

# Traitement d'urgence des contaminations internes par les transuraniens. Une nouvelle forme galénique du $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$ micronisé

H. TYMEN\*, D. SCHOULZ\*\*, A.M. CAIRE-MAURISIER\*\*\*,  
F. CHEVRIER\*\*\*, P.M. CURET\*

(Manuscrit reçu le 23 mai 2000, accepté le 9 juillet 2000)

**RÉSUMÉ** Le traitement d'urgence des contaminations respiratoires par le plutonium et les transuraniens s'appuie sur l'emploi précoce d'un chélateur, le  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  sous forme trisodique. L'administration locale du principe actif s'effectue au moyen d'un appareil, le Spinhaler<sup>®</sup>, qui délivre le principe actif sous forme micronisée sans gaz propulseur. Les études menées par la pharmacie centrale des armées qui produit ce traitement ont conduit à la modification de la forme galénique du  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  administrée pour en améliorer la diffusion intrapulmonaire. Ce traitement, sans effet secondaire, est pratiqué sur simple présomption de contamination pulmonaire. La facilité d'emploi en autorise l'utilisation précoce à un grand nombre de victimes suspectes de radiocontamination. Il ne saurait, néanmoins, se substituer aux autres formes de traitement, notamment intraveineuses, prescrites par des médecins en cas de contamination avérée.

**ABSTRACT** Emergency treatment of pulmonary contaminations by transuranium elements. A new galenic form of  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$ .

The emergency treatment of pulmonary contamination by plutonium and transuranium elements needs the early use of a chelator, the  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  under monocalcic trisodic form. The local administration of the active principle is carried out by an appliance, the Spinhaler<sup>®</sup>, which delivers the active principle under micronised form without any propelled gas. The French Military Health Service is the manufacturer which produces this treatment and has studied a modification of the galenic form of  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  to improve the intrapulmonary distribution. This treatment, without any secondary effect, is proposed even for a presumed pulmonary contamination. Its easy use allows an early administration for a large number of people supposed to be contaminated. However, it cannot take the place of the other forms of treatment, especially intravenous, which needs a medical prescription in case of an established contamination.

\* Service de protection radiologique des armées, BP 1, 00480 Armées, France.

\*\* Commissariat à l'énergie atomique, DAM/DQS, BP 12, 91680 Bruyères le Châtel, France.

\*\*\* Pharmacie centrale des armées, BP 2533, 45038 Orléans Cedex 1, France.

## 1. Introduction

Le traitement d'urgence des contaminations respiratoires par le plutonium et les transuraniens nécessite une chélation aussi rapide que possible. La forme micronisée  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  (le sel monocalcique trisodique de l'acide diéthylène triamine penta acétique) administrée par voie respiratoire est apparue comme la plus appropriée. Le service de santé des armées a adopté ce mode thérapeutique qui repose sur deux concepts : l'urgence thérapeutique et l'administration locale directement au niveau pulmonaire. La présentation sous forme d'un appareil « de poche » avait été choisie en considérant que le personnel soumis au risque de contamination respiratoire par le plutonium devait avoir à sa disposition un procédé d'inhalation de DTPA individuel et portable au même titre qu'un appareil filtrant (Ducousso *et al.*, 1974). Le dispositif d'inhalation devait donc s'affranchir des techniques conventionnelles de génération d'aérosol médicamenteux qui utilisent un gaz propulseur et des stabilisateurs d'émulsion. Un générateur autonome de type turbo-inhalateur, le Spinhaler<sup>®</sup> a été retenu.

Cette spécification technique a rendu le mode d'emploi plus complexe puisque le principe actif est réparti en 5 gélules dosées à 50 mg que l'on doit introduire successivement dans le générateur de façon à obtenir après 15 aspirations buccales (3 aspirations par gélule) une charge pulmonaire minimum de 100 mg de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$ . La finalité et la connaissance du mode d'emploi de ce produit s'estompent à chaque enquête menée par le service de protection radiologique des armées auprès des acteurs confrontés à ce risque par inhalation. Il nous est apparu pertinent de rappeler l'indication thérapeutique et surtout le mode d'emploi de cette forme galénique de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$ .

Ce rappel est aussi l'occasion de présenter la nouvelle formulation galénique des gélules de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  destinées au Spinhaler<sup>®</sup>. En effet, les récentes techniques d'analyses pharmacologiques ont montré la nécessité d'améliorer la formulation utilisée depuis plus de vingt ans : le produit à microniser composé de lactose comme adjuvant et de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  sous forme poudre formait un composant compact extrêmement hygroscopique et dont la granulométrie n'était pas optimisée. Le procédé de fabrication des gélules de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  adaptés au Spinhaler<sup>®</sup> a donc été récemment modifié par la pharmacie centrale des armées. Les tests d'optimisation sont présentés dans cet article afin d'expliquer la modification de la composition des gélules désormais disponibles.

## 2. Le $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$ sous forme micronisée : mode d'action, indications thérapeutiques et intérêt diagnostique

### 2.1. Mode d'action

Le DTPA est reconnu comme agent chélatant depuis 1957 (Catsch et Le, 1957 ; Kroll *et al.* 1957). Le DTPA interagit avec les métaux radioactifs sous forme ionique ou liée aux molécules biologiques, et forme avec eux des complexes solubles difficilement

métabolisables et facilement éliminables dans les urines par filtration glomérulaire. Le DTPA diffuse dans les espaces vasculaires et extracellulaires. En revanche, il ne pénètre pas dans les cellules.

Le DTPA, dont la forme la plus courante est la forme d'un sel monocalcique trisodique ( $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$ ) est indiqué en cas de contamination par le plutonium et en général, pour tous les transuraniens, les lanthanides ainsi que de nombreux métaux de transition : manganèse, fer, cobalt, zirconium, ruthénium, yttrium... (Bhattacharyya *et al.*, 1995). Néanmoins son utilisation n'est pas indiquée dans les cas de contamination interne par l'uranium et le neptunium compte tenu des faibles constantes de stabilité des complexes formés (Bhattacharyya *et al.*, 1995 ; Gerasimo *et al.*, 1988). Le DTPA se lie aussi avec les métaux à l'état de traces dans l'organisme, tel que le zinc et le manganèse. Une déplétion en ces oligoéléments est probablement à l'origine de la toxicité à doses élevées chez l'animal (DL50: 12,5 mmol  $\text{kg}^{-1}$  en injection intraveineuse pour le  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$ ; posologie classique: 30  $\mu\text{mol kg}^{-1}$  en injection intraveineuse) (Catsch *et al.*, 1979; AIEA, 1988).

## 2.2. Intérêt thérapeutique

L'efficacité du  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  sous forme aérosol a été démontrée par de nombreux auteurs qui ont administré le chélateur à l'aide d'un appareil nébuliseur électrique après contamination pulmonaire de l'animal (Tombropoulos et Bair, 1962; Lyubchanskii, 1968, Ducouso *et al.*, 1973 ; Smith *et al.*, 1976)

Pour une contamination par inhalation au lanthane, Ducouso *et al.* (1973) observaient une meilleure efficacité du  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  sous forme aérosol par rapport à la forme parentérale. Selon Smith *et al.* (1976), les efficacités de décorporation des deux types d'administration se révélaient similaires dans le cas d'une contamination au nitrate de  $^{239}\text{Pu}$ . Dans les expérimentations où l'on administre du  $\text{Na}_3\text{ZnDTPA}$  pour un traitement chronique, les efficacités de décorporation entre l'inhalation et l'injection sont similaires (Stather *et al.*, 1985) même dans le cas d'un traitement chronique mais commencé 4 jours plus tard (Stadling *et al.*, 1984 a,b). Actuellement, certains auteurs sont plus réservés sur l'efficacité équivalente de la forme locale. En effet, il peut être difficile de s'assurer qu'une dose suffisante a été délivrée par voie respiratoire (Bhattacharyya *et al.*, 1995).

La réaction de chélation n'est réalisable que sur les formes ioniques et non sur les formes non transférables (oxydes) et les hydroxydes polymérisés colloïdaux. Néanmoins le DTPA peut provoquer une dépolymérisation et ce d'autant plus vite et d'autant plus complètement que les polymères sont récents. L'action thérapeutique diminue très rapidement avec le temps vis-à-vis des formes chimiques solubles (nitrates, chlorures) ; la notion d'urgence dans l'intervention thérapeutique est donc un élément essentiel. De ce fait, certains auteurs préconisent, lors d'un incident où l'on présume une contamination par inhalation, de mettre en œuvre ce traitement local d'urgence avant même de pratiquer le diagnostic de certitude (Ducouso *et al.*,

1974). L'innocuité d'une administration pulmonaire unique de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  micronisé a été démontrée. Chez le rat et le hamster, seuls ont été observés des emphyèmes transitoires et ceci à des posologies rapportées à l'homme bien supérieures à dix fois la posologie indiquée (Smith *et al.*, 1976). L'expérience humaine acquise après l'accident de Handford (Breitenstein, 1983) confirme la faible toxicité du produit par voie intraveineuse : le DTPA sous forme monocalcique puis monozincique a été administré quotidiennement à la victime pendant plusieurs années à des doses allant jusqu'à 3 g par jour sans qu'aucun effet secondaire ne soit apparu.

Dans le cadre des contaminations respiratoires par le plutonium, les formes chimiques les plus couramment rencontrés sont les oxydes envers lesquels le DTPA serait *a priori* inefficace.

Néanmoins, l'administration locale de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  trouve son intérêt, pour plusieurs raisons :

- Bien souvent, les aérosols contaminants sont un mélange de particules de solubilités différentes. Cette faculté de dissolution est liée, certes à la forme chimique, mais aussi à la taille, à la granulométrie, aux circonstances de formation des particules (température, process industriel, incendie, explosion...). Une partie, aussi infime soit-elle a donc la possibilité de se solubiliser, et il est loin d'être exclu que le  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  soit inefficace sur l'ensemble de l'aérosol contaminant.
- La vitesse de passage du  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  du sang vers l'alvéole est faible (période 1 h) alors que celle du passage de l'alvéole au sang est beaucoup plus élevée (période 7 min). Par conséquent, l'efficacité optimale du  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  administré par injection intraveineuse ne sera obtenue qu'après un certain délai, ce qui pourrait éventuellement être préjudiciable sur des formes de radiocontaminants facilement hydrolysables. En effet, dans le cas des sels qui s'hydrolysent au pH physiologique, c'est au cours des premières minutes suivant le dépôt, pendant que s'établit la forme monomérique et la forme polymérisée qu'une partie du dépôt initial peut être absorbée, mais aussi chélatée (Jamet et Nénot, 1976).
- L'injection intraveineuse lente de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  n'est indiquée que si la contamination est avérée (sauf circonstances extrêmes comme dans le cas de Handford, (Breitenstein, 1976)). C'est bien souvent à la réception des résultats d'analyses radiotoxicologiques effectuées en urgence que l'injection intraveineuse est pratiquée. D'autre part, ce geste médical est rarement possible de manière immédiate. En revanche, en cas de simple suspicion de contamination, le  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  sous forme micronisée permet de pouvoir disposer d'un traitement local dont l'innocuité aux posologies classiques permet sa mise en œuvre en aveugle. À l'action bénéfique du traitement sans effet secondaire s'ajoute un effet psychologique favorable certain qui peut conditionner son comportement en phase critique.

### 2.3. Intérêt diagnostic

L'administration de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  micronisé présente un intérêt diagnostic. En cas de suspicion de contamination interne par du plutonium, contamination pour laquelle la quantité de radio-contaminant éliminée est insuffisante pour positiver les analyses radiotoxicologiques, l'administration de 250 mg de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  micronisé permet de mobiliser le plutonium fixé. Le plutonium complexé par le chélatant est éliminé par voie urinaire et sa mesure dans les urines de 24 heures est alors possible. Ce test au DTPA est une méthode pour confirmer une contamination par inhalation ou par blessure.

L'efficacité est sans doute identique à celle de l'administration par injection intraveineuse, mais le test au  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  micronisé, non agressif, est mieux accepté par les patients.

## 3. Contexte d'utilisation et mode d'emploi du $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$ micronisé

### 3.1. Contexte d'utilisation

Considérant le fait que le  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  puisse être administré en aveugle en cas de suspicion de contamination du fait de sa faible toxicité pour une posologie unique, Ducouso et ses collaborateurs ont mis en œuvre un procédé d'inhalation de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  individuel et portatif (Ducouso et Pasquier, 1975 ; Pasquier et Ducouso, 1976). Deux des critères que devait présenter ce dispositif d'inhalation étaient :

- l'innocuité du procédé, non pas en terme de principe actif mais en terme de galénique (adjuvants, gaz propulseur) ;
- la taille de l'appareil qui devait mériter l'appellation « de poche » puisque le traitement devait être mis à disposition des personnels soumis à un risque de contamination par inhalation.

En cas d'urgence radiologique impliquant un risque de contamination (plutonium, métaux d'activation) les plans d'urgence interne des établissements de la Défense prévoient, outre le regroupement du personnel exposé au cours de l'accident, et sa décontamination, la mise en œuvre d'un traitement précoce par  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  micronisé par du personnel non médical. Le service médical de ces établissements est doté de trousse d'urgence spécifique et de moyens complémentaires pour traiter un grand nombre de radiocontaminés. Le service médical assure le maintien en condition des lots et leur mise en place en cas de besoin tandis que leur mise en œuvre est généralement confiée aux équipes non médicalisées chargées de la décontamination externe.

Un tel acte thérapeutique sans prescription médicale peut surprendre, mais compte tenu de l'absence de toxicité en posologie unique (intervention médicale en cas d'accident radiologique, OPRI, 1998), la balance risque/bénéfice penche en faveur de cette décision au regard des délais de toute intervention médicale, aussi rapide soit-elle.

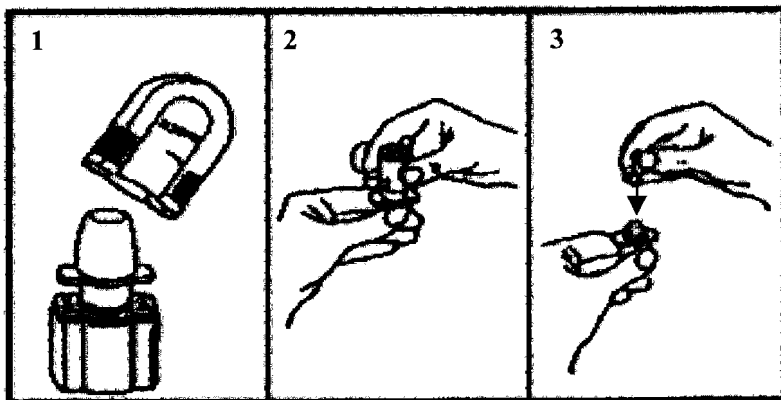
Lors d'un accident radiologique impliquant une population, la prescription de DTPA sur la présomption d'une contamination appartient aux dispositions inscrites dans les plans d'urgence. Bien qu'un effet tératogène et des retards d'ossification du fœtus aient été observés chez le rat, mais à des doses chroniques élevées (Catsch *et al.*, 1979), l'administration de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  dans ces conditions n'exclut ni les femmes enceintes ni les enfants, la posologie étant adaptée à l'âge et aussi à l'aptitude à utiliser le spinhaler.

En dehors des accidents de grande ampleur, on peut recommander que ce traitement, sans contre-indication en prise unique, soit mis en place sur les lieux de travail et puisse être utilisé par les personnels exposés eux-mêmes sur la simple notion d'accident avec dispersion d'un aérosol de radioéléments.

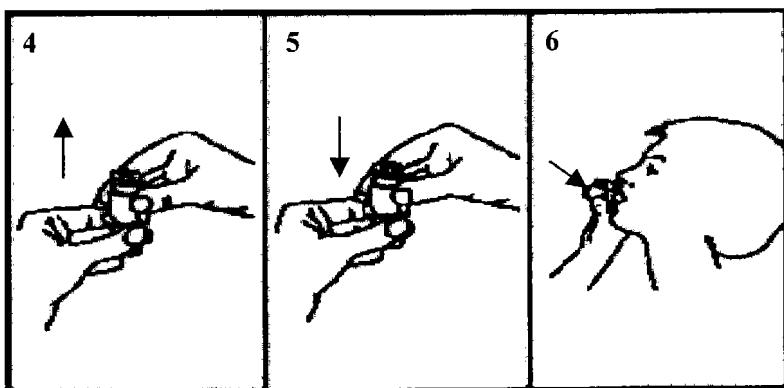
### 3.2. *Mode d'emploi*

Au cours d'exercices d'intervention ou à la suite d'enquêtes spontanées, le service de protection radiologique des armées a constaté que le mode d'emploi n'était pas totalement compris ou dans tous les cas rarement reproduit de manière optimale : bien souvent l'emploi d'une seule gélule était envisagé, sans d'ailleurs que la totalité de la gélule soit administrée (une seule inhalation le plus souvent).

En fait, le Spinhaler<sup>®</sup>, qui ne dispose pas de gaz moteur conventionnel exploite l'inspiration de l'utilisateur pour disperser le médicament présent sous forme de poudre dans la gélule. L'inhalateur portable est composé d'un tube à étranglement dans lequel une petite hélice tourne et vibre à haute vitesse lors du passage de l'air inspiré. Un système de manchon coulissant permet sous forme d'un va-et-vient d'ouvrir au préalable la gélule mise en place. Lors de l'inspiration, les vibrations de l'hélice provoquent la fluidisation de la poudre alors que sa rotation à grande vitesse crée une dépression (effet Venturi) qui entraîne la poudre dans l'arbre respiratoire. Une charge pulmonaire de 100 mg de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  ne peut être atteinte à l'aide de ce système qu'avec 5 gélules successives, en considérant que pour vider une gélule, 3 inspirations sont nécessaires (le mode d'emploi est présenté en Fig. 1). Ainsi, l'utilisation du Spinhaler<sup>®</sup> pour une suspicion de contamination nécessite quinze inspirations dans le dispositif de façon à vider 5 gélules successives. Bien souvent cet aspect est négligé, ce qui réduit le médicament au rang de placebo, certes très utile pour l'aspect psychologique mais inopérant dans un cadre radiotoxicologique. Il faut d'autre part préciser que la quantité de produit inspiré sera optimisée par des inspirations modérées, régulières et prolongées plutôt que par des inspirations puissantes mais le plus souvent courtes. Enfin il convient de noter que ce traitement ne se substitue pas à un traitement par voie générale dont l'indication ne sera précisée qu'à partir des analyses radiotoxicologiques (urines et selles) ou sur la certitude d'une contamination et sur prescription médicale.



- 1) Retirer le Spinhaler® de l'étui.
- 2) Renverser le Spinhaler® (embout buccal vers le bas) et dévisser l'appareil.
- 3) Insérer la capsule, partie colorée vers le bas, dans le logement au-dessus de l'hélice et revisser fermement l'appareil.
- 4) Abaisser le manchon gris.



- 5) Relever le manchon. Effectuer le mouvement de va-et-vient deux fois.
- 6) Expirer profondément. Mettre l'embout blanc dans la bouche, la collerette en appui contre les lèvres comme indiqué sur le dessin. Incliner la tête en arrière et inspirer fortement. Retenir sa respiration pendant quelques secondes. Eloigner le Spinhaler® de la bouche. Expirer.
- 7) Répéter le procédé d'aspiration, 3 fois par gélule.
- 8) Démontez le Spinhaler® et lavez les éléments à l'eau chaude pour permettre un bon fonctionnement de l'appareil.

Avant l'assemblage du Spinhaler®, **laisser sécher complètement tous les éléments.**

Maintenir l'étui de poche très propre : nettoyer l'intérieur avec un tissu sec, afin d'éliminer toute trace d'humidité.

Après chaque emploi, remettre le Spinhaler® dans son étui.

*Fig. 1. – Mode d'emploi du Spinhaler®.  
Instructions of Spinhaler™.*

Le mode d'emploi contraignant de l'inhalateur actuel et la dose à inhaler sous forme de 5 gélules successives plaident en faveur de modifications. Le mode d'emploi serait simplifié avec un système de contenant pouvant conditionner la totalité du principe actif. Un inhalateur à poudre sèche intégrant une pompe à air à précompression pourrait d'autre part minimiser la force d'inspiration du patient. La faisabilité de ces procédés sont à l'étude à la pharmacie centrale des armées.

Il est à noter que le  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$ , quelle que soit sa présentation galénique, ne dispose pas d'AMM (autorisation de mise sur le marché) contrairement à la majorité des médicaments. Comme le Bleu DI, autre produit à visée radiotoxicologique fabriqués par la Pharmacie Centrale des Armées, il tombe sous la coupe des demandes d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) à l'instar des médicaments « orphelins » destinés à traiter une pathologie rare pour laquelle il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques. Un dossier d'AMM « bibliographique » (alternative quand le médicament est déjà utilisé) est néanmoins en cours.

#### 4. Modification récente de la formulation galénique

Auparavant, la fabrication des gélules de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  dont le remplissage s'effectuait par arasement nécessitait l'ajout d'un excipient, le lactose fast flow<sup>®</sup>. Cette association ne permettait pas de respecter les spécifications pharmacologiques préconisées par Ducouso *et al.* (1974). Par ailleurs, des essais ont démontré qu'un remplissage partiel uniquement en  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  permettait une meilleure vidange des gélules. Dès lors, une machine de table DOTT BONAPACE INCAP 98A à faible cadence a été acquise.

Enfin les gélules opaques ont été remplacées par des gélules au corps transparent. Ceci permet d'observer la vidange de la gélule au cours de la prise de médicament.

Ces corrections galéniques ont été l'occasion d'apprécier la distribution pulmonaire de la nouvelle formulation de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  micronisé. En effet, la distribution donnée à l'origine avait été extrapolée à partir d'un modèle pulmonaire très optimiste en ce qui concerne la fraction déposée dans la région alvéolaire (Hatch et Gross, 1964 ; Ducouso *et al.*, 1974). Les essais galéniques effectués à la pharmacie centrale des armées ont consisté en :

- la définition de la micronisation ;
- l'optimisation du remplissage et de la vidange des gélules compte tenu des contraintes de fabrication ;
- l'évaluation de la distribution pulmonaire du  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  à l'aide d'un impacteur normalisé.



#### 4.1. Essais de micronisation

Le  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  a subi des micronisations graduelles à l'aide d'un microniseur à jet d'air de type HOSOKAWA ALPINE 200A5. La dimension des particules ont été évaluées par granulométrie laser en voie liquide.

L'évolution granulométrique en fonction du nombre de micronisations est présentée en figure 2.

Au troisième passage, le  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  possède les caractéristiques granulométriques suivantes : la distribution granulométrique est unimodale, 80% des particules ont une taille inférieure à 3,2  $\mu\text{m}$ , la médiane de la population se situe à 2,3  $\mu\text{m}$ . Des micronisations supplémentaires ne permettent pas de diminuer significativement la granulométrie mais incorporent de l'air et diminuent l'écoulement de la poudre. Compte tenu du caractère hygroscopique de la matière première, c'est le meilleur compromis entre des caractéristiques rhéologiques permettant un remplissage des gélules et une granulométrie permettant par aspiration la diffusion de la poudre au niveau pulmonaire.

#### 4.2. Essais de vidange des gélules par aspiration

La deuxième étape a consisté à évaluer la quantité maximum de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  pouvant être aspirée à partir d'une gélule. L'essai a été réalisé à partir de gélules remplies à 40

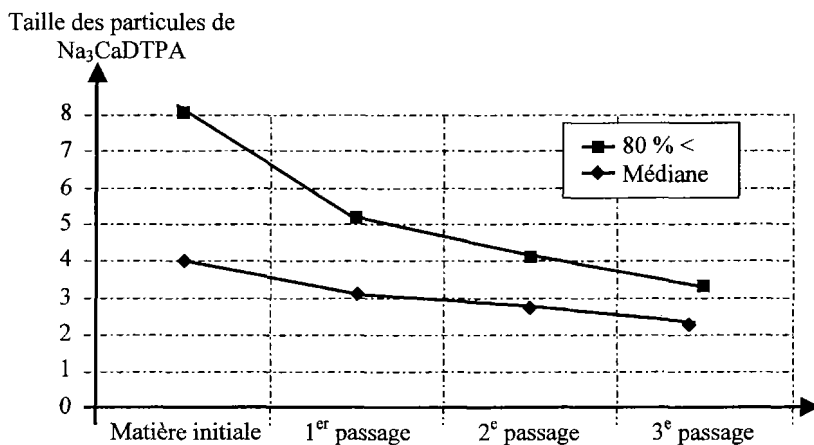


Fig. 2.- Évolution de la granulométrie du DTPA en fonction du nombre d'opérations de micronisation.

*Evolution of the granulometry of DTPA as a function of the number of micronisation operations.*

TABLEAU I

**Influence du remplissage des gélules sur leur vidange par aspiration.**  
**Effect of the DTPA quantity in the capsules upon their emptying by aspiration.**

	<b>Gélules contenant 40 mg Moyenne sur 3 lots de 10 gélules</b>	<b>Gélules contenant 50 mg Moyenne sur 3 lots de 10 gélules</b>
Masse de DTPA aspiré par gélules moyenne	36,5 mg	37,7 mg
Pourcentage de DTPA aspiré par gélules moyenne	92,10 %	69,2 %

TABLEAU II

**Distribution du DTPA au niveau de l'arbre pulmonaire pour une gélule dosée à 40 mg. Étude sur l'impacteur en verre de la pharmacopée européenne sur 3 lots de 10 gélules.**  
**Distribution of DTPA in the pulmonary tract for one capsule filled with 40 mg DTPA. Study on 3 lots of 10 capsules by means of the glass impactor of European Pharmacopoeia.**

% de DTPA aspiré par gélule	86,1 ± 6,8 %
Masse de DTPA en mg au niveau 1 par gélule (niv. 1 : tractus bronchite : bronches et bronchioles)	26,4 ± 0,1 mg
Masse de DTPA en mg au niveau 2 par gélule (niv. 2 : alvéoles pulmonaires)	1,2 ± 0,1 mg

et 50 mg de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  au moyen de l'impacteur à cascade de la pharmacopée européenne (3<sup>e</sup> édition, addendum 2000). L'essai se réalise sur 3 lots de 10 gélules, à raison d'une aspiration de 5 secondes par gélule, et un débit d'air à l'entrée du système de 60 litres par minute.

Comme nous l'indique le tableau I, seulement 70 % du  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  peuvent être extraits d'une gélule dosée à 50 mg de principe actif. En revanche un dosage à 40 mg est un bon compromis entre une vidange quasi-totale (90 %) des gélules et une posologie encore acceptable.

### 4.3. *Évaluation de la distribution pulmonaire*

L'évaluation aérodynamique des particules fines se réalise à l'aide de l'impacteur en cascade en verre figurant à la pharmacopée européenne (3<sup>e</sup> édition, addendum 2000) dans les conditions opératoires définies en 3.2. Les résultats moyens obtenus sur 3 lots de 10 gélules dosées à 40 mg figurent dans le tableau II.

Pour une moyenne par gélule de 26,4 mg au niveau des bronches et des bronchioles et 1,2 mg au niveau alvéolaire, on peut évaluer la charge pulmonaire en

TABLEAU III

Dépôt relatifs initiaux en % de l'activité inhalée dans chaque région du poumon pour des diamètres aérodynamiques médians en activité (DAMA) proposés par défaut pour un adulte (ICRP 66, 1994).

Fractional deposit in each region of respiratory tract for activity median aerodynamic diameters (AMAD) given by default. Deposition is expressed as a fraction present in volume of ambient air that is inspired (ICRP 66, 1994).

	% pour un DAMA de 5 $\mu\text{m}$	% pour un DAMA de 1 $\mu\text{m}$
Nez	33,9	14,2
Pharynx Larynx	39,9	17,9
Bronches	1,8	1,1
Bronchioles	1,1	2,1
Région alvéolo-interstitielle	5,3	11,9

Na<sub>3</sub>CaDTPA pour 5 gélules à 138 mg mais avec une fraction alvéolaire extrêmement faible : 6 mg soit 3 % de la dose administrée.

L'ensemble de ces résultats a été confirmé sur les lots de production de novembre et de décembre 1999.

On peut déplorer que l'impacteur figurant à la pharmacopée néglige d'une part, un compartiment extra-thoracique (nez, pharynx, larynx) contrairement au modèle pulmonaire de la ICRP 66 (1994) et d'autre part l'atmosphère saturée du milieu biologique. En effet, les particules hygroscopiques absorbent l'eau et peuvent accroître leur taille originale en atmosphère humide. Pour des particules de taille supérieure à 1  $\mu\text{m}$ , il faut s'attendre à un changement aérodynamique vers les voies pulmonaires centrales au dépend des zones périphériques selon la ICRP 66 (1994). Néanmoins, l'aérosol thérapeutique présente une action non négligeable au vu des fractions déposées d'un aérosol contaminant proposées par le modèle pulmonaire de la ICRP (pour la région alvéolo-interstitielle: 5,3 % des particules de DAMA de 5  $\mu\text{m}$ , diamètre aérodynamiques médian en activité proposé par défaut, Tab. III).

## 5. Conclusion

L'administration locale de Na<sub>3</sub>CaDTPA pour une suspicion de contamination par inhalation s'avère une voie avantageuse dans la cadre de l'urgence et au plan psychologique.

Les cinq gélules destinées au Spinhaler<sup>®</sup>, initialement dosées à 50 mg de principe actif mélangé à 60 mg de lactose contiennent désormais 40 mg de Na<sub>3</sub>CaDTPA

en poudre micronisée sans excipient ajouté. Cette nouvelle disposition améliore la galénique et augmente l'efficacité thérapeutique de ce produit.

Néanmoins ce traitement est un traitement d'urgence qui ne préjuge en rien des traitements ultérieurs (traitement au long court par voie intraveineuse, lavage pulmonaire) qui seront instaurés dans les cas où la radiocontamination est avérée.

D'autres études sont en cours pour évaluer un nouveau dispositif individuel, sans gaz propulseur, permettant d'avoir en un seul contenant les 200 mg de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  et ainsi de s'affranchir des aspirations répétées imposées par le dispositif actuel.

Des études complémentaires sont envisagées également, pour évaluer l'efficacité de l'administration locale du  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  injectable à l'aide d'un appareil nébuliseur électrique à ultra-sons. Ce dispositif est actuellement utilisé pour le traitement préventif de la crise d'asthme par nébulisation pour inhalation de salbutamol. Ce dispositif pourrait être ainsi adapté à l'administration d'un aérosol de  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$ .

## RÉFÉRENCES

- AIEA (1988) *Manuel sur les premiers soins aux victimes d'accidents dus aux rayonnements*. Collection Sécurité n° 88, AIEA, Vienne.
- Bhattacharyya M.H., Breitenstein B.D., Métivier H., Muggenburg B.A., Stadling G.N., Volf V. (1995) *Traitement de la contamination interne accidentelle des travailleurs*. IPSN-Mission communication, IPSN.
- Breitenstein B.D. (1983) 1976 Handford Americium Exposure Incident. Medical and chelation therapy, *Health Phys.* **45**, 855-866.
- Catsch A., Le D.K. (1957) Untersuchungen über therapeutische Möglichkeiten bei Vergiftungen mit radioactiven Spaltprodukten I. Mitteilung : Der Einfluß von Chelatbildern auf das Verhalten, *Strahlentherapie* **104**, 494-506.
- Catsch A., Harmuth-Hoene A.E., Mellor D.P. (1979) *The chelation of heavy metals*. *International Encyclopedia of Pharmacology and therapeutics*. Pergamon Press, Oxford.
- ICRP Publication 66 (1994) Human respiratory tract model for radiological protection, *Ann. ICRP* **24** (1-3), Annexe D, 231-301.
- OPRI (1998) *Intervention médicale en cas d'accident radiologique*. Conseil scientifique de l'OPRI.
- Ducouso R., de Regnaud M., Perrault G., Pasquier C. (1973) DTPA-therapy in the monkey of lung internal exposures to Lanthanum: effect of therapeutic delays and routes of administration on treatment effectiveness. In: *11th European Congress on Radiation of the IRPA. May 3-5, 1972, Budapest*, pp. 321-325. Akademiai Kiado, Budapest.
- Ducouso R., Girerd E., Pasquier C. (1974) Traitement d'urgence des radiocontaminations respiratoires : générateurs autonomes d'aérosols de DTPA, *Radioprotection* **9**, 173-186.
- Ducouso R., Pasquier C. (1975) Radiocontaminations internes, *Médecine et Armées* **3**, 383-392.

## TRAITEMENT D'URGENCE DES CONTAMINATIONS INTERNES

- Gérasimo P., Mathieu J., Métivier H. (1988) *Notion de formation de complexes et de changements de valence appliquées au traitement des contaminations par le neptunium*. Service de Santé, Travaux Scientifiques CRSSA, pp. 27-28.
- Hatch T.F., Gross P. (1964) *Pulmonary deposition and retention of inhaled aerosols*. Academic Press, New York.
- Jammet H., Nénot J.C. (1976) Principes régissant l'assistance médicale d'urgence en cas de contamination interne des travailleurs. In: *Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides, 8-12 December 1975, Vienna*, pp. 539-552. IAEA-SR-6/105.
- Kroll H., Korman S., Spiegel E., Hart H.E., Rosoff B., Spencer H., Laszlo D. (1957) Excretion of Yttrium and Lanthanum chelates of cyclohexane 1.2. transdiamine tetraacetic acid and diethylene triamine pentaacetic acid in man, *Nature* **180**, 919.
- Lyubchanskii E.R. (1968) Using  $\text{Na}_2\text{CaDTPA}$  to eliminate  $^{239}\text{Pu}$  from the organism of the rat with inhalation poisoning. In: *Distribution and biological effects of radioactive isotopes*, Moskalev Yu. I., Atomizdat, Moscou, 1966, pp. 471-476 ; AEC-Tr- 6944, 1968, pp. 592-598.
- Pasquier C., Ducouso R. (1976) Traitement d'urgence des radiocontaminations internes. In: *Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides, 8-12 December 1975, Vienna*. IAEA-WHO.
- Smith V.H., Ballou J.E., Lund J.E., Dagle G.E., Ragan H.A., Busch R.H., Hackett P.L., Willard D.W. (1976) Aspects of inhaled DTPA toxicity in the rat, hamster and beagle dog and treatment effectiveness for excretion of plutonium from the rat. In: *Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides, 8-12 December 1975, Vienna*, pp. 517-526. IAEA-SR-6/26.
- Stather J.W., Stradling, G.N., Gray S.A., Moody J.C., Hodgson A. (1985) Use of DTPA for increasing the rate of elimination of plutonium 238 and americium 241 from rodents after their inhalation as the nitrates, *Human Toxicol.* **4**, 573-582.
- Stradling G.N., Stather J.W., Summer S.A., Strong J.C., Lennox A.M., Ham S.E. (1984a) Decorporation of inhaled plutonium nitrate from hamsters using Zn-DTPA, *Health Phys.* **46**, 919-924.
- Stradling G.N., Stather J.M., Summer S.A., Moody J.C., Strong J.C. (1984b) Decorporation of inhaled americium dioxide and nitrate from hamsters using Zn-DTPA and Puchel, *Health Phys.* **46**, 1296-1300.
- Tombropoulos E.G., Bair W.J. (1962) Treatment for removal of inhaled radioactive ceria ( $^{144}\text{CeO}_2$ ) from the lungs of rats, *Nature* **196**, 82-83.