

N° 42

Janvier  
2010

# VIGItox

Comité de rédaction

J. Descotes

C. Payen

C. Pulce

F. Testud

T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance  
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03



*Toute l'équipe de VigiTox vous remercie pour votre fidélité  
et vous souhaite une bonne et heureuse année 2010.*

## Question/Réponse : Hépatotoxicité des solvants usuels

### Question

Une cytolysse modérée (ALAT = 4 N, ASAT = 1,5 N) a été mise en évidence en décembre dernier, chez une technicienne de laboratoire de 26 ans, asymptomatique, exposée depuis six mois à divers solvants : acétone, dichlorométhane, éthanol, heptane, n-hexane, méthanol, toluène... Le reste du bilan hépatique, les sérologies virales et l'échographie sont sans anomalie. Les transaminases sont normales en février, mais de nouveau augmentées (3 et 1,5 N respectivement) en mars. Cette salariée n'a aucun antécédent particulier, ne prend aucun médicament, mais est en fort surpoids. Qu'en pensez-vous ?

### Réponse

Les solvants impliqués dans cette observation appartiennent à plusieurs familles chimiques : hydrocarbures pétroliers, sol-

vants chlorés, alcools et cétones. Leur toxicité en milieu professionnel est avant tout neurologique : l'inhalation de concentrations excessives au poste de travail se traduit par des signes ébriornarcotiques (sensations d'ivresse et d'euphorie, nausées, céphalées, vertiges, tendance à la somnolence...), réversibles en quelques heures avec l'éviction. A long terme, des troubles mentaux organiques (difficultés de concentration, pertes de mémoire, troubles du sommeil et de l'humeur) sont possibles, mais leur expression nécessite des expositions intenses et prolongées (au moins dix ans) que l'on ne retrouve pas en laboratoire où les niveaux d'exposition sont usuellement faibles ou très faibles : de fait, aucun cas de psychosyndrome aux solvants n'a été publié chez des technicien(ne)s de laboratoire. Le n-hexane possède en outre une toxicité chronique spécifique à type de neuropa-

### Dans ce numéro :

Question/réponse : Hépatotoxicité des solvants usuels	1-2
Suivi de pharmacovigilance du Gardasil	3
Produits de contraste en imagerie médicale : grossesse et allaitement	4
Fiche technique : L'immunothérapie anti-digitalique	

thie périphérique, là encore jamais rapportée en milieu de laboratoire.

Aucun des solvants incriminés n'est hépatotoxique : l'expérimentation animale portant sur ces molécules ainsi que les études épidémiologiques conduites chez les travailleurs exposés sont négatives. Il en est de même pour la très grande majorité des solvants usuels, ceux que l'on retrouve dans les peintures, les vernis et les colles, en métallurgie (dégraissage des pièces), dans l'imprimerie, pour le nettoyage à sec...

Les solvants hépatotoxiques sont pratiquement tous des hydrocarbures halogénés subissant une activation métabolique par le CYP2E1 avec production de métabolites électrophiles et/ou de radicaux libres : chloroforme, tétrachlorure de carbone, 1,2-dichloréthane, 1,2-dichloropropane, monochlorobenzène... C'est en raison de leur toxicité hépatorénale que toutes ces substances ont vu leurs usages fortement restreints : ce sont maintenant essentiellement des intermédiaires en synthèse organique. Le diméthylformamide est également hépatotoxique, mais ce n'est pas réellement un solvant d'usage courant : il est employé surtout en plasturgie et dans le secteur du cuir synthétique. Les hépatites cytolitiques dues à ces composés sont la conséquence d'expositions à forte dose en milieu industriel (fuites de systèmes clos, débordement d'un réacteur, nettoyage sans protection adéquate de citernes...), avec inhalation massive de vapeurs et/ou contamination étendue et prolongée de la peau. L'atteinte hépatique s'accompagne volontiers d'une atteinte rénale (le rein est riche en CYP2E1), qui est parfois même au premier plan, comme avec le tétrachlorure de carbone. En dehors de ces situations de surexposition accidentelle, *a priori* facilement repérables, il n'y a pas de cytolyse hépatique rapportée dans les conditions « normales » de travail. Ainsi, une étude publiée en 1995 portant sur 135 ouvriers anglais exposés au tétrachlorure de carbone (de moins de 1 à 12 ppm) dans l'industrie pharmaceutique ne montre pas d'augmentation significative des transaminases par rapport au groupe contrôle.

Les solvants hépatotoxiques, notamment le chloroforme et le tétrachlorure de carbone, peuvent être retrouvés en laboratoire de recherche, mais l'étude de poste montre usuellement un niveau d'exposition excessivement faible du fait des volumes utilisés et des dispositifs de protection (sorbones, voire hottes à flux laminaire, double paire de gants...) présents dans les établissements travaillant conformément aux bonnes pratiques, la majorité en France. De fait, aucune hépatite toxique aiguë ou chronique n'a jamais été décrite en laboratoire avec ces solvants. D'exceptionnelles observations (une dizaine dans la littérature mondiale) impliquant le trichloréthylène suggèrent la possibilité d'hépatites immuno-allergiques dont le mécanisme serait voisin de celui des hépatites dues à l'halothane, un anesthésique fluoré : la cytolyse est attribuée à des anticorps dirigés contre les protéines des hépatocytes modifiées par les métabolites du trichloréthylène, proches de ceux de l'halothane. Il convient de noter que ces observations proviennent presque toutes de régions d'Asie où la prévalence des virus

hépatotropes est très élevée : la relation avec le trichloréthylène est très incertaine.

L'exposition professionnelle prolongée aux solvants - toutes familles chimiques confondues - pourrait être à l'origine d'une stéatose, par un mécanisme voisin de celui impliqué dans l'éthylisme : l'induction enzymatique chronique du CYP2E1 par les hydrocarbures serait responsable d'un défaut d'oxydation des acides gras, formant préférentiellement des triglycérides, et d'altérations du métabolisme du cholestérol. L'accumulation de macrovésicules de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes réalise la stéatose qui n'est pas une forme d'hépatite : une fois constituée, celle-ci se traduit biologiquement par une élévation isolée, modérée et fluctuante des transaminases (1,5 à 3 N avec rapport ALAT/ASAT supérieur à 1) et/ou de la  $\gamma$ -GT et par une augmentation de la ferritine. Une hépatomégalie ferme peut être retrouvée à l'examen, d'aspect « brillant » (hyperéchogène) à l'échographie. S'il existe, cet effet des solvants ne concerne - comme pour l'alcool - que de fortes ou très fortes expositions. En effet, la plupart des études épidémiologiques réalisées chez des travailleurs fortement exposés (peintres en bâtiment et en carrosserie automobile), ne montrent pas de modification des enzymes hépatiques lorsque les causes extra professionnelles - surpoids, syndrome métabolique, diabète non insulino-dépendant, consommation excessive de boissons alcoolisées, hépatites virales - sont prises en compte et que les concentrations atmosphériques sont inférieures aux valeurs limites réglementaires. En pratique, la réalité même de cette pathologie n'est pas établie et aucune étude positive sur le sujet (avec contrôle adéquat des facteurs de confusion cités) n'a été publiée depuis plus de dix ans.

En ce qui concerne cette salariée, son exposition professionnelle n'explique pas les anomalies biologiques constatées, très probablement en rapport avec son obésité (IMC à 30). Plus généralement, la surveillance des enzymes hépatiques est inutile en l'absence de substance hépatotoxique au poste de travail. Du fait de leur non spécificité, les tests hépatiques présentent un taux élevé de faux positifs conduisant systématiquement à la mise en évidence d'anomalies sans relation avec l'exposition professionnelle. De surcroît, une surveillance biologique non ciblée est faussement rassurante, alors qu'elle ne met pas à l'abri d'éventuels effets à long terme. Si des substances hépatotoxiques sont manipulées, c'est l'évaluation du niveau d'exposition par métrologie et/ou biométrologie qui permet de juger de la pertinence d'une surveillance biologique. Et si sa mise en place est décidée, il faut alors disposer de valeurs de référence avant exposition et bien connaître la dispersion statistique des valeurs normales, les anomalies sans signification pathologique ou d'explication banale et toutes les étiologies possibles de résultats pathologiques.

## Suivi de pharmacovigilance du Gardasil®

Le vaccin Gardasil® est indiqué dans la prévention du cancer du col de l'utérus dû à certaines infections à papillomavirus humain (HPV) de type 6, 11, 16 et 18. Commercialisé depuis novembre 2006, il s'adresse aux adolescentes de 14 ans, avec un rattrapage jusqu'à 23 ans chez celles qui n'auraient pas encore eu de rapports sexuels ou au plus tard durant l'année suivant leur premier rapport. Un plan européen de gestion de risque ainsi que des mesures de surveillance complémentaires au niveau national ont été mis en place pour suivre les effets indésirables de ce nouveau vaccin.

Le second bilan du plan de gestion de risque français a été publié le 30 septembre 2009. Les données recueillies ne changent pas le profil de risque établi lors de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Fin mai 2009, on estimait à 1,1 million le nombre de patientes vaccinées par Gardasil®, la majorité des prescriptions concernant des jeunes filles âgées de 15 à 23 ans avec cependant une augmentation des prescriptions chez les adolescentes âgées de 14 ans depuis juillet 2008 (de 14 % à 21 %).

Les données du suivi de pharmacovigilance sont rassurantes. Sur les 1300 notifications recueillies, 85 % décrivaient des effets indésirables non graves à type de douleurs au site d'injection, de fièvre, d'éruption urticarienne ou de syncopes vaso-vagales. Des cas d'adénopathies, notamment sus-claviculaires, ou de lymphadénite, ont aussi été rapportés. Concernant, les effets indésirables jugés sévères, il s'agit en grande majorité d'effets attendus de type syndrome fébrile, arthromyalgies et syncopes, d'évolution favorable.

Quelques cas d'affections auto-immunes (démýélinisation aiguë centrale, arthrite, lupus érythémateux disséminé, thyroïdite, diabète insulino-dépendant et thrombopénie) ont été notifiés, sans qu'il soit possible d'établir un lien de causalité avec la vaccination. Surtout, le taux de notification de ces événements est très inférieur à celui attendu dans la population générale pour la tranche d'âge considérée. En se basant sur l'incidence spontanée d'un certain nombre de pathologies conduisant à une consultation hospitalière ou une hospitalisation d'adolescentes aux Etats-Unis, des auteurs ont ainsi calculé le nombre attendu de ces événements après vaccination et résultant d'une simple coïncidence temporelle (Siegrist et al., *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 979-84). Par exemple, pour 100 000 adolescentes vaccinées, le taux attendu de consultations pour asthme ou allergie serait de 4,2 dans les 24 heures suivant la vaccination. De même, on peut s'attendre à avoir dans cette population théorique et dans les 6 semaines suivant la vaccination, 12,8 consultations hospitalières pour un diabète, 4 hospitalisations pour une pathologie thyroïdienne, 2 pour un lupus et une pour une sclérose en plaque ou une névrite optique. Bien que le taux de notifica-

tion actuel de ce type de complication soit très inférieur à celui attendu par le calcul théorique, le risque potentiel de pathologie dysimmunitaire fait l'objet, par prudence, d'une surveillance renforcée avec la mise en place d'une étude de cohorte portant sur plus de 5 millions d'adolescentes et de jeunes filles âgées de 14 à 23 ans.

Plus récemment, des événements indésirables inattendus à type de réactions anaphylactiques, syncopes avec mouvements tonico-cloniques et pathologies démyélinisantes du système nerveux central ont été rapportés. Des auteurs australiens ont estimé que le risque de réaction immédiate de type anaphylactique était cependant très faible, de l'ordre de 2,6 cas pour 100 000 doses. Aucun choc anaphylactique vrai n'a été observé parmi les 270 000 jeunes filles vaccinées et les tests cutanés avec le vaccin étaient négatifs chez les 4 patientes testées. De même, des réactions thrombo-emboliques (phlébite, embolie pulmonaire) en association avec la vaccination Gardasil® ont été notifiées sans qu'un lien de causalité ne soit établi du fait de l'existence de facteur de risque coexistant dans la majorité des cas. Aucun événement de ce type n'a pour le moment été identifié en France. Après étude de ces cas, l'EMEA maintient les recommandations en cours avec une estimation du rapport bénéfice-risque favorable.

Par prudence, il est recommandé de ne pas vacciner une femme enceinte. En cas de vaccination accidentelle au début de la grossesse, il convient cependant d'être rassurant. En effet, les données expérimentales de reprotoxicité ne montrent aucun retentissement de cette vaccination sur le développement embryofœtal ou post-natal. Par ailleurs, le suivi actuel des grossesses exposées au cours du premier trimestre, bien qu'il soit limité, ne fait émerger aucun signal anormal. On soulignera enfin que la vaccination ne modifie pas la fertilité, le taux de grossesse observé après vaccination dans les études étant équivalent entre le groupe vacciné et le groupe placebo.

Le vaccin est dépourvu de pouvoir infectant. Il n'y a donc pas lieu de craindre une infection de l'enfant lors d'une vaccination chez une femme qui allaite. Plusieurs centaines de femmes ont été vaccinées en cours d'allaitement et aucun événement particulier n'a été observé chez les nourrissons. La vaccination est donc compatible avec la poursuite de l'allaitement.

T. Vial, L. Ginefri

## Produits de contraste en imagerie médicale : grossesse et allaitement

### Grossesse

Si les examens radiologiques doivent être évités au cours de la grossesse en raison des risques liés aux rayonnements, certains peuvent parfois être indispensables au diagnostic et à la prise en charge d'une femme enceinte. Il ne faut alors pas les différer d'autant que le risque peut être considéré comme négligeable avec la plupart des examens de radiodiagnostic. L'utilisation associée d'un produit de contraste est parfois nécessaire. Les produits de contraste iodés (PCI) hydrosolubles sont principalement administrés par voie intravasculaire dans le cadre d'examens d'imagerie par rayons X. Les dérivés du gadolinium, administrés par voie intraveineuse, sont utilisés pour les IRM. Le Lipiodol®, PCI liposoluble, a une AMM en radiologie diagnostique dans le cadre des lymphographies. La conduite à tenir en cas d'administration de ces produits chez une patiente enceinte ou qui allaite est souvent l'objet d'interrogations de la part des professionnels de santé et des patientes.

Les données animales et humaines n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène des PCI hydrosolubles ni des produits gadolinés. Pour ces derniers, les données - publiées ou non - sont cependant encore peu nombreuses et ne reposent que sur un total d'environ 70 patientes, d'où l'intérêt de continuer à recenser ces grossesses exposées. Lorsqu'un PCI hydrosoluble est utilisé en fin de grossesse, une exposition du nouveau-né est possible. Celle-ci a été évaluée dans deux observations concernant des prématurés chez lesquels de l'iode a pu être détecté dans les urines (880 µg/L d'iode à J+8 dans un cas, N<200 µg/L) et/ou l'intestin (iode non dosé mais intestin radio-opaque), sans que des conséquences sur la fonction thyroïdienne n'aient été observées dans ces 2 cas. Les examens maternels avaient été réalisés 17 heures et 10 jours avant l'accouchement. Une étude rétrospective chez 23 nouveau-nés exposés in utero entre 8 et 37 semaines, a montré que leur taux de TSH était normal et aucun ne présentait de pathologie thyroïdienne après un suivi moyen de 33 mois.

Le risque de fibrose néphrogénique fœtale due à une accumulation de produits gadolinés dans le liquide amniotique a été évoqué en raison de la survenue de cet effet indésirable chez des patients insuffisants rénaux. Au cours de la grossesse, ce risque est théorique et n'a pas été confirmé lors du suivi de 24 patientes exposées à partir du 3<sup>e</sup> mois de grossesse.

Chez une patiente enceinte, l'utilisation d'un PCI hydrosoluble ou d'un composé gadoliné peut être envisagée si celle-ci ne peut pas être différée après l'accouchement. L'administration d'un PCI hydrosoluble à l'approche du terme ne justifie pas d'investigation supplémentaire au dépistage systématique d'une hypothyroïdie néonatale. En revanche, le Lipiodol® s'accumulant dans les tissus avec une élimination s'étendant parfois sur plusieurs semaines, celui-ci ne doit être administré chez une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

### Allaitement

Le passage dans le lait des PCI hydrosolubles a été évalué chez seulement 9 patientes exposées à un PCI ionique (iodamide, diatrizoate, métrizoate) ou non ionique (iohexol, métrizamide): soit les PCI étaient indétectables (2 cas), soit l'exposition des nourrissons était évaluée à moins de 0.5 % de la dose maternelle ajustée au poids. La tolérance chez les enfants allaités n'est pas précisée, mais ces résultats ne font a priori pas craindre d'effet indésirable dû à l'iode. Après administration de gadopentétate en IV chez 21 patientes, les quantités mesurées dans le lait maternel sur 24 heures allaient de 0.009 à 0.04 % de la dose administrée à la mère. Ce composé est le seul gadoliné pour lequel des données sur l'allaitement sont publiées.

Compte tenu de ces données et du profil pharmacocinétique des PCI hydrosolubles et des gadolinés (demi-vie d'élimination courte, absorption orale quasi nulle), nous pensons que l'administration d'un PCI hydrosoluble ou d'un composé gadoliné (si possible, le gadopentétate, mieux évalué) peut être réalisée sans qu'une interruption de l'allaitement soit indispensable, et ce, même si les recommandations très récentes de l'agence européenne du médicament (EMA) suggèrent un arrêt de l'allaitement au moins 24 heures après l'administration. Par prudence, cette recommandation pourrait être limitée aux prématurés. Pour les PCI liposolubles, l'existence d'un passage dans le lait et le risque d'hypothyroïdie due à une possible accumulation chez le nourrisson rendent leur utilisation incompatible avec l'allaitement.

N. Bernard, T. Vial

### Ecrivez-nous

Centre Antipoison  
Centre de Pharmacovigilance  
162, avenue Lacassagne  
69424 Lyon Cedex 03  
Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

### Appelez-nous

Centre Antipoison  
04 72 11 69 11

Toxicovigilance  
04 72 11 94 03

Pharmacovigilance  
04 72 11 69 97

Pharmaco  
Dépendance  
04 72 11 69 92



# La Fiche Technique de VIGItox

VIGItox n°42, Janvier 2010

Fiche Technique de  
Toxicovigilance

## L'immunothérapie anti-digitalique

Si le traitement symptomatique reste primordial dans les intoxications digitaliques, le recours au traitement antidotique (immunothérapie anti-digitalique) a un intérêt majeur dans les intoxications mettant en jeu le pronostic vital ou celles présentant des critères de gravité. Lors des intoxications volontaires aiguës, le traitement antidotique est largement utilisé, contrairement aux surdosages survenant dans un contexte thérapeutique bien qu'ils exposent à un risque de mortalité significativement plus élevé. Il semble important de rappeler que le recours au traitement antidotique repose sur un certain nombre de critères indépendants du contexte et que ces critères sont plus volontiers présents lors des surdosages chroniques.

En raison de transferts d'AMM entre laboratoires pharmaceutiques, il devient difficile de référencer la spécialité pharmaceutique du moment. La plupart des ouvrages de toxicologie mentionnent DIGIDOT° 80 mg (fragments Fab anti-digitaliques d'origine ovine), dont la commercialisation a été arrêtée par le laboratoire Roche en octobre 2007. L'approvisionnement en France a été alors assuré par l'importation de la spécialité strictement équivalente, commercialisée à l'étranger par le même laboratoire sous le nom de DIGITALS-ANTI-DOT°, mais dont les stocks sont épuisés depuis février 2008. Le laboratoire SERB a obtenu une autorisation d'importation, à titre exceptionnel et transitoire, d'une spécialité semblable commercialisée par le laboratoire GlaxoSmithKline sous le nom DIGIBIND° 38 mg. Une autre spécialité prendra-t-elle le relais dans un avenir proche (notamment la spécialité DIGIFAB° 40 mg du laboratoire Protherics, quasi identique au Digibind° ?) **L'antidote actuellement disponible (DIGIBIND° 38 mg) possède la même capacité intrinsèque de neutralisation, mais la dose plus faible du conditionnement unitaire ne permet plus de neutraliser que 0,5 mg de digoxine ou de digitoxine par ampoule.**

### Rappel sur les intoxications digitaliques

Les digitaliques ou hétérosides cardiotoniques forment un groupe homogène avec une structure chimique constituée d'une fraction génine ou aglycone et d'une partie glucidique comportant un nombre variable d'oses. Ces hétérosides exercent des propriétés communes basées sur *l'inhibition de la pompe Na/K ATPase membranaire* conduisant à une hypokaliémie et une hyperkaliémie, à une augmentation des concentrations intracellulaires de sodium et de calcium. De plus, ils exercent une *action parasympathomimétique*. Ces effets, corrélés à la dose, sont res-

ponsables des manifestations toxiques s'exprimant, de façon variable, par des troubles digestifs, des signes neuro-sensoriels (agitation, obnubilation, troubles visuels...) et des troubles cardiaques conditionnant la gravité de l'intoxication (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, extrasystoles, tachycardie et fibrillation auriculaire ou ventriculaire). Chacun des hétérosides s'individualise essentiellement par sa pharmacocinétique ; ainsi, l'insuffisance rénale est un facteur aggravant pour les dérivés ayant une élimination rénale prépondérante (comme la digoxine).

### Origine, mécanisme d'action et pharmacocinétique des fragments Fab anti-digitaliques

La production des fragments Fab anti-digitaliques suit plusieurs étapes. Des immunoglobulines (IgG) anti-digitaliques sont obtenues à la suite d'injections répétées, chez le mouton, d'un conjugué digoxine-sérum albumine bovine. Après extraction, ces IgG sont clivées par la papaïne en fragments Fab et Fc. Les fragments Fab anti-digitaliques sont ensuite isolés et purifiés. Ayant perdu les fonctions effectrices du fragment Fc (notamment l'activation du complément) et en raison de leur taille moléculaire moindre, les Fab sont a priori mieux tolérés, moins immunogènes et plus rapidement éliminés.

Il s'agit d'anticorps polyvalents, ce qui explique qu'ils puissent être utilisés dans les intoxications dues à différents hétérosides digitaliques. Toutefois, bien que certaines observations aient été publiées où leur administration a été apparemment efficace en cas d'intoxication par le lanatoside C ou le laurier-rose, ils n'ont d'indication clairement avérée que dans les intoxications graves par la digoxine et la digitoxine en raison de leur forte affinité pour ces deux molécules.

L'inactivation des digitaliques est la conséquence de leur liaison à des fragments d'anticorps spécifiques. Chaque fragment Fab se lie à une molécule de digitalique. Cette liaison avec la fraction libre du glycoside présent dans l'espace extracellulaire est rapide et presque complète, entraînant la formation de complexes inactifs Fab-digitalique. La liaison du digitalique avec son récepteur membranaire étant réversible, le gradient de concentration provoque une diffusion du glycoside fixé à la cellule vers l'espace extracellulaire où il est neutralisé par les anticorps. La très haute affinité des Fab pour la digoxine et la digitoxine évite la dissociation secondaire des complexes formés.

La concentration sérique des complexes Fab-digitalique augmente progressivement dès le début de la perfusion. Après avoir atteint un pic, supé-

rieur à la concentration sérique initiale du glycoside libre, la concentration du glycoside total diminue régulièrement en fonction de la vitesse d'élimination des complexes. Cette élimination est principalement rénale et intéresse également les molécules de glycoside qui, non liées, ne sont pas accessibles à cette voie d'élimination (comme la digitoxine). La demi-vie d'élimination des complexes est de l'ordre de 16 à 20 heures. Pendant les 10 premières heures qui suivent l'administration d'une dose suffisante de fragments Fab anti-digitaliques, le sérum ne contient presque que des molécules de glycoside neutralisées par liaison aux fragments Fab. La concentration du glycoside libre augmente à nouveau au bout de 8 à 12 heures après le début de l'administration de Fab en raison d'un relargage tissulaire. Ce phénomène suffit à lui seul à justifier, dans un grand nombre de cas, le recours à une dose initiale "semi-molaire" avec réadministration ultérieure en cas de toxicité "rebond". Le suivi analytique de la fraction libre du glycoside, seule forme active, n'est pas réalisable par les méthodes courantes d'immunodosage en raison d'interférences avec les complexes Fab-digitalique comme avec les Fab non complexées. Ce suivi nécessite une demande spécifique auprès des laboratoires d'analyse.

En cas d'insuffisance rénale, le bénéfice thérapeutique demeure, mais la demi-vie d'élimination des complexes est augmentée (de 25 à 73 heures) et impose une surveillance clinique prolongée en raison du rebond parfois retardé de la fraction libre du glycoside. L'hémodialyse n'élimine pas les complexes.

### Indications des fragments Fab anti-digitaliques

Le recours aux fragments Fab anti-digitaliques répond à des critères bien codifiés :

- L'immunothérapie spécifique à dose suffisante est requise pour assurer une neutralisation curative (neutralisation équimolaire) si au moins l'un des critères suivants est présent :
  - fibrillation ou tachycardie ventriculaire ;
  - présence d'une défaillance hémodynamique (rappelons la contre-indication des catécholamines de part leur synergie sur l'activité pro-arythmogène ventriculaire des digitaliques).
- Dans les autres situations, l'immunothérapie spécifique prophylactique (neutralisation semi-molaire) est indiquée si :
  - l'un des 2 critères suivants est présent :
    - bradycardie sévère (< 40/min), réfractaire à 1 mg d'atropine par voie intraveineuse directe
    - kaliémie > 6,4 mmol/l
  - ou bien, si au moins 3 des critères suivants sont présents :
    - sexe masculin
    - cardiopathie sous-jacente
    - âge ≥ 55 ans
    - bloc auriculo-ventriculaire
    - bradycardie ≤ 50/min résistante à l'atropine
    - kaliémie ≥ 5 mmol/l (l'augmentation de la kaliémie est un signe attendu des intoxications digitaliques ; en cas de discordance avec l'imprégnation digitalique, il convient de rechercher une déplétion du stock potassique secondaire à des troubles digestifs profus ou à une thérapeutique hypokaliémiant à l'origine d'une kaliémie faussement rassurante).

### Posologie et mode d'administration des fragments Fab anti-digitaliques

- Dans les cas où une neutralisation équimolaire est recherchée, la dose de Fab (sachant que 80 mg de Fab sont nécessaires pour inactiver 1 mg de digoxine ou de digitoxine) est estimée à partir de :

- la dose supposée ingérée (en cas d'intoxication aiguë)

$$Fab (mg) = [DSI (mg) \times F] \times 80$$

avec DSI = dose supposée ingérée ; F = biodisponibilité  
(0,6 pour la digoxine et 1 pour la digitoxine)

- la concentration plasmatique du digitalique en cause (en cas d'intoxication chronique ou de surdosage thérapeutique, ou en cas d'intoxication aiguë lorsque le dosage est réalisé au-delà de la 8<sup>e</sup> heure)

$$Fab (mg) = [DG (ng/ml) \times Vd \times P \times 10^{-3}] \times 80$$

avec DG = concentration plasmatique en digitalique ; d = volume apparent de distribution du digitalique (5.6 l/kg pour la digoxine et 0.56 l/kg pour la digitoxine) ; P = poids du patient (kg)

- En cas de risque vital immédiat, si l'on ne peut pas disposer de dosage ou si la DSI est inconnue, il est recommandé d'administrer de 320 à 480 mg de Fab.
- Lorsqu'une neutralisation prophylactique ou semi-molaire est recherchée, la dose de Fab utilisée pour une neutralisation équimolaire est divisée de moitié. En cas d'échec, la dose sera complétée afin d'obtenir une neutralisation équimolaire.
- Un flacon de DIGIBIND<sup>o</sup> contient 38 mg de Fab. La perfusion se fait en 30 minutes en cas de traitement curatif équimolaire et en 2 à 6 heures en cas de traitement prophylactique semi-molaire.

### Effets indésirables des fragments Fab anti-digitaliques

Les effets indésirables des fragments Fab anti-digitaliques sont peu fréquents et généralement modérés.

Aucune réaction anaphylactique sévère (bronchospasme ou choc) n'a été rapportée. La suppression de l'effet inotrope positif peut se traduire par la dégradation hémodynamique de certains patients traités par digitalique pour une insuffisance cardiaque. La réintégration cellulaire du potassium peut se traduire par une hypokaliémie parfois profonde, notamment lorsqu'une correction de l'hyperkaliémie a précédé l'administration des fragments. Tout déficit potassique doit être parfaitement corrigé en s'aidant de dosages réguliers de la kaliémie, surtout au cours des premières heures qui suivent l'administration des fragments anti-digitaliques.

C. Payen

Classez la Fiche Technique de  
chaque numéro de VIGItoX