THÉRAPEUTIQUE DES RADIOCONTAMINATIONS INTERNES ASPECT ACTUEL ET PERSPECTIVES ⁽¹⁾

R. DUCOUSSO *, J.C. NENOT ** et C. PASQUIER *

(Manuscrit reçu le 28 mars 1974)

AVANT-PROPOS

Faire le point des thérapeutiques à mettre en œuvre sur des radiocontaminés internes et dégager des perspectives sur l'avenir de ces thérapeutiques nécessitent la connaissance du risque et surtout de son évolution.

Actuellement, hormis le cas d'une catastrophe nucléaire d'ordre militaire (après laquelle d'ailleurs la contamination interne ne serait pas au premier plan des préoccupations), le risque n'intéresse qu'un petit nombre de personnes manipulant un nombre limité de radionucléides. Jusqu'à présent, lorsque survient un accident, les praticiens ont généralement affaire à un patient contaminé par un nucléide et, la plupart du temps, celui-ci est connu.

Dans l'avenir, il n'en sera pas nécessairement de même. On assiste depuis plusieurs années à une dissémination de l'utilisation des radionucléides les plus divers, soit dans les laboratoires en tant que traceurs chimiques ou métaboliques, soit dans la petite industrie, par exemple, sous forme de « becs ioniseurs » pour se débarrasser de l'électricité statique. L'utilisation de sources de très grosse activité telles que celles nécessaires à la gammagraphie est certainement moins dangereuse que l'emploi « sauvage », si l'on peut dire, de petites sources : la grande activité des premières oblige à prendre un minimum de précautions que les secondes n'exigent pas, d'où la multiplication du risque de petites contaminations passant inaperçues en l'absence de contrôle médical spécialisé.

La priorité donnée actuellement à l'électricité nucléaire va entraîner une augmentation considérable du nombre des centrales, multipliant d'autant la probabilité d'accident, soit par fuite, soit au cours du transport ou du traitement des combustibles.

* Centre de Recherche du Service de Santé des Armées, rue Lt-Batany, 92140 Clamart.

** Commissariat à l'Energie Atomique, Département de Protection, Section de Pathologie et de Toxicologie Expérimentale, B.P. n° 6, 92260 Fontenay-aux-Roses.

⁽¹⁾ Communication présentée au « Séminaire de Radiobiologie sur le thème de la Contamination Radioactive Interne, le 18, 19, 20 mars 1974, Paris, organisé par la Société Française de Radioprotection.

Enfin, il semble que de nouveaux nucléides aient une vogue croissante d'utilisation et, parmi eux, nous rencontrons le plutonium 238 (pace-maker), l'americi-
cium 241 (scintigraphie thyroïdienne, mesures de densité osseuse), le californium 252 (cancérologie), etc. Or, ces éléments peuvent être considérés comme beaucoup plus dangereux que le ^{239}Pu en ce sens que leur activité massique est de 50 à 10 000 fois plus grande. Par conséquent, à activité déposée égale, la masse correspondante est 50 à 10 000 fois plus faible, donc la diffusibilité plus grande. Si la thérapeutique reste la même (basée essentiellement sur l'emploi du D.T.P.A.), l'urgence devient la condition *sine qua non* du succès.

INTRODUCTION

La contamination interne peut être considérée comme un drame en trois actes :

1) Dépôt sur une porte d'entrée : peau, muqueuse, tractus digestif, poumon, plaie. Les deux dernières étant à la fois les plus dangereuses et les plus souvent impliquées dans les accidents, nous ne conserverons qu'elles dans la suite du texte.

2) Transit par le véhicule sanguin (ou lymphatique). Le passage du radionucléide de la porte d'entrée dans le sang constitue l'absorption.

3) Incorporation dans l'organe critique, ce dernier étant celui dont l'atteinte par le rayonnement entraîne le dommage le plus grand pour l'organisme, le facteur de préjudice le plus déterminant étant la concentration du radionucléide dans un organe donné, pour des raisons physiologiques ou physico-chimiques.

En conséquence, la thérapeutique présente théoriquement trois points d'impact possibles : la porte d'entrée, le sang et l'organe critique. En fait, lorsque le radionucléide est incorporé dans l'organe critique, la décorporation est rarement possible, et souvent très longue. Aussi, les actes thérapeutiques auront pour but :

— soit de bloquer l'incorporation dans l'organe critique *avant* que le radio-élément ait eu le temps de s'y fixer en totalité (cas de l'iode dans la thyroïde),

— soit, en agissant au niveau sanguin, de dévier l'élément vers un émonctoire naturel,

— soit de fixer le radionucléide sur la porte d'entrée en procédant ensuite à une élimination mécanique (lavage ou exérèse).

En approximation grossière, les radionucléides peuvent se classer en deux catégories du point de vue de leur comportement en milieu biologique :

1) Les éléments dits « transférables » sont solubles dans les conditions physico-chimiques propres au milieu biologique. Ils sont susceptibles de diffuser dans l'organisme. Ils ont, en général, présent dans l'organisme à l'état physiologique soit un isotope stable (iode), soit un analogue chimique ($\text{Cs} \leftrightarrow \text{K}$; Sr , $\text{Ra} \leftrightarrow \text{Ca}$). Leur comportement dans l'organisme, et en particulier leur fixation dans l'organe critique, dépend du métabolisme de l'élément physiologique correspondant (iode-thyroïde; césium - muscle; strontium, radium - partie cristalline de l'os).

2) Par opposition, on qualifie de « non transférables » les éléments qui ne correspondent pas aux critères exposés ci-dessus. Il peut s'agir :

— soit de substances insolubles à tous pH, tels que certains métaux ou certains oxydes calcinés à haute température, qui ne diffusent pratiquement pas dans l'organisme et dont l'organe critique sera la porte d'entrée — on prendra comme exemple l'oxyde $^{239}\text{PuO}_2$,

— soit de substances solubles à pH acide comme certains sels qui s'hydrolysent lors d'une augmentation de pH pour donner naissance à des hydroxydes qui polymérisent [1]. Pour ceux-là, les organes critiques seront, en plus de la porte d'entrée, le foie et la surface osseuse (espaces sous endostéaux et sous périostéaux). On prendra comme exemple le nitrate $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$ en sachant que nitrates et chlorures de lanthanides et de transplutoniens ont un comportement pratiquement similaire.

Ces principes étant posés, nous allons, à travers deux publications, parues l'une en 1956 [2] et l'autre en 1970 [3], examiner l'évolution des traitements préconisés de façon à mieux comprendre le pourquoi des données actuelles. Ensuite, en fonction des acquisitions les plus récentes de l'expérimentation animale, nous essaierons de prévoir l'évolution probable des thérapeutiques au cours des prochaines années.

DONNÉES THÉRAPEUTIQUES DES ANNÉES 50 [2]

1) *Éléments transférables*

Le seul pris en considération par CATSCH est le strontium. Il préconise l'administration de suspensions de phosphates tricalciques ou de bouillies utilisées en radiologie, pour dominer l'absorption à partir des voies digestives. Le traitement est efficace dans le seul cas de contamination digestive et seulement s'il est administré *préventivement* ou dans un *délai inférieur à l'heure*. Il s'agit d'une fixation sur la porte d'entrée, suivie de l'élimination fécale.

Les essais de décorporation après fixation dans l'organe critique (diurétiques, hormones thyroïdiennes, vitamines du groupe D, strontium stable, sels de zirconium, EDTA) se sont tous soldés par un échec.

2) *Éléments non transférables*

CATSCH fait mention de l'yttrium, du lanthane, du cérium et du plutonium. Parmi les drogues essayées, citrate de zirconium, BAL, acétonitrite et EDTA, ce dernier donne les meilleurs résultats. L'utilisation de la forme calcique permet de prévenir les accidents consécutifs à l'hypocalcémie. L'E.D.T.A.-Ca, administré par voie sanguine, chélate les éléments de valence III ou IV au niveau du sang et des tissus mous. Après chélation, les éléments perdent leurs caractéristiques chimiques et suivent le devenir du chélatant, élimination urinaire en l'occurrence. CATSCH signale le peu d'action de l'E.D.T.A. sur les éléments déjà incorporés à l'os. Il remarque en outre que l'efficacité est d'autant plus grande que le traitement est prompt.

EVOLUTION AU COURS DES ANNÉES 60 [3]

La publication de JAMMET et coll. fait mention d'un nombre beaucoup plus important de radionucléides que celle de CATSCH parue 14 ans plus tôt. En outre elle est la première, à notre connaissance, à se présenter sous la forme de fiches thérapeutiques indiquant pour chaque toxique nucléaire les gestes à accomplir dans l'ordre chronologique, et ce pour trois voies d'entrée du contaminant : la peau, la plaie, le poumon.

La notion d'urgence thérapeutique, déjà signalée par CATSCH, se trouve considérablement amplifiée :

— chaque fiche comporte comme directive ultime : « Evacuation sur centre spécialisé », ce qui sous-entend qu'elle s'adresse à des médecins non spécialisés en toxicologie nucléaire, voire à des non-médecins. Implicitement, le traitement devra être entrepris avant tout diagnostic de certitude :

— cette notion est explicite dans les généralités de la note : « les actes thérapeutiques priment les mesures radioactives et les investigations cliniques et biologiques »,

— chaque fiche insiste sur l'urgence du traitement, en particulier dans le cas des plaies contaminées.

1) *Eléments transférables*

Pour les éléments transférables, le traitement varie selon les propriétés chimiques et les caractéristiques métaboliques de chacun d'entre eux. Certaines découvertes des années 60 ont permis d'élargir le champ de la thérapeutique à la fois dans le nombre des nucléides accessibles au traitement et dans l'efficacité de celui-ci.

En 1963, NIGROVIC découvre la propriété du Bleu de Prusse de complexer électivement le césium, faisant perdre à celui-ci son caractère transférable [4]. Il en résulte la possibilité de bloquer le caesium sur la porte d'entrée, plaie ou intestin. De plus, le caesium déjà absorbé, donc présent dans le sang circulant, décrit un cycle entéro-intestinal quantitativement très important : sécrété dans la lumière intestinale il est ensuite réabsorbé presque complètement... sauf si du Bleu de Prusse présent dans l'intestin interrompt le cycle. Enfin, la diminution ainsi accélérée de la concentration sanguine du cæsium entraîne une accélération de la décorporation du cæsium intracellulaire. En résumé, le Bleu de Prusse, qui agit directement au niveau d'une porte d'entrée, agit indirectement à la fois sur le véhicule sanguin et sur l'organe critique.

En 1964, l'équipe canadienne de WALDRON-EDWARD met en évidence le pouvoir complexant de l'alginate de sodium sur le strontium [5]. Ce produit se révèle beaucoup plus efficace que le phosphate tricalcique, mais son action se limite encore au blocage de l'absorption intestinale lors de la contamination ou immédiatement après. En effet, le strontium ne décrit pas un cycle entéro-intestinal aussi effreiné que le césium.

2) *Eléments non transférables*

L'année 1967 a vu l'avènement du D.T.P.A. simultanément en Allemagne [6] et aux Etats-Unis [7]. Mais les déboires subis par l'E.D.T.A. entraîneront des réti-

cences dans son emploi, réticences qui, transférées au D.T.P.A. en retardèrent l'utilisation convenable.

Quels sont les risques liés à l'utilisation de l'E.D.T.A., n'existant pas avec le D.T.P.A. ? Tout d'abord la toxicité rénale : elle est réelle et même plus grande pour le D.T.P.A. que pour l'E.D.T.A.*. Mais la plus grande efficacité du D.T.P.A. permet de diminuer et d'espacer les doses.

L'énorme avantage du D.T.P.A. sur l'E.D.T.A. est la plus grande constante de stabilité de ses chélates métalliques (20, 40 pour 16,01 avec le Ce III). Ainsi, on avait remarqué que l'E.D.T.A. utilisé en décontamination externe provoquait un accroissement de l'absorption et de l'incorporation dans l'organe critique [9]. En effet, la stabilité des chélates est fonction du pH. En milieu neutre ou légèrement acide, l'E.D.T.A. rend transférable des ions qui ne le sont normalement pas (Pu^{4+} déposé sur une plaie par exemple). Mais dans l'organisme, la liaison chélatant-métal peut être rompue dans des zones d'alcalinité supérieure à l'alcalinité physiologique moyenne. Ainsi, l'E.D.T.A. peut provoquer un accroissement de l'incorporation dans l'organe critique (foie, espaces sous-membranaires de l'os). Son emploi peut donc conduire au résultat inverse de celui escompté. Le D.T.P.A. grâce à sa plus grande constante de stabilité ne présente pas cet inconvénient. L'injection à des rats du complexe E.D.T.A.-lutécium peut conduire à une charge hépatique de l'ordre de 1 % de la dose injectée. Le complexe D.T.P.A.-lutécium injecté dans les mêmes conditions est excrété à 100 % [10].

De plus le D.T.P.A. provoque une décorporation osseuse non négligeable : diminution de la charge osseuse par rapport aux témoins par un facteur 5 pour ^{241}Am , 2,5 pour ^{238}Pu et ^{242}Cm , 100 jours après le traitement [11].

DONNÉES THÉRAPEUTIQUES ACTUELLES

La notion d'urgence peut s'appuyer maintenant sur des expérimentations précises. La figure 1 montre la vitesse d'absorption du strontium après une injection intramusculaire qui équivaut à une plaie par piqûre [12]. La figure 2 montre que l'efficacité thérapeutique du D.T.P.A., administré après une contamination pulmonaire par un ion non transférable, décroît très vite lorsque le traitement est différé (le rendement de la thérapeutique est divisé par 2 après un délai de 4 heures). Cette figure montre également la grande efficacité de l'application locale du chélatant [13].

On peut dire qu'il en est ainsi pour toutes les contaminations par n'importe quel radionucléide et pour n'importe quelle porte d'entrée. Aussi la doctrine sera : *traitement aveugle sur simple présomption de contamination interne*. Les drogues sont suffisamment peu toxiques pour pouvoir être administrées de façon isolée, même

* La dose néphrotoxique pour l'EDTA, déterminée chez le rat (dose entraînant des modifications histologiques marquées chez 50 % des animaux traités) est estimée à $0,60 \pm 0,25$ millimole par kg et par jour. D'autre part, le DTPA serait de 3 à 5 fois plus toxique que l'EDTA [8]. On peut donc en déduire pour le DTPA une dose néphrotoxique moyenne égale à $0,15$ millimole soit 62 mg par kg et par jour, ce qui correspond chez l'homme de 70 kg à 4,3 g/jour. Or, les doses thérapeutiques ne dépassent jamais 1 g/jour, et l'espacement des injections (1 tous les 4 jours) permet de diviser la toxicité par un facteur voisin de deux par rapport à l'administration quotidienne [8].

FIG. 1. — Evolution de la concentration sanguine du ^{85}Sr en fonction du temps, après injection intramusculaire de $^{85}\text{SrCl}_2$ à pH 3,5.

FIG. 2. — Efficacité du DTPA mesurée par la quantité de lanthane épurée en 6 heures et exprimée en pour-cent de la charge pulmonaire initiale, en fonction du délai et de la voie d'administration (— DTPA aérosol; — . — DTPA injection IV; — — — DTPA perfusion).

inutilement. Seul le D.T.P.A. doit être évité chez un rénal notoire ou sur un brûlé grave (supérieur à 20 %).

En cas de suspicion de contamination interne, les réflexes du contaminé ou de son entourage doivent être :

- 1) Traitement d'urgence (voir tableau I).
- 2) Uriner dans un récipient hermétique en notant le jour et l'heure.
- 3) Transport au Service Médical pour diagnostic de charge corporelle et, s'il y a lieu,
- 4) Instauration d'un traitement à long terme.

TABLEAU I

RÉSUMÉ SYNOPTIQUE DU TRAITEMENT DES CONTAMINATIONS INTERNES POUR LES PRINCIPAUX TOXIQUES NUCLÉAIRES

	Inhalation	Plaie
Césium ¹³⁷ <i>QMA</i> = 30 μ Ci	<i>Bleu de Prusse</i> 1 g délayé dans de l'eau, 3 fois par jour pendant 15 jours	
Iode ¹³¹ <i>QMA</i> = 0,7 μ Ci	<i>Iodure de Potassium</i> 50 mg per os	
Plutonium ²³⁹ <i>QMA</i> = 0,04 μ Ci	<i>DTPA calcique</i> 1) Injection IV de 0,5 g 2) Aérosol de 0,5 g	<i>DTPA calcique</i> 1) Injection IV de 0,5 g 2) Lavage de la plaie avec DTPA dilué.
Strontium 90 <i>QMA</i> = 60 μ Ci	<i>Alginate de calcium</i> 10 g dans un verre d'eau sucrée 2 fois par jour pendant 3 jours.	<i>Rhodizonate de potassium</i> 1) Saupoudrer largement la plaie 2) Nettoyage complet de celle-ci avec parage chirurgical éventuel.
Cerium ¹⁴⁴ <i>QMA</i> = 5 μ Ci	voir Plutonium	
Transplutoniens	voir Plutonium	
Uranium ²³⁵ <i>QMA</i> = 0,03 μ Ci	<i>Sérum bicarbonaté 14 ‰</i> Perfusion	<i>Sérum bicarbonaté 14 ‰</i> Lavage de la plaie et perfusion
Mélange de produits de fission	1) Iode stable per os 2) DTPA IV et aérosol 3) Alginate de calcium per os 4) Bleu de Prusse per os.	1) Iode stable per os et DTPA IV 2) Saupoudrez avec du rhodizonate de potassium 3) Installation locale de DTPA 4) Bleu de Prusse per os 5) Parage.

Ces directives impliquent la mise en place de trousse de première urgence sur les lieux mêmes du risque.

Les modalités du traitement à long terme par le DTPA sont dictées par l'excrétion urinaire quotidienne du radionucléide : lorsque les injections ne sont suivies que par une élimination négligeable, il faut les espacer. Le protocole proposé par NORWOOD [14] peut servir de base (tableau II). D'autre part, l'état rénal doit être surveillé et le traitement suspendu à la moindre apparition d'albuminurie.

TABLEAU II
PROTOCOLE DE TRAITEMENT A LONG TERME
PAR LE DTPA, D'APRES NORWOOD [14]

Délai après la contamination	Dose I.V.	Fréquence
1 ^{re} semaine	1 g	Quotidiennement pendant 5 jours ou 1, 2 ou 3 fois.
6 semaines suivantes	1 g	2 ou 3 fois/semaine.
6 semaines suivantes	Pas de traitement	
Après 13 semaines s'il y a lieu	1 g	3 semaines de traitement à raison de 2 ou 3 fois/semaine, en alternance avec 3 semaines de repos.

Dans le cas de plaies contaminées par un ion transférable insoluble tel que l'oxyde $^{249}\text{PuO}_2$ calciné, l'action du DTPA se trouve limitée à la chélation d'une partie infinitésimale du contaminant, parvenant à diffuser par le fait qu'aucun corps n'est rigoureusement insoluble. Ce peu d'efficacité ne doit pas conduire à s'abstenir de traiter. Mais il faut savoir alors que seule l'exérèse parviendra à assurer une décontamination convenable. L'intervention chirurgicale ne doit pas être pratiquée dans l'affolement des premières minutes suivant l'accident, mais il ne faut pas oublier qu'un retard entraîne une extension locale de la contamination pouvant nécessiter une mutilation plus grande. Elle doit donc être pratiquée dans les heures qui suivent. Nous avons discuté par ailleurs le traitement chirurgical des plaies contaminées [15].

Dans le tableau I ne figure aucune donnée concernant le tritium puisque ce nucléide fait l'objet d'une communication particulière au cours de ce séminaire.

PERSPECTIVES

La pierre d'achoppement de tous les traitements des contaminations internes par les divers radionucléides est la lenteur des décorporations, lorsque ceux-ci sont fixés dans l'organe critique. C'est pourquoi, le traitement d'urgence qui agit au niveau de la porte d'entrée ou du véhicule sanguin revêt une telle importance. Mais ce concept d'urgence est peu réaliste tant que les moyens n'en sont pas mis en place et tant que les intéressés n'auront pas reçu un minimum d'éducation sanitaire. De plus, il n'est applicable qu'en cas d'accident. Or les contaminations

chroniques découvertes lors d'une visite médicale systématique peuvent aussi relever de la décorporation au niveau de l'organe critique. C'est dans ce sens que se font aujourd'hui les recherches en toxicologie nucléaire.

Hormis le cas d'inhalation de non transférables type $^{239}\text{PuO}_2$ où le poumon est l'organe critique, nous allons voir que les résultats acquis aujourd'hui en expérimentation animale n'incitent guère à la transposition en médecine humaine.

1) *Bleu de Prusse colloïdal*

La forme colloïdale du Bleu de Prusse est plus active que la forme insoluble, certainement du fait de la plus grande dispersion des molécules et de la plus grande constante de stabilité de ses complexes avec le cæsium.

Chez le rat, la constante de décorporation de cæsium intracellulaire est égale à 0,066 (soit une période d'élimination de 10,51 jours). Le Bleu de Prusse insoluble porte cette constante à 0,123 et le Bleu de Prusse colloïdal à 0,142, soit un gain d'efficacité de 15,4 % du Bleu colloïdal par rapport à l'insoluble [16].

2) *Agents cryptateurs*

Actuellement, lors de contaminations par le strontium, nous ne pouvons agir qu'au niveau de la porte d'entrée par insolubilisation (alginate dans l'intestin, rhodizonate sur la plaie). L'essai d'agents cryptateurs, à affinité pour le strontium plus grande que pour le calcium permet théoriquement d'agir au niveau du véhicule sanguin [17]. Mais l'incorporation dans l'os est si rapide que l'utilisation des cryptateurs qui n'entraînent pas de décorporation n'offre d'avantage que dans le cas d'une inhalation où la porte d'entrée est inaccessible. L'essai des cryptateurs couplés avec des drogues accélérant le turn-over des hydroxy-apatites mérite toutefois d'être expérimenté.

3) *Acide diéthylènetriaminepentaméthylphosphonique*

Ce produit, voisin du DTPA, parviendrait en cinq jours, à diviser par 6,5 la charge osseuse en uranium, et, par 7, le dépôt rénal. Par ailleurs, il serait également actif dans les contaminations par le couple Zirconium-Niobium [18].

4) *DTPA encapsulé*

La forme usuelle du DTPA est limitée dans son action par le fait qu'elle ne pénètre pas dans la cellule. La division de recherche médicale d'Argonne est parvenue à incorporer le DTPA dans des sphérules lipidiques [19]. Ces sphérules, injectées par voie veineuse, sont absorbées par la cellule, notamment la cellule hépatique, et se retrouvent dans les lysosomes au contact du plutonium incorporé. Le gain dans la décorporation du Pu fixé dans le foie atteint 40 % par rapport au DTPA classique, chez la souris.

5) *Lavage pulmonaire*

La figure 3 indique le temps de survie après dépôt de $^{239}\text{PuO}_2$ dans le poumon, respectivement chez le chien, travaux de BAIR et coll. [20], et chez le singe Babouin,

travaux menés au Département de Protection du Commissariat à l'Energie Atomique [21]. Les activités figurant en ordonnées sont exprimées en nCi par gramme de poumon, mesurées au moment de la mort. Le poumon humain pesant environ un kilogramme, si l'on risque une extrapolation, l'ordonnée peut se lire en μCi par poumon. Aux environs de 100, la mort survient en quelques jours par sclérose du lit vasculaire ou en quelques semaines par fibrose et insuffisance respiratoire. Autour de 10, la mort survient en quelques mois ou quelques années à la suite d'un cancer, généralement épidermoïde ou bronchiolo-alvéolaire.

Fig. 3. — Relation entre la quantité de $^{239}\text{PuO}_2$ déposée dans le poumon et le temps de survie, chez le singe et le chien. Tirée de METIVIER et coll. [21]

On voit que, pour augmenter sérieusement l'espérance de vie après une contamination respiratoire importante par $^{239}\text{PuO}_2$, il faut diviser la charge pulmonaire par un facteur 10 pour que la thérapeutique soit suivie d'un effet sensible. Si l'on se souvient que $^{239}\text{PuO}_2$ est hautement insoluble, que, par conséquent, le DTPA est pratiquement inefficace et que l'excrèse du poumon est difficile à envisager, le praticien se trouve fort dépourvu.

Le lavage pulmonaire, pratiqué depuis bientôt une dizaine d'années [22] dans les maladies obstructives chroniques, notamment la protéinose alvéolaire, a été appliqué avec succès à la décontamination des voies respiratoires chez l'homme [23]. La technique et les conséquences de son application sont étudiées sur le chien à la « Lovelace Foundation » aux Etats-Unis et sur le singe au Département de Protection [24]. Si le traitement est initié dans les 24 heures qui suivent l'accident, la charge pulmonaire peut être divisée par un facteur 10, comme le montre la figure 4 [25]. Jusqu'à présent, aucune séquelle inhérente à la méthode n'a pu être décelée, mais le recul n'est pas encore suffisant.

FIG. 4. — Efficacité du lavage pulmonaire. Epuisement spontané du $^{239}\text{PuO}_2$ inhalé (10^4nCi) par le singe Babouin avec indication du temps de survie probable (courbe du haut). Radioactivité pulmonaire résiduelle après lavages pulmonaires successifs (courbe du milieu). Radioactivité retirée par lavage; à chaque point correspond le lavage de chacun des deux poumons, effectué à une heure d'intervalle (courbe du bas). Tirée de LAFUMA et coll. [25].

En tenant compte du fait que l'induction d'un cancer pulmonaire demande entre 10 et 40 ans, les américains ne posent l'indication du lavage pulmonaire que chez des sujets de 20 à 30 ans ayant un dépôt pulmonaire correspondant à 50 fois la *QMA* [26].

CONCLUSION

Le traitement des contaminations internes a fait d'énormes progrès au cours des 10 dernières années, notamment grâce au DTPA, d'une efficacité quasi-absolue sur les ions des nucléides les plus dangereux, plutonium et transplutoniens, s'il est administré aussitôt après l'accident.

Pour ce qui est des oxydes insolubles, l'habileté des chirurgiens dans le cas des plaies et le développement du lavage pulmonaire dans le cas d'inhalation permettent une décontamination efficace.

Quant aux progrès qui restent à faire sur le plan de la décorporation des nucléides fixés dans l'organe critique, ils seront l'œuvre des prochaines décennies, si les recherches fondamentales éclairent notamment la biochimie osseuse ou si, les organiciens nous révèlent de nouvelles molécules.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] PASQUIER C., SOULEAU C., LAUNAY P., LINDENBAUM A. Etude par filtration, en conditions proches des contaminations respiratoires, de l'influence du pH et de la concentration sur l'état physico-chimique du Lanthane en solution. *Radioprotection*, **4**, 167-184, 1969.
- [2] CATSCH A. Experimentelle Grundlagen einer Therapie der Vergiftung mit radioaktiven Substanzen. *Strahlentherapie*, **99**, 290-300, 1956.
- [3] JAMMET H., LE GO R., LAFUMA J. Conduite à tenir en cas d'irradiation externe accidentelle ou de contamination radioactive accidentelle. *Note CEA-N-1365*, 1970.
- [4] NIGROVIC V. Enhancement of the excretion of radiocaesium in rats by ferrocyanoferrate (II). *Int. J. Rad. Biol.*, **7**, 305, 1963.
- [5] SKORINA S.C., PAUL T.M., WALDRON-EDWARD D. Studies on inhibition of intestinal absorption from ligated intestinal segments. *Canad. Med. Assoc. J.*, **91**, 285, 1964.
- [6] CATSCH A.), LE (D.Kh). Untersuchungen über therapeutische Möglichkeiten bei Vergiftungen mit radioaktiven Spaltprodukten 1. Mitteilung : Der Einfluss von Chelatbildnern auf das Verhalten. *Strahlentherapie*, **104**, 494-506, 1957.
- [7] KROLL H., KORMAN S., SPIEGEL E., HART H.E., ROSOFF B., SPENCER H., LASZLO D. Excretion of Yttrium and lanthanum chelates of cyclohexane 1,2-transdiamine tetraacetic acid and diethylenetriamine pentaacetic acid in man. *Nature*, **180**, 919, 1957.
- [8] CATSCH A. *Radioactive metal mobilization in Medicine*, Thomas C.C., Editeur, Springfield, Illinois (U.S.A.), 1964.
- [9] BALLOU J.E. Wound decontamination with EDTA. Dans *Hanford Biology Research Annual Report for 1960*, USAAEC, Report HW-69500, Hanford Atomic Products Operation, General Electric Co, Janv. 1961.
- [10] LAFUMA J. Properties of chelated rare earths in tissues and blood. Dans : *Diagnosis and Treatment of deposited radionuclides*, Kornberg H.A. et Norwood W.D. Editeurs, Excerpta Medica, Amsterdam, 1968, 294-297.
- [11] NENOT J.C., MORIN M., SKUPINSKI W., LAFUMA J. Experimental removal of ^{144}Ce , ^{241}Am and ^{238}Pu from the rat skeleton. *Health Phys.*, **23**, 635-640, 1972.
- [12] DUCOUSSO R., CAUSSE A. Efficacité comparée des insolubilisants du strontium dans le traitement des plaies radiocontaminées. *Travaux scientifiques du C.R.S.S.A.*, Clamalm 1972, 66-68.
- [13] DUCOUSSO R., DE REGNAUD M., PERRAULT G., PASQUIER C. DTPA therapy in the monkey of lung internal exposures to lanthanum : effect of therapeutic delays and routes of administration on treatment effectiveness. Dans : *Health Physics problems of internal contamination*, Bujdoso E., Editeur, Akademiai Kiado, Budapest, 1973, 321-325.
- [14] NORWOOD W.D. Plutonium (^{239}Pu) toxicity; diagnosis and Therapy. *J. Occ. Med.*, **14**, 37-44, 1972.
- [15] DUCOUSSO R., NENOT J.C., PASQUIER C., LAFUMA J. *Traitement chirurgical des plaies radiocontaminées. A propos de six cas rapportés dans la littérature*. Bibliographie CEA-BIB-203, 1972.
- [16] MULLER W.H., DUCOUSSO R., CAUSSE A., WALTER C. Long-term treatment of cesium-132 contamination with colloidal and a comparison with insoluble Prussian Blue in rats. A paraître dans *Strahlentherapie*.
- [17] MULLER W.H. Strontium-85 decorporation with a cryptating agent. Dans *Contamination par radionucléides ostéotropes et radioprotection*, S.F.R.P., Editeurs, 1971, 640-644.
- [18] BALABUKHA V.S., IVANNIKOV A.T., RAZBITNAYA L.I., RAZUMOVSKY N.O., TIKHONOVA L.I. BARANOVSKAYA L.M. Polyaminopolyakylphosphonic acids as effective ligands for binding and eliminating uranium and its fission products from the body. Dans *Health Physics problems of internal contamination*, Bujdoso E., Editeurs, Akademiai Kiado, Budapest, 1973, 293-298.
- [19] RAHMAN X.E., ROSENTHAL M.W., CERNY E.A. Intracellular plutonium : removal by liposome-encapsulated chelating agent. *Science*, **180**, 300-302, 1973.
- [20] BAIR W.J. Plutonium inhalation studies. Rapport d'activité BNWL - 1221, Batelle Memorial Northwest Laboratory, Richland Wash. USA, 1970.
- [21] METIVIER H., NOLIBE D., MASSE R., LAFUMA J. Excretion and acute toxicity of $^{239}\text{PuO}_2$ in Baboons. A paraître dans *Health Physics*.
- [22] RAMIREZ R.J. Bronchopulmonary lavage, new techniques and observations. *Dis. Chest.*, **50**, 581, 1966.

- [23] McCLELLAN R.O., BOYD H.A., BENJAMIN S.A., CUDDIHY R.G., HAHN F.F., JONES R.K., MAUDERLY J.L., MEWHINNEY J.A., MUGGENBURG B.A., PFLEGER R.C. Recovery of ^{239}Pu following bronchopulmonary lavage and DTPA treatment of an accidental inhalation exposure case. 17th annual meeting of the Health Physics society, Las Vegas, 11-15 June, 1972, Résumé dans *Health Phys.*, **23**, 426, 1972.
- [24] NOLIBE D. Le lavage pulmonaire, une nouvelle technique de décontamination. *Bulletin DAM*, **44**, 13-20, 1972.
- [25] LAFUMA J., MASSE R., METIVIER M., NOLIBE D., CHRÉTIEN J. Etude expérimentale des polluants radioactifs inhalés. I. Données actuelles; II. Inventaire lésionnel; III. Validité du modèle animal. Relation dose-effet. Colloque INSERM sur les réactions broncho-pulmonaires aux polluants atmosphériques, Pont-à-Mousson, 18-19 Janvier 1974.
- [26] PARKER H.M. Plutonium. Industrial hygiene, Health Physics and Related aspects. Dans : *Uranium, Plutonium, Transplutonic elements*, Hodge H.C., Stannard J.N., Hirsch J.B., Editeurs, Springer-Verlag, Berlin, 1973, 613-667.