

G.LATAILLADE, H. METIVIER, C.DUSERRE, P. FRITSCH and R. MASSE
CEA/IPSN/DPS/SPE

Section de Toxicologie et Cancerologie Experimentale
BP 12, 91680 Bruyères le Châtel, France

INTRODUCTION

La valeur du transfert gastrointestinal des actinides, f_1 , recommandée par la CIPR pour les enfants jusqu'à l'âge de 6 mois est 10 fois plus élevée que la valeur adulte (CIPR 48, 1986). Cette recommandation s'appuie sur des études réalisées avec différents mammifères qui ont montré que l'absorption gastrointestinale des actinides par le nouveau né était environ 100 fois plus élevée que chez l'adulte pour la toute première période de la vie. De plus, contrairement à l'adulte, on observe chez le nouveau-né une rétention importante des actinides dans le tractus gastrointestinal. (Sullivan 1980, Sullivan et Ghoram 1982, Sullivan et al 1985, David et Harrison 1984, Bhattacharyya et al. 1986, Bomford et Harrison 1986, Fritsch et al 1987b).

Cette augmentation de l'absorption gastrointestinale des actinides chez le nouveau né semble être associée à la perméabilité accrue de l'intestin aux macromolécules du lait maternel essentielles à l'acquisition de l'immunité. Mais bien que l'homme acquiert son immunité avant la naissance une augmentation de l'absorption gastrointestinale est probable car même chez les espèces comme le cobaye, où l'acquisition de l'immunité n'est pas postnatale on observe également une augmentation de l'absorption gastrointestinale du Pu et de Am. Ceci pourrait s'expliquer par le passage de molécules plus petites que les gamma-globulines telle la lactoferrine avec laquelle le plutonium formerait des complexes (Bomford et Harrison 1986).

Bien que toujours largement supérieure à l'adulte, l'absorption gastrointestinale varie considérablement d'une espèce à l'autre chez les animaux âgés de 1 ou 2 jours: chiens, 6% (Sullivan 1980), porcelet 13% (Sullivan 1980), rat 1-3% (Sullivan 1980, Bhattacharyya et al 1986), Hamsters 3-4% (David et Harrison 1984), cobaye, 2-3% (Sullivan 1980, Bomford and Harrison 1986).

Chez les rongeurs, hamster (David et Harrison 1984), rat (Bhattacharyya et al. 1986, Fritsch et al 1987a), cobaye (Bomford et Harrison 1986), l'absorption du plutonium décroît progressivement pendant la période de lactation pour atteindre la valeur de l'adulte vers l'âge du sevrage. C'est à partir de cette observation qu'est recommandée la valeur de f_1 pour les enfants.

Devant toutes ces incertitudes, le problème du modèle animal permettant la meilleure extrapolation à l'homme reste posé, c'est pourquoi nous avons étudié l'absorption gastrointestinale du neptunium et du plutonium chez une espèce animale plus proche de l'homme; le singe babouin, nous rapportons ici nos premiers résultats relatifs à la variation de l'absorption gastrointestinale en fonction de l'âge des nouveaux-nés.

MATERIELS ET METHODES

Animaux: Les babouins nouveaux-nés (*Papio papio*) mâles ou femelles sont nés dans notre animalerie. Ils sont maintenus en cage individuelle avec leur mère qui reçoit une alimentation constituée de fruits et de granulés du

commerce; l'eau de boisson est donnée à volonté; leur âge au gavage est rapporté dans le tableau ci-dessous.

Préparation et administration des radionucléides. Le Neptunium (V) 239 a été séparé de Am-243 par chromatographie comme nous l'avons décrit précédemment (Métivier et al, 1987). Juste avant l'administration, la solution de Neptunium dans HNO_3 1N est diluée au dixième; la masse de Neptunium ingérée a été d'environ 0,002 ug/Kg de poids corporel.

Le plutonium 238 utilisé était en milieu citrate 0.1M, la masse de plutonium ingérée était d'environ 2ug/Kg et l'activité d'environ 35 uCi/Kg. Toutes les solutions ont été filtrées (filtre Millipore 25 nm) avant le gavage et aucune perte de radioactivité n'a été observée.

L'ingestion des solutions (1ml) a été effectuée sur les animaux non anesthésiés à l'aide d'une sonde gastrique (Minerve, Paris, France). Après l'ingestion les nouveaux nés sont maintenus avec leur mère en cage à métabolisme. Le problème de la contamination croisée urine, fécès et fécès mère nouveau-né nous a conduit à exprimer nos résultats en terme de rétention et non de facteur de transfert.

Détermination de la quantité de radionucléides retenue. Quatre jours après l'ingestion les animaux sont anesthésiés et sacrifiés. Le sang est prélevé par cathétérisation de la carotide. Le tractus gastrointestinal, le foie, les reins, les fémurs et les humérus sont prélevés et analysés séparément. Les poumons sont également prélevés comme témoin d'une ingestion correcte. Le Neptunium contenu dans les tissus et les excréta a été déterminé par détection des rayons gamma. Le plutonium 238 a été déterminé soit par mesure directe des raies X de son descendant, soit par la technique de Keough et Powers (1970). La rétention totale des actinides a été obtenue en additionnant la quantité d'actinides contenue dans le squelette, estimée à partir des valeurs trouvées pour les fémurs et les humérus multipliées par 5.9 (Métivier et al 1986), du foie, du sang (représentant 7.7% du poids corporel) et des reins.

RESULTATS ET DISCUSSION

L'observation du tableau ci-dessous semble indiquer une diminution progressive de la rétention du Neptunium et du plutonium entre l'âge de 1 et 34 jours. Pour le neptunium la rétention passe de 40 à 3 fois la valeur de l'adulte pour les âges de 4 et 26 jours respectivement. (Valeur adulte: $0.042\% \pm 0.006\%$, Métivier et al 1986). La rétention du Plutonium chez le nouveau-né de 1 jour est 15 fois supérieure à celle de l'adulte ($0.015\% \pm 0.006\%$, Lataillade et al, résultats non publiés), elle est de 11 fois la valeur de l'adulte à 17 jours et est réduite à 7 fois la valeur de l'adulte à l'âge de 34 jours (Tableau 1).

Le neptunium et le plutonium sont retenus dans la paroi intestinale, principalement dans l'ileum, tout comme le décrit Sullivan (1980) et Fritsch et al (1987b) chez le rat le porcelet et le cobaye après ingestion de plutonium. Toutefois, chez le singe nouveau né, la rétention dans le tractus gastrointestinal reste inférieure à 1% de la dose ingérée alors qu'elle peut atteindre 34% de la dose de plutonium ingérée chez le rat de 1 jour (Sullivan 1980).

Tout comme chez les rongeurs, mais à un degré moindre, la rétention du Pu et du Np après ingestion gastrointestinale chez le singe nouveau-né est supérieure à celle de l'adulte; 15 à 40 fois chez le singe contre 70 à 100 fois chez le rat.

Les valeurs de la rétention du Np à l'âge de 26 jours et de celle du Pu à 34 jours (3 et 7 fois la valeur de l'adulte respectivement) laissent supposer que cette rétention atteindra la valeur de l'adulte avant l'âge du sevrage comme c'est observé chez les rongeurs, puisque le sevrage intervient chez le babouin entre 4 et 5 mois.

Nos résultats obtenus chez le singe se démarquent des valeurs obtenues chez le rat et utilisées par Crawford-Brown(1983) en vue d'une extrapolation à l'homme. En admettant que le singe est plus proche de l'homme que les rongeurs de par sa période de sevrage, sa durée de gestation, sa durée de vie, l'extrapolation à partir du modèle de Crawford-Brown peut être remise en cause. Cependant des expériences supplémentaires sont indispensables pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

REFERENCES

- Bhattacharyya M.H., Larsen R.P., Oldham R.D., Moretti E.S. and Spaletto M.I.(1986) Effects of duration of fast and animal age on the gastrointestinal absorption of plutonium. *Radiat.Res.* 107,73-82
- Bomford J.A. and Harrison J.D.(1986). The absorption of ingested Pu and Am in newborn guinea pig. *Health Phys* 51, 6, 804-808.
- International Commission on Radiological Protection, (1986) *The Metabolism of Plutonium and Related Elements*, ICRP Publication 48, Pergamon Press, Oxford.
- Crawford-Brown D.J.(1983). An age-dependent model for the kinetics of uptake and removal of radionuclides from the gastrointestinal tract. *Health Phys.*, 44, 6, 609-622.
- David A.J. and Harrison (1984). The absorption of ingested neptunium, plutonium and americium in newborn hamsters. *Int.J.Radiat.Biol.* 46, 3, 279-286
- Fritsch P., Beauvallet M., Moutairou K., Métivier H. and Masse R. (1987a). The absorption and retention of plutonium in small intestine of neonate rat. Effects of chemical forms. In:"Age related factors in radionuclide metabolism and dosimetry". Angers 26-28 Nov.1986, G.B. Gerber, H.Métivier, H.Smith Eds., Martinus Nijhoff Publishers, 1987, 43-48.
- Fritsch P., Beauvallet M., Moutairou K., Métivier H. and Masse R. (1987b) Acute lesions induced by α -irradiation of intestine after plutonium gavage of neonatal rats. *Int.J.Radiat.Biol.* 52, 1, 1-6.
- Keough R.F. and Powers G.J. (1970) Determination of plutonium in biological materials by extraction and liquid scintillation counting. *Analyt.Chem.* 42, 419-421.
- Métivier R.H., Bourges J., Fritsch P., Nolibé D. and Masse R. (1986). Gastrointestinal absorption in primates: Effect of ingested mass diet and fasting. *Radiat.Res.* 106, 190-200.
- Métivier H., Duserre C., Jouniaux B., Fritsch P., Lataillade G. and Masse R. (1987). Gastrointestinal transfer of neptunium V in newborn baboons. Preliminary results. In:"Age-related factors in radionuclide metabolism and dosimetry". Angers 26-28 Nov.1986, G.B. Gerber, H.Métivier, H.Smith Eds., Martinus Nijhoff Publishers, 1987, 21-26.
- Sullivan M.F. (1980). Absorption of actinide elements from the gastrointestinal tract of neonatal animals. *Health Phys.* 38, 173-185.
- Sullivan M.F. and Ghoram L.S. (1982). Further studies on the absorption of actinide elements from the gastrointestinal tract of neonatal animals. *Health Phys.* 43, 4, 509-519.
- Sullivan M.F., Miller B.M., Rueemler P.S. and Ryan J.L. (1985). Further studies on the influence of chemical form and dose on absorptions of Np, Pu, Am and Cm from the gastrointestinal tracts of adult and neonatal rodents. *Health Phys.* 48, 61-73.

Ce travail a été partiellement financé par un contrat de la Commission des Communautés Européennes BI6-0098F(CD).

Tableau: Effet de l'âge sur la rétention du Neptunium et du Plutonium chez le singe nouveau-né après ingestion de nitrate de Neptunium 239 et de citrate de plutonium 238.

	Nitrate de Np						Citrate de Pu		
	4d	4d	6d	8d	14d	26d	24h	17d	34d
âge au gavage									
dose (uCi/kg)	433	250	160	250	380	620	41	33	31
Tissus	Pourcent de la dose ingérée								
Poumon	0.003	0.002	0.0006	0.0005	0.0005	0.0002	0.0005	0.00092	0.0004
Squelette	1.65	0.183	0.14	0.152	0.443	0.107	0.206	0.1444	0.100
Foie	0.05	0.006	0.0031	0.0037	0.010	0.0020	0.0075	0.021	0.0064
Reins	0.015	0.003	0.0015	0.0016	0.0018	0.0036	0.0023	0.00092	0.0005
Sang	0.004	0.013	0.0011	0.0008	0.0028	0.0006	0.0038	0.0036	nd
Rétention totale	1.71	0.207	0.146	0.159	0.458	0.113	0.2205	0.1699	0.1069
Tractus GI	Pourcent de la dose ingérée								
Estomac	0.010	0.005	0.0066	0.0068	0.0065	0.032	0.002	0.0032	0.036
Duodenum	0.011	0.012	0.011	0.041	0.067	0.036	0.0048	0.0052	0.0031
Jejunum	0.012	0.005	0.012	0.0096	0.042	0.007	0.0034	0.0020	0.0071
Ileum	0.083	0.069	0.092	0.011	0.047	0.019	0.3400	0.2820	0.096
Colon	0.023	0.003	0.013	0.0009	0.0009	0.004	0.0110	0.0036	0.0052
Rétention totale GI	0.139	0.094	0.1346	0.0693	0.1634	0.099	0.3612	0.2960	0.1474
nd:non détectable									