

## Fiche Piratome n° 4 : Ca-DTPA

### ! Points clefs à ne pas oublier

- Les 1<sup>ers</sup> gestes d'urgence sont :
  - l'extraction des victimes en dehors de la zone de danger ;
  - la prise en charge de l'urgence médico-chirurgicale, qui prime sur l'évaluation et le traitement de la contamination et/ou de l'irradiation, en toute circonstance d'exposition à des agents nucléaires et radiologiques ;
  - la protection des voies aériennes des victimes par FFP3 ou à défaut par tout autre dispositif même sommaire, la décontamination comprenant le déshabillage (si possible précédée d'une pulvérisation d'eau) puis la douche.
- Le traitement par antidotes concerne la contamination interne (et pas la contamination externe ni l'irradiation). Il s'agit de chélateurs utilisés pour limiter la distribution du radionucléide et en conséquence ses effets radiologiques à court et à long terme. L'efficacité du chélateur dépend de l'élément chimique et est indépendante de sa radioactivité.
- En cas de contamination interne, il n'y a généralement pas de symptômes cliniques immédiats, sauf en cas de radioactivité particulièrement élevée. Le traitement antidotique est initié sur la forte présomption de contamination interne, le plus tôt possible sur la base des mesures effectuées sur site (dans les 2 heures qui suivent la contamination) afin de minimiser la distribution vers des organes d'accumulation et sans attendre l'identification par les dosages (voir la fiche Piratome n°1 pour les prélèvements à réaliser rapidement).
- Il peut exister une toxicité chimique à moyen ou long terme à côté de la toxicité radiologique pour certains radionucléides en fonction de leur forme physico-chimique, à considérer dans la prise en charge thérapeutique.
- En raison de la situation d'urgence exceptionnelle, certaines rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Ca-DTPA sont relativisées dans la fiche (exemple : grossesse, allaitement) ou à relativiser (contre-indications). La poursuite ultérieure du traitement antidotique nécessitera de se référer au RCP complet du Ca-DTPA.
- Pour des informations complémentaires sur le risque, l'aide à la prise en charge et le suivi des patients, il est recommandé de solliciter l'IRSN, le service de santé des Armées, les établissements de santé référents.

# 1. Liste des radionucléides concernés & propriétés physico-chimiques d'intérêt pour la prise en charge

## Dans le tableau présenté

. T est la période radioactive et  $T_{\text{eff}}$  est la période effective.

. **Le risque est évalué de 1 à 5** : tout radionucléide dispose d'un seuil d'exemption qui, exprimé en activité totale (Bq) ou en activité massique ( $\text{Bq.g}^{-1}$ ), correspond à la valeur à partir de laquelle toute intention de détention, de manipulation ou de transport de ce radionucléide doit être déclarée par écrit aux autorités compétentes. Ainsi, en fonction de cette valeur, il peut être établie une échelle de risque :

| N° de risque | Risque      | Seuil d'exemption (Bq) |
|--------------|-------------|------------------------|
| 1            | Très élevé  | $SE < 10^4$            |
| 2            | Élevé       | $SE = 10^5$            |
| 3            | Modéré      | $SE = 10^6$            |
| 4            | Faible      | $SE = 10^7$            |
| 5            | Très faible | $SE > 10^8$            |

. **Concernant les organes d'accumulation** : cette donnée est fournie pour les 2 voies de pénétration principales (inhalation, ingestion) et correspond à l'organe exposé contribuant le plus à la dose efficace. En effet, les modèles métaboliques et dosimétriques permettent de déterminer les doses équivalentes présentes dans les différents organes puis, après avoir pondéré ces doses par le facteur de pondération tissulaire, de les sommer pour obtenir la dose efficace présente dans l'organisme entier. On peut en particulier préciser l'organe qui contribue le plus à la dose efficace.

Notons que les doses pondérées aux organes et la dose efficace dépendent de la voie de pénétration dans l'organisme (ingestion, inhalation), des modes de transfert dans l'organisme liés à la forme physico chimique du composé (R : rapide, M : modéré ou L : lent), ainsi que de sa granulométrie (1  $\mu\text{m}$  ou 5  $\mu\text{m}$ ), pour l'inhalation.

Ainsi, la dose efficace est déterminée par toute combinaison de paramètres et l'organe qui contribue le plus à cette dose efficace peut ne pas être le même selon la valeur de ces paramètres. Quand c'est le cas, il est précisé pour chaque organe, la forme physico chimique du composé pour l'ingestion, le mode de transfert (R, M ou L) et éventuellement sa granulométrie pour l'inhalation. Quand un paramètre n'est pas précisé, c'est que l'organe est le même quelle que soit la valeur de ce paramètre.

**L'efficacité potentielle des chélateurs vis-à-vis des éléments a été classée selon des niveaux de preuves scientifiques d'efficacité** sur la base des données disponibles dans la littérature scientifique comme suit :

- Niveau de preuves I - Chélation chimique : stabilité du complexe, constante d'affinité.
- Niveau de preuves II - Efficacité chez l'animal : cinétique d'élimination, dose efficace.
- Niveau de preuves III - Efficacité chez l'homme : cinétique d'élimination, dose efficace.

Ces niveaux de preuves sont donnés à titre indicatif sans préjuger de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) **et doivent être mis en balance avec le profil de tolérance du chélateur**.

Lorsqu'une AMM était disponible, les niveaux de preuve n'ont pas été ré-établis. Ainsi, le Ca-DTPA dispose d'une AMM en France pour le traitement local des plaies contaminées par les radionucléides du plutonium, américium, curium, fer et cobalt, pour favoriser leur élimination. Le Ca-DTPA est également utilisé par voie IV dans un but thérapeutique en cas d'autres voies de pénétration ou d'incorporation, ou dans un but de recueil pour diagnostic en cas de suspicion de contamination interne.

| Radionucléides                               | Caractéristiques générales   | Organes d'accumulation<br>(R : rapide ; M : modéré et L : lent) | Niveaux de preuves scientifiques d'efficacité |
|--|--|---|---|
| <b>Américium 241</b> ( $^{1241}\text{Am}$ )  | Risque 1<br>Emetteur $\alpha$ et $\gamma$<br>$T = 432.7$ ans / $T_{\text{eff}} = 45$ ans | <u>Inhalation</u> : os (M)<br><u>Ingestion</u> : os             | <b>AMM</b>                                    |
| <b>Californium 252</b> ( $^{252}\text{Cf}$ ) | Risque 1<br>Emetteur $\alpha$ et neutrons<br>$T = 2.65$ ans / $T_{\text{eff}} = 2.5$ ans | <u>Inhalation</u> : os (M)<br><u>Ingestion</u> : os             | <b>II</b>                                     |

| Radionucléides                           | Caractéristiques générales  | Organes d'accumulation<br>(R : rapide ; M : modéré et L : lent)  | Niveaux de preuves scientifiques d'efficacité |
|--|---|--|---|
| <b>Cérium 139</b> ( <sup>139</sup> Ce)   | Risque 3<br>Emetteur X et $\gamma$<br>T = 137.6 j / Teff = 137 j            | <u>Inhalation</u> : poumons (M-L)<br><u>Ingestion</u> : côlon  | II  |
| <b>Cérium 141</b> ( <sup>141</sup> Ce)   | Risque 4<br>Emetteur $\beta^-$ et $e^-$<br>T = 32.5 j / Teff = 32 j         | <u>Inhalation</u> : poumons (M-L)<br><u>Ingestion</u> : côlon  | II  |
| <b>Cérium 144</b> ( <sup>144</sup> Ce)   | Risque 4<br>Emetteur $\beta^-$<br>T = 284.3 jours / Teff = 280 j            | <u>Inhalation</u> : poumons (M 1 $\mu$ m-L),<br>foie (M 5 $\mu$ m)<br><u>Ingestion</u> : côlon   | II  |
| <b>Cobalt 57</b> ( <sup>57</sup> Co)     | Risque 3<br>Emetteur $e^-$ et $\gamma$<br>T = 271.8 j / Teff = 170 j        | <u>Inhalation</u> : poumons (M-L)<br><u>Ingestion</u> : côlon  | AMM   |
| <b>Cobalt 58</b> ( <sup>58</sup> Co)     | Risque 3<br>Emetteur $\beta^+$ et $\gamma$<br>T = 70.8 j / Teff = 65 j      | <u>Inhalation</u> : poumons (M 1 $\mu$ m-L<br>1 $\mu$ m), voies aériennes supérieures<br>(M 5 $\mu$ m-L 5 $\mu$ m)<br><u>Ingestion</u> : côlon | AMM   |
| <b>Cobalt 60</b> ( <sup>60</sup> Co)     | Risque 2<br>Emetteur $\beta^-$ et $\gamma$<br>T = 5.27 ans / Teff = 1.6 ans | <u>Inhalation</u> : poumons (M-L)<br><u>Ingestion</u> : côlon  | AMM   |
| <b>Curium 242</b> ( <sup>242</sup> Cm)   | Risque 2<br>Emetteur $\alpha$<br>T = 163 j / Teff = 162 j                   | <u>Inhalation</u> : poumons (M)<br><u>Ingestion</u> : os   | AMM   |
| <b>Curium 244</b> ( <sup>244</sup> Cm)   | Risque 1<br>Emetteur $\alpha$<br>T = 18.1 ans / Teff = 13.2 ans             | <u>Inhalation</u> : os (M)<br><u>Ingestion</u> : os  | AMM   |
| <b>Europium 152</b> ( <sup>152</sup> Eu) | Risque 3<br>Emetteur $\beta^-$ et $\gamma$<br>T = 13.5 ans / Teff = 5.6 ans | <u>Inhalation</u> : foie (M)<br><u>Ingestion</u> : côlon   | I   |
| <b>Europium 154</b> ( <sup>154</sup> Eu) | Risque 3<br>Emetteur $\beta^-$ et $\gamma$<br>T = 8.59 ans / Teff = 6 ans   | <u>Inhalation</u> : os (M)<br><u>Ingestion</u> : côlon   | I   |
| <b>Europium 156</b> ( <sup>156</sup> Eu) | Risque 3<br>Emetteur $\beta^-$ et $\gamma$<br>T = 15.2 j / Teff = 15 j      | <u>Inhalation</u> : poumons (M)<br><u>Ingestion</u> : côlon  | I   |
| <b>Fer 52</b> ( <sup>52</sup> Fe)        | Risque 3<br>Emetteur $\beta^+$ et $\gamma$<br>T = 8.26 h / Teff = 8 h       | <u>Inhalation</u> : voies aériennes<br>supérieures (R-M)<br><u>Ingestion</u> : côlon   | AMM   |
| <b>Fer 55</b> ( <sup>55</sup> Fe)        | Risque 3<br>Emetteur X<br>T = 2.68 ans / Teff = 1.7 ans                     | <u>Inhalation</u> : rate (R-M)<br><u>Ingestion</u> : rate  | AMM   |
| <b>Fer 59</b> ( <sup>59</sup> Fe)        | Risque 3<br>Emetteur $\beta^-$ et $\gamma$<br>T = 44.5 j / Teff = 44 j      | <u>Inhalation</u> : voies aériennes<br>supérieures (R 5 $\mu$ m), foie (R 1 $\mu$ m),<br>poumons (M)<br><u>Ingestion</u> : côlon               | AMM   |
| <b>Gallium 66</b> ( <sup>66</sup> Ga)    | Risque 2<br>Emetteur $\beta^+$ et $\gamma$<br>T = 9.45 h                    | <u>Inhalation</u> : voies aériennes<br>supérieures (R-M)<br><u>Ingestion</u> : côlon   | I   |
| <b>Gallium 67</b> ( <sup>67</sup> Ga)    | Risque 3<br>Emetteur $e^-$ et $\gamma$<br>T = 3.26 j                        | <u>Inhalation</u> : voies aériennes<br>supérieures (R-M)<br><u>Ingestion</u> : côlon   | I   |
| <b>Gallium 68</b> ( <sup>68</sup> Ga)    | Risque 2<br>Emetteur $\beta^+$ et $\gamma$<br>T = 1.13 h                    | <u>Inhalation</u> : voies aériennes<br>supérieures (R-M)<br><u>Ingestion</u> : estomac   | I   |
| <b>Lanthane 140</b> ( <sup>140</sup> La) | Risque 2<br>Emetteur $\beta^-$ et $\gamma$<br>T = 1.68 j / Teff = 1.68 j    | <u>Inhalation</u> : voies aériennes<br>supérieures (R-M)<br><u>Ingestion</u> : côlon   | I ou II                                       |

| Radionucléides                              | Caractéristiques générales  | Organes d'accumulation<br>(R : rapide ; M : modéré et L : lent)  | Niveaux de preuves scientifiques d'efficacité |
|---|---|--|---|
| <b>Manganèse 52</b> ( $^{52}\text{Mn}$ )    | Risque 2<br>Emetteur $\gamma$<br>T = 5.6 j / Teff = 5 j                                       | <b>Inhalation</b> : voies aériennes supérieures (R-M)<br><b>Ingestion</b> : côlon  | III   |
| <b>Manganèse 52m</b> ( $^{52m}\text{Mn}$ )  | Risque 2<br>Emetteur $\beta^+$ et $\gamma$<br>T = 21.2 minutes / Teff = 20.9 minutes          | <b>Inhalation</b> : voies aériennes supérieures (R-M)<br><b>Ingestion</b> : côlon  | III   |
| <b>Manganèse 54</b> ( $^{54}\text{Mn}$ )    | Risque 3<br>Emetteur $\gamma$<br>T = 312 j / Teff = 35 j                                      | <b>Inhalation</b> : voies aériennes supérieures (R-M 5 $\mu\text{m}$ ), poumons (M 1 $\mu\text{m}$ )<br><b>Ingestion</b> : côlon               | III   |
| <b>Plutonium 238</b> ( $^{238}\text{Pu}$ )  | Risque 1<br>Emetteur $\alpha$ , X et $\gamma$ (faibles)<br>T = 87.7 ans / Teff = 50 ans       | <b>Inhalation</b> : os (M-L 1 $\mu\text{m}$ ), voies aériennes supérieures (L 5 $\mu\text{m}$ )<br><b>Ingestion</b> : os                       | AMM   |
| <b>Plutonium 239</b> ( $^{239}\text{Pu}$ )  | Risque 1<br>Emetteur $\alpha$ , X et $\gamma$<br>T = 2.41 10 <sup>4</sup> ans / Teff = 50 ans | <b>Inhalation</b> : os (M-L)<br><b>Ingestion</b> : os  | AMM   |
| <b>Plutonium 240</b> ( $^{240}\text{Pu}$ )  | Risque 1<br>Emetteur $\alpha$ , X et $\gamma$<br>T = 6563 ans / Teff = 50 ans                 | <b>Inhalation</b> : os (M-L)<br><b>Ingestion</b> : os  | AMM   |
| <b>Praséodyme 143</b> ( $^{143}\text{Pr}$ ) | Risque 3<br>Emetteur $\beta^-$<br>T = 13.6 j / Teff = 13 j                                    | <b>Inhalation</b> : poumons (M-L)<br><b>Ingestion</b> : côlon  | III   |
| <b>Praséodyme 144</b> ( $^{144}\text{Pr}$ ) | Risque 2<br>Emetteur $\beta^-$<br>T = 17.3 minutes / Teff = 17 minutes                        | <b>Inhalation</b> : voies aériennes supérieures (M-L)<br><b>Ingestion</b> : estomac  | III   |
| <b>Prométhéum 147</b> ( $^{147}\text{Pm}$ ) | Risque 4<br>Emetteur $\beta^-$<br>T = 2.6 ans / Teff = 2 ans                                  | <b>Inhalation</b> : os (M), poumons (L)<br><b>Ingestion</b> : côlon  | III   |
| <b>Ruthénium 103</b> ( $^{103}\text{Ru}$ )  | Risque 3<br>Emetteur $\beta^-$ et $\gamma$<br>T = 39.3 j / Teff = 38.5 j                      | <b>Inhalation</b> : voies aériennes supérieures (R), poumons (M-L), côlon (tétraoxyde)<br><b>Ingestion</b> : côlon                             | I   |
| <b>Ruthénium 106</b> ( $^{106}\text{Ru}$ )  | Risque 2<br>Emetteur $\beta^-$ et $\gamma$<br>T = 372.6 j / Teff = 268 j                      | <b>Inhalation</b> : côlon (R-L 1 $\mu\text{m}$ et tétraoxyde), poumons (M-L 5 $\mu\text{m}$ )<br><b>Ingestion</b> : côlon                      | I   |
| <b>Samarium 153</b> ( $^{153}\text{Sm}$ )   | Risque 3<br>Emetteur $\beta^-$ et $\gamma$<br>T = 1.95 j / Teff = 46 h                        | <b>Inhalation</b> : poumons (M)<br><b>Ingestion</b> : côlon  | I   |
| <b>Scandium 46</b> ( $^{46}\text{Sc}$ )     | Risque 3<br>Emetteur $\beta^-$ et $\gamma$<br>T = 83.8 j / Teff = 83 j                        | <b>Inhalation</b> : poumons (L)<br><b>Ingestion</b> : côlon  | III   |
| <b>Scandium 47</b> ( $^{47}\text{Sc}$ )     | Risque 3<br>Emetteur $\beta^-$ et $\gamma$<br>T = 3.42 j / Teff = 3.4 j                       | <b>Inhalation</b> : poumons (L)<br><b>Ingestion</b> : côlon  | III   |
| <b>Thorium 232</b> ( $^{232}\text{Th}$ )    | Risque 1<br>Emetteur $\alpha$<br>T = 1.44 10 <sup>10</sup> ans                                | <b>Inhalation</b> : os (M-L)<br><b>Ingestion</b> : os  | II  |
| <b>Ytterbium 169</b> ( $^{169}\text{Yb}$ )  | Risque 4<br>Emetteur $e^-$ et $\gamma$<br>T = 32.0 j / Teff = 31 j                            | <b>Inhalation</b> : poumons (M-L)<br><b>Ingestion</b> : côlon  | II  |
| <b>Yttrium 90</b> ( $^{90}\text{Y}$ )       | Risque 2<br>Emetteur $\beta^-$<br>T = 2.7 j / Teff = 2.7 j                                    | <b>Inhalation</b> : poumons (M 1 $\mu\text{m}$ L 1 $\mu\text{m}$ ), côlon (M 5 $\mu\text{m}$ - L 5 $\mu\text{m}$ )<br><b>Ingestion</b> : côlon | II  |
| <b>Zinc 65</b> ( $^{65}\text{Zn}$ )         | Risque 3<br>Emetteur $\gamma$<br>T = 243.9 j / Teff = 139 j                                   | <b>Inhalation</b> : poumons (L 1 $\mu\text{m}$ ), voies aériennes supérieures (L 5 $\mu\text{m}$ )<br><b>Ingestion</b> : os                    | III   |

## 2. Traitement spécifique

### DTPA (Pentétate de calcium trisodique) - Ca-DTPA® 250 mg/mL, solution injectable

#### 1. Mécanisme d'action pharmacologique

Le médicament agit par chélation : le Ca-DTPA forme des chélates stables avec les ions métalliques par échange avec les ions calcium, formant ainsi des complexes plus stables. Les chélates ainsi formés sont éliminés par filtration glomérulaire dans les urines.

#### 2. Protocole(s) d'administration selon la gravité

| Populations  | Traitement* par voie IV                                  | Traitement par voie cutanée  |
|--|--|--|
| <b>Adultes &amp; Adolescents</b>   | <b>0,5 g/jour soit ½ ampoule sans dépasser 1 g/jour.</b> | En traitement local, cette voie peut être utilisée en complément de la voie IV :<br>Une à plusieurs ampoules versées directement sur la peau saine, en associant les autres méthodes de décontamination.<br>Une à plusieurs ampoules sur les plaies contaminées. |
| <b>Enfants &lt; 12 ans</b>   | <b>14 mg/kg sans dépasser 0,5 g/jour.</b>                |  |
| <b>La durée du traitement est fonction des résultats des dosages et doit se poursuivre sur la base de la cinétique d'élimination de l'élément en concertation avec l'IRSN et un centre antipoison.</b> |  |  |

#### En cas de nécessité de traitement prolongé, le schéma suivant peut être proposé :

- 1 injection par jour pendant 3 à 5 jours,
- 2 à 3 injections par semaine pendant 3 semaines,
- 1 injection par semaine pendant 3 mois,
- à poursuivre au delà de 3 mois, en fonction des résultats de la mesure de l'excrétion urinaire. La posologie peut alors être réduite à 0,25 g par jour.

#### 3. Paramètres d'évaluation de l'efficacité de l'antidote (cf. annexe pages 7 et 8)

Le Ca-DTPA est d'autant plus efficace qu'il est administré précocement. Le traitement doit être débuté dès que possible après toute contamination, même si elle n'est que suspectée. Cependant, même si le traitement ne peut être initié dès la contamination, il doit être effectué dès que possible ; les résultats des examens de radiotoxicologie urinaire guident ensuite la poursuite du traitement.

#### 4. Contre-indications (à relativiser en situation d'urgence exceptionnelle)

Réaction allergique lors d'une précédente injection.

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

#### 5. Principaux effets indésirables (en raison de leur fréquence ou de leur gravité)

Une réaction allergique peut également avoir lieu qui contre indique la poursuite du traitement.

#### 6. Précautions d'emploi

Chez les individus ayant subi une exposition interne par le plutonium, l'américium ou le curium, le Ca-DTPA augmente l'excrétion de la radioactivité dans les urines. Ces radionucléides sont connus pour être excrétés dans les urines, et les selles et passent dans le lait.

Durant le traitement, il convient :

- d'évaluer le niveau de contamination par des mesures pratiquées sur les urines, et éventuellement, les selles, le sang, et par anthroporadiométrie,

- de surveiller les concentrations sériques et urinaires des électrolytes. Si l'individu reçoit un traitement prolongé par le Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable, ces dosages doivent permettre de prévoir une éventuelle supplémentation minérale.

En cas de contamination majeure par les radionucléides, des précautions concernant les excréta des patients doivent être mises en œuvre, après avis d'une personne compétente en radioprotection.

#### 7. Utilisation du Ca-DTPA dans des populations spécifiques

*Grossesse* : en raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation du Ca-DTPA est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

*Allaitement* : sans objet en situation d'urgence exceptionnelle.

En cas de poursuite du traitement antidotique, se reporter au RCP du Ca-DTPA.

## Annexe : Paramètres d'évaluation de l'efficacité du Ca-DTPA

L'efficacité de l'antidote pourra être évaluée par des dosages pratiqués dans les excréta voire par anthroporadiométrie, rarement par des dosages sanguins.

Ces dosages utilisent les propriétés radiologiques des isotopes et le choix de la matrice (urines, selles) dépend du mode de contamination, de la forme physico chimique et du métabolisme du radionucléide. Ainsi, en l'absence de données amont, il est difficile d'orienter vers tel ou tel examen.

En pratique, même s'il n'est pas toujours le plus pertinent, **l'examen urinaire est plus facile à effectuer** (prélèvement des urines de 24 heures), tout comme l'anthroporadiométrie corps entier (qui s'effectue toutefois dans un établissement disposant d'une cellule de mesure). Le tableau suivant indique la technique envisageable si on ne retient que les urines et indique si l'anthroporadiométrie corps entier est envisageable ou non.

| Radionucléides   | Radiotoxicologie des urines     | Anthroporadiométrie | Remarques  |
|--|---------------------------------|---------------------|--|
| <b>Américium 241</b> ( $^{241}\text{Am}$ )   | Spectro $\alpha$ voire $\gamma$ | Difficile           | Si forte contamination, anthroporadiométrie envisageable sur organes cibles (poumons, foie...) |
| <b>Californium 252</b> ( $^{252}\text{Cf}$ )   | Spectro $\alpha$                | Impossible          | Photons d'énergie et d'intensité trop faibles  |
| <b>Cérium 139</b> ( $^{139}\text{Ce}$ )  | Spectro $\gamma$                | Possible            | -  |
| <b>Cérium 141</b> ( $^{141}\text{Ce}$ )  | Spectro $\gamma$                | Difficile           | Energies et intensité des photons gamma faibles  |
| <b>Cérium 144</b> ( $^{144}\text{Ce}$ )  | Spectro $\gamma$                | Difficile           | Energies et intensité des photons gamma faibles  |
| <b>Cobalt 57</b> ( $^{57}\text{Co}$ )  | Spectro $\gamma$                | Possible            | -  |
| <b>Cobalt 58</b> ( $^{58}\text{Co}$ )  | Spectro $\gamma$                | Possible            | -  |
| <b>Cobalt 60</b> ( $^{60}\text{Co}$ )  | Spectro $\gamma$                | Possible            | -  |
| <b>Curium 242</b> ( $^{242}\text{Cm}$ )  | Spectro $\alpha$                | Impossible          | -  |
| <b>Curium 244</b> ( $^{244}\text{Cm}$ )  | Spectro $\alpha$                | Impossible          | -  |
| <b>Europium 152</b> ( $^{152}\text{Eu}$ )  | Spectro $\gamma$                | Possible            | -  |
| <b>Europium 154</b> ( $^{154}\text{Eu}$ )  | Spectro $\gamma$                | Possible            | -  |
| <b>Europium 156</b> ( $^{156}\text{Eu}$ )  | Spectro $\gamma$                | Possible            | -  |
| <b>Fer 52</b> ( $^{52}\text{Fe}$ )   | Spectro $\gamma$                | Possible            | Période courte (8.26 h)  |
| <b>Fer 55</b> ( $^{55}\text{Fe}$ )   | Difficile                       | Impossible          | Rayonnements d'énergie inférieure à 10 keV   |
| <b>Fer 59</b> ( $^{59}\text{Fe}$ )   | Spectro $\gamma$                | Possible            | -  |
| <b>Gallium 66</b> ( $^{66}\text{Ga}$ )   | Spectro $\gamma$                | Possible            | Période courte (9.45 h)  |
| <b>Gallium 67</b> ( $^{67}\text{Ga}$ )   | Spectro $\gamma$                | Possible            | -  |
| <b>Gallium 68</b> ( $^{68}\text{Ga}$ )   | Spectro $\gamma$                | Possible            | Période courte (1.13 h)  |
| <b>Lanthane 140</b> ( $^{140}\text{La}$ )  | Spectro $\gamma$                | Possible            | Période courte (1.68 j)  |
| <b>Manganèse 52</b> ( $^{52}\text{Mn}$ )   | Spectro $\gamma$                | Possible            | Période courte (5.6 j)   |
| <b>Manganèse 52m</b> ( $^{52\text{m}}\text{Mn}$ )<br>(descendant du $^{52}\text{Fe}$ ) | Spectro $\gamma$                | Possible            | Période courte (21.2 min)  |

| Radionucléides                             | Radiotoxicologie des urines                        | Anthroporadiométrie           | Remarques  |
|--|--|-------------------------------|--|
| <b>Manganèse 54</b> ( <sup>54</sup> Mn)    | Spectro $\gamma$                                   | Possible                      | -  |
| <b>Plutonium 238</b> ( <sup>238</sup> Pu)  | Spectro $\alpha$                                   | Impossible                    | Si forte contamination pulmonaire, anthroporadiométrie poumons envisageable avec détecteur spécifiques (E < 20 kev). Idem si présence significative d' <sup>241</sup> Am |
| <b>Plutonium 239</b> ( <sup>239</sup> Pu)  | Spectro $\alpha$                                   | Impossible                    |  |
| <b>Plutonium 240</b> ( <sup>240</sup> Pu)  | Spectro $\alpha$                                   | Impossible                    |  |
| <b>Praséodyme 143</b> ( <sup>143</sup> Pr) | Difficile par Spectro $\gamma$<br>Comptage $\beta$ | Impossible                    | Photons d'intensité inférieure à 1%  |
| <b>Praséodyme 144</b> ( <sup>144</sup> Pr) | Difficile par Spectro $\gamma$<br>Comptage $\beta$ | Impossible                    | Photons d'intensité inférieure à 1%  |
| <b>Prométhéum 147</b> ( <sup>147</sup> Pr) | Difficile par Spectro $\gamma$<br>Comptage $\beta$ | Impossible                    | Photons d'intensité inférieure à 1%  |
| <b>Ruthénium 103</b> ( <sup>103</sup> Ru)  | Spectro $\gamma$                                   | Possible                      | -  |
| <b>Ruthénium 106</b> ( <sup>106</sup> Ru)  | Spectro $\gamma$                                   | Possible                      | -  |
| <b>Samarium 153</b> ( <sup>153</sup> Sm)   | Spectro $\gamma$                                   | Possible                      | Période courte (1.95 j)  |
| <b>Scandium 46</b> ( <sup>46</sup> Sc)     | Spectro $\gamma$                                   | Possible                      | -  |
| <b>Scandium 47</b> ( <sup>47</sup> Sc)     | Spectro $\gamma$                                   | Possible                      | Période courte (3.4 j)   |
| <b>Thorium 232</b> ( <sup>232</sup> Th)    | Spectro $\alpha$                                   | Impossible (sauf descendants) | Possibilité de détecter ses descendants par anthroporadiométrie  |
| <b>Ytterbium 169</b> ( <sup>169</sup> Yb)  | Spectro $\gamma$                                   | Possible                      | -  |
| <b>Yttrium 90</b> ( <sup>90</sup> Y)       | Comptage $\beta$                                   | Impossible                    | Emetteur bêta pur  |
| <b>Zinc 65</b> ( <sup>65</sup> Zn)         | Spectro $\gamma$                                   | Possible                      | -  |



# **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP) DES ANTIDOTES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**Ca-DTPA 250 mg/mL,  
solution injectable**

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Pentétate de calcium trisodique.....250 mg

Pour 1 mL

1 ampoule de 4 mL contient 1 g de pentétate de calcium trisodique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable.

Solution limpide, incolore à jaune

pH : 7,3 à 7,7

**4. DONNEES CLINIQUES****4.1. Indications thérapeutiques**

Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable est utilisé localement dans le traitement des plaies contaminées par les radionucléides des éléments suivants : le plutonium, l'américium, le curium, le fer et le cobalt, pour favoriser leur élimination. Ce médicament est également utilisé par voie intraveineuse dans un but thérapeutique en cas d'autres voies de pénétration ou d'incorporation, ou dans un but de recueil pour diagnostic en cas de suspicion de contamination interne.

**4.2. Posologie et mode d'administration**

Le traitement agit par chélation et est d'autant plus efficace qu'il est administré précocement. Le traitement doit être débuté dès que possible après toute contamination, même si elle n'est que suspectée. Cependant, même si le traitement ne peut être initié dès la contamination, il doit être effectué dès que possible ; les résultats des examens de radiotoxicologie urinaire guident ensuite la poursuite du traitement.

**• Voie intraveineuse :**

- la posologie recommandée chez l'adulte et chez l'adolescent est de **0,5 g par jour**, (soit ½ ampoule), sans dépasser **1 g par jour**.
- chez les enfants de moins de 12 ans, la posologie est déterminée en fonction de la masse corporelle (14 mg/kg) sans dépasser **0,5 g par jour**.
- en cas de nécessité de traitement prolongé, le schéma suivant peut être proposé :
  - 1 injection par jour pendant 3 à 5 jours
  - 2 à 3 injections par semaine pendant 3 semaines
  - 1 injection par semaine pendant 3 mois
  - à poursuivre au delà de 3 mois, en fonction des résultats de la mesure de

l'excrétion urinaire. La posologie peut alors être réduite à 0,25 g par jour.

**• Voie cutanée :**

En traitement local, cette voie peut être utilisée en complément de la voie IV :

- une à plusieurs ampoules versées directement sur la peau saine, en associant les autres méthodes de décontamination.
- une à plusieurs ampoules sur les plaies contaminées.

**Mode d'administration**

La voie injectable est uniquement pour administration intra veineuse. Le Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable doit être administré en injection intra-veineuse lente ou par perfusion d'un quart d'heure environ, en diluant le traitement dans 100 à 200 mL de solution saline ou de glucose à 50 g/L.

**4.3. Contre-indications**

Réaction allergique lors d'une précédente injection.

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi****Mises en garde**

Le Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable est un agent chélateur qui peut entraîner la déplétion de métaux endogènes présents dans l'organisme à l'état de traces tels que zinc, manganèse, fer ou cobalt. Cette déplétion augmente avec la quantité de chélateur injectée et avec la fréquence des injections. Si le traitement par Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable, est poursuivi, on associera éventuellement un apport de zinc, de façon concomitante et appropriée.

**Précautions d'emploi**

Chez les individus ayant subi une exposition interne par le plutonium, l'américium ou le curium, le Ca-DTPA augmente l'excrétion de la radioactivité dans les urines. Ces radionucléides sont connus pour être excrétés dans les urines, et les selles et passent dans le lait.

Durant le traitement, il convient :

- d'évaluer le niveau de contamination par des mesures pratiquées sur les urines, et éventuellement, les selles, le sang, et par anthroporadiométrie.
- de surveiller les concentrations sériques et urinaires des électrolytes. Si l'individu reçoit un traitement prolongé par le Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable, ces dosages doivent permettre de prévoir une éventuelle supplémentation minérale.
- d'enregistrer tout effet indésirable provenant de Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable.

En cas de contamination majeure par les radionucléides, des précautions concernant les excréta des patients doivent être mises en œuvre, après avis d'une personne compétente en radioprotection.

**4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

En cas de contamination concomitante par des radionucléides de l'iode ou du césium, le traitement par voie orale par iodeure de potassium ou sel de ferrocyanure peut être également mis en route.

**4.6. Grossesse et allaitement****Grossesse**

Les données nécessaires à l'évaluation du risque de la prise du Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable, sur le développement fœtal ne sont pas disponibles. C'est pourquoi, hormis les cas de contamination importante et avérée, le traitement n'est pas recommandé durant la grossesse.

**Allaitement**

Les études pour évaluer l'excrétion du Ca-DTPA dans le lait n'ont pas été conduites.

Il convient chez la femme allaitant d'interrompre l'allaitement dès la suspicion de contamination, qu'elle ait ou non reçu le traitement.

**4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

**4.8. Effets indésirables**

De rares effets indésirables non spécifiques ont été décrits dans la littérature :

- céphalées, nausées, vomissements, diarrhées, fièvre, prurit, crampes musculaires,
- réaction au site d'injection.

Ces symptômes diminueraient au cours du traitement.

Une réaction allergique peut également avoir lieu qui contre indique la poursuite du traitement.

**4.9. Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

**5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

Depuis plus de 40 ans, la forme injectable du Ca-DTPA est utilisée dans la prise en charge médicale d'une exposition interne (par inhalation accidentelle, par passage cutané ou plus rarement par ingestion) par les radionucléides transuraniens sous forme soluble (transférable), principalement le plutonium, l'américium ou le curium. Les autres radionucléides transuraniens ont une demi-vie beaucoup plus courte et sont plus rares (californium, einsteinium, fermium, ménélevium...). Ca-DTPA favorise l'excrétion urinaire des radionucléides du plutonium, américium et curium. Ce traitement n'est pas efficace à la suite d'une contamination par l'uranium ou le neptunium, pour des raisons en partie biocinétiques.

**5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique :** antidote

**Code ATC :** V03AB

Le Ca-DTPA forme des chélates stables avec les ions métalliques par échange avec les ions calcium, formant ainsi des complexes plus stables.

Le Ca-DTPA a une forte affinité pour certains éléments transuraniens comme le plutonium (valence IV), l'américium (valence III) et le curium (valence III).

Le Ca-DTPA est donc utilisé pour augmenter leur élimination spontanée. Lors d'une intoxication par un radionucléide, les chélates ainsi formés sont éliminés par filtration glomérulaire dans l'urine.

Le Ca-DTPA est efficace pour des formes solubles de plutonium comme le nitrate ou le chlorure mais très peu efficace pour des formes insolubles comme les oxydes ou les complexes organiques type TBP (tributylphosphate).

Le Ca-DTPA complexe également les métaux de transition, tels que le fer, le cobalt et le zinc.

Dans son action de complexation, le Ca-DTPA se trouve, en milieu biologique, en compétition avec des complexants endogènes du plutonium tels que la transferrine et les acides organiques (carbonates, citrates). Le Ca-DTPA n'agit pas sur les agrégats que le plutonium (IV) forme par hydrolyse dans le sang.

Les connaissances acquises conduisent à employer, le plus tôt possible après une contamination, un excès volontaire de Ca-DTPA pour en obtenir une concentration suffisante dans le sang, face aux enchaînements métaboliques multiples de cette phase.

Au cours de son séjour dans l'organisme, le Ca-DTPA n'est pas métabolisé et est excrété tel quel (Durbin 1989).

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- **Propriétés pharmacocinétiques du plutonium**
  - La disponibilité plasmatique du plutonium diminue assez rapidement selon une somme d'exponentielles ; une partie importante correspond à la charge des organes cibles (squelette, foie), avec des périodes biologiques de l'ordre de 20 minutes et de 24 heures. C'est pourquoi la chélation est d'autant plus efficace qu'elle est commencée tôt après la contamination par le radionucléide, avant que celui-ci soit réparti dans les tissus cibles. La répartition décrite initialement pour ces deux organes a été révisée récemment (Leggett 2003) avec 60% pour le foie et 30 % pour le squelette.
- **Propriétés pharmacocinétiques du Ca-DTPA**

Le Ca-DTPA est très faiblement absorbé par voie orale. Chez l'animal, l'absorption intestinale est d'environ 5% (FDA, 2004)

Le Ca-DTPA se répartit rapidement dans les fluides extracellulaires. Il ne traverse pas les membranes cellulaires ; la chélation intervient donc principalement dans le sang.

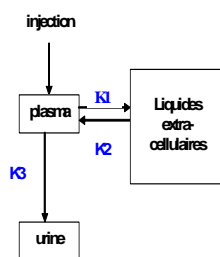
De plus, la période biologique du Ca-DTPA est courte, au bout de 12 heures après son administration, il est presque entièrement excrété (Gusev I.A. et al, 2001 – REAC/TS, 2002), plus de 95% de la dose injectée est excrétée en moins de 6h (Durbin et al., 1989). Une étude sur deux volontaires sains a permis de mettre en évidence qu'en 24 heures plus de 99% du Ca-DTPA injecté est

excrété dans les urines et moins de 0,5% reste dans le plasma (Stather, 1983).

Cette même étude s'est appliquée à déterminer la rétention corporelle du Ca-DTPA-(14C). La rétention plasmatique a été suivie jusqu'à 7 heures après injection intraveineuse, elle est décrite par la somme de 3 exponentielles dont les périodes biologiques sont : 1,4 minutes, 14,3 minutes et 95 minutes. Les fractions concernées correspondent respectivement à 60, 20 et 20 % environ de la quantité injectée initialement.

### Modèle pharmacocinétique

Le comportement du Ca-DTPA dans l'organisme, après injection intraveineuse, peut être décrit par le modèle compartimental suivant avec les taux de transfert K1, K2 et K3.



### Modèle compartimental du comportement du <sup>14</sup>Ca-DTPA après injection IV (figure 1).

Sur les données humaines précédentes, la modélisation conduit aux taux de transfert du plasma vers les liquides extracellulaires LEC (K1) et des LEC vers le plasma (K2) ; ils sont très courts avec des périodes biologiques respectives de 2,5 et 6,3 minutes. La demi-vie de clairance plasmatique du Ca-DTPA (K3) est de 19 minutes environ, similaire à celle de l'inuline (17 minutes) ce qui est en faveur d'une excrétion par filtration glomérulaire (figure 1).

La clairance du Ca-DTPA à partir du plasma, dans les premières heures est le reflet non seulement de l'excrétion urinaire mais aussi indicative d'un transfert important du plasma dans les liquides extracellulaires rapidement après l'injection (CDER/FDA, 2004).

- **Propriétés pharmacocinétiques du complexe Pu-DTPA**
  - L'élimination urinaire du complexe Pu-DTPA apparaît se dérouler de manière biphasique : une phase rapide pour 25% de la quantité produite, avec une période biologique de 12 heures et une phase lente pour la quantité restante avec une période de 7 jours (Jolly L.Jr, 1972).

La période biologique courte du Ca-DTPA et son action limitée au sang, ne permet donc pas de chélater le plutonium dès lors qu'il est fixé dans ses organes de dépôt. Ceci justifie une administration thérapeutique la plus précoce possible, avant la fixation du contaminant dans les organes de dépôt et par la suite la répétition éventuelle des injections pour piéger la fraction circulante du contaminant.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Les données relatives à la mutagenèse, la carcinogenèse et les effets sur la fertilité ne sont pas disponibles à ce jour.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

### 6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### 6.3. Durée de conservation

2 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

4 mL en ampoule (verre incolore de type I) ; boîte de 10.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PHARMACIE CENTRALE DES ARMEES  
BP 04  
45998 ORLEANS ARMEES  
FRANCE

### 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 571 438-8 ou 34009 571 438 8 6 : 4 mL en ampoule (verre) ; boîte de 10.

### 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENEUVELLEMENT DE L'AUTORISATION DE

Date de l'AMM : 12/02/2008

### 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

### 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION RADIOPHARMACEUTIQUES DES

Sans objet.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.