

Introduction aux fiches Piratox et Piratome

Les fiches Piratox et Piratome sont destinées aux professionnels de santé susceptibles d'intervenir lors d'un évènement nucléaire, radiologique et chimique. Elles ont été rédigées en vue d'orienter et de décrire les recommandations et les réponses thérapeutiques d'urgence à mettre en œuvre en cas d'attentats, d'actes de malveillance ou d'accidents industriels mettant en œuvre des matières nucléaires, radiologiques ou chimiques (de guerre ou industrielles). Elles s'adressent, en premier lieu aux services médicaux d'urgence et de réanimation (SMUR), aux services de santé et de secours médical (3SM) mais également aux professionnels de santé des services d'urgence, de réanimation et des centres antipoison. Elles considèrent aussi bien la période pré-identification (attitude probabiliste) que la période post-identification de l'agent ou des agents agressifs en cause. Les fiches peuvent en outre constituer une base technique pour la planification des contre-mesures médicales dans ce domaine. La menace ou le risque nucléaire, radiologique et chimique sont permanents et font l'objet d'une planification continue comme le montrent les récentes révisions des circulaires 700 et 800¹ du Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale (SGDSN). Ces circulaires spécifiques aux risques nucléaire, radiologique et chimique (NRC), précisent l'organisation des secours ainsi que les modalités de prise en charge des victimes sur le terrain.

Ces fiches ont été réalisées sous l'égide de l'Afssaps, l'agence française compétente en matière de produits de santé. Elles rendent compte des données réglementaires issues des autorisations de mise sur le marché (AMM) lorsqu'elles ont été octroyées ou de données issues d'utilisations thérapeutiques usuelles hors cadre réglementaire résultant d'un consensus au sein d'un groupe d'experts Ad Hoc de l'Afssaps réunissant des représentants ou des membres des SAMU, services d'incendie et de secours, service de santé des armées, institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), centres antipoison et services de réanimation médicale. Les connaissances dans les domaines NRC étant parcellaires et évolutives, de nombreuses questions restent sans réponse et font l'objet de nombreux travaux. Les fiches Piratome et Piratox ont, elles aussi, un caractère évolutif et les informations non disponibles à ce jour ou pour lesquelles des lacunes de connaissance subsistent sont également rapportées. Les fiches traitent prioritairement des antidotes couramment disponibles disposant d'une AMM ou d'une expérience clinique. Ce travail a aussi pris en compte les antidotes constitutifs des stocks stratégiques nationaux. Néanmoins, ces stocks étant évolutifs et la disponibilité des antidotes hors stocks nationaux pouvant être différente localement, il convient aux utilisateurs de vérifier leur disponibilité.

¹ Circulaire n° 700/SGDN/PSE/PPS du 7 novembre 2008, relative à la doctrine nationale d'emploi des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières chimiques et Circulaire n° 800/SGDN/PSE/PPS du 23 avril 2003, relative à la doctrine nationale d'emploi des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières radioactives.

Les fiches Piratox et Piratome ont pour vocation de compléter les travaux et expertises réalisés ou en cours sur la thématique NRC et les consignes des circulaires 700 et 800 du SGDSN où sont, notamment décrits dans le détail les procédés de décontamination dont un bref rappel est exposé ci-dessous.

Rappel sur les procédés de décontamination (cf. circulaire 700¹)

Outre l'extraction des victimes de la zone de danger, la décontamination fait partie intégrante de la prise en charge des victimes et la procédure de décontamination sera adaptée en fonction de l'état clinique de la personne : victime valide, victime invalide ou impliqué. Le pouvoir contaminant d'un agent résulte de sa persistance sous forme solide pulvérulent, liquide plus ou moins visqueux et les éléments avec lesquels il s'est trouvé en contact (objets, vêtements, peau, etc.) conduisant ainsi à son transfert vers des personnes ou des objets qui ne se trouvaient pas initialement dans la zone de dispersion. La décontamination d'urgence (telle que définie dans la circulaire 700) associée aux gestes secouristes et aux gestes médicaux de stabilisation (traitements symptomatiques, administration d'antidotes), est l'action prioritaire. En cas d'évènement nucléaire ou radiologique, l'urgence -médico-chirurgicale prime sur l'urgence radiologique. Dans ce cas, les victimes les plus graves (extrêmes urgences) seront dirigées vers un établissement de soins préparé à les accueillir.

La décontamination s'effectue par un déshabillage systématique puis une douche si nécessaire. On distingue d'une part,

- 1) la décontamination d'urgence, par adsorption (exemple : tamponnement par un gant poudreur contenant de la terre à foulon ou à défaut du papier adsorbant) au niveau du visage et des parties découvertes ou visuellement contaminées, par la pose d'un dispositif individuel de filtration d'air, par déshabillage de la couche de vêtement la plus extérieure, au minimum, ainsi que par retrait des chaussures avec stockage des effets personnels dans un sac étanche et d'autre part,
- 2) la décontamination approfondie (si nécessaire) incluant un déshabillage complet² et une douche. Dans un compromis entre efficacité attendue et débit de chaîne (nombre de victimes par heure), la durée de la douche est actuellement fixée à 3 minutes afin d'assurer une bonne décontamination. Les victimes sont ensuite séchées par tamponnement puis rhabillées avec des vêtements à usage unique.

² Exemple d'un lot pour le déshabillage et le rhabillage des victimes valides, symptomatiques ou non. Dans un sachet individuel : 1 fiche de procédure sous forme de dessins / 1 sac étanche de 100 litres / 1 sac étanche translucide avec fermeture à glissière 30*40 cm pour effets de valeur / 1 couverture de survie / 1 gant poudreur ou équivalent / 1 moyen de découpage des vêtements / 1 tenue de rhabillage (tenir compte des conditions climatiques) / 1 charlotte / 1 paire de gants / 1 masque FFP3 ou cagoule de fuite / plusieurs moyens d'identification permettant la traçabilité de la victime et de ses effets personnels (Circulaire 700, annexe 20).

Les recommandations thérapeutiques abordent :

1) La prise en charge des intoxications aux agents chimiques (fiches PIRATOX avec entrée par catégorie d'agent chimique) :

- Fiche Piratox n° 1 «Cyanures et dérivés cyanés».
- Fiche Piratox n° 2 «Hydrogène arsénié ou arsine».
- Fiche Piratox n° 3 «Lewisite».
- Fiche Piratox n° 4 «Organophosphorés : neurotoxiques de guerre et pesticides».
- Fiche Piratox n° 5 «Suffocants et phosphine».
- Fiche Piratox n° 6 «Ypérite et autres moutardes vésicantes».

2) La prise en charge des contaminations internes à divers radionucléides (fiches PIRATOME avec entrée par antidote, la fiche n°1 orientant le choix de l'antidote) :

- Fiche Piratome n° 1 «Principes de traitement et choix des antidotes».
- Fiche Piratome n° 2 «Bleu de Prusse».
- Fiche Piratome n° 3 «DMSA/BAL».
- Fiche Piratome n° 4 «DTPA».

Ces recommandations thérapeutiques sont volontairement limitées à la prise en charge des victimes lors des 24 premières heures tant sur le lieu de l'évènement que dans les établissements de santé. L'expertise éventuellement nécessaire à la prise en charge au delà des 24 premières heures sera obtenue de manière habituelle en contactant les ressources d'expertise adaptées (centres antipoison, IRSN, service de santé des armées, etc.).

L'Afssaps a élaborée ces fiches de recommandations thérapeutiques en collaboration avec un groupe multidisciplinaire présidé par le Pr. Frédéric BAUD et composé de : Alain CAZOULAT, Vincent DANIEL, Philippe DELPECH, Frédéric DORANDEU, Claude FUILLA, Robert GARNIER, Olivier HERSAN, Jean-René JOURDAIN, Lionel LACHENAUD, Eric LE CARPENTIER, Jean-François MARSAN, Jean-Marc SAPORI.

La coordination scientifique et rédactionnelle de ces fiches a été réalisée par :

Vincent GAZIN et Fadila BELMAHDI (Afssaps/DEMEB/Service de l'évaluation et de la Surveillance du Risque et de l'Information sur le Médicament - Anne CASTOT/Département de Toxicologie - Dominique MASSET/Unité de Toxicologie Clinique).

Ont également participé à la réflexion :

Marianne DESCHENES (Afssaps/Service de coordination de l'information, des vigilances, des risques et des actions de santé publique), Catherine REY-QUYNIO et Christelle JADEAU (Afssaps/DEMEB/Unité PTC2).

Ces fiches ont été approuvées à la Commission d'AMM du 7 octobre 2010.

Fiche Piratox n°1: « Cyanures et dérivés cyanés »

! Points clefs à ne pas oublier

- Les 1^{ers} gestes d'urgence sont :
 - l'extraction des victimes hors de la zone de danger : la protection cutanéomuqueuse et respiratoire des intervenants est indispensable ;
 - la décontamination d'urgence (déshabillage avant tout) des victimes éventuellement complétée par une décontamination approfondie selon le contexte¹.
- Le traitement antidotique est initié sur la base de la symptomatologie et/ou de la forte présomption d'intoxication à un agent ou classe d'agents, le plus tôt possible sans attendre l'identification par les dosages.
- Le traitement antidotique doit être associé le plus tôt possible à une oxygénothérapie et au traitement symptomatique des différentes défaillances d'organes qui ne doit en aucun cas être retardé.
- En règle générale, plus le délai d'apparition des symptômes est bref, plus l'intoxication est grave et la symptomatologie lourde.
- Prévoir une surveillance accrue des personnes présentant des symptômes importants.
- En raison de la situation d'urgence exceptionnelle, certaines rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des antidotes Cyanokit® et Kélocyanor® sont relativisées dans la fiche (exemple : grossesse, allaitement, effets indésirables) ou à relativiser (contre-indications). La poursuite ultérieure du traitement antidotique nécessitera de se référer aux RCP complets de Cyanokit® et de Kélocyanor®.
- Pour des informations complémentaires sur le risque, l'aide à la prise en charge et le suivi des patients, il est recommandé de solliciter les centres antipoison, le service de santé des armées, les établissements de santé référents.

1. Classe Pharmaco-toxicologique du toxique

L'action toxique de l'acide cyanhydrique et des cyanures est due à l'inhibition du cytochrome oxydase mitochondriale par liaison avec le fer trivalent, empêchant alors l'utilisation par la cellule de l'oxygène apporté par le sang. Certaines cellules, dont les cellules nerveuses situées au niveau de la base du bulbe où se trouve le centre respiratoire, sont particulièrement sensibles à cette action.

Liste des agents : **acide cyanhydrique** (et dérivés cyanés tels que sels de cyanures ou cyanures métalliques (Ca Na, K, Hg, etc.), etc.) **et cyanogènes** ((nitroprussiate de sodium, nitriles (ex : acétonitrile), noyaux de fruits, manioc et cassave)), **dérivés halogénés de l'acide cyanhydrique** (chlorure et bromure de cyanogène). Les cyanamides, les cyanates dont l'isocyanate de méthyle, les thiocyanates, les cyanoacrylates, les ferri et ferrocyanures ne sont pas responsables d'intoxications cyanhydriques.

¹ Procédés de décontamination (cf. circulaire n° 700/SGDN/PSE/PPS du 7 novembre 2008 et fiche d'introduction).

2. Propriétés physico-chimiques de l'HCN d'intérêt pour la prise en charge

ACIDE CYANHYDRIQUE HCN ; Numéro CAS : 74-90-8	Commentaires	Caractéristiques et valeurs
Etat physique du produit	Etat liquide et vapeur à 20 °C Très volatil	PF* = 26,5 °C PE** = -13,9°C
Dispersion de la phase vapeur	Légèrement plus léger que l'air	Densité de vapeur : d = 0,94
Hydrosolubilité	Oui, solubilité totale	1.10 ³ g/L
Transfert de contamination	Non attendu	

*PF : point de fusion = température de passage de l'état solide à l'état liquide.

**PE : point d'ébullition = température de passage de l'état liquide à l'état vapeur.

Les cyanures métalliques se présentent sous forme de poudres blanches et émettent des vapeurs d'acide cyanhydrique au contact d'un acide même faible. Le cyanogène est un gaz. Les dérivés halogénés de l'acide cyanhydrique (chlorure et bromure de cyanogène) se présentent sous forme de liquides très volatils. Les nitriles sont des liquides émettant beaucoup de vapeurs. Le plus utilisé est l'acétonitrile.

3. Principales caractéristiques de l'intoxication:

La symptomatologie clinique dépend de la quantité absorbée; on distingue habituellement 3 formes cliniques qui pourront servir de base à un éventuel triage des victimes :

✓ **la forme foudroyante**

Une exposition massive entraîne la mort en dix minutes dans un tableau de coma souvent convulsif avec apnée initiale, collapsus cardiovasculaire avec bradycardie puis arrêt cardiaque.

✓ **la forme aiguë**

Les délais d'apparition de l'intoxication diffèrent selon l'agent cyané en cause

- L'acide cyanhydrique : immédiat.
- Les sels de cyanures ou cyanures métalliques (Ca Na, K, Hg, etc.) : quelques dizaines de minutes.
- Les nitriles (acrylonitrile, etc.) : quelques heures.
- Les dérivés halogénés de l'acide cyanhydrique (chlorure et bromure de cyanogène) : ont un effet immédiat et présentent une toxicité aussi importante que celle de l'acide cyanhydrique ainsi que de fortes propriétés caustiques et surtout un fort pouvoir d'irritation pulmonaire.

Dans la forme aiguë, peuvent apparaître une perte de connaissance brutale, parfois précédée de céphalées, vertiges, ébriété, oppression thoracique et angoisse intense et troubles digestifs. Les troubles de conscience quasi constants sont accompagnés d'une respiration anormale souvent ample qui peut être rapide puis se ralentir et s'arrêter. Des convulsions sont rapportées dans un tiers des cas. L'évolution se fait rapidement vers un coma profond avec mydriase, avec cyanose, collapsus cardiovasculaires avec d'abord tachycardie puis bradycardie précédant l'arrêt cardiaque. Une acidose métabolique intense de type lactique est constante. L'arrêt respiratoire précède l'arrêt circulatoire. Le cyanure peut induire une modification de la coloration de la peau avec soit une coloration rose, une pâleur mais une cyanose est aussi possible.

✓ **la forme légère**

Elle se caractérise par l'absence de troubles de conscience, la présence de céphalées, de vertiges, d'une impression de flush, de troubles digestifs, de gêne ou douleurs dans la gorge, oppression thoracique, prurit, irritation oculaire sans évolution de ces symptômes.

Seulement 50% de la population sont capables de détecter l'odeur d'amande amère.

4. Traitements

A. Oxygénothérapie

- **Oxygénothérapie impérative** : elle doit être rapidement mise en place.

Au masque à haute concentration si le sujet est conscient ou respire ; par insufflation manuelle en cas d'apnée. Elle est suffisante dans les formes légères et non évolutives.

Dans les formes modérées et sévères : intubation et ventilation artificielle en cas de coma, convulsions répétées, apnée, choc. Il n'y a aucune preuve clinique qu'une oxygénothérapie à elle seule puisse résulter en l'évolution favorable des intoxications modérées ou sévères par le cyanure et les cyanogènes. L'association avec un antidote est obligatoire. A l'heure actuelle le nombre d'intoxication cyanhydrique traité par oxygène hyperbare est trop faible pour établir une recommandation.

B. Traitement symptomatique

- Pose d'un abord veineux.

- Réanimation cardiopulmonaire en cas d'arrêt cardio-respiratoire.

- Traitement symptomatique des convulsions, d'un état de choc, d'une acidose métabolique sévère, d'une hyperglycémie, ventilation contrôlée en raison du risque d'apnée.

C. Antidotes

Les traitements antidotiques doivent être systématiquement associés à l'oxygénothérapie et sont à administrer le plus rapidement possible.

Hydroxocobalamine - CYANOKIT® 2,5 g poudre pour solution pour perfusion

1. Mécanisme d'action pharmacologique

L'hydroxocobalamine est un antidote à action rapide agissant par complexation des cyanures sous forme de cyanocobalamine atoxique excrété dans l'urine ; l'hydroxocobalamine réactive les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale, cible essentielle de la toxicité des cyanures.

2. Indication(s)

Traitement des intoxications confirmées ou suspectées au cyanure. Le traitement par Cyanokit® est associé à une réversion rapide du collapsus d'origine cyanhydrique. Doit être administré en association aux mesures de décontamination et symptomatiques appropriées.

3. Protocole(s) d'administration selon la gravité

A administrer par voie IV stricte.

La dose initiale sera administrée par perfusion IV rapide (max 15 min) de la solution d'hydroxocobalamine reconstituée et sera utilisée en urgence sur les lieux mêmes.

La dose supplémentaire requise selon la gravité du tableau clinique (chez les patients dont l'état est extrêmement instable) sera perfusée par voie IV plus lente et variera de 15 minutes à 2 heures en fonction de l'état du patient.

Adultes :

La dose initiale est de 5 g.

Cette dose peut être répétée une fois selon la gravité de l'état clinique.

La dose maximale recommandée est de 10 g.

Trois niveaux de symptomatologie peuvent être considérés :

- Face aux patients asymptomatiques ou ne présentant que des signes fonctionnels, susceptibles d'avoir été en contact avec le toxique, une oxygénothérapie est recommandée (6 L/min).
- Formes mineures : céphalées, vertiges, anxiété, agitation, troubles digestifs, etc. Conseil : oxygène au masque à haut débit.
- Formes modérées : obnubilation, hyperpnée, acidose lactique, coma réactif (Glasgow > 8). Conseil : hydroxocobalamine : 5 g.
- Formes sévères : coma Glasgow ≤ 8) +/- convulsion, collapsus. Conseil : hydroxocobalamine : 1 ou 2 fois 5 g.

Enfants (des nourrissons aux adolescents) :

La dose initiale est de 70 mg/kg sans dépasser 5 g.

Cette dose peut être répétée une fois selon la gravité de l'état clinique.

La dose maximale recommandée est de 140 mg/kg sans dépasser un maximum de 10 g.

4. Paramètres d'évaluation de l'efficacité de l'antidote

Normalisation rapide de l'état hémodynamique.

Reprise d'une activité respiratoire en cas d'apnée.

Signe de réveil neurologique pouvant alors nécessiter une sédation.

Correction de l'acidose lactique en quelques heures.

5. Contre-indications

Aucune.

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

Des réactions d'hypersensibilité immédiate à type d'urticaire ou d'œdème de Quincke ont été occasionnellement rapportées au cours de la perfusion intraveineuse.

Une coloration réversible rosée des téguments et des muqueuses et une coloration rouge foncé des urines (franche pendant les trois jours et qui s'atténue ensuite) est observée dans 100% des cas.

Pour plus d'information sur les autres effets indésirables susceptibles de se manifester sous Cyanokit®, se référer au RCP.

7. Précautions d'emploi

Le traitement d'une intoxication au cyanure doit inclure un contrôle immédiat de la fonction respiratoire, une oxygénation et un remplissage vasculaire adapté, un monitoring cardio-vasculaire et le traitement symptomatique des convulsions. Les mesures de décontamination devront être adaptées à la voie d'exposition.

L'existence et la gravité d'une intoxication au cyanure sont souvent initialement inconnues. Il n'existe pas de test sanguin largement répandu permettant de confirmer rapidement une intoxication au cyanure. La prise en charge sera basée sur le tableau clinique, le dosage répété de lactacidémie et/ou les signes et symptômes d'intoxication au cyanure.

8. Utilisation de l'antidote dans des populations spécifiques

Grossesse : en raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation de Cyanokit® 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 Cyanokit®.

EDTA dicobaltique (Edétate dicobaltique) - KELOCYANOR®, solution injectable IV à 1,5 %

! Ne pas faire de confusion entre EDTA dicobaltique et EDTA-calcium disodique² dont les propriétés chimiques et pharmacologiques diffèrent.

1. Mécanisme d'action pharmacologique

L'édétate dicobaltique forme des complexes cyanure-cobalt stables qui sont éliminés par voie urinaire.

2. Indication(s)

Intoxication cyanhydrique confirmée.

3. Protocole(s) d'administration selon la gravité

Voie IV. Le plus rapidement possible après l'intoxication.

Adultes :

Injection IV rapide de 2 ampoules de 20 ml soit 300 mg en 30 secondes suivie d'une injection IV de 50 ml de solution hypertonique de glucose. En cas d'amélioration insuffisante (pas de remontée de la pression artérielle), injection dans les 5 minutes suivantes d'une 3^{ème} ampoule également suivie d'une injection de solution hypertonique de glucose.

Enfants (< 15 ans):

Absence de données.

4. Paramètres d'évaluation de l'efficacité de l'antidote

Normalisation rapide de l'état hémodynamique.

Reprise d'une activité respiratoire en cas d'apnée.

Signe de réveil neurologique pouvant alors nécessiter une sédation.

Correction de l'acidose lactique en quelques heures.

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

Hypersensibilité à l'édétate dicobaltique.

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

Nausées, vomissements, sudation, douleur angineuse, troubles du rythme cardiaque, éruption cutanée, oedème de la face pouvant nécessiter une intubation, augmentation ou diminution de la pression artérielle, nervosité, tremblements, hémorragie gastro-intestinale et convulsions.

En conséquence, l'édétate dicobaltique s'adresse aux victimes pour lesquelles l'intoxication cyanhydrique est confirmée.

7. Précautions d'emploi

En raison du risque d'accident thérapeutique grave, l'usage de ce médicament doit être réservé aux intoxications cyanhydriques confirmées et son usage ne doit pas retarder l'oxygénothérapie ni le traitement symptomatique.

8. Utilisation de l'antidote dans des populations spécifiques

Grossesse : en raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation de Kelocyanor® 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 Kelocyanor®.

² En France, le Ca-EDTA est commercialisé sous le nom de CALCIUM EDETATE DE SODIUM SERB 5%, solution injectable I.V.

Thiosulfate de sodium 25%, solution injectable IV

A noter qu'en France, le thiosulfate de sodium ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché.

Stratégie d'utilisation du thiosulfate de sodium :

- Traitement alternatif en cas d'intoxication cyanhydrique modérée où le thiosulfate de sodium est utilisé en monothérapie associé à un traitement symptomatique ou en cas d'intolérance au Kélocyanor® ou au Cyanokit®.
- Traitement complémentaire aux autres antidotes où le thiosulfate de sodium est alors utilisé en bithérapie avec l'hydroxocobalamine ou l'étédate dicobaltique, en cas d'intoxication cyanhydrique sévère, notamment par ingestion et d'intoxication par les produits cyanogènes (nitriles et nitroprussiate de sodium).

Protocole d'utilisation du thiosulfate de sodium en situation d'urgence :

Chez l'adulte : de 8 g à 12,5 g (soit 32 à 50 ml) en dose IV, débit de perfusion de 2,5 ml/min de la solution de thiosulfate de sodium à 25% mais aussi par perfusion continue de la même dose sur 24 h pour les cyanogènes.

Chez l'enfant : 400 mg/kg (soit 1,6 ml/kg, jusqu'à 50 ml), débit de perfusion de 2,5 ml/min de la solution de thiosulfate de sodium à 25%.

Le thiosulfate de sodium ne doit pas être mélangé avec l'hydroxocobalamine dans le même flacon (formation de sulfocobalamines). Il faut donc administrer d'abord l'hydroxocobalamine puis le thiosulfate de sodium si nécessaire.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

DES ANTIDOTES

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Cyanokit 2,5 g
poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 2,5 g d'hydroxocobalamine. Après reconstitution avec 100 ml de diluant, chaque ml de la solution reconstituée contient 25 mg d'hydroxocobalamine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre cristalline rouge foncé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des intoxications confirmées ou suspectées au cyanure.

Cyanokit doit être administré en association aux mesures de décontamination et de soutien appropriées.

4.2. Posologie et mode d'administration

Dose initiale

Cyanokit est administré sous forme de perfusion intraveineuse pendant 15 minutes.

Adultes : La dose initiale de Cyanokit est de 5 g.

Patients pédiatriques : Des nourrissons aux adolescents, la dose initiale de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel sans dépasser un maximum de 5 g.

Poids corporel en kg	5	10	20	30	40	50	60
Dose initiale en g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
en ml	14	28	56	84	112	140	168

Dose supplémentaire

En fonction de la sévérité de l'intoxication et de la réponse clinique (voir rubrique 4.4), une seconde dose peut être administrée par perfusion intraveineuse. La vitesse de perfusion de la seconde dose variera de 15 minutes (chez les patients dont l'état est extrêmement instable) à 2 heures, en fonction de l'état du patient.

Adultes : La dose supplémentaire de Cyanokit est de 5 g.

Patients pédiatriques : Des nourrissons aux adolescents, la dose supplémentaire de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel sans dépasser un maximum de 5 g.

Dose maximale

Adultes : La dose maximale recommandée est de 10 g.

Patients pédiatriques : Des nourrissons aux adolescents, la dose maximale recommandée est de 140 mg/kg sans dépasser un maximum de 10 g.

Insuffisance rénale ou hépatique

Bien que la tolérance et l'efficacité de l'hydroxocobalamine n'ait pas été étudiée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, Cyanokit étant un traitement d'urgence administré dans des situations aiguës, menaçant le pronostic vital, aucun ajustement de la dose n'est requis chez ces patients.

Pour les instructions de préparation et de manipulation, voir rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Aucune.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement d'une intoxication au cyanure doit inclure un contrôle immédiat de la fonction respiratoire, une oxygénation et une hydratation adaptées, un monitoring cardio-vasculaire et le traitement symptomatique des convulsions. Les mesures de décontamination devront être adaptées à la voie d'exposition.

Cyanokit ne se substitue pas à une oxygénothérapie et son administration ne doit en aucun cas retarder la mise en œuvre des mesures mentionnées ci-dessus.

L'existence et la gravité d'une intoxication au cyanure sont souvent initialement inconnues. Il n'existe pas de test sanguin largement répandu permettant de confirmer rapidement une intoxication au cyanure. La prise en charge sera basée sur le tableau clinique et/ou les signes et symptômes d'intoxication au cyanure.

Une intoxication au cyanure peut survenir par exposition à des fumées d'incendie dans un espace clos, par inhalation, par ingestion ou par contact cutané. Les sources d'intoxication au cyanure comprennent l'acide cyanhydrique et les sels de cyanure, les substances cyanogènes, y compris les plantes cyanogènes, les nitriles aliphatiques, ou l'exposition prolongée au nitroprussiate de sodium.

Signes et symptômes d'une intoxication au cyanure

Les signes et symptômes fréquents d'une intoxication au cyanure comprennent : nausées, vomissements, maux de tête, altération de l'état neurologique (par exemple confusion, désorientation), sensation d'oppression thoracique, dyspnée, tachypnée ou hyperpnée (phase précoce), bradypnée ou apnée (phase tardive), hypertension (phase précoce) ou hypotension (phase tardive), collapsus cardiovasculaire, convulsions ou coma, mydriase et concentration plasmatique en lactate > 8 mmol/l.

Dans le cas de nombreuses victimes, lors d'acte de terrorisme ou d'accident chimique, les symptômes liés à la panique, tels que tachypnée et vomissements, peuvent ressembler aux signes précoces d'une intoxication au cyanure. La présence d'une altération de l'état neurologique (confusion et désorientation) et/ou de mydriase suggère une intoxication au cyanure.

Inhalation de fumées

Toutes les victimes ayant inhalé des fumées ne souffrent pas nécessairement d'intoxication au cyanure, mais elles peuvent présenter des brûlures, des traumatismes et avoir été exposées à d'autres substances toxiques responsables d'une aggravation du tableau clinique. Avant d'administrer Cyanokit, il est recommandé d'examiner les personnes concernées pour rechercher la présence des éléments suivants :

- exposition aux fumées lors d'incendie dans un espace clos
- présence de suie autour de la bouche, du nez et/ou dans l'oropharynx
- altération de l'état neurologique.

Dans ces circonstances, une hypotension et/ou une concentration plasmatique en lactate ≥ 10 mmol/l (supérieure à celle mentionnée dans les signes et symptômes en raison du fait que le monoxyde de carbone contribue à la concentration plasmatique de l'acide lactique) suggèrent fortement une intoxication au cyanure. En présence des signes mentionnés ci-dessus le traitement par Cyanokit ne doit pas attendre la détermination de la concentration plasmatique en lactate.

Réactions d'hypersensibilité

Une hypersensibilité confirmée à l'hydroxocobalamine ou à la vitamine B12 doit être prise en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque avant l'administration de Cyanokit car des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients traités par l'hydroxocobalamine (voir rubrique 4.8).

Élévation de la pression artérielle

Une élévation transitoire et généralement asymptomatique de la pression artérielle peut survenir chez les patients traités à l'hydroxocobalamine. L'élévation maximale de la pression artérielle a été observée vers la fin de la perfusion.

Effets sur le dosage du cyanure dans le sang

L'hydroxocobalamine abaisse les concentrations en cyanure dans le sang. Bien que la détermination de la concentration sanguine en cyanure ne soit pas requise et ne doit pas retarder le traitement par l'hydroxocobalamine, elle peut être utile pour documenter une intoxication au cyanure. Si une détermination de la concentration sanguine en cyanure est prévue, il est recommandé de prélever l'échantillon de sang avant l'initiation du traitement par Cyanokit.

Interférence avec l'évaluation des brûlures

En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut induire une coloration rouge de la peau et peut par conséquent interférer avec l'évaluation des brûlures. Néanmoins, la présence de lésions cutanées, d'œdème et de douleur suggère fortement la présence de brûlures.

Interférence avec les examens de laboratoire

En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut interférer avec la détermination de certains paramètres biologiques (par exemple paramètres biochimiques, hématologiques, de la coagulation et urinaires). Les tests in vitro indiquent que l'importance et la durée de l'interférence dépendent de nombreux facteurs tels que la dose d'hydroxocobalamine, l'analyte, la concentration en analyte, la méthode, l'appareil utilisé, les concentrations en

Coloration rouge réversible de la peau et des muqueuses (voir plus haut). Eruptions pustuleuses pouvant persister plusieurs

des chiens ayant reçu uniquement du chlorure de sodium à 9 mg/ml :

Survie des chiens intoxiqués au cyanure

Paramètres	Traitement		
	Chlorure de sodium 9 mg/ml	Hydroxocobalamine 75 mg/kg	Hydroxocobalamine 150 mg/kg
Survie à 24 h ¹ (moyenne, n (%))	7 (41)	18 (95) ²	18 (100) ²
Survie à 14 ² h ¹ (moyenne, n (%))	2 (13)	15 (79) ²	18 (100) ²

L'histopathologie a révélé des lésions cérébrales compatibles avec une hypoxie induite par le cyanure. L'incidence des lésions cérébrales était nettement moindre chez les chiens ayant reçu 150 mg/kg d'hydroxocobalamine que chez les chiens ayant reçu 75 mg/kg d'hydroxocobalamine ou du chlorure de sodium à 9 mg/ml.

La restauration rapide et complète de l'hémodynamique et, ultérieurement, des gaz sanguins, du pH et du lactate après l'intoxication au cyanure a probablement contribué au meilleur résultat observé chez les animaux traités à l'hydroxocobalamine. L'hydroxocobalamine a réduit la concentration en cyanure dans le sang total de 120 nmol/ml environ à 30-40 nmol/ml à la fin de la perfusion, contre 70 nmol/ml dans le groupe de chiens ayant reçu uniquement du chlorure de sodium à 9 mg/ml.

• Patients intoxiqués au cyanure

Au total, 245 patients avec une intoxication au cyanure suspectée ou confirmée ont été inclus dans les études cliniques sur l'efficacité de l'hydroxocobalamine en tant qu'antidote. Le taux de survie était de 58% chez les 213 patients chez lesquels le résultat est connu. Parmi les 89 patients décédés, 63 se trouvaient initialement en arrêt cardiaque, ce qui suggère qu'une grande partie de ces patients souffraient probablement de lésions cérébrales irréversibles avant l'administration d'hydroxocobalamine. Parmi les 144 patients non initialement en arrêt cardiaque dont la survie est documentée, 118 (82%) ont survécu. En outre, sur 34 patients dont les concentrations en cyanure avaient été déterminées et étaient supérieures au seuil létal ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), 21 (62%) ont survécu suite au traitement par l'hydroxocobalamine.

L'administration d'hydroxocobalamine était généralement associée à une normalisation de la pression artérielle (pression artérielle systolique $> 90 \text{ mmHg}$) chez 17 patients sur 21 (81%) qui présentaient une pression artérielle basse (pression artérielle systolique > 0 et $\leq 90 \text{ mmHg}$) après exposition au cyanure. Parmi les patients pour lesquels une évaluation de l'évolution neurologique était possible (96 patients sur les 171 qui présentaient des symptômes neurologiques avant l'administration d'hydroxocobalamine), 51 (53%) ayant reçu de l'hydroxocobalamine ont présenté une amélioration ou une restauration complète de leur état neurologique.

• Personnes âgées

Environ 50 victimes confirmées ou suspectées d'intoxication au cyanure âgées de 65 ans et plus ont reçu de l'hydroxocobalamine au cours des études cliniques. En général, l'efficacité de l'hydroxocobalamine chez ces patients était similaire à celle observée chez des patients plus jeunes.

• Patients pédiatriques

La documentation de l'efficacité porte sur 54 patients pédiatriques. L'âge moyen des patients pédiatriques était d'environ six ans et la dose moyenne d'hydroxocobalamine était de l'ordre de 120 mg/kg de poids corporel. Le taux de survie de 41 %

dépendait fortement du tableau clinique. Sur les 20 patients pédiatriques non initialement en arrêt cardiaque, 18 (90%) ont survécu, dont 4 avec des séquelles. En général, l'efficacité de l'hydroxocobalamine chez les patients pédiatriques était similaire à celle observée chez des adultes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse de Cyanokit, la liaison significative aux protéines plasmatiques et composés physiologiques à faible poids moléculaire forme divers complexes de cobalamine-(III) par remplacement du ligand hydroxo a été constatée. Les cobalamines-(III) à faible poids moléculaire formées, y compris l'hydroxocobalamine, sont dénommées cobalamines-(III) libres ; l'ensemble des cobalamines libres et liées aux protéines est dénommé cobalamines-(III) totales. Pour refléter l'exposition à l'ensemble des dérivés, la pharmacocinétique des cobalamines-(III) plutôt que celle de l'hydroxocobalamine a été étudiée, ce qui nécessite d'utiliser comme unité de concentration les $\mu\text{g éq/ml}$ (c'est-à-dire l'entité cobalamine-(III) sans ligand spécifique).

Une pharmacocinétique proportionnelle à la dose a été observée après administration intraveineuse d'une dose unique de 2,5 à 10 g de Cyanokit à des **volontaires sains**. Des valeurs moyennes de Cmax des cobalamines-(III) libres et totales de respectivement 113 et 579 $\mu\text{g éq/ml}$ ont été trouvées, après une dose de 5 g de Cyanokit (la dose initiale recommandée). De même, des valeurs moyennes de Cmax des cobalamines-(III) libres et totales de respectivement 197 et 995 $\mu\text{g éq/ml}$ ont été trouvées, après une dose de 10 g de Cyanokit. La demi-vie moyenne prédominante des cobalamines-(III) libres et totales était de l'ordre de 26 à 31 heures pour les doses de 5 et 10 g.

La quantité totale moyenne de cobalamines-(III) excrétées dans les urines au cours de la période de prélèvement de 72 heures représentait environ 60% de la dose de 5 g et environ 50% de la dose de 10 g de Cyanokit. Globalement, l'excrétion urinaire totale représente au moins 60 à 70% de la dose administrée. La majeure partie de l'excrétion urinaire se produit au cours des premières 24 heures, mais une coloration rouge des urines a été observée jusqu'à 35 jours après la perfusion intraveineuse.

Après ajustement au poids corporel, aucune différence importante entre les sujets de sexe masculin et féminin n'a été constatée en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques et urinaires des cobalamines-(III) libres et totales après administration de 5 ou 10 g de Cyanokit.

Chez les **patients intoxiqués au cyanure**, on peut s'attendre à ce que l'hydroxocobalamine se lie au cyanure pour former de la cyanocobalamine, laquelle est excrétée dans les urines. La pharmacocinétique des cobalamines-(III) totales dans cette population pourrait être affectée par la charge en cyanure de l'organisme car il a été rapporté que la demi-vie de la cyanocobalamine est 2 à 3 fois inférieure à celle des cobalamines-(III) totales chez des volontaires sains.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez des lapins anesthésiés, l'hydroxocobalamine exerce des effets

hémodynamiques (élévation de la pression artérielle moyenne et de la résistance périphérique totale, réduction du débit cardiaque) liée à sa capacité de fixer le monoxyde d'azote.

Les études conventionnelles de toxicologie et de génotoxicité en administration unique et répétée, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les principaux organes cibles sont le foie et les reins. Néanmoins, ces observations n'ont été faites que pour des niveaux d'exposition considérés supérieurs à l'exposition maximale attendue chez l'homme, ce qui rend leur pertinence clinique limitée. En particulier, une fibrose hépatique a été observée chez le chien après administration d'hydroxocobalamine à la dose de 300 mg/kg pendant 4 semaines. Il est peu probable que cette observation ait une signification pour l'homme car rien de semblable n'a été reporté lors des études à court terme portant sur l'hydroxocobalamine.

Les données limitées concernant le développement embryo-foetal ne permettent pas d'évaluer l'impact de doses élevées d'hydroxocobalamine par voie intraveineuse sur le développement embryo-foetal. Il n'y a pas de données disponibles sur la fertilité masculine et féminine ni sur le développement péri- et postnatal. Le potentiel carcinogène de l'hydroxocobalamine n'a pas été évalué.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide chlorhydrique

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Une incompatibilité physique (formation de particules) a été observée avec le mélange d'hydroxocobalamine en solution et les médicaments suivants : diazépam, dobutamine, dopamine, fentanyl, nitroglycérine, pentobarbital, phénytoïne sodique, propofol et thiopental. Une incompatibilité chimique a été observée avec le thiosulfate de sodium, le nitrite de sodium et a été reportée avec l'acide ascorbique. Par conséquent, ces médicaments ne doivent pas être administrés simultanément par la même voie veineuse que l'hydroxocobalamine.

L'administration simultanée d'hydroxocobalamine et de dérivés sanguins (sang total, concentré de globules rouges, concentré plaquettaire et plasma frais congelé) par la même voie veineuse n'est pas recommandée (voir rubrique 6.6).

6.3. Durée de conservation

3 ans.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée pendant 6 heures à des températures comprises entre 2°C et 40°C.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation avant et en cours d'utilisation est sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devrait en principe pas dépasser 6 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Lors d'utilisation en ambulatoire, Cyanokit peut être exposé pendant de brèves périodes aux variations de température habituellement rencontrées lors du transport (soumis pendant 15 jours à des températures variant de 5°C à 40°C), à un transport dans le désert (soumis pendant 4 jours à des températures variant de 5°C à 60°C) et à des cycles de congélation/décongélation (soumis pendant 15 jours à des températures variant de -20°C à 40°C).

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 250 ml en verre incolore de type II fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyl et un opercule en aluminium avec un capuchon en plastique. Chaque flacon contient 2,5 g de poudre pour solution pour perfusion.

Chaque carton contient deux flacons en verre (chaque flacon en verre étant emballé dans une boîte en carton), deux dispositifs de transfert stériles, un set de perfusion

intraveineuse stérile et un cathéter court stérile pour l'administration à des enfants.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Chaque flacon doit être reconstitué avec 100 ml de diluant en utilisant le dispositif de transfert stérile fourni. Le diluant recommandé est une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). Uniquement lorsque l'on ne dispose pas d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), on peut également utiliser une solution de Ringer lactate ou de glucose à 5%.

Balancer ou retourner le flacon de Cyanokit pendant au moins 30 secondes pour mélanger la solution. Le flacon ne doit pas être agité, cela pouvant provoquer la formation de mousse et rendre plus difficile le contrôle de la reconstitution. Parce que la solution reconstituée est une solution rouge foncé, quelques particules insolubles peuvent ne pas être vues. Le set de perfusion intraveineuse fourni dans le kit doit ensuite être utilisé car il contient un filtre adapté et doit être amorcé avec la solution reconstituée. Répéter cette procédure avec le second flacon si nécessaire.

Si des dérivés sanguins (sang total, concentré de globules rouges, concentré

plaquettaire et plasma frais congelé) et de l'hydroxycobalamine sont administrés simultanément, il est recommandé d'utiliser des voies intraveineuses séparées (placés de préférence sur des membres controlatéraux) (voir rubrique 6.2).

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

MERCK SANTE S.A.S.
37, rue Saint-Romain
69379 Lyon Cedex 08
France

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

EU/1/07/420/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION DE

23/11/2007

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT**

**KELOCYANOR 1,5 POUR CENT,
SOLUTION INJECTABLE I.V.**

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Édétate dicobaltique1,5 g
Pour 100 ml de solution injectable.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable I.V.

4. DONNÉES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

Intoxication cyanhydrique confirmée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie intraveineuse.

Le plus rapidement possible après l'intoxication:
injection intraveineuse rapide de 2 ampoules, immédiatement suivi d'une injection intraveineuse de 50 ml de solution hypertonique de glucose;
en cas d'amélioration insuffisante (pas de remontée de la pression artérielle), injection dans les 5 minutes suivantes d'une troisième ampoule également suivi d'une injection de solution hypertonique de glucose.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de:
hypersensibilité à l'édétate dicobaltique.

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

En raison du risque d'accident thérapeutique grave, l'usage de ce médicament doit être réservé aux intoxications cyanhydriques confirmées.

Cet antidote est un complément aux mesures de réanimation qui sont la réelle urgence lors d'une intoxication au cyanure; son usage ne doit pas retarder leur mise en route (ventilation, oxygénothérapie...).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**4.6. Grossesse et allaitement**

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'édétate dicobaltique lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Malgré cela, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

En raison de l'absence de données du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter pendant, l'utilisation de celui-ci.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**4.8. Effets indésirables**

Nausée, vomissements, sudation, douleur angineuse, trouble du rythme cardiaque, augmentation ou diminution de la pression artérielle, éruption cutanée, œdème de la face, nervosité, tremblements, convulsions, hémorragie gastro-intestinale.

4.9. Surdosage**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES****5.1. Propriétés pharmacodynamiques****ANTIDOTE**

(V: divers)

L'édétate dicobaltique forme des complexes cyanure-cobalt stables qui sont éliminés par voie urinaire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le sel dicobaltique de l'acide édétique est ionisé en édétate de cobalt et en Co^{++} après injection. L'ion Co^{++} se combine avec 2 ions cyanures; le sel cobaltique s'ionise de nouveau lentement pour produire un autre ion Co^{++} qui se combine également avec 2 ions cyanures.

Les complexes cyanure-cobalt sont très stables et sont éliminés dans l'urine.

5.3. Données de sécurité préclinique**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES****6.1. Liste des excipients**

Glucose anhydre, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités**6.3. Durée de conservation**

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation**6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Ampoule bouteille en verre incolore de type I de 20 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

SOCIÉTÉ D'ÉTUDES ET DE RECHERCHES BIOLOGIQUES
53, RUE VILLIERS DE L'ISLE ADAM
75020 PARIS

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

305 579-2: 20 ml en ampoule (verre incolore), boîte de 6

9. DATE DE L'AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de l'AMM : 29/09/1997

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Fiche Piratox n°2 « Hydrogène arsénié ou arsine »

! Points clefs à ne pas oublier

- Les 1^{ers} gestes d'urgence sont :
 - l'extraction des victimes hors de la zone de danger : la protection respiratoire des intervenants est indispensable ;
 - la décontamination d'urgence (déshabillage avant tout) des victimes éventuellement complétée d'une décontamination approfondie selon le contexte¹.
- La prise en charge est symptomatique et liée à l'existence et à l'importance de l'hémolyse intravasculaire.
- En règle générale, plus le délai d'apparition des symptômes est bref, plus l'intoxication est grave et la symptomatologie lourde.
- Les patients asymptomatiques seront sous surveillance au moins 6 h pour le risque d'hémolyse.
- Les patients symptomatiques seront en observation pendant au moins 48 h pour la surveillance des effets aigus. Prévoir une surveillance accrue des patients présentant des symptômes importants.
- Le mode d'intoxication à l'hydrogène arsénié est principalement inhalatoire.
- L'hydrogène arsénié est à l'origine d'une intoxication arsenicale différée.
- Pour des informations complémentaires sur le risque, l'aide à la prise en charge et le suivi des patients, il est recommandé de solliciter les centres antipoison, le service de santé des armées, les établissements de santé référents.

1. Classe Pharmaco-toxicologique du toxique

L'hydrogène arsénié est un toxique hémolytique puissant qui agit directement sur les hématies en provoquant une hémolyse intra-vasculaire massive.
Il est à noter que l'arsenic inorganique est cancérigène pour l'homme.

2. Propriétés physico-chimiques de l'arsine d'intérêt pour la prise en charge

ARSINE (Hydrogène arsénié, AsH ₃) Numéro CAS : 7784-42-1	Commentaires	Caractéristiques et valeurs
Etat physique du produit	Gaz à température ordinaire	PE* = - 63 °C ; PF** = -116 °C
Dispersion de la phase vapeur	Gaz plus lourd que l'air	Densité de vapeur : d= 2,7
Hydrosolubilité	Soluble dans l'eau à raison de 200 mL pour 1L d'eau.	
Transfert de contamination	Non attendu	

*PE : point d'ébullition = température de passage de l'état liquide à l'état vapeur.

**PF : point de fusion = température de passage de l'état solide à l'état liquide.

¹ Procédés de décontamination (cf. circulaire n° 700/SGDN/PSE/PPS du 7 novembre 2008 et fiche d'introduction).

3. Principales caractéristiques de l'intoxication

L'arsine est présente uniquement sous forme de gaz (PE = - 63 ° C). L'arsine pénètre dans l'organisme principalement par la voie respiratoire. La pénétration cutanée n'a jamais été rapportée et restera négligeable par rapport à la voie respiratoire tant celle-ci est importante. Très liposoluble, l'arsine traverse rapidement les membranes alvéolocapillaires et érythrocytaires et provoque une hémolyse intra-vasculaire.

Voie d'exposition spécifique : voie respiratoire				
Doses toxiques	AEGL: Acute Exposure Guideline Levels, niveaux de concentration limite dans l'air en AsH ₃ en partie par million (ppm), au-dessus desquels des effets pour la santé sont susceptibles de se développer pour un certain temps d'exposition.			
	Temps d'exposition à l'AsH₃	AEGL₁ gêne	AEGL₂ affaiblissement chronique	AEGL₃ décès ou risque de décès
	30 minutes	Exposition non recommandée	0,21 ppm	0,63 ppm
Symptômes principaux	A la phase aiguë, les symptômes et le délai d'apparition varient avec l'intensité de l'intoxication. ▪ Lors des intoxications légères et/ou lors d'expositions prolongées à de faibles concentrations, on observe : - une asthénie, des céphalées, des nausées, une faiblesse musculaire, des courbatures, - l'apparition d'urines couleur « porto », - l'haleine présente une odeur d'ail. ▪ Lors des intoxications aiguës marquées, on observe : - céphalées, vertiges et frissons, signes digestifs (nausées et vomissements), douleurs abdominales, lombaires et musculaires, - hémolyse intra-vasculaire massive avec ses conséquences : coagulation intravasculaire disséminée, hyperkaliémie, acidose métabolique, état de choc, œdème aigu pulmonaire, insuffisance rénale aiguë anurique. ▪ Dans les formes suraiguës : - perte de connaissance/syncope/coma, - l'évolution se fait rapidement vers le décès par insuffisance circulatoire aiguë et défaillance multiviscérale. <u>Complications :</u> - décès par collapsus cardio-vasculaire lié à l'hémolyse massive et par toxicité directe sur le myocarde, - insuffisance rénale oligo-anurique, liée à l'hémolyse et de l'atteinte tubulaire directe, - anémie. Au décours de la phase aiguë, des signes imputables à l'intoxication par l'arsenic inorganique sont possibles.			
Délais d'apparition après exposition	. 2 - 24 h : céphalées, malaise, faiblesse, état de choc, vertiges, dyspnée, soif, douleurs abdominales, nausées, vomissements, pâleur, ictère, cyanose. . 4 - 6 h : urines bordeaux « hématurie ». . 24 - 48 h : ictère. . Pour les intoxications sévères, les symptômes peuvent apparaître dès 30 à 60 minutes mais peuvent être retardés jusqu'à 36 heures.			

4. Antidotes (traitements spécifiques) :

Aucun antidote à l'hémolyse induite par l'hydrogène arsénié n'a été validé à ce jour.

L'agent chélateur dimercaprol (BAL®), a été rapporté constamment inefficace à prévenir et à réduire l'hémolyse même administré précocement. Une surveillance ultérieure de ces patients est à prévoir en raison de complications tardives possibles liées à la présence d'arsenic minéral.

En effet, il existe un risque d'intoxication arsenicale inorganique secondaire qui pourra justifier l'administration d'un chélateur. Il faudra alors débiter le traitement chélateur (le DMSA® ou le BAL® en cas de vomissements ont été proposés, voir la fiche Piratome n° 1, tableau A : traitement de l'Arsenic) le plus vite possible avant qu'une atteinte rénale sévère ne se développe.

5. Traitements symptomatiques

La prise en charge est symptomatique, et dépend de l'existence et de la sévérité de l'hémolyse intravasculaire :

- **Traitement symptomatique de l'acidose et de l'état de choc.**
- **Transfusion de culots globulaires.**
- **Exsanguino-transfusion.**
- **Epuration extra-rénale ; l'atteinte rénale ne permet pas l'utilisation des chélateurs.**

Surveillance des effets aigus :

- Patients asymptomatiques : surveillance 6 h pour le risque d'hémolyse.
- Patients symptomatiques : observation pendant 48 h.

Suivi particulier :

- Insuffisance rénale aiguë.
- Intoxication arsenicale différée (exemple : troubles neurologiques).

Fiche Piratox n° 3: « Lewisite »

! Points clefs à ne pas oublier

- Les 1^{ers} gestes d'urgence sont :
 - l'extraction des victimes hors de la zone de danger : la protection cutanéomuqueuse et respiratoire des intervenants est indispensable ;
 - la décontamination d'urgence (déshabillage avant tout) des victimes éventuellement complétée par une décontamination approfondie selon le contexte¹ (doucher uniquement après élimination par adsorption des traces liquides).
- La lewisite est un liquide suffisamment volatil et toxique pour constituer un **risque d'intoxication** (vapeurs / liquide) et **de contamination** (liquide).
- Les signes cliniques sont d'apparition rapide (à la différence de l'ypérite pour laquelle ils apparaissent en quelques heures).
- En règle générale, plus le délai d'apparition des symptômes est bref, plus l'intoxication est grave et la symptomatologie lourde.
- La lewisite est peu létale mais très incapacitante.
- La toxicité de la lewisite n'est pas uniquement celle de l'arsenic qui la compose.
- Les victimes sont à prendre en charge comme des brûlés et une fois décontaminées, leur manipulation ne présente aucun danger.
- Comme pour toute atteinte cutanée, vérifier le statut vaccinal antitétanique.
- En raison de la situation d'urgence exceptionnelle, certaines rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du BAL® sont relativisées dans la fiche (exemple : grossesse, allaitement) ou à relativiser (exemple : contre-indications). La poursuite ultérieure du traitement antidotique nécessitera de se référer au RCP complet du BAL®.
- Pour des informations complémentaires sur le risque, l'aide à la prise en charge et le suivi des patients, il est recommandé de solliciter le service de santé des armées, les centres antipoison, les établissements de santé référents.

2. Classe Pharmaco-toxicologique du toxique

La Lewisite est un agent chimique de la classe des vésicants (dénomination OTAN = L ; numéro CAS : 541-25-3). Le mécanisme d'action de la lewisite est mal connu. Il s'agit d'un dérivé halogéné de l'arsenic (2-chlorovinyl-dichloroarsine) qui associe à des propriétés vésicantes, la toxicité générale de l'arsenic. Le terme générique désigne la lewisite 1 (2-chlorovinyl-dichloroarsine) ; sans précision c'est d'elle dont il s'agit. La lewisite 1 existe sous la forme de deux isomères aux propriétés physico-chimiques différentes. Dans les munitions et lors du stockage, aux côtés d'impuretés additionnelles, la lewisite 1 peut se trouver également en mélange avec les lewisites 2 et 3 qui correspondent aux dérivés possédant respectivement deux ou trois groupements 2-chlorovinyl en remplacement des chlores. Cette fiche ne décrira que la lewisite 1.

¹ Procédés de décontamination (cf. circulaire n° 700/SGDN/PSE/PPS du 7 novembre 2008 et fiche d'introduction).

3. Propriétés physico-chimiques pouvant moduler la prise en charge

La lewisite est liquide à la température ordinaire. Elle est inodore quand elle est très pure mais des impuretés peuvent lui donner l'odeur de l'essence de géranium. Elle est très faiblement soluble dans l'eau mais elle s'hydrolyse rapidement à son contact pour donner en particulier un oxyde, insoluble dans l'eau. Selon les références, cet oxyde est dit posséder un pouvoir vésicant identique ou plus faible que la lewisite. Mais il est admis que l'humidité de l'air inactive rapidement le toxique et réduit le danger. Une douche permettra d'éliminer l'oxyde insoluble.

	Lewisite 1	Commentaire(s)
Etat physique probable	Toxique liquide à température ordinaire donnant naissance à des vapeurs (beaucoup plus volatil que l'ypérite)	PE* = 190°C (variable selon isomères, pureté et mélange L1, 2,3) PF** = -13°C (variable selon isomères, pureté et mélange L1, 2,3)
Densité de vapeur	Gaz lourd	d=7,1
Hydrosolubilité	Faible	De l'ordre de 0,5 g/L En contact avec l'eau peut donner un oxyde vésicant, insoluble dans l'eau
Pouvoir contaminant	Elevé	

*PE : point d'ébullition = température de passage de l'état liquide à l'état vapeur.

**PF : point de fusion = température de passage de l'état solide à l'état liquide.

4. Principales caractéristiques de l'intoxication:

Comme l'autre agent vésicant traité dans ces fiches (ypérite), la lewisite provoque des intoxications potentiellement graves mais qui n'engagent généralement pas le pronostic vital à court terme. La prise en charge sera principalement hospitalière, de préférence dans des services spécialisés.

La toxicité des dérivés organiques de l'arsenic ne peut pas se résumer à celle de l'arsenic tant du point de vue qualitatif que quantitatif. Le mécanisme exact par lequel la lewisite exerce ses effets biologiques est très mal connu. La littérature scientifique abonde d'observations et conclusions contradictoires. Les données de toxicité en particulier sont très variables.

Les évaluations chez l'homme ont été très rares limitant la pertinence d'une description précise des symptômes et de leur chronologie d'apparition. La comparaison de la toxicité humaine de l'ypérite et de la lewisite donne des résultats controversés mais il est pour l'instant admis que la dose percutanée de lewisite provoquant la mort en 24 h serait au moins 2 fois plus faible que celle de l'ypérite. En première approche, on peut considérer que la symptomatologie est assez semblable à celle provoquée par l'ypérite, mais qu'elle apparaît beaucoup plus précocement et qu'elle est généralement plus sévère. Elle se caractériserait par une sensation de douleur immédiate au niveau des yeux, de la peau et de l'appareil respiratoire. Ces signes réduisent le caractère insidieux de la lewisite et conduisent à prendre des mesures de protection, de décontamination et de traitement plus précocement que lors d'une exposition à l'ypérite.

La volatilité de la lewisite, la sensation irritante immédiate, éventuellement son odeur, alerteront probablement les services de secours. Les victimes asymptomatiques rapportant avoir senti ou ressenti l'exposition devront obligatoirement être déshabillées, voire décontaminées plus finement. Jusqu'au déshabillage, les victimes qui le peuvent ne doivent pas s'asseoir au risque d'aggraver les lésions périnéales.

Les victimes jugées les plus exposées devront être gardées en observation pendant une demi-journée. Les autres victimes asymptomatiques seront invitées à consulter dès l'apparition d'une irritation oculaire, d'une gêne respiratoire ou d'un érythème.

- Au niveau de l'œil

A la sensation de brûlure immédiate succède l'inflammation des conjonctives dans l'heure qui suit le contact.

- Au niveau de l'appareil respiratoire

Les premiers effets toxiques de la lewisite à l'état vapeur sont une irritation nasale. L'atteinte respiratoire est semblable à celle provoquée par l'ypérite, mais surviendrait dans des délais plus brefs.

- Au niveau de la peau

Des zones grisâtres d'épithélium mort apparaissent autour des points de contact de la lewisite avec l'épiderme en quelques minutes et évoquent des brûlures par caustiques. L'irritation est très précoce suivie de l'érythème, de la vésication qui survient en quelques heures, puis de la nécrose. Comme déjà signalé, les lésions cutanées sont plus sévères que celles provoquées par l'ypérite en particulier les atteintes vasculaires, mais elles tendraient à guérir plus rapidement. Les phlyctènes peuvent contenir des dérivés d'hydrolyse aux propriétés vésicantes s'ils restent en contact avec la peau. Toutefois, les procédures habituelles utilisées lors de la prise en charge médicale devraient permettre de supprimer tout risque par les personnels soignants. Dans l'ensemble, à toutes les étapes de l'évolution, la douleur semble être beaucoup plus importante qu'avec les intoxications par ypérite mais elle tend à s'amoindrir après 48-72h.

- Au plan général

Le tableau clinique, plus grave que celui avec l'ypérite, peut comporter des troubles gastro-intestinaux avec diarrhées et vomissements, des troubles hépatiques et rénaux ainsi qu'hypotension et hypothermie. Dans les formes majeures, la lewisite peut induire un état de choc résultant d'une fuite capillaire sur brûlure. Il peut s'accompagner d'hémolyse.

Contrairement à l'ypérite, la lewisite ne présente pas de propriétés radiomimétiques. Il y a donc moins de risque d'immunosuppression. Les conséquences à long terme d'une exposition symptomatique unique n'ont pas été étudiées. Toutefois, dans l'état actuel des connaissances, les dérivés arsenicaux n'étant associés à un risque cancérogène que pour des expositions chroniques, ce risque est négligeable pour une exposition aiguë.

5. Prise en charge non spécifique

La décontamination des victimes est l'action la plus urgente à réaliser après extraction de la zone dangereuse. Après déshabillage, la décontamination d'urgence vise à éliminer le mieux possible le toxique et éviter d'étendre la contamination : si possible utiliser un gant poudreur contenant de la terre à foulon ou autres dispositifs adaptés et sans tarder doucher (eau + savon doux) pour une décontamination par entraînement.

6. Traitements spécifiques

BAL (British Anti Lewisite; dimercaprol) - B.A.L®, solution injectable I.M.

1. Mécanisme d'action pharmacologique

Le dimercaprol se lie à l'arsenic de la Lewisite en formant un complexe (produit cyclique) hydrosoluble stable et non toxique.

2. Indication(s)

Bien que le BAL® ait été développé en 1945 pour traiter l'intoxication par la lewisite, cette indication ne figure plus nommément dans le Résumé des Caractéristiques du Produit qui mentionne uniquement l'intoxication aiguë par l'arsenic, le mercure et les sels d'or ainsi que l'intoxication saturnine sévère en association avec l'EDTA calcicodisodique.

3. Critères d'administration d'un traitement systémique

Le BAL® entraînant des effets secondaires, il est utile de posséder quelques critères orientant vers l'initiation d'un traitement par voie systémique.

- a. Toux avec dyspnée et crachats mousseux qui peuvent être striés de sang, et autres signes d'un œdème aigu du poumon ou
- b. Une brûlure cutanée de surface au moins égale à la paume de la main, non décontaminée dans les 15 min après exposition ou
- c. Contamination cutanée couvrant au moins 5 % de la surface corporelle présentant des signes d'atteintes cutanées d'apparition rapide (peau grisâtre ou blanchie) ou présentant un érythème apparu en 30 min.

4. Schémas posologiques

Chez l'adulte

Initiation du traitement

Réaliser une injection en IM profonde (car le produit est très douloureux) le plus tôt possible (2 à 3 mg/kg sans dépasser 200 mg par injection) si possible en utilisant une seringue en verre. En l'absence d'études spécifiques, il n'est pas possible de confirmer la possibilité d'utiliser une seringue en matière plastique. Toutefois, en cas d'urgence et en l'absence de seringue en verre, à condition d'injecter l'antidote immédiatement après remplissage de la seringue, le recours à ces seringues est possible.

Dose d'entretien

On réalisera ensuite 5 autres injections espacées de 4 heures, le même protocole le jour suivant soit 6 injections le 2^{ème} jour, quatre injections par jour le 3^{ème} jour, puis par la suite deux injections par jour pendant 7 à 10 jours.

Durée prévisible du traitement

10-13 jours.

Des applications topiques sur la peau sont envisageables et pourraient présenter un intérêt en cas d'application dans les minutes qui suivent le contact. Aucune forme pharmaceutique n'est toutefois disponible pour cette utilisation ; en particulier il n'existe plus de forme collyre pour un contact oculaire.

Chez l'enfant

Les protocoles précédents seront employés.

Chez le nouveau-né et le nourrisson

Absence de données.

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

Hypersensibilité au dimercaprol et à la butacaine ou à l'un des autres constituants de la solution injectable.

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

Des effets secondaires réversibles en quelques heures peuvent apparaître chez de nombreux sujets (tachycardie, hypertension artérielle aiguë, anxiété, nausées, vomissements, sensation de brûlure au niveau des mains, du visage, de la bouche, hypersialorrhée, rhinorrhée, hypersudation, hypersécrétion lacrymale, ...).

7. Précautions d'emploi

L'injection doit se faire strictement par voie intramusculaire si possible avec une seringue en verre. Dans les situations suivantes, considérer la balance bénéfices/risques de l'administration du BAL :

- Déficit connu en G6PD (risque d'hémolyse massive – du fait de la présence de butacaine).
- Allergie à l'arachide ou hypersensibilité aux constituants.

8. Interactions et incompatibilités (de types physico-chimiques)

En application cutanée, le dimercaprol est chimiquement incompatible avec la sulfadiazine argentique ; les deux ne doivent donc pas être associés dans le cas où le dimercaprol est utilisé en topique.

9. Utilisation de l'antidote dans des populations spécifiques

Grossesse : en raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation du BAL 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 BAL®.

Chélateurs hydrosolubles

Différents chélateurs hydrosolubles ont été synthétisés. Deux molécules sont utilisées cliniquement : l'acide meso-2,3-dimercaptosuccinique (DMSA) et l'acide 2,3-dimercapto-1-propanesulfonique (DMPS).

Dans l'absolu, ces différentes molécules ne présentent pas de différence significative d'efficacité de chélation par rapport au BAL®. Les analogues hydrosolubles ont pour eux une meilleure tolérance et la possibilité d'administrer une dose de charge (si la voie intraveineuse est disponible) et des doses cumulées plus importantes. Toutefois, les différences pharmacocinétiques dans leur capacité à rejoindre certains compartiments de l'organisme sont à prendre en compte tout comme les différences de toxicocinétique des composés arsenicaux. Les données toxicocinétiques pour la lewisite étant très limitées, il est difficile de se prononcer définitivement sur l'efficacité des analogues hydrosolubles dans toutes les situations d'intoxication par la lewisite.

Par ailleurs, en France, le DMSA (acide dimercaptosuccinique; succimer) est disponible seulement sous la forme de gélules, SUCCICAPTAL® 200 mg, gélule, dans l'indication du traitement des intoxications par le plomb et le mercure. Dans le cadre strict des intoxications aiguës par lewisite, il n'existe aucune donnée sur l'efficacité de la forme entérale. L'absorption très variable du DMSA est un élément négatif. L'intoxication étant par ailleurs susceptible d'entraîner diarrhées et vomissements, cette voie d'administration n'est pas conseillée et souligne l'intérêt d'une forme injectable. La possibilité d'obtenir en France une forme injectable de chélateur hydrosoluble va être étudiée. Le BAL® conserve donc pour l'instant tout son intérêt.

A défaut de connaissance précise sur les posologies de DMSA gélules devant être utilisées pour les intoxications par la lewisite, on appliquera celles du RCP :

Chez l'adulte

La posologie est de 10 mg/kg (ou 350 mg/m²) à administrer toutes les 8 heures pendant 5 jours (soit 30 mg/kg.jour), puis 10 mg/kg ou 350 mg/m² toutes les 12 heures pendant 2 semaines (soit 20 mg/kg.jour). La posologie ne devra pas dépasser 1,8 g/jour chez l'adulte.

Chez l'enfant

Le schéma posologique adulte est utilisé. Les doses en fonction du poids sont donc les suivantes :

Poids (kg)	Dose* (mg)
8 - 15	100
16 - 23	200
24 - 34	300
35 - 44	400
> 45	500

* à administrer toutes les 8 heures pendant 5 jours, puis toutes les 12 heures pendant 2 semaines.

7. Traitements symptomatiques

Au plan respiratoire, ophtalmologique, cutané et prise en charge de la douleur, le traitement est comparable à celui de l'intoxication par l'ypérite.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

DES ANTIDOTES

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT****B.A.L., solution injectable I.M.****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Dimercaprol.....10,00 g

Butacaine.....0,05 g

Pour 100 ml de solution injectable.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable I.M.

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

Intoxication aiguë par l'arsenic, le mercure et les sels d'or.

Intoxication saturnine sévère en association avec l'E.D.T.A. calcicodisodique.

4.2. Posologie et mode d'administrationVoie parentérale: **voie intramusculaire stricte.**

La posologie est de 3 mg/kg par injection soit pour un adulte d'environ 70 kg:
 les 2 premiers jours: 1 injection toutes les 4 heures, soit 6 injections;
 le troisième jour: 1 injection toutes les 6 heures, soit 4 injections;
 les 10 jours suivants: 2 injections par jour.
 Dans les néphrites mercurielles aiguës (en l'absence d'anurie: [cf chapitre précaution d'emploi](#)): 5 mg/kg et par injection.

Débuter le traitement par ¼ d'ampoule (50 mg) pour rechercher la sensibilité individuelle du malade.
 Comme pour toute solution injectable non aqueuse, administrer au moyen d'une seringue en verre.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de:
 hypersensibilité au dimercaprol et à la butacaine ou à l'un des autres constituants de la solution injectable.

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

La toxicité de ce médicament (en relation avec son pouvoir réducteur) est augmentée en cas de lésion rénale ou d'insuffisance hépatique.

Il doit donc être administré avec précaution chez les malades présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Des précautions doivent être prises également chez les malades hypertendus ([cf chapitre effets indésirables](#)).

En cas de déficit en G6PD, ce médicament peut entraîner une hémolyse.

Précautions d'emploi:

L'injection doit se faire strictement par voie intramusculaire et avec une seringue en verre.

L'utilisation du dimercaprol dans les néphrites mercurielles aiguës ne se fera qu'en l'absence d'anurie.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (anesthésique local) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

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

Sans objet.

4.6. Grossesse et allaitement

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du dimercaprol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, compte tenu de ces données et au regard de l'indication, cette association peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.

En raison de l'absence de données du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter pendant l'utilisation de celui-ci.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Douleurs au point d'injection, hypertension, tachycardie, nausées, vomissements, céphalées, sensations de brûlures du visage.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, il a été observé une hypertension, des convulsions et un coma.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1. Propriétés pharmacodynamiques****ANTIDOTE**

(V: divers)

Le dimercaprol se combine avec l'arsenic, le mercure ou l'or.

Il a une plus grande affinité que les protéines pour ces métaux et forme avec ces derniers un composé stable, rapidement excrété par le rein.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie IM, la concentration maximale plasmatique est atteinte en 1 à 2 heures.

Le produit est rapidement et entièrement métabolisé et excrété par voie rénale en moins de 24 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1. Liste des excipients**

Benzoate de benzyle, huile d'arachide.

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

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule bouteille autocassable en verre brun de type I de 2 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SOCIETE D'ETUDES ET DE RECHERCHES BIOLOGIQUES
 53, RUE VILLIERS DE L'ISLE ADAM
 75020 PARIS

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

300 906-5: 2 ml en ampoule (verre brun),
 boîte de 12

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de l'AMM : 29/09/1997

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II

Fiche Piratox n°4 : « Organophosphorés : neurotoxiques de guerre et pesticides »

Liste des agents concernés

Neurotoxiques de guerre (NOP)		Exemples de Pesticides organophosphorés (OPP)
Les agents dits G - Cyclosarin - Sarin - Soman - Tabun	Les agents dits V - VR (VX russe) - VX	- Chlorpyrifos - Diméthoate - Fenthion - Malathion - Oxydéméton-méthyl - Parathion

Les organophosphorés ne constituent pas une classe homogène, que ce soit pour leurs propriétés physico-chimiques ou leurs effets toxiques.

! Points clefs à ne pas oublier

→ Les 1^{ers} gestes d'urgence sont :

- l'extraction des victimes hors de la zone de danger : la protection cutanéomuqueuse et respiratoire des intervenants est indispensable ;
- la décontamination d'urgence (déshabillage avant tout) des victimes éventuellement

liquide) et de contamination (liquide).

→ Les intoxications par vapeurs entraînent des symptômes immédiats à la différence des intoxications percutanées.

→ **Le traitement d'urgence est dans un premier temps essentiellement symptomatique, face à une détresse respiratoire, un coma ou des convulsions.**

→ L'efficacité du traitement antidotique est d'autant plus grande qu'il est instauré rapidement après les premiers signes d'intoxication (notamment en cas de crises épileptiques, qui deviennent rapidement réfractaires aux benzodiazépines).

→ En raison de la situation d'urgence exceptionnelle, certaines rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des antidotes Atropine, Contrathion®, Ineurope®, sont relativisées dans la fiche (exemple : grossesse, allaitement, effets indésirables) ou à relativiser en pratique (contre-indications, effets indésirables). La poursuite ultérieure du traitement antidotique nécessitera de se référer aux RCP complets de l'Atropine, du Contrathion® et de l'Ineurope®.

→ Pour des informations complémentaires sur le risque, l'aide à la prise en charge et le suivi des patients, il est recommandé de solliciter le service de santé des armées, les centres antipoison et les établissements de santé référents.

1 Procédés de décontamination (cf. circulaire n° 700/SGDN/PSE/PPS du 7 novembre 2008 et fiche d'introduction).

1. Classe Pharmaco-toxicologique des organophosphorés

Les organophosphorés, ici considérés, sont tous des agents létaux, à des degrés divers, les NOP présentant une toxicité aiguë supérieure à celle des OPP.

Ce sont tous des inhibiteurs irréversibles de l'acétylcholinestérase (synaptique et globulaire), ce qui est la base de la plupart des effets toxiques, d'autres estérases (butyrylcholinestérase...) et d'autres enzymes aux rôles mal connus.

L'accumulation induite de l'acétylcholine au niveau des systèmes nerveux central et périphérique entraîne une hyperstimulation des récepteurs cholinergiques avec des signes à la fois muscariniques et nicotiniques à l'origine d'une détresse respiratoire aiguë, de perturbations cardiovasculaires, et de troubles neurologiques. Les NOP semblent par ailleurs plus à même d'induire des crises épileptiques, convulsives au moins au début qui peuvent évoluer vers des formes sans manifestations motrices. Dans les cas d'intoxications volontaires par ingestion d'OPP, souvent de doses massives, la fréquence des convulsions semble relativement faible mais ces données cliniques ne peuvent pas être nécessairement extrapolées à tous les OPP et toutes les voies d'exposition. En conséquence, des crises convulsives ne pourront pas permettre d'orienter vers des NOP plutôt que des OPP. C'est leur apparition qui doit dicter l'administration d'une benzodiazépine (BZD).

La mort survient le plus souvent par hypoxie majeure d'origine centrale et périphérique (obstruction des voies respiratoires et paralysie des muscles respiratoires). Il est donc impératif de mettre en œuvre le traitement symptomatique et antidotique le plus rapidement possible, d'effectuer un déshabillage et une décontamination plus complète.

2. Propriétés physico-chimiques des organophosphorés

- **Les agents G (cyclosarin, sarin, soman et tabun)** sont des liquides suffisamment volatils pour constituer un danger significatif sous forme de vapeurs. Ces agents peuvent entraîner de sévères intoxications par contact cutané (décès recensés lors de l'attentat de Tokyo). Ils sont toxiques par ingestion.

- **Les agents V ou A (VX, VX russe ou VR)** sont des toxiques dont le danger est principalement lié à une pénétration par voie percutanée (et bien sûr par ingestion).

- **Les agents pesticides (chlorpyrifos, diméthoate, fenthion, malathion, oxydéméton-méthyl et parathion)**, OPP, présentent des caractéristiques très variées ; il s'agit le plus souvent de composés qui se présentent sous la forme de formulations plus ou moins complexes dont la composition n'est pas toujours décrite précisément. Les produits chimiques entrant dans ces formulations peuvent présenter une toxicité ou modifier la toxicocinétique de l'OPP. Comme pour les NOP, ces agents sont toxiques par inhalation, ingestion et contact cutané.

Il faut également noter que d'autres inhibiteurs de ChE pourraient être employés et provoquer un tableau clinique très proche ; ce sont des carbamates, le plus souvent inhibiteurs réversibles des enzymes. Toutefois, dans ces cas, l'oxime réactivatrice sera dénuée d'effet thérapeutique.

Cf. annexe 1 : Liste des propriétés physico-chimiques permettant d'apprécier l'exposition et de moduler la prise en charge des toxiques organophosphorés.

3. Principales caractéristiques de l'intoxication

Elle est variable selon la voie (cutanée, respiratoire, oculaire) la dose et la durée d'exposition. Les traitements antidotiques ne sont pas différents mais les différences de toxicocinétique peuvent obliger à des adaptations des schémas classiques.

Ne sont pas ici considérés les effets d'une intoxication par ingestion volontaire massive, situation qui sort du cadre PIRATOX.

L'exposition à des vapeurs est caractérisée par l'apparition immédiate des effets cliniques ; ils sont liés principalement au contact direct du toxique avec les cibles biologiques :

Après exposition faible :

Le tryptique classique est myosis, rhinorrhée et bronchoconstriction mais un seul de ces signes peut apparaître.

Après exposition forte :

- hypersécrétions salivaire, nasale, bronchique,
- fasciculations, myoclonies, convulsions,
- contracture des muscles lisses d'innervation parasympathique : bronchospasme, coliques, défécation et miction involontaires,
- paralysie des centres respiratoires,
- troubles cardiovasculaires non spécifiques et variables,
- crises épileptiques de type grand mal pouvant évoluer vers un état de mal, rapidement réfractaire aux benzodiazépines pouvant être à l'origine de lésions irréversibles du système nerveux central.

Le décès peut survenir rapidement, en 5-10 min pour de fortes concentrations.

L'exposition percutanée est caractérisée par une latence d'apparition des signes cliniques de l'intoxication qui culminent brutalement. Cette latence dépend de la dose mais peut atteindre plusieurs heures. Après intoxication percutanée, le myosis pourra ne pas être rapidement visible. Dans ces circonstances, **une victime asymptomatique n'est pas forcément non contaminée/non intoxiquée.**

Le fait que les OP ne pénètrent pas toujours très vite à travers les vêtements ou les chaussures et que les symptômes peuvent être différés obligent à considérer contaminée toute personne venant d'une zone potentiellement contaminée et donc au minimum à réaliser un déshabillage.

Si d'autres victimes présentent des signes clairs d'intoxication par OP, les victimes asymptomatiques devront être maintenues en observation. L'identification du toxique dans les heures qui suivent l'événement permettra de prendre les décisions adaptées : maintien en observation 12 h pour des toxiques à pénétration percutanée principale ; dans les autres cas, les personnes asymptomatiques, après déshabillage et éventuellement décontamination approfondie, sont invitées à consulter un médecin en cas d'apparition de troubles.

4. Aide du laboratoire

Il existe différents indicateurs biologiques d'exposition et d'effet (biomarqueurs) qu'il est important de pouvoir suivre. Les toxiques ici considérés sont des inhibiteurs irréversibles de l'acétylcholinestérase (AChE) agissant également sur d'autres estérases dont la butyrylcholinestérase (BChE, cholinestérase plasmatique, encore parfois dénommée pseudocholinestérase). L'inhibition de la BChE est mesurée par un grand nombre de laboratoires en France dans le cadre du suivi de l'exposition professionnelle à ces toxiques. Il ne s'agit que d'un indicateur d'exposition et de la rémanence sanguine du toxique. La détermination de l'inhibition de l'AChE des globules rouges est beaucoup plus intéressante comme un représentant de ce qui peut se passer au niveau des synapses. Toutefois, ce dosage, impliquant un traitement plus compliqué des spécimens, est plus rarement disponible. Comme récemment démontré, c'est pourtant l'activité enzymatique qui doit être suivie pour évaluer l'efficacité du traitement par oxime réactivatrice, la BChE inhibée étant plus difficilement réactivée. L'analyse d'autres biomarqueurs plus spécifique est actuellement mise au point dans quelques rares laboratoires en France. Les prélèvements urinaires doivent être congelés et les prélèvements sanguins uniquement réfrigérés.

Le réseau de laboratoires PIRATOX sera mis en alerte et les spécimens dirigés vers les laboratoires désignés.

Par le biais du SAMU de zone de défense et de sécurité, les numéros de téléphone des laboratoires spécialisés seront communiqués.

5. Prétraitement de l'intoxication

Un carbamate, inhibiteur réversible des cholinestérases, est parfois utilisé comme pré-traitement avant contact avec les toxiques. Dans le cas de certaines intoxications, il peut augmenter l'efficacité des traitements étiologiques instaurés. Il s'agit du bromure de pyridostigmine, disponible en comprimés dosés à 30 mg, administrés toutes les 8 heures ; il a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2008 mais uniquement dans le cadre d'une utilisation militaire. La protection maximale n'est obtenue qu'après administration répétée (3 administrations soit 24 h) ce qui exclut son utilisation en situation d'urgence. En aucun cas, il ne s'agit d'un traitement de l'intoxication.

6. Traitements symptomatiques

1) La détresse respiratoire et les troubles de conscience

La priorité thérapeutique immédiate vise à lutter contre une défaillance respiratoire associée ou non à des troubles de conscience : oxygénothérapie au masque ou sous ventilation contrôlée après intubation. Pour l'intubation, une induction en séquence rapide est nécessaire (étomidate 0,3 mg/kg ou kétamine 3 mg/kg en association avec un curare dépolarisant, l'iodure de suxaméthonium 1 mg/kg). Dans ce contexte d'intoxication, il est important de rappeler les interactions pharmacologiques possibles telles l'augmentation de la durée de curarisation par l'inhibition des estérases. Le thiopental 5 mg/kg peut être également employé.

2) Les crises convulsives

L'intoxication par NOP entraîne l'apparition rapide, si la dose est suffisante, de crises convulsives. En l'absence de données cliniques démontrant la nécessité d'une posologie différente, le traitement des crises épileptiques initiales reposera sur les molécules possédant actuellement cette indication en France, reprise dans le tableau I. L'adaptation posologique sera dictée par l'état clinique du patient et reposera sur l'expérience de l'équipe médicale et les consensus d'experts.

Aucune différence pharmacodynamique entre benzodiazépines n'a pu être réellement mise en évidence et elles se distinguent surtout par leur pharmacocinétique. Le clonazépam présente par exemple une durée d'action prolongée de plusieurs heures.

Le midazolam est utilisé dans certains pays, en particulier lorsque seule la voie intramusculaire est disponible. Par cette voie, certains préconisent 10 mg (> 40 kg), 5 mg (20-39 kg) et 2,5 mg (< 20 kg). En France, on le réserverait plutôt pour le traitement de l'état de mal (0,15 mg/kg). Il est disponible dans les lots PSM².

Tableau I Traitement des crises épileptiques avant l'installation d'un état de mal épileptique

Populations	Traitement des crises épileptiques	
	Doses initiales ou doses de charge	Doses d'entretien
Adultes	<i>Diazépam</i> * 0,1 à 0,2 mg/kg ou 10 à 20 mg d'emblée en IM/IV lente (2 mg/min). <i>Clonazépam</i> 1 mg en IV lente en 3 min.	<i>Diazépam</i> * 100 mg à raison de 8 mg/h. <i>Clonazépam</i> 4-6 mg sur 24 h en IV lente ou 0,1 à 0,25 mg/h en perfusion.
Enfants (1-15 ans)	<i>Diazépam</i> * 0,2 à 0,3 mg/kg en IV lente ou 0,5 mg/kg en intrarectal. <i>Clonazépam</i> 0,25 à 0,5 mg dilué dans une ampoule de solvant en IV très lente.	<i>Diazépam</i> * répétition de la première dose 10 à 20 min après. <i>Clonazépam</i> répétition de la première dose dans l'heure suivant l'injection intraveineuse.

(*) Disponible dans les lots PSM.

² Poste Sanitaire Mobile.

Si les crises ne sont pas rapidement maîtrisées, elles évoluent vers un état de mal épileptique (EME) qui deviendra réfractaire au traitement. Au cours de l'intoxication, l'EME peut devenir non convulsif induisant des problèmes de diagnostic sans électroencéphalogramme (EEG).

Les données sont insuffisantes pour affirmer que l'EME induit par les OP sera plus réfractaire au traitement qu'un EME d'autres étiologies. En conséquence, en cas d'échec du traitement initial par benzodiazépines, les protocoles reconnus de prise en charge d'un EME doivent être employés selon les dernières recommandations pour l'adulte et l'enfant datant de 2009³.

Toutefois, l'intoxication peut conduire à une révision de ces protocoles. Ainsi par exemple, les barbituriques, contre-indiqués chez l'insuffisant respiratoire sévère, seront d'un usage délicat chez les intoxiqués présentant un EME. La fosphénytoïne est contre-indiquée en particulier en cas de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} et 3^{ème} degré qui peuvent notamment survenir au cours des intoxications et dans le cas d'intoxications expérimentales, elle n'est pas apparue efficace.

Dans le cadre des EME réfractaires induits expérimentalement par les NOP, la kétamine, en association avec l'atropine, a démontré une très bonne efficacité antiépileptique et neuroprotectrice. Généralement utilisée en dernier recours dans les EME réfractaires, la kétamine, présente dans les lots PSM, pourrait ainsi trouver une place en pré-hospitalier dans ces circonstances exceptionnelles où l'intoxication peut être compliquée par les conséquences traumatiques d'une explosion (choc etc.). Le scénario de l'attentat de Tokyo (dispersion sans explosion) ne sera en effet pas forcément répété. Des doses proches de celles utilisées en anesthésie seront probablement requises mais les résultats expérimentaux suggèrent que l'association avec une benzodiazépine, du midazolam en particulier, permettra très probablement de réduire les doses efficaces. La voie intraveineuse doit être préférée pour limiter les effets respiratoires de la kétamine.

Tableau II Traitement des états de mal épileptiques (EME)

Populations	Prise en charge d'un état de mal épileptique *		Adaptation liée à l'intoxication
	Moins de 30 min après le début	Plus de 30 min après le début	
Adultes	Clonazépam 0,015 mg/kg (1 mg en 3 min éventuellement répété après 10 min). Si échec après 5 min : Clonazépam + fosphénytoïne (20 mg/kg à raison de 150 mg/min). Clonazépam + phénobarbital (100 mg/min sans dépasser 10 mg/kg ; 3 à 4 flacons de 200 mg chez l'adulte).	Clonazépam 0,015 mg/kg + fosphénytoïne (20 mg/kg à raison de 150 mg/min). Clonazépam 0,015 mg/kg + phénobarbital (100 mg/min sans dépasser 10 mg/kg ; 3 à 4 flacons de 200 mg chez l'adulte). En cas d'échec : envisager l'anesthésie générale thiopental** ou propofol** ou midazolam**.	- Barbituriques peu conseillés. - Fosphénytoïne pourrait ne pas être efficace. - Kétamine** : à considérer à doses anesthésiques ou subanesthésiques en association avec le midazolam – associer à l'atropine.
Enfants	Le choix sera avant tout fonction de l'expérience et des préférences des professionnels ou des parents. Diazépam** 0,2 à 0,4 mg/kg maximum : 5 mg chez l'enfant de moins de cinq ans, 10 mg pour l'enfant de cinq ans et plus). Clonazépam 0,02 à 0,04 mg/kg (maximum : 1 mg). Midazolam par voie nasale (0,2 à 0,3 mg/kg), buccale (0,2 à 0,3 mg/kg) ou intramusculaire (0,2 à 0,5 mg/kg).	<i>Idem adultes</i> Le choix sera avant tout fonction de l'expérience et des préférences des professionnels ou des parents. Chez l'enfant, il n'y a pas actuellement de données cliniques suffisamment fortes pour recommander d'utiliser la fosphénytoïne à la place de la phénytoïne. Il est recommandé de ne pas utiliser le propofol.	<i>Idem adultes</i>

(*) D'après les recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française.

(**) Disponible dans les lots PSM.

³ Outin H., Blanc T., Vinatier I., Le groupe d'experts. - Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française. Réanimation 2009; 18 4-12.

7. Antidotes (traitements spécifiques, cf. annexe 1)

Les traitements spécifiques sont à entreprendre dès que les signes cliniques observés et le contexte de l'événement sont compatibles avec une intoxication collective par OP, et à moduler pour chaque victime en fonction de la sévérité du tableau clinique. La confirmation définitive d'une intoxication par OP prendra plusieurs heures.

Sulfate d'Atropine 1 mg/mL, solution injectable

1. Mécanisme d'action pharmacologique

Anti-cholinergique. L'atropine agit sur le syndrome muscarinique de l'intoxication : hypersialorrhée, hypersécrétion bronchique, bronchospasme, bradycardie, troubles digestifs, myosis.

2. Indication(s)

Antidote spécifique dans les intoxications aiguës par les anticholinestérasiques (organophosphorés et carbamates) ou par les médicaments parasympathomimétiques ou cholinomimétiques.

3. Protocole(s) d'administration selon la gravité

Il est essentiel de pouvoir donner de l'atropine à dose suffisante, le plus rapidement et le plus régulièrement possible, selon l'état du patient. **Les quantités d'atropine à délivrer peuvent être très importantes. Il n'existe pas de consensus sur les modalités d'administration** (certains préconisent de doubler les doses à chaque réinjection jusqu'à l'obtention des signes d'atropinisation adéquate lors de l'initiation du traitement).

Il est essentiel d'assurer une surveillance permanente du patient au cours du traitement afin de pouvoir rapidement identifier soit un surdosage en atropine soit un sous-dosage. Les signes d'efficacité à rechercher après réinjection d'atropine doivent être connus :

- assèchement des sécrétions bronchiques, levée de la broncho-constriction ;
- tachycardie légère (fréquence cardiaque supérieure ou égale à 80/min) ;
- réduction de la transpiration.

Chez l'enfant, c'est surtout l'amélioration de la ventilation qui doit être recherchée.

Tableau III Traitement par le sulfate d'atropine

Populations	Doses de charge	Doses d'entretien*	Durée prévisible du traitement
Adultes	2 mg d'emblée en IV lente**, à renouveler toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à l'obtention des signes d'une bonne titration (cf. texte).	1,5 à 6 mg/h	La durée d'utilisation ne dépassera pas en général quelques heures mais une surveillance très rapprochée du patient est indispensable à la recherche d'un retour des signes muscariniques (importance de la toxicocinétique de l'OP).
Enfants	0,05 à 0,1 mg/kg , selon l'importance des signes cholinergiques, d'emblée en IV lente*, à renouveler toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à l'obtention des signes d'une bonne titration (cf. texte).	0,05 mg/kg.h	

(*) Une perfusion continue d'atropine ne s'impose pas toujours ; des ré-injections, dictées par la clinique, pourraient suffire.

(**) Pour une utilisation par la voie IV, les victimes devront avoir été au préalable oxygénées. D'autres voies peuvent être utilisées comme la voie intra-osseuse, IM, rectale, orale ou endotrachéale (notamment chez l'enfant).

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

Risque de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire par troubles uréthro-prostatiques.

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

Épaississement des sécrétions bronchiques, troubles de l'accommodation, tachycardie, palpitations, constipation, rétention d'urine, excitabilité, confusion mentale (sujet âgé). Un ajustement de la posologie peut permettre de diminuer ou de faire disparaître ces effets. Délire et agitation en cas de surdosage.

6. Utilisation de l'antidote dans des populations spécifiques

Grossesse : en raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation de l'atropine 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 de l'atropine.

Méthylsulfate de Pralidoxime – Contrathion 2 %, poudre et solvant pour sol injectable (200 mg de pralidoxime base par flacon après reconstitution)

1. Mécanisme d'action pharmacologique

Antidote des produits organophosphorés agissant principalement par réactivation des cholinestérases. La pralidoxime corrige les syndromes muscarinique et nicotinique de l'intoxication.

2. Indication

Intoxication modérée et sévère par les dérivés organophosphorés anticholinestérasiques.

3. Protocole(s) d'administration selon la gravité

En cas d'urgence, utiliser la voie intraveineuse. La solution de pralidoxime sera préparée extemporanément.

L'efficacité de la pralidoxime varie selon les diverses classes d'organophosphorés et elle est d'autant plus efficace qu'elle est administrée précocement après l'intoxication en association avec l'atropine.

La posologie optimale d'oxime dépend de la nature de l'OP en cause. La faible toxicité de l'oxime peut donc inciter à rechercher une dose initiale assez élevée.

Attention : les études cliniques ne précisent pas toujours le sel de pralidoxime utilisé (iodure, chlorure, méthanesulfonate ou méthylsulfate) ou si les doses pondérales sont données en base ou en sel.

Chez l'adulte, la posologie habituellement proposée est de 200 à 400 mg de pralidoxime base (1 à 2 flacons) et elle peut être augmentée jusqu'à 2 g (10 flacons) en fonction de l'efficacité obtenue ; une dose d'entretien allant jusqu'à 400 mg/h (2 flacons/h) sera maintenue tant que nécessaire. La durée de traitement dépendra en particulier du temps de circulation du toxique dans l'organisme et la posologie sera adaptée à l'évolution clinique, voire aux données biologiques si disponible (activité AChE de préférence ou BChE).

Chez l'enfant, la posologie habituellement proposée est de 20 à 40 mg/kg de pralidoxime base suivant la sévérité de l'intoxication et la réponse au traitement ; une dose d'entretien de 10 mg/kg.h sera maintenue tant que nécessaire. Une dose d'entretien (pralidoxime base) de 9-17 mg/kg.h sans dépasser 1,5 g/h a pu être rapportée.

Une étude clinique a par ailleurs montré que la demi-vie de la pralidoxime apparaissait deux fois plus longue que chez l'adulte. Il est donc probable que les doses pourraient être plus espacées chez l'enfant.

Tableau IV Traitement par le méthylsulfate de pralidoxime (Contrathion®)

Traitement par méthylsulfate de pralidoxime, Contrathion® selon la hiérarchisation des symptômes	Posologies(*) 1 flacon de Contrathion® contient 200 mg de pralidoxime base après reconstitution.
Formes Mineures (traitement optionnel)	Adulte (pralidoxime base) : 200-400 mg en IV lente ou en IM. Enfant (pralidoxime base) : 20 à 40 mg/kg IV en 15 min.
Formes modérées	Adulte (pralidoxime base): ❖ Dose initiale : 1 g (5 flacons) en IV lente ou en IM (jusqu'à 2 g). ❖ Dose d'entretien = Perfusion de l'ordre de 5-8 mg/kg.h ou réinjection de 200-400 mg à un rythme déterminé en fonction de l'évolution clinique et des données biologiques (activité AChE de préférence si disponible ou BChE) (par exemple toutes les 4 h environ). Enfant (pralidoxime base): ❖ Dose initiale : 20 à 40 mg/kg IV en 15 min. ❖ Dose d'entretien = 10 mg/kg.h. A ajuster selon la clinique et les données biologiques.
Formes sévères	Adulte (pralidoxime base): ❖ Dose initiale : 2 g (10 flacons) en IV lente ou en IM. ❖ Dose d'entretien = Perfusion de l'ordre de 5-8 mg/kg.h ou réinjection de 200-400 mg à un rythme déterminé en fonction de l'évolution clinique et des données biologiques (activité AChE de préférence si disponible ou BChE) (par exemple toutes les 4 h environ). Enfant : idem formes modérées

(*) Les posologies présentées dans le tableau correspondent à celles de la spécialité Contrathion® et à celle d'un document médical de l'OMS. L'analyse des données cliniques accumulées ces dernières années démontrent une nette tendance à l'augmentation des doses initiales et des doses d'entretien.

4. Paramètres d'évaluation de l'efficacité de l'antidote

Amélioration des paramètres respiratoires, diminution des doses d'atropine nécessaires pour obtenir les signes d'efficacité précédemment énoncés. Réactivation de l'AChE des globules rouges (comme précisé antérieurement, la réactivation de la BChE inhibée est plus difficile à obtenir et ne représente donc pas ce qui peut se passer au niveau synaptique).

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

Hypersensibilité à la pralidoxime (information non accessible en pratique).

6. Principaux effets indésirables (à relativiser en situation d'urgence exceptionnelle)

Troubles de la vision (diplopie, vision floue), malaise, vertiges, céphalées, tachycardie.

7. Précautions d'emploi

L'atropine est habituellement associée à la pralidoxime, en contrôlant de façon permanente, au cours de ce traitement, l'état de la pupille et de la fréquence cardiaque.

8. Utilisation de l'antidote dans des populations spécifiques

Grossesse : en raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation du Contrathion® 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 Contrathion®.

Sulfate d'atropine (2 mg), chlorhydrate d'avizafone (20 mg) et méthylsulfate de pralidoxime (350 mg, correspondant à 217 mg de pralidoxime base) - Ineurope®, poudre et solvant pour solution injectable (dispositif : cartouche)

1. Mécanisme d'action pharmacologique

L'Ineurope® exerce un effet antidote par effet cumulé de l'activité des trois principes actifs du médicament : l'atropine, anticholinergique ; l'avizafone, prodrogue active sous forme de diazépam, anticonvulsivant ; la pralidoxime, réactivateur des cholinestérases inhibées par les neurotoxiques.

2. Indication

Traitement d'urgence, sur le terrain, des intoxications par les organophosphorés avec suspicion d'utilisation d'agents neurotoxiques tels que le sarin le VX, le soman et le tabun.

3. Protocole(s) d'administration selon la gravité

Chez l'adulte : Injection intramusculaire (après reconstitution de la solution) dans la cuisse à travers les vêtements, dès l'apparition des premiers symptômes d'intoxication, de la dose contenue dans le dispositif.

En cas de persistance des symptômes d'intoxication, l'injection peut être renouvelée une fois uniquement, 15 minutes après la première injection.

4. Paramètres d'évaluation de l'efficacité de l'antidote

Diminution des symptômes d'intoxication.

5. Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indications autres que celles des molécules isolées, relativisées dans le cadre de ces situations d'urgence exceptionnelles.

6. Principaux effets indésirables

- Liés à l'avizafone : Sensation ébrieuse, ataxie - Asthénie, baisse de la vigilance, somnolence - Amnésie antérograde, troubles mnésiques - Réactions paradoxales - Hypotonie musculaire.
- Liés à l'atropine : Epaissement des sécrétions bronchiques - Tachycardie, palpitations - Constipation - Rétention d'urine - Troubles de l'accommodation - Excitabilité - Irritabilité, confusion mentale chez les personnes âgées.
- Liés à la pralidoxime : Troubles visuels - Malaises, vertiges, céphalées - Tachycardie.

7. Précautions d'emploi (à relativiser dans ce contexte)

Liées à l'atropine : insuffisance coronarienne, troubles du rythme ventriculaires connus : surveiller la fréquence cardiaque au décours des injections. Liées à l'avizafone : myasthénie.

8. Utilisation de l'Ineurope® sur des terrains particuliers

Grossesse : En raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation d'Ineurope® est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

Allaitement : En raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation d'Ineurope® est possible au cours de l'allaitement.

Annexe 1 - Propriétés physico-chimiques permettant d'apprécier l'exposition et de moduler la prise en charge des toxiques organophosphorés

Le caractère plus ou moins hydrosoluble du composé est d'importance pour évaluer l'efficacité probable d'une douche lors de la décontamination.

Sauf cas très exceptionnel (atmosphère à très forte concentration toxique), face à des vapeurs adsorbées un déshabillage est nécessaire mais le passage dans une structure de décontamination approfondie ne sera généralement pas utile.

Neurotoxiques de guerre (NOP)						
	Agents G				Agents V ou A	
Valeur et Commentaire(s)	Cyclosarin CAS : 329-99-7	Sarin CAS : 107-44-8	Soman CAS : 96-64-0	Tabun CAS : 77-81-6	VX russe ou VR CAS : 159939-87-4	VX CAS : 50782-69-9
Etat physique probable	Liquide volatil	Liquide volatil Le plus volatil (moins que l'eau)	Liquide volatil	Liquide volatil	Liquide très faiblement volatil	Liquide très faiblement volatil
Densité de vapeur	Gaz lourd	Gaz lourd	Gaz lourd	Gaz lourd	Gaz lourd	Gaz lourd
Hydrosolubilité	Faible	Totale	Faible	Modérée	Faible	Faible (soluble < 9,4°C)
Pouvoir contaminant	Toxiques peu ou non persistants En terrain libre, les vapeurs sont facilement entraînées par le vent. Ces agents sont aisément détruits par hydrolyse.				Toxique persistant Contamine sol, végétation, et matériel, créant un danger de contact et de transfert de contamination, qui peut, persister de plusieurs heures à quelques jours.	

Pesticides organophosphorés (OPP)						
Valeur et Commentaire(s)	Chlorpyrifos (A) CAS : 2921-88-2	Diméthoate (A) CAS : 60-51-5	Fenthion CAS : 55-38-9	Malathion (A) CAS : 121-75-5	Oxydéméton-méthyl CAS : 301-12-2	Parathion CAS : 56-38-2
Etat physique probable	Solide cristallin en émulsions concentrées ou granules	Solide cristallin en émulsions concentrées	Liquide volatil (Formulé en poudres, émulsions concentrées, granules...)	Liquide volatil (suspension huileuse mélangée à l'eau)	Liquide volatil	Liquide volatil (Formulé en poudres, émulsions concentrées, granules...)
Densité de vapeur	Variable selon formulations	-	9,6	11,4	-	10
Hydrosolubilité	Très faible	Faible	Très faible	Faible	Modérée	Très faible
Pouvoir contaminant	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé

(A) Autorisé par la communauté européenne (directive 91/414/EEC).

Hydrosolubilité (20°C):

- Modérée : de l'ordre de la centaine de grammes et au-dessus.
- Faible de l'ordre de la centaine de mgL^{-1} à dizaine gL^{-1} .
- Très faible de l'ordre du mg ou dizaine de mg L^{-1} .

Annexe 2 - Antidotes des toxiques organophosphorés

Hiéarchisation des symptômes	Traitements	Posologies
Formes Mineures <u>Vapeurs</u> : Myosis, rhinorrhée, discrète bronchoconstriction et sécrétions bronchiques (discrète dyspnée). <u>Liquide</u> (délai d'apparition allant jusqu'à 18 h) Hypersudation locale, fasciculations musculaires locales.	méthylsulfate de pralidoxime Contrathion® (optionnel)	Adulte (pralidoxime base) : 200-400 mg en IV lente ou en IM. Enfant (pralidoxime base) : 20 à 40 mg/kg IV en 15 min.
	sulfate d'atropine (indispensable)	Adulte : 2 mg en IV lente, à renouveler toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à assèchement des sécrétions, levée de la bronchoconstriction et légère tachycardie. Doses suivantes à administrer selon l'état clinique. Enfant : 0,05 à 0,1 mg/kg IV à renouveler toutes les 5 à 10 minutes selon l'état clinique. Dose d'entretien = 0,05 mg/kg/h (uniquement si requis par l'état clinique).
Formes modérées <u>Vapeurs</u> : <i>Idem formes mineures</i> + bronchoconstriction et sécrétions bronchiques modérées (dyspnée plus marquée +/- toux) +/- céphalées +/- vertiges. <u>Liquide</u> (délai d'apparition allant jusqu'à 18 h) <i>Idem formes mineures</i> + nausées, diarrhées, faiblesse généralisée.	sulfate d'atropine	<i>Idem formes mineures</i>
	méthylsulfate de pralidoxime Contrathion®	Adulte (pralidoxime base) : ❖ Dose initiale : 1 g (5 flacons) en IV lente ou en IM (jusqu'à 2 g). ❖ Dose d'entretien = Perfusion de l'ordre de 5-8 mg/kg.h ou réinjection de 200-400 mg à un rythme déterminé en fonction de l'évolution clinique et des données biologiques (activité AChE de préférence si disponible ou BChE) (par exemple toutes les 4 h environ). Enfant (pralidoxime base) : ❖ Dose initiale : 20 à 40 mg/kg IV en 15 min. ❖ Dose d'entretien = 10 mg/kg.h. A ajuster selon la clinique et les données biologiques.
	OU	
	sulfate d'atropine chlorhydrate d'avizafone et méthylsulfate de pralidoxime Ineurope®	Adulte : 1 Injection IM dans la cuisse dès l'apparition des premiers symptômes d'intoxication, de la dose contenue dans le dispositif d'Ineurope®. Si persistance des symptômes d'intoxication, l'injection peut être renouvelée une fois <u>uniquement</u> , 15 minutes après la 1 ^{ère} injection. Enfant : les conditions d'emploi éventuel chez l'enfant ou l'adolescent ne sont pas encore définies.
Formes sévères <u>Vapeurs</u> : <i>Idem formes modérées</i> + perte de connaissance, convulsions, fasciculations généralisées, paralysie flasque, apnée, mictions et/ou défécations involontaires. <u>Liquide</u> : Perte de connaissance, convulsions, fasciculations généralisées, paralysie flasque, apnée, hypersécrétions généralisées, mictions/défécations involontaires possibles par crises.	sulfate d'atropine	<i>idem formes mineures et modérées</i>
	Traitement initial de la crise: diazépam Traitement de l'état de mal épileptique : clonazépam éventuellement associé <u>ou</u> midazolam <u>ou</u> kétamine+atropine en association avec une benzodiazépine type midazolam	Voir tableaux I et II
	méthylsulfate de pralidoxime Contrathion®	Adulte (pralidoxime base) : ❖ Dose initiale : 2 g (10 flacons) en IV lente ou en IM. ❖ Dose d'entretien = Perfusion de l'ordre de 5-8 mg/kg.h ou réinjection de 200-400 mg à un rythme déterminé en fonction de l'évolution clinique et des données biologiques (activité AChE de préférence si disponible ou BChE) (par exemple toutes les 4 h environ). Enfant : <i>idem formes modérées</i>
	OU	
	sulfate d'atropine chlorhydrate d'avizafone et méthylsulfate de pralidoxime Ineurope®	<i>Idem formes modérées</i>

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP) DES ANTIDOTES

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ATROPINE (SULFATE) 1 mg/ml,
solution injectable**

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate
d'atropine1 mg

Pour une ampoule de 1 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir [rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Pré-anesthésie: protection des manifestations vagales (bradycardie à l'induction).

Bloc auriculo-ventriculaire ou atrio-ventriculaire.

Dans l'infarctus: prévention et traitement des blocs auriculo-ventriculaires et des bradycardies sinusales.

Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.

Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques et douloureuses des voies urinaires.

Antidote spécifique dans les intoxications aiguës par les anticholinestérasiques (insecticides organo-phosphorés et carbamates) ou par les médicaments parasympathomimétiques ou cholinomimétiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie Sous-Cutanée ou Intra-Veineuse lente, selon l'indication.

La spécialité doit être administrée sous contrôle médical.

Antispasmodique (voie SC):

- o chez l'adulte: 0,25 à 1 mg toutes les 6 heures, posologie maximale: 2 mg/ 24 h.
- o chez l'enfant:
 - au-dessus de 6 ans: 0,50 mg en dose unique,
 - entre 2 et 6 ans: 0,25 mg en dose unique.

Médication pré-anesthésique (voie SC):

- o chez l'adulte: 1 mg,
- o chez l'enfant (de 30 mois à 15 ans): 0,1 mg à 0,5 mg,
- o chez le nourrisson (de 1 à 30 mois): 0,1 mg à 0,3 mg.

En cardiologie (voie IV lente): chez

l'adulte: 0,5 à 1 mg.

En cas d'intoxication (voie IV lente): 2 mg d'emblée, puis 1 mg toutes les ½ heures jusqu'à assèchement des sécrétions bronchiques.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit pas être administré en cas de:
hypersensibilité à l'un des constituants, risque de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques.
en cas d'allaitement ([voir rubrique 4.6](#)).
Ce médicament est généralement déconseillé au cours du dernier trimestre de la grossesse ([voir rubrique 4.6](#)).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Précautions d'emploi

Utiliser avec prudence en cas de:
hypertrophie prostatique, insuffisance rénale et/ou hépatique, insuffisance coronarienne, troubles du rythme, hyperthyroïdie, bronchite chronique (en raison de l'accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques), iléus paralytique, atonie intestinale chez le sujets âgés, mégacolon toxique.
Ne pas mélanger avec d'autres médicaments au moment de l'emploi.

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

Associations à prendre en compte

+ Autres substances atropiniques

Antidépresseurs imipraminiques, les antihistaminiques H₁ sédatifs, antiparkinsoniens anticholinergiques, disopyramide (antiarythmique de la classe Ia), méquitazine. neuroleptiques phénothiaziniques.

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'atropine dans une seule espèce et à doses très élevées.

En clinique, l'utilisation de l'atropine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'atropine pendant la grossesse.

Allaitement

Le passage de l'atropine dans le lait maternel peut entraîner un surdosage chez le nourrisson, avec notamment des signes de toxicité neurologique. De surcroît, l'atropine diminue la sécrétion lactée.

En conséquence, si la prise de ce médicament apparaît réellement indispensable, l'allaitement est contre-indiqué.

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

Prévenir les conducteurs de véhicule et les utilisateurs de machine du risque lié aux troubles de l'accommodation.

4.8. Effets indésirables

Sécheresse buccale, épaississement des sécrétions bronchiques, diminution de la sécrétion lacrymale, troubles de l'accommodation, tachycardie, palpitations, constipation, rétention d'urine, excitabilité, irritabilité, confusion mentale chez les personnes âgées.
Un ajustement de la posologie peut permettre de diminuer ou de faire disparaître ces effets.

4.9. Surdosage

Signes cliniques: sécheresse de la bouche, mydriase, paralysie de l'accommodation, tarissement des sécrétions et surtout tachycardie, agitation, confusion et hallucinations allant jusqu'au délire, dépression respiratoire.

Traitement symptomatique avec surveillance cardiaque et respiratoire, en milieu hospitalier.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTISPASMODIQUE ANTI-CHOLINERGIQUE / PREMEDICATION EN ANESTHESIE / ANTI-ARYTHMIQUE / ANTIDOTE

(A: appareil digestif et métabolisme)

(C: système cardio-vasculaire)

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non renseignée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments au moment de l'emploi.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture: le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml en ampoule bouteille (verre incolore de type I) de 1 ml.

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

Pas d'exigences particulières.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION
DE MISE SUR LE MARCHE**

PLUSIEURS LABORATOIRES :

AGUETTANT
LAVOISIER
RENAUDIN, ...

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE
DELIVRANCE**

Liste I.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CONTRATHION 2 %, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Poudre:

Méthylsulfate de pralidoxime3,225 g

(Quantité correspondante en Pralidoxime 2,000 g)

Poudre et solvant pour 100 ml de solution reconstituée.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Intoxication par les dérivés organophosphorés anticholinestérasiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie intraveineuse en cas d'urgence.

Voie intramusculaire, sous-cutanée, ou voie orale si l'intoxication à traiter ne présente pas de caractère d'urgence.

La solution doit être préparée extemporanément par introduction dans le flacon de poudre de 10 ml de solvant.

Chez l'adulte:

Voie intraveineuse (soit sans dilution en injection lente de 1 ml/mn, soit en perfusion après dilution de la solution dans une solution de glucose ou de chlorure isotonique), voie intramusculaire, sous-cutanée:

- o lors de la première injection, la posologie habituellement proposée de 200 à 400 mg de pralidoxime, peut être augmentée jusqu'à 2 g en fonction de l'efficacité obtenue;
- o une dose d'entretien allant, jusqu'à 400 mg/heure sera maintenue tant que nécessaire.

Voie orale: 1 à 3 g de pralidoxime toutes les 5 heures.

Chez l'enfant:

lors de la première injection 20 à 40 mg/kg de pralidoxime suivant la sévérité de l'intoxication et la réponse au traitement;

une dose d'entretien de 10 mg/kg /heure sera maintenue tant que nécessaire.

Chez l'insuffisant rénal:

Les doses doivent être réduites chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de: hypersensibilité au pralidoxime.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde

L'efficacité de la pralidoxime varie selon les diverses classes d'insecticides organophosphorés.

L'intoxication par les insecticides carbamates anticholinestérasiques ne relève pas d'un traitement par la pralidoxime car la liaison avec l'acétyl-cholinestérase non covalente est de faible énergie et rapidement réversible.

Précautions d'emploi

La prise de lait ou de corps gras favorise l'absorption des organophosphorés;

La pralidoxime est d'autant plus efficace qu'elle est administrée peu de temps après l'intoxication.

Elle a peu d'effet si le délai entre l'intoxication et le début du traitement est supérieur à 36 heures.

Les doses doivent être réduites chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

L'atropine est habituellement associée à la pralidoxime, en contrôlant de façon permanente, au cours de ce traitement, l'état de la pupille et de la fréquence cardiaque.

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

4.6. Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du pralidoxime lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Malgré cela, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

En raison de l'absence de données du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'allaitement, est à éviter pendant l'utilisation de celui-ci.

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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de troubles de la vision attachés à l'emploi de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Troubles de vision: diplopie, vision floue, malaise, vertiges, céphalées, tachycardie.

4.9. Surdosage

La pralidoxime pourrait à dose très élevée, aggraver le bloc neuromusculaire dû à l'organophosphoré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIDOTE (V: divers)

Pralidoxime: antidote des produits organophosphorés (poisons du système neurovégétatif qui agissent indirectement en inactivant par phosphorylation les enzymes régulatrices de la transmission nerveuse).

La pralidoxime se fixe sur le groupement alkyl-phosphate de la cholinestérase alkyl-phosphorylée et le détache de l'acétyl-cholinestérase qui est ainsi régénérée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pralidoxime a une faible résorption digestive.

Elle a une faible diffusion au niveau du système nerveux central (l'action est limitée à la régénération des enzymes de la jonction neuromusculaire).

Le métabolisme est hépatique.

L'excrétion tubulaire rénale entraîne une élimination rapide en quelques heures du médicament.

5.3. Données de sécurité préclinique

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Solvant: Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

6.3. Durée de conservation

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore de type II de 15 ml fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyl.

Ampoule bouteille en verre incolore de type I de 10 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SOCIETE D'ETUDES ET DE RECHERCHES BIOLOGIQUES
53, RUE VILLIERS DE L'ISLE ADAM
75020 PARIS

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

302 525-9: 10 flacons de poudre (verre incolore) + 10 ampoules de solvant (verre incolore) de 10 ml

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de l'AMM : 29/09/1997

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INEUROPE, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le compartiment de poudre de la cartouche contient :

Sulfate d'atropine.....2 mg

Chlorhydrate d'avizafone.....20 mg

Méthylsulfate de pralidoxime.....350 mg

A reconstituer dans 2,5 ml d'eau pour préparations injectables contenue dans le compartiment de solvant de la cartouche.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre blanche à légèrement jaune.

Solvant limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement d'urgence, sur le terrain, des intoxications par les agents neurotoxiques organophosphorés tels que SARIN, SOMAN, TABUN et VX.

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être utilisé sur ordre des autorités compétentes.

La reconstitution de la solution injectable est réalisée sur ordre des autorités.

Le traitement débute dès l'apparition des premiers symptômes d'intoxication.

Posologie

Réservé à l'adulte à partir de 18 ans.

Auto-injection par voie intramusculaire dans la cuisse, dès l'apparition des premiers symptômes d'intoxication, de la dose contenue dans un dispositif.

En cas de persistance des symptômes d'intoxication, l'injection peut être renouvelée une fois UNIQUEMENT, 15 minutes après la première injection.

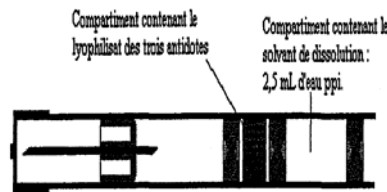
La posologie à utiliser chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique n'est pas connue.

Mode d'administration

Description du dispositif

L'autoinjecteur est un dispositif contenant dans un compartiment les 3 principes actifs sous forme lyophilisés et dans un autre compartiment le solvant (eau pour préparations injectables ; eau ppi).

Le schéma suivant décrit l'auto-injecteur.

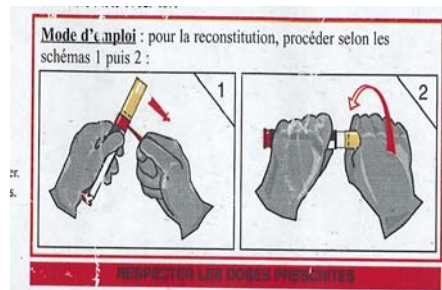


Mode de reconstitution de la solution et injection

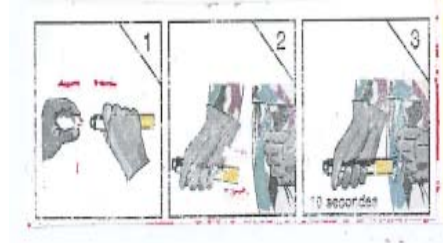
Le dispositif permet la reconstitution de la solution et son injection, en 2 temps successifs.

Premier temps: reconstitution de la solution à injecter.

Elle se fera sur ordre des autorités et/ou dès la notion de menace avérée d'intoxication, par vissage du système, après retrait de la sécurité de reconstitution, selon le schéma ci-joint:



Deuxième temps: injection intramusculaire après retrait de la sécurité d'injection, par pression sur le corps inférieur de l'auto-injecteur mis en contact de la face externe de la cuisse, à travers les vêtements, selon le schéma ci-dessous:



Note: en cas de risque avéré d'intoxication, sur ordre des autorités, un pré-traitement par pyridostigmine sera démarré par voie orale à raison de 30 mg toutes les 8 heures.

4.3. Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indication lorsque les indications sont respectées.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité du traitement est d'autant plus grande que l'injection est effectuée rapidement après les premiers signes d'intoxications (thérapeutique du premier quart d'heure).

Les signes d'intoxications aiguës par les neurotoxiques organophosphorés associent

un syndrome cholinergique dont le tableau clinique est le suivant :

- o syndrome muscarinique associant hypersécrétion salivaire et bronchique, sueurs profuses, myosis,

bronchospasme, bradycardie, hypotension, douleurs abdominales et diarrhées, confusion et convulsions.

o syndrome nicotinique associant fasciculations musculaires puis paralysie musculaire périphérique et respiratoire.

syndrome central: convulsions, état de mal, coma.

En l'absence de traitement, l'évolution est fatale par asphyxie.

Mises en garde

Ce médicament peut provoquer :

une somnolence, une amnésie et des réactions paradoxales (liées à l'avizafone (benzodiazépine)), des troubles de la vision (liés au pralidoxime ou à l'atropine), des réactions d'hypersensibilité à l'un des trois constituants.

La prise d'alcool ou de médicaments contenant de l'alcool est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

Des précautions d'emploi doivent être prises dans les cas suivants :

Liées à l'avizafone :

chez le sujet âgé ;
chez l'insuffisant rénal ou hépatique ;
chez le sujet présentant des apnées du sommeil.

Liées à l'atropine :

antécédents de glaucome par fermeture de l'angle ;
rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatique, hypertrophie de la prostate ;
hyperthyroïdie ;
insuffisance respiratoire, rénale et/ou hépatique ;
bronchite chronique ;
iléus paralytique, atonie intestinale, mégacolon toxique.

Liées à la pralidoxime :

chez l'insuffisant rénal et hépatique.

Néanmoins, dans le contexte d'urgence, seules les précautions d'emploi suivantes sont à respecter :

Liées à l'avizafone : myasthénie.

Liées à l'atropine : insuffisance coronarienne, troubles du rythme ventriculaires connus : surveiller la fréquence cardiaque au décours des injections.

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

Lié à l'avizafone

Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1

sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Association déconseillée (voir rubrique 4.4)

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Association faisant l'objet d'une précaution d'emploi

+ Cimetidine

Avec la cimetidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/j : risque accru de somnolence. Avertir les patients de l'augmentation du risque en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

+ Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne)

Variations imprévisibles : les concentrations plasmatiques de phénytoïne peuvent augmenter, avec signes de surdosage, mais aussi diminuer ou rester stables. Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

+ Stiripentol

Augmentation des concentrations plasmatiques du diazépam, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et dosage plasmatique, lorsque cela est possible, du diazépam associé au stiripentol.

Association à prendre en compte

+ Barbituriques

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Buprénorphine

Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

+ Buspirone

Risque de majoration des effets indésirables de la buspirone.

+ Cisapride

Majoration transitoire de l'effet sédatif du diazépam par augmentation de sa vitesse d'absorption. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Clozapine

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

+ Morphiniques

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

Liés à l'atropine

Médicaments atropiniques

Il convient de prendre en compte le risque lié à l'association d'un médicament à action

atropinique (imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, antispasmodiques, certains antihistaminiques H1...) chez un patient traité par anticholinestérasique. Outre la possible diminution de l'effet thérapeutique de ce dernier, l'interruption brutale du traitement atropinique expose au risque de dévoiler alors les effets muscariniques du parasympathomimétique avec symptomatologie de type « crise cholinergique », pouvant se manifester notamment par des convulsions.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

En raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation d'INEUROPE est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

Allaitement

En raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation d'INEUROPE est possible au cours de l'allaitement.

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

Les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines doivent être prévenus des risques possibles de somnolence et de troubles de l'accommodation.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée.

4.8. Effets indésirables

Liés à l'avizafone :

Sensation ébrieuse, ataxie ; Asthénie, baisse de la vigilance, somnolence ; Amnésie antérograde, troubles mnésiques ; Réactions paradoxales (insomnie, cauchemars, irritabilité, agressivité, agitation, troubles du comportement, troubles de la conscience) ; Hypotonie musculaire ; Eruptions cutanées, parfois prurigineuses ; Très rares cas d'augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines ainsi que des cas d'ictères.

Liés à l'atropine :

Sécheresse buccale ; Diminution de la sécrétion lacrymale ; Epaissement des sécrétions bronchiques ; Tachycardie, palpitations ; Constipation ; Rétention d'urine ; Troubles de l'accommodation ; Excitabilité ; Irritabilité, confusion mentale chez les personnes âgées.

Liés à la pralidoxime :

Troubles visuels : diplopie, vision floue ; Malaises, vertiges, céphalées et tachycardie.

Liés à la voie d'administration : possibilité de douleur transitoire au point d'injection.

4.9. Surdosage

Le surdosage volontaire ou accidentel est rare, puisque chaque sujet n'aura à sa disposition que 2 dispositifs.

En cas d'hypersensibilité à l'un des composants, le traitement sera symptomatique, en particulier sur le plan respiratoire et cardiovasculaire.

Symptômes et traitements en cas de surdosage lié à :

l'avizafone : sommeil profond jusqu'au coma, signes de confusion mentale, léthargie, ataxie, hypotonie, hypotension, dépression respiratoire (le flumazénil est l'antidote),
l'atropine : sécheresse buccale, mydriase, paralysie de l'accommodation, diminution des sécrétions et surtout tachycardie, agitation, confusion et hallucinations allant jusqu'au délire, dépression respiratoire.
la pralidoxime : la pralidoxime à doses très élevées pourrait aggraver le bloc neuromusculaire dû à l'organophosphoré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : tous autres médicaments (antidote)

Code ATC : V03AB

L'INEUROPE est un antidote associant trois principes actifs : l'atropine, l'avizafone et la pralidoxime. Il exerce un effet antidote par effet cumulé de l'activité des trois principes actifs associé dans le médicament :

l'atropine, anticholinergique, actif sur les récepteurs muscariniques ;
l'avizafone, prodrogue active sous forme de diazépam, anticonvulsivant ;
la pralidoxime, réactivateur des cholinestérases (enzymes régulatrices de la transmission nerveuse) inhibées par les neurotoxiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Atropine : après administration intramusculaire, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 6 minutes en moyenne.

Diazépam : après administration intramusculaire d'avizafone (prodrogue), les concentrations plasmatiques de diazépam sont atteintes entre 30 et 60 minutes.

Pralidoxime : après administration intramusculaire, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 25 à 60 minutes.

Distribution

Atropine : distribution tissulaire rapide ; passage de la barrière hémato-encéphalique ; liaison aux protéines plasmatiques : 44% ; passage de la barrière placentaire et dans le lait maternel.

Diazépam : volume de distribution de 1 à 2 l/Kg ; liaison aux protéines plasmatiques : 95 à 98%.

Passage de la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le plasma et le lait maternel.

Pralidoxime : large diffusion dans le compartiment extracellulaire ; faible passage de la barrière hémato-encéphalique ; non liée aux protéines plasmatiques.

Métabolisme et élimination

Atropine : métabolisme hépatique ; élimination urinaire sous forme inchangée (un tiers) et sous forme de métabolites glucuroconjugués pour le reste ; demi-vie d'élimination plasmatique : 2 à 2 heures 30.

Diazépam: métabolisme hépatique; excrétion urinaire avec pourcentage négligeable (< 0,1 %) de produit inchangé; demi-vie d'élimination plasmatique : 32 à 47 heures; les deux métabolites principaux sont le desméthyl-diazépam (demi-vie de 30 à 150 heures) et l'oxazépam tous les deux actifs; ces métabolites sont éliminés dans les urines sous une forme inactive glucuroconjuguée. Après administration d'avizafone, seuls les métabolites connus du diazépam sont identifiés.

Pralidoxime: métabolisme hépatique; élimination urinaire rapide en quelques heures sous forme inchangée et de métabolites; demi-vie d'élimination plasmatique de 1 à 3 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les résultats des études de sécurité précliniques, conduites avec l'association des trois principes actifs (ou avec INEUROPE) sur plusieurs espèces animales, à des doses correspondant à 10 fois la dose thérapeutique maximale, ont révélé des effets en relation avec une exacerbation de l'activité pharmacodynamique de chacun des constituants. Aucune toxicité particulière n'a été mise en évidence avec l'association, par rapport aux données disponibles avec chacun des constituants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Solvant : 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

Pour la cartouche : 2 ans à partir de la fabrication du lyophilisat.

Pour la cartouche conditionnée dans le dispositif médical : 4 ans à partir de la fabrication du lyophilisat.

Après reconstitution : à conserver maximum 6 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température comprise entre +2 et +8°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (Polypropylène), la cartouche est conditionnée dans un sachet ; boîte de 1.

Poudre et solvant pour solution injectable en cartouche contenue dans un dispositif médical. Le dispositif est conditionné dans un sachet ; boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A reconstituer sur ordre des autorités et/ou dès la notion de menace avérée d'intoxication.

A utiliser dès apparition des premiers symptômes d'intoxication.

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

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

384 167-4 ou 34009 384 167 4 9 : poudre et solvant en cartouche (Polypropylène) ; boîte de 1
384 168-0 ou 34009 384 168 0 0 : poudre et solvant en cartouche (Polypropylène) contenue dans un dispositif médical ; boîte de 1

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de l'AMM : 05/03/2008

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Fiche Piratox n° 5 : « Suffocants et phosphine »

Liste indicative des agents concernés

Les toxiques à action suffocante	
-	Phosgène (Numéro CAS : 75-44-5)
-	Chlore (Numéro CAS : 7782-50-5)
-	Isocyanate de méthyle (Numéro CAS : 624-83-9)
-	Mais aussi :
o	Ammoniac (Numéro CAS : 7664-41-7)
o	Diphosgène ou surpalite (Numéro CAS : 503-38-8)
o	Chloropicrine (Numéro CAS : 76-06-2)
o	Fluor (Numéro CAS : 7782-41-4)
o	Perfluoroisobutylène (Numéro CAS : 382-21-8)
o	Agents fumigènes
o	Des produits industriels commercialisés et des produits domestiques
-	Phosphine ou PH ₃ ou Hydrogène phosphoré (Numéro CAS : 7803-51-2).

! Points clefs à ne pas oublier

- Le 1^{er} geste d'urgence est l'extraction des victimes hors de la zone de danger : la protection des voies respiratoires et des yeux des intervenants est indispensable.
- A température ambiante (20 °C), la plupart des suffocants sont des gaz qui pénètrent l'organisme par voie respiratoire. Ils sont donc peu ou non persistants limitant le plus souvent les besoins en décontamination des victimes à un déshabillage.
- Les toxiques suffocants sont pour la plupart plus lourds que l'air.
- Ils affectent l'appareil respiratoire : glotte, bronches, alvéoles et causent des atteintes oculaires.
- En pré-hospitalier il faut éviter tout effort physique qui favoriserait la survenue d'un œdème pulmonaire.
- En règle générale, plus le délai d'apparition des symptômes est réduit, plus l'intoxication est grave et la symptomatologie lourde.
- Le traitement est uniquement symptomatique.
- Toutes victimes de gaz suffocants symptomatiques doivent être mises au repos, assises et sous oxygène.
- La durée de surveillance des sujets symptomatiques est au minimum de 12 à 24 heures.
- Pour la Phosphine (PH₃) :
 - o les victimes doivent être déshabillées et douchées ;
 - o la toxicité est respiratoire, cardiaque, rénale et neurologique ;
 - o les sujets ayant inhalé du PH₃ et eu des manifestations initiales notables seront surveillés en milieu hospitalier pendant 48 à 72 heures en raison du risque d'œdème aigu pulmonaire retardé.
- Pour des informations complémentaires sur le risque, l'aide à la prise en charge et le suivi des patients, il est recommandé de solliciter les centres antipoison, les établissements de santé référents, le service de santé des armées.

1. Classe Pharmaco-toxicologique des toxiques suffocants

Les suffocants sont des agents létaux qui pénètrent dans l'organisme par les voies respiratoires entraînant une irritation au niveau de la trachée et des bronches puis qui agissent sur le tissu pulmonaire en créant un œdème lésionnel. Ils représentent un aspect majeur du risque NRBC que ce soit dans le cadre du terrorisme, de l'accident industriel ou pour les armées en opérations extérieures.

2. Principales caractéristiques de l'intoxication aux suffocants

Elle est variable selon la dose absorbée et la durée d'exposition.

La toxicité des suffocants est respiratoire. Elle se traduit par des manifestations qui vont de l'irritation bénigne jusqu'à l'œdème aigu du poumon (**OAP**) lésionnel voire le syndrome de détresse respiratoire aigu (**SDRA**). Le dénominateur commun est l'hypoxie par altération de la diffusion d'oxygène au travers de la membrane alvéolocapillaire qui est lésée. Il s'agit d'une atteinte lésionnelle aspécifique. Dans les formes simples, l'oxygène peut suffire mais les patients doivent être mis en observation. Dans les formes les plus compliquées, c'est le traitement du SDRA en milieu spécialisé. Les personnes porteuses de pathologies respiratoires comme un asthme, une bronchite chronique obstructive constituent des populations à risque.

La symptomatologie dépend de la solubilité dans l'eau, de la concentration atmosphérique et de la durée de l'exposition. A faible concentration, l'inhalation provoque une **irritation de la gorge**, voire un **œdème de la glotte** dans les 6 à 12 premières heures suivant l'intoxication qui reste une des principales causes de décès avec l'OAP lésionnel, entraînant une **toux**. L'exposition aux vapeurs provoque également une irritation des yeux, voire une **conjonctivite chimique sévère**.

Le **syndrome de pénétration**, se caractérise par des manifestations d'irritation oculaire ou oropharyngée et une sensation d'oppression ou de douleur thoracique. Il peut s'y associer un aspect congestif de la face, des céphalées, des nausées, des vomissements, un bronchospasme et une perte de conscience. Au cours de cette 1^{ère} phase d'intoxication, l'intensité des symptômes et leur durée sont variables d'un individu à l'autre. Par ailleurs, l'intensité des quintes de toux n'est pas un signe de gravité.

La **phase d'intervalle libre**, les symptômes peuvent s'amender dès la fin de l'exposition et une période pauci-symptomatique de quelques heures (le plus souvent entre la 6^{ème} et la 24^{ème} heures) précède dans les cas graves l'apparition de l'**œdème aigu du poumon**. La mise au repos de la victime pendant cette phase est impérative pour éviter de réduire sa durée. L'examen radiologique révèle une atteinte alvéolaire ou interstitielle.

La **phase d'œdème aigu du poumon**, s'installe avec l'apparition d'une toux, d'une dyspnée avec tachypnée et d'une cyanose d'aggravation progressive. La symptomatologie est liée à l'installation d'un œdème lésionnel aspécifique pouvant évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aigu. La perturbation essentielle est une hypoxie sévère. Si la phase aiguë est surmontée, l'œdème se résorbe progressivement et le pronostic s'améliore. Cependant des complications peuvent apparaître : infection secondaire avec broncho-pneumonie et plus tardivement, risque de séquelles (fibrose pulmonaire, hyperréactivité bronchique non spécifique).

Une surveillance devra être instaurée en fonction de la nature de l'agent et de l'exposition.

S'agissant particulièrement de la Phosphine :

L'intoxication aiguë peut survenir après inhalation directe du gaz, à partir de récipients de stockage, ou après libération, lorsqu'un phosphore métallique se trouve en contact avec de l'eau. Après pénétration pulmonaire, le PH_3 se distribue principalement dans le cœur, les poumons et les reins mais aussi le système nerveux central.

Principales caractéristiques de l'intoxication par agent :

▪ Le phosgène (CG)

Il pénètre dans l'organisme presque exclusivement par inhalation. Au niveau des voies aériennes supérieures, une partie est hydrolysée par l'eau des tissus en acide chlorhydrique et dioxyde de carbone. En raison de sa très faible solubilité dans l'eau, le phosgène atteint rapidement les alvéoles pulmonaires. Il entraîne une dénaturation des protéines et des lipoprotéines, une altération irréversible des membranes de structure et une altération aussi bien enzymatique que du métabolisme cellulaire. Au plan général, le phosgène liquide (température inférieure à 8,2°C) peut provoquer des brûlures de la peau et des yeux. Sous forme vapeur, si la concentration atmosphérique est supérieure à 3 ppm (12 mg/m³) apparaissent immédiatement une irritation et une douleur au niveau des yeux et des muqueuses, dues à l'action de contact.

L'inhalation peut entraîner une inflammation des bronches et des structures alvéolaires. Les effets peuvent apparaître avec retard jusqu'à 24-48 heures. La sévérité des symptômes dépend de la concentration de phosgène dans l'air respiré.

Si le produit ([C] x t) est élevé : le phosgène pénètre rapidement dans les voies respiratoires provoquant une apnée et une broncho-constriction. La diffusion dans la circulation pulmonaire provoque une hémolyse. Les fragments de membranes érythrocytaires peuvent obstruer le flot sanguin provoquant la mort en quelques minutes. Chez l'animal, le lavage broncho-alvéolaire est un bon marqueur de l'évolutivité prévisible des lésions pulmonaires avec une concentration en protéine maximale à la 24^{ème} heure avant une période de latence pouvant durer jusqu'à 15 heures.

Toxicité du phosgène chez l'homme lors d'une intoxication aiguë :

Si le produit ([C] x t) est supérieur à l'AEGL 3 (Acute Exposure Guideline Levels), la symptomatologie comprend trois phases :

- Phase de pénétration, qui se caractérise par un larmoiement du à une irritation oculaire, des douleurs ou un prurit oro-pharyngé, une toux irritative, une douleur thoracique et une sensation d'oppression. L'intensité des quintes de toux n'est pas un signe de gravité.
- Phase d'intervalle libre, où les symptômes peuvent disparaître très rapidement dès la fin de l'exposition et une période silencieuse de 2 à 36 heures précède l'apparition de l'œdème aigu du poumon.
- Phase d'œdème du poumon, il s'agit d'un œdème lésionnel qui peut évoluer vers un SDRA. Il s'accompagne d'hypotension, bradycardie et d'arythmie. La mort résulte d'une détresse respiratoire ou d'une défaillance cardiaque droite.

Dans tous les cas, les victimes d'une exposition au phosgène doivent être gardées en surveillance durant 24 heures au moins.

Exposition d'une heure à une concentration de : mg/m ³	AEGL 1	AEGL 2	AEGL 3
Phosgène	-	1,2 mg/m ³	3 mg/m ³

▪ Le chlore

Les lésions sont fonction des concentrations et réalisent des atteintes des yeux, de la peau et des voies respiratoires.

Exposition d'une heure à une concentration de : mg/m ³	AEGL 1	AEGL 2	AEGL 3
Chlore	1,5 mg/m ³	5,8 mg/m ³	58 mg/m ³

Une exposition aiguë à une faible concentration (< 45 mg/m³) entraîne une irritation des muqueuses nasales, oculaires et pharyngées sans conséquence clinique. Si la concentration atmosphérique est > 90mg/m³ apparaissent alors immédiatement des sensations de brûlure et des douleurs au niveau des muqueuses oculaires, des voies respiratoires (toux, rhinorrhée) et buccales (hypersialorrhée). Apparaissent également des signes généraux d'intoxication : sensation de suffocation avec anxiété, tachypnée et tachycardie, douleur rétro-sternale, céphalées et douleurs abdominales accompagnées de nausées et de vomissements. Dans les cas sévères, on observe une détresse respiratoire, une cyanose et des crachats hémoptoïques. Des arrêts respiratoires et cardiaques sont décrits pour les concentrations les plus élevées.

En cas d'exposition aiguë plus importante, des brûlures oculaires (ulcération cornéenne) et cutanées peuvent apparaître (en cas de contact direct), les complications respiratoires principales sont 1) l'œdème de la glotte à l'origine d'une dysphonie voire d'une dyspnée laryngée (inspiratoire) ainsi que 2) l'œdème aigu du poumon dont le premier signe est une polypnée.

Les séquelles rencontrées sont notamment l'asthme chimique (Syndrome de Brooks) et l'emphysème. Les patients fortement exposés doivent être surveillés pendant 24 à 48 heures.

▪ L'isocyanate de méthyle

Il est irritant pour la peau, les muqueuses oculaires, respiratoires et digestives. Les projections cutanées peuvent entraîner des brûlures graves. A faible dose il est lacrymogène, plus concentré il provoque des brûlures oculaires graves (irritation importante, œdème cornéen et palpébral, vision trouble, ulcère cornéen). Il existe un risque d'amaurose. L'inhalation provoque à faible concentration une irritation du nez et de la gorge avec sécrétions. A des concentrations plus élevées on constate une toux, des douleurs thoraciques, une dyspnée, une réaction asthmatiforme, un OAP lésionnel. Des douleurs abdominales accompagnées de diarrhées et de vomissements peuvent apparaître.

Exposition d'une heure à une concentration de : mg/m ³	AEGL 1	AEGL 2	AEGL 3
Isocyanate de méthyle	-	0,067 mg/m ³	0,20 mg/m ³

▪ L'ammoniac

Il provoque une irritation des muqueuses respiratoires (toux, dyspnée asthmatiforme, ulcérations, détresse respiratoire avec OAP lésionnel) et oculaires (larmoiement, hyperhémie conjonctivale, ulcérations). Hypertension et tachycardie peuvent être notées.

Exposition d'une heure à une concentration de : mg/m ³	AEGL 1	AEGL 2	AEGL 3
Ammoniac	21 mg/m ³	112 mg/m ³	770 mg/m ³

▪ La phosphine

L'inhalation de faibles concentrations entraîne en quelques minutes des signes d'irritation des muqueuses respiratoires : toux, épistaxis, douleurs thoraciques.

Si l'exposition se prolonge ou lors d'inhalation de fortes concentrations apparaissent rapidement :

- céphalées, vertiges, paresthésies, coma, convulsions,
- douleurs digestives, diarrhée cholériforme,
- hypotension artérielle, voire état de choc souvent réfractaire aux amines pressives,
- troubles du rythme et de la conduction cardiaque,
- acidose métabolique, hypomagnésémie, hyperkaliémie,
- syndrome de détresse respiratoire aigu pouvant se développer de façon retardée,
- hépatite cytolytique et ictère surviennent plus rarement,
- insuffisance rénale par atteinte tubulaire.

Les lésions oculaires et cutanées en dehors de contact direct avec de la phosphine liquide ne sont pas décrites.

Exposition d'une heure à une concentration de : mg/m ³	AEGL 1	AEGL 2	AEGL 3
PH₃	-	2,78 mg/m ³	5 mg/m ³

Les symptômes apparaissent en quelques minutes à quelques heures. Le décès peut survenir dans un tableau de défaillance multi viscérale dans un délai de 4 à 14 jours.

3. Propriétés physico-chimiques des suffocants et de la phosphine

Liste des propriétés permettant d'apprécier l'exposition et de moduler la prise en charge :

- **Le phosgène** se présente à température ambiante (20°C) et pression atmosphérique sous la forme de gaz incolore, plus lourd que l'air, sa densité de vapeur par rapport à l'air est de 3,4 (air = 1). Son odeur rappelle celle du foin fraîchement coupé.

- **Le chlore** se présente à température ambiante (20°C) et pression atmosphérique sous la forme d'un gaz de couleur verdâtre, plus lourd que l'air, d'odeur piquante et suffocante, perceptible à moins de 1 ppm (à 25°C, 1 atm, 1 ppm = 2,9 mg/m³).

- **L'isocyanate de méthyle** se présente à température ambiante (20°C) et pression atmosphérique sous la forme d'un liquide incolore, volatil, d'odeur acre. Il est habituellement stocké dans des récipients en acier inoxydable. C'est un produit très inflammable (point éclair -7°C). Sa vapeur est plus lourde que l'air, son mélange avec l'air est rapidement explosif. C'est un intermédiaire de synthèse utilisé pour la fabrication des pesticides de la famille des carbamates.

- **L'ammoniac** se présente à température ambiante (20°C) et pression atmosphérique sous la forme d'un gaz plus léger que l'air, incolore, d'odeur acre.

- **La phosphine** se présente à température ambiante (20°C) et pression atmosphérique sous la forme d'un gaz. Il peut s'enflammer spontanément en présence d'humidité. Elle réagit violemment avec les oxydants comme le chlore, le brome et leurs solutions aqueuses.

4. Antidotes (traitements spécifiques)

Il n'existe pas d'antidote validé à ce jour.

5. Traitement symptomatique

Le traitement est essentiellement symptomatique et visera au maintien des fonctions vitales.

- Premiers soins :

Retirer les victimes de l'atmosphère contaminée et les déshabiller si elles ont pu être exposées dans un nuage concentré.

Rincer les yeux pendant au moins 15 minutes en présence de symptômes oculaires.

Eviter tout effort physique qui majorerait la survenue d'un OAP lésionnel. Les victimes doivent être évacuées en position demi-assise.

Les mesures usuelles de liberté des voies aériennes et d'oxygénothérapie seront prises.

Les personnes « fragiles » (asthmatiques, BPCO, enfants) devront faire l'objet d'une surveillance rapprochée.

- **Mesures spécifiques suffocants :**

Cutanées :

- Les lésions cutanées à type de brûlure doivent être traitées comme les brûlures thermiques.

Respiratoires :

- Repos assis et oxygénothérapie.
- Traitement d'un œdème de glotte sévère.
- L'administration de $\beta 2$ mimétiques et de corticoïdes devra être envisagée s'il existe une composante spastique notamment chez le sujet avec des antécédents de maladie bronchique spastique.
- Il n'y a pas de spécificité dans la prise en charge du SDRA d'origine toxique par rapport aux SDRA d'autres origines notamment concernant la prescription de corticoïdes.

- **Mesures spécifiques phosphine :**

En cas d'insuffisance rénale aiguë, une hémodialyse est nécessaire. Elle ne constitue cependant pas une méthode d'épuration du toxique.

L'hydrocortisone par voie intraveineuse (400 mg toutes les 4-6 h) ou la dexaméthasone (4 mg toutes les 4 h) ont été proposées.

L'administration de corticoïdes dans les hypotensions graves, ne répondant pas aux catécholamines semble justifiée en théorie, puisque qu'il existe une déplétion en corticoïdes par atteinte directe des surrénales et que ceux-ci potentialisent la réponse des récepteurs sympathiques aux catécholamines.

Les sujets ayant inhalé du PH_3 et eu des manifestations initiales notables seront surveillés en milieu hospitalier pendant 48 à 72 heures en raison du risque d'œdème aigu pulmonaire retardé.

En cas de convulsion, administrer du clonazépam (en raison de son efficacité et de son faible effet dépressur de la conscience et de la respiration), en cas de persistance des crises passer au phénobarbital ou au propofol.

Fiche Piratox n° 6 : « Ypérite et autres moutardes vésicantes »

! Points clefs à ne pas oublier

→ Les 1^{ers} gestes d'urgence sont :

- l'extraction des victimes hors de la zone de danger : la protection cutanéomuqueuse et respiratoire des intervenants est indispensable.
- la décontamination d'urgence (déshabillage avant tout) des victimes éventuellement complétée par une décontamination approfondie selon le contexte¹ (doucher uniquement après élimination par adsorption des traces liquides).

→ L'ypérite est un liquide suffisamment volatil et toxique pour constituer un **risque d'intoxication** (vapeurs / liquide) et **de contamination** (liquide).

→ Les signes cliniques sont généralement d'apparition différée de plusieurs heures (toxique insidieux).

→ En règle générale, plus le délai d'apparition des symptômes est bref plus l'intoxication est grave et la symptomatologie lourde.

→ **L'ypérite est peu létale mais très incapacitante.**

→ Les victimes sont à prendre en charge comme des brûlés immunodéprimés et une fois décontaminées, leurs soins ne présentent aucun danger pour les soignants.

→ Le traitement est symptomatique. Aucun antidote n'a été validé à ce jour.

→ Comme pour toute atteinte cutanée, vérifier le statut vaccinal (tétanos).

→ Pour des informations complémentaires sur le risque, l'aide à la prise en charge et le suivi des patients, il est recommandé de solliciter le service de santé des armées, les centres antipoison, les établissements de santé référents.

1. Classe pharmaco-toxicologique du toxique

L'ypérite (sulfure de 2-2'dichloroéthyle, numéro CAS : 505-60-2) est le chef de file des moutardes soufrées vésicantes. C'est un agent de haute réactivité chimique de type alkylant.

Depuis sa première utilisation lors du premier conflit mondial on parle aussi de "gaz moutarde" (dénomination OTAN = agent H ou HD pour la forme distillée). On la retrouve encore fréquemment dans de vieilles munitions de la première guerre mondiale, toujours active, et des accidents sont répertoriés sur le territoire national. Sa grande efficacité militaire et sa synthèse relativement aisée peuvent faire craindre une utilisation militaire ou terroriste. D'autres moutardes soufrées ont été vectorisées (placées dans des munitions) comme l'agent T.

Des moutardes azotées ont été synthétisées et vectorisées par certains pays mais on ne retrouvera pas de telles munitions sur le territoire national.

Cette fiche ne prendra en compte que l'ypérite car les principes de la prise en charge sont identiques pour tous ces agents en l'absence d'antidotes spécifiques.

¹ Procédés de décontamination (cf. circulaire n° 700/SGDN/PSE/PPS du 7 novembre 2008 et fiche d'introduction).

2. Propriétés physico-chimiques de l'ypérite d'intérêt pour la prise en charge

	Caractéristiques	Valeurs et commentaire(s)
Etat physique probable	Liquide volatil	PE* = 227,8 °C PF** = 14°C Volatilité 625 mg/m ³ à 20 °C Liquide huileux incolore à l'état pur mais, habituellement jaune, brun à noir, à odeur d'ail ou de moutarde.
Densité de vapeur	Gaz incolore lourd	5,4
Hydrosolubilité	Faible	0,7 g/L à 25 °C
Pouvoir contaminant	Elevé	Imprègne immédiatement les matériaux et pénètre la peau. Grande persistance sous les climats froids et tempérés et sur certains matériaux (ex. certains bétons).

*PE : point d'ébullition = température de passage de l'état liquide à l'état vapeur.

**PF : point de fusion = température de passage de l'état solide à l'état liquide.

3. Principales caractéristiques de l'intoxication

L'ypérite est connue pour être un toxique insidieux, c'est-à-dire un toxique qui n'entraîne l'apparition des symptômes que de façon différée. Plus l'exposition est forte, plus ce délai sera court.

La volatilité de l'ypérite et son odeur alerteront probablement les services de secours. L'oeil est l'organe le plus rapidement atteint en l'absence de port de masque de protection et pour des concentrations à peine perceptibles par l'odorat (environ 1 mg.m⁻³), les premiers symptômes à type d'irritation peuvent apparaître dès 1 heure post-exposition.

Les victimes asymptomatiques rapportant avoir senti ou ressenti l'exposition devront obligatoirement être déshabillées, voire décontaminées plus finement. Jusqu'au déshabillage, les victimes qui le peuvent ne doivent pas s'asseoir au risque d'aggraver les lésions périnéales.

Les victimes jugées les plus exposées devront être gardées en observation pendant une demi-journée, ce qui permettra de détecter des expositions de l'ordre de 25-50 mg.min.m⁻³ (effets oculaires), 180-300 mg.min.m⁻³ (effets cutanés), 250-1200 mg.min.m⁻³ (effets respiratoires et gastro-intestinaux). Les autres victimes asymptomatiques seront invitées à consulter dès l'apparition d'une irritation oculaire, d'une gêne respiratoire ou d'un érythème.

La mortalité immédiate est faible (moins de 5% d'après l'expérience des conflits antérieurs, en milieux ouverts). En milieux clos, lorsque les concentrations atmosphériques seront plus élevées, on peut s'attendre à une augmentation des intoxications graves. Une dose d'ypérite liquide d'environ 7 g (environ 5 mL) est considérée comme pouvant induire une mort dans les 24 heures. Des effets à moyen et long termes étant susceptibles d'apparaître, il est préconisé un suivi des patients au long cours.

Le tableau en page 4 résume les signes cliniques attendus.

4. Prise en charge non spécifique

La décontamination des victimes est l'action la plus urgente à réaliser après extraction de la zone contaminée.

En raison des propriétés mutagène et cancérogène de l'ypérite, des précautions toutes particulières seront prises par le personnel d'intervention (protections respiratoire et cutanée).

Des études expérimentales récentes ont par ailleurs démontré qu'après exposition, d'autant qu'il s'agit de vapeurs d'ypérite concentrées, une évaporation notable peut être mise en évidence pendant les quelques heures qui suivent. Dans la mesure du possible, les victimes ne devront pas être trop tôt placées dans des pièces à faible ventilation.

5. Antidotes (traitements spécifiques)

Aucun antidote n'a été validé à ce jour.

6. Traitements symptomatiques

Le traitement est celui d'une brûlure, uniquement symptomatique compte tenu de l'absence d'antidote et les grandes lignes sont rappelées dans le tableau. Des greffes de peau peuvent être indiquées.

7. Aide du laboratoire

Il n'existe aucun marqueur d'exposition à l'ypérite qui soit dosé en routine ou aidant directement à la prise en charge des intoxiqués. Un certain nombre de marqueurs ont été mis en évidence pour confirmer l'exposition à ce toxique et ils ne sont disponibles que dans un nombre très limité de laboratoires appartenant au réseau de laboratoires Piratox. Les prélèvements urinaires doivent être congelés et les prélèvements sanguins uniquement réfrigérés.

Par le biais du SAMU de zone de défense et de sécurité, les numéros de téléphone des laboratoires spécialisés seront communiqués. Les intoxications à l'ypérite étant extrêmement rares, il importe de documenter de la façon la plus complète possible chaque cas porté à la connaissance d'un SAMU de zone de défense.

L' YPERITE: TABLEAU CLINIQUE EN FONCTION DE L'APPARITION DES SYMPTOMES & TRAITEMENTS A INSTAURER

Hiérarchisation des symptômes		Traitements
Au Plan Ophtalmologique	Faible intoxication en 4 à 12 h : - irritation conjonctivale, - photophobie, - douleurs oculaires croissantes, - larmolement intense, - vision floue. Forte intoxication en 3 à 6 heures : - blépharospasme, - douleurs très vives, - hémorragie conjonctivale, - larmolement purulent, - oedème puis vésications palpébrales, - possibilité d'ulcérations cornéennes, - cécité possible si contact d'ypérite liquide avec l'œil.	Aucun pansement occlusif ne doit être placé, avant le lavage des yeux. Lavage prolongé des yeux avec du sérum physiologique après instillation de chlorhydrate d'oxybuprocaine puis examen clinique. Eviter l'adhérence des paupières par l'application de vaseline stérile. Port de lunettes noires pour lutter contre la photophobie. Orienter vers l'ophtalmologiste : pour la surveillance de l'état de la cornée et la prescription d'éventuelles collyres antibiotiques ou anti-inflammatoires.
Au Plan Respiratoire	Faible intoxication en 12 h ou plus : - signes d'irritation (rhinite, pharyngite, laryngite, toux sèche pénible) avec congestion non spécifique des voies aériennes supérieures, - puis trachéobronchite avec expectoration. Forte intoxication entre 4 et 8 h : - œdème extensif entraînant dyspnée et dysphonie, - nécrose épithéliale des muqueuses bronchiques avec obstruction mécanique (pseudo-membranes), - signes d'atélectasies et de bronchopneumopathie avec expectoration purulente. Formes les plus graves apparaissent dans les 1^{ers} jours : - œdème pulmonaire, - insuffisance respiratoire aiguë.	<u>Mesures à adapter au type d'atteinte</u> Oxygénothérapie. Aérosol β_2 mimétique si bronchospasme. Kinésithérapie respiratoire. Antibiothérapie curative. <u>Pour les formes graves</u> La réanimation respiratoire est celle d'un œdème pulmonaire lésionnel Oxygénothérapie. Intubation et ventilation contrôlée en pression positive. Antibiothérapie (selon résultat des prélèvements bactériologiques).

Hiérarchisation des symptômes		Traitements
Au Plan Cutané (selon la dose et la nature de l'exposition, liquide vs vapeurs)	Rechercher les lésions notamment dans les zones de peau fine et humide.	Décontamination - A l'aide si possible de terre à foulon, ou à défaut, de tout autre moyen, éliminer le liquide éventuellement présent par adsorption (la très faible solubilité de l'ypérite dans l'eau réduira l'efficacité de la douche et en cas de forte contamination, l'étalement du toxique pourra être préjudiciable). - Eau en grande quantité et savon doux. Le refroidissement des lésions au plus tôt réduit expérimentalement leur sévérité. Antalgiques/analgésiques , du fait du caractère très douloureux des lésions de l'ypérite. Ex : <i>morphine, buprénorphine</i> . Désinfection des brûlures selon les protocoles appropriés pour les brûlés. En milieu hospitalier uniquement, mise à plat des phlyctènes les plus grosses risquant d'éclater, et traitement des zones nécrosées. Pansement à la pommade de sulfadiazine argentique (type Flammazine®) en couche épaisse (500 g pour 15 % de surface) en insistant sur les plis. Comme pour les brûlures, le traitement général comporte la correction des pertes hydro- électrolytiques initiales (rapportées comme moindres par rapport aux brûlures thermiques de même surface et profondeur) selon la surface brûlée et la lutte contre la dénutrition. Les techniques de détersion laser et d'hydrodissection, utilisées sur les brûlures thermiques, ont montré leur intérêt dans les brûlures par l'ypérite. La dermabrasion apparaît maintenant moins utilisée. Des greffes de peau peuvent être indiquées.
	Entre 2 et 12 h : - érythème douloureux, - prurit, - puis œdème sous-cutané. Entre 12 et 48 h : - vésicules, - phlyctènes, - risque de surinfection élevé. Cicatrisation : - très lente (plusieurs semaines ou mois).	

Hiérarchisation des symptômes		Traitements
Effets systémiques	Signes digestifs (ingestion ou intoxication très sévère): - <i>nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée sanglante.</i> Signes généraux : - <i>asthénie,</i> - <i>fièvre,</i> - <i>atteinte neuromusculaire,</i> - <i>troubles psychologiques.</i> Signes hématologiques : - <i>hyperleucocytose transitoire,</i> - <i>à partir du 5^{ème} jour : leucopénie,</i> - <i>parfois thrombopénie,</i> - <i>anémie moins fréquente.</i>	Antibiothérapie des complications infectieuses selon documentation bactériologique. En cas d'atteinte de la moelle osseuse, le traitement associera antibiothérapie probabiliste et transfusions de culots globulaires et de plaquettes. Pour des atteintes sévères, quelques études ont démontré chez l'animal un intérêt probable du facteur de croissance hématopoïétique G-CSF. Un traitement à 10 µg/j pendant 21 jours a permis chez le primate une réduction de la durée d'aplasie. Il n'existe aucune étude publiée sur le GM-CSF.

Fiche Piratome n°1 « Principes de traitements et choix des antidotes »

Principes généraux relatifs aux traitements à instaurer
dans les toutes 1^{ères} heures (< 24 heures)
d'une personne présentant une contamination interne, avérée ou suspectée,
par un ou plusieurs radionucléides

Les points clefs à retenir pour la prise en charge des victimes d'une contamination interne par des radionucléides sont les suivants :

- En toute circonstance d'exposition à des agents nucléaires et radiologiques, l'urgence médico-chirurgicale (c'est-à-dire l'extrême urgence nécessitant un geste chirurgical de sauvetage) prime sur l'évaluation et le traitement de la contamination et/ou de l'irradiation.
- Le traitement d'urgence, c'est-à-dire dans les 2 heures qui suivent la contamination, sera mis en œuvre « a priori », pour toute personne suspectée de contamination, dès lors que le ou les radionucléides contaminants potentiels auront été identifiés. Le traitement sera débuté au plus tôt, sur le lieu de l'évènement si nécessaire. Ce traitement sera aussi débuté ou poursuivi en milieu hospitalier. Ceci implique donc de renseigner très rapidement les établissements de santé afin qu'ils puissent se procurer en urgence les produits adéquats. Le tableau A indique le type de traitement à instaurer en fonction du radionucléide (présumé ou identifié).
- Les prélèvements biologiques à réaliser en cas de contamination interne ne sont pas nécessairement effectués sur place, mais ils doivent être programmés en concertation avec l'IRSN¹ et avec l'appui du SPRA² si nécessaire, notamment les prélèvements d'urines et de selles.

En cas de contamination majeure par les radionucléides, des précautions concernant les prélèvements d'excrétas (urines et fèces) des patients doivent être mises en œuvre, après avis d'un expert en radioprotection au sein des services de médecine nucléaire ou à l'IRSN.

La présente fiche vise à apporter toutes les informations utiles aux personnes impliquées dans la gestion des toutes premières heures suivant l'attentat afin de permettre une prise en charge adaptée des victimes. Elle précise notamment la nature des traitements spécifiques à mettre en œuvre en fonction des radionucléides impliqués, les traitements non spécifiques pouvant être également appliqués, ainsi que les prélèvements à réaliser en vue d'une évaluation de l'exposition des victimes contaminées par des éléments radioactifs.

¹ IRSN : Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire.

² SPRA : Service de Protection Radiologique des Armées.

SOMMAIRE

1.	Introduction.....	2
2.	Détermination du traitement chélateur en fonction du radionucléide en cas de contamination interne.....	4
3.	Traitements	7
3.1.	Traitements spécifiques	7
3.1.1.	Traitements visant à diminuer l'absorption des radionucléides.....	7
3.1.2.	Traitements visant à augmenter l'élimination des radionucléides.....	7
3.2.	Traitements non spécifiques en cas de contamination interne par un ou des radionucléides dans une situation impliquant un grand nombre de victimes	8
3.2.1.	Traitements en rapport avec les modalités de dispersion des radionucléides.....	8
3.2.2.	Traitements non spécifiques destinés à diminuer la contamination interne.....	8
3.2.3.	Autres traitements épurateurs non spécifiques	9
4.	Prélèvements à réaliser en vue d'un bilan radiotoxicologique suite à une contamination interne par des radionucléides	9
5.	Rappel de la définition des différentes unités utilisées en radioactivité.....	11

1. Introduction

Les scénarios potentiels d'un acte de nature radiologique ou nucléaire peuvent être extrêmement variés et leur réalisation opérationnelle être plus ou moins complexe. Ils vont de l'épandage simple de substances radioactives, particulièrement facile à exécuter, à la dissémination de sources radioactives ou à la dispersion par explosif conventionnel de grandes quantités de radionucléides, en milieu confiné ou non (« bombe sale »), sans oublier des scénarios plus complexes à mettre en œuvre, tels que l'attaque d'un bâtiment réacteur d'une installation nucléaire ou le détournement d'une arme nucléaire. **Ces différents scénarios radiologiques ont des impacts sanitaires à court et à long terme très divers au point que la gestion médicale, sanitaire et psychosociale de la crise en sera profondément affectée.**

Sous l'angle de la gestion médicale, **les scénarios peuvent être soit évènementiels** avec des victimes immédiates localisées dans l'espace, nécessitant un déploiement des secours médicaux, **soit être insidieux** avec une dispersion des victimes dans l'espace et dans le temps dont les conséquences se caractérisent par une difficulté majeure à établir un diagnostic d'épidémie en relation avec les rayonnements ionisants. **Dans le premier cas, l'atteinte collective massive est probable, les effets psychosociaux sont immédiats. Dans le second cas, l'atteinte collective massive est non systématique et l'impact sociétal est différé.**

Parmi les scénarios évènementiels, celui de la « bombe sale » implique des brûlures, des blessures et des blasts, associés à une contamination externe et interne, avec un risque vital immédiat et un risque à long terme d'apparition de cancer radio-induit chez les victimes de l'exposition. Un autre scénario possible consiste en la dissémination de sources radioactives de forte activité, qui aura par contre, des conséquences très différentes, telles que des irradiations globales se traduisant sur le plan clinique par la survenue d'un syndrome aigu d'irradiation associé à un risque vital majeur à court ou moyen terme, notamment en raison de l'aplasie médullaire souvent observée dans une telle situation.

Parmi les scénarios insidieux, celui de l'épandage de radionucléides se traduira par une contamination stricte avec un impact sanitaire centré sur le risque d'apparition de cancer radio-induit à long terme. Un autre scénario, celui de la dissémination de sources de moyenne activité avec des irradiations localisées associées ou non à une irradiation globale de faible importance, aura pour conséquence l'apparition progressive de lésions radiologiques cutanées (de type épidermite sèche ou exsudative par exemple) sans risque vital.

Néanmoins, quel que soit le scénario considéré, deux modalités d'exposition aux radionucléides doivent être distinguées :

- l'exposition par irradiation externe : elle se produit lorsque la source radioactive est localisée dans l'espace proche ou à distance de l'individu exposé ; en fonction des paramètres d'exposition, elle pourra avoir pour conséquence l'apparition à plus ou moins court terme d'un syndrome d'irradiation aigu associé ou non à des brûlures cutanées radiologiques. Si **l'exposition par irradiation est pure, c'est-à-dire non associée à une exposition par**

contamination interne, la prise en charge des victimes doit impérativement être assurée en milieu hospitalier spécialisé : les recommandations décrites dans la présente fiche ne sont alors pas applicables à cette situation d'exposition ;

- l'exposition par contamination interne : elle se produit lorsque la source radioactive est incorporée dans l'organisme de l'individu exposé ; si elle n'est pas associée à une exposition par irradiation externe, une contamination interne par des radionucléides sera initialement presque toujours silencieuse sur le plan clinique, sauf si elle est associée à une contamination externe par contact cutané (des brûlures cutanées, pouvant aller jusqu'à une nécrose des tissus exposés en l'absence de la mise en place de stratégie de décontamination, pourront alors être observées à plus ou moins court terme dans ce cas). **Dans une telle situation d'exposition, il sera nécessaire d'identifier les personnes contaminées par la mise en œuvre d'examens adaptés (mesures anthroporadiamétriques, analyses radiotoxiques des urines et/ou des selles) et d'administrer des traitements spécifiques ou non spécifiques visant à accélérer l'élimination des radionucléides et/ou en empêcher la fixation sur les organes cibles : les recommandations décrites dans la présente fiche sont applicables à cette situation d'exposition.**

La contamination interne des individus consécutive à la dissémination d'une source radioactive fait suite à l'incorporation de substances dans l'organisme selon plusieurs modes :

- l'inhalation de particules radioactives présentes dans l'atmosphère et dans les matières remises en suspension après avoir été déposées au sol ou sur toute autre surface ;
- l'ingestion de produits contaminés par les substances radioactives libérées : la contamination par ingestion est fonction du régime alimentaire, du mode de vie de la population, de la proportion de produits alimentaires contaminés consommés, de l'importance de la contamination des aliments et de la façon dont les produits alimentaires sont préparés (le fait de cuire les aliments par exemple peut rendre moins biodisponible certains radionucléides). L'ingestion de particules radioactives peut aussi résulter de la contamination des mains sur des surfaces, elles-mêmes contaminées (manuportage) ;
- la pénétration dans les tissus sous-cutanés ou dans le milieu systémique suite à une effraction de la barrière cutanée : ce mode d'incorporation peut se révéler particulièrement important chez les personnes présentant des blessures multiples par polycrillage de débris solides suite à une explosion ;
- la contamination cutanée résultant du dépôt sur la peau ou les vêtements de particules présentes dans l'atmosphère et/ou sur les surfaces.

Quel que soit leur mode d'incorporation, les radionucléides suivent un cheminement dans l'organisme qui dépend principalement de la voie d'entrée, mais aussi des propriétés physico-chimiques des substances radioactives, (volatilité, hydrosolubilité, ionisation, etc.), de leur tropisme pour un organe ou un tissu cible particulier, de leur mode d'excrétion ainsi que des paramètres propres à l'individu (notamment son âge et son état physiopathologique). Ainsi, après avoir pénétré dans l'organisme, tout ou une partie de la matière radioactive gagnera *via* la circulation sanguine ou la circulation lymphatique un ou plusieurs compartiments de transfert ou de stockage au sein desquels elle subira éventuellement des modifications métaboliques avant d'être éliminée plus ou moins complètement et rapidement dans les urines et/ou les selles.

2. Détermination du traitement chélateur en fonction du radionucléide en cas de contamination interne

L'efficacité potentielle des chélateurs vis-à-vis des éléments a été classée selon les niveaux de preuves scientifiques d'efficacité **sur la base des données disponibles de 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.

Absence de preuves - Il peut s'agir d'une absence de donnée, d'étude négative ou de résultats contradictoires.

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 (octroi national Afssaps), les niveaux de preuves n'ont pas été ré-établis.

Les Autorisation Temporaire d'Utilisation ou ATU (octroi national Afssaps) sont également mentionnées à titre indicatif.

L'efficacité du chélateur dépend de l'élément chimique et est indépendante de sa radioactivité. Ce tableau est donc également exploitable pour la décontamination d'éléments non radioactifs. Les radionucléides entre parenthèses sont cités à titre d'exemple.

Les informations relatives au DTPA s'appliquent au Ca-DTPA (ou calcium DTPA), antidote autorisé en France. Il existe également sur d'autres marchés le Zn-DTPA (ou zinc DTPA) qui peut être utilisé dans la même indication. Néanmoins, le Ca-DTPA est recommandé dans les 24 premières heures après la contamination interne. Au-delà, l'efficacité est comparable mais un traitement répété au Ca-DTPA peut entraîner une déplétion du zinc endogène pouvant être traité par une supplémentation, contrairement au traitement par le Zn-DTPA.

! Ne pas faire de confusion entre EDTA dicobaltique et EDTA-calcium disodique³ dont les propriétés pharmacologiques diffèrent.

RADIONUCLEIDES	ANTIDOTES CHELATEURS	COMMENTAIRES	NIVEAUX DE PREUVES SCIENTIFIQUES D'EFFICACITE	
Américium (²⁴¹ Am)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		AMM	
Antimoine (¹²² Sb, ¹²⁴ Sb, ¹²⁵ Sb)	DMSA ou BAL / cf. Fiche n° 3	<i>* Le DMSA qui possède un meilleur profil de tolérance que le BAL, sera privilégié. Dans les cas où la voie digestive n'est pas possible, il faudra utiliser le BAL.</i>	DMSA : II	BAL : absence de preuve

³ En France, le Ca-EDTA est commercialisé sous le nom de CALCIUM EDETATE DE SODIUM SERB 5%, solution injectable I.V.

RADIONUCLEIDES	ANTIDOTES CHELATEURS	COMMENTAIRES	NIVEAUX DE PREUVES SCIENTIFIQUES D'EFFICACITE	
Arsenic (^{76}As)	DMSA ou BAL / cf. Fiche n° 3	Cf. commentaires *	DMSA : III En phase aiguë	BAL : AMM En phase aiguë
Bismuth (^{207}Bi , ^{210}Bi)	BAL ou DMSA /cf. Fiche n° 3		DMSA : III	BAL : II
Cadmium (^{109}Cd)	BAL ou DMSA /cf. Fiche n° 3	Le BAL est un chélateur efficace mais aggravant les effets néphrotoxiques du cadmium. Lui préférer le DMSA qui n'induit pas d'effet néphrotoxique.	DMSA : II	BAL : III
Californium (^{252}Cf)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		II	
Cérium (^{139}Ce , ^{141}Ce , ^{144}Ce)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		II	
Césium (^{134}Cs , ^{137}Cs)	Bleu de Prusse/ cf. Fiche n° 2	** Action intraluminale du Bleu de Prusse qui n'est pas absorbé. Le Bleu de Prusse permet de bloquer le cycle entero-hépatique.	III ATU en France & AMM aux Etats-Unis	
Chromé (^{51}Cr)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		Absence de preuve	
Chromé (^{51}Cr)	Déféroxamine		Absence de preuve	
Cobalt (^{57}Co , ^{58}Co , ^{60}Co)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		AMM	
Cuivre (^{64}Cu , ^{67}Cu)	Ca-EDTA ou Pénicillamine		Ca-EDTA : III	Pénicillamine : AMM dans la maladie de Wilson (cuivre)
Curium (^{242}Cm , ^{244}Cm)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		AMM	
Erbium (^{169}Er)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		Absence de preuve	
Europium (^{152}Eu , ^{154}Eu , ^{156}Eu)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		I	
Fer (^{52}Fe , ^{55}Fe , ^{59}Fe)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		AMM	
Fer (^{52}Fe , ^{55}Fe , ^{59}Fe)	Déféroxamine		AMM	
Gallium (^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		I	
Indium (^{111}In , $^{115\text{m}}\text{In}$)	Bleu de Prusse/ cf. Fiche n° 2	Cf. commentaires**	I	
Iode (^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{132}I)	L'iode ne relève pas d'un traitement chélateur mais d'un traitement compétiteur par l'iodure de potassium			
Iridium (^{192}Ir)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		Absence de preuve	
Lanthane (^{140}La)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		II	
Manganèse (^{52}Mn , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{54}Mn)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		III	
Manganèse (^{52}Mn , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{54}Mn)	Déféroxamine		Absence de preuve	
Mercure (^{197}Hg , ^{203}Hg)	DMSA ou BAL / cf. Fiche n° 3	Cf. commentaires *	DMSA : AMM	BAL : AMM

RADIONUCLEIDES	ANTIDOTES CHELATEURS	COMMENTAIRES	NIVEAUX DE PREUVES SCIENTIFIQUES D'EFFICACITE		
Nickel (⁶³ Ni, ⁶⁵ Ni)	DMSA ou BAL / cf. Fiche n° 3	Cf. commentaires *	DMSA : II	BAL : Absence de preuve	
Or (¹⁹⁸ Au)	DMSA ou BAL / cf. Fiche n° 3	Cf. commentaires *	DMSA : II	BAL : AMM	
Plomb (²¹⁰ Pb)	Ca-EDTA ou DMSA + BAL/ cf. Fiche n° 3	On associe un second chélateur comme le BAL pour tamponner ce qui est relargué par le Ca-EDTA notamment en cas d'intoxication massive par le plomb afin de ne pas aggraver une encéphalopathie.	Ca-EDTA : AMM Dans l'intoxication saturnine (plomb)	DMSA : AMM	BAL : AMM
Plutonium (²³⁸ Pu, ²³⁹ Pu, ²⁴⁰ Pu)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		AMM		
Polonium (²¹⁰ Po)	DMSA ou BAL / cf. Fiche n° 3	Cf. commentaires *	DMSA : II	BAL : II	
Praséodyme (¹⁴³ Pr, ¹⁴⁴ Pr)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		III		
Rubidium (⁸⁴ Rb, ⁸⁶ Rb, ⁸⁸ Rb)	Bleu de Prusse/ cf. Fiche n° 2	Cf. commentaires**	II		
Prométhéum (¹⁴⁷ Pm)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		III		
Ruthénium (¹⁰³ Ru, ¹⁰⁶ Ru)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		I		
Samarium (¹⁵³ Sm)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		I		
Scandium (⁴⁶ Sc, ⁴⁷ Sc)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		III		
Thallium (²⁰¹ Tl, ²⁰⁴ Tl)	Bleu de Prusse/ cf. Fiche n° 2	Cf. commentaires**	III ATU en France & AMM aux Etats-Unis		
Thorium (²³² Th)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		II		
Uranium (²³⁵ U, ²³⁸ U)	L'intoxication à l'uranium ne relève pas d'un traitement chélateur				
Ytterbium (¹⁶⁹ Yb)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		II		
Yttrium (⁹⁰ Y)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		II		
Zinc (⁶⁵ Zn)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		III		
Zirconium 95 (⁹⁵ Zr)	Ca-DTPA / cf. Fiche n° 4		Absence de preuve		

3. Traitements

Les principes de traitement exposés ci-dessous concernent le traitement précoce d'une contamination interne. Dans tous les cas, **le traitement de la contamination interne doit être pris en charge le plus rapidement possible** éventuellement par l'association de plusieurs molécules, par exemple le bleu de Prusse et le Ca-DTPA, en l'absence d'identification initiale rapide et précise du ou des radionucléides impliqués, sauf si les données de mesure sur site permettent d'orienter le traitement à administrer.

La poursuite du traitement à long terme d'une contamination interne est à évaluer en fonction de l'importance de l'incorporation estimée d'après le bilan anthroporadiométrique et/ou radiotoxicologique (cf. C/ Prélèvements à réaliser en vue d'un bilan radiotoxicologique suite à une contamination interne).

3.1. Traitements spécifiques

Afin de limiter au maximum la diffusion du radionucléide au sein de l'organisme où il se retrouvera alors dans la plupart des cas lié à des molécules endogènes pharmacologiquement très difficilement mobilisables, le traitement de la contamination interne doit être appliqué dans la mesure du possible dès la porte d'entrée du contaminant. L'autre alternative thérapeutique consiste essentiellement en l'administration d'agents décorporants qui vont accélérer l'excrétion du radionucléide. Ainsi, peuvent être distingués les traitements évacuateurs qui diminuent l'absorption des toxiques et les traitements épurateurs qui en augmentent l'élimination, ces deux stratégies ayant pour but de diminuer la durée de l'intoxication, et par conséquent de l'exposition aux radionucléides concourant ainsi à la diminution de la dose reçue par la personne exposée, sans en corriger toutefois les symptômes.

3.1.1. Traitements visant à diminuer l'absorption des radionucléides

Ce type de traitement sera appliqué afin d'empêcher le passage de la barrière intestinale en cas d'ingestion de particules radioactives ou d'aliments contaminés, ou encore dans le but de diminuer la fixation du radionucléide sur ses organes cibles une fois le passage dans la circulation sanguine réalisé.

A titre d'exemple, le bleu de Prusse (ferrocyanure ferrique) peut être administré en cas de contamination par le césium dont il interrompt le cycle entérohépatique par insolubilisation dans la lumière intestinale, empêchant ainsi son transfert dans la circulation sanguine. Ce traitement a été appliqué avec succès chez 46 victimes (dont 13 enfants) de l'accident de Goiânia : administré à des posologies quotidiennes moyennes de 1 à 3 grammes mais pouvant atteindre 10 grammes chez les personnes les plus contaminées, il a permis une diminution d'un facteur 3 de la période biologique du césium.

L'absorption digestive de substances telles que le strontium 90 pourrait également être réduite par l'administration par voie orale de 10 à 20 grammes d'alginate de sodium qui, en tapissant la muqueuse gastro-intestinale, empêche le passage du radionucléide dans le compartiment sanguin et évite ainsi sa fixation durable au niveau des tissus osseux, tissu cible majeur du strontium.

3.1.2. Traitements visant à augmenter l'élimination des radionucléides

L'approche thérapeutique mise en œuvre consiste alors en l'administration d'agents dits « décorporants » qui vont accélérer l'excrétion des radionucléides ayant pénétré dans l'organisme. Ces molécules sont le plus souvent des chélateurs ayant pour propriété de capturer par complexation le radionucléide qui pourra alors être rapidement éliminé principalement par voie urinaire. Administré, par exemple, à raison de 1 gramme en intraveineuse lente par jour, le Ca-DTPA est particulièrement indiqué dans les cas de contamination par le plutonium et l'américium, mais son efficacité n'est pas démontrée pour le traitement des incorporations d'uranium. Outre le Ca-DTPA, peuvent également être utilisés des chélateurs tels que le Ca-EDTA, le DMSA ou le BAL (ce dernier devra être utilisé avec la plus grande précaution, en raison de sa toxicité).

Bien que préconisé, le traitement consistant à complexer l'uranium par une solution isotonique de bicarbonate de sodium n'est également pas à conseiller car il est d'une efficacité très discutable et est susceptible d'entraîner une alcalose métabolique. De plus, il peut avoir pour conséquence une

précipitation de cristaux de sels d'uranium au niveau rénal, exacerbant ainsi la toxicité rénale de l'uranium.

Une fois la phase d'urgence passée, la poursuite d'un traitement par des agents chélateurs sera décidée en fonction de l'évolution de la rétention et/ou de l'excrétion du radionucléide ; elle ne devra, toutefois, en aucune manière être prolongée inutilement. La chélation doit être adoptée à la cinétique de l'élément, en prenant en compte la redistribution à partir des organes de stockage. Ainsi dans certains cas, les cures devront être brèves, dans d'autres cas, les cures seront plus longues et quelquefois il sera nécessaire de prévoir des fenêtres thérapeutiques.

Il est à noter que d'autres molécules permettent d'augmenter l'élimination des radionucléides. Ainsi, l'administration par voie orale d'eau permettra par dilution isotopique de traiter une contamination interne par du tritium. Par ailleurs, l'administration d'isotopes stables du radionucléide incriminé ou d'isotopes stables ayant un comportement cinétique similaire à celui du radionucléide incriminé, permettra de déplacer le radionucléide de ses sites de fixation. Ainsi, le gluconate de strontium stable pourra être utile pour déplacer le strontium 90 de ses sites de fixation osseux. De même, le gluconate de calcium pourra entrer en compétition avec le strontium 90 ou le calcium 45 fixé dans la matrice osseuse.

Enfin, en cas d'accident impliquant la libération d'isotopes radioactifs de l'iode dans l'environnement, la stratégie thérapeutique consiste à administrer en une prise par voie orale de l'iode stable sous forme d'iodure de potassium, à raison de :

- 130 mg (soit 100 mg d'élément iode) chez l'adulte ;
- 65 mg (soit 50 mg d'élément iode) chez l'enfant de plus de 36 mois et de moins de 12 ans (soit 50 mg d'élément iode) ;
- 32,5 mg (soit 25 mg d'élément iode) chez le nourrisson âgé de 1 à 36 mois ;
- 16,25 mg (soit 12,5 mg d'élément iode) chez le nouveau-né de moins d'un mois.

Pour être pleinement efficace, l'administration d'iode doit avoir lieu sur instruction formelle des autorités compétentes dès l'alerte donnée, au mieux avant la propagation du nuage radioactif et au pire dans les toutes premières heures suivant l'exposition. Ainsi, la saturation de la thyroïde par l'iode stable empêchera la fixation des isotopes radioactifs qui seront alors éliminés dans les urines.

3.2. Traitements non spécifiques en cas de contamination interne par un ou des radionucléides dans une situation impliquant un grand nombre de victimes

3.2.1. Traitements en rapport avec les modalités de dispersion des radionucléides

La dispersion de radionucléides par incendie ou explosion peut être à l'origine de nombreuses victimes contaminées mais aussi traumatisées, brûlées, blastées ou criblées. Le pronostic vital de certaines d'entre elles peut être rapidement engagé. Dans ce cas, le traitement des détresses vitales est prioritaire sur la décontamination radiologique. Ces victimes doivent donc être dirigées vers un établissement de santé disposant des moyens de les accueillir (personnel protégé et entraîné), sur décision médicale, sans passer par les structures de décontamination, sous réserve de quelques précautions destinées à diminuer la dispersion particulière :

- protection des équipes soignantes à toutes les étapes du parcours ;
- déshabillage complet de la victime ;
- transport de la victime selon le principe de la double enveloppe ;
- balisage et protection du parcours hospitalier.

3.2.2. Traitements non spécifiques destinés à diminuer la contamination interne

En cas de suspicion de contamination interne par un ou plusieurs radionucléides, des traitements non spécifiques peuvent être envisagés, sans attendre l'identification définitive du radionucléide concerné. Ils sont destinés à en ralentir l'absorption, bloquer la fixation ou faciliter l'élimination.

Ils sont administrés sur des arguments présumptifs et ne se substituent pas aux traitements antidotiques spécifiques.

Ces traitements non spécifiques doivent pouvoir être administrés sur les lieux de l'évènement en zone de soutien, en raison de la durée possible des opérations de déshabillage et de décontamination. Ils doivent donc obéir à un certain nombre d'impératifs :

- a. distribution sans prescription médicale individuelle ;

- b. uniquement per os ;
- c. absence de contre-indication ou d'évènement indésirable notable ;
- d. absence de surveillance particulière après administration.

Ils doivent être associés prioritairement à des gestes limitant le risque de sur contamination :

- a. pulvérisation d'eau afin d'éviter la dispersion des poussières radioactives lors du déshabillage, si possible ;
- b. déshabillage ;
- c. lavage des mains notamment pour la prise des médicaments per os ;
- d. distribution de protections respiratoires.

Dans ces conditions, la distribution de certains médicaments peut être envisagée :

- a. iodure de potassium ;
- b. alginat de sodium ;
- c. bleu de Prusse ;
- d. Ca-DTPA : peut être utilisé en solution pour la décontamination des plaies.

3.2.3. Autres traitements épurateurs non spécifiques

- a. émétisants ;
- b. lavage gastrique ;
- c. laxatifs et purgatifs ;
- d. lavage broncho-alvéolaire.

Ces traitements ne peuvent être envisagés qu'au cas par cas, en établissement de santé, après contrôle de l'importance de la contamination interne par anthroporadiamétrie et avis spécialisé.

4. Prélèvements à réaliser en vue d'un bilan radiotoxicologique suite à une contamination interne par des radionucléides

L'évaluation de la dose reçue par un individu à la suite de l'incorporation d'une substance radioactive nécessite la connaissance de l'évolution au cours du temps de l'activité de cette substance dans l'organisme et le calcul de la dose reçue par les différents tissus et organes. La détermination de l'activité incorporée repose sur des mesures de rétention, corps entier ou pulmonaire, thyroïdienne ou osseuse en fonction des sites préférentiels de fixation, des radionucléides et de leur excrétion urinaire et fécale.

a. Mesure de la rétention des radionucléides par anthroporadiamétrie

La mesure anthroporadiamétrique consiste à déterminer l'activité des radionucléides incorporés dans l'organisme en détectant les rayonnements X et gamma qu'ils émettent à l'extérieur. Ne nécessitant aucun prélèvement biologique, cette technique permet d'identifier le ou les radionucléides incriminés en fonction de l'énergie de leurs émissions, de quantifier l'activité retenue à un instant donné et d'estimer à partir de celle-ci l'incorporation initiale.

Les principaux atouts de la mesure anthroporadiamétrique tiennent en son caractère non invasif et en sa rapidité de mise en œuvre, cette technique ne requérant pas de préparation particulière des patients à condition de disposer d'une installation spécifique à proximité.

Néanmoins, **cette technique ne s'avère pas toujours suffisante pour caractériser une contamination interne, notamment dans le cas d'incorporation de radionucléides n'émettant pas de rayonnements X ou gamma** (tel que le strontium 90 par exemple ou tout radionucléide n'émettant que des particules alpha, tel que le polonium 210 par exemple) **et de substances radioactives d'élimination rapide pour lesquels une analyse radiotoxicologique des urines et/ou des selles devra être mise en œuvre.**

Par ailleurs, une mesure anthroporadiamétrique réalisée chez une personne présentant uniquement une contamination externe fournira un résultat faussement positif que seule une analyse de l'activité excrétée saura mettre en évidence. En pratique, **une anthroporadiamétrie devra donc être réalisée sur des sujets où toute contamination externe aura été préalablement éliminée par un déshabillage suivi d'une douche.**

b. Mesure de l'excrétion des radionucléides par analyse radiotoxicologique

L'analyse radiotoxicologique des *excrétas* consiste à déterminer l'activité des radionucléides excrétés dans les urines et/ou dans les selles suite à l'incorporation de substances radioactives. Moins exigeantes que l'anthroporadiamétrie quant à la nature des rayonnements pouvant être détectés, **ces analyses** permettent de mesurer tout type d'émissions radioactives (alpha, bêta et gamma) mais **nécessitent néanmoins la mise en œuvre d'une logistique beaucoup plus importante et incompatible avec la réalisation d'examens directs *in situ***. En effet, compte tenu des volumes d'échantillons nécessaires et afin de prendre en considération les fluctuations dans l'élimination quotidienne, elles requièrent des durées de recueil de 24 heures pour les urines et pouvant aller jusqu'à 3 jours pour les selles. Les prélèvements devront ensuite être acheminés vers un laboratoire d'analyses radiotoxicologiques et traités en fonction de la nature des radionucléides à mesurer.

De plus, la nature du prélèvement à réaliser (urines et/ou selles) est fonction de nombreux paramètres tels que, la nature du ou des radionucléides incriminés, leur forme physico-chimique, ou leur voie d'entrée dans l'organisme : les informations relatives aux prélèvements biologiques à réaliser seront de préférence fournies après contact avec un expert de l'IRSN.

Ainsi, bien que complémentaires des mesures anthroporadiamétriques et souvent indispensables à une évaluation correcte du niveau de contamination, **les analyses radiotoxicologiques des *excrétas* ne permettent pas de fournir les éléments objectifs sur lesquels pourra s'appuyer le tri des personnes victimes d'une attaque de type NRBC**. Néanmoins, la mise en œuvre de prélèvements, en particulier urinaires, dès la phase immédiate de gestion de la crise permettra de disposer ultérieurement des informations relatives à l'élimination des radionucléides dans les 24 heures suivant l'attentat et donc d'éléments permettant de calculer *a posteriori* la dose reçue par la victime exposée.

o Prélèvement des urines

Il est réalisé dans des conteneurs en plastique individualisés, horodatés (date et heure de début et fin du prélèvement) puis conservés dans la mesure du possible à une température de +4°C, sans conservateur. Le recueil doit porter sur les urines de 24 heures. Les échantillons sont adressés au laboratoire d'analyses médicales radiotoxicologiques de l'IRSN, selon les consignes données par cet organisme ou de tout autre laboratoire agréé à proximité.

o Prélèvement des selles

Il est réalisé dans des conteneurs en plastique individualisés, horodatés (date et heure de début et fin du prélèvement) puis conservés dans la mesure du possible à une température de +4°C, sans conservateur. Le recueil doit porter dans la mesure du possible sur les selles de 72 heures. Les échantillons sont adressés au laboratoire d'analyses médicales radiotoxicologiques de l'IRSN, selon les consignes données par cet organisme.

Qu'ils s'agissent de prélèvement d'urines ou de selles, les flacons de recueil devront être impérativement conservés dans l'attente de leur acheminement vers le laboratoire d'analyse, dans un lieu exempt de toute contamination radioactive atmosphérique afin d'éviter toute contamination croisée, faussant au final le résultat de l'analyse.

c. Intérêt de la réalisation de prélèvements sanguins pour l'évaluation d'une contamination interne par des radionucléides

Les prélèvements sanguins ne sont d'aucune utilité dans l'évaluation de l'exposition d'une contamination interne par des radionucléides en l'état actuel des techniques d'analyses à disposition. En revanche, outre les informations qu'ils apportent sur l'état général de la victime, ils peuvent être informatifs pour le diagnostic d'un syndrome d'irradiation aigue : ainsi, une NFS permettra par exemple de suivre l'évolution de la chute des globules blancs qui peut s'observer dans les semaines suivant une irradiation externe.

Par **ailleurs**, un prélèvement sanguin pourra être pratiqué pour réaliser dans les lymphocytes circulants un dénombrement des aberrations chromosomiques pouvant être observées à la suite d'une exposition externe par irradiation. Encore une fois, ce type d'examen ne permet pas en l'état actuel des connaissances et des techniques disponibles actuellement d'évaluer l'exposition par contamination interne. De plus, il doit impérativement être réalisé dans un laboratoire de cytogénétique spécialisé en dosimétrie biologique disposant d'un personnel particulièrement entraîné à ce type d'analyse.

5. Rappel de la définition des différentes unités utilisées en radioactivité

Pour mesurer la radioactivité (Bq, Ci), mesurer la dose absorbée (Gy, rad) et évaluer les effets pour la santé (Sv, rem) d'une personne exposée à des radionucléides.

- Becquerel (Bq) : le Becquerel est l'unité de mesure de la radioactivité. 1 Becquerel correspond à une désintégration par seconde. Dans le passé, était utilisé le *Curie (Ci)* : 1 Curie correspond à la radioactivité d'un gramme de radium, soit 37 milliards de désintégrations par seconde.
- Gray (Gy) : le Gray est l'unité de mesure de la dose absorbée, c'est-à-dire de la quantité de rayonnements absorbés par la matière. 1 Gray correspond à 1 Joule absorbé par kilogramme de matière. Autrefois (et encore maintenant dans quelques pays tels que les USA), étaient utilisés le *Röntgen* et plus récemment le *Rad* (abréviation de « *Radiation Absorbed Dose* ») : 1 Rad correspond à 10^{-2} Gy.
- Sievert (Sv) : le Sievert est une unité qui permet de prendre en compte les différences entre les effets engendrés sur les tissus vivants par les différents types de particules radioactives et de rayonnements ionisants (alpha, bêta, gamma, neutron), de même que les différences entre la radiosensibilité des différents organes et tissus. Le Sievert est une unité de gestion du risque qui permet ainsi d'évaluer :
 - o La dose équivalente : la dose équivalente permet de prendre en compte l'effet des différents types de particules radioactives et de rayonnements ionisants sur les tissus. Elle correspond à la dose absorbée exprimée en Gy, multipliée par un facteur de pondération du rayonnement (plus le rayonnement délivre une quantité d'énergie importante, plus le facteur de pondération est élevé). Autrefois (et encore maintenant dans quelques pays tels que les USA), était utilisé le *Rem* (abréviation de « *Röntgen Equivalent Man* ») : 1 Rem correspond à 10^{-2} Sv.
 - o La dose efficace : la dose efficace permet de prendre en compte, non seulement l'effet des différents types de particules radioactives et de rayonnements ionisants sur les tissus, mais également la nature plus ou moins radiosensible du tissu ou organe exposé. Elle correspond à la dose équivalente exprimée en Sv, multipliée par un facteur de pondération tissulaire (plus le tissu est radiosensible, plus le facteur de pondération tissulaire est élevé).

Le tableau ci-dessous indique les équivalences entre les unités officielles et les unités anciennes, mais parfois encore utilisées :

Grandeur mesurée	Unité officielle	Unité ancienne	Equivalence
Radioactivité	Becquerel (Bq)	Curie (Ci)	1 Ci = $3,7 \cdot 10^{10}$ Bq
Dose absorbée	Gray (Gy)	Rad (rad)	1 rad = 10^{-2} Gy
Effet biologique	Sievert (Sv)	Rem (rem)	1 rem = 10^{-2} Sv

Fiche Piratome n° 2 : Bleu de Prusse

! 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 [exemple : thallium et toxicité neurologique] à considérer dans la prise en charge thérapeutique.
- En France, le Bleu de Prusse ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Il n'existe donc pas de Résumé des Caractéristiques du Produit national de cet antidote auquel se référer.
- 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 établi 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 AMM **et doivent être mis en balance avec le profil de tolérance du chélateur**.

A noter que le Bleu de Prusse ne dispose pas d'AMM en France.

Radionucléides	Caractéristiques générales	Organes d'accumulation (R : rapide ; M : modéré et L : lent)	Niveaux de preuves scientifiques d'efficacité
Césium 137 (^{137}Cs)	Risque 1 Emetteur β^- et γ T = 30.1 ans / T_{eff} = 109 j	<u>Inhalation</u> : Voies aériennes supérieures (R) <u>Ingestion</u> : côlon	III
Césium 134 (^{134}Cs)	Risque 1 Emetteur β^- et γ T = 2.07 ans / T_{eff} = 96 j	<u>Inhalation</u> : Voies aériennes supérieures (R) <u>Ingestion</u> : tissus mous	III
Indium 111 (^{111}In)	Risque 3 Emetteur γ T = 2.80 j / T_{eff} = 2.80 j	<u>Inhalation</u> : Voies aériennes supérieures (R-M) <u>Ingestion</u> : côlon	I
Indium 115m ($^{115\text{m}}\text{In}$)	Risque 2 Emetteur e^- et γ T = 14.5 h / T_{eff} = 4.5 h	<u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures (R-M) <u>Ingestion</u> : côlon	I

Radionucléides	Caractéristiques générales	Organes d'accumulation (R : rapide ; M : modéré et L : lent)	Niveaux de preuves scientifiques d'efficacité
Rubidium 84 (⁸⁴ Rb)	Risque 3 Emetteur β^- et γ T = 32.8 j	<u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures <u>Ingestion</u> : os	II
Rubidium 86 (⁸⁶ Rb)	Risque 2 Emetteur β^- et γ T = 18.64 j	<u>Inhalation</u> : os <u>Ingestion</u> : os	II
Rubidium 88 (⁸⁸ Rb)	Risque 2 Emetteur β^- et γ T = 17.82 min	<u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures <u>Ingestion</u> : estomac	II
Thallium 201 (²⁰¹ Tl)	Risque 3 Emetteur X et γ T = 3.04 jours / Teff = 2.3 j	<u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures (R) <u>Ingestion</u> : reins	III
Thallium 204 (²⁰⁴ Tl)	Risque 1 Emetteur β^- T = 3.78 ans / Teff = 9.9 j	<u>Inhalation</u> : reins (R 1 μ m), voies aériennes supérieures (R 5 μ m) <u>Ingestion</u> : reins	III

2. Traitements spécifiques

Bleu de Prusse (ferrocyanure ferrique) - Radiogardase® 500 mg, gélule

Le Bleu de Prusse ne dispose pas à ce jour d'AMM en France mais possède une AMM notamment en Allemagne et aux Etats-Unis sous la dénomination Radiogardase®, pour le traitement des contaminations internes suspectées au césium radioactif et/ou au thallium radioactif ou non radioactif en augmentant leur taux d'élimination.

1. Mécanisme d'action pharmacologique

Le Bleu de Prusse, insoluble dans l'eau, est un agent chélateur qui possède une très forte affinité pour le césium et le thallium en agissant par échanges d'ions. Les complexes Bleu de Prusse / césium ou Bleu de Prusse / thallium ainsi formés dans le tube digestif, lors des intoxications aiguës, sont peu absorbables et diminuent la biodisponibilité du césium ou du thallium en favorisant leur élimination par les selles. Par cette même action chélatrice, le Bleu de Prusse permet le blocage du cycle entéro-hépatique du césium ou du thallium.

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

Le traitement devra être initié dès qu'une contamination est suspectée. La contamination devra être vérifiée dès que possible. Le traitement par Bleu de Prusse demeure efficace même administré, passé un délai, après la contamination.

Populations	Posologies recommandées	Remarques
Adultes et Adolescents > 12 ans	3 grammes à répéter 3 fois/ jour par voie orale.	Lorsque la radioactivité a considérablement diminuée, le BP peut être diminué à 1 à 2 grammes, 2 fois/jour afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.
Enfants de 2 à 12 ans	1 gramme à répéter 3 fois/ jour par voie orale.	
Nouveaux-nés et nourrissons	Absence de données.	
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.		

3. Paramètres d'évaluation de l'efficacité du Bleu de Prusse

L'efficacité du Bleu de Prusse 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
Césium 134 (^{134}Cs)	Spectro γ	Possible	-
Césium 137 (^{137}Cs)	Spectro γ	Possible	-
Indium 111 (^{111}In)	Spectro γ	Possible	Période courte (2.8 j)
Indium 115m ($^{115\text{m}}\text{In}$)	Spectro γ	Possible	Période courte (4.49 h)
Rubidium 84 (^{84}Rb)	Spectro γ	Possible	Période courte et intensité d'émission gamma faible (< 10%)
Rubidium 86 (^{86}Rb)	Spectro γ	Difficile	Intensité d'émission gamma faible (< 10%)
Rubidium 88 (^{88}Rb)	Spectro γ	Difficile	Période courte (17.82 min)
Thallium 201 (^{201}Tl)	Spectro γ	Possible	Période courte (3.04 j)
Thallium 204 (^{204}Tl)	Comptage β	Impossible	Photons d'énergie et d'intensité trop faibles

4. Contre-indications

Aucune.

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

Pas d'effets indésirables sévères ou de décès rapportés avec le Bleu de Prusse. En revanche, une constipation, la plupart du temps sévère, a été rapportée chez 1/4 des victimes de l'accident de Goiânia.

Une coloration noirâtre des selles (anodine) est possible due à la couleur du Bleu de Prusse.

6. Précautions d'emploi

Le Bleu de Prusse peut interférer avec les résultats d'examens de laboratoire. Des cas d'hypokaliémies asymptomatiques ont été rapportés chez des victimes traitées par le Bleu de Prusse. Ainsi les électrolytes sériques doivent être étroitement surveillés durant le traitement au Bleu de Prusse (notamment en cas d'antécédents d'arythmie cardiaque ou d'antécédents de déséquilibre électrolytique).

7. Interactions & Incompatibilités

A partir des données animales, il a été démontré que la co-administration du Bleu de Prusse avec d'autres agents favorisant l'élimination des radionucléides, n'interfère pas avec l'efficacité du Bleu de Prusse pour le ^{137}Cs .

8. Utilisation du Bleu de Prusse dans des populations spécifiques

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

Allaitement : sans objet en situation d'urgence exceptionnelle.

Fiche Piratome n° 3 : DMSA – BAL

! 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 [exemple : cadmium et toxicité rénale], à considérer dans la prise en charge thérapeutique.
- En raison de la situation d'urgence exceptionnelle, certaines rubriques des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des antidotes sont relativisées dans la fiche (exemple : grossesse, allaitement) ou à relativiser (contre-indications, effets indésirables). La poursuite ultérieure du traitement antidotique nécessitera de se référer aux RCP complets.
- 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 peut être établie une échelle de risque comme :

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.
- Absence de preuve (-) : Il peut s'agir d'une absence de donnée, d'étude négative ou de résultats contradictoires.

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 DMSA dispose d'une AMM en France pour le traitement des intoxications par le plomb et le mercure ainsi que le B.A.L® indiqué en cas d'intoxication aiguë par l'arsenic, le mercure et les sels d'or et en cas d'intoxication saturnine sévère en association avec l'EDTA calcicodisodique.

Radionucléides	Caractéristiques générales	Organes d'accumulation (R : rapide ; M : modéré et L : lent)	Niveaux de preuves scientifiques d'efficacité	
			DMSA	BAL
Antimoine 122 (^{122}Sb)	Risque 1 Emetteur β^- et γ T = 2.7 j / Teff = 2.7 j	<u>Inhalation</u> : poumons (M, 1 μm) et colon (M, 5 μm) <u>Ingestion</u> : côlon	II	-
Antimoine 124 (^{124}Sb) <i>Utilisation de la raie γ de ^{124}Sb pour produire des neutrons par action sur le Be</i>	Risque 3 Emetteur β^- et γ T = 60.2 j / Teff = 23 j	<u>Inhalation</u> : voie respiratoire supérieure (R), poumons (M) <u>Ingestion</u> : côlon	II	-
Antimoine 125 (^{125}Sb) (avec descendant ^{125}Te)	Risque 3 Emetteur β^- et γ T = 2.77 ans / Teff = 36 j	<u>Inhalation</u> : os (R), poumons (M) <u>Ingestion</u> : os	II	-
Arsenic 76 (^{76}As)	Risque 2 Emetteur β^- et γ T = 1.1 j / Teff = 26.5 h	<u>Inhalation</u> : poumons (M, 1 μm) et colon (M, 5 μm) <u>Ingestion</u> : côlon	III	AMM
Mercure 197 (^{197}Hg)	Risque 4 Emetteur X T = 2.7 j / Teff = 2.1 j	<u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures (R), poumons (M et vapeurs) <u>Ingestion</u> : côlon, reins (méthyl mercure)	AMM	AMM
Mercure 203 (^{203}Hg) <i>Hg 203 est utilisé comme point d'étalonnage en spectrométrie γ</i>	Risque 2 Emetteur β^- et γ T = 46.6 j / Teff = 11 j	<u>Inhalation</u> : reins (composés organiques), poumons (M et vapeurs) <u>Ingestion</u> : côlon, reins (composés organiques)	AMM	AMM
Nickel 63 (^{63}Ni)	Risque 5 Emetteur β^- T = 100 ans / Teff = 492 j	<u>Inhalation</u> : côlons (R), poumons (M), voies aériennes supérieures (carbonyle) <u>Ingestion</u> : côlon	II	-
Nickel 65 (^{65}Ni)	Risque 3 Emetteur β^- et γ T = 2.52 h / Teff = 2.6 h	<u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures (R, M) <u>Ingestion</u> : intestin grêle	II	-
Or 198 (^{198}Au)	Risque 3 Emetteur β^- et γ T = 2.7 j / Teff = 2.6 j	<u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures (R-M, 5 μm – L, 5 μm), poumons (M, 1 μm , L, 1 μm) <u>Ingestion</u> : côlon	II	AMM
Polonium 210 (^{210}Po)	Risque 1 Emetteur α T = 138.4 j / Teff = 45 j	<u>Inhalation</u> : reins (R), poumons (M) <u>Ingestion</u> : reins	II	II
Bismuth 210 (^{210}Bi)	Risque 3 Emetteur β^- T = 5 j / Teff = 2.8 j	<u>Inhalation</u> : gros intestin inférieur (R), poumons (M) <u>Ingestion</u> : gros intestin inférieur	III	II
Bismuth 207 (^{207}Bi)	Risque 3 Emetteur X & γ T = 32.8 ans / Teff = 5 j	<u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures (R), poumons (M) <u>Ingestion</u> : gros intestin inférieur	III	II
Plomb 210 (^{210}Pb) (et descendants)	Risque 1 Emetteur α très faible et β^- et γ T = 22.3 ans / Teff = 1.2 10^3 j	<u>Inhalation</u> : os (R), poumons (M) <u>Ingestion</u> : os	AMM	AMM
Cadmium109 (^{109}Cd)	Risque 3 Emetteur X et γ T = 462 j / Teff = 140 j	<u>Inhalation</u> : reins (R-M), poumons (L) <u>Ingestion</u> : reins	II	III

2. Traitements spécifiques

! A noter que pour les éléments où aussi bien le BAL que le DMSA sont efficaces, le BAL est bien moins toléré que le DMSA. Ainsi l'utilisation du BAL devrait être réservée aux patients présentant des troubles digestifs et nécessitant une administration parentérale de l'antidote.

DMSA (acide dimercaptosuccinique; succimer) SUCCICAPTAL® 200 mg, gélule.

1. Mécanisme d'action pharmacologique

Le DMSA est un chélateur des métaux lourds. Il augmente l'élimination urinaire des métaux lourds.

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

Populations	Doses	Durée prévisible du traitement
Adultes	10 mg/kg (ou 350 mg/m ²) à administrer toutes les 8 heures pendant 5 jours (soit 30 mg/kg/jour), puis 10 mg/kg ou 350 mg/m ² toutes les 12 heures pendant 2 semaines (soit 20 mg/kg/jour). <u>Dose maximale</u> : 1,80 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.
Enfants (2 à 11 ans) & Adolescents (12 à 17 ans)	La posologie est de 10 mg/kg (ou 350 mg/m ²) à administrer toutes les 8 heures pendant 5 jours (soit 30 mg/kg/jour), puis 10 mg/kg ou 350 mg/m ² toutes les 12 heures pendant 2 semaines (soit 20 mg/kg/jour).	

3. Paramètres d'évaluation de l'efficacité du DMSA (cf. page 6)

4. Contre-indications

Aucune.

5. Principaux effets indésirables (à relativiser en situation d'urgence exceptionnelle)

Nausées, vomissements - Diarrhée ou constipation - Possibilité d'odeur désagréable et de perte d'appétit - Eruptions cutanéomuqueuses - Rhinite et toux.

6. Précautions d'emploi

Aucune.

7. Utilisation du DMSA dans des populations spécifiques

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

Allaitement : sans objet en situation d'urgence.

En cas de poursuite du traitement antidotique, se reporter au RCP du SUCCICAPTAL®.

BAL (British Anti Lewisite; dimercaprol) - B.A.L®, solution injectable I.M.

1. Mécanisme d'action pharmacologique

Le dimercaprol se combine avec l'arsenic, le mercure ou l'or. Il a une plus grande affinité que les protéines pour ces métaux et forme avec ces derniers un composé stable, rapidement excrété par le rein.

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

▪ Doses chez l'adulte

Dose de charge	Dose d'entretien	Cas des néphrites mercurielles aiguës
Une injection en IM profonde (car le produit est très douloureux) le plus tôt possible de 2 à 3 mg/kg/injection.	- puis 1 injection toutes les 4 heures pendant 2 jours, - puis 1 injection toutes les 6 heures le 3 ^{ème} jour, - puis 2 injections par jour pendant 10 jours.	5 mg/kg par injection en l'absence d'anurie. Débuter le traitement par ¼ d'ampoule (50 mg) pour rechercher la sensibilité individuelle du malade.
L'administration du BAL® se fait en utilisant une seringue en verre. En l'absence d'études spécifiques, il n'est pas possible de confirmer la possibilité d'utiliser une seringue en matière plastique. Toutefois, en cas d'urgence et en l'absence de seringue en verre, à condition d'injecter l'antidote immédiatement après remplissage de la seringue, il est possible d'utiliser des seringues en matière plastique.		
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.		

▪ Doses chez l'enfant, chez le nouveau-né chez et chez le nourrisson

Absence de données.

3. Paramètres d'évaluation de l'efficacité du BAL (cf. page 6)

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

Hypersensibilité au dimercaprol et à la butacaïne ou à l'un des autres constituants de la solution injectable.

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

- Douleurs au point d'injection.
- Des effets indésirables réversibles en quelques heures peuvent apparaître chez de nombreux sujets (tachycardie, hypertension artérielle aiguë, anxiété, nausée, vomissements, sensation de brûlure au niveau des mains, du visage, de la bouche, hypersialorrhée, rhinorrhée, hypersudation, hypersécrétion lacrymale).

6. Précautions d'emploi

L'injection doit se faire strictement par voie intramusculaire si possible avec une seringue en verre. Dans les situations suivantes, considérer la balance bénéfices/risques de l'administration du BAL :

- Déficit connu en G6PD (risque d'hémolyse massive – du fait de la présence de butacaïne).
- Allergie à l'arachide ou hypersensibilité aux constituants.

7. Utilisation du BAL dans des populations spécifiques

Grossesse : en raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation du BAL 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 BAL®.

3. Paramètres d'évaluation de l'efficacité de l'antidote DMSA ou BAL

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
Antimoine 122 (^{122}Sb)	Spectro γ	Possible	Période courte
Antimoine 124 (^{124}Sb)	Spectro γ	Possible	Période courte
Antimoine 125 (^{125}Sb)	Spectro γ	Possible	-
Arsenic 76 (^{76}As)	Spectro γ	Possible	-
Mercure 197 (^{197}Hg)	Spectro γ	Difficile	Energie des photons < 100 KeV et période courte
Mercure 203 (^{203}Hg)	Spectro γ	Possible	Période relativement courte
Nickel 63 (^{63}Ni)	Scintillation liquide	Impossible	Emetteur bêta de faible énergie
Nickel 65 (^{65}Ni)	Spectro γ	Possible	-
Or 198 (^{198}Au)	Spectro γ	Possible	Période courte
Polonium 210 (^{210}Po)	Spectro α après séparation chimique	Impossible	-
Bismuth 210 (^{210}Bi)	Difficile si pas de séparation chimique	Impossible	Emetteur bêta pur et période courte
Bismuth 207 (^{207}Bi)	Spectro γ	Difficile	Energie des photons < 100 KeV
Plomb 210 (^{210}Pb) (et descendants)	Difficile	Impossible	Energie des photons < 100 KeV
Cadmium 109 (^{109}Cd) (descendant $\text{Ag}109\text{m}$)	Spectro γ	Difficile	Energie des photons < 100 KeV

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

DES ANTIDOTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**SUCCICAPTAL 200 mg, gélule - DMSA****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE****3. FORME PHARMACEUTIQUE****4. DONNÉES CLINIQUES****4.1 Indication thérapeutique**

Traitement des intoxications par le plomb et le mercure.

4.2 Posologie et mode d'administration**- Adulte**

La posologie est de 10 mg/kg (ou 350 mg/m²) à administrer toutes les 8 heures pendant 5 jours (soit 30 mg/kg/jour), puis 10 mg/kg ou 350 mg/m² toutes les 12 heures pendant 2 semaines (soit 20 mg/kg/jour).

La posologie ne devra pas dépasser 1,80 g/jour chez l'adulte.

- Enfant

La posologie est de 10 mg/kg (ou 350 mg/m²) à administrer toutes les 8 heures pendant 5 jours (soit 30 mg/kg/jour), puis 10 mg/kg ou 350 mg/m² toutes les 12 heures pendant 2 semaines (soit 20 mg/kg/jour).

Les doses en fonction du poids sont donc les suivantes :

Poids (kg)	Dose * (mg)
8 - 15	100
16 - 23	200
24 - 34	300
35 - 44	400
> 45	500

* à administrer toutes les 8 heures pendant 5 jours, puis toutes les 12 heures pendant 2 semaines.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de grossesse ou d'allaitement (cf. rubrique Grossesse et allaitement).

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi**Mise en garde**

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**4.6 Grossesse et allaitement**

Grossesse : en absence de données sur le passage du succimer à travers la barrière placentaire, il est déconseillé d'administrer ce produit pendant la grossesse.

Allaitement : l'utilisation est déconseillée pendant l'allaitement en raison de la propriété du MSA d'éliminer les métaux lourds.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**4.8 Effets indésirables**

- Nausées, vomissements.
- Diarrhée ou constipation.
- Possibilité d'odeur désagréable et de perte d'appétit.
- Eruptions cutanéomuqueuses.
- Rhinite et toux.

4.9 Surdosage

En l'absence de recul dans l'utilisation clinique du succimer, une conduite thérapeutique en cas de surdosage ne peut être actuellement proposée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

ANTIDOTE / CHÉLATEUR DE MÉTAUX LOURDS
(V : divers)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le succimer augmente l'élimination urinaire des métaux lourds.

5.3 Données de sécurité précliniques**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES****6.1 Incompatibilités****6.2 Durée de conservation****6.3 Précautions particulières de conservation****6.4 Nature et contenance du récipient****6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation****7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Société d'Etudes et de Recherches Biologiques.

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

365 710-8
plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 15 gélule(s).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

- Date de l'AMM : 01/02/1996.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I
Réservé à l'usage hospitalier.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

B.A.L., solution injectable I.M.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dimercaprol.....10,00 g

Butacaine.....0,05 g

Pour 100 ml de solution injectable.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable I.M.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Intoxication aiguë par l'arsenic, le mercure et les sels d'or.

Intoxication saturnine sévère en association avec l'E.D.T.A. calcicodisodique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie parentérale: **voie intramusculaire stricte.**

La posologie est de 3 mg/kg par injection soit pour un adulte d'environ 70 kg:

- les 2 premiers jours: 1 injection toutes les 4 heures, soit 6 injections;
- le troisième jour: 1 injection toutes les 6 heures, soit 4 injections;
- les 10 jours suivants: 2 injections par jour.

Dans les néphrites mercurielles aiguës (en l'absence d'anurie: [cf chapitre précaution d'emploi](#)): 5 mg/kg et par injection.

- Débuter le traitement par ¼ d'ampoule (50 mg) pour rechercher la sensibilité individuelle du malade.
- Comme pour toute solution injectable non aqueuse, administrer au moyen d'une seringue en verre.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de:

- hypersensibilité au dimercaprol et à la butacaine ou à l'un des autres constituants de la solution injectable.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde

La toxicité de ce médicament (en relation avec son pouvoir réducteur) est augmentée en cas de lésion rénale ou d'insuffisance hépatique.

Il doit donc être administré avec précaution chez les malades présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Des précautions doivent être prises également chez les malades hypertendus ([cf chapitre effets indésirables](#)).

En cas de déficit en G6PD, ce médicament peut entraîner une hémolyse.

Précautions d'emploi:

L'injection doit se faire strictement par voie intramusculaire et avec une seringue en verre.

L'utilisation du dimercaprol dans les néphrites mercurielles aiguës ne se fera qu'en l'absence d'anurie.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (anesthésique local) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

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

Sans objet.

4.6. Grossesse et allaitement

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du dimercaprol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, compte tenu de ces données et au regard de l'indication, cette association peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.

En raison de l'absence de données du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter pendant l'utilisation de celui-ci.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- Douleurs au point d'injection, hypertension, tachycardie, nausées, vomissements, céphalées, sensations de brûlures du visage.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, il a été observé une hypertension, des convulsions et un coma.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIDOTE

(V: divers)

Le dimercaprol se combine avec l'arsenic, le mercure ou l'or.

Il a une plus grande affinité que les protéines pour ces métaux et forme avec ces derniers un composé stable, rapidement excrété par le rein.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie IM, la concentration maximale plasmatique est atteinte en 1 à 2 heures.

Le produit est rapidement et entièrement métabolisé et excrété par voie rénale en moins de 24 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Benzoate de benzyle, huile d'arachide.

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

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule bouteille autocassable en verre brun de type I de 2 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SOCIÉTÉ D'ÉTUDES ET DE RECHERCHES BIOLOGIQUES
53, RUE VILLIERS DE L'ISLE ADAM
75020 PARIS

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

- 300 906-5: 2 ml en ampoule (verre brun), boîte de 12

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

- Date de l'AMM : 29/09/1997

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II

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 établi 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 (²⁴¹ Am)	Risque 1 Emetteur α et γ T = 432.7 ans / T _{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 _{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	<u>Inhalation</u> : poumons (M-L) <u>Ingestion</u> : côlon	II
Cérium 141 (^{141}Ce)	Risque 4 Emetteur β^- et e^- T = 32.5 j / Teff = 32 j	<u>Inhalation</u> : poumons (M-L) <u>Ingestion</u> : côlon	II
Cérium 144 (^{144}Ce)	Risque 4 Emetteur β^- T = 284.3 jours / Teff = 280 j	<u>Inhalation</u> : poumons (M 1 μm -L), foie (M 5 μm) <u>Ingestion</u> : côlon	II
Cobalt 57 (^{57}Co)	Risque 3 Emetteur e^- et γ T = 271.8 j / Teff = 170 j	<u>Inhalation</u> : poumons (M-L) <u>Ingestion</u> : côlon	AMM
Cobalt 58 (^{58}Co)	Risque 3 Emetteur β^+ et γ T = 70.8 j / Teff = 65 j	<u>Inhalation</u> : poumons (M 1 μm -L 1 μm), voies aériennes supérieures (M 5 μm -L 5 μm) <u>Ingestion</u> : côlon	AMM
Cobalt 60 (^{60}Co)	Risque 2 Emetteur β^- et γ T = 5.27 ans / Teff = 1.6 ans	<u>Inhalation</u> : poumons (M-L) <u>Ingestion</u> : côlon	AMM
Curium 242 (^{242}Cm)	Risque 2 Emetteur α T = 163 j / Teff = 162 j	<u>Inhalation</u> : poumons (M) <u>Ingestion</u> : os	AMM
Curium 244 (^{244}Cm)	Risque 1 Emetteur α T = 18.1 ans / Teff = 13.2 ans	<u>Inhalation</u> : os (M) <u>Ingestion</u> : os	AMM
Europium 152 (^{152}Eu)	Risque 3 Emetteur β^- et γ T = 13.5 ans / Teff = 5.6 ans	<u>Inhalation</u> : foie (M) <u>Ingestion</u> : côlon	I
Europium 154 (^{154}Eu)	Risque 3 Emetteur β^- et γ T = 8.59 ans / Teff = 6 ans	<u>Inhalation</u> : os (M) <u>Ingestion</u> : côlon	I
Europium 156 (^{156}Eu)	Risque 3 Emetteur β^- et γ T = 15.2 j / Teff = 15 j	<u>Inhalation</u> : poumons (M) <u>Ingestion</u> : côlon	I
Fer 52 (^{52}Fe)	Risque 3 Emetteur β^+ et γ T = 8.26 h / Teff = 8 h	<u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures (R-M) <u>Ingestion</u> : côlon	AMM
Fer 55 (^{55}Fe)	Risque 3 Emetteur X T = 2.68 ans / Teff = 1.7 ans	<u>Inhalation</u> : rate (R-M) <u>Ingestion</u> : rate	AMM
Fer 59 (^{59}Fe)	Risque 3 Emetteur β^- et γ T = 44.5 j / Teff = 44 j	<u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures (R 5 μm), foie (R 1 μm), poumons (M) <u>Ingestion</u> : côlon	AMM
Gallium 66 (^{66}Ga)	Risque 2 Emetteur β^+ et γ T = 9.45 h	<u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures (R-M) <u>Ingestion</u> : côlon	I
Gallium 67 (^{67}Ga)	Risque 3 Emetteur e^- et γ T = 3.26 j	<u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures (R-M) <u>Ingestion</u> : côlon	I
Gallium 68 (^{68}Ga)	Risque 2 Emetteur β^+ et γ T = 1.13 h	<u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures (R-M) <u>Ingestion</u> : estomac	I
Lanthane 140 (^{140}La)	Risque 2 Emetteur β^- et γ T = 1.68 j / Teff = 1.68 j	<u>Inhalation</u> : voies aériennes supérieures (R-M) <u>Ingestion</u> : côlon	I ou II

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

- o 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**.
- o 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**.
- o 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 :

- o une à plusieurs ampoules versées directement sur la peau saine, en associant les autres méthodes de décontamination.
- o 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, mendelevium...). 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**
 - o 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.

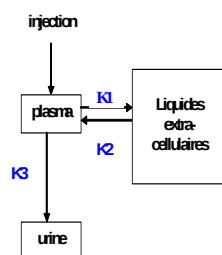
De plus, la période biologique du Ca-DTPA est courte, au bout de 12 heures après son administration, il est presque entièrement excrété (Gusev I.A. et al, 2001 – REAC/TS, 2002), plus de 95% de la dose injectée est excrétée en moins de 6h (Durbin et al., 1989). Une étude sur deux volontaires sains a permis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

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.