Traitement des contaminés : DTPA calcique ou zincique?

J. NOUAILLE DEGORCE,
J. C. MESTRIES et C. PASQUIER (*)

(Manuscrit reçu le 27 octobre 1980)

RÉSUMÉ

En cas de contamination interne accidentelle par radionucléides chélatables, après le traitement d'urgence actuellement bien codifié, se pose le problème du choix entre DTPA-Ca et DTPA-Zn pour la poursuite du traitement. Nous montrons qu'en respectant les indications thérapeutiques en cours (dose, voie et mode d'administration), aucune toxicité du DTPA-Ca par rapport au DTPA-Zn ne peut être mise en évidence dans le cas du traitement prolongé des radiocontaminations qu'elles soient pures ou associées à une irradiation.

ABSTRACT

In case of accidental internal contamination by radionuclides complexed by chelates and after the first-aid therapy well codified now, the choice must be made between DTPA-Ca and DTPA-Zn for further treatment. By keeping to the present therapeutic indications (doses, route and mode of administration), no toxicity of DTPA-Ca as compared to DTPA-Zn could be demonstrated in the case of protracted treatment of internal exposure alone or associated to external exposure.

INTRODUCTION

Le DTPA calcique ou sel monocalcique trisodique de l'acide diéthylène triamine pentacétique est actuellement préconisé dans le traitement d'urgence d'un grand nombre de contaminations internes, en particulier lorsque sont en cause les terres rares (La, Ce ...) ou les actinides (Ac, Th, U, Pu, Am ...). Pendant

(*) Centre de Recherches du Service de Santé des Armées et Commissariat à l'Énergie atomique, Institut de Protection et de Sécurité nucléaire, Département de Protection, B.P. n° 6, 92260 Fontenay-aux-Roses.

les heures qui suivent l'accident de contamination, c'est-à-dire tant que la concentration du radionucléide dans le plasma demeure importante, l'efficacité du sel calcique (DTPA-Ca) est très supérieure à celle du composé zincique (DTPA-Zn) [1, 2]. L'unanimité est faite pour administrer la forme calcique en traitement d'urgence. Mais, après le traitement d'urgence, faut-il continuer à utiliser le DTPA-Ca dans le traitement de consolidation ou traitement secondaire des contaminés? La toxicité chimique du DTPA-Ca ne risque-t-elle pas d'être plus importante que le risque radioactif que l'on veut éliminer? Cette question est fréquemment posée par les médecins préoccupés par les problèmes de contamination interne.

Le DTPA-Ca capture l'ion Zn^{++} nécessaire au fonctionnement des ADN-polymérase [3-5]. Son emploi *prolongé* peut inhiber la synthèse des acides nucléiques des pools cellulaires à renouvellement rapide (cellules hématopoïétiques, intestinales ...) et entraîner les conséquences suivantes : 1° hypoplasie sanguine et troubles intestinaux; 2° aggravation de l'atteinte hématologique quand une irradiation sévère a été associée à la contamination. Il est donc logique de penser que la forme zincique du DTPA, en évitant de déprimer le stock physiologique des ions Zn^{++} , permettrait d'éviter des inconvénients. L'expérimentation confirme-t-elle cette hypothèse?

POINT ACTUEL

Expérimentalement, l'administration du DTPA-Ca a très fortes doses produit des lésions au niveau rénal, au sein de la muqueuse intestinale, dans le foie et dans le système hématopoïétique [6]. Cette forme de DTPA aurait aussi des effets embryotoxiques [7]. Aucun de ces effets n'a été observé avec de fortes doses de DTPA-Zn.

Bien que les effets toxiques du DTPA-Ca ne soient constatés que pour des doses allant de dix à plusieurs centaines de fois la dose thérapeutique (0,025 mmole/kg), le remplacement de la forme calcique par la forme zincique a été plusieurs fois proposé dans le cas de traitement prolongé.

F. PLANAS-BOHNE (1976) [6] a consacré une large étude à la toxicité de ces deux formes de DTPA chez le rat avec des doses de 0,100 mmole/kg administrées par voie intrapéritonéale deux fois par semaine pendant 44 semaines, durée supérieure aux schémas thérapeutiques usuels. Avec ces doses suprathérapeutiques, aucune lésion ne fut constatée ni avec la forme calcique, ni avec la forme zincique sur aucun des organes considérés histologiquement ou biochimiquement (intestin, foie, rate, rein, organes hématopoïétiques, cinétique de croissance). Cependant, dans la même étude, l'auteur démontre l'importance du fractionnement et de la voie d'administration sur la toxicité. Alors qu'une injection quotidienne unique est atoxique, le fractionnement de cette même dose et *a fortiori* son administration en perfusion continue accroissent considérablement la toxicité. Dans ces conditions d'imprégnation quasi chronique, la forme calcique est plus toxique que la forme zincique. Ainsi, en perfusion, une dose cumulée de 0,5 mmole/kg en 5 jours

correspond à 50 p. cent de létalité avec le DTPA-Ca alors que pour DTPA-Zn, une dose cumulée de 45 mmole/kg administrée en 9 jours, soit 90 fois plus, est bien tolérée. Les lésions constatées, rénales et intestinales, sont de type hémorragique, et ne s'expliquent ni par une chute des plaquettes, ni par un trouble de coagulation. L'auteur suggère une lésion des capillaires.

Il semble donc qu'il n'y ait indication formelle de la forme zincique que dans les cas d'administration de quantités importantes de DTPA en perfusion continue ou en injections quotidiennes fractionnées, ce qui ne correspond pas aux doctrines thérapeutiques actuellement préconisées.

Pour compléter ces données, nous nous sommes placés dans le cas *accidentel* d'une irradiation associée à une contamination.

Il y a risque d'aplasie hématologique du seul fait de l'irradiation; quel risque supplémentaire fait courir l'emploi répété du DTPA-Ca en gênant la régénération cellulaire?

PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Trois lots de 20 rats mâles, Sprague-Dawley, de 250 g environ sont irradiés à 5 Gy ($0,55 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$), dose absorbée suffisante pour provoquer une atteinte hématopoïétique importante. Le schéma thérapeutique de décontamination est l'indication d'administration de chélateurs pendant 17 jours consécutifs. Quotidiennement, les animaux reçoivent :

- Lot A : 25 $\mu\text{mole/rat}$ soit 12,9 mg, soit 0,100 mmole/kg de DTPA-Ca (Heyl) en 1 ml de sérum physiologique;
- Lot B : 25 $\mu\text{mole/rat}$ soit 13 mg, soit 0,100 mmole/kg de DTPA-Zn (Heyl) en 1 ml de sérum physiologique;
- Lot C : ClNa 9⁰/₀₀, 1 ml.

Pour accroître l'effet toxique, les injections sont effectuées par voie sous-cutanée et les doses administrées sont 4 à 5 fois supérieures aux doses thérapeutiques usuelles. Les prélèvements sanguins sont effectués deux fois par semaine par scarification de veines latéro-caudales et les numérations-formules sont lues classiquement sur étalements et cellules de Malassez. L'éventuel effet toxique, inhibiteur de la multiplication des cellules est jugé sur le temps de normalisation de la formule numération sanguine, initialement déprimée par l'irradiation.

RÉSULTATS

1. CONSÉQUENCES HÉMATOLOGIQUES DE L'IRRADIATION À 5 Gy

Le tableau I représente le nombre par millimètre cube de globules blancs totaux, de polynucléaires et de lymphocytes obtenus avant l'irradiation et 3 jours après, dans le lot témoin (irradié pur, non traité par DTPA).

La chute des deux lignées de globules blancs, sous l'influence de l'irradiation, est rapide et assez homogène. Les lymphocytes diminuent en moyenne de $16\,000 \pm 1\,300$ à 890 ± 160 et les polynucléaires de $2\,500 \pm 300$ à $1\,500 \pm 470$. L'atteinte hématologique est donc importante et suffisante pour mettre en évidence la toxicité surajoutée du DTPA qui devrait soit aggraver la lésion, soit en gêner la restauration.

2. COMPARAISON DE LA TOXICITÉ DES DEUX FORMES DE DTPA

2.1. Pendant la phase d'établissement de l'hypoplasie hématologique

La lecture des figures 2 et 3 permet de comparer les valeurs au 3^e jour des polynucléaires et des lymphocytes chez les irradiés traités au DTPA-Ca (A), chez les irradiés traités au DTPA-Zn (B) et chez les irradiés non traités (C). On note une légère différence pour les polynucléaires dont la valeur moyenne est plus élevée chez les témoins que chez les animaux traités. Il peut s'agir d'une déplétion moins importante ou d'une vitesse de chute plus lente. Mais les deux lots traités DTPA-Ca ou DTPA-Zn se comportent identiquement.

L'analyse statistique confirme ces données lues sur courbe. Le test non paramétrique de Kruskal-Wallis utilisé, car les histogrammes de distribution dans chaque lot n'obéissent pas toujours à une loi gaussienne, montrent que les lots ne sont pas significativement différents sauf en ce qui concerne les polynucléaires (risque supérieur à 6 p. cent).

2.2. Pendant la phase de restauration

Les cinétiques de restauration des 3 lots sont représentées séparément pour les leucocytes totaux (fig. 1), les lymphocytes (fig. 2) et les polynucléaires

FIG. 1. — Comparaison de l'évolution des globules blancs totaux en nombre par millimètre cube, après irradiation seule (C) — — — ou associée à un traitement quotidien de DTPA-Ca (A) — — — ou DTPA-Zn (B) --- pendant 17 jours. Les barres d'erreur représentent l'intervalle de confiance à 95 p. cent. La chute initiale (0-3 j) est la conséquence de l'irradiation à 5 Gy. Les restaurations suivies jusqu'au 27^e jour sont identiques sur les trois lots.

(fig. 3). Dans tous les cas, les évolutions des 3 lots sont superposables et l'exploitation statistique confirme que le traitement prolongé au DTPA, qu'il soit calcique ou zincique, n'a entraîné aucun retard de régénération cellulaire dans les lignées blanches étudiées.

FIG. 2. — Comparaison de l'évolution des polynucléaires en nombre par millimètre cube, après irradiation seule (C) — — ou associée à un traitement quotidien de DTPA-Ca (A) — — — ou DTPA-Zn (B) · · · pendant 17 j. Les barres d'erreur représentent l'intervalle de confiance à 95 p. cent. La chute initiale due à l'irradiation n'est probablement pas terminée au 3^e jour; elle est suivie d'un pic hyperréactionnel au 10^e jour et d'un retour aux valeurs physiologiques à partir du 14^e jour. Les restaurations sont identiques sur les trois lots. A — — — B — · · · C — — —.

DISCUSSION

Nos résultats montrent qu'après irradiation à dose importante mais inférieure à la dose létale 50 p. cent (DL 50), et si l'emploi du DTPA est indiqué du fait d'une contamination interne, on peut utiliser indifféremment la forme calcique ou zincique sans craindre un surcroît de toxicité dû au DTPA-Ca. Ces données vont dans le même sens que celles de PLANAS-BOHNE [6] qui prouvent l'absence de toxicité du DTPA-Ca, à condition, cependant, que l'administration ne soit pas continue au sein de la journée.

FIG. 3. — Comparaison des évolutions des lymphocytes en nombre par millimètre cube, après irradiation seule (C) — — ou associée à un traitement quotidien de DTPA-Ca (A) — — — ou de DTPA-Zn (B) --- pendant 17 j. Les barres d'erreur représentent l'intervalle de confiance à 95 p. cent. Après irradiation la chute est précoce et importante comme il est habituel avec les lymphocytes (0 à 3 j). Les cinétiques de restauration des trois lots, suivies jusqu'au 17^e jour, sont identiques.

Par contre, ces résultats s'opposent à ceux d'un précédent travail [8] dans lequel nous avons montré une tendance aggravante due à l'emploi du DTPA-Ca après irradiation. Les létalités étaient de 13 p. cent chez les témoins irradiés purs, 12 p. cent chez les irradiés traités au DTPA-Zn et de 20 p. cent chez les irradiés traités au DTPA-Ca. Cette influence du DTPA-Ca, même peu significative, mérite attention mais en notant que l'irradiation se situait à un niveau létal (7,1 Gy).

CONCLUSION

Il ressort de ces données expérimentales et bibliographiques qu'en cas de contamination interne justifiant l'utilisation de chélateurs :

- l'emploi du DTPA-Ca est formellement indiqué en traitement d'urgence;

- l'emploi du DTPA-Ca reste indiqué en traitement prolongé si l'on suit les schémas thérapeutiques classiques d'injections quotidiennes ou pluri-hebdomadaires par voie intraveineuse;

- l'emploi du DTPA-Zn peut être indifféremment préconisé à la place du DTPA-Ca en traitement secondaire; son indication ne se pose formellement que

dans les conditions exceptionnelles où l'on désire maintenir en continu de grandes quantités de chélateur dans le plasma.

En cas d'irradiation associée à la contamination, le DTPA-Ca peut être utilisé en traitement prolongé sans risque d'entraver la régénération des cellules hématopoïétiques. Un doute subsiste dans les cas d'irradiations à très fortes doses (domaine léthal) où, par prudence, le DTPA-Zn devrait être préféré.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] SEIDEL A. Removal of ^{252}Cf and ^{241}Am from the rat by means of Ca-DTPA and Zn-DTPA. In: *Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides*, Vienne, A.I.E.A., 1976, 323-339.
- [2] VOLF V. Plutonium decorporation in rats. In: *Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides*, Vienne, A.I.E.A., 1976, 307-322.
- [3] CHESTERS J. R. The role of zinc ions in the transformation of lymphocytes by phytohaemagglutinin. *Biochem. J.*, 1972, **130**, 133-139.
- [4] GABARD B. The influence of DTPA on the synthesis of DNA, RNA and proteins in the regenerating rat liver. *Biochem. Pharmacol.*, 1974, **23**, 901-909.
- [5] EBEL H. Metabolism and toxicity of chelating agents. *Strahlentherapie*, 1975, **149**, 450-456.
- [6] PLANAS-BOHNE F., LOHBREIER J. Toxicological studies on DTPA. In: *Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides*, Vienne, A.I.E.A., 1976, 505-515.
- [7] BOMER H. Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. *Strahlentherapie*, 1971, **142**, 349-352.
- [8] DUCOUSSO R., LERESTE C., PASQUIER C. Contre-indication du DTPA-Ca chez l'irradié contaminé. In: *Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides*, Vienne, A.I.E.A., 1976, 531-536.