu sur des animaux de laboratoire et parfois chez l'humain (NCRP, 1988; Popplewell, 1991).

3.1. Absorption

Des diverses voies possibles d'absorption, l'inhalation est de loin la plus fréquente dans le cadre d'une contamination accidentelle d'origine professionnelle. Cependant, en cas de fuite dans les déchets nucléaires, une contamination de la population par l'environnement pourrait également avoir lieu par voie respiratoire et/ou orale (eaux de boisson).

3.1.1. Inhalation

La quantité de matière inhalée déposable dans chaque région de l'appareil respiratoire est fonction de la taille aérodynamique de l'aérosol, de la charge électrique, de la nature hydrophile des particules, de la durée d'exposition, ainsi que du mode de respiration du sujet. Les données animales sur l'inhalation du neptunium proviennent d'études menées sur les rats (ICRP, 1995).

Lors des études biocinétiques, l'activité massique très faible du neptunium limite sa détection, et requiert l'inhalation de doses toxiques pour les animaux de laboratoire. Les données métaboliques sont ainsi peu nombreuses, néanmoins elles ont permis à la C.I.P.R. de définir un modèle de rétention et d'élimination pulmonaires du neptunium. D'après ce modèle, en cas d'inhalation chez les personnes professionnellement exposées au neptunium (AMAD de $5 \mu\text{m}$ (ICRP, 1994a)) il y aurait rejet immédiat de 18 % et déposition dans l'appareil respiratoire de 82 % du neptunium inhalé (environ 34 % dans le passage nasal antérieur; 40 % dans le passage nasal postérieur, la bouche, le pharynx et le larynx; 2 % dans la région bronchique; 1 % dans la région bronchiolaire; 5 % dans la région alvéolaire) (ICRP, 1994b). Pour les personnes du public (AMAD de $1 \mu\text{m}$ (ICRP, 1994a)) le rejet immédiat et le dépôt de la quantité inhalée seraient respectivement de 51,5 % et 48,5 % (environ 15 % dans le passage nasal antérieur; 19 % dans le passage nasal postérieur, la bouche, le pharynx et le larynx; 1 % dans la région bronchique; 2 % dans la région bronchiolaire; 11,5 % dans la région alvéolaire) (ICRP, 1995).

Le neptunium dans le passage nasal antérieur est éliminé dans l'environnement par expiration. Une très petite partie de l'activité restante est séquestrée dans le tissu pulmonaire et la presque totalité s'élimine par transport particulaire vers les nodules lymphatiques et l'appareil gastro-intestinal (où la matière sera absorbée selon les modalités propres à ce milieu), ainsi que par absorption dans les fluides corporels. Dans le poumon, les aérosols de neptunium peuvent être hydrolysés, mais à un degré moindre par rapport aux autres actinides (ICRP, 1986) et l'élément s'agrège graduellement et principalement dans les macrophages du septum alvéolaire et les cellules desquamées alvéolaires et bronchiques, puis s'accumule dans les organes lymphatiques pulmonaires (ICRP, 1986; Thomson, 1982); le maintien dans les poumons et ganglions lymphatiques est relativement bref (NCRP, 1988).

Le passage de l'élément dans la circulation systémique est fortement influencé par la forme physico-chimique. Ainsi, la demi-vie de rétention pulmonaire du neptunium sous forme oxalate (4+) est supérieure à celle du nitrate (5+ et 6+) car celui-ci est plus facilement transportable vers le sang. Pour la forme nitrate et chez le rat, 23 % de la quantité déposée serait retenue dans le poumon après 4 jours, 13 % après 28 jours, et 2,5 % après 90 jours (Sullivan *et al.*, 1986). De même, chez les animaux exposés à la forme aérosol, l'élimination pulmonaire était supérieure par rapport à l'intubation intratrachéale

de sels de neptunium; toutefois, l'intubation utilise une concentration plus importante de radionucléide entraînant des dommages pulmonaires radio-induits, et affaiblissant les mécanismes de clairance (ICRP, 1986; Moskalev, 1979). L'ensemble de ces données assigne les formes oxalate et nitrate du neptunium à la classe M dans la classification d'absorption de la C.I.P.R. (ICRP, 1995).

3.1.2. Absorption gastro-intestinale

Les fractions de neptunium absorbées varient selon la nature chimique du sel (nitrate ou citrate), le mode d'ingestion unique ou chronique (Fritsch *et al.*, 1987; ICRP, 1980) et l'âge à l'ingestion.

Chez les rats, l'absorption gastro-intestinale est relativement élevée, et supérieure à celle du plutonium dans tous les cas, quels que soient l'état de valence et les modalités d'administration (Balou *et al.*, 1962; ICRP, 1980; Mahlum *et al.*, 1963). Pour les animaux adultes, l'absorption augmente après les périodes de jeûne (Sullivan *et al.*, 1984), avec la quantité ingérée (Métivier *et al.*, 1983), et/ou l'administration simultanée d'agents oxydants minimisant la réduction intestinale du neptunium à l'état 4+ (forme moins absorbable que 5+) (NCRP, 1988). Pour les nouveau-nés, l'absorption est supérieure aux adultes et inversement proportionnelle à la masse de neptunium ingérée (Harrison *et al.*, 1984; ICRP, 1986; Sullivan *et al.*, 1983).

Chez l'homme, une valeur de la fraction de radioélément absorbée par le tractus intestinal vers le sang (f_1) a été expérimentalement déterminée à environ 0,0002 après ingestion de ²³⁹Np sous forme citrate (Poppellwell *et al.*, 1993).

Dans ses nouvelles recommandations, la C.I.P.R. a adopté pour l'ensemble des formes chimiques du neptunium, une valeur de f_1 égale à 0,0005 chez l'adulte et l'enfant et à 0,005 chez l'enfant de moins d'un an (ICRP, 1993).

3.1.3. Absorption percutanée

Les données sont peu nombreuses mais le taux de pénétration de solutions de nitrate de neptunium à travers la peau de cochons indique une absorption variant de 0,01 à 0,02 % en 6 heures (Khodyreva *et al.*, 1977; Osanov, 1983). Appliqué en préparation nitrique sèche, l'élément est 2 à 7 fois plus absorbé qu'en solution nitrate (ICRP, 1986; Khodireva *et al.*, 1977), cette différence pouvant être due à l'interaction des sels secs avec la biostructure de la peau (Khodireva *et al.*, 1977).

Après absorption percutanée le neptunium est distribué de la même manière que les actinides solubles.

3.2. Distribution

Les états de valence les plus stables du neptunium dans les fluides biologiques sont 4+, 6+ et plus particulièrement 5+ (ICRP, 1986; Taylor, 1989). Dans l'organisme, l'élément peut se comporter comme les plutonium et trans-plutoniens de valence 3+ ou, plus souvent, comme l'ion UO_2^{2+} (Nenot, 1982).

Les données animales indiquent que le neptunium se répartit d'une manière différente des autres actinides, principalement dans le squelette et le foie et peu dans les autres organes. De plus, la distribution varie selon la forme physico-chimique administrée, l'oxalate (4+) se concentrant surtout dans le foie, et le nitrate (5+ et 6+) surtout dans le squelette (Levdik *et al.*, 1972). Les cinétiques de rétention varient selon l'organe considéré et le mode d'administration (Thomson, 1982).

3.2.1. Compartiment sanguin

Le neptunium présent dans la circulation sanguine peut exister sous forme de cation neptunyl, libre, ou fixé à une transferrine protéique de poids moléculaire élevé impliquée dans le transport des métaux (morin *et al.*, 1973; Taylor, 1989). La demi vie d'élimination à partir du compartiment sanguin est estimée à 0,25 jour quel que soit l'âge du sujet et s'expliquerait par la stabilité du complexe transferrine-neptunium. La forme oxalate est plus lentement épurée que la forme nitrate (Levdik *et al.*, 1972) et le neptunium, comme le plutonium, se dépose peu dans les canaux vasculaires (Nenot, 1982).

3.2.2. Squelette

Les études chez le rat et le modèle de la C.I.P.R. indiquent que le squelette recevrait environ 45 % du neptunium total chez l'adulte (ICRP, 1993; Taylor, 1989), 70 % et 60 % respectivement chez l'enfant d'un an et l'enfant de 5 à 15 ans (ICRP, 1993). L'élément se dépose plutôt sur les surfaces osseuses périostique et ostéogénique (Sontag, 1993; Taylor, 1989) et des agrégats peuvent apparaître dans la moelle osseuse par résorption (Nenot, 1982) ou dans le volume osseux par incorporation lors de la formation de l'os (ICRP, 1993). La répartition précoce dans la partie ostéogénique ressemble plus à celle du calcium qu'à celle du plutonium (ICRP, 1980) mais, à la différence des alcalino-terreux, il n'y a pas de diffusion canaliculaire et, au niveau de l'endoste, la fixation du neptunium est inférieure à celle du plutonium (Nenot, 1982).

Le dépôt en surface est similaire à celui du protactinium et, chez l'adulte la répartition entre les surfaces trabéculaires et corticales du neptunium déposé (respectivement 55 % et 45 %) a une valeur intermédiaire entre celle du plutonium (60 % et 40 %) et celle de l'américium (50 % et 50 %) (ICRP, 1993; NCRP, 1988).

L'élimination à partir du squelette se fait vers le sang et la demi vie de rétention dans le squelette est estimée chez l'enfant, l'enfant de moins de 10 ans et l'adulte, à respectivement environ 5 ans, 11 ans et 30 ans (ICRP, 1993).

3.2.3. Foie

La partie déposée représente 6 à 10 % de la charge corporelle (ICRP, 1993; Taylor, 1989) et augmente après administration intraveineuse de grandes quantités de neptunium, alors qu'elle paraît inférieure après administration de faibles quantités ou par administration orale, intrapéritonéale, intramusculaire, ou respiratoire (NCRP, 1988). Dans le foie, le neptunium se fixerait à une ferritine protéique de stockage [tay], les formes oxalate ou citrate de neptunium semblant entraîner une accumulation hépatique supérieure à celle entraînée par la forme nitrate (Thomson, 1982).

Une partie du neptunium déposé dans les hépatocytes est éliminée par les sécrétions biliaires (7 %) vers le contenu gastro-intestinal et le reste repasse dans la circulation sanguine selon un modèle à deux compartiments correspondant à une demi-vie d'élimination hépatique d'environ 2 ans, soit 2 fois plus grande que celle de l'américium (ICRP, 1993).

3.2.4. Reins et Surrénales

De nombreuses études ont déterminé un dépôt rénal compris entre 1 à 4 % (Thomson, 1982), et d'après le modèle de la C.I.P.R. le tissu rénal retiendrait 0,5 % du neptunium total avec une demi-vie d'élimination vers le sang de 500 jours (ICRP, 1993). Le reste du neptunium passant dans le rein est évacué par l'urine vers la vessie.

Dans les surrénales, de nombreuses études ont déterminé une concentration égale à la moitié de celle du squelette (Ballou, 1964; Nenot, 1982; Sutton *et al.*, 1979; Thomson, 1982); le neptunium s'y fixe à la manière d'un métal lourd, rapidement et de façon hétérogène dans les zones glomérulée et réticulée, et l'épuration surrénalienne est pratiquement nulle (Mahlum *et al.*, 1966).

3.2.5. Rate et Gonades

Dans les gonades, le comportement du neptunium serait identique à celui de l'américium et du plutonium. Les fractions déposées seraient respectivement de 0,035 % et 0,011 % pour les testicules et les ovaires (ICRP, 1980). Plus récemment la C.I.P.R. a défini une valeur similaire de 0,001 % g⁻¹ de tissu gonadique chez l'adulte et de 0,002 % g⁻¹ chez les autres sujets (ICRP, 1993). La demi-vie d'élimination est estimée égale à 10 ans, ce qui reviendrait à une rétention permanente en considérant le recaptage à partir du sang de l'activité perdue par les autres tissus.

3.2.6. *Autres tissus*

Le dépôt splénique a été retrouvé inférieur à 1 % par de nombreux auteurs, quel que soit le mode d'absorption (Thomson, 1982), et le muscle aurait une faible concentration, de l'ordre de 1 % ou moins (Thomson, 1982).

Les demi-vies d'élimination du neptunium à partir des tissus mous sont globalement supérieures à celles de l'américium et inférieures à celles du plutonium (ICRP, 1993; NCRP, 1988).

3.3. *Élimination*

Une étude menée chez l'homme a déterminé une excrétion urinaire cumulée sur une semaine de 20 % à 40 % après injection (Poplewell *et al.*, 1991). Chez l'adulte, 32 % de l'activité circulante passerait directement dans le contenu vésical et 1,5 % après dépôt préalable dans les tubules rénaux (ICRP, 1993). Cette élimination urinaire élevée, due à une fraction importante de neptunium plasmatique libre, apparente plus ce radioélément avec les alcalino-terreux qu'avec les transuraniens (Morin *et al.*, 1973; Nenot, 1982).

L'élimination fécale du neptunium ne représenterait que 1,4 % de l'activité circulante et est composée, en parts égales, de la fraction apportée par la sécrétion biliaire et de celle directement transférée au contenu gastro-intestinal à partir du sang (ICRP, 1993).

L'élimination urinaire est donc la voie d'élimination prépondérante (ICRP, 1986; ICRP, 1993; NCRP, 1988), à la différence des autres transuraniens qui sont plutôt éliminés par voie fécale (Paquet *et al.*, 1994).

4. *Toxicité*

Les effets génétiques n'ont pas été étudiés. La toxicité prédominante du ^{237}Np est due aux radiations, bien que la faible activité spécifique (26 MBq g⁻¹) permette l'observation des effets dus à la toxicité chimique, parallèlement aux effets radiologiques. De ce fait, une grande incidence de cirrhoses hépatiques, néphroscléroses et complications septicémiques résulterait en partie des effets chimiques du ^{237}Np (Thomson, 1982).

Cette supplémentation des effets radiologiques par les effets chimiques conférerait au neptunium un pouvoir carcinogène plus élevé que les autres actinides.

4.1. *Toxicité chimique*

Même si les effets chimiques ne se manifestent qu'à des niveaux d'absorption élevés (plus de 1 mg kg⁻¹) et donc peu compatibles avec une contamination

accidentelle, ils ne doivent pas être négligés de par l'incertitude de leur contribution aux effets précoces et tardifs observés (Thomson, 1982). La toxicité chimique peut s'observer en dehors des effets radio induits (Nenot, 1982) pour des absorptions de grandes quantités et, à doses équivalentes, les symptômes sont plus précoces et plus sévères chez les animaux (rat et mouton) femelles que chez les mâles (Malhum *et al.*, 1963; Nenot, 1982). De même, la forme oxalate semble être plus toxique que la forme nitrate (Levdik *et al.*, 1972).

Le neptunium a une toxicité élevée, typique de celle des métaux lourds (Casey *et al.*, 1963; Nenot, 1982) principalement dans le foie et le rein, pouvant faire chuter les taux d'acides nucléiques dans ces organes (Kreslov, 1968).

Chez l'animal après administration de doses de 1 à 3 mg kg⁻¹ on observe des pathologies microscopiques et des perturbations de métabolisme dans le foie et le rein (Casey *et al.*, 1963; Nenot, 1982).

De 3 à 6 mg kg⁻¹ il n'a pas été observé d'effet létal précoce (Levdik *et al.*, 1972; Nenot, 1982) mais les animaux présentaient de l'inappétence suivie d'une asthénie rapide, et une grande perte de poids accompagnée de fièvre (Nenot, 1982). L'administration intratrachéale de telles doses de ^{237}Np a entraîné également des hémorragies étendues, oedèmes, réactions macrophagiques marquées, destructions des septums alvéolaires et du revêtement épithélial bronchique, analogues à celles décrites pour l'uranium (Levdik *et al.*, 1972).

La dose létale varie globalement entre 6 et 24 mg kg⁻¹ d'animal (Casey *et al.*, 1963; Mahlum *et al.*, 1966; Paquet *et al.*, 1994), selon l'espèce et le sexe considéré. A ces doses, les animaux subissent des histopathologies hépatiques et rénales (Mahlum *et al.*, 1963) et on relève également des hémorragies cérébrales (Nenot, 1982).

Dans le foie on observe une dégénérescence graisseuse rapide, une tumescence chargée et une nécrose lobulaire d'hépatite aiguë toxique (Mahlum *et al.*, 1963; Nenot, 1982).

Dans le rein, ont été observés une dégénérescence graisseuse à la jonction des zones médullaire et corticale, se traduisant par une perte de cellularité (Nenot, 1982), ainsi que des dommages tubulaires comparables à ceux traduisant une intoxication à l'uranium (Mahlum *et al.*, 1963).

Au niveau osseux, il y a mort des ostéoblastes sous la plaque cartilagineuse épiphysale (Levdik *et al.*, 1971).

Au niveau des surrénales, le ^{237}Np entraîne des perturbations circulatoires et des changements dystrophiques avec régénération ultérieure atypique (Levdik *et al.*, 1971).

4.2. Radiotoxicité

Les effets radiologiques aigus s'observeraient lors d'une contamination par de grandes quantités de neptunium et seraient comparables à ceux de grandes doses de rayons X ou γ (Taylor, 1989).

D'après les données animales, les effets à long terme sont principalement des tumeurs malignes et aucun cas de cancer induit par le neptunium chez l'homme n'est recensé dans la littérature. Après inhalation, les tumeurs concernent les poumons, le squelette ou le foie alors qu'après pénétration intravasculaire (plaie contaminée par exemple) on retrouverait plutôt des ostéosarcomes, et à un moindre degré des tumeurs hépatiques. Une réduction de la durée de vie a également été observée (Levdik *et al.*, 1972).

Les effets osseux s'expliqueraient par le tropisme osseux et l'émission α du ^{237}Np (Nenot, 1982). Chez les rats, l'incidence d'ostéosarcomes radio induits paraît plus grande chez les femelles que chez les mâles (Levdik *et al.*, 1971a; Levdik *et al.*, 1971b; Levdik *et al.*, 1972) et croît avec la dose. Le risque d'induction tumorale par unité de dose a à l'os serait de $12 \pm 5\%$, soit environ 3 fois celle du plutonium et 6 fois celle de l'américium pour des doses de 3 à 7 Gy (Taylor, 1989).

En combinant les données animales et le rapport du BEIR IV (NCRP, 1988), Taylor suggère que chez l'homme le risque d'induction de cancer osseux par unité de dose a à l'os serait 2 fois supérieur à celui du plutonium et 3 à 4 fois supérieur à celui de l'américium (Taylor, 1989).

La carcinogénicité du ^{237}Np , supérieure à celles de l' ^{241}Am et du ^{238}Pu , est attribuée à la contribution de la toxicité chimique (Levdik *et al.*, 1971a; Levdik *et al.*, 1971b; NCRP, 1988) et/ou à une différence de distribution spatiale et temporelle de la dose au niveau des cellules des surfaces osseuses (Taylor, 1989).

Les effets pulmonaires après inhalation chez le rat sont des tumeurs malignes ou des fibroses pulmonaires graves. La carcinogénicité semble identique à celle de l' ^{241}Am ou du ^{238}Pu (Levdik *et al.*, 1971a; Levdik *et al.*, 1971b; NCRP, 1988).

Les effets hématologiques tels que leucémies, lymphopénies, et neutropénies radioinduites furent paradoxalement moins marqués qu'avec les autres transuraniens. Cette différence fut attribuée à une stimulation compensatrice des centres hématopoïétiques, résultant de la toxicité chimique de l'élément (Moskalev *et al.*, 1972).

5. Traitement

Le traitement consiste à minimiser autant que possible la diffusion corporelle du radioélément depuis sa porte d'entrée, puis à favoriser son excrétion par les voies naturelles.

L'administration d'adsorbants et d'antiacides lors d'ingestion accidentelle de ^{237}Np ne présenterait que peu ou pas d'efficacité (CEC, 1995); pour l'inhalation accidentelle, le lavage pulmonaire est suggéré pour les formes insolubles (oxydes) et lorsque la dose incorporée est supérieure à 100 LAI (CEC, 1995) en tenant compte du rapport bénéfice/risques de l'opération pour le patient (élimination de 50 à 60 % du dépôt pulmonaire mais risques de fibrose, cancer, ou risques liés à l'anesthésie générale).

En vue d'augmenter l'excrétion du neptunium, l'utilisation de DTPA a d'abord été envisagée. En effet, cette molécule forme des complexes stables avec de nombreux transuraniens et favorise donc leur décorporation. Cependant, le complexe Np-DTPA présente une instabilité plasmatique (rupture du complexe lors de son transfert plasmatique) (Morin *et al.*, 1973), qui favoriserait la charge osseuse et la diffusion corporelle (Nenot, 1982) plutôt que l'élimination du radionucléide. Le DTPA n'est donc pas recommandé pour le traitement des contaminations au ^{237}Np .

Les agents chélateurs classiques de décontamination interne sont pratiquement inefficaces envers le neptunium (Morin *et al.*, 1973; Paquet *et al.*, 1994; Thomson, 1982; Volf *et al.*, 1986) et l'utilisation synergique de ces molécules semble souhaitable afin d'éviter un possible effet adverse (Gachalyi *et al.*, 1987; Gachalyi *et al.*, 1989; Gerasimo *et al.*, 1986; Volf *et al.*, 1986).

Dans l'organisme, le ^{237}Np suivrait le métabolisme du fer (Wirth *et al.*, 1985) et serait chélatable à la valence 4+. D'autres agents complexants spécifiques du fer, tels que le LICAM ou le DFOA (desferrioxamine) ont donc été expérimentés sans excellents résultats (CEC, 1995; Paquet *et al.*, 1994; Volf *et al.*, 1986).

Le 3,4,3 LIPOHO dont l'étude a eu lieu avec le plutonium et l'américium (Durbin, 1992; Poncy *et al.*, 1993; Strading *et al.*, 1992) devrait présenter une action sur le ^{237}Np (Durbin *et al.*; Paquet *et al.*, 1994).

L'utilisation de diurétiques tels que l'acétazolamide ou le chlorothiazide rendraient le neptunium chélatable par le DTPA selon certains auteurs (Dilley, 1970) alors que d'autres études, au contraire, concluent que l'acétazolamide ou le furosémide favoriseraient la charge osseuse (Paquet *et al.*, 1994).

L'inefficacité voire les méfaits d'une thérapeutique classique par DTPA ou par diurétiques fait qu'à l'heure actuelle il n'existe pas encore de traitement réellement efficace contre l'intoxication au ^{237}Np malgré les études en cours.

6. Détection

En l'absence de produit efficace et au vu des incertitudes, voire des effets contraires à ceux recherchés par les traitements disponibles, la prévention et la surveillance de la contamination s'avèrent actuellement être les seuls moyens de protection adéquats. Les caractéristiques biocinétiques après ingestion et inhalation indiquent que l'inhalation demeure le mode de contamination le plus préoccupant.

Lors d'inhalation, la détection par mesure directe (anthropogammamétrie) du ^{237}Np dans les poumons pourrait être envisagée par la mesure du rayonnement γ associé (86 keV; 12 %) et fournirait une bonne indication de l'activité inhalée.

Une autre information peut être obtenue, de manière plus indirecte, par mesure de l'activité d'un frottis nasal prélevé immédiatement après inhalation, car le mucus piège environ 30 % de la quantité ayant franchi les fosses nasales. Cette mesure ne procurerait cependant pas d'information sur l'activité inhalée.

Une détermination quantitative indirecte de la charge corporelle pourrait surtout avoir lieu par analyse des urines puisque la voie d'élimination prépondérante du ^{237}Np est de nature urinaire. Cette caractéristique apporte un gain non négligeable dans la surveillance médicale au sens où elle est mieux acceptée et supportée par le personnel, à la différence d'une surveillance basée sur l'analyse des selles. Parmi les techniques de détermination du taux de neptunium dans les urines, la spectrométrie α semble être actuellement celle possédant le meilleur compromis entre la qualité de la mesure, ses conditions de réalisation, et son coût en vue d'une utilisation en routine, notamment en comparaison avec l'ICP-MS (Lee *et al.*, 1995).

7. Conclusion

Comme le soulignent Paquet *et al.* (1994), les recherches sur le neptunium doivent être poursuivies dans le but d'une meilleure connaissance de sa biocinétique chez l'homme, de la détermination d'un traitement efficace pour sa décorporation, mais aussi de son comportement dans l'environnement. Il faut rappeler que lors d'une contamination, le traitement portera rarement sur le seul neptunium, car en pratique on sera le plus souvent confronté à un mélange neptunium-plutonium. La conduite à tenir serait alors basée sur l'appréciation du mélange en termes d'activité massique. L'activité massique du ^{238}Pu étant environ 23000 fois supérieure à celle du ^{237}Np , le risque prédominant lors d'inhalation de ce mélange serait dû au ^{238}Pu , et un traitement de décorporation devrait être entrepris même en l'absence de certitude de la complexation entre agent chélateur et ^{237}Np . De plus, dans le cas d'absorption d'un mélange où la masse de ^{238}Pu serait largement supérieure à celle ^{237}Np , il conviendrait de vérifier que la biocinétique du neptunium ne suit pas celle du plutonium, dans l'hypothèse d'une granulométrie identique.

RÉFÉRENCES

- Ballou J.E. (1964) Distribution and retention of plutonium-239 and neptunium-237 in the rat adrenal, *Radiat. Res.*, **22**, 81-94.
- Ballou J.E., Bair W.J., Case A.C., Thompson R.C. (1962) Studies with neptunium in the rat, *Health Phys.*, **8**, 685-688.
- Casey H.W., Mc Clellan R.O., Clarke W.J., Bustad L.K. (1963) Acute toxicity of neptunium-237 and its relationship to liver function in sheep, *Health Phys.*, **9**, 827-883.
- Commission of the European Communities (CEC), US Department of Energy (1995) Guidebook for the treatment of accidental internal radionuclide contamination of workers, *Radiat. Protec. Dosim.*, 18-79.
- Dilley J.V. (1970) Therapeutic removal of inhaled plutonium, Rapport BNWL-1306, Part 1, Pacific Northwest Laboratory Annual, Report for 1969 to USAEC.
- Durbin P. W. (1992) The efficacies of 3,4,3-LIHOPO and DTPA for enhancing the excretion of plutonium and americium from the rat : comparison with other siderophore analogues, *Int. J. Radiat. Biol.*, **62**, 487-497.
- Durbin P.W., Kullgren B., Xu J. and Raymond K.N., Efficient in vivo chelation of Pu (IV), Am (III), and Np (V) in mice by TREN- (3,2-HOPO), *Radiat. Prot. Dosim.*, à paraître.
- Fahey J.A. (1986) Neptunium, The chemistry of the actinide elements 2d Ed., vol 1, Kats Seaborg Morss Ed., Chapman and Hall, 443-498.
- Fritsch P., Beauvallet M., Jouniaux B., Moutairous K., Métivier H., Masse R. (1987) Effects of the chemical forms and valency states of neptunium on its jejunal transfert in the rat, *Int. J. Radiat. Biol.*, **52**, 505-515.
- Gachalyi A., Namenyi J., Szegedi I., Varga L.P. (1987) Influence of mixed ligand complexes on retention and distribution of radioniobium in mice, *Radiat. Res.*, **112**, 312-317.
- Gachalyi A., Namenyi J., Szegedi I., Varga L.P. (1989) Effect of mixed therapy on the retention of ⁹⁵Nb and ¹⁴⁴Ce in mice, *Radiat. Res.*, **120**, 177-181.
- Gerasimo P., Duserre C., Métivier H. (1986) Biological behaviour of Pu administered to animals as Pu-standard LICAM (C) complex : therapeutical attempts to decrease Pu kidney burden, *Human Toxicol.*, **5**, 309-318.
- Harrison J.D. (1991) The gastrointestinal absorption of the actinide elements, *Sci. Total Environ.*, **100**, 43-60.
- Harrison J.D., Popplewell D.S., David A.J. (1984) The effect of concentration and chemical form on the gastrointestinal absorption of neptunium, *Int. J. Radiat. Biol.*, **46**, 269-277.
- ICRP (1980) Limits for intakes of radionuclides by workers, Pergamon Press, *Ann. ICRP*, **4**, n°3/4, Publ. 30 part.2, 69-70.
- ICRP (1986) The metabolism of plutonium and related elements, Pergamon Press, *Ann. ICRP*, **16**, n°2/3, Publ. 48, 19-52.
- ICRP (1993) Age-dependant doses to members of the public from intake of radionuclides : part 2 Ingestion dose coefficients, Pergamon Press, *Ann. ICRP*, **23**, n°3/4, Publ. 67, 121-166.
- ICRP (1994) Human respiratory tract model for radiological protection, Pergamon Press, *Ann. ICRP*, **24**, n°1-3, Publ. 66, 106-114.
- ICRP (1994) Dose coefficients for intakes of radionuclides by workers, Pergamon Press, *Ann. ICRP*, **24**, n°4, Publ. 68, 1-19, 69-83.
- ICRP (1995) Age-dependant doses to members of the public from intake of radionuclides : part 4 Inhalation dose coefficients, Pergamon Press, *Ann. ICRP*, **25**, n°3-4, Publ. 71, 320-327.
- Khodyreva M.A., Sitko R.Y., Simakov A.V., Andreeva N.A. (1977) Distribution of alpha-radiators in the skin and body in various types of contamination, *Gigiena i sanitari*, n°8, 57-61.
- Kreslov V.V. (1968) Influence of ²³⁷Np on the activity of certain enzymes of phosphorus metabolism, *Radiobiologiya*, **8**, 30-33. [Tranlated in U.S. Atomic Energy Commission Document AEC-tr-6950, 47-53].
- Lee S.C., Robin Hutchinson J.M., Inn K.G., Thein M. (1995) An intercomparison study of ²³⁷Np determination in artificial urine samples, *Health Phys.*, **68**, n°3, 351-358.

- Levdik T.I., Lemberg V.K. (1971) Remote aftereffects of damage by ^{237}Np , Remote Aftereffects of Radiation Damage (Moskalev Ed), Atomzidat, Moscow, 449-456. [Translated in U.S. Atomic Energy Commission Document AEC-tr-7387, 495-502].
- Levdik T.I., Lemberg V.K., Buldakov L.A. *et al.* (1971) Biological effectiveness of ^{237}Np , *Radio-biologiya*, **11**, 747-753. [Translated in U.S. Atomic Energy Commission Document AEC-tr-7306, 160-168].
- Levdik T.I., Lemberg V.K., Buldakov L.A. *et al.* (1972) Biological effectiveness of ^{237}Np , *Health Phys.*, **22**, 643-647.
- Levdik T.I., Lemberg V.K., Erokhin R.A., Buldakov L.A. (1971) Some characteristics of the biological effect and behaviour of ^{237}Np in the animal body after administering different isotope salts, Remote Aftereffects of Radiation Damage (Moskalev Ed.), Atomzidat, Moscow, 439-449. [Translated in U.S. Atomic Energy Commission Document AEC-tr-7387, pp.483-494].
- Levdik T.I., Lemberg V.K., Lyubchanskii E.R. (1972) Dynamics of morphological changes and micro-distribution of neptunium-237 in the rat lung following intratracheal administration of the isotope, Biological Effects of Radiation from External and Internal Sources (Moskalev and Kalistratova, Eds), *Meditsina*, Moscow, 229-239. [Translated in U.S. Atomic Energy Commission Document AEC-tr-7457, pp.342-351].
- Mahlum D.D., Ballou J.E., case A.C., Keder W.E., Clarke W.J. (1963) Metabolism and toxicity of ^{237}Np in the rat, HW-76000, 22.
- Mahlum D.D., Clarke W.J. (1966) ^{237}Np toxicity in the rat. I. Histopathologic and chemical observations in liver and kidney, *Health Phys.*, **12**, 7-13.
- Métivier H., Duserre C., Gerasimo P., Fritsch P., Masse R. (1988) Essais de décontamination après inhalation par des babouins du complexe plutonium-tributylphosphate. Comparaison DTPA-LICAM (C), Radiation protection practice. 7th international congress of the International radiation protection association, Sydney, April 10-17. 1988, Oxford : Pergamon Press, **3**, 1196-1199.
- Métivier H., Masse R., Lafuma J. (1983) Effet de la masse sur l'absorption gastrointestinale du neptunium V chez le singe et le rat, *Radioprotection*, **18**, 13-17.
- Morin M., Nenot J.C., Lafuma J. (1973) The behavior of ^{237}Np in the rat, *Health Phys.*, **24**, 311-315.
- Moskalev Y.I. (1979) ^{237}Np toxicology and radiobiology, Atomzidat, Moscow (ORNL-tr-4936, Oak Ridge National Laboratory).
- Moskalev Y.I., Rudnitskaya E.N., Zalikin G.A. and Petrovitch I.K. (1972) Distribution and biological effects of neptunium-237, Biological Effects of Radiation from External and Internal Sources (Moskalev and Kalistratova, Eds), *Meditsina*, Moscow, 220-229. [Translated in U.S. Atomic Energy Commission Document AEC-tr-7457, pp.330-341].
- Nenot J.C. (1982) Métabolisme et toxicité du neptunium, Toxiques nucléaires (Galle P.) Ed. Masson, 210-216.
- NCRP (1988) neptunium: Radiation protection guidelines, *NCRP* n° 90, 2-32.
- NPRB (1990) Gut transfert factor, Chilton, Didcot, Oxon : NPRB, Documents of the *NPRB*, **1**, n°2.
- National Research Council (1988) Committee on the biological effects of ionizing radiations, Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters, BEIR IV, National Academy Press, Washington, DC, pp.602.
- Osanov D.P. (1983) Dosimetry and radiation biophysics of the skin, Gosenergoizdat Publishers, Moscow.
- Paquet F., Metivier H., Masse R. (1994) Le neptunium : pourquoi de nouvelles études?, *Radioprotection*, **29** (3), 387-396.
- Piechowski J., Menoux B. (1984) Rétention et excrétion des radionucléides après incorporation par inhalation chez l'homme adulte, Rapport C.E.A R5266, 130.
- Poncy J.L., Rateau G., Burgada R., Bailly T., Leroux Y., Raymond K.N., Durbin P.W., Masse R. (1993) Efficacy of 3,4,3 LIPOHO for reducing the retention of ^{238}Pu in rat after inhalation of the tributylphosphate complex, *Int. J. Radiat. Biol.*, **64**, 431-436.
- Popplewell D.S., Harrison J.D., Ham G.J. (1991) Gastrointestinal absorption of neptunium and curium in humans, *Health Phys.*, **60**, 797-805.
- Sontag W. (1993) Microdistribution of ^{237}Np in the skeleton of female rats, *Int. J. Radiat. Biol.*, **63**, 383-393.

- Stradling G.N., Gray S.A., Ellander M., Moody J.C., Hodgson A., Pearce M., Wilson I., Burgada R., Bailly T., Leroux Y., El Manouni D., Raymond K.N. (1992) The efficacies of 3,4,3-LIPOHO and DTPA for enhancing the excretion of plutonium and americium from the rat : comparison with other siderophore analogues, *Int. J. Radiat. Biol.*, **62**, 487-497.
- Sullivan M.F., Miller B.M., Ryan J.L. (1983) The effect of mass on gastrointestinal absorption of plutonium and neptunium, *Radiat. Res.*, **94**, 199-209.
- Sullivan M.F., Ruemmler P.S., Ryan J.L. (1984) Effects of fasting and/or oxidizing and reducing agents on absorption of neptunium from the gastrointestinal tract of mice and adult or neonatal rats, *Radiat. Res.*, **100**, 519-526.
- Sullivan M.F., Ruemmler P.S., Buschbom R.L. (1986) Neptunium-237 inhalation in rats, *Health Phys.*, **51**, 745-753.
- Sutton W.W., Patzer R.G., Potter G.D. (1979) Biotransport of Transuranium radionuclides in dairy animals : a data summary, U.S. Environmental Protection Agency Document EMSL-LV-0539-35.
- Taylor D.M. (1989) The biodistribution and toxicity of plutonium, americium, and neptunium, *The science of the total environment*, **83**, 217-225.
- Thompson R.C. (1982) neptunium-the neglected actinide : a review of the biological and environmental literature, *Radiat. Res.*, **90**, 1-32.
- Volf V., Wirth R. (1986) Effective chelation therapy after incorporation of neptunium-239 in rats, *Int. J. Radiat. Biol.*, **50**, 955-959.
- Wirth R., Taylor D.M., Duffield J. (1985) Identification of transferrin as the principal neptunium binding protein in the blood serum of rats, *Int. J. Nucl. Med. Biol.*, **12**, 327-330.