

---

PREMIER MINISTRE

COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE

---

10.1

**INFLUENCE DU DTPA EN AEROSOL  
SUR LES CONTAMINATIONS PULMONAIRES  
AU LANTHANE**

*par*

*Christian PASQUIER, Dominique VOISIN,  
Pierre THIEBLEMONT, Gérard PERRAULT  
Jean-Pierre BAYARD*

DIRECTION DE LA PROTECTION  
ET DE LA SURETE RADIOLOGIQUES

Centre d'Etudes Nucléaires de Fontenay-aux-Roses

**Rapport CEA - R - 3735**

---

**1969**

SERVICE CENTRAL DE DOCUMENTATION DU C.E.A

Ba

C.E.N.-SACLAY B.P. n°2, 91-GIF-sur-YVETTE-France

---

CEA-R-3735 - PASQUIER Christian, VOISIN Dominique,  
THIEBLEMONT Pierre, PERRAULT Gérard,  
BAYARD Jean-Pierre

INFLUENCE DU DTPA EN AEROSOL SUR LES CONTAMI-  
NATIONS PULMONAIRES AU LANTHANE

Sommaire. - L'emploi du DTPA en aérosol dans le traite-  
ment des contaminations pulmonaires par le lanthane, nous  
a permis d'établir et d'évaluer son efficacité en fonction du  
temps. A condition d'être utilisé précocement, dans les  
deux heures qui suivent la contamination, une fraction supé-  
rieure à 50 pour cent peut être éliminée et ceci avec des  
doses thérapeutiques inférieures à celles préconisées pour  
les autres voies d'administration.

L'association avec quelques autres enzymes n'a pas per-  
mis d'améliorer l'effet thérapeutique de ce chélateur.

. / .

---

CEA-R-3735 - PASQUIER Christian, VOISIN Dominique,  
THIEBLEMONT Pierre, PERRAULT Gérard,  
BAYARD Jean-Pierre

EFFECTS OF DTPA AEROSOL ON LUNG CONTAMINA-  
TION BY LANTHANUM

Summary. - Applying DTPA aerosol for the treatment of  
lung contamination by lanthanum we were able to determine  
its effectiveness as a function of time. Provided it was  
administered early during the two hours after exposure, over  
50 per cent could be removed using lower therapeutic doses  
than those prescribed for other routes of administration.

Its association with some enzymes did not enhance the  
chelator therapeutic effect.

We also calculated the constant of passage of lanthanum  
through the alveolar wall and found a value of  $0.016 \text{ mn}^{-1}$ .

. / .

---

Nous avons également chiffré la constante de passage du lanthane à travers la barrière alvéolaire dont la valeur est de l'ordre de  $0,016 \text{ mn}^{-1}$ .

Enfin, la découverte d'une importante partie non piégeable par le DTPA nous amène maintenant à étudier les mécanismes physico-chimiques de cette protection.

1969

21 p.

Commissariat à l'Energie Atomique - France

---

Finally, as we have discovered a large part cannot be mobilized by DTPA, we shall now study the physico-chemical mechanisms involved in this protection.

1969

21 p.

Commissariat à l'Energie Atomique - France

A partir de 1968, les rapports CEA sont classés selon les catégories qui figurent dans le plan de classification ci-dessous et peuvent être obtenus soit en collections complètes, soit en collections partielles d'après ces catégories.

Ceux de nos correspondants qui reçoivent systématiquement nos rapports à titre d'échange, et qui sont intéressés par cette diffusion sélective, sont priés de se reporter à la lettre circulaire CENS/DOC/67/4690 du 20 décembre 1967 que nous leur avons adressée, et qui précise les conditions de diffusion.

A cette occasion nous rappelons que les rapports CEA sont également vendus au numéro par la Direction de la Documentation Française, 31, quai Voltaire, Paris 7<sup>e</sup>.

## PLAN DE CLASSIFICATION

- |   |  |
|---|--|
| <b>1. APPLICATIONS INDUSTRIELLES DES ISOTOPES ET DES RAYONNEMENTS</b> | <b>8. PHYSIQUE</b>   |
|   | 8. 1 Accélérateurs   |
|   | 8. 2 Electricité, électronique, détection des rayonnements                   |
|   | 8. 3 Physique des plasmas  |
|   | 8. 4 Physique des états condensés de la matière                              |
|   | 8. 5 Physique corpusculaire à haute énergie                                  |
|   | 8. 6 Physique nucléaire  |
|   | 8. 7 Electronique quantique, lasers  |
| <b>2. BIOLOGIE ET MEDECINE</b>  | <b>9. PHYSIQUE THEORIQUE ET MATHEMATIQUES</b>                                |
| 2. 1 Biologie générale  |  |
| 2. 2 Indicateurs nucléaires en biologie                               |  |
| 2. 3 Médecine du travail  |  |
| 2. 4 Radiobiologie et Radioagronomie                                  |  |
| 2. 5 Utilisation des techniques nucléaires en médecine                |  |
| <b>3. CHIMIE</b>  | <b>10. PROTECTION ET CONTROLE DES RAYONNEMENTS. TRAITEMENT DES EFFLUENTS</b> |
| 3. 1 Chimie générale  | 10. 1 Protection sanitaire   |
| 3. 2 Chimie analytique  | 10. 2 Contrôle des rayonnements  |
| 3. 3 Procédés de séparation   | 10. 3 Traitement des effluents   |
| 3. 4 Radiochimie  |  |
| <b>4. ETUDES DU DOMAINE DE L'ESPACE</b>                               | <b>11. SEPARATION DES ISOTOPES</b>   |
|   |  |
| <b>5. GEOPHYSIQUE, GEOLOGIE, MINERALOGIE ET METEOROLOGIE</b>          | <b>12. TECHNIQUES</b>  |
|   | 12. 1 Mécanique des fluides - Techniques du vide                             |
|   | 12. 2 Techniques des températures extrêmes                                   |
|   | 12. 3 Mécanique et outillage   |
| <b>6. METAUX, CERAMIQUES ET AUTRES MATERIAUX</b>                      | <b>13. UTILISATION ET DEVELOPPEMENT DE L'ENERGIE ATOMIQUE</b>                |
| 6. 1 Fabrication, propriétés et structure des matériaux               | 13. 1 Centres d'études nucléaires, laboratoires et usines                    |
| 6. 2 Effets des rayonnements sur les matériaux                        | 13. 2 Divers (documentation, administration, législation, etc...)            |
| 6. 3 Corrosion  |  |
| <b>7. NEUTRONIQUE, PHYSIQUE ET TECHNOLOGIE DES REACTEURS</b>          | <b>14. ETUDES ECONOMIQUES ET PROGRAMMES</b>                                  |
| 7. 1 Neutronique et physique des réacteurs                            |  |
| 7. 2 Refroidissement, protection, contrôle et sécurité                |  |
| 7. 3 Matériaux de structure et éléments classiques des réacteurs      |  |

- Rapport CEA-R-3735 -

Centre d'Etudes Nucléaires de Fontenay-aux-Roses  
Direction de la Protection et de la Sécurité Radiologiques  
Département de la Protection Sanitaire  
Centre de Recherches du Service de Santé des Armées

INFLUENCE DU D T P A EN AEROSOL  
SUR LES CONTAMINATIONS PULMONAIRES AU LANTHANE

par

Christian PASQUIER, Dominique VOISIN,  
Pierre THIEBLEMONT, Gérard PERRAULT,  
Jean-Pierre BAYARD

- Avril 1969 -

Les rapports du COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE sont, à partir du n° 2200, en vente à la Documentation Française, Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de la Documentation, 31, quai Voltaire, PARIS VII<sup>e</sup>.

The C.E.A. reports starting with n° 2200 are available at the Documentation Française, Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de la Documentation, 31, quai Voltaire, PARIS VII<sup>e</sup>.

## INFLUENCE DU DTPA EN AEROSOL SUR LES CONTAMINATIONS PULMONAIRES AU LANTHANE

### AVANT-PROPOS

Sur une série importante de contaminations respiratoires du singe macaque par des aérosols liquides de chlorure de lanthane en milieu acide, nous avons étudié l'efficacité d'un chélateur, l'acide diéthylène triamine penta-acétique ou D.T.P.A.

Nous avons préalablement établi que le lanthane intra-alvéolaire ne franchissait généralement pas l'épithélium respiratoire immédiatement après la contamination [1].

Dans cette étude, sont analysées les conséquences biologique et thérapeutique qui découlent de l'emploi du D.T.P.A.

### INTRODUCTION

L'efficacité des acides polyamines, et en particulier du D.T.P.A., est actuellement bien établie dans le traitement des contaminations par les terres rares et par les autres éléments du groupe III, tels que l'yttrium ou les actinides. Plusieurs analyses récentes ont fait le point sur ce sujet, NORWOOD sur un plan général [2], TOMBROPOULOS et BAIR [3], [4], en s'intéressant plus particulièrement au problème des oxydes de cérium et de plutonium. Mais, c'est surtout l'analyse de CATSCH [5] qui est la plus complète et qui souligne l'intérêt d'administrer le chélatant directement sur la région contaminée, comme cela est possible dans le cas des plaies ou des contaminations respiratoires, afin d'en retirer deux avantages :

- augmentation de l'efficacité vis-à-vis du radioélément à éliminer,
- diminution de la dose administrée allégeant ainsi le risque d'une éventuelle toxicité.

Malgré ces avantages, peu d'expériences ont été effectuées pour évaluer l'efficacité thérapeutique des aérosols.

On peut utiliser deux types d'agents thérapeutiques en aérosols :

- ceux qui ont une influence sur les mécanismes physiologiques,
- ceux qui ont une action chimique propre.

Avec les éléments du premier groupe, qui comprend des broncho-dilatateurs, des expectorants, des mucolytiques, des tensio-actifs, comme les pluronics F 68, des stimulants phagocytaires, les aérosols ont conduit à des résultats assez décevants [3]. Parmi les agents à action chimique, les chélatants sont les seuls à retenir pour traiter les contaminations avec les terres rares. Quelques rares expérimentateurs les ont utilisés en aérosols. SEMENOV et TREGUBENKO [6] rapportent l'efficacité du D.T.P.A. en aérosol sur l'yttrium 90, mais ne donnent pas les doses utilisées. Il en est de même dans les travaux de TOMBROPOULOS et al. [7], concernant le cérium et le plutonium.

Ces auteurs notent une différence d'efficacité du D.T.P.A., non seulement entre oxyde de plutonium et oxyde de cérium, mais aussi sur un même élément : le  $CeO_2$ , selon son mode de préparation [8] ; ils montrent ainsi l'interdiction d'extrapoler une efficacité thérapeutique d'un élément à l'autre, même au sein d'un même groupe chimique.

Tous ces travaux, de même que ceux de GENSICKE et NITSCHKE [9], sur la décontamination pulmonaire de  $^{91}YCl_3$  par l'héxamétaphosphate en aérosol, font état de décroissance de charges pulmonaire et globale, sur plusieurs jours, ou même à plus long terme. Sur les effets immédiats d'aérosols de D.T.P.A., on ne relève que les études de SCHMIDTKE [10], [11], sur le chlorure d'yttrium, qui évalue les charges de l'arbre respiratoire une heure et quatre heures après la contamination, comparativement chez des rats traités ou non traités ; l'existence d'un passage spontané immédiat important de l'yttrium, à travers la barrière pulmonaire ne permettra pas une comparaison avec nos résultats.

L'efficacité du D.T.P.A. en aérosol est prouvée par un nombre suffisant de données convergentes ; mais peu de chercheurs ont étudié le passage précoce et personne n'a encore établi une codification thérapeutique précise en fonction des paramètres suivants :

- nature et forme chimique du radioélément,
- niveau de contamination,
- dose minimale à administrer,
- délai d'intervention.

Cette étude contribue à l'amorce d'une telle codification.

## I - TECHNIQUE EXPERIMENTALE

### I.1 - Caractéristiques de l'aérosol

L'aérosol est produit à partir d'une solution de chlorure de lanthane en milieu chlorhydrique à pH voisin de 1. Il s'agit d'un aérosol liquide, dont la granulométrie est difficile à établir, car excessivement variable selon les conditions hygrométriques et les turbulences.

Nous avons établi les caractéristiques du générateur (figure 1), par mesure des cristaux de chlorure de sodium recueilli sur huile de silicone dans un impacteur en cascade à partir d'une solution  $ClNa$  molaire. Les conditions de production sont les mêmes que lors de l'administration de l'aérosol au singe. Le prélèvement est effectué dans le jet, dans les conditions standards de l'utilisation de l'impacteur. La courbe obtenue traduit la nature gaussologarithmique de la fonction de distribution des tailles, classique pour ce genre de générateur.

### I.2 - Technique d'administration et mesures

Le singe anesthésié à la phencyclidine (Sernyvet Parke Davis, 1 à 2 mg/kg), maintenu en décubitus dorsal, est intubé avec une sonde à ballonnet. La sonde est reliée à un embout à double soupape pour séparer l'air inspiré de l'air expiré. L'aérosol est produit en continu, à un débit voisin de celui du singe, mais passe par un spiromètre de 6 litres, pour réguler les variations de débit respiratoire et permettre à l'animal de respirer sans surpression.

L'enregistrement de la radioactivité pulmonaire est obtenu grâce à deux sondes à cristaux  $Na(Tl)$  collimatées, l'une horizontale, l'autre verticale, dont les champs sont excentrés afin d'éviter de mesurer la radioactivité contenue dans les cavités cardiaques.

Cette technique permet donc :

- 1° d'éliminer les remontées trachéales et la contamination digestive par l'emploi de sondes à ballonnet,
- 2° d'éviter au maximum l'enregistrement de l'activité sanguine cardiaque par excentrage des sondes,
- 3° de vérifier l'homogénéité de la décroissance pulmonaire par l'utilisation de sondes enregistrant deux champs différents.

Par ailleurs, dans certaines expériences, la radioactivité sanguine a été suivie, soit par prélèvements sanguins, soit par dérivation de l'artère fémorale dans un scintillateur plastique, soit en plaçant une sonde en regard de la région cardiaque.

Après la contamination, l'aérosol de  $CaNa_3 - DTPA$  à 25 pour cent (Laboratoire GEIGY) produit à l'aide d'un générateur identique, est administré au singe, soit par l'intermédiaire d'un masque, soit à l'aide d'une nouvelle sonde à ballonnet intra-trachéale.

## II - RESULTATS EXPERIMENTAUX

Pour établir un schéma biologique complet, trois types d'expériences complémentaires ont été effectuées :

- a - contamination respiratoire au chlorure de lanthane et administration de D.T.P.A. seul ou en association, après un délai variable,

b - contamination respiratoire avec du lanthane complexe, le mélange (D.T.P.A.-La) étant effectué dans le générateur pour étudier isolément la cinétique du complexe,

c - contamination intraveineuse pour chiffrer l'épuration sanguine du complexe D.T.P.A.-La, ainsi que son élimination urinaire.

II.1 - Efficacité du D.T.P.A. après contamination

II.1.a - D.T.P.A. seul

Après la fin de l'administration de l'aérosol de lanthane, on vérifie pendant une vingtaine de minutes qu'il n'existe pas de passage spontané notable du radioélément du poumon vers le sang.

La figure 2 montre l'évolution précoce d'une charge pulmonaire chez un animal ne recevant aucun traitement par le D.T.P.A.

Dès que l'aérosol de D.T.P.A. est administré, une chute de l'activité pulmonaire est enregistrée dans les minutes qui suivent, mais, nous constatons que l'épuration n'est jamais totale.

La décroissance est en général bien représentée par une seule exponentielle, et l'évolution type est celle rapportée sur les courbes expérimentales des figures 3, 4 et 5.

Le tableau ci-contre résume les résultats expérimentaux, et montre que, quel que soit le délai entre la contamination et l'administration du D.T.P.A., les valeurs de la constante de passage du complexe néoformé sont assez homogènes, avec une moyenne de  $0,016 \text{ m}^{-1}$  correspondant à une période de 44 minutes.

Quelle que soit la durée pendant laquelle on administre le D.T.P.A., une activité importante reste dans le territoire pulmonaire. Cette quantité non chélatable croît avec le temps; si le traitement est commencé moins d'une demi-heure après la contamination, 40 pour cent demeurent dans le poumon, mais cette fraction croît progressivement pour atteindre 63 pour cent, si l'on attend deux heures à deux heures trente (figure 6).

Analyse statistique des données

L'analyse statistique des données, en appelant X le temps entre la contamination et le traitement, et Y l'efficacité du D.T.P.A. mesurée par les pourcentages d'activité résiduelle tirés de la première colonne, conduit aux résultats suivants :

- variance des X :  $S_x^2 = 29.663,81$
- variance des Y :  $S_y^2 = 5.233,81$
- covariance des X Y :  $S_{xy} = 6.458,48$

Efficacité du D T P A après contamination

N° de l'animal	Délai avant administration D.T.P.A.	% Activité pulmonaire restant		Période en minute	Constante de passage en $\text{mn}^{-1}$
		1ère sonde	2ème sonde		
1	15 min	57 %	65 %	49	0,014
2	15 -	35 -	40 -		
2	30 --	45 -	58 -	24	0,029
3	30 -	15 -	25 -		
4	20 -	20 -		30	0,023
5	25 -	35 -	45 -	53	0,013
3		42 -	45 -	58	0,012
6	35 -	30 -	35 -		
7	30 -	30 -	35	52	0,013
8	25 -	45 -	50 -	47-58	0,012-0,0148
9	20 -	30 -	40 -	45	0,0155
10	30 -	35 -	50 -	50-60	0,0116-0,0139
11	25 -	55 -	57 -	31-26	0,023-0,0224
9	40 -	60 -	70 -	28	0,0248
5	40 -	22 -	30 -	53	0,013
7	45 -	42 -	50 -	53	0,013
12	60 -	65 -		43	0,016
5	63 -	30 -	30 -	58	0,012
9	55 -	55 -	55 -		
12	130 -	68 -	82 -	54-47	0,0128-0,0148
2	150 -	70 -	75 -		
11	120 -	40 -	47 -		
13	20 heures	≈ de 90 %			
12	24 -	≈ de 100 %			

Tableau de l'analyse des variances

Source de variation	somme des carrés	° de liberté	Carré moyen	F trouvé	F théorique
Régression Y = f(x)	1.406,16	1	1.406,16	6,98	4,38 p.5% 8,18 p.1%
Déviations depuis la régression	3.827,65	19	201,45		régression significative
Variation totale des Y	5.233,81	20			

Calcul de la droite de régression

$$b = \frac{S_{xy}}{S_x^2} = 0,2177 \quad a = 31,6975$$

$$Y = 0,2177 X + 31,6975$$

Le rôle du délai entre la contamination et le traitement est significatif. On peut le faire mieux ressortir en établissant 4 classes en fonction de ce délai ; chacune d'elles correspondant à des traitements effectués respectivement dans les temps suivants : première demi-heure, trois quarts d'heure, une heure et deux heures.

Dans chaque classe, les valeurs trouvées, comparées à celles calculées, montrent un accord hautement satisfaisant.

Classe	I	II	III	IV	
Moyenne des X	25	41,6	59,3	133,3	
Y	trouvé	36,4	41,3	50,0	59,3
	calculé	37,1	40,8	44,6	60,7

Si le D.T.P.A. est administré tardivement, vingt-quatre heures après le lanthane, il se révèle inactif et ne réussit à enlever que quelques pour cent de la quantité restante.

II.1.b - Association du D.T.P.A. avec divers agents thérapeutiques

Pour améliorer l'efficacité du D.T.P.A., nous l'avons associé à divers agents thérapeutiques. Nous avons essayé d'attaquer la partie protéique du revêtement alvéolaire par la trypsine et par la N-Acétyl-Cystéine (mucomyst, laboratoires ALIARD), qui rompt les ponts S-S, puis, avec la lipase et la lécithinase C, nous espérons modifier la phase lipidique du surfactant pulmonaire. Ces données sont résumées dans le tableau suivant : ni la constante de passage, ni surtout la quantité restante ne sont modifiées, ce qui montre que ces éléments sont inefficaces pour aider à libérer le lanthane et le rendre chélatable par le D.T.P.A. (figures 7 et 8)

II.2 - Contamination par le complexe (D.T.P.A.-La)

Ce complexe est formé dans le générateur avant la contamination. La cinétique pulmonaire est alors différente puisqu'il y a passage du radioélément pendant et immédiatement après la contamination.

Animal	Association	Délai entre contamination et D.T.P.A.	Activité restante		Constante de passage
			1ère sonde	2ème sonde	
14	DTPA + mucomyst	25 mn	50 pour cent	52 pour cent	$\lambda = 0,015$
12	DTPA + mucomyst	25 -	60 - -	65 - -	
9	DTPA + lécith. C	20 -	48 - -	46 - -	
2	DTPA + lécith. C	20 -	70 - -	70 - -	0,009
3	DTPA + TRIS	15 -	44 - -	48 - -	
9	DTPA + lipase	18 -	35 - -	35 - -	0,015
2	DTPA + lipase	24 -	47 - -	50 - -	0,011
9	DTPA + lipase	40 -	45 - -	69 - -	0,014
3	DTPA + trypsine	27 -	39 - -	48 - -	0,016

L'enregistrement de cette cinétique est rapporté dans les courbes expérimentales suivantes (figure 9), où la phase d'inhalation répond à une équation du type :  $R = \frac{a}{\lambda} (1 - e^{-\lambda t})$ , et la phase de résorption à celle du type :  $R = R_1 e^{-\lambda t}$ , où R est la quantité retenue par le poumon, "a" l'activité inhalée par unité de temps, et  $\lambda$  la constante de passage.

Les périodes de passage sont : 34, 35, 52, 38 et 44 minutes, soit 40 minutes en moyenne. La valeur trouvée est la même, que le complexe soit formé avant l'inhalation ou dans le milieu pulmonaire. Il s'agit donc bien de la période de passage à travers l'épithélium et non de celle de la formation du complexe au fur et à mesure de l'arrivée du D.T.P.A. Ceci est par ailleurs confirmé par le fait que le D.T.P.A. a la même efficacité, si on ne l'administre que pendant quelques minutes (5 à 10 minutes environ), montrant ainsi qu'il est d'emblée en quantité suffisante pour chélater le lanthane.

Il faut noter que l'épuration n'est jamais totale, car, dans le champ des sondes, intervient une partie de l'activité extra-cellulaire non encore éliminée. Ce phénomène empêchera d'affirmer que tout le lanthane est réellement éliminé du poumon.

II.3 - Epuration sanguine du complexe D.T.P.A.-La

Sur quatre animaux, une injection de D.T.P.A.-La a été pratiquée par voie intraveineuse. Les enregistrements de la cinétique se décomposent en deux exponentielles, l'une de période courte de quelques minutes, l'autre beaucoup plus longue.

Le tableau résume les données obtenues par différentes techniques de mesure.

Les valeurs moyennes conduisent à deux périodes respectivement égales à cinq et à quarante minutes.



Animal n°	Sondes en regard du coeur		Dérivation fémorale dans un scintillateur		Prélèvements	
	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
11	4	45	12	40		37
15	3	(78)		43		58
15	2	32	3	40		35
2	6	30	6	38		

La deuxième période de l'ordre de quarante minutes est nettement inférieure à celle trouvée chez l'homme (soixante à soixante-dix minutes), lors d'étude de la clearance D.T.P.A.-La, pour évaluer la filtration glomérulaire [13]. On retrouve le rapport supérieur à 1/10 entre les deux périodes, signalé par les auteurs.

Par contre, la période que nous trouvons chez le singe est plus longue que celle obtenue avec du D.T.P.A.-La chez le rat anesthésié au carbonate d'éthyle [14]. Il semble donc exister un important facteur lié à l'espèce.

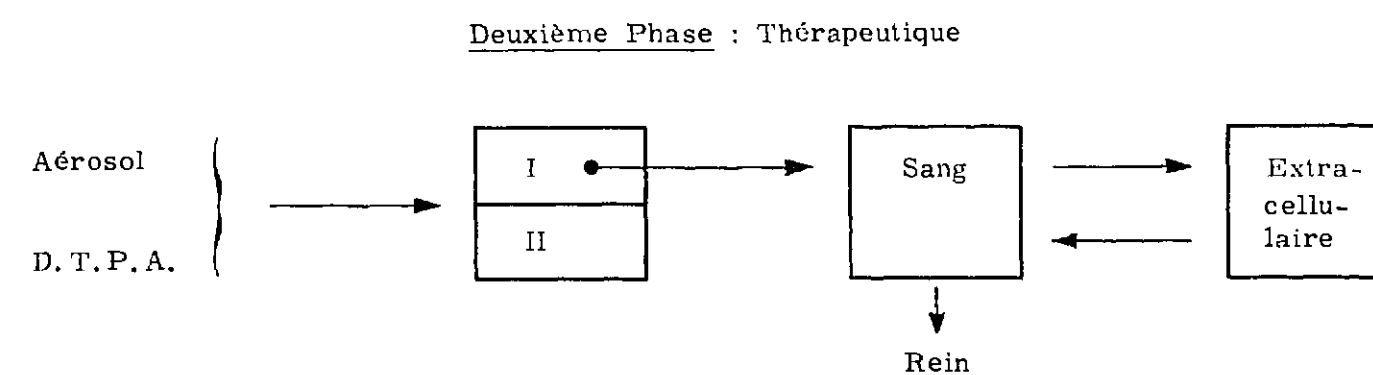
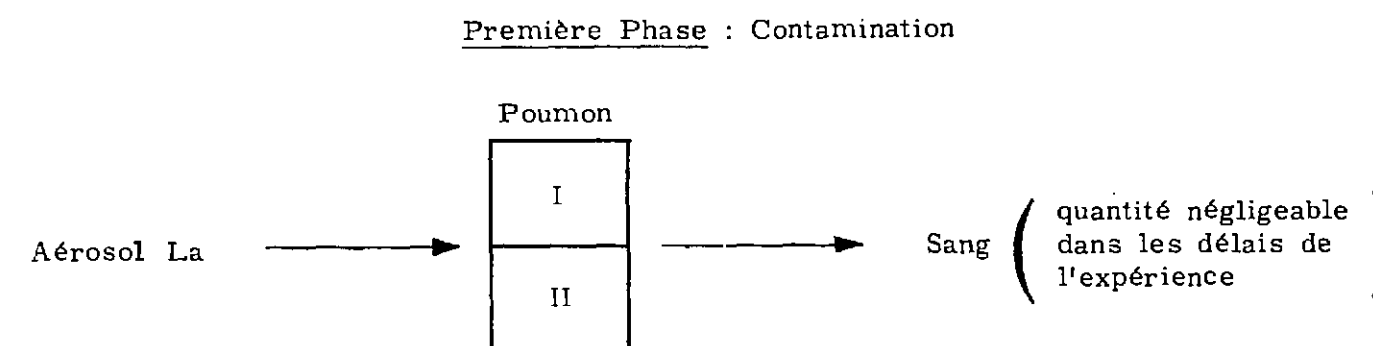
L'excrétion urinaire étudiée chez trois animaux par sonde pour les points précoces et par miction spontanée pour les points plus tardifs, montre une élimination de cinquante pour cent entre quarante et quatre-vingts minutes (figure 10), toute l'activité étant excrétée en quelques heures.

#### DISCUSSION

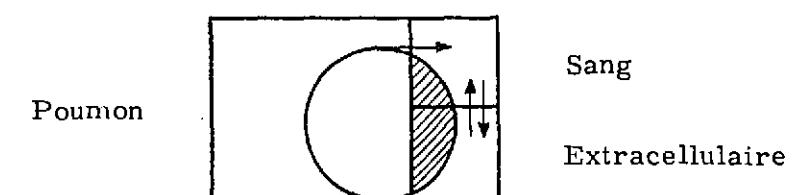
L'emploi d'aérosols de D.T.P.A. après contamination pulmonaire par le lanthane 140, présente un triple intérêt, des conclusions pouvant être tirées sur les plans biologique, thérapeutique et biochimique.

- Dans le domaine biologique, nous avons mesuré la constante de passage du poumon vers le sang du complexe (D.T.P.A.-La), constante de l'ordre de  $0,016 \text{ mn}^{-1}$  correspondant à une période de quarante-quatre minutes, nous avons également chiffré l'importance de la fraction non chélatable persistant après action prolongée du D.T.P.A., cette quantité restante est de l'ordre de quarante à quarante-cinq pour cent. Enfin, le complexe étant passé dans la circulation sanguine, l'enregistrement de la cinétique fait ressortir une décroissance bi-exponentielle avec une période courte de quatre à cinq minutes, et une longue de quarante minutes, montrant qu'il s'agit bien d'un système à deux compartiments.

Le schéma biologique précoce peut donc se représenter de la façon suivante, sans préjuger des mécanismes biochimiques.



- La fraction I est mobilisable par le D.T.P.A.
- La fraction II est celle qui demeure in situ, même après action prolongée du D.T.P.A.
- Lorsqu'on enregistre la cinétique pulmonaire, une fraction des 3 compartiments se trouve située dans le champ de la sonde



Or, la décroissance pulmonaire s'ajuste en général bien, sur une seule exponentielle, il faut donc que la participation sanguine soit négligeable, ou que les compartiments s'épurent avec la même période. Nos mesures montrent qu'il s'agit bien de périodes identiques, voisines de quarante minutes; de plus, nous savons que la participation sanguine n'est pas très importante dans l'enregistrement pulmonaire, car l'enregistrement séparé des cinétiques sanguine et pulmonaire, dès la fin de la contamination, fournit deux courbes évoluant en sens opposé, il s'agit du même phénomène que celui que nous avons étudié en utilisant l'iode 131 [15]. Mais, cet empiètement des compartiments sanguin et extracellulaire fait que la fraction pulmonaire résiduelle non chélatable évaluée à 40-45 pour cent est au plus égale à ces données.

- Sur le plan thérapeutique, nous montrons que des aérosols de chlorure de lanthane en milieu acide ne franchissent pas la barrière pulmonaire de façon précoce. Nous avons déjà établi [1] que cette absence de passage spontané était la règle puisque, sur quarante expériences, six cas seulement dont trois sur le même animal, ont révélé un passage notable dans les vingt minutes qui suivent la contamination.

De plus, l'efficacité du D.T.P.A. a été établie; une inhalation courte d'une dizaine de minutes est aussi efficace qu'une administration d'une heure ou deux, ce qui permet de limiter l'effet toxique dû au chélateur lui-même.

En utilisant du D.T.P.A. marqué, nous avons déterminé la quantité administrée pendant dix minutes; elle est de l'ordre de 2,5 à 3 mg de  $\text{CaNa}_3\text{D.T.P.A.}$  avec notre technique de production. Les singes pesant 6 kg en moyenne, cette dose de 0,5 mg/kg, largement efficace pour un niveau de contamination évalué à 10  $\mu\text{Ci}$ , est donc très éloignée des doses thérapeutiques habituelles (16 mg/kg) et a fortiori de la dose néphrotoxique située au-delà de 200 mg/kg. Il semble que ce mode d'administration puisse déboucher sur une thérapeutique efficace, presque atoxique et d'emploi très simple. Une codification thérapeutique précise reste néanmoins à établir.

Au-delà de la première demi-heure, la fraction susceptible d'être chélatée commence à décroître et passe progressivement de 40 à 60 pour cent dans les deux premières heures. Enfin, sur ce même plan clinique, signalons l'échec des associations du D.T.P.A. avec les enzymes à action protéique ou lipidique que nous avons testés.

- Le troisième intérêt est biochimique, une importante fraction du lanthane s'est révélée protégée vis-à-vis de l'action du D.T.P.A. Nous pensons que cette protection est physico-chimique et liée à la présence des éléments du surfactant pulmonaire.

Des études biochimiques sont en cours pour éclaircir les mécanismes de capture et la protection de ce radioélément.

## CONCLUSION

L'emploi du D.T.P.A. dans le traitement des contaminations pulmonaires par le lanthane nous a permis d'établir et d'évaluer son efficacité en fonction du temps. A condition d'être utilisé précocement, dans les deux heures qui suivent la contamination, une fraction supérieure à 50 pour cent peut être éliminée, et ceci avec des doses thérapeutiques inférieures à celles préconisées pour les autres voies d'administration.

L'association avec quelques enzymes n'a pas permis d'améliorer l'effet thérapeutique de ce chélateur.

Nous avons également chiffré la constante de passage du lanthane à travers la barrière alvéolaire dont la valeur est de l'ordre de  $0,016 \text{ mn}^{-1}$ .

Enfin, la découverte d'une importante partie non piégeable par le D.T.P.A. nous amène maintenant à étudier les mécanismes physico-chimiques de cette protection.

*Manuscrit reçu le 6 janvier 1969*

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] PASQUIER Ch., PERRAULT G., VOISIN D.  
Contamination respiratoire du singe par le chlorure de lanthane.  
Devenir physico-chimique et passage alvéolaire immédiat  
Rapport du Centre de Recherches du Service de Santé des Armées,  
Division de radiobiologie expérimentale, Paris, n° 8, 1958
- [2] NORWOOD W.D.  
Therapeutic removal of plutonium in humans  
Health Physics, 1962, 8, 6, 747-750
- [3] TOMBROPOULOS E.G., BAIR W.J.  
Removal of inhaled particles  
Rapport américain, Battelle North-West laboratory, Richland, Wash.  
HW-7600, 1963, pp. 136-142  
et Health Physics, 1963, 9, 8, 878 (résumé)
- [4] BAIR W.J. et al.  
Deposition and removal of transuranic elements  
and cerium deposited by the inhalation route  
In : Diagnosis and treatment of radioactive poisoning,  
Vienna, 15-18 october 1963. Vienne, A.I.E.A., 1963, pp. 319-338
- [5] CATSCH A.  
Radioactive metal mobilization in medicine  
Springfield, Ch. C. Thomas, 1964
- [6] SEMENOV D.L., TREGUBENKO J.P.  
The action of chelating compounds on tissue storage and excretion  
from the living organism of radiocesium, radiocerium and plutonium,  
Biokhimiya, 1958, 23, 1, 59-65  
Biochem. (trad. US), 1958, 23, 59-60
- [7] TOMBROPOULOS E.G., BAIR W.J.  
The effect of DTPA on translocation and excretion  
of inhaled <sup>144</sup>Ce and <sup>239</sup>Pu oxide in dogs  
Rapport américain, Battelle North-West Laboratory, Richland, Wash.,  
BNWL-192, 1965, pp. 125-127
- [8] TOMBROPOULOS E.G.  
Effect of the form of inhaled cerium dioxide on its removal by DTPA  
Rapport américain, Battelle North-West laboratory, Richland, Wash.,  
HW-80500, 1964, pp. 47-49
- [9] GENSICKE F., NITSCHKE H.W.  
Effect of hexametaphosphate aerosols on the metabolism  
of <sup>91</sup>Y chloride.  
Health Physics, 1964, 10, 12, 1243-1249

- [10] SCHMIDTKE I.  
Influence of the precipitation of inhaled  $^{91}\text{Y}$  by DTPA  
Zbl. Biol. Aerosol Forsch., 1964, 11, 432-439
- [11] SCHMIDTKE I.  
Removal of inhaled radioactive yttrium by the use of DTPA  
Health Physics, 1964, 10, 12, 1235-1241
- [12] TOMBROPOULOS E.G.  
Review of therapeutic procedures for removal  
of inhaled materials  
Health Physics, 1964, 10, 12, 1251-1257
- [13] FUNCK-BRENTANO J.L., LELLOUCH J., LESKI M.  
Nouvelles méthodes de mesure de la filtration glomérulaire  
sans prélèvement d'urine. Mesure de la clearance du DTPA-Lanthane 140  
Rev. franc. Etudes clin. biol., 1967, 12, 8, 790-798
- [14] LAFUMA J., NENOT J. C., MORIN M.  
Méthode nouvelle d'étude de l'efficacité des chélateurs de la série  
des acides polyamines pour la décontamination interne  
Rapport CEA-R-3519 (EUR-3864.F), 1968
- [15] PERRAULT G., THIEBLEMONT P., PASQUIER Ch., MARBLE G.  
Cinétique du passage du radioiode soluble à travers  
les épithéliums respiratoires après inhalation  
Health Physics, 1967, 13, 707-718

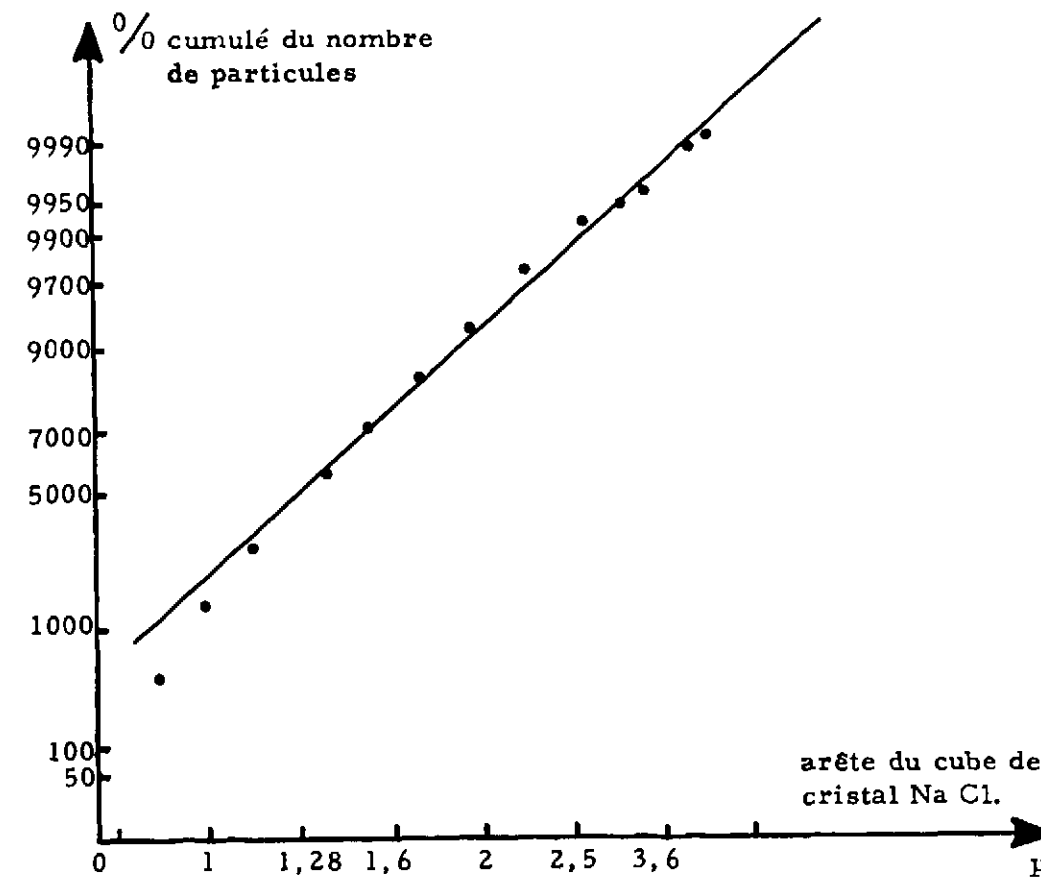


Figure 1 : Granulométrie obtenue avec 2886 particules caractérisant le générateur utilisé.

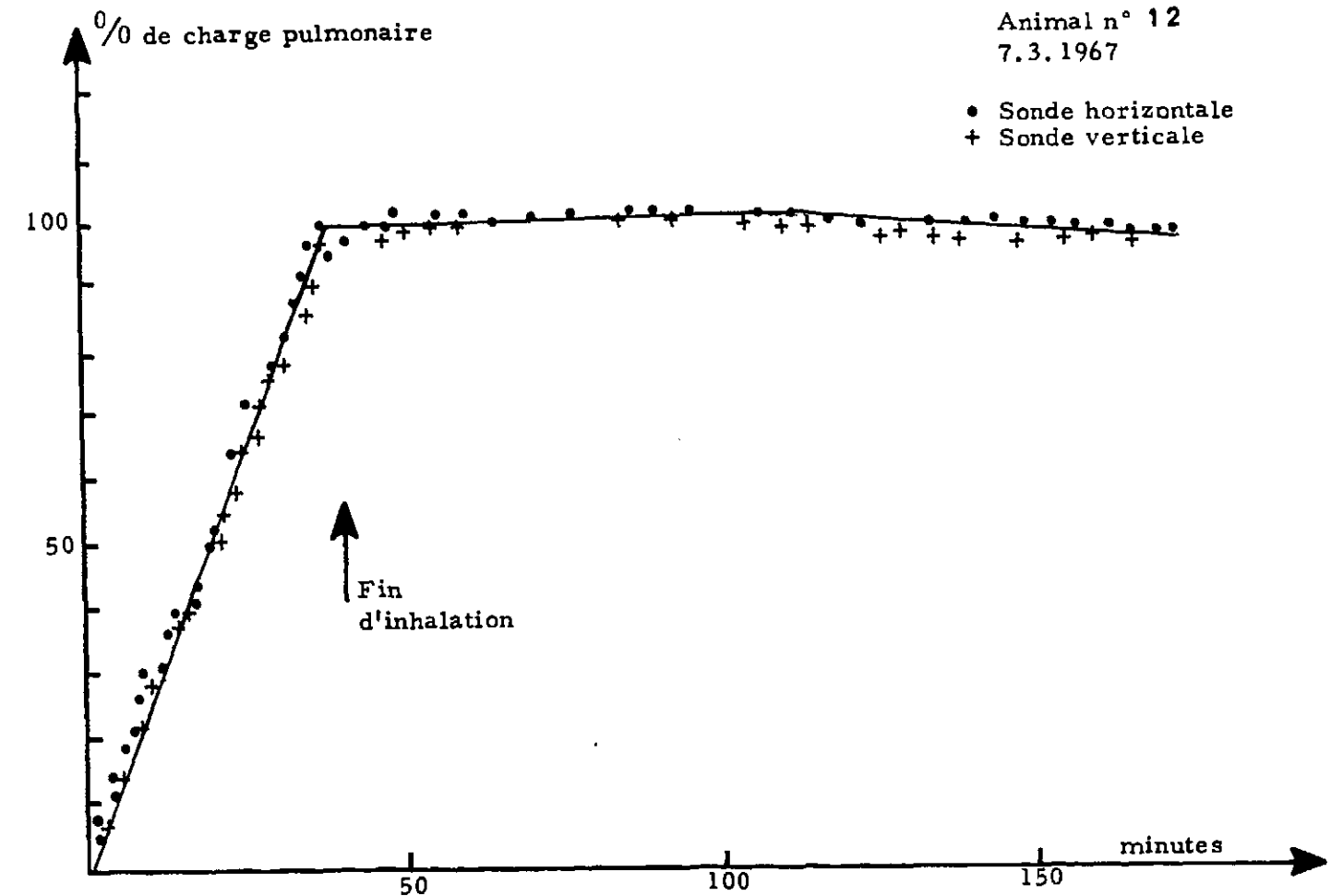


Figure 2 : Evolution spontanée de l'activité pulmonaire sans administration de DTPA

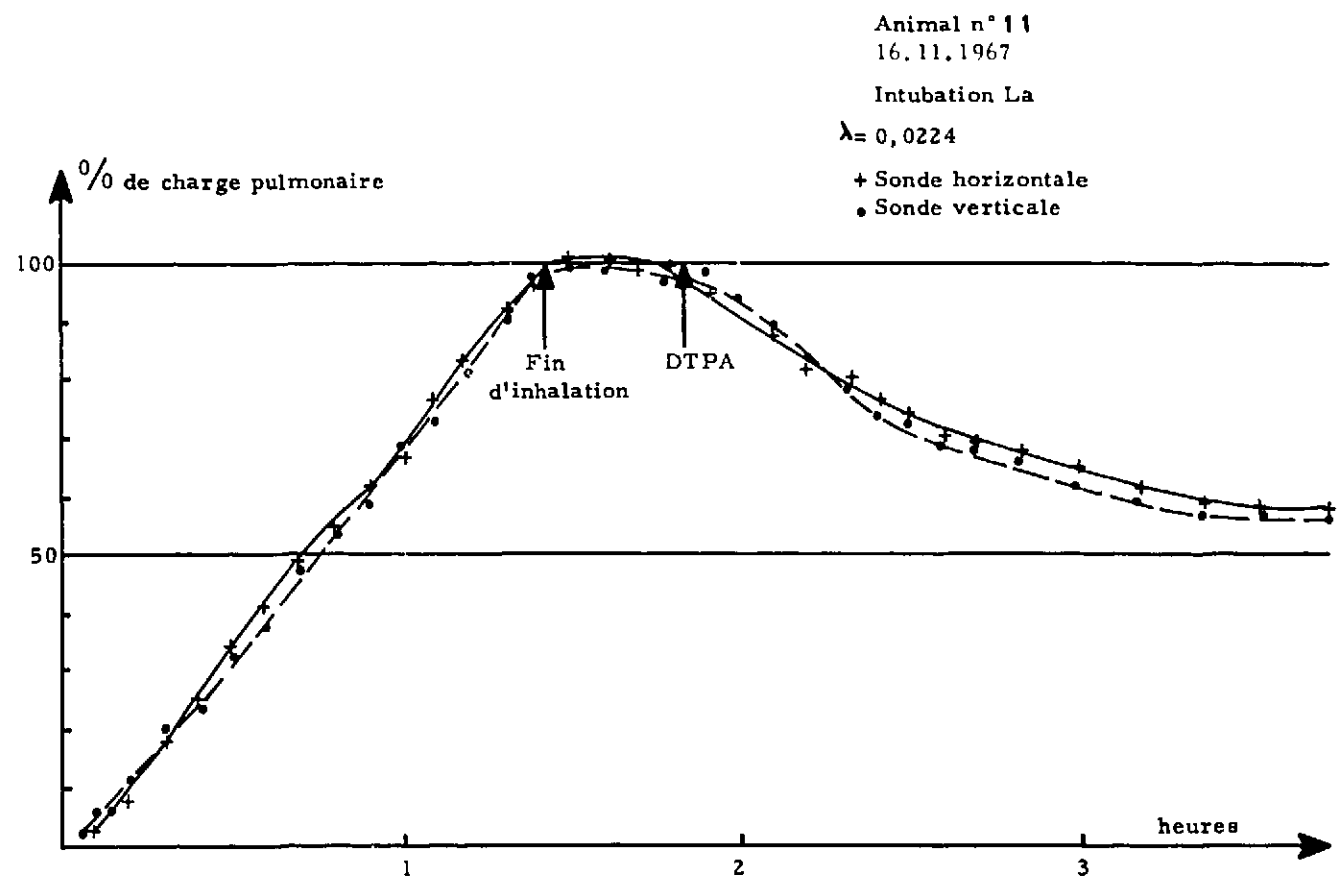


Figure 3 : Cinétiques de contamination et traitement par aérosol de DTPA.  
Exemple de contamination résiduelle importante malgré une thérapeutique précoce par le DTPA.

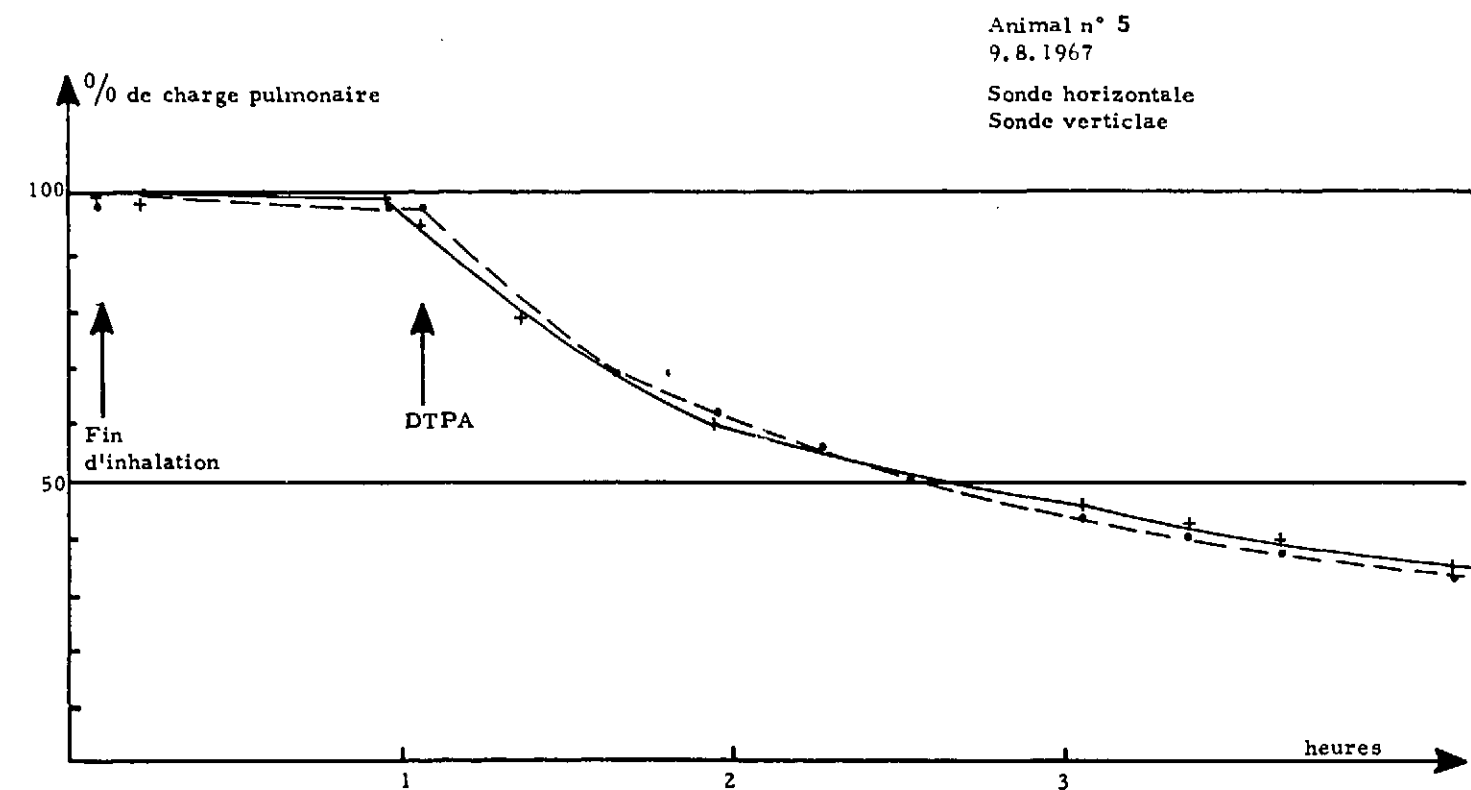


Figure 5 : Cinétique pulmonaire sous aérosol de DTPA après contamination au  $Cl_3La$ .  
Exemple de contamination résiduelle peu importante.

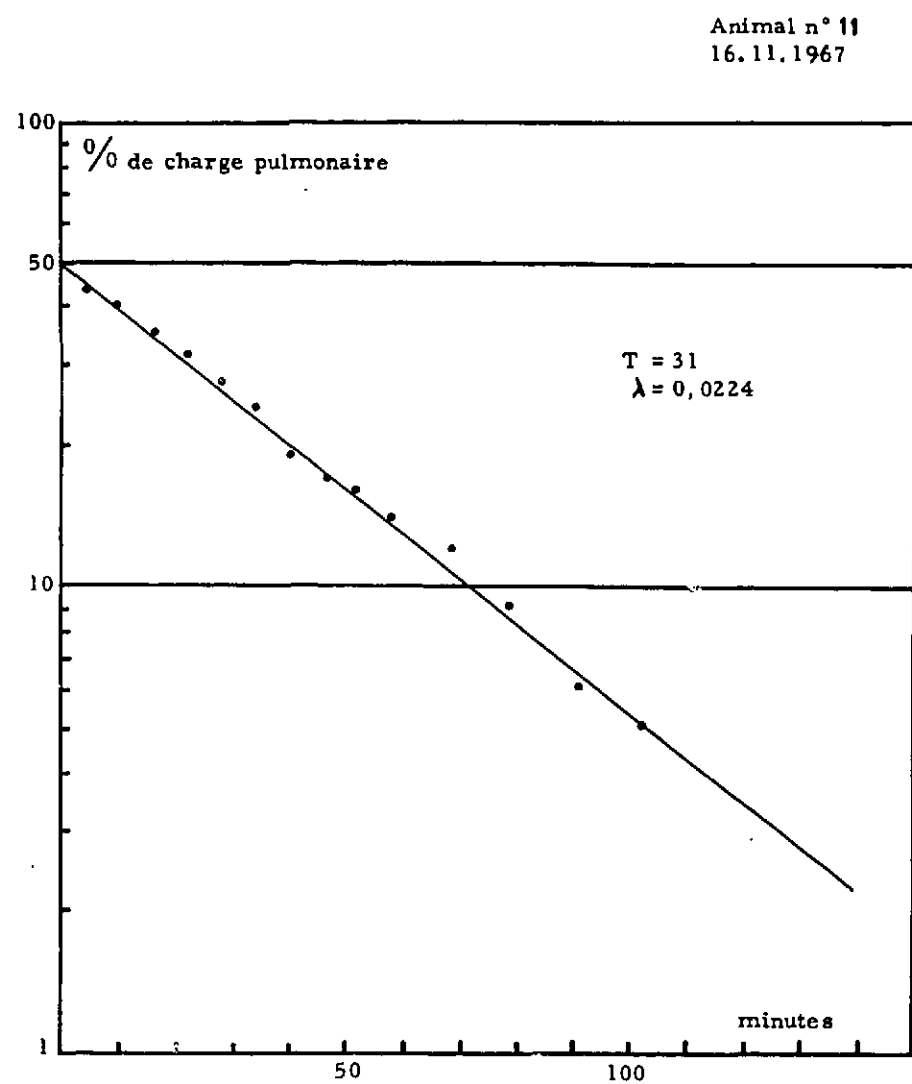


Figure 4 : Décroissance pulmonaire après administration de DTPA en aérosol (en coordonnées semi logarithmiques)

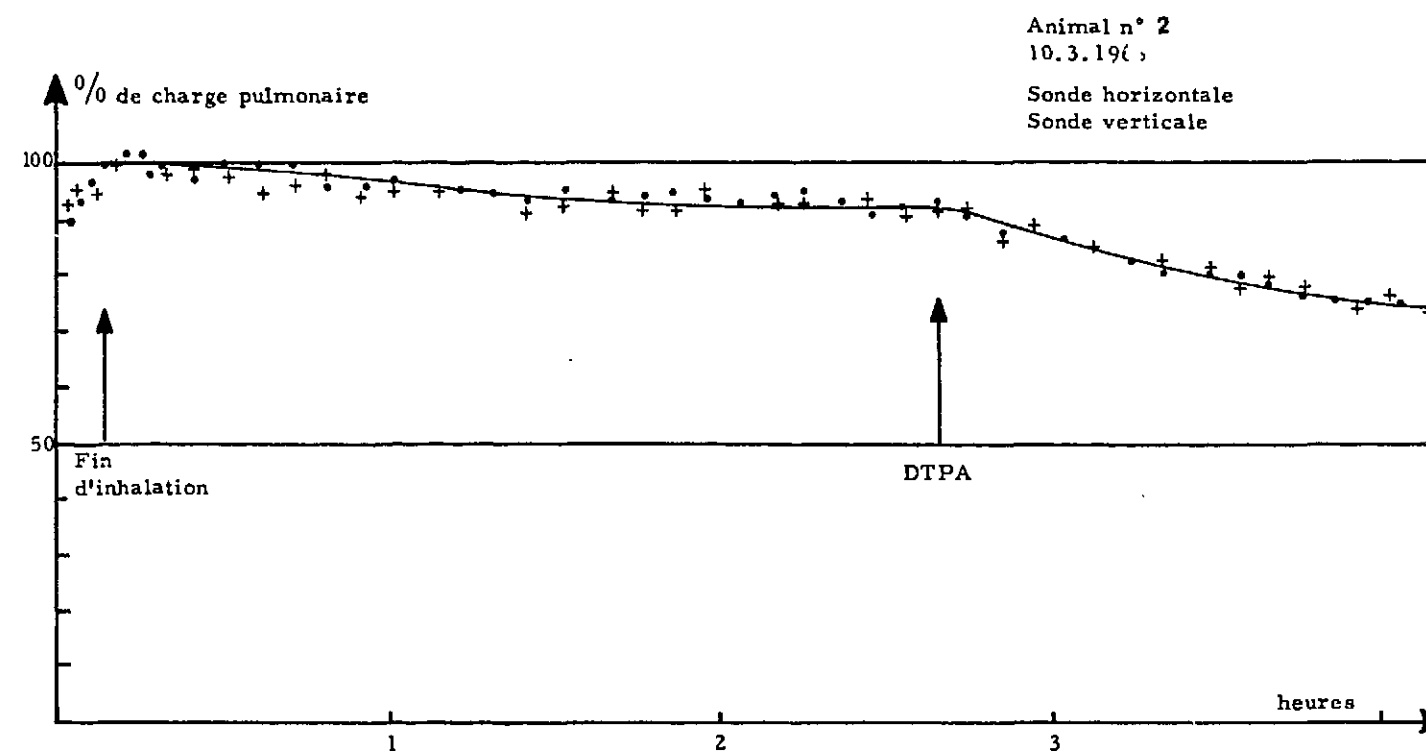


Figure 6 : Traitement tardif par le DTPA, 2h30 après la fin de la contamination.

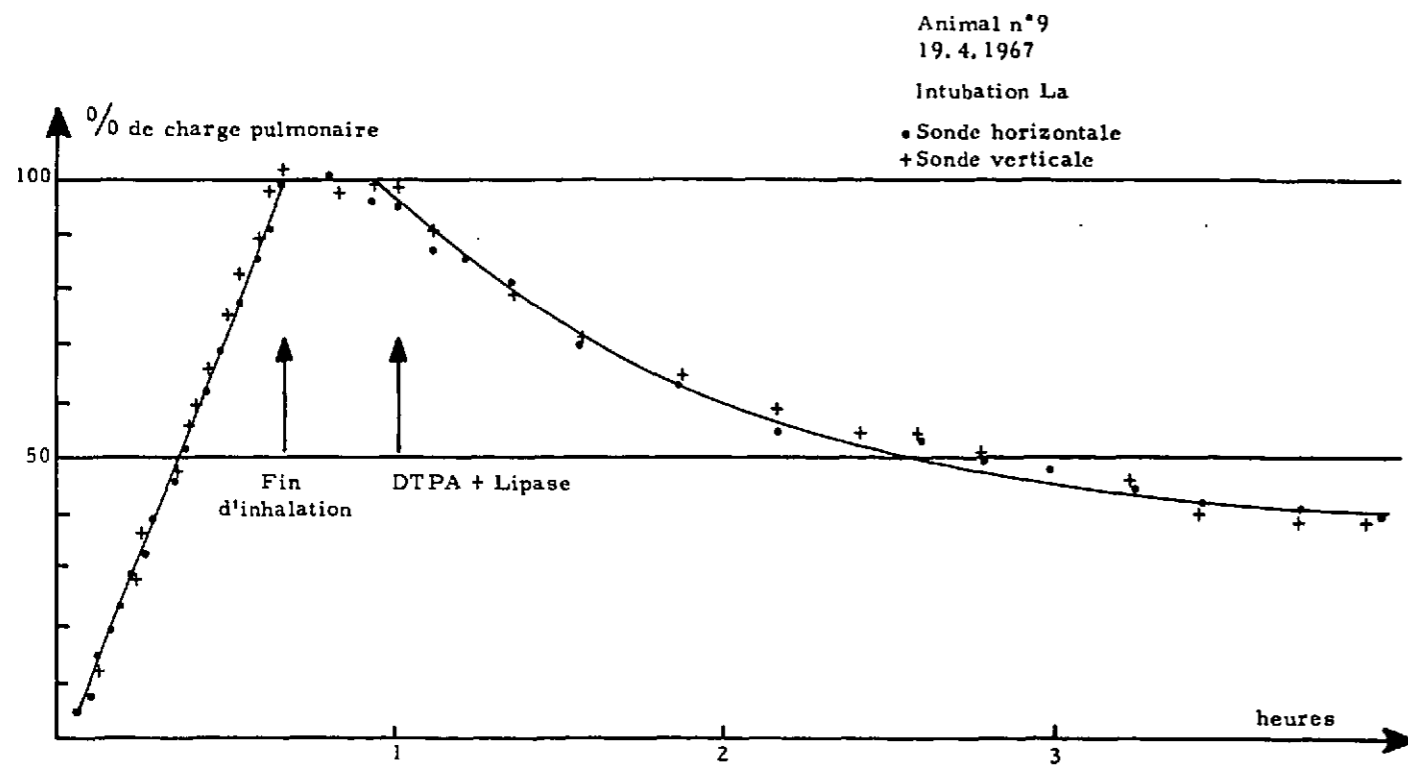


Figure 7 : Thérapeutique précoce par association DTPA-Lipase

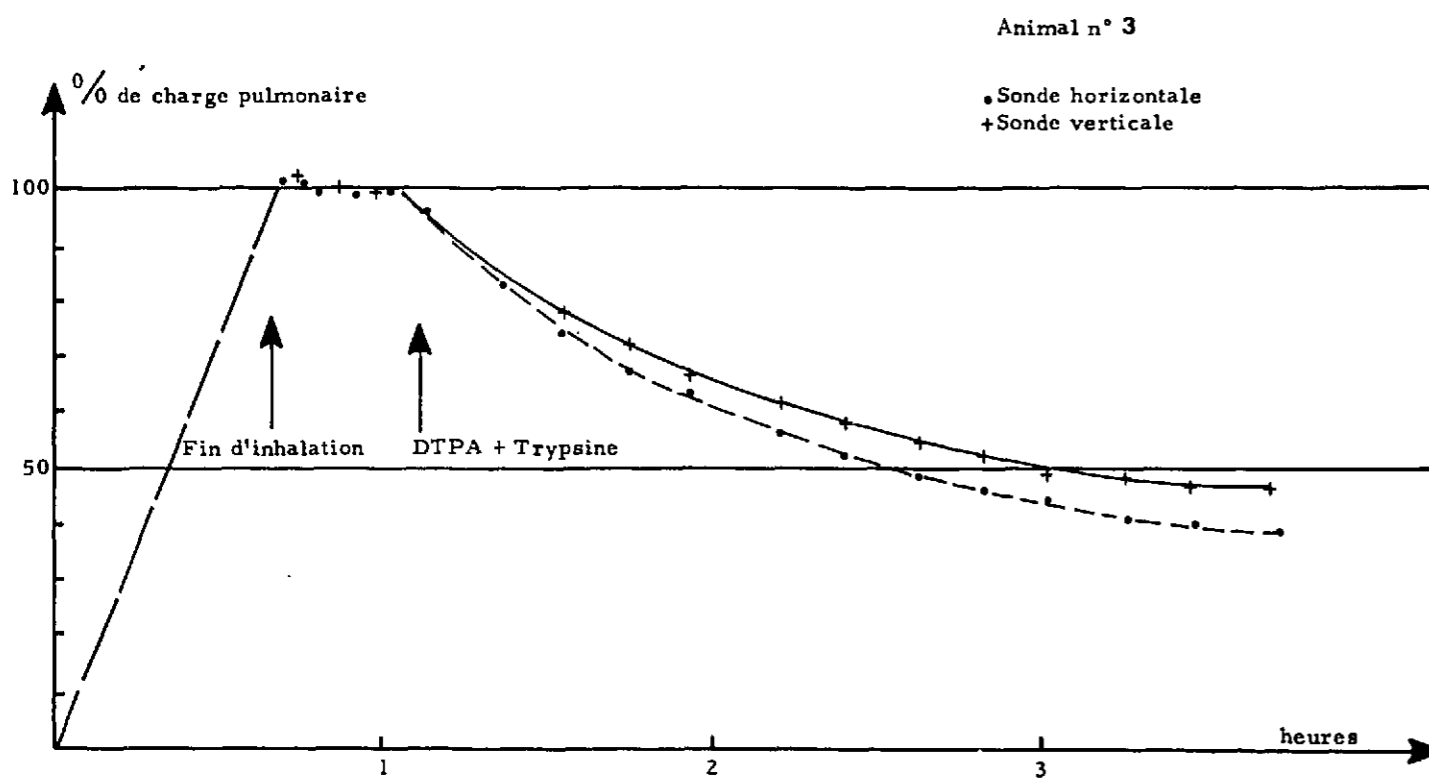


Figure 8 : Thérapeutique précoce par l'association DTPA-Trypsine.

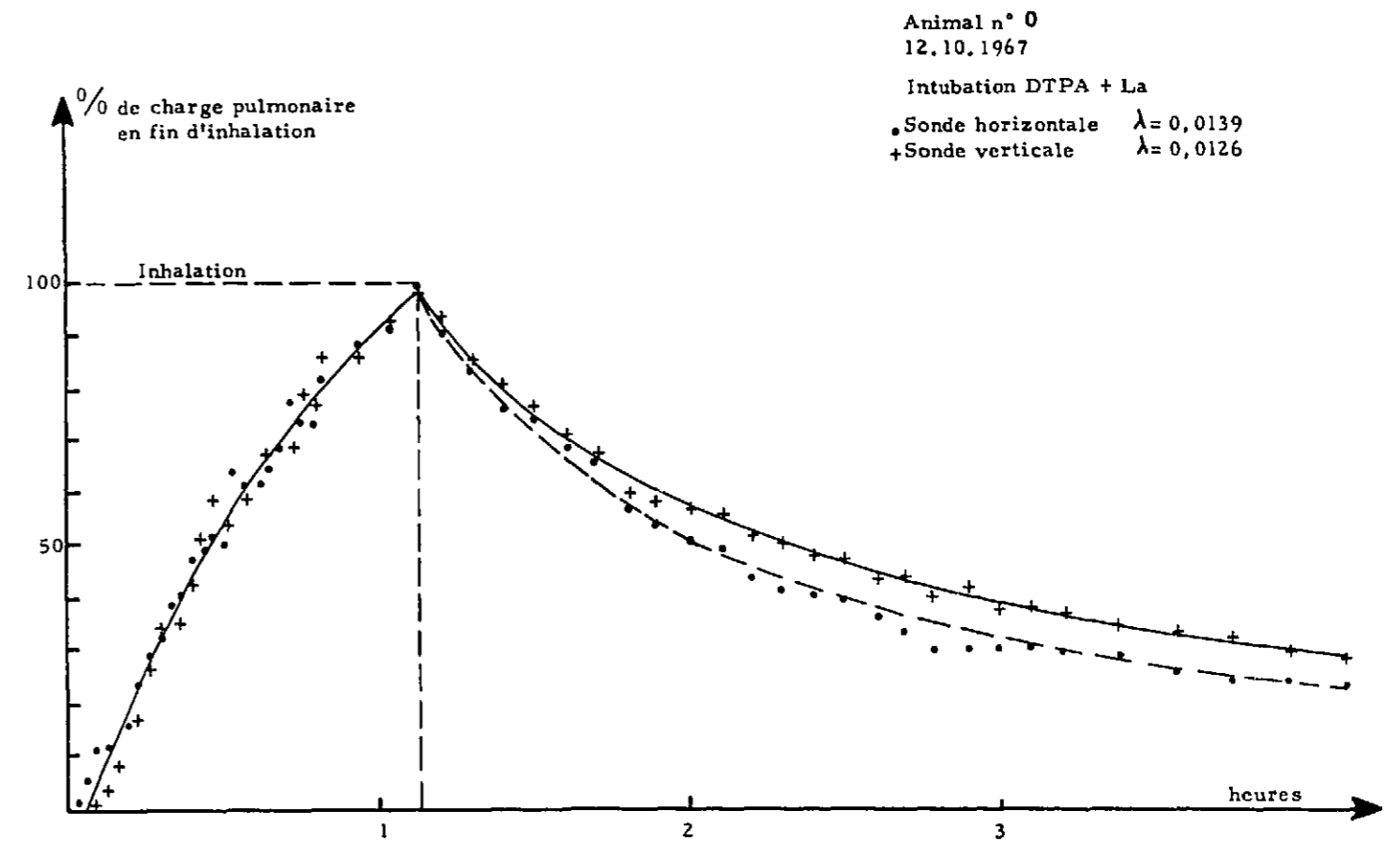


Figure 9 : Cinétique de l'activité pulmonaire après inhalation du complexe DTPA-La.

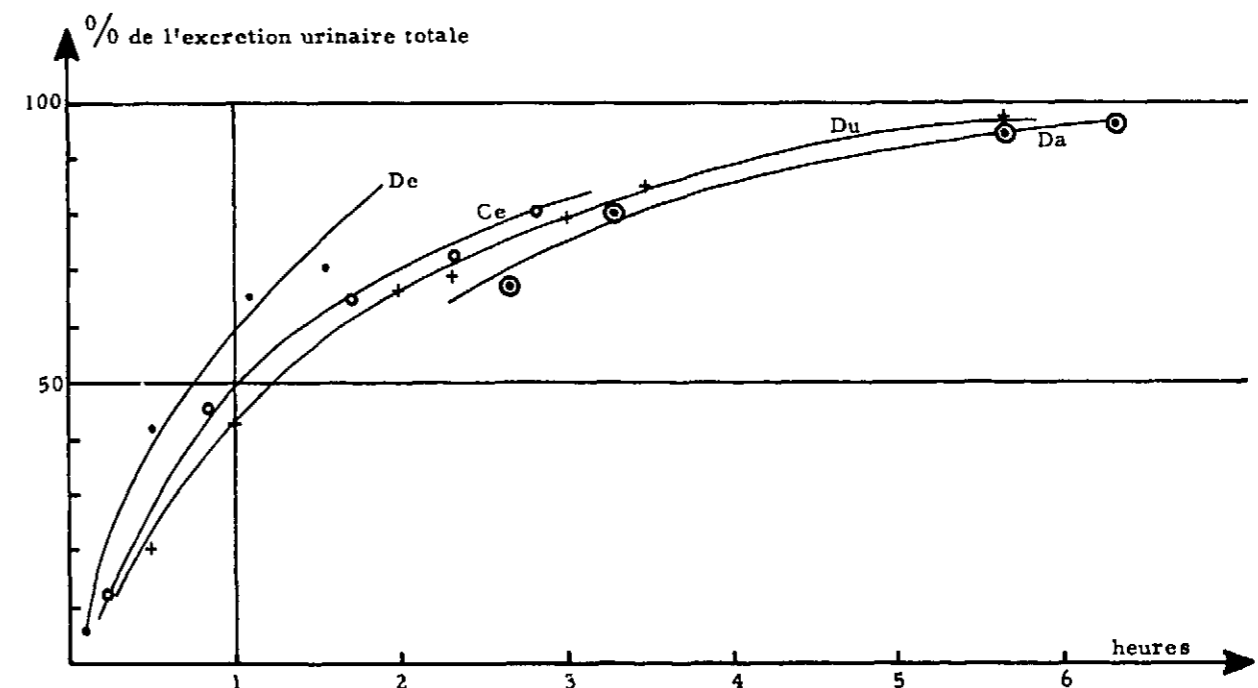


Figure 10 : Excretion urinaire du complexe DTPA-La sur 4 singes.

**FIN**