

Étude de l'efficacité des agents mucolytiques sur l'élimination du macroagrégat ^{131}I -HSA de l'organisme

V. KUTAS, G. BENKÖ, L. KOCSÁR et G. FARKAS (*)

(Manuscrit reçu le 17 septembre 1975)

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié sur des rats les possibilités de l'élimination de l'organisme, sous l'effet de l'inhalation d'aérosols mucolytiques, du macroagrégat de l'albumine sérique humaine marquée à ^{131}I , utilisé en scintigraphie pulmonaire. De tous les aérosols mucolytiques mis à l'épreuve, la N-acétyl-L-cystéine (*Mucosolvin*) réduit la radioactivité des poumons et du foie dans une mesure importante à la suite d'une inhalation de 40 min (diamètre des particules : 3 μm). La solution alcoolique de diméthyl-polysiloxane (*Sicol*) s'est avérée moins efficace en ce qui concerne la réduction de la radioactivité des poumons, mais a également accéléré l'élimination du macroagrégat. Aucun résultat n'a été obtenu avec le *Tacholiquin* dont la substance active est un détergent. Les auteurs montrent l'importance de l'inhalation d'aérosols mucolytiques après examen scintigraphique en vue de réduire la charge corporelle due au radionucléide.

ABSTRACT

The elimination of ^{131}I -labelled human serum albumin macroaggregate used for lung scanning by inhalation of mucolytic aerosols was studied in rats. Among the mucolytic aerosols studied, N-acetyl-L-cysteine (*Mucosolvin*) appreciably reduced radioactivity in the lungs and in the liver following inhalation for 40 min (diameter of the particles: 3 μm). The alcoholic solution of dimethyl-polysiloxane (*Sicol*) proved to be less effective in reducing the radioactivity of the lungs, however, it also accelerated the elimination of the macroaggregate. No results were obtained with *Tacholiquin* having a detergent as active principle. The inhalation of mucolytic aerosols after scanning is an important means of reducing radiation body burden.

(*) « Frédéric Joliot-Curie » Institut National de Recherches en Radiobiologie et Radiohygiène, Budapest 22, Hongrie.

1. INTRODUCTION

Le macroagrégat de l'albumine sérique humaine marquée à l'iode ^{131}I (^{131}I -HSA-MA), utilisé en scintigraphie, a été introduit et a gagné du terrain dans les divers examens scintigraphiques des poumons depuis dix ans environ [1]. Le ^{131}I -HSA-MA — dont l'activité spécifique s'élève à 1,0-1,5 mCi/mg et qui, pour 80 p. cent, consiste en particules de 20 à 50 μm — produit dans notre laboratoire est utilisé aux mêmes fins depuis environ sept ans en Hongrie [2]. Plusieurs milliers de scintigraphies pulmonaires, utilisant le ^{131}I -HSA-MA, sont effectuées chaque année en Hongrie; dans certains cas la scintigraphie est le complément indispensable des divers examens radiographiques. Seuls, des moyens financiers limités restreignent l'acquisition d'un nombre encore plus grand d'appareils modernes, rapides et d'une résolution satisfaisante, et empêchent une plus large diffusion de la scintigraphie pulmonaire dans notre pays. Lors de l'examen scintigraphique des poumons, le produit est injecté dans la veine cubitale. La scintigraphie peut être commencée immédiatement après l'injection. 250-300 μCi de ^{131}I -HSA-MA, injectés au cours d'un seul examen, représentent une charge corporelle de 0,1 rad environ, une charge de 1-2 rads au poumon, organe critique, et de 0,4 rad environ au foie.

L'injection par voie intraveineuse de 250-300 μCi de ^{131}I -HSA-MA fournit une image de qualité excellente dans la scintigraphie humaine. Cette activité n'obstrue les capillaires pulmonaires que dans la proportion de un pour mille — et ceci d'une manière réversible et seulement pour quelques heures. L'apparition de symptômes pathologiques n'est pas à craindre, car l'activité spécifique élevée (environ 10 Ci/g de protéine) assure qu'il n'y ait que 0,3 mg de protéine homologue qui parvienne dans l'organisme du sujet lors d'un examen.

Afin d'abaisser la charge corporelle (et la charge aux divers organes), il serait souhaitable d'accélérer l'élimination de ^{131}I -HSA-MA et des poumons et de l'organisme, immédiatement après la scintigraphie. Dans ce but, nous avons mis à l'épreuve quelques agents mucolytiques bien connus dans la thérapie par aérosols pratiquée chez nous, tels que le *Mucosolvin*^R, le *Tacholiquin*^R et le *Sicol*^R.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les expériences ont été faites sur 150 rats mâles hybrides ($\text{RA} \times \text{LE}/\text{F}_1$) pesant 200-220 g. On leur a injecté dans la veine cubitale 10, 20, 30 et 60 μCi , respectivement, de ^{131}I -HSA-MA; ils ont été ensuite répartis en groupes témoins et en groupes traités à l'aérosol. Les animaux auxquels on a fait inhaler l'aérosol mucolytique ont été sacrifiés aussitôt après l'inhalation. Les témoins ont été sacrifiés en même temps. La radioactivité fixée au niveau du poumon et du foie a été déterminée. Le tableau indique les solutions utilisées.

Le traitement à l'aérosol a été effectué dans une chambre en plexiglass, hermétiquement fermée, ayant des ouvertures d'entrée et de sortie pour l'aérosol. Les solutions ont été pulvérisées à l'aide d'un atomiseur spécial en verre, fournissant des particules d'aérosol d'un diamètre de 3 μm . L'air nécessaire à la pulvérisation a été fourni par le compresseur d'un appareil d'inhalation, Type B-220 (Medicor) (220 V, 70 W, pression maximale 2,5 bars, volume d'air 12 l/min), dont la capacité de pulvérisation est de 0,3 cm^3 de

TABLEAU

AGENTS UTILISÉS DANS L'ÉLIMINATION (PAR AÉROSOL) DE ^{131}I -HSA
ET DURÉE DE L'INHALATION

(durée du traitement à l'aérosol : 40 min ;
dose de ^{131}I -HSA-MA injectée par voie intraveineuse : 20 μCi)

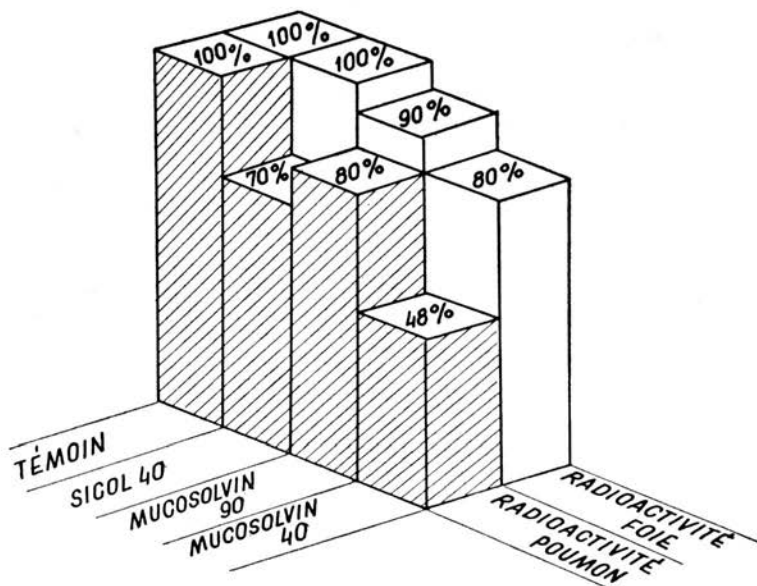
Aérosol inhalé	Temps écoulé entre l'injection et le sacrifice des animaux (min)
<i>Mucosolvin</i> ^R (VEB Berlin-Chemie), 15 cm^3 de solution d'aérosol, 3000 mg de N-acétyl-L-cystéine comme substance active.	1er groupe : 40 2ème groupe : 90 3ème groupe : 150 4ème groupe : 40
<i>Tacholiquin</i> ^R (Benechemie GmbH, München-Solln) 20 cm^3 de solution d'aérosol, contenant 1 p. cent de solution WR-1339 comme détergent ; 5 p. cent de glycérol et 2 p. cent d'hydrocarbonate de sodium comme adjuvant.	
<i>Sico</i> ^R (EGYPT, Budapest) 15 cm^3 de solution d'aérosol, 73 mg de diméthyl-polysiloxane comme substance active ; 31 mg de menthol comme adjuvant en solution alcoolique.	5ème groupe : 40

solution par minute. L'aérosol quittant le système a été conduit à travers des flacons laveurs. Dans la chambre, la densité maximale (brouillard) a été atteinte en 3 min à compter du déclenchement de la pulvérisation. Si le rythme de la pulvérisation est uniforme, la densité reste homogène pendant toute la durée de l'inhalation. D'après nos calculs (pendant les 40 min de l'inhalation) les animaux en expérience ont inhalé 72 p. cent de l'aérosol (volume respiratoire par minute). Compte tenu du volume exhalé et de l'aérosol parvenu dans les voies digestives [3] grâce à l'activité ciliaire, etc., environ 18 p. cent du volume inhalé sont déposés dans les poumons.

La radioactivité fixée au niveau des poumons et du foie des témoins et des animaux traités (aux moments indiqués dans le tableau) a été mesurée à l'aide d'un sélecteur pourvu d'un détecteur à scintillation.

3. RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Les résultats de nos expériences sont résumés dans le tableau. Les traitements de 40 min à l'aérosol ont toujours été effectués avant de sacrifier les animaux traités, donc immédiatement après l'injection intraveineuse de ^{131}I -HSA-MA. En ce qui concerne le *Mucosolvin*, les délais plus longs entre l'injection et l'inhalation s'expliquent par nos efforts pour déterminer — en vue d'une extrapolation à la scintigraphie humaine — le moment le plus



Diminution de l'activité après traitement
(*Mucosolvin* : groupes 1 et 2; *Sicol* : groupe 5).

propice après cet examen qui assurerait l'efficacité optimale de la thérapie par l'aérosol mucolytique. Comme il ressort de la figure, chez les animaux traités appartenant aux groupes 1 et 2, on a trouvé une diminution importante de la radioactivité des organes critiques, tandis que chez les animaux du groupe 3, aucune différence ne pouvait être décelée par rapport aux témoins. Les effets du *Tacholiquin* et du *Sicol* ont été examinés après une inhalation de 40 min, ceci étant, sans doute, le moment le plus propice du point de vue de l'efficacité de l'aérosol mucolytique. Tandis que le *Tacholiquin* n'a point abaissé la radioactivité des poumons, le *Sicol* l'a réduite de 30 p. cent environ. Par contre, aucun effet sur la radioactivité au niveau du foie n'a pu être observé chez ces mêmes animaux.

Il y a lieu de remarquer que l'efficacité des agents mucolytiques est, avant tout, fonction de la dose de ^{131}I -HSA-MA injectée. En effet, après

injection de doses supérieures à 35 μCi , il n'y avait aucune différence entre les radioactivités respectives au niveau des organes critiques des animaux traités. Nous expliquons ce phénomène par le fait qu'une quantité de protéine aussi élevée sature les capillaires du poumon à un degré tel que celui-ci ne peut plus être influencé par la thérapie à l'aérosol.

4. DISCUSSION

La structure de la suspension colloïdale ^{131}I -HSA-MA est déterminée par le nombre des liaisons disulfures et des liaisons hydrogène formées à l'intérieur des particules d'albumine. L'élimination naturelle des particules du macroagrégat dépend de la stabilité des liaisons. C'est par la désintégration des liaisons que les macroagrégats se désagrègent en particules plus petites et s'éliminent des poumons. Cette désagrégation peut être intensifiée par un certain nombre de facteurs biochimiques, en premier lieu d'origine enzymatique (lysozyme), et peut être influencée par des facteurs physico-chimiques (remontée muco-ciliaire trachéo-bronchique). Il faut toujours tenir compte de la possibilité que lesdits facteurs d'élimination, qui accélèrent et la désagrégation et l'élimination des particules du macroagrégat sous des conditions favorables, soient inhibés dans toutes les affections pulmonaires. Ceci est, en partie, étayé par les expériences de BONOMO et d'ADDABBO [4] sur l'albumine sérique marquée à ^{131}I -HSA, administrée par voie parentérale afin d'établir de quelle manière la sécrétion de l'albumine se trouve intensifiée dans l'expectoration des malades souffrant d'une bronchite chronique. La N-acétyl-L-cystéine (*Mucosolvin*), atteignant les poumons au cours d'une inhalation, entraîne la désagrégation des particules de ^{131}I -HSA-MA, en y jouant le rôle de donneur d'électrons — grâce à son groupe SH libre — désintégrant ainsi les liaisons disulfures entre les chaînes d'albumine [5, 6].

Tandis que la N-acétyl-L-cystéine entre en réaction chimique avec les particules de ^{131}I -HSA-MA, par la désintégration des liaisons disulfures, le diméthyl-polysiloxane (*Sicol*) change les paramètres physico-chimiques des particules du macroagrégat et accélère leur désagrégation. Il est généralement connu que le diméthyl-polysiloxane, appliqué dans la thérapie de l'obstruction des voies respiratoires, réduit la tension superficielle et la viscosité [7] des mucoprotéines, c'est-à-dire qu'il inhibe le développement des processus œdématisés. Grâce aux résultats des expériences à l'aide de ^{131}I -HSA-MA, tout ce que nous venons d'exposer peut être interprété d'une manière analogue : en raison de son caractère hydrophobe, le diméthyl-polysiloxane influence désavantageusement la stabilité de ^{131}I -HSA-MA fixé au niveau des poumons.

Nos expérimentations animales permettent de tirer la conclusion que le traitement par l'aérosol, succédant à l'injection du macroagrégat, réduit dans une très grande mesure la charge de l'organisme, tout d'abord grâce à « l'exonération » des organes critiques. Par une inhalation de courte durée, succédant à la scintigraphie, dans des conditions favorables, et par le choix d'un aérosol mucolytique convenable (nous pensons en premier lieu au *Mucosolvin*), on peut accélérer l'élimination de l'organisme du produit diagnos-

tique radioactif, dont l'importance du point de vue de la radioprotection ne peut être niée.

Nous ne considérons pas nos expériences comme terminées. Des expériences ultérieures sont nécessaires pour élucider ce que devient dans l'organisme le produit radioactif désintégré, pour découvrir quels autres aérosols seraient aptes à accélérer l'élimination du produit radioactif et pour trouver d'autres moyens de réduire la charge corporelle due aux rayonnements.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] TAPLIN G. V., JOHNSON D. N., DORE B. K., KAPLAN H. S. Lung photoscans with macroaggregates of human serum radioalbumin. Experimental basis and initial clinical trials. *Health Phys.*, 1964, **10**, 1219.
- [2] KUTAS V., KOCSÁR L. ^{131}I -el jelzett albumin makroaggregát előállításának jelentősége. (La production du macroagrégat d'albumine marqué à ^{131}I et l'importance de son application, en hongrois). *Atomtechnikai Tájékoztató*, 1968, **9**, 469.
- [3] Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract (Task Group on Lung Dynamics). *Health Phys.*, 1966, **12**, 173.
- [4] BONOMO L., D'ADDABBO A. ^{131}I -albumin turnover and loss of protein into the sputum in chronic bronchitis. Bronchial secretions and mucociliary clearance. *Clin. Chim. Acta*, 1964, **10**, 214.
- [5] SHEFFNER A. L. The reduction *in vitro* in viscosity of mucoprotein solutions by a new mucolytic agent N-acetyl-L-cysteine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, **106**, 298.
- [6] BARTON A. D., LAURENCE R. V. Bronchial secretions and mucociliary clearance. *Arch. Int. Med.*, 1973, **131**, 140.
- [7] VÁLI F., SZÜCS L. A tüdőödéma inhalációs kezelése habzástól aeroszollal. (Traitement d'inhalation à l'aide d'un aérosol antimoussant de l'œdème pulmonaire, en hongrois.) *Orv. Hetilap*, 1968, **109**, 1989.