

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE



MESURE DES TRANSURANIENS DANS LES MATRICES BIOLOGIQUES SELLES ET URINES

SFRP | Josseline Lecoix /DEN/MAR/DUSP/LABM

www.cea.fr

19-20 NOVEMBRE 2013



SOMMAIRE

- Pourquoi mesurer les transuraniens dans les matrices biologiques selles et urines ?
- Difficultés analytiques
- Principales Techniques de mesures
- Performances analytiques
- Conclusion



POURQUOI MESURER LES TRANSURANIENS DANS LES MATRICES BIOLOGIQUES SELLES ET URINES ?

- **Décret n°2003-296 du 31 mars 2003 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants** : définition des règles de la Surveillance médicale des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants dans leur activité professionnelle.

- Evaluer la **Contamination Interne** (inhalation, ingestion, transcutané), c'est-à-dire Évaluer les **activités éventuellement incorporées** de radionucléides et les **doses engagées** correspondantes:
 - Mesure « in vivo »: anthroporadiamétrie
 - Mesure « in vitro »: matrices biologiques selles, urines principalement

- Surveillance systématique (opération de routine)/ surveillance spéciale (opération particulière, incident).

Gestion de la phase pré analytique: Le Prélèvement

- Il s'agit d'examens sur les excréta (in « **vitro** »): urines, selles
- La périodicité des prélèvements est fixée de manière à ce que le radioélément soit détectable, en fonction de sa période effective et de son taux d'excrétion au cours du temps.
- Nécessité de la **participation active** et **scrupuleuse** du salarié pour le recueil: Il est capital que le salarié surveillé respecte sa convocation pour prélèvement ainsi que les directives qui lui sont communiquées pour le recueil.



Matrice biologique complexe/Ultra-traces

La complexité des composantes urines et selles nécessite un **traitement chimique long et maîtrisé** avant de pouvoir effectuer la mesure.

SELLES

La composition des selles varie avec le régime alimentaire.
75 % d'eau
cellulose
bactéries de la flore intestinale
Les électrolytes fécaux: Le potassium est l'ion principal
quelques enzymes encore actives (chymotrypsine, etc.)
graisses fécales
l'azote

Dosage **d'ultra traces d'émetteurs alpha**. Selon les LD attendues, la durée de la mesure d'activité peut être longue.

URINES

Valeurs moyennes/24h

Éléments minéraux

Sodium (natriurie)	De 3 à 7 g (c'est-à-dire de 50 à 150 mmol)/24 h
Potassium (kaliurie)	De 2 à 4 g (c'est-à-dire de 50 à 100 mmol)/24 h
Calcium (calciurie)	De 100 à 400 mg (c'est-à-dire de 2,5 à 10 mmol)/24 h
Chlore (chlorurie)	De 4 à 9 g (c'est-à-dire de 120 à 250 mmol)/24 h

Éléments organiques

Acide urique (uricurie)	De 0,35 à 1 g (c'est-à-dire de 2 à 6 mmol)/24 h
Urée (azoturie)	De 10 à 35 g (c'est-à-dire de 180 à 600 mmol)/24 h
Créatinine (créatininurie)	De 0,5 à 2,5 g (c'est-à-dire de 5 à 20 mmol)/24 h (valeur fixe pour un même individu)
Urobiline (urobilinurie)	De 0,2 à 3,5 mg (c'est-à-dire de 0,33 à 5,91 µmol)/24 h

Constituants chimiques anormaux

Glucose (glycosurie)	Absence
Protéines (protéinurie)	< 0,05 g/24 h
Corps cétoniques (acétonurie, cétonurie)	Absence

Éléments cellulaires

Cellules épithéliales desquamées	Quelques cellules
Cylindres	De 1 à 2 cylindres hyalins/min
Hématies	Inférieur à 5 000/min
Leucocytes	Inférieur à 5 000/min

TECHNIQUES DE MESURE DES TRANSURANIENS DANS LES SELLES ET URINES

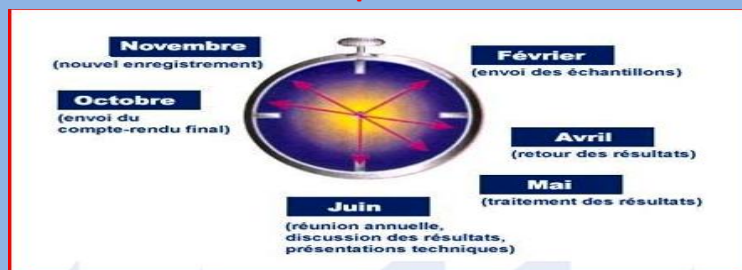
- ❑ La technique analytique de référence repose sur la détection des rayonnements caractéristiques du radionucléide analysé émis dans l'échantillon (dosage d'activité: Bq)
 - Cette technique permet, sur un même échantillon, de mesurer l'activité des isotopes de l'uranium et du plutonium, de l'américium et du curium, du thorium et à ses descendants.
 - Cette technique utilise d'une part le pouvoir « extractant » de composés organiques fixés sur des résines inertes et d'autre part les potentiels de fixation et d'élution des divers transuraniens en fonction de la composition ionique et du pH des solutions utilisées.
- ❑ L'analyse par spectrométrie de masse d'ions générés par un plasma induit par haute fréquence ICP-MS se développe ces dernières années
 - Séparation des isotopes d'un même élément en fonction de sa masse: dosage pondéral (μg)
 - Avec ou sans traitement chimique pré analytique pour la matrice urine
- ❑ Cet exposé se propose d'analyser les techniques de mesure des transuraniens au travers des pratiques et performances analytiques de laboratoires français et internationaux qui participent annuellement à un circuit d'intercomparaison. Six grands axes seront abordés:
 - Ajout d'un traceur
 - Concentration et Minéralisation de l'échantillon
 - Traitement chimique de la solution
 - Séparation chromatographique des transuraniens
 - Préparation des sources
 - Mesure physique



Association pour la Promotion du Contrôle de Qualité des Analyses de Biologie Médicale en Radiotoxicologie
Reconnu par le Comité français d'accréditation (COFRAC) comme organisateur d'évaluations externes de la qualité.

Procorad propose un circuit international d'intercomparaisons en radiotoxicologie

Calendrier des intercomparaisons



Intercomparaisons proposées

Radionucléides	Matrice	Nombre	Niveaux
Tritium (HTO)	Urines	5	< 10000 Bq/L
Tritium (OBT)	Urines	1	
^{14}C	Urines	5	0 – 3000 Bq/L
^{32}S	Urines	3	0 – 1000 Bq/L
^{90}Sr	Urines	3	10 Bq/L
Emetteur X ou γ	Urines	3	< 20 Bq/L
Uranium	Urines	3	< 50 $\mu\text{g/L}$
Actinides	Urines	3	< 1,25 Bq/L
Solution Pu	Solution	1	0 – 0,04 Bq/L
Actinides	Cendres de selles	3	10 – 100 Bq/L
^{210}Po	Urines	1	< 0,5 Bq/échantillon
Surprise	Urines	1	< 0,25 Bq/L
Spectre alpha	spectres	3	$\alpha < 0,4 \text{ Bq/L}$ $\beta < 70000 \text{ Bq/L}$ $^{90}\text{Sr} < 10 \text{ Bq/L}$ $\gamma/X < 1000 \text{ Bq/L}$

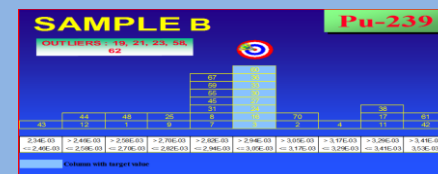
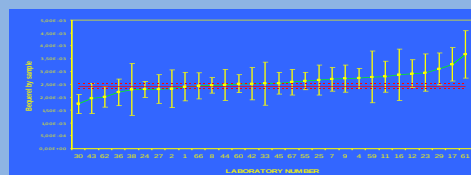
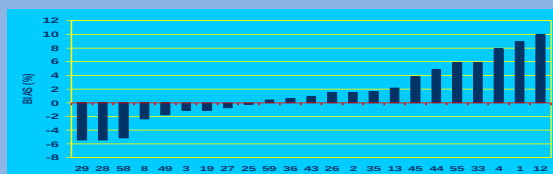
Les laboratoires organisateurs :

LABM	Responsable	Radionucléides
CEA Grenoble	V. Mossuz	^{14}C et ^{35}S
AREVA NC La Hague	B. Peleau P. Correze	Actinides (Cendres de matières fécales) et spectre alpha
CEA Cadarache	R. Fottorino	Emetteurs X et/ou γ
CEA Valduc	M. Tricotti	Tritium
CEA Marcoule	G. Lecoix	U et actinides (urines)
CEA Saclay	X. Millot	^{210}Po et surprise
CEA Fontenay-aux-Roses	C. Periou	^{90}Sr

Quelques chiffres:

132 membres
69 laboratoires
21 pays
32 types d'échantillons
11 circuits
7 organisateurs
1100 échantillons
1 réunion annuelle

Traitement statistique des résultats - anonymat



AJOUT D'UN TRACEUR

- Ajout d'un Radioélément de « même comportement » chimique que le transuranien à doser et d'activité (Bq) connue.

- Données PROCORAD 2013 (IC transplutoniens urine)

TRACER	% USED
Pu-242	95%
Pu-236	3%
Am-243	98%
Th-229	28%

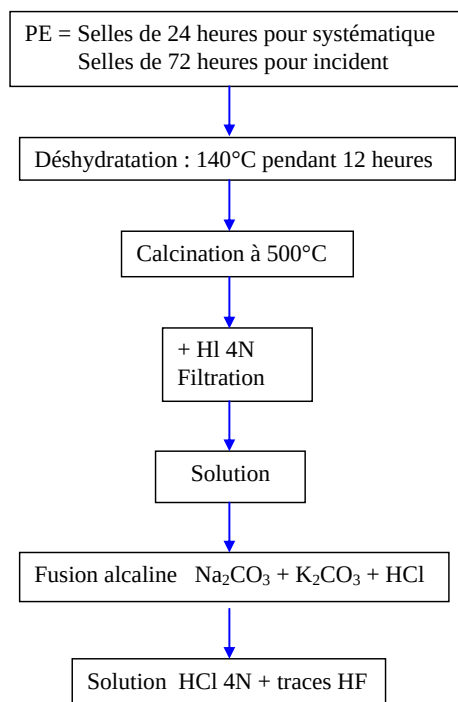
- Données PROCORAD 2013 (IC uranium urine)

TRACER	% USED
U-232	20%
U-233	3%

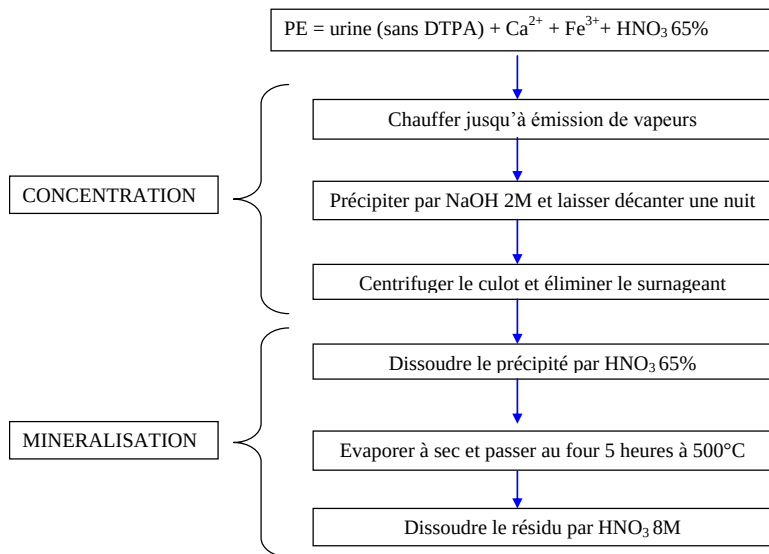
CONCENTRATION, MINÉRALISATION ET MISE EN SOLUTION

- Objectif: **concentrer** l'échantillon et détruire par **minéralisation** les matières organiques de manière à ce qu'il ne reste plus que de la matière minérale et les transuraniens.
- 2 types de minéralisation: **micro onde, fours**
- Schémas de principe (exemples au four):

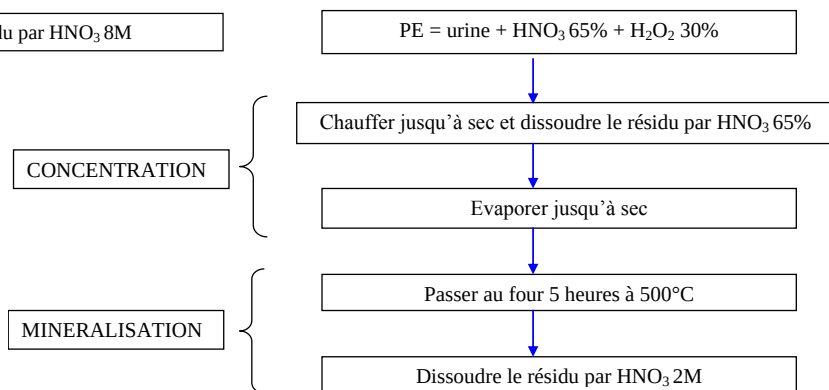
SELLES



URINE : VOIE HUMIDE

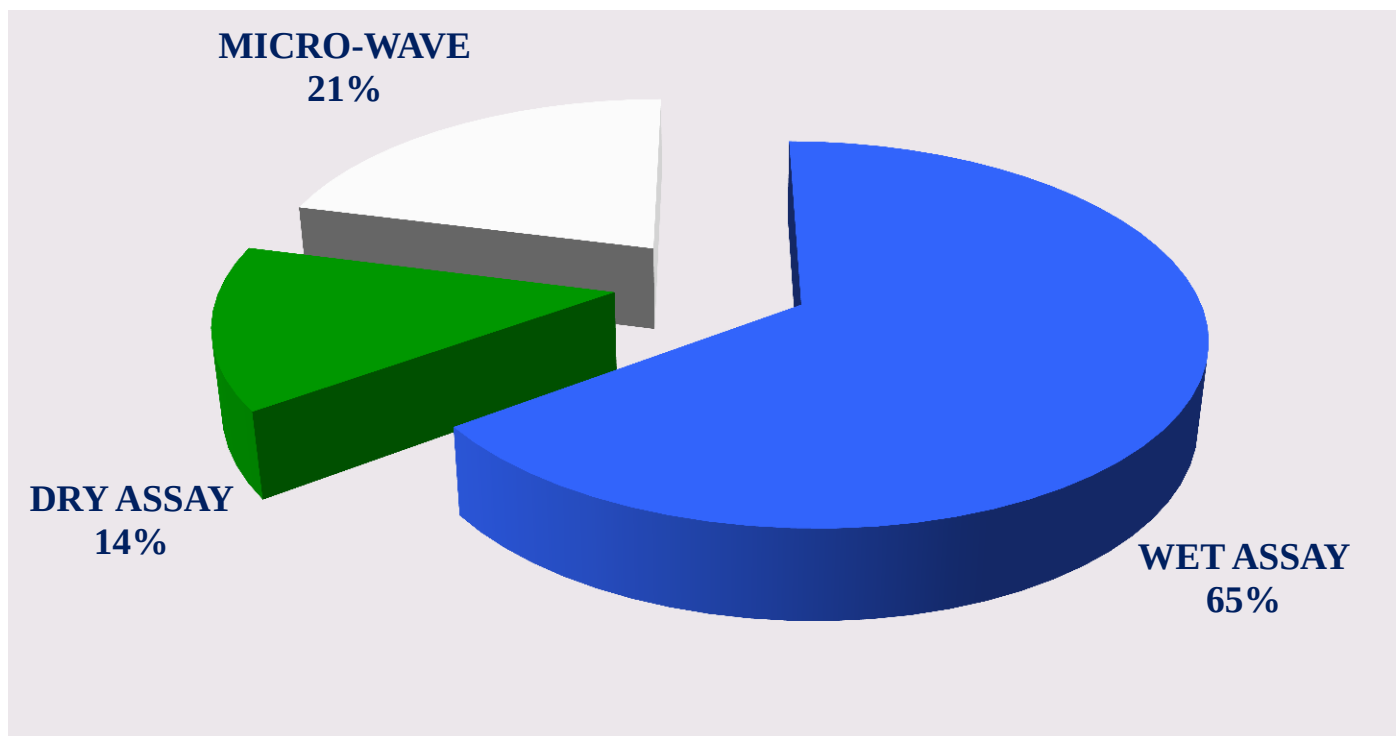


URINE : VOIE SECHE (DTPA)



CONCENTRATION, MINÉRALISATION ET MISE EN SOLUTION

■ Données PROCORAD 2013 (IC urines et selles):



- Objectif: **coprécipiter** les transuraniens avec un entraîneur (ex: phosphate de fer)

$\text{Fe}^{3+} + \text{H}_3\text{PO}_4 \rightarrow$ précipité $\text{Fe}(\text{PO}_4)_3$ à pH 4 qui a un rôle d'entraîneur des transuraniens.

➤ Centrifugation

➤ **Mise en solution du précipité** : Reprise 10 ml HNO_3 65% + 20 ml HNO_3 M

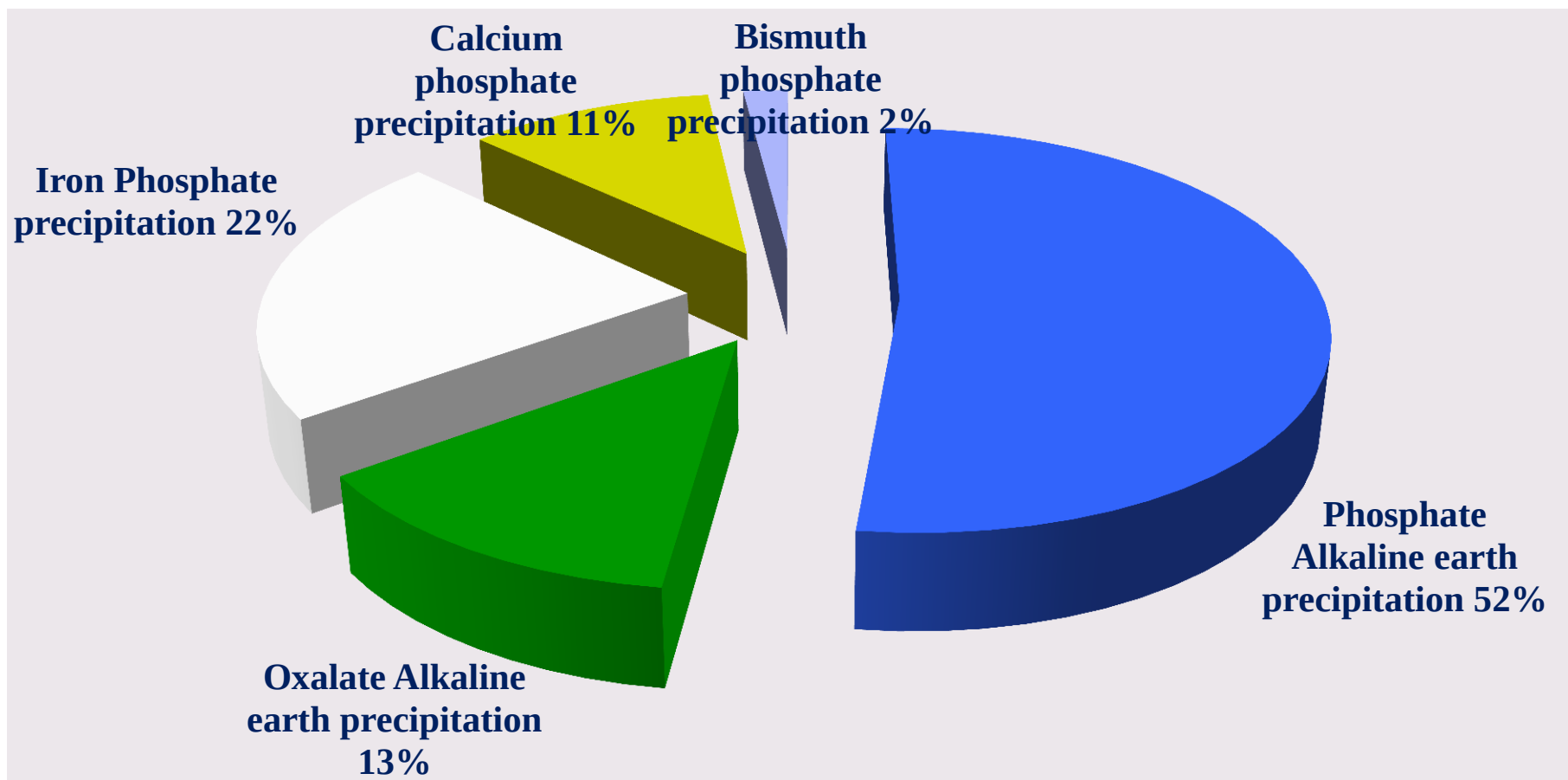
➤ Filtration

} Elimination de
minéraux :
Mg, Ca

➤ **Ajout de NaNO_2** : changement de valence Pu^{4+}

TRAITEMENT CHIMIQUE DE LA SOLUTION

■ Données PROCORAD 2013 (IC urines):



SEPARATION CHROMATOGRAPHIQUE DES TRANSURANIENS

- Objectif: séparer séquentiellement les transuraniens par chromatographie (phases stationnaires de différent type)

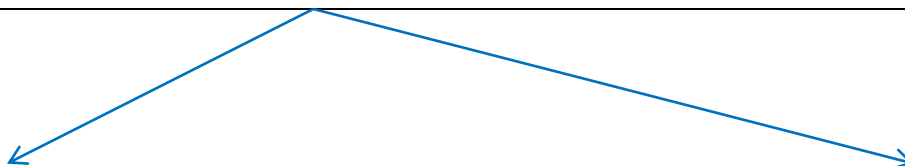
- **Chromatographie d'échange d'ions :**

- Pu et Th (M^{4+}) se fixent sur la colonne
- **Elution du Th** par HCL 8M
- **Elution du Pu** par le chlorhydrate d'hydroxylamine+ HCL 0,2M (Pu^{3+})



- **Chromatographie d'extraction (TEVA):**

- Retiens le Th résiduel qui peut être élué par HCL 8M
- Am, Cm, U ne se fixent pas sur la colonne



- **Chromatographie d'extraction (U TEVA SPEC):**

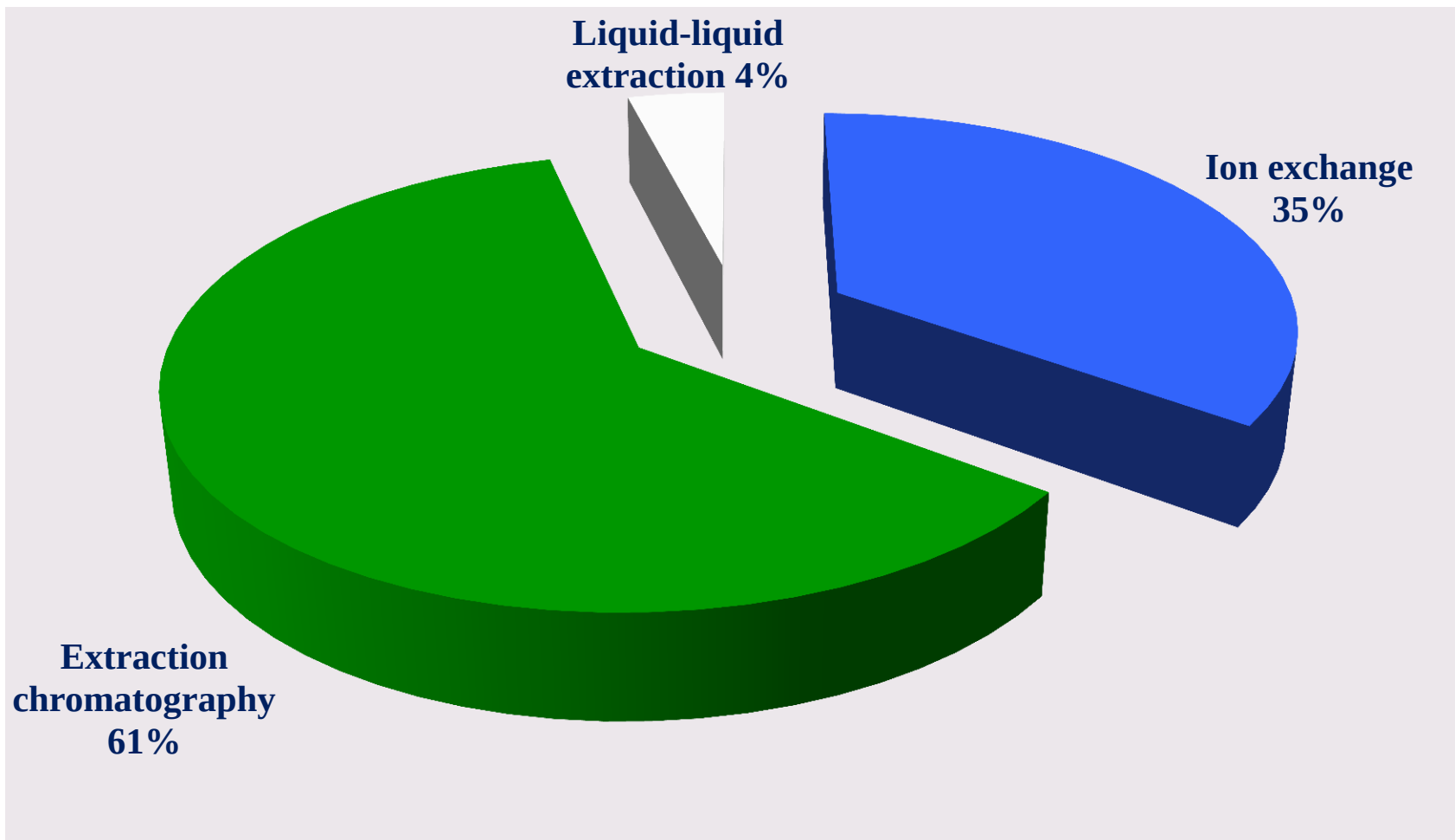
- U se fixe sur la colonne
- **Elution de U** par de l'oxalate acide d'ammonium

- **Chromatographie d'extraction (TRU SPEC):**

- Am et Cm (M^{4+}) se fixent sur la colonne
- **Elution de Am et Cm** par HCL 2M

SEPARATION CHROMATOGRAPHIQUE DES TRANSURANIENS

■ Données PROCORAD 2013:



PREPARATION DES SOURCES

■ Objectif: préparer des dépôts sur « couche mince » (source de faible épaisseur du Pu, d'Am/Cm et d'uranium afin de limiter les phénomènes d'auto-absorption des alpha dans la source) ➡ 2 techniques possibles:

Electrodéposition:

- Avantage: résolution fine des pics lors de la mesure physique
- Inconvénient: investissement lourd en « exploitation de masse »



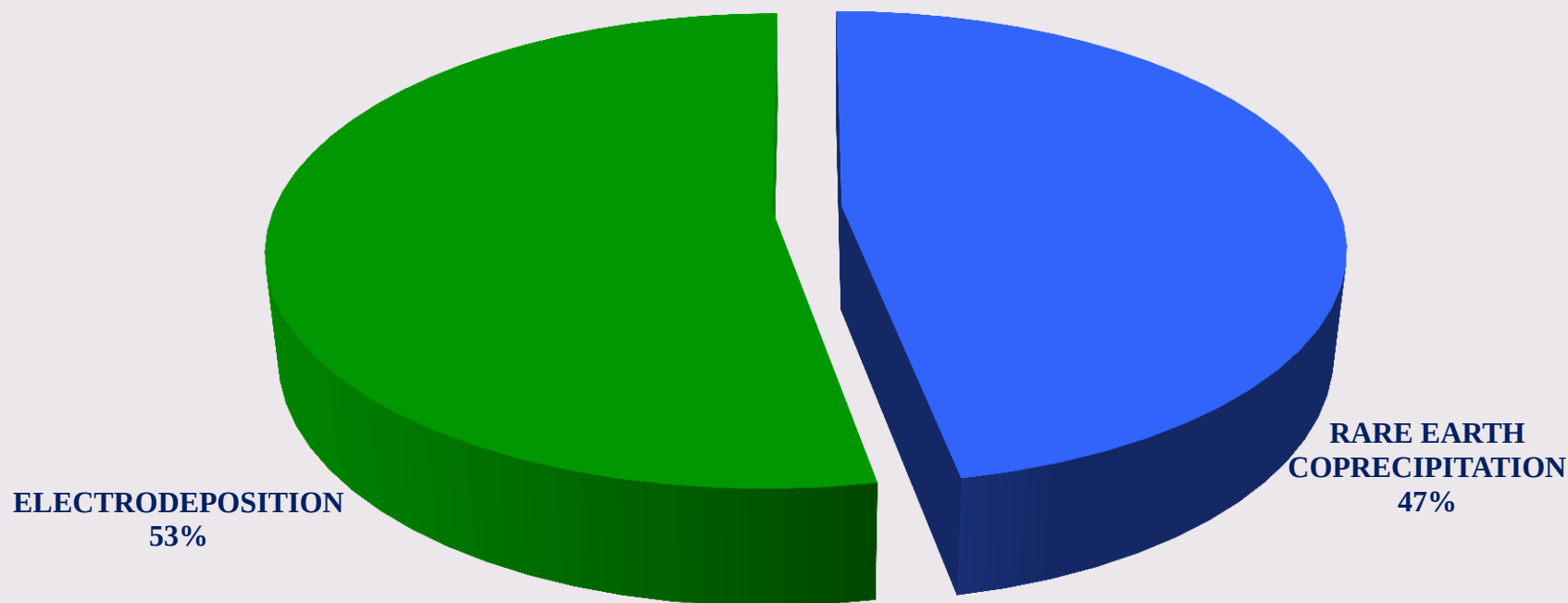
Co Précipitation avec les terres rares: exemple sous forme de fluorure de Lanthane

- Ajouter à chacun des éluâts du Lanthane
- A l'éluât U, ajouter du chlorure de titane TiCl_3 15%
- Précipiter les transuraniens dans chacun des éluâts par de **l'acide Fluorydrique HF 40%**
- Filtrer et sécher les filtres sous épiradiateur
- Monter les filtres sur des supports plastic et les conditionner dans des boites
- Avantage: rapide, analyse de « masse »
- Inconvénient: résolution des pics lors de la mesure physique



PREPARATION DES SOURCES

■ Données PROCORAD 2013 (IC urines et selles):



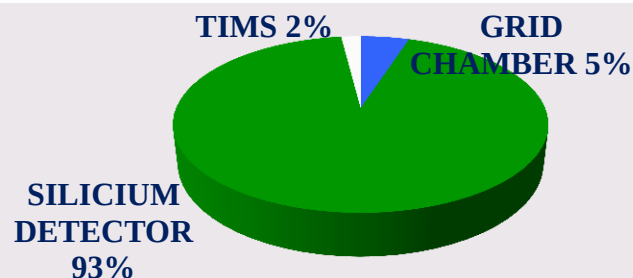
MESURE PHYSIQUE DES TRANSURANIENS

■ Objectif:

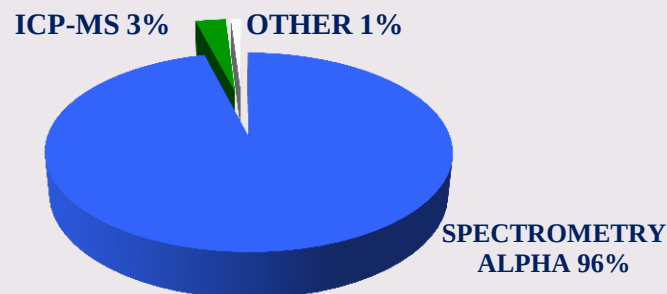
- Soit mesurer les rayonnements alpha émis par les radioéléments fixés sur le dépôt « couche mince »: spectrométrie alpha
- Soit mesure pondéral ICPMS

■ Contraintes dans le cas de la spectrométrie alpha: mesure sous vide et distance détecteur/source minimale conditionnent l'efficacité de comptage des détecteurs semi-conducteurs

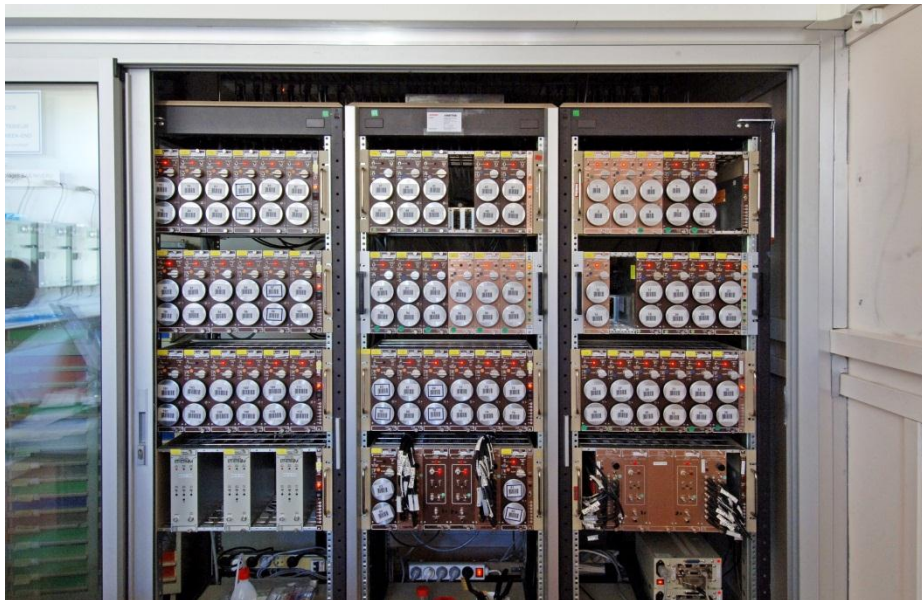
■ Données PROCORAD 2013 (IC transplutoniens urine)



■ Données PROCORAD 2013 (IC uranium urine)



MESURE PHYSIQUE DES TRANSURANIENS

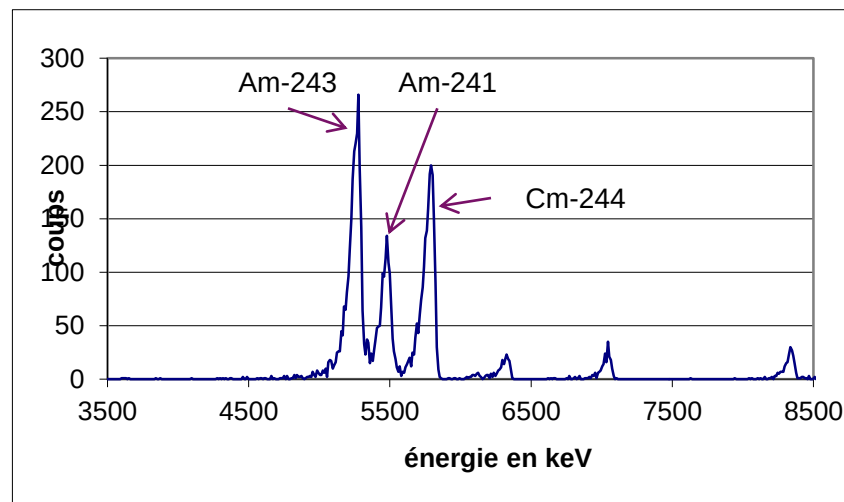
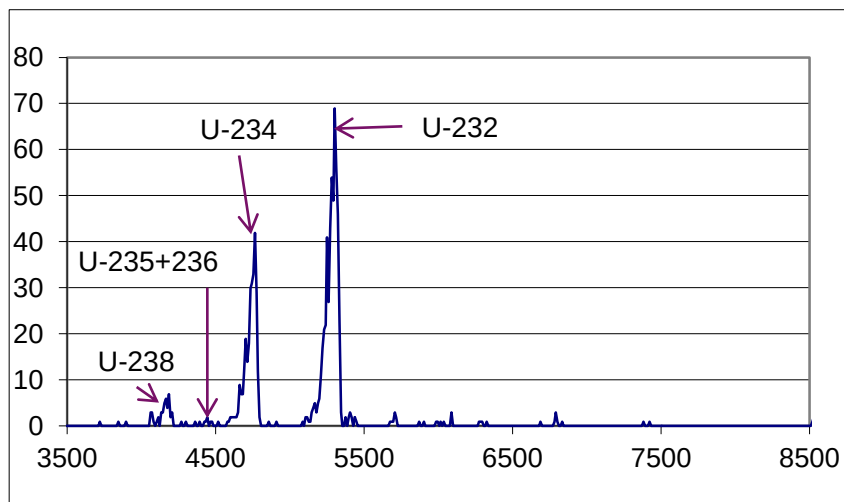
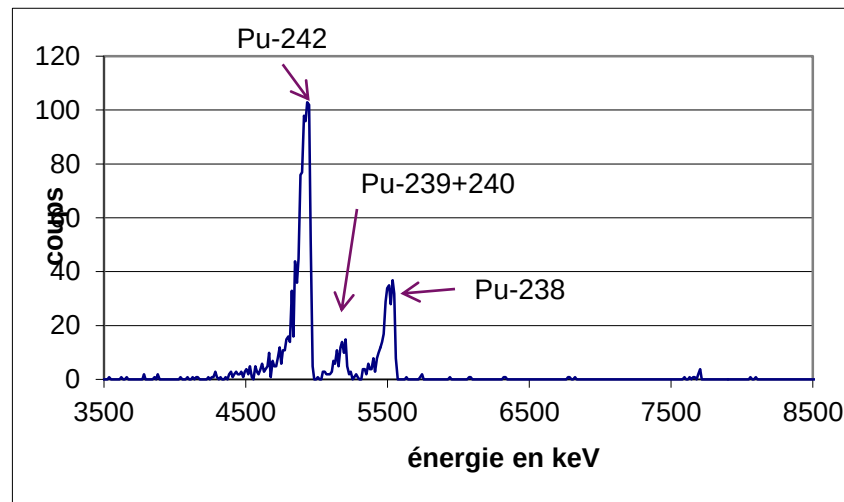
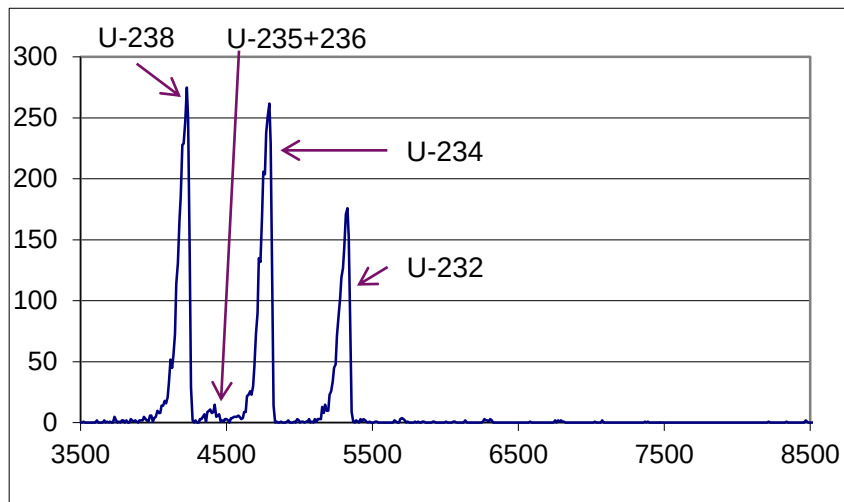


■ Spectrométrie alpha: chambre de mesure/détecteurs silicium

■ ICP-MS



MESURE PHYSIQUE DES TRANSURANIENS



PERFORMANCES ANALYTIQUES

« TOP LABORATOIRES » IC PROCORAD 2013

LAB	MINERALIZATION SAMPLE	CHEMISTRY SEPARATION	TRACERS	SOURCE PREPARATION
3	Micro-wave	Extraction chromatography	U-232	Rare earth coprecipitation
5	Micro-wave	Extraction chromatography	U-232	Rare earth coprecipitation
6	Wet assay	Extraction chromatography	U-232	Rare earth coprecipitation
7	Dry assay	Extraction chromatography	U-232	Rare earth coprecipitation
32	Wet assay	Extraction chromatography	U-232	Electrodeposition
44	Micro-wave	Extraction chromatography	U-232	Rare earth coprecipitation
65	Wet assay	Extraction chromatography	U-232	Electrodeposition

■ Données PROCORAD 2013
(IC uranium activité urine)

■ Données PROCORAD 2013
(IC uranium pondéral urine)

LAB	TECHNICAL PROTOCOL USED	Dilution medium	Dilution factor	Blank
6	ICP-MS	2% HNO ₃	50	Acid blank
10	ICP-MS	5% HNO ₃	10	Acid blank
26	ICP-MS	5% HNO ₃	20	Urine blank
32	KPA/ SLRT	HNO ₃	1	Acid blank
42	ICP-MS	0,5% HNO ₃	?	Acid blank
50	ICP-MS	HNO ₃	20	Acid blank
63	ICP-MS	1% HNO ₃	15	Acid blank

PERFORMANCES ANALYTIQUES

« TOP LABORATOIRES » IC PROCORAD 2013

■ Données PROCORAD 2013 (IC transplutoniens urine)

LAB	MINERALIZATION SAMPLE	SAMPLE TRAITEMENT	CHEMISTRY SEPARATION	TRACERS	SOURCE PREPARATION	MEASUREMENT
1	Wet assay	Alkaline earth precipitation	Extraction chromatography	²⁴² Pu ²⁴³ Am	Rare earth coprecipitation	Silicium detector
5	Micro-wave	Alkaline earth precipitation	Extraction chromatography	²⁴² Pu ²⁴³ Am	Rare earth coprecipitation	Silicium detector
6	Wet assay	Iron Phosphate precipitation	Ion exchange/ Echange d'ions; Extraction chromatography	²⁴² Pu ²⁴³ Am	Rare earth coprecipitation	Silicium detector
62	Wet assay	Alkaline earth precipitation	Ion exchange/ Echange d'ions; Extraction chromatography	²⁴² Pu ²⁴³ Am ²²⁹ Th	Electrodeposition	Silicium detector
63	Wet assay	Alkaline earth precipitation	Extraction chromatography	²⁴² Pu ²⁴³ Am	Electrodeposition	Silicium detector

CONCLUSION

- La technique idéale (rapide, très sensible, facile à mettre en œuvre) n'existe pas.
- Le rôle du Pharmacien ou Médecin Biologiste est de proposer au Médecin du travail la technique la mieux adaptée à la surveillance médicale du salarié en fonction du contexte radiologique et du risque toxique.

MEMENTO	Technique de chimie analytique reposant sur la détection des rayonnements caractéristiques du radionucléide analysé émis dans l'échantillon	Analyse par spectrométrie de masse d'ions générés par un plasma induit par haute fréquence ICP-MS
TEMPS DE MANIP	obligatoirement plusieurs jours (4 à 7 jours) car traitement chimique nécessaire pour séparer les RN	Rapide sur matrice urinaire (si simple dilution de l'échantillon): quelques minutes Sinon traitement chimique pour augmenter la sensibilité
MESURE URANIUM	U 234: OK U 235+236 U 238: OK	U 238: OK (attention toutefois à l'interférence avec le Pu 239) U 235: OK U234: concentration et extraction nécessaire pour atteindre les LD recommandées
MESURE THORIUM	Th 228 : OK Th 230 : OK Th 232 : OK	sensibilité faible pour le Th (hormis le Th232) donc mesure radiochimie conseillée
MESURE PLUTONIUM	Pu 238 Pu 239+240 car énergies d'émission très proches	Obtention des LD recommandées par la CIPR difficile pour le Pu malgré les techniques de concentration/extractions Pu 238: attention interférence avec l'U238,
MESURE AMERICIUM	Am 241: OK	Obtention des LD recommandées par la CIPR impossible
INTERFERENCES SPECTRALES	non dissociation PU 239-240, non dissociation U235-236	isobariques, polyatomiques, ions , U 238/Pu 239 (séparation chimique nécessaire avant mesure)
Expression du résultat	ACTIVITE (Bq): simple dans la détermination de la dose engagée	PONDERAL(g) : - conversion nécessaire en Bq (activité massique) et connaissance nécessaire de la composition isotopique pour la détermination de la dose engagée - intérêt pour l'évaluation du risque néphrotoxique de l'U (car mesure U238 facile et rapide dans les urines)

Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
Centre de Marcoule | 30207 Bagnols-sur-Cèze cedex
T. +33 (0)4 66 79 XX XX | F. +33 (0)4 66 79 XX XX

Etablissement public à caractère industriel et commercial | RCS Paris B 775 685 019

Direction de l'Energie Nucléaire
Département
Service