MÉTHODOLOGIE DE SÉLECTION DE SUBSTANCES RADIOPROTECTRICES PAR UN TRI SYSTÉMATISÉ :

Application de ce tri au produit C 511 HF
(Laboratoire Houdé) *

H. FROSSARD, R. PERLES, M. FATOME, P. HOLLEVILLE **

(Manuscrit reçu le 3 mars 1971)

RÉSUMÉ

D'un nombre important de substances auxquelles un certain pouvoir protecteur contre l'irradiation peut être supposé, un tri méthodique permet d'isoler les produits à action radioprotectrice certaine de ceux sans action. La méthodologie de ce tri est succinctement exposée.

Aux différents niveaux de tri correspondent des critères qui permettent de décider la poursuite des recherches sur ce produit ou leur abandon.

Dans le cas de l'exemple choisi, le C 511 HF, il a été mis en évidence au stade du tri systématique, que le produit avait une bonne probabilité d'être radioprotecteur; au stade du tri approfondi, niveau FRD létalité, que la radioprotection apportée était confirmée et de l'ordre de celle de l'AET. Ce résultat est recoupé au niveau infralétal par les tests de variation du poids de la rate. A des qualités équivalentes à celles de l'AET en radioprotection, le C 511 HF ajoute l'avantage d'être atoxique et d'emploi plus aisé.

SUMMARY

From a great number of substances which are assumed to have a certain protective power against radiation, a methodical sorting out permits to isolate the materials with an unquestionable radioprotective action from those which have none. Methodology of this screening is briefly discussed.

Each screening level has its own criterion which permits to decide to continue or give up the investigation on the material.

As for the substance chosen for testing, the C 511 HF, a good probability of radioprotective action was demonstrated at the stage of systematic screening, while at the stage of thorough screening, lethality level DRF, it was confirmed and appeared to approximate AET. This finding is consistent with experiments on variation of spleen weight.

With qualities similar to AET as to radioprotection, the C 511 HF offers the advantage, an advantage to be atoxic and easier to use.

* Ce travail a été effectué avec l'aide de la Direction des Recherches et Moyens d'Essais (Division de Chimie biologique - Pharmacien chimiste en chef de 2^e Classe JEZEQUEL, Pharmacien chimiste de 2^e cl. BERNARD).

** Centre de Recherches du Service de Santé des Armées - Division d'Hygiène atomique - rue du Lt. Raoul-Batany, 92-Clamart.

I - BUT DU TRI DES RADIOPROTECTEURS

Dans l'ensemble des substances chimiques synthétisées, certaines par leur analogie avec des radioprotecteurs connus peuvent laisser espérer une action de protection contre les radiations ionisantes.

Un radioprotecteur chimique devrait être idéalement atoxique, administrable *per os*, fortement protecteur aux doses létales et aux doses infralétales. De plus, son atoxicité devrait permettre des administrations répétées et efficaces. Enfin, il devrait autoriser son association à tout autre prophylaxie ou traitement de l'irradiation.

A côté de cette substance idéale, bien d'autres composés, qui ne présentent qu'une partie des qualités souhaitées, peuvent être étudiés afin de mettre en évidence les mécanismes biochimiques de la radioprotection et leurs points d'application dans l'organisme vivant.

Déterminer les qualités des substances soumises à examen, quantifier leur action et fixer dans quelle mesure il est intéressant d'entreprendre leurs études approfondies sont les buts de ce tri.

II - MÉTHODOLOGIE DU TRI DES RADIOPROTECTEURS

L'étude systématisée des substances radioprotectrices éventuelles repose sur trois étapes :

- 1) tri systématique primaire
- 2) tri approfondi à trois niveaux
- 3) études particulières.

Chaque séquence de tri permet de décider si l'étude du produit doit être poursuivie ou interrompue.

2.1. Le tri systématique des radioprotecteurs recueille un nombre élevé de produits, dont la probabilité d'action radioprotectrice est à peu près inconnue. Il est basé sur un test de mortalité. Les animaux traités par le produit (voie intrapéritonéale) sont soumis à une dose minimale de rayonnement X ou γ qui entraîne chez les témoins 100 % de létalité (DL 100 létalité). Trente jours après l'irradiation, le taux de survivants chez les animaux traités est observé.

Ce tri basé sur la létalité n'est que qualitatif; il permet de classer les produits en trois catégories d'après le taux de survie.

a) 0 à moins de 50 % de survie : le produit est probablement peu ou pas radioprotecteur. Si la radioprotection existe, elle n'est pas suffisante pour être prise en considération.

b) de 50 % à moins de 100 % de survie : le produit possède très probablement un pouvoir radioprotecteur modéré.

c) 100 % de survie : le produit est certainement radioprotecteur, mais il est impossible à ce stade de déterminer quantitativement la radioprotection apportée.

Un produit soumis au tri systématique doit être retenu pour une étude plus approfondie seulement si, atoxique, il entre dans les catégories b et c ou si, relativement toxique, il entre dans la catégorie c. Pour un produit toxique ($DL_{50} < 200 \text{ mg/kg}$) il serait peu intéressant d'en poursuivre l'étude si son pouvoir radioprotecteur n'était pas certain et si l'on n'avait pas l'espoir de le trouver élevé. Au contraire, pour un produit atoxique, une radioprotection probable et modérée est encore intéressante; il pourrait, à défaut d'être employé seul en radioprotection, être retenu pour les associations en cocktail de radioprotecteurs.

2.2. TRI APPROFONDI

Après vérification plus précise des toxicités aiguës et à moyen terme selon la voie d'administration et la souche d'animaux considérés, le pouvoir radioprotecteur évoqué lors des examens systématiques doit être confirmé et mesuré quantitativement.

a) Tests aux doses létales ; détermination du facteur de réduction de dose

Ils sont pratiqués sur deux espèces animales différentes : souris et rats. Ils visent à déterminer la dose létale 50 % irradiation après administration du radioprotecteur. Cette dose d'irradiation particulière est calculée en soumettant un certain nombre de lots d'animaux à des doses d'irradiation croissantes. Il faut que la dose de départ autorise la survie de tous les animaux du lot, tandis que la dernière dose pratiquée entraîne la mort de tous les animaux du lot. Cette observation de la létalité est faite 30 jours après l'irradiation. Les résultats permettent de tracer des droites de régression, ou de calculer directement par les méthodes de Kärber (écarts de doses égaux) ou d'analyse séquentielle (Up and Down) (écarts de log de dose égaux), la DL_{50} irradiation [1-2] *.

Ces doses caractéristiques déterminées, le rapport de la dose animal protégé à la dose animal témoin, conduit au FRD, Facteur de Réduction de Dose. Droites de régression et FRD des animaux traités sont comparés à ceux des témoins et des animaux traités par un radioprotecteur de référence (AET).

Si les résultats obtenus montrent une radioprotection au moins équivalente à celle de l'AET, l'étude sera profitablement poursuivie par d'autres tests avec des doses infralétales. Mais même avec un FRD faible ($\approx 1,2 \pm 0,1$) une substance atoxique restera très intéressante, car, si, isolée, elle constitue un médiocre radio-

* Remarque : Les droites de régression sont calculées en log. probit : en log la dose d'exposition en röntgens, en probits le pourcentage de la survie du lot. La transformation probit est particulièrement indiquée pour déterminer la dose létale 50 %. Sans cette transformation, la courbe obtenue serait une sigmoïde difficilement utilisable. La transformation probit anamorphose la sigmoïde en droite. Pour transformer en probit, on calcule les pourcentages dont les écarts correspondent à une distribution normale et on augmente de 5 unités les chiffres obtenus. Ainsi sont supprimées les valeurs négatives de la gaussienne normalisée. En pratique, on consulte une table de probits qui donne directement en fonction du pourcentage, le probit de la valeur considérée.

protecteur, en association (cocktail de radioprotecteurs), elle pourra être très utile [3-4].

b) *Tests aux doses infralétales*

Une protection apportée aux doses infralétales présente dans la pratique beaucoup d'intérêt. Pour évaluer la protection apportée à ces faibles doses, des tests de dosimétrie biologique sont employés.

Nous avons envisagé de nous adresser à un ou plusieurs des tests suivants, dont certains font dans nos laboratoires l'objet de protocoles bien définis, tandis que d'autres sont encore à l'étude.

— Comparaison de la variation du poids de la rate [5-6] chez des animaux irradiés non traités et traités; établissement d'un FRD rate.

— Mesure du nombre relatif de cellules souches actives dans la moelle osseuse. La moelle de souris donneuses irradiées et traitées est injectée à des souris receveuses irradiées à la DL 100. Huit jours après, le nombre de clones développés sur la rate des souris receveuses donne une indication du nombre des cellules souches présentes chez la donneuse. Ces valeurs peuvent être comparées à celles obtenues chez l'animal non traité par radioprotecteur [7].

— Variation du nombre des lymphocytes après irradiation avec et sans protecteur. Ce test n'a pas donné de résultat jusqu'à présent exploitable de façon pratique [6].

— Variation de la croissance des fémurs de jeunes rats [8]. Test à l'étude.

— Mesure de l'agression spécifique à l'irradiation. Comparaison entre animaux protégés et non protégés par mesure de l'acide ascorbique des surrénales [9].

— Caryotypes de lymphocytes, chez des animaux témoins et protégés [10].

Cette liste de tests d'action biologique des rayonnements n'est pas limitative et au niveau du tri approfondi un ou deux tests permettront une évaluation nette de la radioprotection aux doses infralétales.

c) *Dernier niveau de tri*

Les qualités du radioprotecteur commencent à être connues, l'étude de son activité en association à d'autres radioprotecteurs sera entreprise [3-4]. Cette association permettra de voir s'il y a potentialisation, synergie, ou si, au contraire, les actions des différents composés et du produit testé ne sont pas additives, voire antagonistes [11].

L'identification d'action pourra être approchée aussi par substitution à un composé d'un cocktail connu.

Une éventuelle action curatrice du produit testé sera recherchée, enfin le tri s'achèvera par des tests de non-toxicité aux administrations répétées et de conservation de l'efficacité aux doses itératives.

Pour ces dernières expériences, les tests létaux et infralétaux définis précédemment pourront être utilisés.

2.3. A l'issue de toutes ces séquences, une idée très précise des qualités du corps étudié se dessine et le tri approfondi systématisé doit être considéré comme achevé.

L'action radioprotectrice sur des espèces animales plus importantes, plus proches physiologiquement de l'homme (porc, singe) ainsi que l'expérimentation en clinique humaine et l'étude pharmacologique complète feront l'objet de travaux particuliers échappant à toute systématisation.

III - APPLICATION DE LA MÉTHODOLOGIE DU TRI A UN CAS CONCRET : LE PRODUIT C 511 HF DES LABORATOIRES HOUDÉ [12]

L'animal-test choisi est la souris C XVII et le mode d'administration la voie intrapéritonéale.

Une détermination préalable montre que la toxicité du corps est faible (DL 50 > 500 mg/kg) et la dose d'expérience 250 mg/kg est retenue. Cette dose est administrée dans un solvant (l'eau distillée) à une dilution telle que le volume des injections par souris soit de l'ordre de 1/4 cm³. Les injections du radioprotecteur éventuel sont pratiquées 10 mn avant l'irradiation. L'irradiation est fournie par un générateur de rayons X - 250 kV - 15 mA - filtre de cuivre de 0,5 mm; débit : environ 85 R/mn. Pour la souche de souris considérée, et dans ces conditions, la « DL 100/30 j Irradiation » est de 850 R. Un lot de six souris (3 femelles et 3 mâles) reçoit le solvant seul et est irradié à 850 R (témoins irradiation).

Un lot de 5 souris mâles reçoit le C 511 HF à la dose de 250 mg/kg et n'est pas irradié (témoins toxicologie).

Un lot de 14 souris (7 mâles et 7 femelles) reçoit la même dose de C 511 HF et est irradié à 850 R (sujets testés). Trente jours après l'irradiation, l'observation des sujets cesse et l'on note les résultats :

- les témoins d'irradiation sont tous morts (survie 0 %),
- les témoins toxicologie et les sujets testés sont tous vivants (survie 100 %).

Le produit a un effet radioprotecteur très net.

3.2. TRI APPROFONDI NIVEAU LÉTALITÉ

Il a été réalisé chez la souris C XVII et chez le rat Wistar Ofa par voie intrapéritonéale.

Chez la souris, l'irradiation a été obtenue avec une source de ⁶⁰Co (γ de 1,17 et 1,32 MeV) avec un débit d'environ : 50 R/mn. Pour la souche de souris considérée, la DL_{50/30} jours est d'environ 895 R.

La toxicologie du C 511 HF a été revue par un test séquentiel; la DL 50 est de l'ordre de 900 mg/kg et la dose de 450 mg/kg est retenue comme dose à utiliser en radioprotection (DMT = Dose Maximale Tolérée : 1/2 DL₅₀ toxicité).

Les souris traitées reçoivent cette dose 1/4 d'heure avant l'irradiation, par voie intrapéritonéale, en solution aqueuse.

Des lots de 10 souris sont irradiés respectivement aux doses suivantes :

850 R; 1 000 R; 1 150 R et 1 300 R.

Le taux de survie 30 jours obtenu est respectivement de :

100 %; 90 %; 40 % et 0 %.

A p rtir de ces valeurs, est calculée la DL₅₀/30 jours après irradiation. La valeur trouvée est : 1120 R. La DL₅₀ avec certitude 95 % est : 1062 R < DL₅₀ < 1178 R.

Le Facteur de Réduction de Dose (FRD) est calculé :

$$\frac{1120}{895}, \text{ soit environ : } 1,25.$$

On obtient, avec la certitude 95 % : 1,15 < FRD < 1,35.

Au cours d'expérimentations parallèles, de l'AET (amino-éthyl-iso-thiouonium) injecté à la dose de 200 mg/kg, dans les mêmes conditions de posologie et d'irradiation, a permis de trouver un FRD pour ce produit de 1,45 (1,35 < FRD_{AET} < 1,55). Ce chiffre est égal à celui cité par LANGENDOREE : 1,45 [13].

Chez nos souris, le pouvoir radioprotecteur du C 511 HF bien que notable, est inférieur à celui de l'AET (fig. 1).

Chez le rat Wistar OFA, l'expérience a été conduite avec une source d'irradiation gamme, différente de la précédente. Il s'agit d'une source de ¹³⁷Cs (γ = 0,66 MeV) (débit 70 R/mn).

Notre souche de rat admet une DL₅₀ - 30 jours irradiation de 975 R, déterminée par les mêmes méthodes statistiques.

Les animaux traités ont reçu des doses de C 511 HF du même ordre que celle des souris (500 mg/kg).

Les animaux traités, par lot de 8, sont irradiés aux doses :

975; 1 070; 1 175; 1 290; 1 410 et 1 500 R et l'on observe au bout de 30 jours les survies suivantes :

975	75 %	6/8
1 070	75 %	6/8
1 175	62,5 %	5/8
1 290	12,5 %	1/8
1 410	12,5 %	1/8
1 500	0 %	0/8

La DL₅₀ - 30 jours irradiation des animaux traités, est sensiblement égale à 1 188 R, ce qui conduit à un FRD d'environ 1,22.

Parallèlement, une expérimentation sur des lots de huit rats de même souche avec de l'AET (amino-éthyl-isothiouronium) injecté 1/4 d'heure avant l'irradiation aux doses de 100 et 150 mg/kg par voie intrapéritonéale a conduit à trouver les FRD

AET 100 mg/kg	1,02 non significatif
AET 150 mg/kg	1,12

Les FRD obtenus chez nos rats peuvent sembler faibles; cela pourrait tenir aux faibles doses d'AET injectées. Les rats présentent une sensibilité à l'AET variable selon la souche, mais, en tout état de cause, supérieure à celle de la souris. Pour notre souche de rat, les doses sont de l'ordre de grandeur de celles employées par Z. BACQ [14].

Le FRD du C 511 HF est pour nos rats meilleur que celui de l'AET; cela pourrait s'expliquer du fait de l'atotoxicité du C 511 qui autorise le maintien d'une concentration élevée chez le rat, alors que la toxicité de l'AET oblige à descendre à des doses peu protectrices si l'on veut ne pas surajouter une mortalité toxique (fig. 2) [12 - 15 - 16].

3.3. TRI APPROFONDI NIVEAU INFRALÉTAL

Le test biologique choisi est la réduction du poids de la rate chez l'animal irradié. Ce test étudie la variation du poids de la rate en fonction de la dose d'irradiation, ceci cinq jours après l'irradiation. Il est connu que la perte de poids de la rate augmente avec la dose reçue [17, 18, 19]. Par ailleurs, en 1960, il a été montré qu'un mélange de sérotonine et de MEA chez le rat diminue cet effet après une dose létale d'irradiation [20].

Au cours d'études préliminaires faites dans les mêmes conditions sur des souris blanches de souche OFA et C XVII, nous avons obtenu, dans les deux cas, la même relation linéaire en coordonnées log-probit, entre le poids de la rate et la dose d'irradiation [6]. Ces résultats étaient en concordance avec ceux que nous avait transmis le Docteur FAUVE de l'Institut Pasteur où il travaillait sur une souche de souris NCF. Enfin, chez les rats blancs femelles de la souche OFA cette même relation a aussi été retrouvée.

Protocole expérimental

Les animaux utilisés sont de poids, âge et sexe égaux. Un groupe d'animaux n'a pas été protégé, un autre a reçu par voie interpéritonéale, 15 minutes avant l'irradiation, le radioprotecteur à la Dose Maximum Tolérée, un troisième, le radioprotecteur de référence (AET). Cinq jours après l'irradiation, les animaux ont été sacrifiés par saignée carotidienne sous un courant d'eau. Les rates sont prélevées et pesées un quart d'heure après exérèse.

Pour chaque lot d'animaux, le poids moyen de la rate est rapporté au poids moyen des rates des animaux témoins non traités, non irradiés et est exprimé en pourcentage.

Ces différentes valeurs conduisent à l'établissement de la droite de régression d'où est déduite la dose provoquant une réduction de 50 % du poids de la rate.

De la comparaison des doses d'irradiation qui provoquent cet effet biologique chez des animaux traités et non traités, est établi un FRD rate, qui permet d'évaluer quantitativement l'action du radioprotecteur aux doses infra-létales.

3.3.1. Test réduction du poids de la rate et FRD rate appliqué aux souris C XVII. Les lots d'animaux sont de 10 souris mâles âgées d'environ 10 semaines.

Leur irradiation est réalisée avec une source de ^{60}Co (débit 50 R/mn).

Trois séries de lots sont soumis à l'expérience :

- a) Animaux non traités irradiés,
- b) animaux traités C 511 HF à la DMT intra-péritonéale,
- c) Animaux traités AET intra-péritonéal 200 mg/kg.

Deux lots de 10 souris non traitées, non irradiées servant à vérifier la norme du poids de la rate qui permet d'exprimer ces valeurs en pourcentage.

Le tableau I et la figure 3 donnent les doses utilisées et les résultats obtenus *.

TABLEAU I

Dose d'irradiation		Poids moyen des rates de souris, intervalle de confiance 95 %, et pourcentage par rapport aux témoins non irradiés		
R	lg de D	Non protégés	C 511 HF (450 mg/kg)	AET (200 mg/kg)
0	—	74,2 ± 8,9 100 %	—	—
316	2,50	43,4 ± 6,1 57,12 ≤ 58 % ≤ 59,57	—	49,2 ± 7,2 64,32 ≤ 66,5 % ≤ 67,87
357	2,55	37,8 ± 4,6 50,84 ≤ 51 % ≤ 51,02	46,7 ± 5,2 56 ≤ 63 % ≤ 70	41,4 ± 6,6 53,29 ≤ 56 % ≤ 57,76
398	2,60	29,1 ± 3,9 38,59 ≤ 39 % ≤ 38,71	38,12 ± 4,3 43 ≤ 51 % ≤ 59	31,0 ± 7,1 36,6 ≤ 42 % ≤ 45,85
447	2,65	34,5 ± 4,2 46,25 ≤ 46 % ≤ 46,57	37,65 ± 4,7 44 ≤ 50 % ≤ 57	37,4 ± 6,2 47,63 ≤ 50,5 % ≤ 51,94
501	2,70	—	40 ± 7,1 44 ≤ 54 % ≤ 63	42,2 ± 8,3 51,91 ≤ 57 % ≤ 60,77

Des droites de régression permettent de calculer les doses qui entraînent dans chaque cas une réduction de 50 % du poids de la rate :

(r = 0,75)	Témoins	363	358 ≤ 363 ≤ 369
(r = 0,60)	C 511 HF	506	379 ≤ 506 ≤ 751
(r = 0,45)	AET	495	409 ≤ 495 ≤ 588

* Remarque : dans le calcul des droites de régression des figures 3 et 4, on a vérifié l'hypothèse de linéarité. Elle doit être admise si l'on accepte un risque de première espèce de 10 % [5]. Par ailleurs, l'étude de la régression en probit comporte un facteur de pondération selon la valeur du probit considéré et, de plus, le poids des animaux en expérience a été considéré pour pondérer les poids de rate trouvés.

D'où l'on tire les FRD rate :

$$\begin{array}{lcl} \text{C}_{511} \text{ HF} & 1,39 & 1,04 \leq 1,39 \leq 2,06 \\ \text{AET} & 1,37 & 1,12 \leq 1,37 \leq 1,61 \end{array}$$

Il semble que le $\text{C}_{511} \text{ HF}$ donne un résultat équivalent à celui de l'AET quand la radioprotection est testée par l'étude du poids de la rate chez la souris.

3.3.2. Test de réduction du poids de la rate et FRD rate appliqué au rat OFA. Les lots d'animaux sont de huit rats femelles de 4 à 5 mois. Leur irradiation est réalisée avec une source de ^{137}Cs (débit de dose 70 R/mn).

Trois séries de lots sont soumis à l'expérience :

- Animaux non traités irradiés.
- Animaux traités par $\text{C}_{511} \text{ HF}$.
- Animaux traités par AET (150 mg/kg).

Deux lots de rats non traités non irradiés servent à vérifier la norme du poids de la rate, qui permet d'exprimer les résultats en pourcentage.

La figure 4 et le tableau II donnent les doses utilisées et les résultats.

TABLEAU II

Dose d'irradiation		Poids moyen des rates, intervalle de confiance 95 %, et pourcentage par rapport aux témoins non irradiés		
R	lg de D	Non protégés	$\text{C}_{511} \text{ HF}$ (500 mg/kg)	AET (150 mg/kg)
0	—	485 ± 14 mg 100 %	— —	— —
162	2,20	269,4 ± 24,7 51,9 < 55,4 % < 58,9		316,8 ± 38,5 59 < 65,2 % < 71,2
219	2,34	261,4 ± 15,8 52,1 < 53,8 % < 55,5	328,4 ± 41,7 60,9 < 67,6 % < 74	326,2 ± 34,5 61,9 < 67,1 % < 72,3
302	2,48	265,9 ± 28,8 50,3 < 54,7 % < 59	257,5 ± 27,9 48,8 < 53,0 % < 57,2	256,1 ± 9,9 52,3 < 52,7 % < 53,3
417	2,62	210,0 ± 16,3 41,1 < 22 % < 45,3	245,0 ± 18,7 48 < 50,4 % < 52,9	214,5 ± 2,1 43,4 < 44,1 % < 45,1
575	2,76		226,7 ± 13 43,3 < 46,6 % < 48

Fig. 2. — Courbe de Survie 30 jours (Rats).

Fig. 1. — Courbe de survie 30 jours (Souris).

Fig. 4. — Variation du poids de la rate en fonction de la dose de γ (Rats)

Fig. 3. — Variation du poids de la rate en fonction de la dose de γ (souris).

Les droites de régression permettent de calculer la dose qui entraîne 50 % de réduction du poids de la rate.

Témoins	297 R	($r = 0,81$)	$231 \leq 297 \leq 415$
C 511	442 R	($r = 0,92$)	$372 \leq 442 \leq 485$
AET	348 R	($r = 0,92$)	$340 \leq 348 \leq 353$

Ce qui donne un FRD rate d'environ 1,2 pour l'AET ($1,15 \leq 1,17 \leq 1,18$) et d'environ 1,45 pour le C 511 ($1,25 \leq 1,48 \leq 1,63$).

Chez le rat, l'effet radioprotecteur du C 511 HF serait plus net au niveau de la rate que celui de l'AET, ceci, peut-être, pour les mêmes raisons invoquées lors du test FRD létalité rat.

3.3.3. *Modification de la formule sanguine*

Parallèlement à l'étude des variations du poids de la rate chez le rat femelle, une étude des variations de la formule sanguine a été entreprise.

Du fait des fluctuations importantes du nombre de leucocytes et de lymphocytes sanguins au sein d'un même lot, aucune différence statistiquement significative n'a pu être retenue entre les rats témoins, les rats protégés par l'AET et ceux protégés par le C 511 HF. Comme il avait été indiqué lors d'une étude préliminaire [6], ceci est dû sans doute au faible nombre d'animaux étudiés (8 par lot).

Ces difficultés nous ont conduits à ne pas pratiquer systématiquement, dans un premier temps, ce genre de test dans l'étude des radioprotecteurs aux doses infralétales.

3.3.4. Pour le produit considéré, les tests de tri approfondi ont été limités dans un premier temps à ce qui vient d'être énoncé. Les expériences avec administration *per os* et association à d'autres substances sont en cours.

IV - CONCLUSIONS

1) L'enchaînement des séquences d'un tri systématisé, même interrompu avant son terme, permet de se faire une idée nette des qualités d'un nouveau radioprotecteur.

2) Dans le cas de l'exemple choisi, le C 511 HF, il a été mis en évidence, au stade du tri systématique, que le produit avait une bonne probabilité d'être radioprotecteur, au stade du tri approfondi, niveau FRD létalité, que la radioprotection apportée était confirmée et de l'ordre de celle de l'AET. Ce résultat est recoupé au niveau infralétal par les tests de variation du poids de la rate.

A des qualités équivalentes à celles de l'AET en radioprotection, le C 511 HF ajoute l'avantage d'être atoxique et d'emploi plus aisé.

3) En possession de toutes ces données, il est possible d'envisager la poursuite d'études plus exhaustives sur ce produit avec l'espoir de bons résultats.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LELLOUCH J. et LAZAR P. Cours de statistiques appliquées à la biologie (option 1) Application à la pharmacodynamie et la microbiologie. 1968, 1^{re} partie - Les essais biologiques - Chapitres V et IX.
- [2] KIMBAL A.W., BURNET W.T. et DOHERTY D.G. Sampling methods for screening compounds in radiation protection studies with mice. 1957, juillet, *Radiation Research*, Vol. 7 n° 1, p. 1-12.
- [3] MAISIN J.R., MATTELIN G., FRIDMAN, MANDUZIO A, VAN DER PARREN J. Reduction of short and long term radiation lethality by mixture of chemical protectors. 1968, *Radiation Research* 35, pp. 26-44.
- [4] FROSSARD H., FATOME M. et BOISELLE. Etude de l'efficacité d'un mélange de radioprotecteurs sur la souris irradiée. 1969, Rapport n° 17/CRSSA/HA.
- [5] FROSSARD H., FATOME M., PERLES R., ABADIE G. et HOLLEVILLE P. Etude des modifications pondérales de la rate en fonction de la dose d'irradiation chez la souris irradiée protégée ou non protégée. Compte rendu à l'Académie des Sciences, 1970, 271, Série D, 442-445.
- [6] PERLES R., FATOME M., FROSSARD H., ABADIE G. Etude chez la souris des modifications pondérales de la rate et des variations quantitatives leucocytaire et lymphocytaire en fonction de la dose après irradiation globale. 1970 - Rapport n° 26/CRSSA/HA.
- [7] FUHRER J. Modification de la radiosensibilité des cellules souches hématopoïétiques par des agents chimiques. Thèse de 3^e cycle, Paris, 1968.
- [8] FLAUDER M. Contribution à l'étude de l'action des radiations ionisantes sur la croissance des os longs chez le rat. Thèse de 3^e cycle, Paris, 1969.
- [9] BACQ Z.M., FISCHER P. The action of various drugs on the suprarenal response of the rat to total body X irradiation. *Radiation Research* 7, 365-372 (1957).
- [10] CHAUDHURI P., LANGENDORFF H. 5 - Hydroxytryptamine protection of mammalian chromosomes against X irradiation. Second International Symposium of radiosensitizing and radioprotective drugs, Roma, 6-8 May 1969.
- [11] SZTANYLK L., VANTEMESZ V. Radioprotective effect of a mixture of AET and 5 Methoxy tryptamine in X irradiated mice. Second International Symposium of radiosensitizing and radioprotective drugs. Roma, 6-8 May 1969.
- [12] EFIMOSKY O., FOURNEAU J.P., GAIGNAULT V., JACQUIER R., LE RIDANT E.C., JEZEQUEL, FROSSARD H., PERLES R., FATOME M., POUTRAIN P. Produits de condensation de l'acide glyoxylique et de ses esters avec quelques aminothiols et essais de leur activité radioprotectrice. Chimie thérapeutique (en cours d'édition).
- [13] LANGENDORFF H. Bases et possibilité d'une protection biochimique contre une irradiation extérieure. *Arzneimittel Forschung DRA*, Tome 15, n° mai 1965, pp. 163-472.
- [14] BACQ Z.N. Chemical protection against ionizing radiation. 1965. Charles C. Thomas Publisher Springfield Illinois USA.
- [15] PERLES R., FATOME M., FROSSARD H. Compte rendu d'une première opération de triage approfondi portant sur le produit DRME C 511. 1969 - Rapport n° 21/CRSSA/HA.
- [16] FATOME M., PERLES R., FROSSARD H., ABADIE G. et HOLLEVILLE P. Compte rendu des opérations de triage approfondi portant sur le produit DRME C 511 HF. 1970 - Rapport n° 27/CRSSA/HA.
- [17] CARTER R.E. Splenic changes in CF, female mice over a forty one day period post X-irradiation. US Atomic - Comm. Dox AECU 1950 - 709.
- [18] KALLMAN R.F., KOHN H.I. Thymic and splenic weight changes produced by X rays. *Fred. Proc.*, 1954, 13-76.
- [19] MATHE G., AMIEL L., SCHWARZENBERG L. L'aplasie myélo lymphoïde de l'irradiation totale 1965, Gauthier-Villars Ed.
- [20] WANG R.H., KEREIAKES. Organ weigh changes in chimically protected and no protected X irradiated rats. U.S. Army Med. Res. Lab. Report n° 449, 1960.