

# Intoxication au gadolinium par administration de produit de contraste - expérience clinique

Thomas B. Fischer, Thomas Carmine

Ces derniers temps, les risques des agents de contraste contenant du gadolinium, tels que ceux utilisés des milliers de fois en imagerie par résonance magnétique, sont devenus le centre d'intérêt public et médical. Les patients se plaignent régulièrement de symptômes à haute valeur pathologique, apparus pour la première fois et de manière plus importante après l'application de gadolinium. Ceux-ci doivent être évalués comme un empoisonnement et nécessitent par conséquent un traitement. Il est important de déterminer d'abord l'étendue de l'empoisonnement, puis de concevoir des schémas thérapeutiques efficaces. Pour ce faire, les anciennes croyances doivent être remises en question et de nouvelles idées développées sur une base scientifique. L'Association médicale pour la toxicologie clinique des métaux (KMT) s'est fixé cette tâche élevée,

Mots clés : gadolinium, agent de contraste, effets secondaires, thérapie, zinc-DTPA, Ca-EDTA / DMPS  
 gadolinium, agent de contraste, effets secondaires, thérapie, zinc DTPA, Ca-EDTA / DMPS

Dans des cas individuels spécifiques, la procédure de test pour le diagnostic des métaux spécifiée par KMT, le test d'excrétion provoquée par un chélate (CEMET), est utilisée en premier (voir également société de médecine environnementale 4/18). L'utilisation de deux chélateurs avec différents spectres de liaison aux métaux permet l'analyse d'une large gamme de métaux différents.

Après évaluation des résultats des tests individuels et prise en compte des aspects cliniques, l'utilisation ultérieure de chélateurs liant les métaux pour éliminer les éléments toxiques tels que le gadolinium est déterminée pour chaque patient. Le résultat de rejet obtenu est vérifié à intervalles réguliers au moyen d'autres CEMET.

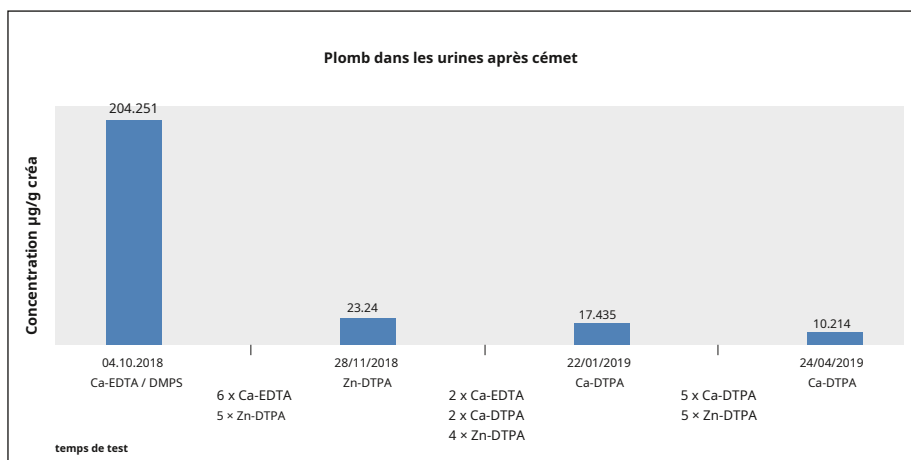


Diagramme 1

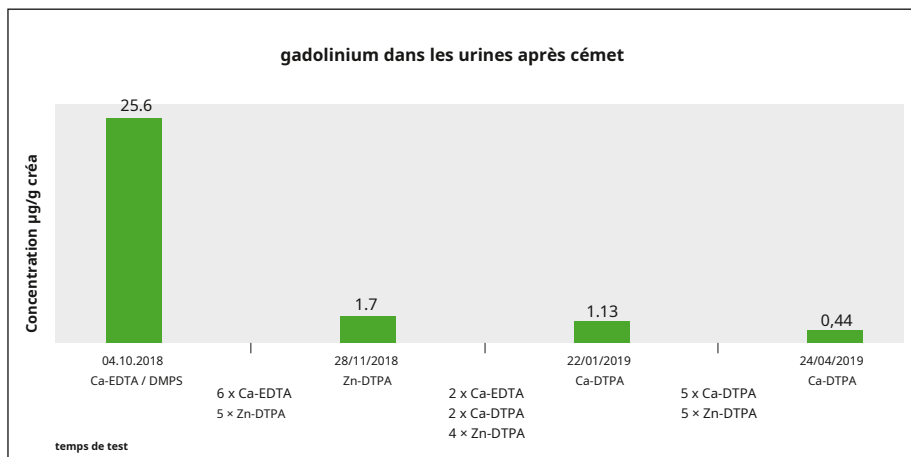


Diagramme 2

### étude de cas:

Monsieur IB, 38 ans, se présente deux semaines après une IRM avec administration de produit de contraste (Dotarem) au cabinet spécialisé en toxicologie des métaux et se plaint d'humeur dépressive, de douleurs musculaires, articulaires et nerveuses générales, de crises d'agitation intérieure avec crises de panique, de la vue et la perte d'appétit. L'IRM a été réalisée pour clarifier une structure osseuse indolore à l'arrière de la tête, qui s'est finalement avérée banale ostéophyte. Avant l'administration de l'agent de contraste, le patient était totalement asymptomatique, en bonne santé, résilient et athlétique. Les premiers symptômes sont apparus 5 jours après l'IRM et ont commencé avec des difficultés à s'endormir. Il aurait également des augmentations de type épileptique de la fréquence cardiaque au repos pouvant atteindre 120/min avec une nervosité sévère au repos et des tensions artérielles pouvant atteindre 170/110 mmHg. Un examen approfondi du corps entier comprenant des échographies et des examens de laboratoire à la clinique universitaire de Düsseldorf n'a fourni aucune explication à ses plaintes. Interrogé par le patient, il a été informé que ses symptômes n'étaient pas causés par l'agent de contraste, puisque le gadolinium avait déjà épuisé l'organisme après 24 mois

Heures complètement à gauche. Le patient n'a pas voulu accepter l'examen complémentaire recommandé dans le service de psychiatrie.

La semaine suivante, les symptômes ont augmenté, avec une instabilité psychologique prononcée, des maux de tête massifs, des éclairs dans les yeux, des acouphènes, une perte de contrôle de la jambe droite et la sensation d'être étrange dans son propre corps. À cause des crises de panique notamment, il a accepté que le médecin de famille prenne un antidépresseur. Jusqu'à présent, cependant, cela n'a pas eu l'effet apaisant souhaité.

Pour évaluer l'exposition au gadolinium et aux autres métaux, un test d'excrétion induite par un chélate (CEMET) avec Ca-EDTA et DMPS selon le protocole KMT a été réalisé chez le patient 3 jours après la présentation initiale. Le patient a décrit le reste de la journée comme "comment libéré" et son appétit était également revenu. En conséquence, des décharges métalliques étaient initialement prescrites deux fois par semaine en raison d'une réaction temporaire au DMPS avec du zinc-DTPA et du Ca-EDTA survenue pendant le CEMET. En raison de plus grandes améliorations subjectives le jour de la perfusion, le Ca-EDTA a ensuite été remplacé par le Ca-DTPA.

Initialement, le patient n'a eu qu'un soulagement clair et temporaire des symptômes les jours de perfusion. Après un total de 10 rejets de métaux, les premiers effets durables se sont installés. Les capacités cognitives s'étaient nettement améliorées, les crises de panique et la dépression avaient complètement disparu, c'est pourquoi le patient avait déjà arrêté de prendre lui-même l'antidépresseur. Cependant, sa résilience physique était initialement limitée.

Après 22 autres décharges métalliques, le patient a pu à nouveau faire de l'exercice, toutes les douleurs ont été considérablement réduites et il n'avait plus aucune douleur dans la moitié droite du corps. Une certaine agitation et difficulté à s'endormir étaient au premier plan.

Si les symptômes sont actuellement clairs et persistants, mais qu'il reste des symptômes résiduels et que dans le dernier CEMET il y avait encore des quantités considérables de gadolinium dans l'urine de test, il a été convenu que les décharges métalliques se poursuivraient une fois par semaine pendant 8 semaines.

### **Discussion des résultats des tests :**

Lors du premier test (CEMET) avec Ca-EDTA/DMPS le 4 octobre 2018, le plomb avec 204,25 µg/g de créatinine (schéma 1) et le gadolinium avec 25,6 µg/g de créatinine (schéma 2) étaient forts dans l'urine testée, le mercure avec 19,1 µg/g de créatinine modérément augmentée. La cause la plus probable des découvertes résiduelles massives était des tasses à thé de Chine peintes à l'intérieur, que le patient utilisait tous les jours depuis des années.

En raison de l'intolérance au DMPS dans le premier test, les autres CEMET ont été réalisés exclusivement avec du DTPA, de sorte que les résultats du CEMET 2-4 concernant l'évolution de la détoxification des métaux sont en eux-mêmes, mais pas directement comparables au CEMET 1. S'exprime dans les énormes gradients de concentration entre CEMET 1 et 2 (Schémas 1 et 2) pour le plomb et le gadolinium, qui indiquent clairement que la liaison et l'élimination du gadolinium et du plomb avec l'association EDTA et DMPS sont beaucoup plus fortes qu'avec le DTPA seul.

A première vue, on constate qu'avec chaque CEMET dans l'urine test, on retrouve des valeurs de gadolinium significativement plus élevées que dans l'urine primaire (Schéma 3). Cette différence prouve qu'avec le CEMET une excrétion quantitativement vérifiable de gadolinium a eu lieu. Même après que les valeurs de gadolinium dans l'urine primaire sont tombées en dessous de la valeur limite de 0,2 µg / g de créatinine fixée par l'Agence fédérale de l'environnement (UBA), des concentrations de gadolinium significativement plus élevées sont toujours mesurées dans l'urine du patient selon le CEMET.

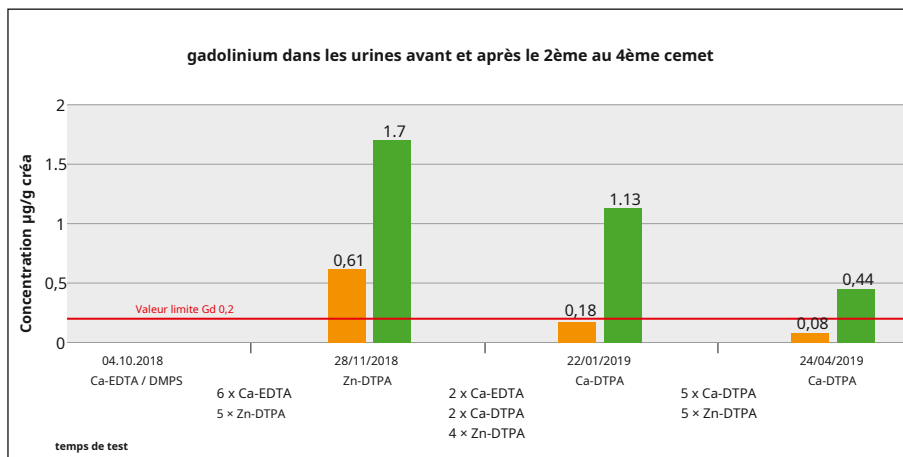


Diagramme 3 : Les valeurs du premier CEMET ont été ignorés ici afin de faire les différences d'urine concentrations avant et après CEMET plus claires.

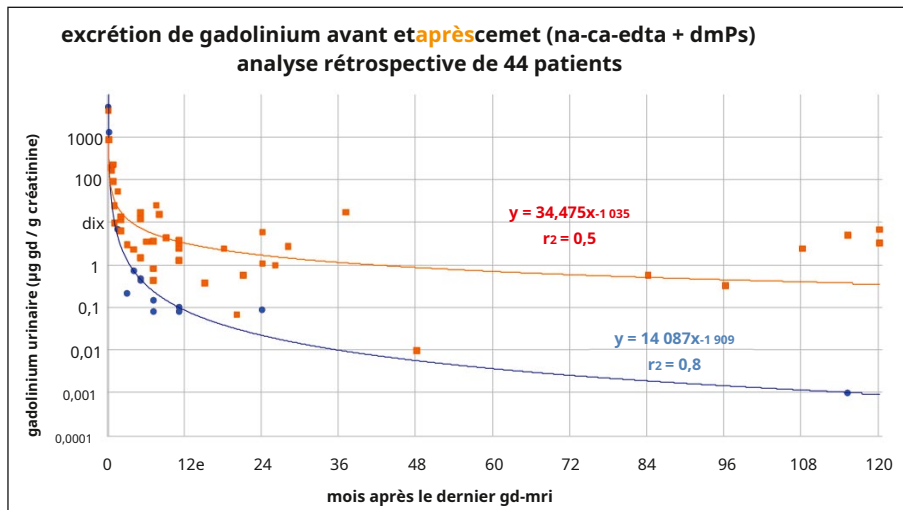


Schéma 4 : Évolution de la concentration de gadolinium dans les urines jusqu'à 10 ans après administration intraveineuse de produit de contraste Gd dans les urines spontanées (bleu) et après CEMET avec Na-Ca-EDTA et DMPS (orange). Résumé de n = 14 urines spontanées et n = 44 urines CEMET. La baisse peut également être décrite ici - comme sur la période d'observation de 2 ans - avec une fonction de régression polynomiale, la baisse des urines spontanées se produisant beaucoup plus rapidement que selon le CEMET. Par rapport à l'urine spontanée, des valeurs de Gd significativement augmentées sont encore trouvées 10 ans après l'administration de produit de contraste. Les taux de Gd dans les urines CEMET entre 8 et 120 mois ne diffèrent pas significativement. Cela parle pour

**conclusions et questions :**

Le gadolinium peut très bien être expulsé avec des chélateurs appropriés. Avec la combinaison EDTA / DMPS, des niveaux de décharge nettement plus élevés sont atteints qu'avec le DTPA seul. La déviation forcée s'accompagne d'améliorations parallèles des symptômes.

Il a été prouvé ici que le gadolinium ne quittait en aucun cas le corps humain 24 heures après l'application.

Les études actuelles du KMT (schéma 4) montrent que le gadolinium a aussi une "courbe de décroissance", c'est-à-dire une excrétion spontanée qui diminue depuis au moins des mois mais qui est toujours présente. On pourrait donc discuter du fait que même sans intervention supplémentaire, des améliorations des symptômes seraient déjà enregistrées grâce à l'excrétion spontanée à long terme de gadolinium. Tout-

Dans le cas présent, cependant, les taux de gadolinium dans les urines spontanées avant le 3ème CEMET, et encore plus clairement dans les urines spontanées avant le 4ème CEMET, étaient en dessous de la valeur limite émise par l'Agence Fédérale de l'Environnement (UBA). Cependant, des améliorations durables des symptômes n'ont été obtenues qu'après le 3e CEMET, et des améliorations radicales des symptômes n'ont été obtenues qu'après le 4e CEMET.

Cela signifie que l'excrétion spontanée de gadolinium a été longue puisqu'il n'y a pas eu d'amélioration durable des symptômes. Seule la poursuite de la décharge de gadolinium a conduit à un succès clinique durable.

Même les rejets après élimination spontanée qui ne sont plus significatifs (inférieurs à la valeur limite UBA) conduisent toujours à de multiples augmentations des concentrations d'excrétion. Dans un sens inverse plausible, cela signifie que le gadolinium est déposé par voie intracorporelle pendant une plus longue période de temps.

Les résultats du BMT concernant la dégradation du gadolinium dans l'urine selon le CEMET indiquent également qu'un non une partie négligeable du gadolinium n'est pas excrétée spontanément même après 10 ans (schéma 4). Il reste stocké dans les tissus, où il ne peut probablement être mobilisé qu'à l'aide de chélateurs et excrété dans l'urine.

En plus des résultats clairs, l'histoire de cas décrite soulève un certain nombre de questions :

1. Sur quelle source précise et sur quelles études cliniques se fonde la conviction, maintes fois avancée avec beaucoup de verve, que le complexe gadolinium-DTPA appliqué est a) inoffensif car très stable, et b) est de toute façon complètement éliminé au bout de 24 heures ?

Tout d'abord, d'un point de vue chimique et scientifique, il n'y a pas de complexe chélaté avec une constante de stabilité infinie, c'est-à-dire qu'un détachement du métal du chélateur, aussi et surtout sous les multiples facteurs d'influence *in vivo*, est toujours à prévoir. Le fait que le complexe chélaté de gadolinium ou même le gadolinium libre puisse encore être détecté dans l'urine spontanée des mois après l'application est démontré à la fois par les faits de la présente affaire et par les investigations ultérieures du BMT (schéma 4).

2. Pourquoi tous les patients ne présentent-ils pas des symptômes d'intoxication après l'application de gadolinium ? Exposition parallèle à d'autres éléments potentiellement toxiques, d'autres toxiques

Les substances (par exemple du tabagisme) et les polymorphismes génétiques dans le système de désintoxication pourraient être des causes possibles.

3. L'association EDTA/DMPS excrète-t-elle régulièrement plus de gadolinium que le DTPA ou d'autres chélateurs ou combinaisons de chélateurs ? Et ces meilleurs détournements vont-ils de pair avec un succès clinique plus rapide ?

Ces questions, bien sûr en particulier les questions sous 3, sont ce que nous poserons à KMT et après une évaluation finale de données déjà nombreuses, nous lancerons une étude dont l'évaluation promet encore plus de sécurité dans le traitement de l'intoxication au gadolinium.

**auteurs:**

Dr méd. Thomas B. Fischer, 1er président KMT Dr.  
med. Thomas Carmine, 2e président KMT Courriel :  
info@metallausleitung.de

Littérature de l'auteur