

Fiche Piratome n° 4 : Ca-DTPA

! Points clefs à ne pas oublier

- Les 1^{ers} 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_{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 (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 μm ou 5 μm), 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 (R : rapide ; M : modéré et L : lent)	Niveaux de preuves scientifiques d'efficacité
Américium 241 (^{1241}Am)	Risque 1 Emetteur α et γ $T = 432.7$ ans / $T_{\text{eff}} = 45$ ans	<u>Inhalation</u> : os (M) <u>Ingestion</u> : os	AMM
Californium 252 (^{252}Cf)	Risque 1 Emetteur α et neutrons $T = 2.65$ ans / $T_{\text{eff}} = 2.5$ ans	<u>Inhalation</u> : os (M) <u>Ingestion</u> : os	II

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

Radionucléides	Caractéristiques générales	Organes d'accumulation (R : rapide ; M : modéré et L : lent)	Niveaux de preuves scientifiques d'efficacité
	Emetteur γ T = 5.6 j / Teff = 5 j	supérieures (R-M) Ingestion : côlon	
Manganèse 52m (^{52m}Mn)	Risque 2 Emetteur β^+ et γ T = 21.2 minutes / Teff = 20.9 minutes	Inhalation : voies aériennes supérieures (R-M) Ingestion : côlon	III
Manganèse 54 (^{54}Mn)	Risque 3 Emetteur γ T = 312 j / Teff = 35 j	Inhalation : voies aériennes supérieures (R-M 5 μm), poumons (M 1 μm) Ingestion : côlon	III
Plutonium 238 (^{238}Pu)	Risque 1 Emetteur α , X et γ (faibles) T = 87.7 ans / Teff = 50 ans	Inhalation : os (M-L 1 μm), voies aériennes supérieures (L 5 μm) Ingestion : os	AMM
Plutonium 239 (^{239}Pu)	Risque 1 Emetteur α , X et γ T = 2.41 10 ⁴ ans / Teff = 50 ans	Inhalation : os (M-L) Ingestion : os	AMM
Plutonium 240 (^{240}Pu)	Risque 1 Emetteur α , X et γ T = 6563 ans / Teff = 50 ans	Inhalation : os (M-L) Ingestion : os	AMM
Praséodyme 143 (^{143}Pr)	Risque 3 Emetteur δ^- T = 13.6 j / Teff = 13 j	Inhalation : poumons (M-L) Ingestion : côlon	III
Praséodyme 144 (^{144}Pr)	Risque 2 Emetteur δ^- T = 17.3 minutes / Teff = 17 minutes	Inhalation : voies aériennes supérieures (M-L) Ingestion : estomac	III
Prométhéum 147 (^{147}Pm)	Risque 4 Emetteur δ^- T = 2.6 ans / Teff = 2 ans	Inhalation : os (M), poumons (L) Ingestion : côlon	III
Ruthénium 103 (^{103}Ru)	Risque 3 Emetteur δ^- et γ T = 39.3 j / Teff = 38.5 j	Inhalation : voies aériennes supérieures (R), poumons (M-L), côlon (tétroxyde) Ingestion : côlon	I
Ruthénium 106 (^{106}Ru)	Risque 2 Emetteur δ^- et γ T = 372.6 j / Teff = 268 j	Inhalation : côlon (R-L 1 μm et tétroxyde), poumons (M-L 5 μm) Ingestion : côlon	I
Samarium 153 (^{153}Sm)	Risque 3 Emetteur δ^- et γ T = 1.95 j / Teff = 46 h	Inhalation : poumons (M) Ingestion : côlon	I
Scandium 46 (^{46}Sc)	Risque 3 Emetteur δ^- et γ T = 83.8 j / Teff = 83 j	Inhalation : poumons (L) Ingestion : côlon	III
Scandium 47 (^{47}Sc)	Risque 3 Emetteur δ^- et γ T = 3.42 j / Teff = 3.4 j	Inhalation : poumons (L) Ingestion : côlon	III
Thorium 232 (^{232}Th)	Risque 1 Emetteur α T = 1.44 10 ¹⁰ ans	Inhalation : os (M-L) Ingestion : os	II
Ytterbium 169 (^{169}Yb)	Risque 4 Emetteur e^- et γ T = 32.0 j / Teff = 31 j	Inhalation : poumons (M-L) Ingestion : côlon	II
Yttrium 90 (^{90}Y)	Risque 2 Emetteur δ^- T = 2.7 j / Teff = 2.7 j	Inhalation : poumons (M 1 μm L 1 μm), côlon (M 5 μm - L 5 μm) Ingestion : côlon	II
Zinc 65 (^{65}Zn)	Risque 3 Emetteur γ T = 243.9 j / Teff = 139 j	Inhalation : poumons (L 1 μm), voies aériennes supérieures (L 5 μm) Ingestion : 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
Adultes & Adolescents	0,5 g/jour soit ½ ampoule sans dépasser 1 g/jour.	Le Ca-DTPA doit être administré en injection IV lente ou par perfusion d'un 1/4 d'heure environ, en diluant le traitement dans 100 à 200 mL de solution saline ou de glucose à 50 g/L.	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.
Enfants < 12 ans	14 mg/kg sans dépasser 0,5 g/jour.		
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.			

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

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

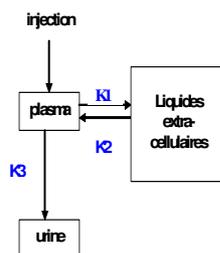
De plus, la période biologique du Ca-DTPA est courte, au bout de 12 heures après son administration, il est presque entièrement excrété (Gusev I.A. et al, 2001 – REAC/TS, 2002), plus de 95% de la dose injectée est excrétée en moins de 6h (Durbin et al., 1989). Une étude sur deux volontaires sains a permis 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 ¹⁴CA-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

Date de l'AMM : 12/02/2008

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.