

FIGURE 3

Il en est de même pour l'emploi du KRYPTOFIX-222 qui est un cryptate ayant une certaine affinité pour piéger le Cadmium *in vitro* (traitements n° 13 et 14).

#### CONCLUSION

Le DTPA est le meilleur complexant du Cadmium dans la mesure où cet élément est encore circulant. Une fois le métal réparti dans la cellule (en quelques heures), ce chélateur devient inefficace, il ne peut franchir la membrane cellulaire.

Le BAL est moins efficace que le DTPA lorsque le Cadmium est encore dans le courant sanguin et de plus il accroît initialement la charge rénale.

Lorsque le Cadmium est devenu intracellulaire, notamment dans le foie et les reins, le BAL s'avère être le seul composé à pouvoir remobiliser ce métal en permettant son excrétion progressive sans aucune augmentation de charge rénale. Mais il faut des doses importantes (1/2 de la DL 50 chez le rat) et il faut garder en mémoire les effets toxiques potentiels du BAL au niveau cellulaire.

Pour l'instant, on peut donc donner comme indication pour le traitement des intoxications aiguës par Cadmium: l'administration en urgence de DTPA en I.V. ou en aérosol et un traitement différé à partir du 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> jour par de petites doses de BAL en I.M. à répéter dans les jours suivants en surveillant les fonctions rénales.

#### BIBLIOGRAPHIE

 R. BARS, Cadmium: essais thérapeutiques chez le rat après intoxication aiguê D.E.A. de Toxicologie 1981-1982 et rapport de stage C.R.S.S.A. / Radiobiologie et Radioprotection / 1982, 24 figures, 51 références bibliographiques.

(C.R.S.S.A. | Radiobiologie et Radioprotection)

# 57. ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DU D.M.P.S. ADMINISTRÉ PER OS CHEZ LE RAT RADIOCONTAMINÉ PAR POLONIUM-210.

M. Riba-Adell, L. Ballin, M. Lafon, C. Amourette-Martin, C. Pasquier et M. Fatome

#### INTRODUCTION

Le Polonium a comme radioisotope essentiel Po-210. Il fut découvert par P. et M. Curie dans les descendants des familles radioactives naturelles dont il est difficile à séparer. On le prépare actuellement par irradiation du Bismuth-209 aux neutrons de pile.

Il peut être utilisé comme élément composant de sources neutroniques, comme source d'ionisation de divers détecteurs ou appareils (fumées, électricité statique...). Il a comme intérêt d'être un émetteur alpha pratiquement pur; c'est pourquoi on l'utilise encore dans les centres d'entraînement des décontamineurs militaires comme produit test pour les exercices de détection des rayonnements alpha et de décontamination de petits matériels.

Il ne faut donc pas négliger les risques accidentels de contamination interne humaine, d'autant plus que le Po-210 est classé dans le groupe I des radioéléments, à radio-toxicité très élevée.

Le traitement habituellement conseillé pour les radiocontaminations par Polonium-210 comporte l'administration de 2,3 dimercaptopropanol, plus connu sous le nom de "BRITISH ANTILEWISITE" ou BAL, (1), (2). Il est relativement toxique et son utilisation chez l'homme, en solution lipidique, en injections intramusculaires répétées 4 à 6 fois par jour, pendant quelques jours, nécessite une certaine prudence et une surveillance stricte des effets néfastes possibles.

Un dérivé hydrosoluble, le Sodium 2,3 dimercapto-propane-1-sulfonate (ou D.M.P.S.) pourrait le remplacer avantageusement: meilleure efficacité et emploi plus aisé car utilisable per os, et de toxicité moindre (3, 4, 7).

Il est connu en U.R.S.S. sous l., dénomination de UNITHIOL et est commercialisé en R.F.A. sous le nom de DIMAVAL avec comme indication principale l'intoxication mercurielle.

Nous avons donc voulu vérifier et tester l'efficacité de ce produit sur le rat radiocontaminé par Polonium-210.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Le Polonium-210 utilisé était conservé dans une solution d'acide nitrique concentré. Les dilutions pour obtenir les solutions contaminantes ont été effectuées immédiatement avant administration aux rats, avec une solution saline et une solution de NaOH pour ramener le pH final vers 3 à 5. Les problèmes posés par les propriétés colloïdales du Polonium étaient ainsi limités.

Les rats ont été contaminés par voie intramusculaire, sur la face externe de la cuisse, sans anesthésie, puis placés individuellement en cage à métabolisme permettant de séparer les urines et les fécès dont le recueil a été effectué quotidiennement.

La spécialité DIMAVAL (Lab. HEYL, BERLIN) a été utilisée comme agent thérapeutique (gélules contenant 100 mg de DMPS). On a fourni à chaque rat traité une dose de 2 mmoles de DMPS par kg et par jour intimement mélangée à une ration constituée de 20 g de poudre alimentaire à base de céréales.

Les excréta, puis, après sacrifice, certains organes et tissus ont été analysés par des méthodes radiochimiques utilisant: minéralisation, dépôt sur lame d'argent et comptage en alpha sur compteur proportionnel (type RA-12-Intertechnique) pour déterminer la teneur en Polonium.

Pour le prélèvement des organes on s'est plus particulièrement intéressé aux organes critiques : reins, rate, foie.

Le Polonium a comme caractéristique physique de dissuser rapidement et de s'adsorber très facilement sur les surfaces, ce qui a souvent posé des problèmes de manipulation, comme le rapportent plusieurs auteurs. Pour ces raisons, nous avons réduit le nombre de rats dans chaque série expérimentale. Malgré les précautions prises, de légères contaminations, mal expliquées n'ont pu être évitées au cours des manipulations sur les plans de travail et les matériels. La décontamination par lavages et élimination des déchets sut cependant aisée.

# EXPÉRIMENTATIONS ET RÉSULTATS

#### 1) Première expérimentation.

4 rats mâles de 300 g environ contaminés/IM par 23 microcuries/kg de Po-210 à pH 6,5. Deux témoins et deux traités (doses thérapeutiques effectivement ingurgitées: 0,7 mmole et 1,7 mmole/kg). Sacrifice au 4º jour après contamination.

Les principaux résultats sont reportés dans les tableaux I et II.

	m témoins		Tra 0,7 mn		Traité 1,7 mmol/kg	
Jours 1	Urines 1,26	Selles 0,61	Urines 1,67	Selles 0,24	Urines 1,83	Selles 0,70
2	0,08	0,69	0,58	0,66	1,79	0,93
3	0,13	0,61	0,88	0,53	1,81	0,77
4	0,09	0,79	0,79	0,36	2,05	0,96
Total	1,56	2,71	3,93	1,80	7,48	3,37

TABLEAU 1 - Excrétion quotidienne de polonium-210 (en % de la dose initialement injectée.

	Reins	Rate	Fole	Muscle conta- miné	Muscle opposé	Sang (%/g)	T.G.I.
Témoin	7	1,2	3,4	25,2	0,31	0,19	4,25
Témoin	5,3	1,3	8,5	35	0,09	0,28	2,88
Traité 0,7 mmol/kg	26,2	0,5	5,8	19,9	0,13	0,38	2,48
Traité 1,7 mmol/kg	35,9	0,4	5,4	12	0,03	0,25	1,83

TABLEAU II - Charge en Po-210 au 4º jour, des organes et tissus (en % de la dose initialement injectée).

Rats	Jour du sacrifice	Reins	Rate	Fole	Muscle contaminé	Sang (g%)
Témoin	;; <b>•</b>	5,2	0,7	5,9	57,2	0,43
Traité DMPS	2*	34,3	0,3	6,1	25,1	0,38
Témoin	4*	•	1,2	2,5	15,1	0,45
Traité DMPS	4*	28,9	0,4	1,6	7,4	0,23
Traité DMPS	18°	24,9	0,3	0,8	4,5	•
Témoin	24°	6,9	1,3	3,3	4,9	0,59
Traité DMPS	24*	14,05	0,2	0,9	1,1	0,38

TABLEAU III— Charges en Po-210 des organes ou tissus, en fonction du temps après contamination (en % de la quantité initialement injectée).

\* Incident labo.

#### 2) Deuxième expérimentation.

7 rats mâles d'environ 250 g contaminés/I.M par 2,16 microcuries de Po-210 à pH 3. Trois témoins et quatre traités (2 mmoles DMPS/kg/j per os).

Sacrifices sériés (2<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup>, 18<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> j). Les principaux résultats sont reportés sur les figures 1, 2 et 3 et le tableau III. (On n'a représenté sur les figures 1 et 2 que les résultats concernant les rats observés le plus longtemps).

#### 3) Troisième expérimentation.

5 rats måles de 250 g environ contaminés/I.M par 2,7 microcuries/kg de Po-210 à pH 2,5.

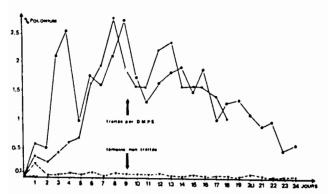


FIGURE 1 – Excrétion urinaire quotidienne Po.210 en % de la quantité injectée.

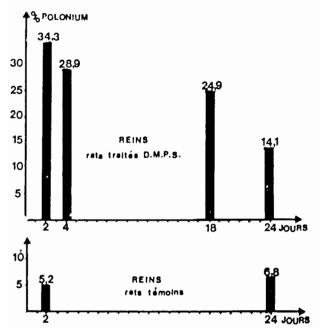


FIGURE 3 - Charge rénale, en fonction du temps après contamination.

Un témoin, un traité DMPS (2 mmoles/kg/j) et trois traités DMPS avec en plus, exérèse chirurgicale partielle, au 2<sup>e</sup> jour, du site musculaire contaminé.

Sacrifice au 11e jour.

Les principaux résultats sont reportés sur la figure 4 et le tableau IV.

## DISCUSSION

Des trois expérimentations précédentes, on peut dégager les notions suivantes :

- Le DMPS administré per os, a une action thérapeutique certaine chez le rat radiocontaminé par Polonium-210.
- Le Polonium chélaté est excrété essentiellement par voie urinaire (tableau I, figure 2).
- L'efficacité thérapeutique de ce traitement per os n'est nettement visible qu'à partir du 2º jour de traite-

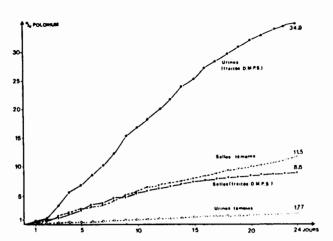


FIGURE 2 - Excrétion cumulée Po.210 en % de la quantité injectée.

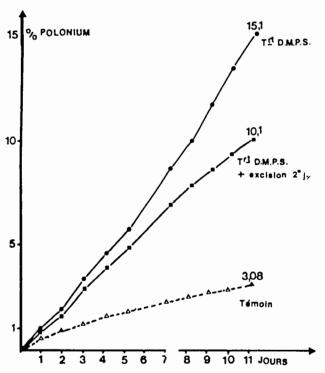


FIGURE 4 - Excrétion urinaire + fécale cumulée.

Rats	Jour du sacrifice	Reins	Rate	Fole	Muscle contaminé	
Témoin	114	7,4	0,44	2,1	5,2	/
Traités DMPS	11*	20,4	0,27	0,9	2,6	/
Traités DMPS	11*	6,0	0,12	1,4	1,2	1,7
et excision (3 rats)	11*	5,5	0,18	1,7	0,4	0,6
	8*	13,2	0,17	0,8	2,3	1,1

TABLEAU IV — Charges en Po-210 des organes et tissus au 8° ou 11° jour (en % de la quantité initialement injectée).

ment. Elle serait probablement plus rapide avec un traitement immédiat par voie parentérale.

- L'excrétion de Polonium par les fécès est beaucoup moins influencée, elle fluctue autour des valeurs témoins. Les suivis à long terme (24 jours) mettent en évidence une légère diminution de l'excrétion fécale de Po chez les rats traités (figure 2). Mais globalement le bénéfice est net pour les rats traités au long cours: l'excrétion cumulée totale, urinaire et fécale de Po-210 est majorée d'un facteur 3 à 4 par rapport à celle des témoins.
- Au niveau des organes, le DMPS modifie la charge en Po-210 survenue après migration depuis la porte d'entrée contaminante. Le fait notable est la charge importante des reins dans la phase initiale de traitement (tableau II, figure 3, tableau III). Ce fait avait déjà été noté par certains expérimentateurs (5, 6), ce qui leur rendait douteuse l'utilisation possible du DMPS dans le traitement des radiocontaminations par Polonium, mais il ne semble pas que des études aient été menées pour observer l'efficacité des traitements continus à long terme, notamment en analysant quotidiennement les excreta.

Ce problème a aussi été soulevé par POLUBOYARI-NOVA (8) qui note chez le rat radiocontaminé par Polonium, une nouvelle répartition de l'isotope dans les reins sous l'influence d'un traitement par UNITHIOL, avec une transition de la couche corticale vers la couche médullaire. Ses études portent sur des rats fortement contaminés; le traitement UNITHIOL accroît l'élination globale de Polonium et augmente la longévité des animaux, mis il pose la question des cicatrices sclérotiques séquellaires au niveau du rein qui pourraient favoriser ultérieurement la formation de tumeurs.

- Nous avons montré que le DMPS restait efficace dans un traitement per os, suivi en continu pendant 24 jours (figures 1 et 2) et surtout que les charges rénales en Polonium avaient une nette tendance à diminuer chez les traités, après la charge initiale importante, contrairement à celles des témoins qui restent sensiblement identiques: d'un facteur 6 initial, on n'a plus qu'un facteur 2 en plus au 24<sup>e</sup> jour pour la charge rénale des traités (figure 3).
- Les animaux traités au long cours ont eu une croissance en poids identique à celle des témoins pendant la vingtaine de jours de suivi. Des tests effectués sur leurs urines avec des bandelettes réactifs pour mettre en évidence albumine-sucre-sang se sont révélés négatifs.
- La charge splénique est moindre chez les traités DMPS, d'un facteur 2 à 3 (tableau II), et s'améliore encore avec le temps, jusqu'à un facteur 6 au 24<sup>e</sup> jour, alors que celle des témoins reste sensiblement constante (tableau III).
- La charge hépatique est peu influencée par le traitement dans les premiers jours (tableau II) mais semble bénéficier du traitment continu de longue durée: on obtient un facteur 3 en moins au 24° jour.
- La charge de la porte d'entrée (muscle) est nettement influencée par le traitement, en suivant semble-t-il une décharge rapide puis lente. Que ce soit en traite-

ment court ou de longue durée, la charge est diminuée d'au moins un facteur 2 par rapport à celle des témoins.

- L'exérèse partielle de la zône musculaire contaminée améliore la cinétique de distribution dans les organes en diminuant notamment la charge rénale (tableau IV).
- Toutes les données recueillies pour les observations des 8 premiers jours concordent avec celles d'autres expérimentateurs (5, 6).
- Les résultats obtenus sur un suivi plus long ne sont cependant à considérer que comme des tendances car le nombre d'animaux observés est très faible.

# CONCLUSION

Les possibilités thérapeutiques du DMPS semblent très intéressantes dans les cas de radiocontamination interne par POLONIUM.

Le traitement idéal pourrait être :

- La diminution au plus tôt de la charge de la porte d'entrée (exérèse chirurgicale et lavage en cas de plaie contaminée).
- Un traitement immédiat avec DMPS par voie parentérale.
- Un traitement continu et prolongé avec DMPS per os.

Le DMPS pourrait ainsi remplacer avantageusement le BAL beaucoup plus toxique (7).

Ce schéma mérite encore avant de le préconiser chez l'homme, d'être vérifié sur un nombre d'animaux plus important afin d'affirmer sur le plan tissulaire et fonctionnel rénal, l'innocuité de la surcharge rénale survenant lors de l'initiation du traitement.

#### **BIBLIOGRAPHIE**

- 1 J. HURSH,
  - The effect of BAL on the excretion and tissue distribution Polonium in rats, Pharmacol. Exp. Ther. 103, 1951, 450
- 2 A.I.E.A. / Safety series nº 47, 1978, 102.
- 3 CATSCH-HARMUTH-HOENE, Pharm. and Ther., 1976, A-1.1, p. 20 et 62.
- 4 M. JONES and T. PRATT, Therapeutic chelating agents, Journal of Chemical Education, 1976, 53, 342-347.
- 5 V. VOLF,
  - The effect of chelating agents on the distribution of Po-210 in rats, Experientia 29, 307, 1973.
- 6 V. VOLF,
- Dekorporiegung von radionukliden (untersuchung an Polonium), Strahlentherapie 145-1, 1973, 101-115.
- 7 PLANAS-BOHNE, GABARD and SCHAFFER, Toxicological studies on DMPS in the rat, Arzneim. Forsch., Drug., Res., 30, (II), 8, 1291, 1980.
- 8 POLUBOYARINOVA-STRELTSOVA, Med. Radiol., 9,7, 22-27.
- 9 M. RIBA-ADELL, L. BALLIN, M. LAFON et C. MARTIN, Étude expérimentale de l'efficacité thérapeutique de DMPS administré per os chez le rat radiocontaminé par Polonium, Rapport Interne C.R.S.S.A. / R.E.R. / 1982.

(C.R.S.S.A. | Radiobiologie et Radioprotection)