

Une alternative thérapeutique au lavage broncho-alvéolaire pour la décontamination des particules radioactives insolubles inhalées

Dr Hubert PEIFFER
Médecin du travail § Sapeur Pompier Volontaire
CNPE de Flamanville 1 2
Service de santé et prévention au travail
BP4 50340 LES PIEUX
hubert.peiffer@edf.fr

Anne Van Der Mereen § Olivier Gremy
Chercheurs
Laboratoire de Radiotoxicologie,
CEA, Université de Paris-Saclay,
Arpajon, France

Dynamique Particulaire

- **La distribution des particules inhalées comprend de nombreux processus dynamique qui dépendent principalement:**
 - - De leur propriétés physico chimiques : caractère de Solubilité,
 - De leur taille: Granulometrie
- De leur affinité avec certains organes cibles ou certaines molécules

Facteurs de dépôts

10 μm

Nasopharynx

Impaction
inertielle

5–10 μm

Electrostatic
deposition

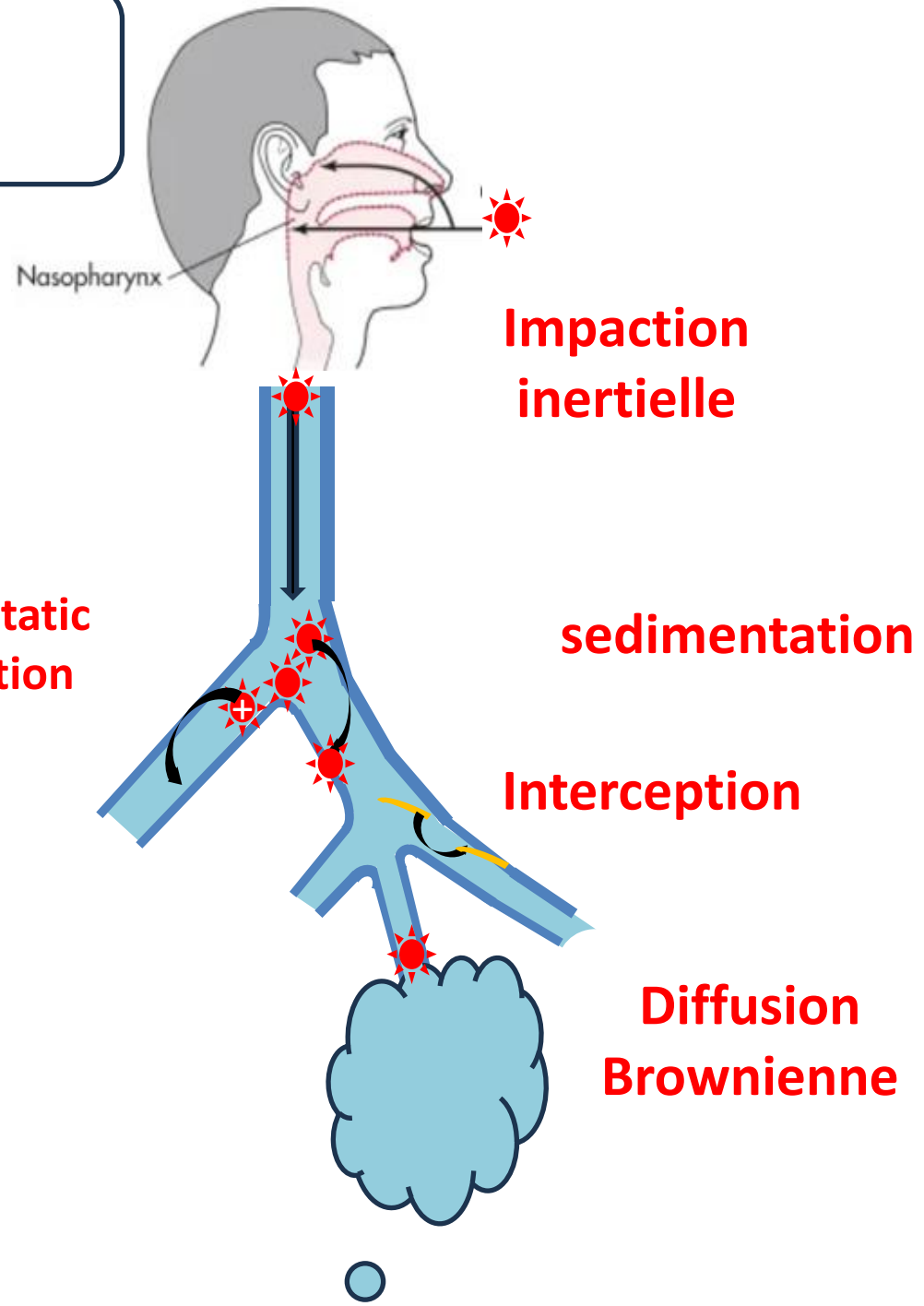
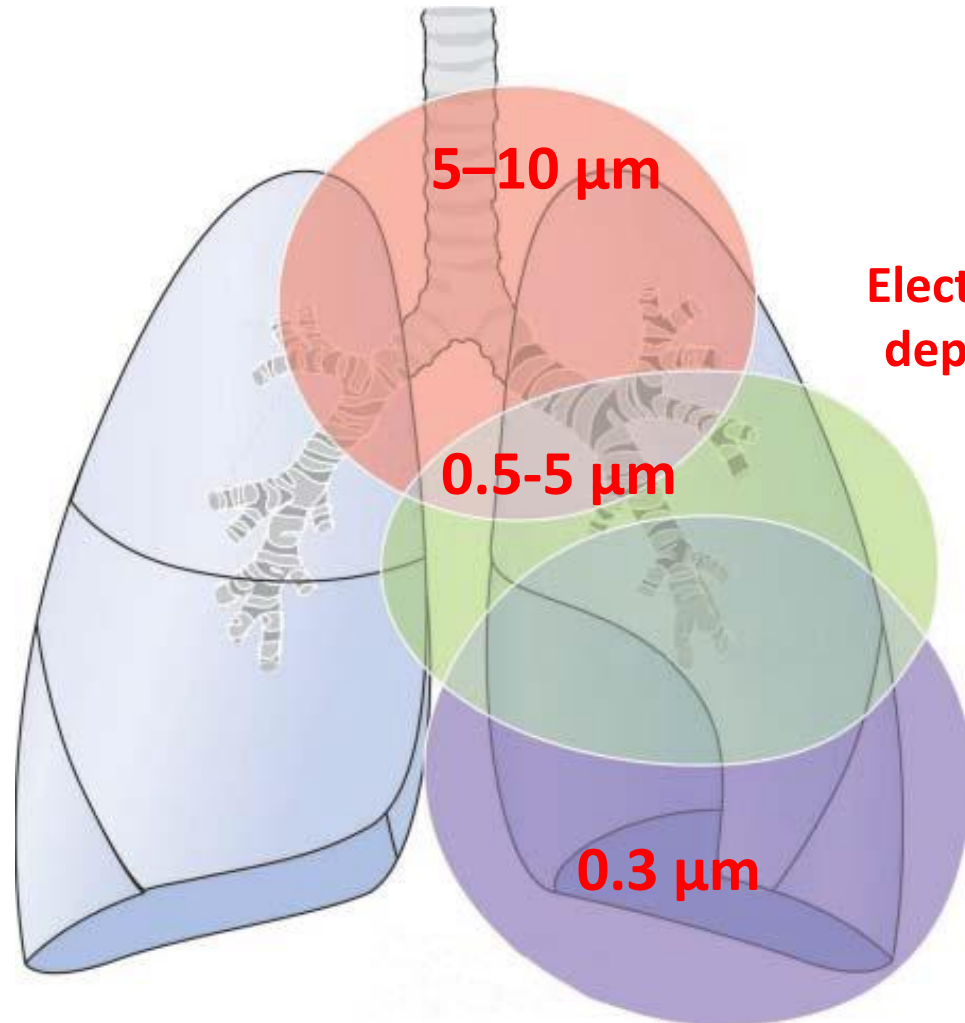
sedimentation

0.5-5 μm

Interception

0.3 μm

Diffusion
Brownienne



Modèle de dépôt dans l'arbre respiratoire CIPR 66

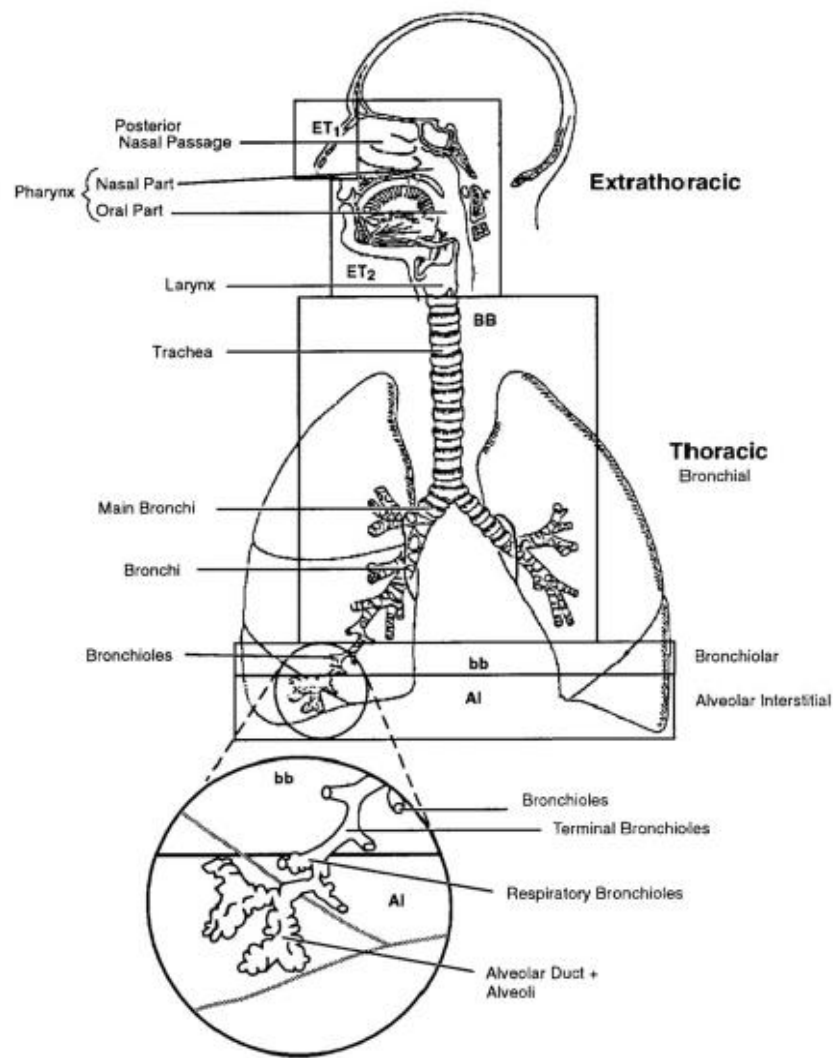


Fig. 3.2. Respiratory tract regions defined in the Human Respiratory Tract Model. Note that the oral part of the pharynx is no longer part of ET₂. ET₁: extrathoracic region including the anterior nasal passage; ET₂: extrathoracic region including posterior nasal passage, pharynx and larynx; BB: bronchial region; bb: bronchiolar region; AI: alveolar interstitial region. Taken from ICRP (1994a).

Extrathoracique ET1
Extrathoracique ET2
Grosses Bronches
Bronchioles
Alvéoles

% dépôt/Diamètre		
0.1 µm	1 µm	10 µm
3%	17%	35%
3%	21%	39%
1%	1%	1%
7%	2%	1%
29%	11%	2%

Formes physicochimiques des radionucléides

Type V: 100% absorbed instantaneously. Regional deposition does not need to be assessed for such materials, because, in dose calculations, they can be treated as if they were injected directly into blood.

Type F: For the general default value of 30 d1 for sr, **100% absorbed with a half-time of approximately 30 min**. There is rapid absorption of almost all material deposited in bb and Al, approximately 80% of material deposited in BB, approximately 25% of material deposited in ET2, and approximately 20% of material deposited in ET1. The other material deposited in BB and ET2 is cleared to the alimentary tract by particle transport.

Type M: For the general default value of 3 d1 for sr, 20% absorbed with a half-time of approximately 6 h and **80% with a half-time of approximately 140 d**. There is rapid absorption of approximately 20%, 5%, 0.5%, and 0.4% of material deposited in bb, BB, ET2, and ET1, respectively. Approximately 80% of the deposit in Al eventually reaches blood. Examples: **Radium or Americium**.

Type S: For the general default value of 3 d1 for sr, 1% absorbed with a halftime of approximately 6 h and **99% with a half-time of approximately 7000 d**. There is rapid absorption of approximately 1%, 0.25%, 0.03%, and 0.02% of material deposited in bb, BB, ET2, and ET1, respectively. Approximately 30% of the deposit in Al eventually reaches blood. Examples insoluble compounds of **cobalt oxide, inhaled depleted oxide uranium and oxide plutonium**

Type S:

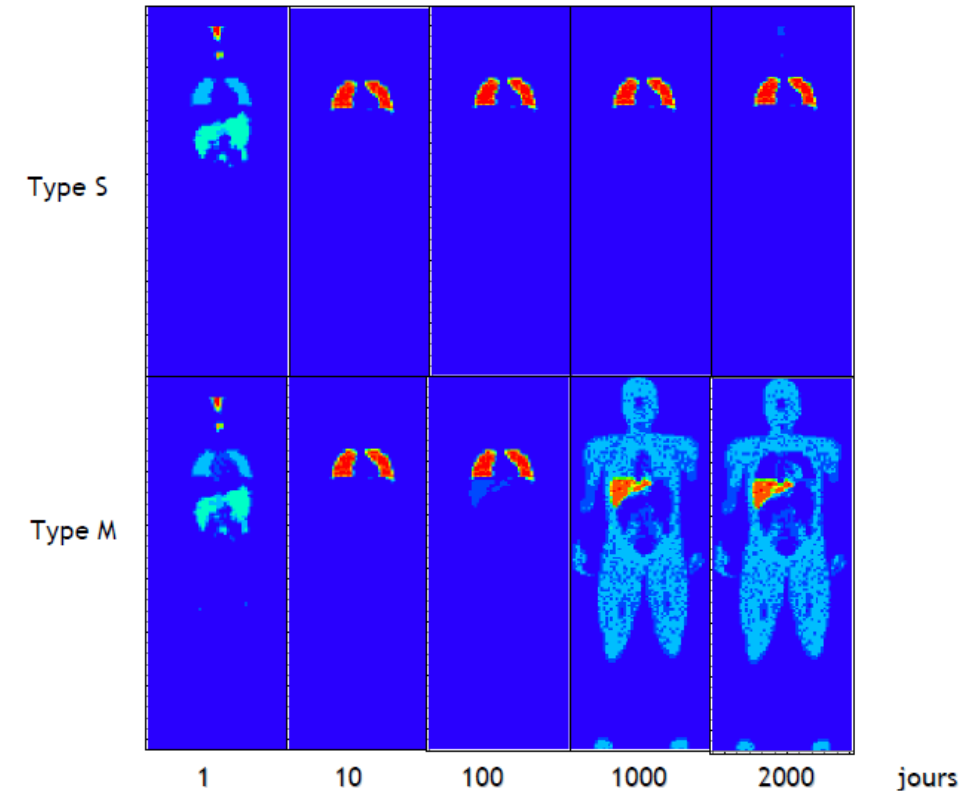
- Les formes Oxydes = insoluble exemples: PuO_2 and Co_3O_4 particles.
- Demeurent des mois voire des années dans les poumons après inhalation, séquestrées dans les macrophages alvéolaires et dans le tissu conjonctif pulmonaire interstitiel
- L'irradiation chronique des tissus environnants peut induire des conséquences potentielles sur la santé : pneumopathie, fibrose interstitielle et tumeurs épithéliales

Thèse de doctorat en Physique Nucléaire

Stéphanie Lamart

Etude de l'influence de la biocinétique des radionucléides sur la mesure anthroporadiométrique à l'aide de fantômes numériques voxelisés

Visualisation de la distribution de l'activité du Co60 (2000 bq) avec un DAMA de 5 μm en fonction du temps après l'inhalation de type M et type S



Le DTPA améliore l'excrétion urinaire et réduit l'activité dans les organes, en particulier avec les formes solubles (nitrate de Pu), mais est beaucoup moins efficace avec les formes peu solubles Mixed Oxide (U, Pu O₂)

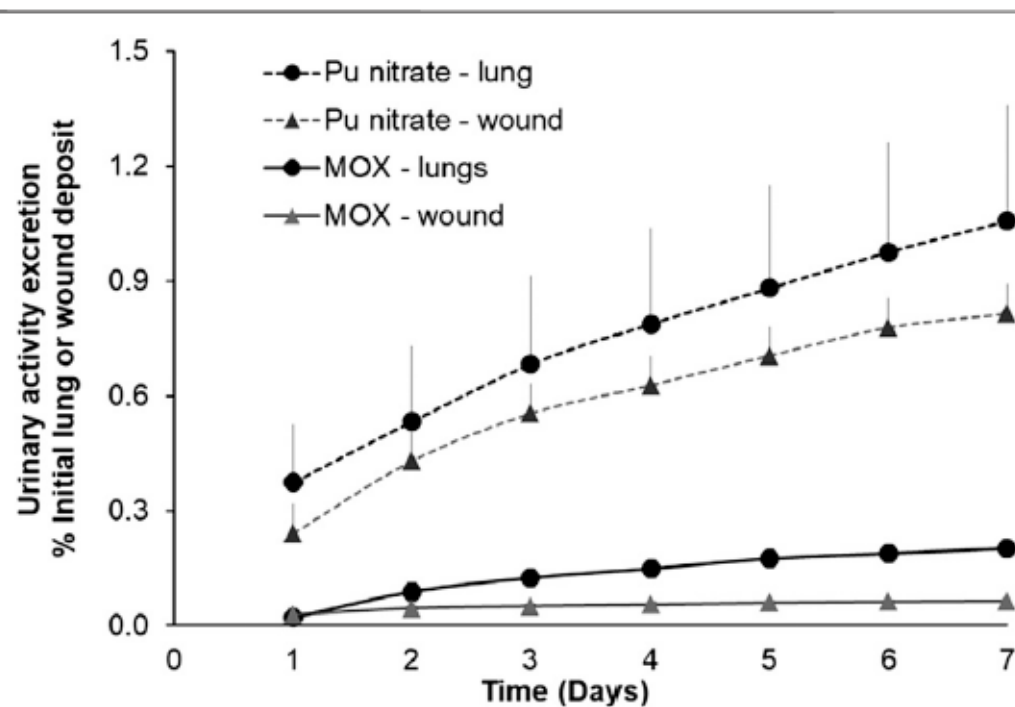


FIGURE 3 | Urinary excretion profiles following lung or wound contamination with MOX or Pu nitrate. Animals were contaminated with MOX by nose-only inhalation (12 kBq) or by a deposit into an incisional wound (13 kBq) as already described. For Pu nitrate pulmonary contamination was by intratracheal instillation (5.5 kBq) or a wound deposit (6 kBq). Data are expressed as a percentage of the initial lung or wound deposit and are the means $\pm$ S.D. for three to six animals.



Comparison of Local and Systemic DTPA Treatment Efficacy According to Actinide Physicochemical Properties Following Lung or Wound Contamination in the Rat

Nina M. Griffiths*, Anne Van der Meeren and Olivier Grémy

Laboratoire de RadioToxicologie, CEA, Université de Paris-Saclay, Bruyères le Châtel, France

Recommandation pour la décontamination des particules peu solubles inhalées

- AIEA

Le LAVAGE BRONCHIO ALVEOLAIRE (LBA)

BAL= procédure invasive sous Anesthésie Générale avec les risques induits

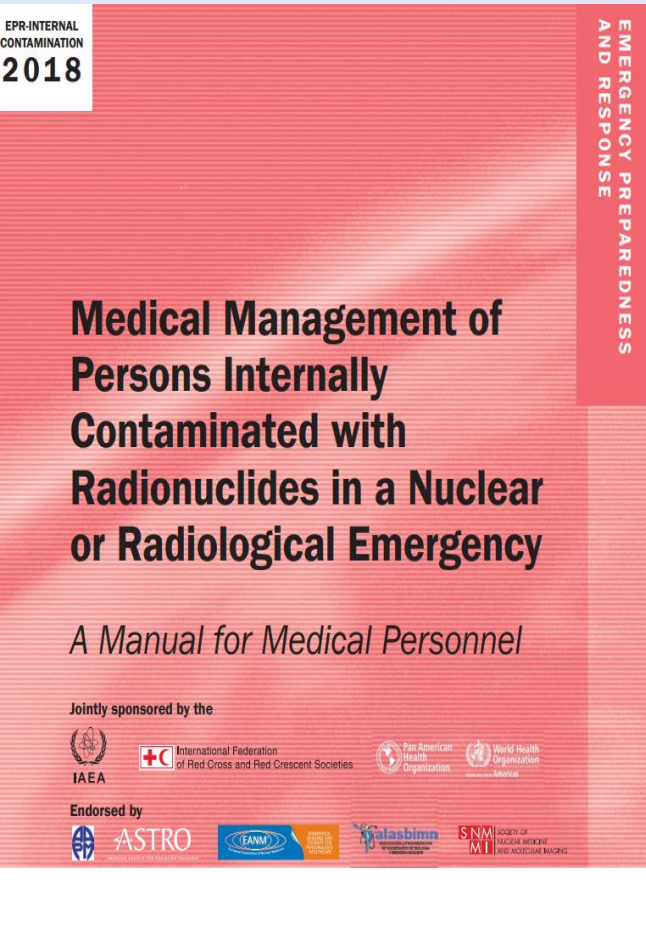
Indiqué par l' AIEA pour prévenir les effets déterministes des doses équivalentes pulmonaires supérieures à **6 grays** (p28) et au cas par cas pour diminuer le risque d'effets stochastiques à des doses équivalentes plus faibles.

En conséquence:- Technique réservée à un nombre très limité de cas, chez des sujets très exposés et rarement réalisée

- Estimation dosimétrique approfondie nécessaire pour indiquer ce type de traitement, difficile en cas de contamination pour les radionucléides émetteurs alphas .

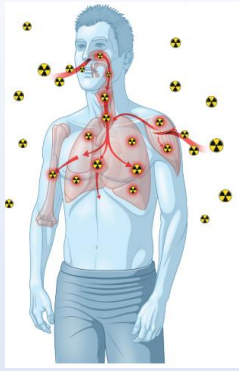
Et pourtant:... Cohorte Mayak

Augmentation significative du cancer du poumon a été signalée à des doses de 0,1 à 0,2 Gy. Sans facteurs modificatifs, l'excès de risque relatif était de $5 \div 8$ pour 1 Gy selon le système de dosimétrie utilisé pour l'évaluation des doses (Gilbert et al., 2013 ; Gillies et al., 2017 ; Sokolnikov et al., 2008)



Internal contamination

INTERPRETATION OF BIOASSAY DATA



Assigning the time of intake=

The most common approach when the time of intake is not known is to assume that it occurred at the midpoint of the monitoring period

**First presumptive
treatment = Dtpa
Laxatives / NAC**

Defining the route of intake:
Inhalation/ ingestion
Uptake through wounds and intact skin

In vivo
bioassay

Whole body
spectrometry= direct
measurement

Dose
rate

- **INTAKE ESTIMATE $I = M/m(t)$**
- **M** is the bioassay result;
- **t** is the time since the intake;
- **m(t)** is the value of the bioassay prediction (retention or excretion) taken from the tables

Committed
Effective dose

In vitro
bioassay

Feces: 24 hours x 3 days
Urine samples: 24 hours = D1
D 2D3

Care must be taken to ensure that the bioassay result, M, and m(t) are comparable; for example, in the case of urinalysis the bioassay result must be expressed as the total activity in a 24 h urine sample at the end of collection (not at analysis). Urine and faecal samples collected over periods of less than 24 h are normalized to an equivalent 24 h value

Clairance pulmonaire des particules Insolubles

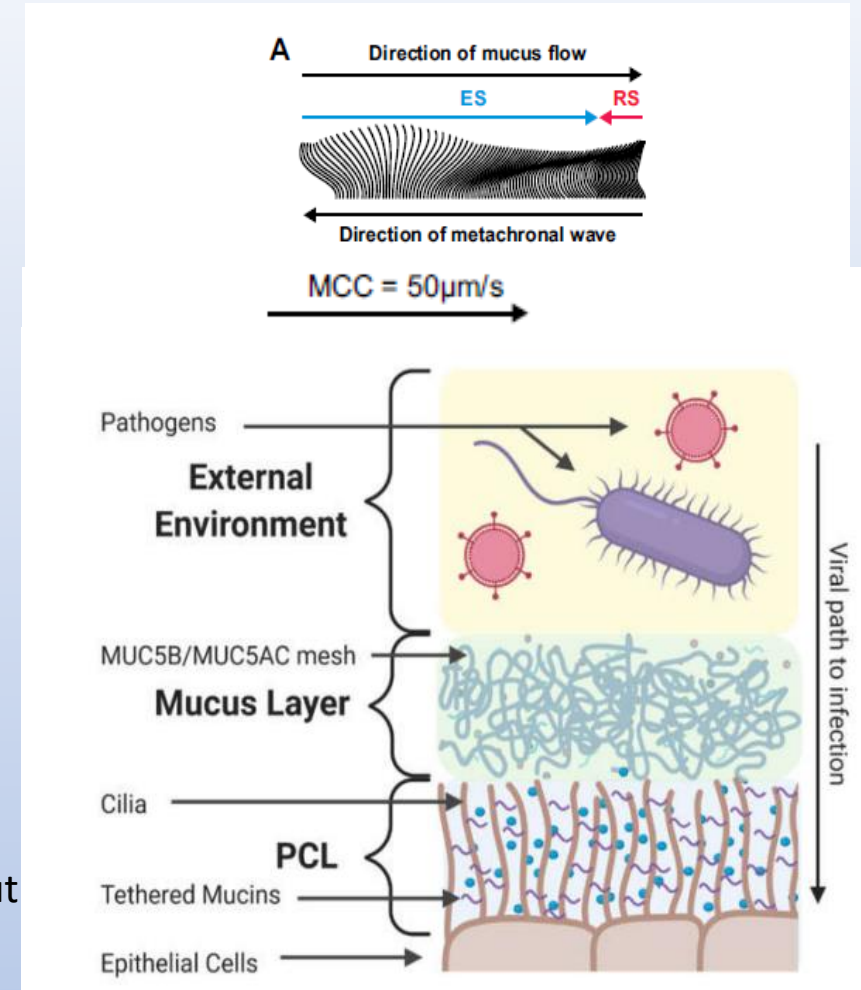
- Trois principaux mécanismes physiologiques:

- **Clairance Rapide:** L'Escalier Mucociliaire = Clairance Mucociliaire

La Toux

- **CMC = Mécanisme principal d'élimination** des bronches basé sur un système d'homéostasie bien coordonné = Les cellules sécrétoires des voies respiratoires produisent le mucus qui piège particules + bactéries, tandis que des cellules ciliées par leur battement coordonné, en vagues métachronales, font remonter le mucus jusqu'au pharynx. Le sujet élimine ensuite le mucus en expectorant ou en l'ingérant.
- Surface de l'épithélium respiratoire recouverte par:
 - **Le liquide periciliaire (PCL):** permet aux cils de battre librement +
 - **le mucus** = 95% Eau + Les mucines, glycoprotéines conférant au mucus ses propriétés rhéologiques avec 1 rôle majeur dans l'épuration mucociliaire/ l'hétérogénéité des chaînes de glycanes = récepteurs permettant la reconnaissance + l'adhérence bactériennes.
 - + Des Molécules protectrice à activités antimicrobiennes : IgA sécrétoires, lactoferrine, lysozyme, bronchotransferrine, phospholipase A2, lactoperoxydase ect....
- **ASL Airway Surface Layer = 1re barrière de défense du poumon = MUCUS Layer+ PCL**
- **Toux** = Mécanisme puissant d'élimination du mucus par accélération rapide du flux d'air à haut débit, associée à des pressions de cisaillement élevées au niveau des voies aériennes. La fermeture de la glotte, combinée à la contraction musculaire expiratoire rapide, entraîne des **variations très rapides (600 à 1 600 cm H₂O/s) des pressions transpulmonaires.**

- **Clairance lente:** Les macrophages alvéolaires phagocytent les fines particules atteignant les alvéoles. Ensuite, ils gagnent la circulation lymphatique ou sont entraînés par l'air puis sont évacués, englués dans le mucus. .



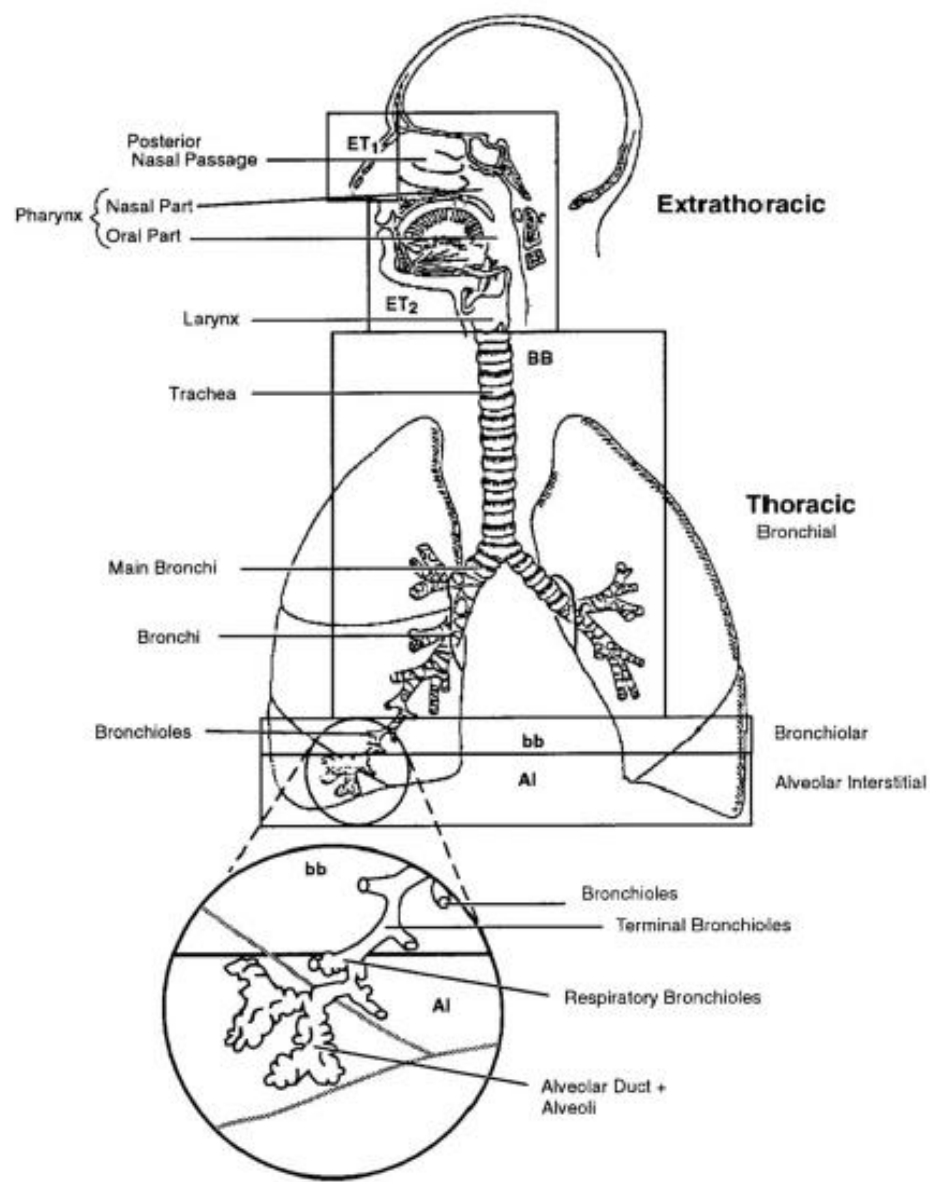
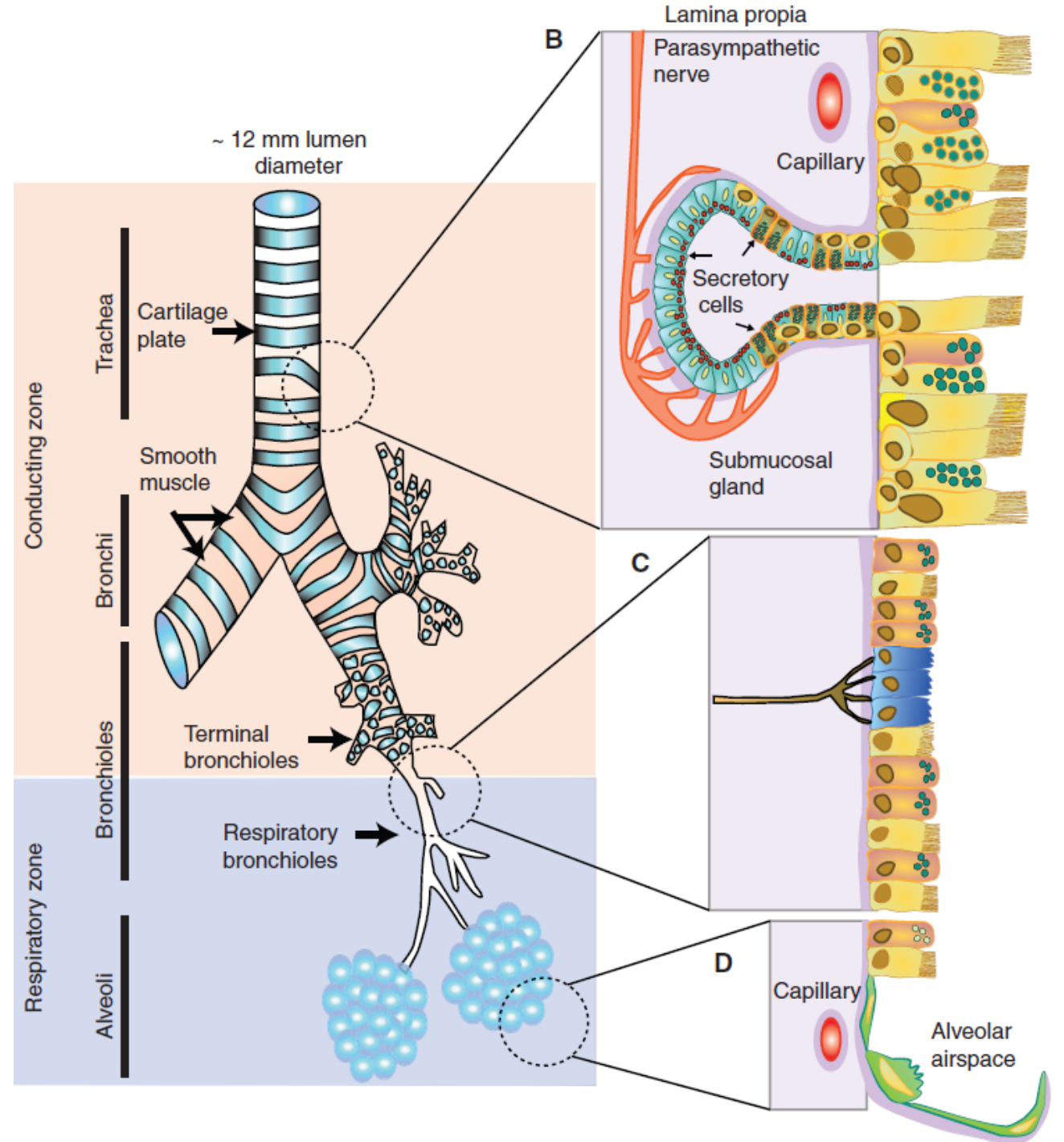


Fig. 3.2. Respiratory tract regions defined in the Human Respiratory Tract Model. Note that the oral part of the pharynx is no longer part of ET₂. ET₁: extrathoracic region including the anterior nasal passage; ET₂: extrathoracic region including posterior nasal passage, pharynx and larynx; BB: bronchial region; bb: bronchiolar region; AI: alveolar interstitial region. Taken from ICRP (1994a).



L'expectoration induite une alternative au lavage bronchioalvéolaire

- **Expectoration induite (Sputum induction):**
- **Procédé utilisé pour la première fois par Bickerman pour faciliter la production et l'expectoration des expectorations des voies respiratoires inférieures pour la cytologie du cancer du poumon.**
- **Procédure non invasive, simple, sûre et peu coûteuse, généralement réalisée avec de bons résultats en alternative au BAL pour le diagnostic de certains troubles pulmonaires, notamment l'asthme et la tuberculose.**

Comparative study between bronchoalveolar lavage and induced sputum in the diagnosis of inflammatory lung diseases

Mohammad S. Soliman Atta^a, Ayman I. Baess^a, Mai H. Mohammad Abdullah^b

Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases

2009;4(3):167-170

©2009 IDTMRC, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center

ORIGINAL ARTICLE

Comparison between induced-sputum and bronchoalveolar lavage fluid in diagnosis of pulmonary tuberculosis

Abbas Fadaii^{1*}, Hamid Sohrabpoor¹, Bahador Bagheri²

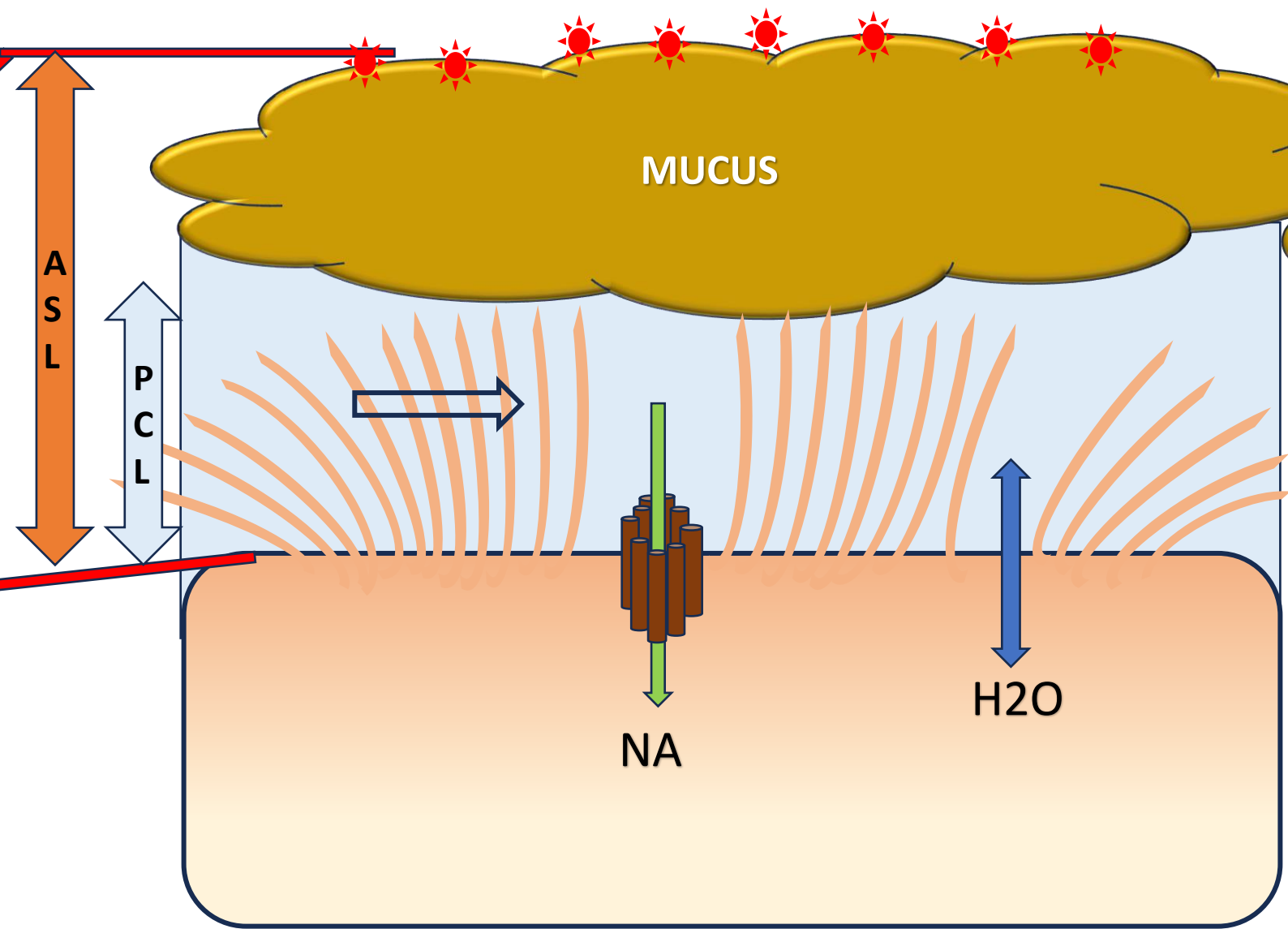
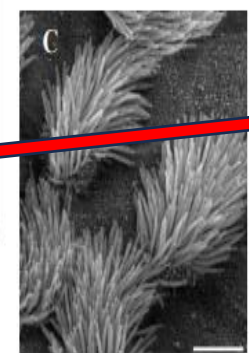
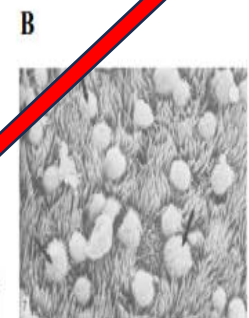
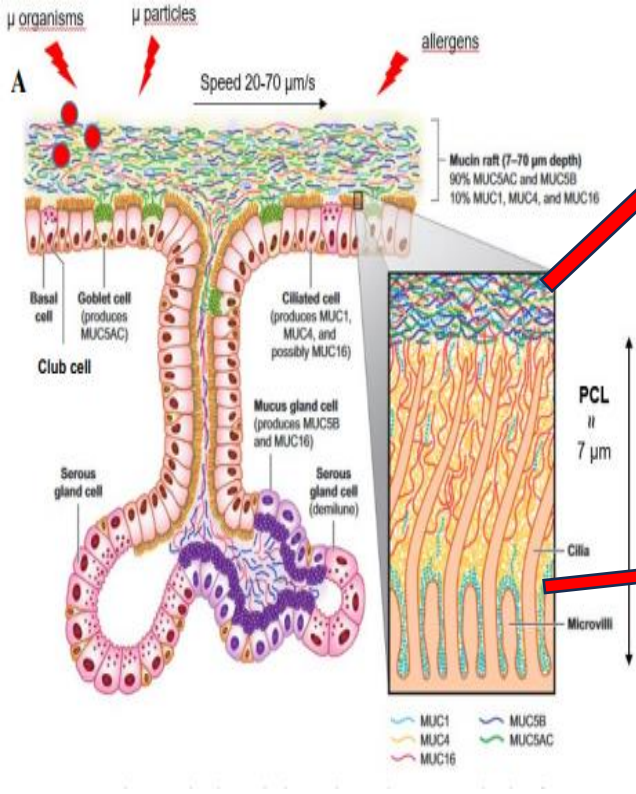
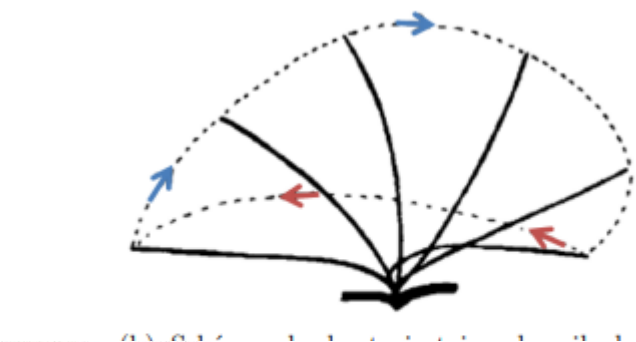
Expectoration Induite (Sputum induction) Principes :

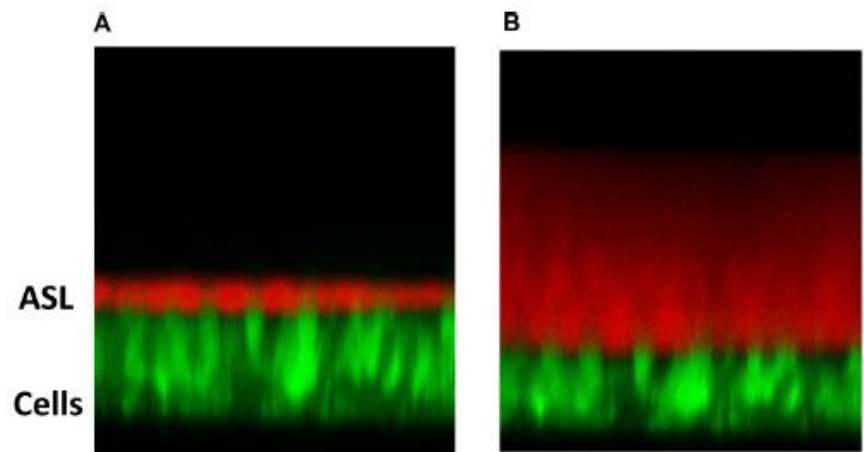
L'inhalation de serum salé hypertonique (SSH) induit une hyper réponse des voies respiratoires qui humidifie les sécrétions bronchiques, les fluidifie, favorise la toux afin de recueillir des expectoras de haute qualité.

Les expectorations collectées sont analysées pour numération cellulaire différentielle, pour mesurer des marqueurs inflammatoires et identifier une éventuelle contamination par des micro-organismes ou des polluants.

Il a été démontré que Le SSH induit une **augmentation aiguë de la clairance mucociliaire (CMC) chez les sujets sains et malades in vivo, avec un radiomarqueur insoluble à demi-vie courte :**

Le Tc99 sulfur ou albumin colloïd= radiomarqueur à demi-vie courte avec une pénétration minimale dans la circulation sanguine liée à son insolubilité (= Type S comme les particules d'oxydes de cobalt ou de plutonium S) couramment utilisé pour mesurer l'impact du SSH sur la CMC.





Plutonium 238+ Am 241 radiocolloids as a source of 5.5-Mev alpha-particles ranges: about 40 μm measured in water

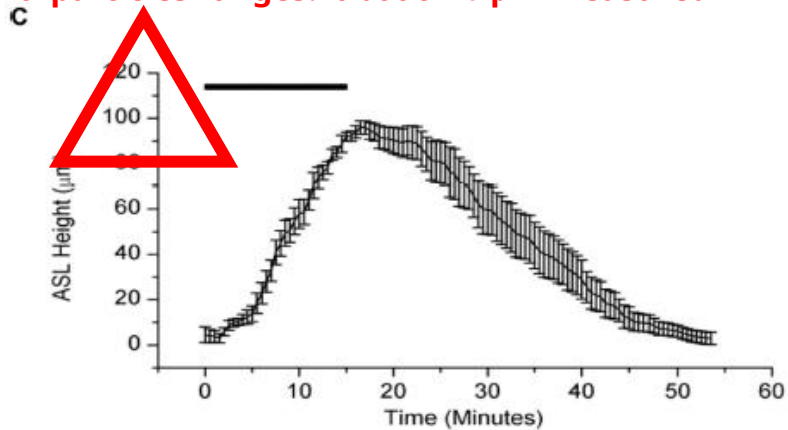
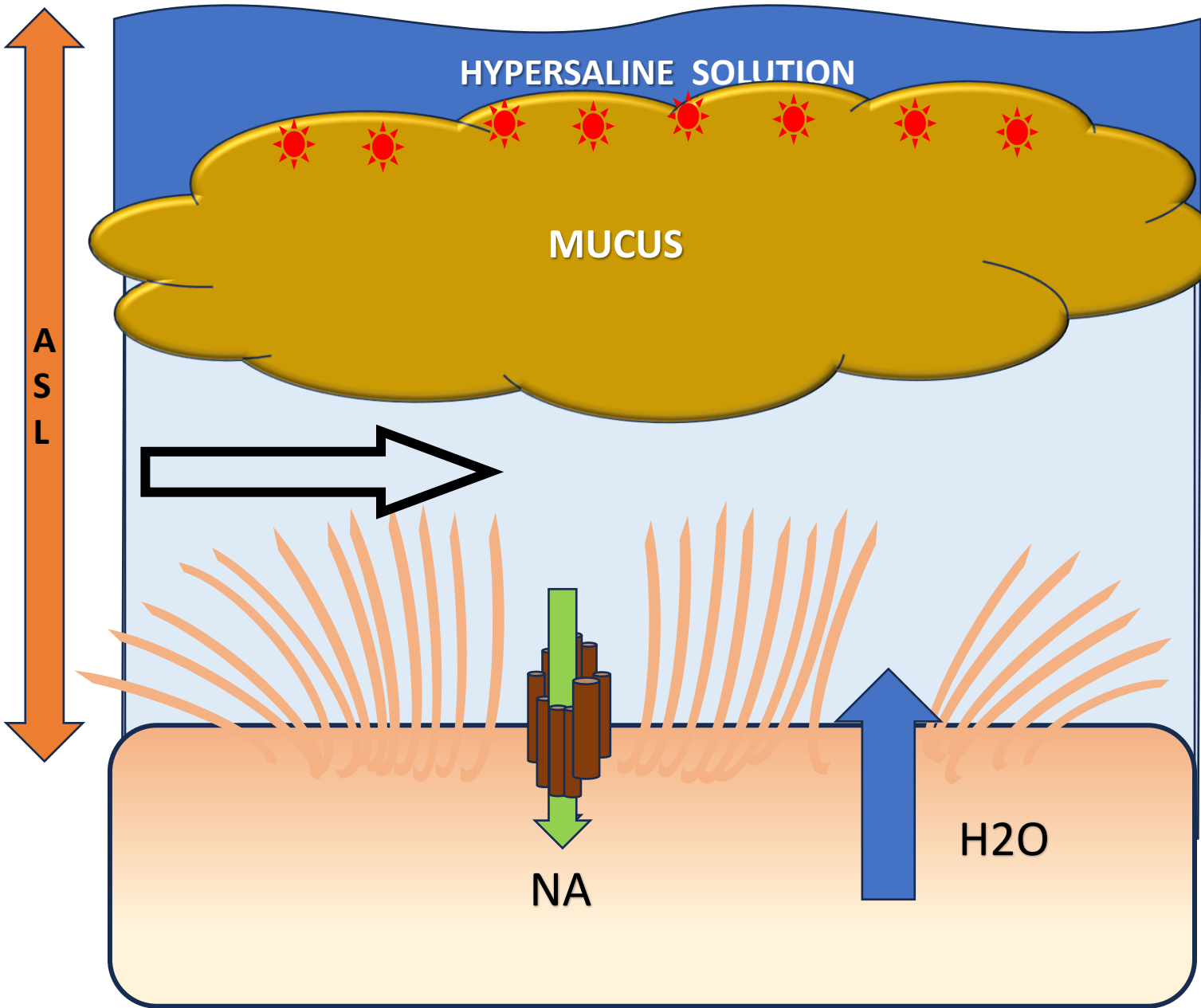


Figure 1. (A) XZ-confocal image of a cross section of airway epithelial cells stained with Calcein, a fluorescent green dye, and ASL stained with Texas Red Dextran, a cell impermeable red dye. (B) After administration of an osmotic stimulus (HS), there is an increase in ASL height along with a decline in cell height. (C) HS aerosolized to the surface of HBE cultures results in a significant but transient increase in ASL height, lasting under an hour. $n=8$ for each experiment. Rectangle represents duration of HS administration ($8\mu\text{g NaCl}/\text{cm}^2/\text{min}$ for 15 min).



Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects

E. Daviskas*, S.D. Anderson*, I. Gonda**, S. Eberl†, S. Meikle†, J.P. Seale††, G. Bautovich†

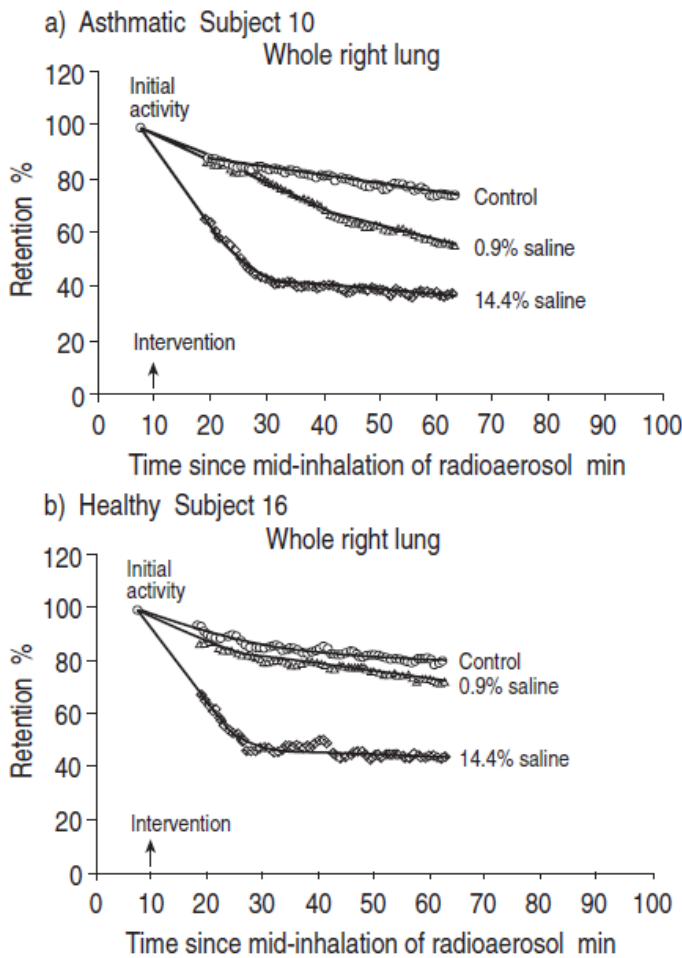
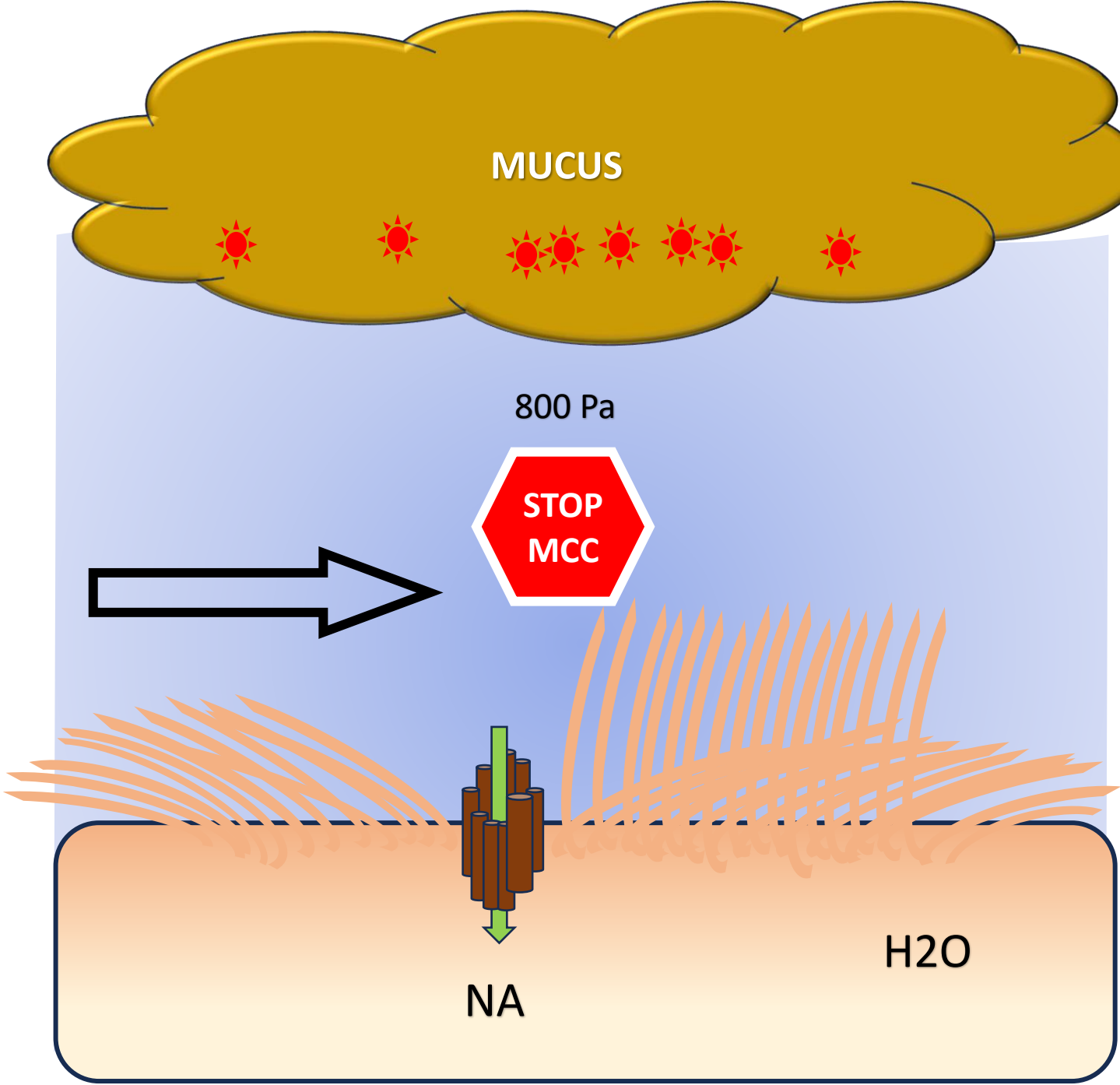


Fig. 1. — Example of the percentage retention curves of the whole right lung: a) in an asthmatic subjects and b) in a healthy subject, on the three study days as defined by the intervention: 1) control (no aerosol intervention); 2) 14.4% saline; and 3) 0.9% saline. The control study involved nasal breathing over the same time interval as the delivery of saline. This figure demonstrates the increase in the mucociliary clearance (initial activity - % retained activity) in response to inhalation of 14.4% saline compared to 0.9% saline and control. It also demonstrates that the increase in the clearance rate started during the inhalation of the 14.4% saline and that the clearance reached its maximum in a relatively short time. ○ : control; △ : 0.9% saline; ◆ : 14.4% saline.



Expectoration induite par le SSH

Kelly S, Valentine M, Chua WH, et al. Impact of high- and low-flow nebulised saline on airway hydration and mucociliary transport. ERJ Open Res 2023; 9: 00724-2022 [DOI: 10.1183/23120541.00724-2022].

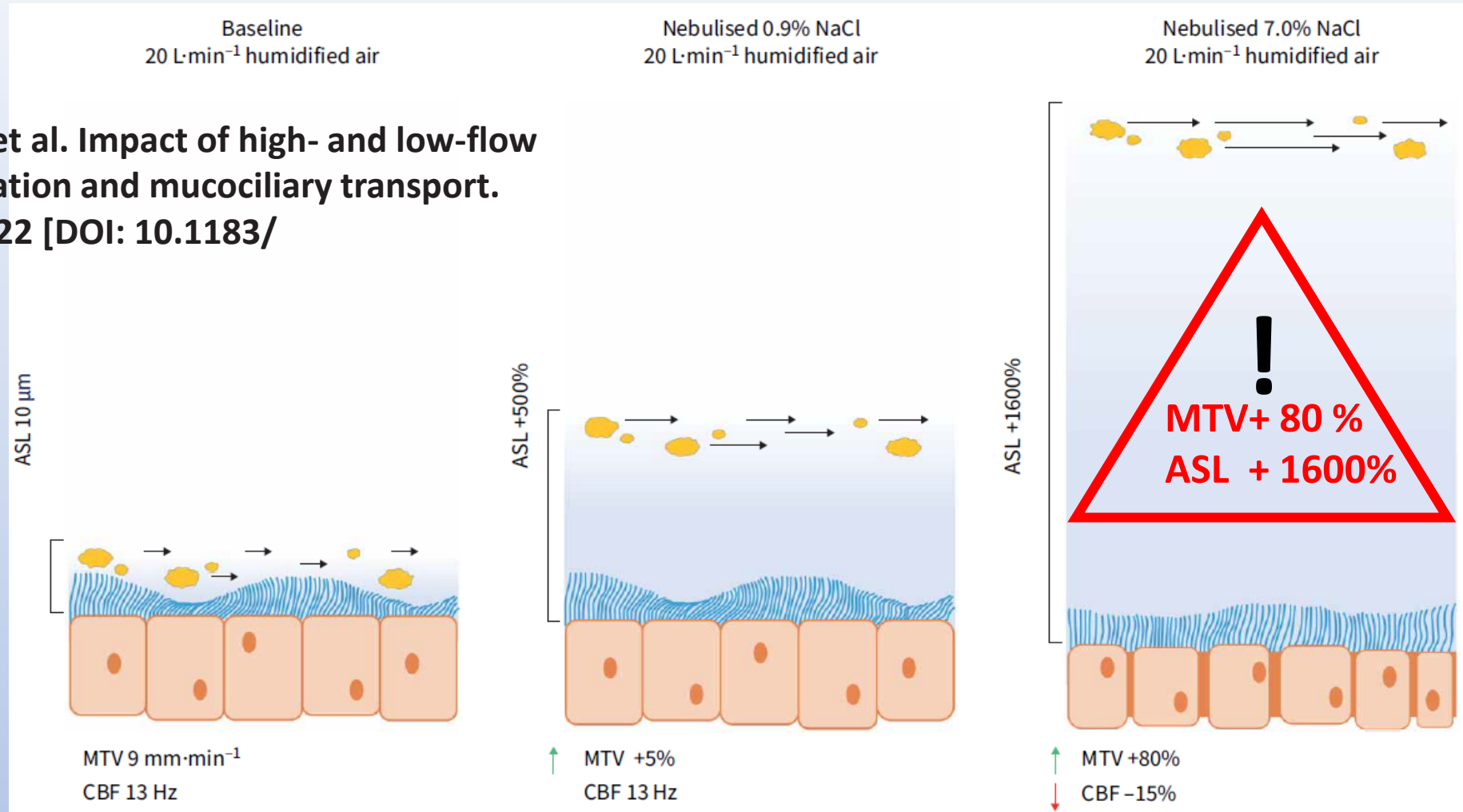
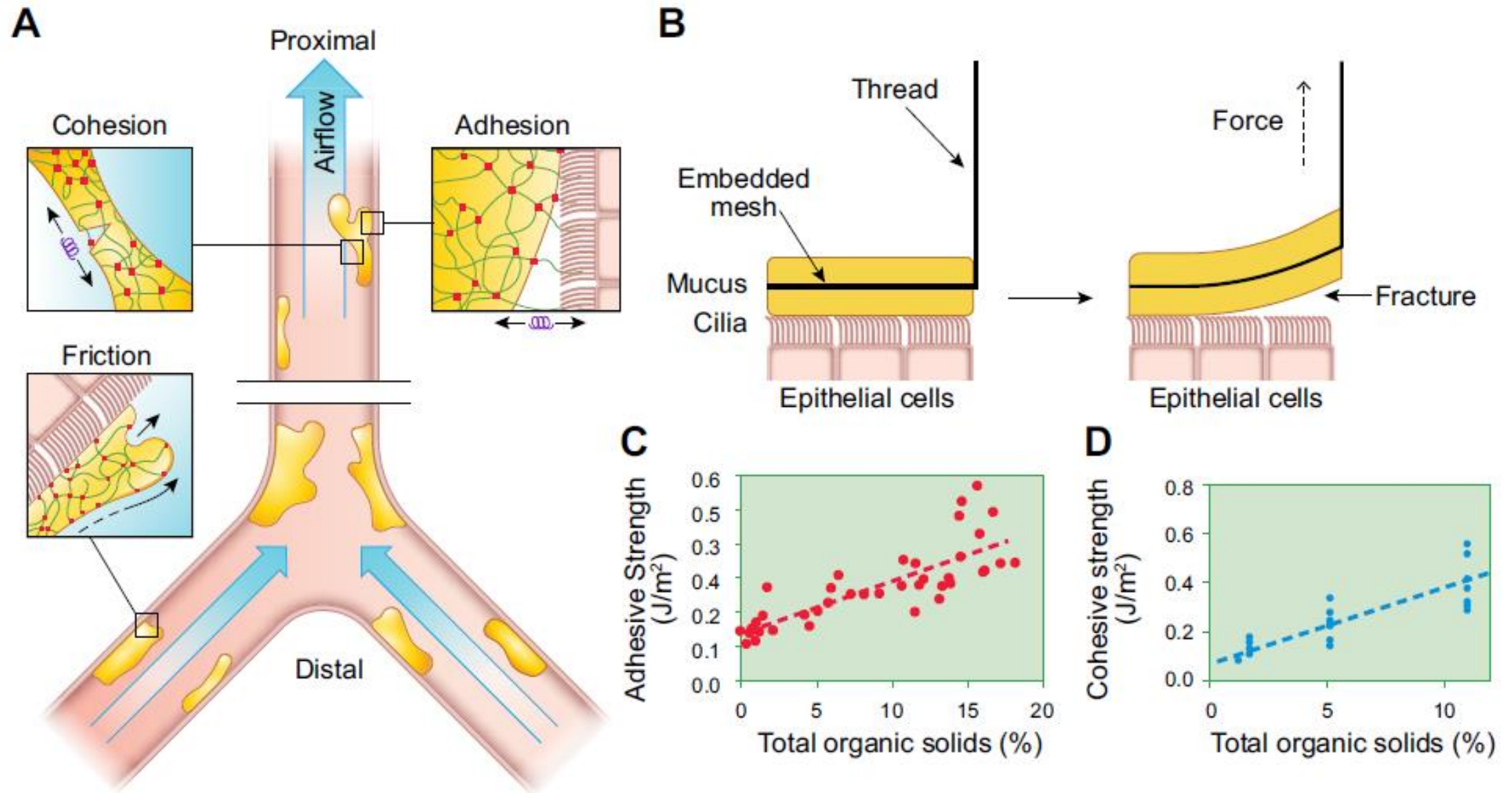


FIGURE 6 A summary of the key findings. Nebulised isotonic 0.9% saline delivered with 20 L·min⁻¹ of humidified air increased the airway surface liquid (ASL) by ~500%, assuming the basal ASL thickness at baseline is 10 µm, and accelerated mucus transport velocity (MTV) by 5% without any effect on ciliary beat frequency (CBF). Hypertonic 7.0% saline increased the ASL by ~1600% and MTV by 80%, but caused a reduction of CBF by 15%, which may indicate a ciliostatic effect.

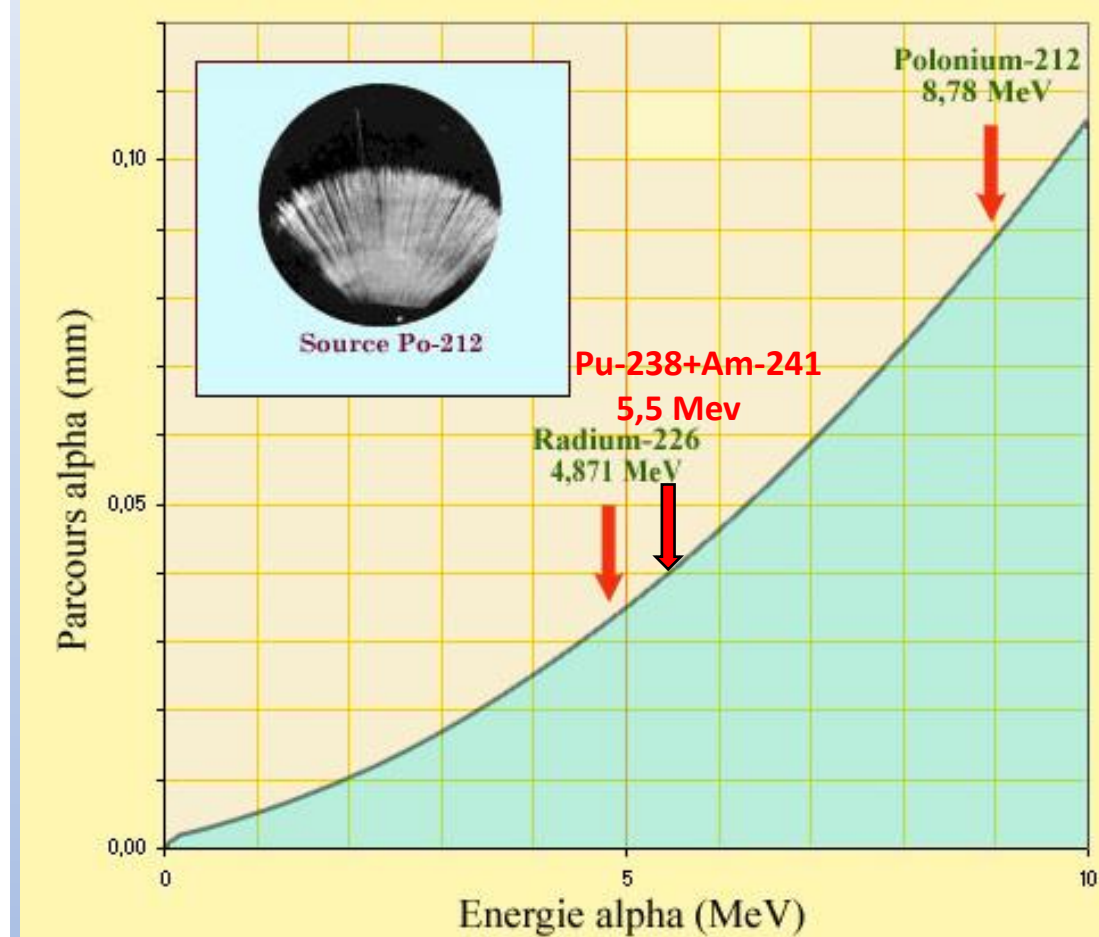
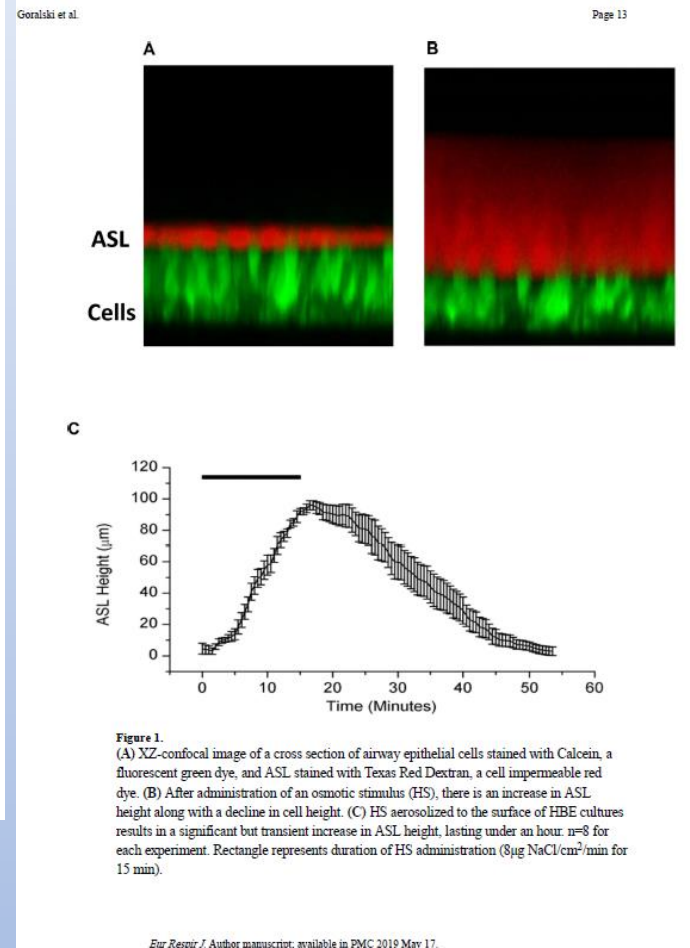
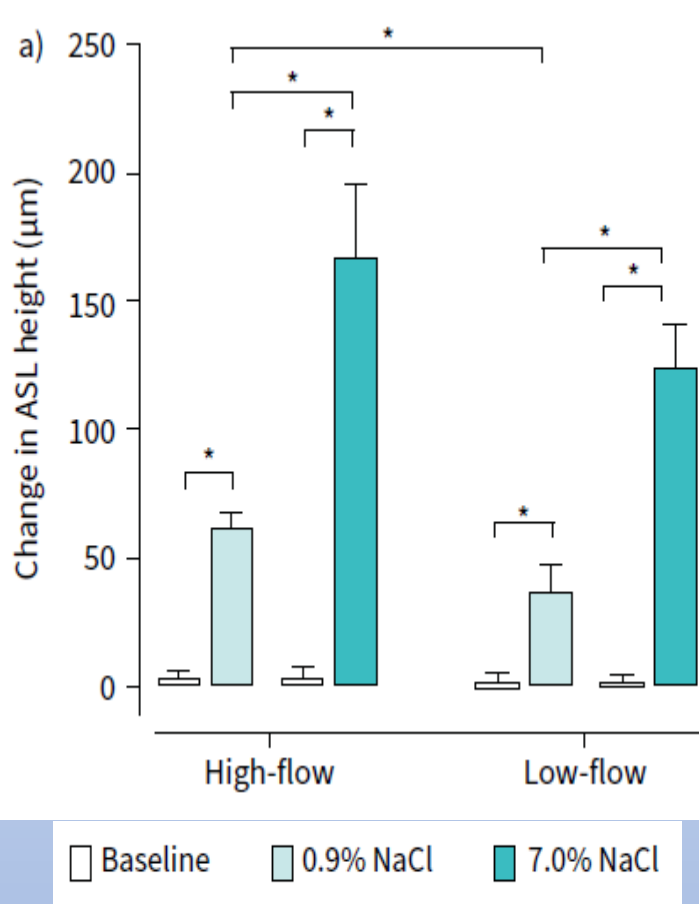
Toux induite par le SSH



SSH=EFFET Alpha PROTECTEUR

- **DISTANCE + ECRAN = PROTECTION** de l'épithélium pulmonaire

particules Alpha dans l'eau:



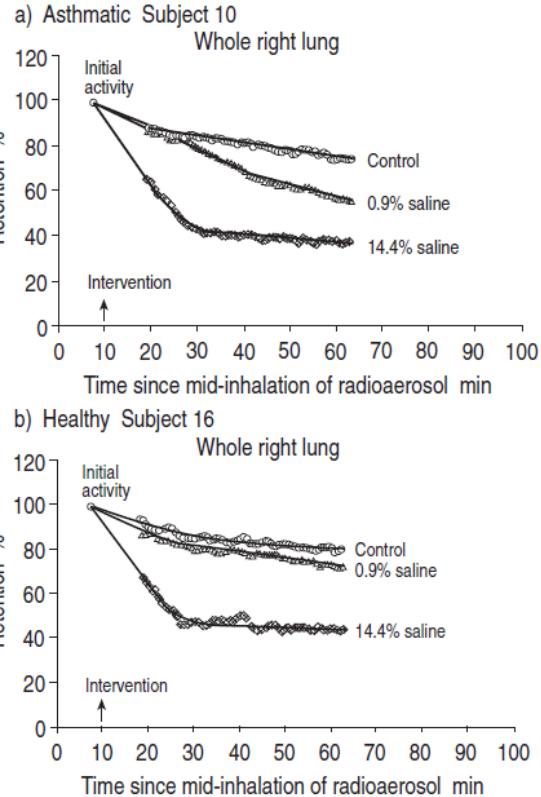
Intérêt du SSH: diminution de la dose

Diminuer le temps d'exposition :-35 à 40 % en 1 heure

DECONTAMINATION

Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects

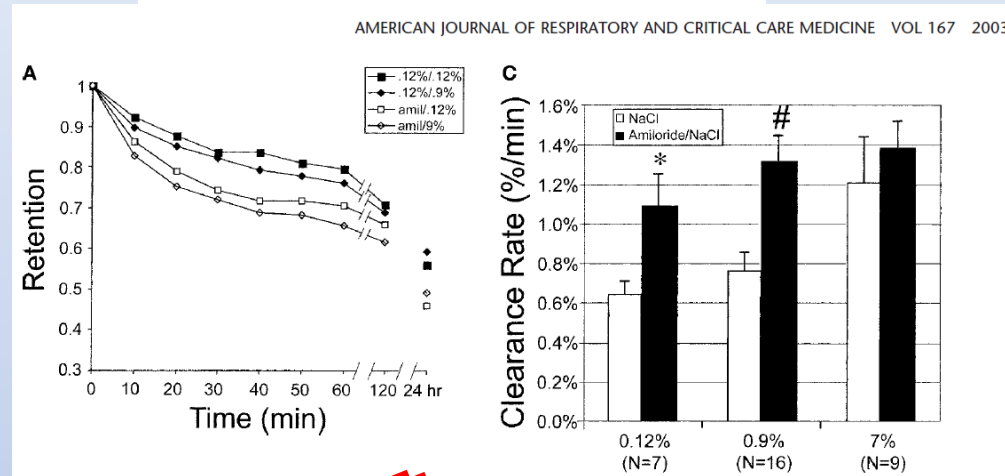
E. Daviskas*, S.D. Anderson*, I. Gonda**, S. Eberl*, S. Meikle*, J.P. Seale**, G. Bautovich*



Increasing Concentration of Inhaled Saline with or without Amiloride

Effect on Mucociliary Clearance in Normal Subjects

Namita Sood, William D. Bennett, Kirby Zeman, James Brown, Carla Foy, Richard C. Boucher, and Michael R. Knowles



Acute and durable effect of inhaled hypertonic saline on mucociliary clearance in adult asthma

William D. Bennett^{1,2}, Allison Burbank^{1,2}, Martha Almond¹, Jihong Wu¹, Agathe Ceppe², Michelle Hernandez^{1,3}, Richard C. Boucher² and David B. Peden^{1,3}

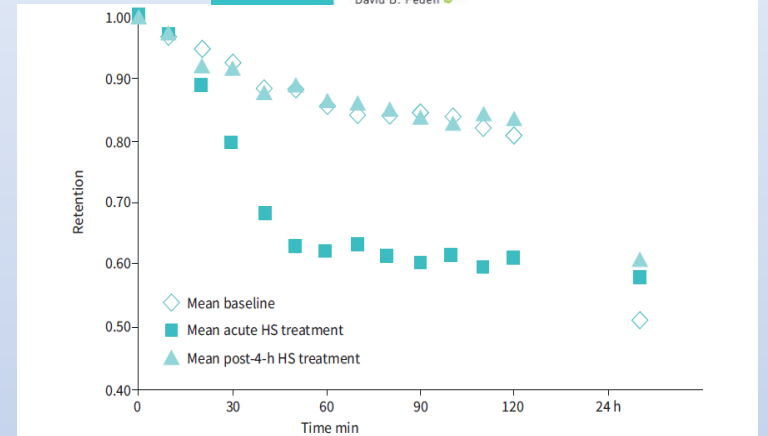


FIGURE 2 Mean retention versus time for the baseline, acute hypertonic saline (HS) treatment, and post-4-h HS treatment for eight adult female asthmatics.

REPETABILITE

Induced Sputum Derives from the Central Airways

Confirmation Using a Radiolabeled Aerosol Bolus Delivery Technique

NEIL E. ALEXIS, SHU-CHIEH HU, KIRBY ZEMAN, TODD ALTER, and WILLIAM D. BENNETT

Center for Environmental Medicine and Lung Biology, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina

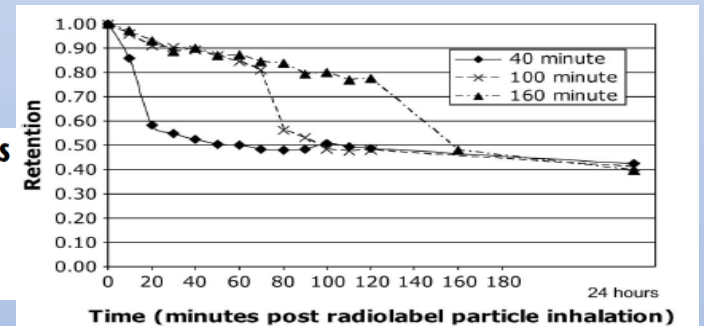


Figure 2. Average retention versus time curves for all subjects and the three study days. Forty to fifty percent of the deposited activity was cleared from the lung by induced sputum at the 40-min time point.

Fig. 1. — Example of the percentage retention curves of the whole right lung: a) in an asthmatic subjects and b) in a healthy subject, on the three study days as defined by the intervention: 1) control (no aerosol intervention); 2) 14.4% saline; and 3) 0.9% saline. The control study involved nasal breathing over the same time interval as the delivery of saline. This figure demonstrates the increase in the mucociliary clearance (initial activity - % retained activity) in response to inhalation of 14.4% saline compared to 0.9% saline and control. It also demonstrates that the increase in the clearance rate started during the inhalation of the 14.4% saline and that the clearance reached its maximum in a relatively short time. ○ : control; △ : 0.9% saline; ◇ : 14.4% saline.

Recueil des expectoras = mesure de l'activité

Le recueil de l'ensemble des expectoras permet:

La mesure de **l'activité expectorée** avec des appareils adaptés permet :

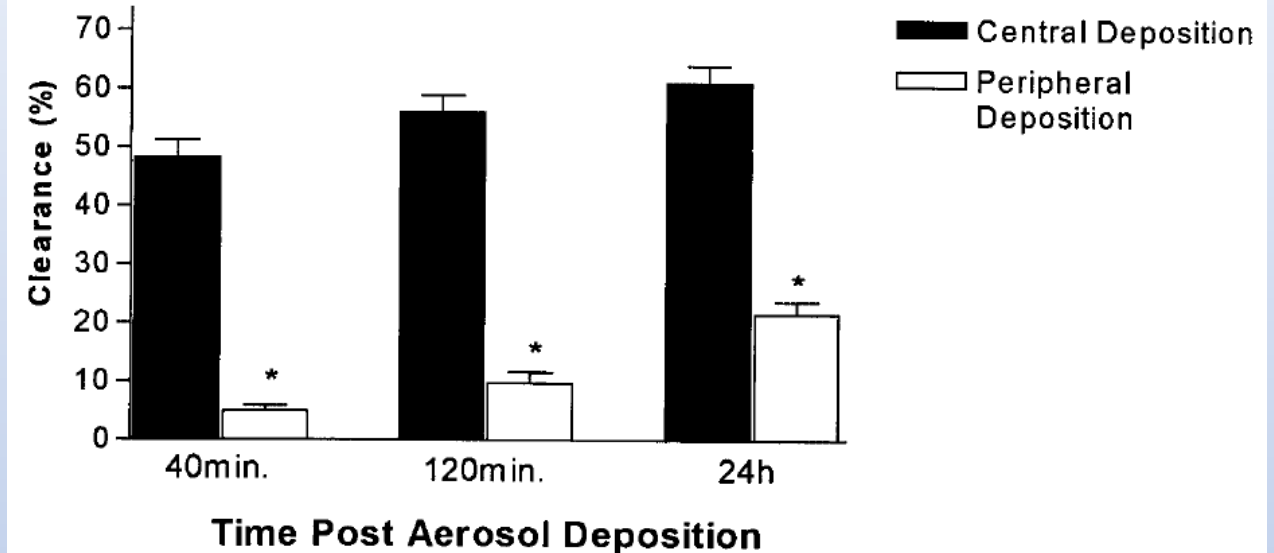
-**évaluation de l'activité initiale déposée** dans les poumons beaucoup plus rapide qu'avec les selles ou les urines

-**analyse rapide du spectre** des particules inhalées

Induced Sputum Derives from the Central Airways Confirmation Using a Radiolabeled Aerosol Bolus Delivery Technique

NEIL E. ALEXIS, SHU-CHIEH HU, KIRBY ZEMAN, TODD ALTER, and WILLIAM D. BENNETT

Center for Environmental Medicine and Lung Biology, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina



Rapid Analysis of ^{239,238}Pu, ²⁴¹Am, and ⁹⁰Sr for Nasal Smear Samples in Radiation Emergency and Evaluation of Intake Retention Fraction

Yoon, Seokwon; Ha, Wi-Ho; Park, Sunhoo; Lee, Seung-Sook; Jin, Young-Woo

[Author Information](#) ☺

Health Physics 112(5):p 451-457, May 2017. | DOI: 10.1097/HP.0000000000000635

Expectoration induite protocole:

Les échantillons collectés doivent être représentatif du matériel inhale dans tout le poumon

La concentration du SSH, + la taille d'aérosolisation, + le temps d'inhalation = impactent la composition et l'origine des expectoras

- **Le temps** d'inhalation influence l'origine pulmonaire des échantillons. Les différents compartiments impactés sont d'abord les bronches souches et, puis les voies respiratoires périphériques, et enfin les alvéoles. Ainsi une durée suffisante d'inhalation de 15 à 20 minutes est requise pour obtenir un recueil des voies périphériques et l'alvéolaires.
- **La taille des particules** en suspension définit les différents compartiments de dépôt pulmonaire: les particules très fines vont atteindre les régions périphériques et alvéolaires → critère important pour la sélection du matériel de nébulisation = nébuliseurs ultrasoniques = 1^{er} choix.
- **Le flux d'inhalation** Maria Lindstrom et al, plus que la DAMA de l'aérosol nébulisé ont démontré l'importance d'inhaler lentement (0.05 l/s) pour augmenter le dépôt dans les voies distales.
- **La concentration de la solution saline** nébulisée varie de 3.5 % à 7% dans les différentes études, 4.5% valeurs recommandées.

Long-term clearance from small airways in subjects with ciliary dysfunction

Maria Lindström^{*1,2}, Rolf Falk⁴, Lena Hjelte², Klas Philipson³ and Magnus Svartengren¹

Expectoration induite recommandations:

- ***“L’expectoration induite est une technique rentable et sûre avec un bon protocole.” C Moermans***
- Procédure non-invasive utilisée depuis des années pour surveiller l'inflammation des voies respiratoires et guider efficacement le traitement de l'asthme = référence dans la prise en charge des patients souffrant d'asthme sévère par les directives de la Global Initiative for Asthma (GINA) (<https://ginasthma.org>).
- **Precautions:**
- De nombreuses recommandations issues des sociétés de pneumologies s'accordent sur les points suivants:
 - Suivre des protocoles précis pour des résultats reproductibles
 - Epreuve de spirométrie préalable fortement recommandée
 - SSH: peut induire une bronchoconstriction par le relargage de médiateurs endogènes (prostaglandins, leukotriènes, histamine) = **Beta 2 agoniste à courte durée de vie à administrer avant l’expectoration induite.**
- Chez le Patient asthmatique inhalation B+ attendre 15 mn puis refaire spirométrie
 - si FEV1 > 65% SSH 5% + 1,75 ml salbutamol sulfate à 5mg/ml
 - si FEV1 < 65% Serum isotonique + 1,75 ml salbutamol sulfate à 5mg/ml
- Principales contre indications = liées aux conséquences que la toux pourrait avoir sur des dommages thoraciques ou pulmonaires préexistants (pneumothorax , emphysème...)

Methodology for Sputum Induction and Laboratory Processing: URL: <https://www.jove.com/video/56612>

recommandations générales:

- L'information du patient, son consentement et son adhérence à la procédure = des éléments fondamentaux de réussite.
- Expliquer : le SSH induit une hypersecretion bronchique qui va capter les particules et via la toux permettre de récupérer dans les expectorats les éléments radioactifs inhalés.
-  ne pas déglutir ou avaler sa salive mais bien s'appliquer pour tout recueillir dans les boîtes de prélèvement = évacuer la contamination et permettre son analyse.

Conclusion

En augmentant de façon aigue la clairance mucociliaire et l'ASL de 1600%, l'expectoration induite par le SSH inhalé présente les intérêts suivants:

- **Protège** les cellules de l'épithélium respiratoire contre les effets radio induits par les particules Alpha
- **Diminue d'environ de 35 à 40 % de l'activité initiale déposée en 1 heure** (pour rappel Nobile et Al sur les babouins et les chiens diminuent de 25 % l'activité initiale par le LBA)
- Technique très efficace pour une **identification rapide** des particules inhalées et une **estimation** rapide de l'activité initiale déposée (beaucoup plus qu'avec les selles et les urines)

 très bonne alternative au LBA pour les contaminations radioactives de type S and M inhalés:

- Economique, sure, avec une bonne répétabilité, sans anesthésie générale, donc
- **Utilisable pour des doses très inférieures à 6 grays dans l'intérêt des personnes exposées, suivant les limites de dose travailleur de la CIPR**
- largement utilisée et validée en pneumologie à l'étranger

Conclusion

Importance : de la bonne adhérence des patients à la procédure pour obtenir un recueil rigoureux des expectorats

de l'application rigoureuse de la technique cf répétabilité

Les retours d'expérience, et l'analyse de données collectées, seront d'une grande valeur pour les futures recommandations d'usage à publier

Ces données seront également d'intérêt majeur en pneumologie

Progressus est nostrum

11 SEPTEMBER 2001

**contamination massive
insoluble aérienne**

**silice, amiante, verre,
fibres, ciment**



Remerciements

Anne Van der Meeren

Olivier Gremy

Pr André Schutz

Dr Catherine Moermans

Success rate and safety of induced sputum is better than you think! give it a try!

November 2024 · [ERJ Open Research](#) 11(3):00871-2024

DOI: [10.1183/23120541.00871-2024](#)

License · [CC BY-NC 4.0](#)

 Catherine Moermans ·  Florence Schleich ·  Sara Gerday · [Show all 16 authors](#) ·  Renaud Louis

Merci pour votre attention