

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 Kélocyanor®.

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'éthédate 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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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. DONNEES 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 oeuvre 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 saie 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

cobalamines-(III) y compris en cyanocobalamine et, dans une certaine mesure, le délai entre le prélèvement de l'échantillon et la mesure.

Sur la base des études in vitro et des données pharmacocinétiques obtenues chez des volontaires sains, le tableau suivant décrit les interférences avec des examens de laboratoire qui peuvent être observées après une dose de 5 g d'hydroxocobalamine. Après une dose de 10 g, il faut s'attendre à ce que les interférences persistent jusqu'à 24 heures de plus. L'importance et la durée des interférences chez les patients intoxiqués au cyanure peuvent varier en fonction de la sévérité de l'intoxication. Les résultats peuvent varier considérablement en fonction de l'appareil utilisé pour l'analyse, aussi il faut être prudent lors du rapport et de l'interprétation des résultats de laboratoire.

Interférences observées in vitro entre l'hydroxocobalamine et des examens de laboratoire

Paramètre de laboratoire	Aucune interférence	Élévation artificielle*	Dépression artificielle*	Impact stable***	Durée de l'interférence après une dose de 5 g
Biochimie	Calcium Sodium Potassium Chlore Uree Glucose (glaucose) Transferrine (transferrine) Gamma-GT (GGT)	Créatinine Bilirubine totale et conjuguée** Triglycérides Cholestérol Protéines totales Glucose Albumine Phosphatase alcaline	Alcalie Amidase Amidase Amylase	Phosphatase Acide urique Aspartate aminotransférase (ASAT) Créatine kinase (CK) Isoenzyme MB de la créatine kinase (CK-MB) Lactate déshydrogénase (LDH)	24 heures sauf pour la bilirubine (jusqu'à 4 jours)
Hématologie	Leucocytes Hématocrite Volume globulaire moyen (VGM) Leucocytes Lymphocytes Monocytes Eosinophiles Neutrophiles Plaquettes	Hémoglobine (Hb) Ferme concentrations accrues en hémoglobine (TCMB) Concentration concentrée en hémoglobine (CCMB)			12 à 16 heures
Coagulation				Temps partiel de thromboplastine active (TCA) Temps de prothrombine (TP), temps de Quick ou rapport international normalisé (INR)	24 heures

* Interférence $\geq 10\%$ observée avec au moins un appareil

** Réduction artificielle par la méthode d'essai

*** Résultats concordants

Appareils utilisés : ACL Fama (Instrumentation Laboratory), Asepia Architect (Abbott), BM Coava 170 (Boehringer Mannheim), CobDr 3700 (Abbott), Clialex 500 (Bayer), Cobas Integra 700, 400 (Roche), Gen 5 CoDiagnostics, Hitachi 171, STA* Compact, Viro 950 (Ortho Diagnostics)

L'hydroxocobalamine peut interférer avec tous les paramètres urinaires mesurés par méthodes colorimétriques. Les effets sur ces examens durent habituellement 48 heures après une dose de 5 g, mais peuvent persister plus longtemps. Il faut être prudent lors de l'interprétation d'examens colorimétriques urinaires tant que de la chromaturie est présente.

Utilisation avec d'autres antidotes du cyanure

La tolérance de l'administration simultanée d'autres antidotes du cyanure avec Cyanokit n'a pas été établie (voir rubrique 6.2). Si on prend la décision d'administrer un autre antidote du cyanure avec Cyanokit, ces médicaments ne doivent pas être administrés par la même voie veineuse (voir rubrique 6.2).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'hydroxocobalamine chez la femme enceinte. Les études animales ne sont pas suffisantes pour conclure à des effets délétères sur la gestation (voir rubrique 5.3).

Néanmoins, étant donné le caractère potentiellement mortel d'une intoxication au cyanure et en l'absence de traitements alternatifs adaptés, l'hydroxocobalamine peut être administrée pendant la grossesse.

L'hydroxocobalamine peut être excrétée dans le lait humain. Comme

l'hydroxocobalamine est administrée dans des situations potentiellement mortelles, l'allaitement ne constitue pas une contre-indication à son utilisation.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

Au total, 347 sujets ont été exposés à l'hydroxocobalamine lors des études cliniques. Sur ces 347 sujets, 245 patients étaient suspectés d'exposition aux cyanures au moment de l'administration d'hydroxocobalamine. Les 102 sujets restants étaient des volontaires sains qui n'avaient pas été exposés au cyanure au moment de l'administration d'hydroxocobalamine.

La plupart des patients présentent une coloration rouge réversible de la peau et des muqueuses pouvant persister jusqu'à 15 jours après l'administration de Cyanokit. Tous les patients présentent une coloration rouge foncé assez marquée des urines au cours des trois jours qui suivent l'administration. La coloration des urines peut persister jusqu'à 35 jours après l'administration de Cyanokit.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés en association avec l'utilisation de Cyanokit. Cependant, en raison de la faible quantité de données disponibles, il est impossible de fournir des estimations de fréquence :

Investigations

Cyanokit peut provoquer une coloration rouge du plasma susceptible de provoquer une élévation ou une diminution artificielle du taux de certains paramètres de laboratoire (voir rubrique 4.5).

Affections cardiaques

Extrasystoles ventriculaires. Une accélération de la fréquence cardiaque a été observée chez les patients intoxiqués au cyanure.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Diminution du pourcentage de lymphocytes.

Affections du système nerveux

Troubles de la mémoire ; vertiges.

Affections oculaires

Gonflement, irritation, rougeur.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Epanchement pleural, dyspnée, sensation d'oppression au niveau de la gorge, sécheresse de la gorge, gêne thoracique.

Affections gastro-intestinales

Gêne abdominale, dyspepsie, diarrhée, vomissements, nausées, dysphagie.

Affections du rein et des voies urinaires

Chromaturie (voir plus haut).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

semaines, affectant principalement le visage et le cou.

Affections vasculaires

Élévation transitoire de la pression artérielle qui disparaît généralement après quelques heures ; bouffées de chaleur. Une diminution de la pression artérielle a été observée chez les patients intoxiqués au cyanure.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Maux de tête ; réaction au site d'injection ; oedèmes périphériques.

Affections du système immunitaire

Réactions allergiques, y compris angioedème, éruptions cutanées, urticaire et prurit.

Affections psychiatriques

Agitation

4.9. Surdosage

Des doses aussi élevées que 15 g ont été administrées sans aucun effet indésirable spécifique lié à la dose. En cas de surdosage, le traitement est symptomatique. L'hémodialyse peut être efficace en pareilles circonstances, mais n'est indiquée qu'en cas de toxicité importante liée à l'hydroxocobalamine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antidote Code ATC : V03AB33

Mécanisme d'action

L'action de l'hydroxocobalamine pour le traitement de l'intoxication au cyanure repose sur sa capacité à se lier fortement aux ions cyanures. Chaque molécule d'hydroxocobalamine peut se lier à un ion cyanure par substitution du ligand hydroxo lié à l'ion cobalt trivalent pour former de la cyanocobalamine. La cyanocobalamine est un composé stable et non toxique, excrété dans l'urine.

Efficacité

En raison de considérations éthiques, aucune étude contrôlée d'efficacité n'a été réalisée chez l'homme.

• Pharmacologie animale

L'efficacité de l'hydroxocobalamine a été évaluée dans le cadre d'une étude contrôlée portant sur des chiens adultes intoxiqués au cyanure. Les chiens ont été intoxiqués par administration intraveineuse d'une dose létale de cyanure de potassium. Les chiens ont ensuite reçu du chlorure de sodium à 9 mg/ml, de l'hydroxocobalamine à 75 mg/kg ou de l'hydroxocobalamine à 150 mg/kg, administrés par voie intraveineuse en 7,5 minutes. Les doses de 75 mg/kg et 150 mg/kg équivalent approximativement à 5 g et 10 g d'hydroxocobalamine respectivement, chez l'homme, non seulement sur la base du poids corporel, mais également sur la base de la C_{max} de l'hydroxocobalamine [cobalamines-(III)] totales, voir section 5.2).

La survie à la 4^{ème} heure et au 14^{ème} jour des chiens ayant reçu des doses de 75 mg/kg et 150 mg/kg d'hydroxocobalamine était significativement plus élevée que celle

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

Survie des chiens intoxiqués au cyanure

	Traitement		
	Chlorure de sodium (9 mg/ml)	Hydroxocobalamine (75 mg/kg)	150 mg/kg (150 mg/kg)
Survie à 14 ^{ème} jour, n (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Survie au 1 ^{er} jour, n (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

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 représentée 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

23/11/2007

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable I.V.

4. DONNEES 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. PROPRIETES 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. DONNEES 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

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 MARCHÉ

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

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

Date de l'AMM : 29/09/1997

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I