

L'utilisation de Ca-/Zn-DtPa pour la chélation du gadolinium dans la « maladie des dépôts de gadolinium »

Par le Dr RC Semelka et le Dr M Ramalho

La maladie des dépôts de gadolinium (GDD) a été proposée comme nom d'une condition nouvellement décrite, pas encore largement acceptée, de la toxicité du gadolinium (Gd). Dans cette revue, nous résumons les résultats de notre enquête récemment publiée sur l'utilisation de la chélation du Ca-/Zn-DTPA chez 25 patients présumés atteints de la maladie des dépôts de gadolinium (GDD) [1]. Nous élargissons également notre discussion pour inclure les forces et les faiblesses de notre article, notre réflexion actuelle sur la maladie et des traitements futurs possibles plus complets pour le RG.

CARACTÉRISTIQUES GDD

Les symptômes classiques de l'état nouvellement postulé mais non encore confirmé de la maladie des dépôts de gadolinium (GDD) ont été décrits comme comprenant : le brouillard cérébral ; Mal de tête; vision floue et yeux secs; douleur brûlante de la peau et du substrat cutané; douleurs osseuses et/ou articulaires forantes; douleur d'épingles et d'aiguilles pointues (névralgie); et changements de gants et de chaussettes de décoloration de la peau, peau pâteuse ou épaissie et douleur [2-5]. Les symptômes typiques que les patients ressentent incluent ceux également décrits dans la fibrose systémique néphrogénique (NSF) mais sont moins sévères, en particulier en ce qui concerne les modifications des bras/mains distaux et des jambes/pieds distaux.

les auteurs

Dr richard c. Semelka¹ & Dr Miguel ramalho²

1. richard Semelka consulting, PLLC,
3901 Jones Ferry Road, Chapel Hill, NC 27516, États-Unis
Courriel : richardsemelka@gmail.com

2. Département de radiologie.
hôpital García de Orta, EPE. Almada, Portugal.
email: miguel-ramalho@netcabo.pt

Pour être classés comme souffrant de RDG, les patients doivent répondre à plusieurs critères :

- 1) Les patients doivent avoir subi une étude d'imagerie utiliser un agent de contraste à base de Gd (GBCA) dans le mois suivant l'apparition des symptômes ;
- 2) Les symptômes doivent être nouveaux pour le patient, c'est-à-dire reflétant toute maladie préexistante ou tout symptôme observé avant l'administration de GBCA ;
- 3) Il devrait y avoir des preuves que D.ieu reste dans leur système au-delà de 30 jours après administration de gadolinium ;
- 4) Les patients doivent avoir un état normal ou quasi normal fonction rénale au moment de l'administration de GBCA [2-5].

Comme pour la fibrose systémique néphrogénique (FNS), il est probable que la durée de la maladie soit supérieure à un mois après l'administration d'ACBG, mais dans la période actuelle et précoce de définition et d'établissement de la maladie, il est prudent que le calendrier être limité de façon conservatrice. Contrairement à la NSF, les symptômes du RDG surviennent le plus souvent dans la journée et assez souvent immédiatement après l'injection.

LA MALADIE DES DÉPÔTS DE GADOLINIUM (GDD) : QU'Y A-T-IL DANS UN NOM ?

Nous croyons que l'un des avantages d'utiliser un nom qui commence par Gadolinium pour décrire la condition est qu'il n'y a aucun doute sur ce à quoi la condition fait référence. En revanche, par exemple, la fibrose systémique néphrogénique (NSF) ne donne pas vraiment une idée de ce qu'est la maladie. Selon le dictionnaire médical de Dorland, une maladie est définie comme : "... un processus morbide défini qui a une suite caractéristique de symptômes..." », qui s'applique à GDD. Il semble que la présence persistante de Gd pourrait être responsable de la longue durée et du caractère prolongé de la maladie. Le terme « dépôt » suggère un processus plus intégré que « rétention » par exemple ; D.ieu est ancré dans la peau et les os. Certains observateurs ont suggéré le terme « associé », mais nous estimons que « associé » ne communique pas de manière appropriée le sens de D.ieu restant dans le corps. Ainsi, le terme « associé au Gd » peut être plus applicable aux symptômes transitoires, comme décrit par le groupe de Carlo Quattrocchi [6]. Un autre terme alternatif qui pourrait être considéré pour inclusion dans une description de la condition est le mot « exposition ». Cependant, cela peut mieux décrire une réaction d'hypersensibilité aiguë, qui donne un aspect transitoire et non le concept de D.ieu restant dans le corps.

Certains patients ont en fait voulu appeler la condition "empoisonnement". Cependant, cela implique généralement que tous ceux qui reçoivent une quantité similaire d'une substance causale devraient tomber malades de la même manière, ce qui n'est pas le cas dans le GDD.

Épidémiologie

De nombreuses personnes atteintes de GDD sont

je) les femmes,

ii) les individus du centre au nord

Ascendance européenne et

iii) souffrez d'une maladie auto-immune maladie.

MÉCANISME HYPOTHÉTIQUE DES MALADIES

L'hypothèse originale derrière notre étude de l'effet de l'utilisation d'un agent chélateur pour éliminer Gd chez les personnes souffrant de RDG était que cela suffirait à lui seul à guérir les patients de leurs symptômes. Les agents chélateurs que nous avons utilisés étaient les sels de calcium et de zinc de l'acide diéthylène triamine penta-acétique (DTPA) qui est approuvé par la FDA pour l'administration intraveineuse dans le traitement des patients contaminés par les métaux lourds de la famille des actinides. Le gadolinium est un élément de la série des lanthanides, qui a des rayons ioniques similaires et partage un certain nombre de caractéristiques chimiques avec les actinides

Nos résultats publiés [1], notre expérience clinique continue et nos observations mondiales suggèrent cependant que la chélation seule pourrait ne pas être suffisante pour guérir de nombreux patients.

Cela nous a conduit à théoriser que la maladie a deux composantes : 1) la présence de Gd dans le corps, et 2) la réponse de l'hôte à cette présence.

Le DTPA intraveineux est peut-être actuellement le meilleur chélateur disponible ; cependant, si la réponse de l'hôte n'est pas prise en compte, de nombreux patients ne se remettront pas de la maladie.

La réponse de l'hôte

Notre pensée actuelle est que le GDD implique de nombreux éléments du système immunitaire système, y compris humoral aigu pour lequel la réponse (granulocytes, mastocytes, B cellules), réponse subaiguë (macrophages, lymphocytes T) et réponse chronique (fibrocytes circulants). Par conséquent, il est similaire à une combinaison d'hypersensibilité aiguë

Gd Chelate	Structure Type	Thermodynamic Stability		Kinetic Stability T _{1/2} at pH 1.0 at 25° C
		Log K _{therm}	Log K _{cond} (at pH 7.4)	
Dotarem® (gadoterate meglumine)	Macrocylic ionic	25.6	19.3	338 hr
Gadavist® (gadobutrol)	Macrocylic non-ionic	21.8	14.7	43 hr
ProHance® (gadoteridol)	Macrocylic non-ionic	23.8	17.1	3.9 hr
MultiHance® (gadobenate dimeglumine)	Linear ionic	22.6	18.4	< 5 s
Magnevist® (gadopentetate dimeglumine)	Linear ionic	22.1	17.7	< 5 s
Omniscan™ (gadodiamide)	Linear non-ionic	16.9	14.9	< 5 s
OptiMARK™ (gadoversetamide)	Linear non-ionic	16.6	15.0	< 5 s

Tableau 1 Constantes de stabilité et caractéristiques structurales des principaux agents de contraste à base de Gadolinium (GBCAS). Actuellement en Europe, les GBCA linéaires (hormis quelques indications particulières) ont été retirés du marché.

réactions et NSF. La similitude avec la réaction d'hypersensibilité aiguë pourrait expliquer pourquoi tous les GBCA, quelle que soit leur structure, peuvent provoquer un RDG, alors que la NSF est principalement associée à des agents linéaires moins stables. La gestion de la réponse de l'hôte fait partie de nos efforts continus, non rapportés dans l'article sur la chélation [1].

CytoKines

Notre analyse initiale de la variabilité de la réponse des patients à l'injection de GBCA, qui va de l'absence de réponse (que nous appelons condition de stockage de Gadolinium, et couvre la grande majorité des sujets ayant reçu du GBCA), aux patients souffrant de GDD, a été stimulé par un article publié sur une réponse tout aussi variable élaborée par *ex vivo* cellules monocytes du sang périphérique (PBMC) de différents individus à la présence de *Candida albicans*. La réaction variait également de l'absence de réponse à une réponse massive, comme le montre la libération de cytokines [7]. Cela a également été soutenu par des études réalisées par l'équipe de recherche de Wermuth et Jimenez [8] qui ont montré une élévation spectaculaire de diverses cytokines profibrotiques à la présence de tous les GBCA, avec des différences observées entre les agents. Sur la base de tout cela, notre opinion actuelle est

libération de cytokines peut être centrale, ont été établis pour les GBCA au niveau de leur création initiale. Ainsi, il semble évident et pertinent d'utiliser ces mêmes données pour évaluer les agents rechélatants qui pourraient être utilisés pour capturer le Gd in vivo. Le tableau 1 montre les constantes de stabilité et

Notre raisonnement derrière le traitement thérapeutique des individus GDD repose sur le concept que Gd est le précipitant

cause, le dépôt de Gd reflétant une exposition continue continue de Gd, à partir de la libération lente et continue de Gd (à partir des réservoirs tissulaires) dans le système vasculaire. Ainsi, si D.ieu a été libéré des GBCA *in vivo* était le seul facteur causal, alors une simple chélation devrait suffire. Par conséquent, notre groupe a étudié l'utilisation hors AMM du Ca-/Zn-DTPA pour le traitement des patients symptomatiques avec un GDD présumé.

TRAITEMENT AVEC CA-/Zn-DtPA CHELATIF

Le meilleur agent actuellement approuvé pour une utilisation par les patients dans le monde est le Ca-/Zn-DTPA. Aux États-Unis, cet agent est approuvé par la FDA comme agent de « décorporation » (semblable à un chélateur) pour une variété d'actinides métalliques radioactifs, dont le plus connu est le plutonium. Divers chercheurs se sont penchés, quelque peu au hasard, sur un certain nombre de chélateurs, dont l'EDTA et la desferroxamine. Ce qui manque souvent dans ces études, c'est que le critère fondamental de la pertinence d'un agent chélateur, à savoir qu'il doit avoir une stabilité thermodynamique élevée (également appelée constante de stabilité) avec l'élément qu'elle est à chélater (Gd), ainsi que la stabilité cinétique. Détermination de la stabilité thermodynamique et cinétique

ont été établis pour les GBCA au niveau de leur création initiale. Ainsi, il semble évident et pertinent d'utiliser ces mêmes données pour évaluer les agents rechélatants qui pourraient être utilisés pour capturer le Gd in vivo. Le tableau 1 montre les constantes de stabilité et

caractéristiques structurelles des principaux agents de contraste à base de gadolinium (GBCA). Notez que le DTPA a une constante de stabilité plus élevée pour le Gd que les autres agents chélatants et aussi pour les autres métaux lourds. Par exemple, le DTPA lie Gd plusieurs magnitudes plus étroitement que l'EDTA (environ 288 000 affinité supérieure) [9,10].

Ces données ont été à l'origine de notre décision d'utiliser le Ca-/Zn-DTPA pour chélater le Gd chez les patients présentant un RG autoproclamé [1].

Le régime de base du protocole que nous avons utilisé était : Ca-DTPA jour 1, Zn-DTPA jour 2, de manière analogue aux protocoles utilisés pour la « décorporation » des métaux radioactifs. Le processus a été répété chaque semaine ou chaque mois, pour un total de trois moments de traitement par chélation. Les résultats de notre étude ont montré que le Ca-Zn-DTPA augmentait le taux urinaire de Gd, tel que mesuré dans des échantillons de 24 heures. Cette augmentation était sensiblement plus élevée pour les agents linéaires. De plus, l'augmentation était plus importante après Ca-DTPA au jour 1 qu'avec Zn-DTPA au jour 2. Une découverte intéressante était que même avec des agents macrocycliques, le taux urinaire de Gd était augmenté, mais de moins de la moitié de l'augmentation observée pour tous GBCA collectivement. Dans l'ensemble, il y avait une augmentation moyenne de Gd dans l'urine de 30 fois dans le régime mensuel et de 12 fois dans le régime hebdomadaire ($p < 0,001$) [1].

Suite à notre expérience de chélation intraveineuse du DTPA chez l'homme, Boyken *et coll.* [11] ont décrit la chélation du Ca-DTPA de Gd dans un modèle de rongeur avec trois infusions de Ca-DTPA ou de solution saline, une fois par semaine. Dans leur étude, ils ont observé que le DTPA induisait une multiplication par 10 du Gd excrété urinaire chez les rongeurs ayant reçu du GBCA linéaire (eg Gadopentetate ; Magnevist) mais pas après un agent macrocyclique (Gadobutrol ; Gadavist). Dans leur étude, ils ont distingué l'excrétion de Gd spontanée et induite par le Ca-DTPA, en soustrayant la quantité de Gd déterminée chez les animaux infusés de solution saline de celle chez les animaux infusés au Ca-DTPA et en définissant la quantité restante comme Gd mobilisé. Les différences entre cette étude et nos résultats [1] pourraient être attribuées à des différences dans le moment du dépôt de Gd, qui pourrait varier de plusieurs mois à plusieurs années après la dernière exposition au GBCA [1] et seulement sept semaines dans le modèle de rat [11]. Ainsi, la comparaison de l'excrétion spontanée avant et après le traitement peut montrer des résultats différents. De plus, il n'y avait pas de contrôle rigoureux des participants humains à l'étude, de sorte que la possibilité ne peut être exclue que les patients aient reçu des injections antérieures de GBCA linéaires non enregistrées. Néanmoins, nous pensons que le facteur clé peut refléter des caractéristiques propres aux patients GDD, telles que le clivage des liens entre les agents macrocycliques et Gd ; que le DTPA agit comme un agent de levier du chélate intact hors des tissus ; ou DTPA agissant comme une molécule porteuse du chélate intact, et bien sûr éventuellement une combinaison des trois effets. De plus, il n'y avait pas de contrôle rigoureux des participants humains à l'étude, de sorte que la possibilité ne peut être exclue que les patients aient reçu des injections antérieures de GBCA linéaires non enregistrées. Néanmoins, nous pensons que le facteur clé peut refléter des caractéristiques propres aux patients GDD, telles que le clivage des liens entre les agents macrocycliques et Gd ; que le DTPA agit comme un agent de levier du chélate intact hors des tissus ; ou DTPA agissant comme une molécule porteuse du chélate intact, et bien sûr éventuellement une combinaison des trois effets.

RÉPONSE CLINIQUE À LA CHÉLATION

Dans notre étude préliminaire, seule une amélioration légère à modérée des symptômes a été observée [1]. Notre observation était que trois séances de chélation pourraient ne pas être suffisantes, et notre expérience clinique actuelle et l'observation de rapports mondiaux semblent le confirmer. Dans l'ensemble, il y a eu une légère amélioration chez la plupart des patients, le symptôme le plus systématiquement amélioré étant le brouillard cérébral, qui est un symptôme également décrit comme une caractéristique importante de l'empoisonnement au plomb [12].

RÉSULTATS DE LABORATOIRE DE LA BIOCHIMIE DU SÉRUM

Trois séances de chélation espacées d'une semaine ou d'un mois, telles que réalisées dans notre étude, n'ont pas entraîné d'anomalies de la chimie sanguine, en particulier des taux sériques de cations et de métaux, dont le zinc, le magnésium et le potassium. Si les séances sont espacées beaucoup plus étroitement et à un nombre total plus élevé, il n'est pas déraisonnable d'anticiper que des perturbations des taux sanguins de cations ou de métaux peuvent se produire. Ainsi, une surveillance étroite de la chimie sérique est indiquée si une chélation plus agressive est effectuée.

RÉACTION DE FLARE

La réaction de poussée (ou poussée) est la réaction indésirable la plus courante au traitement par chélation. Dans notre étude, nous avons rapporté que cela s'est produit chez 44 % des patients [1]. Nous supposons que cela reflète une réponse immunitaire de l'hôte à la remobilisation de Gd dans le système vasculaire, probablement principalement par une réponse des cytokines. Ainsi, une re-chélation efficace chez un patient atteint d'un véritable GDD peut entraîner une poussée, et notre opinion est que le développement d'une poussée peut être la preuve clinique la plus spécifique de la présence d'un GDD. Flare, comme nous l'avons initialement décrit, est une intensification des symptômes déjà développés de GDD. Dans notre expérience clinique plus récente, nous avons observé le développement de nouveaux symptômes de RDG ou l'expansion de symptômes existants.

résumé

Nos résultats publiés utilisant le DTPA intraveineux pour éliminer le Gd des humains ont montré que l'approche augmente l'élimination du Gd du corps. Cependant, il semble que bien que les symptômes des patients s'améliorent, ils nécessitent probablement plus de séances que celles que nous avons effectuées. De plus, il semble que la gestion de la réponse de l'hôte pourrait être nécessaire afin d'obtenir une guérison optimale pour de nombreux patients.

Les références:

1. Semelka rc, ramalho M, Jay M, suçon I, suçon. Acide penta-acétique calcium-/zinc-diéthylène triamine intraveineux chez des patients atteints d'une maladie présumée par dépôt de gadolinium : rapport préliminaire sur 25 patients. *Investisiez radiol.* 2018 ; 53 : 373-.
2. Semelka rc, commandant cW, Jay M, et al. Toxicité présumée du gadolinium chez des sujets à fonction rénale normale : à propos de 4 cas. *Investisiez radiol.* 2016 ; 51 : 661.
3. Semelka rc, ramalho J, Vakharia A, et al. Maladie des dépôts de gadolinium : description initiale d'une maladie qui existe depuis un certain temps. *Imagerie par résonance magnétique.* 2016;34:1383.
4. Burke IM, ramalho M, Al ObaidyM, et al. Toxicité autodéclarée du gadolinium : une enquête auprès de patients présentant des symptômes chroniques. *Imagerie par résonance magnétique.* 2016;34:1078-1080.
5. ramalho M, ramalho J, Burke IM, et al. Rétention et toxicité du gadolinium - une mise à jour. *Maladie rénale chronique adv.* 2017;24:138-146.
6. Parillo M, Sapienza M, Arpaia F, Magnani F, Mallio cA, D'Alessio P, Quattrocchi cc. Une enquête structurée sur les événements indésirables survenant dans les 24 heures après une exposition intraveineuse au gadodiamide ou au gadotérate de méglumine : une étude comparative prospective contrôlée. *Investisiez radiol.* 30 octobre 2018. doi : 10.1097/rI.0000000000000528
7. li Y, Oosting M, Deelen P, et al. Variabilité interindividuelle et influences génétiques sur les réponses des cytokines aux bactéries et aux champignons. *méd.* 2016 août;22(8):952-60. 8. Wermuth PJ, Jiménez SA. Induction d'une signature d'interféron de type I dans des monocytes humains normaux par des agents de contraste à base de gadolinium : comparaison d'agents linéaires et macrocycliques. *clin Exp Immunol.* 2014 janvier;175(1):13-25.
9. Weinmann hj, Brasch rc, Press Wr, et al. caractéristiques du complexe gadolinium-DTPA : un potentiel agent de contraste RMN. *Ajr Am J roentgenol.* 1984;142:619-624.
10. ca-DTPA/Zn-DTPA injection de pentétate de calcium trisodique injection de pentétate de zinc trisodique. Disponible sur : http://www.akorn.com/documents/pentatate/product_info/ca_zn_dtpa_sell_sheet.pdf. Consulté le 20 septembre 2017.
11. Boyken J, Frenzel T1, Iohrke J1, Jost G1, Schütz G1, Pietsch h1. L'impact du traitement avec des agents chélateurs dépend de la stabilité des GBCA administrés : une étude comparative chez le rat. *Investisiez radiol.* 2019 février;54(2):76-82. 12. Mason lh, harpe JP, han DY. Neurotoxicité du Pb : effets neuropsychologiques de la toxicité du plomb. *Biomed res Int.* 2014;2014 :840547.