

Intoxications aiguës par les agents neurotoxiques organophosphorés : modalités de prise en charge médicale*

Nerve agent-induced acute poisoning: principles of medical management

H. Delacour · F. Dorandeu

Reçu le 29 octobre 2013 ; accepté le 10 décembre 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2014

Résumé Le risque d'exposition et d'intoxication par les agents chimiques de guerre ne peut être exclu comme l'illustrent malheureusement les événements récents en Syrie. Utilisés lors de conflits (guerre Iran-Irak) ou lors d'attentats au Japon (1994-1995), les neurotoxiques organophosphorés (NOP) sont des agents létaux agissant en inhibant les cholinestérases présentes dans les tissus et organes, dont l'acétylcholinestérase, enzyme essentielle au fonctionnement des systèmes nerveux central et périphérique (système nerveux autonome et moteur). L'expérience acquise lors d'événements accidentels ou agressifs / malveillants et par l'expérimentation animale a permis de définir les modalités de prise en charge médicale des intoxications aiguës aux NOP. Après une présentation générale sur les NOP et la symptomatologie de l'intoxication aiguë, les principes de cette prise en charge médicale seront rappelés.

Mots clés Intoxication aiguë · Prise en charge médicale · Neurotoxique organophosphoré

Abstract Chemical warfare agents represent an ever-lasting threat, not only for military forces but also for civilian populations as illustrated by the recent events in Syria. Nerve

agents such as those used by Iraq during the Iran/Iraq war or by the Aum Shinri Kyo sect in Japan are among the deadliest of those non-conventional weapons. Their effects are mainly due to their ability to inhibit cholinesterases throughout the body. After a short review of the main characteristics of nerve agents and of the pathophysiology and clinical presentation of acute nerve agent poisoning, the general principles of clinical management will be reviewed.

Keywords Acute poisoning · Medical management · Nerve agents

Introduction

Signalée dès l'Antiquité, l'utilisation d'agents chimiques a atteint son apogée au cours des différents conflits du xx^e siècle (Première Guerre mondiale, allégations lors de différents conflits de l'entre-deux guerres mondiales, guerre Iran-Irak). Malgré de nombreux traités internationaux signés à la fin du xix^e et au début du xx^e siècle, il a fallu attendre la fin des années 1980 pour que des négociations sur une réelle politique de désarmement chimique s'engagent. Elles aboutirent à la signature, en janvier 1993 à Paris, de la Convention relative à l'interdiction de la mise au point, de la fabrication, du stockage et de l'emploi des armes chimiques et à leur destruction (ou CIAC) [1-3]. Cependant, le risque d'exposition et d'intoxication par les agents chimiques de guerre ne peut être exclu comme le démontrent malheureusement les événements récents [4]. Certains pays détenteurs n'ont pas encore signé ou ratifié la CIAC ; des stocks n'ont pas encore été totalement détruits dans certains pays signataires, rendant possibles des accidents ou des vols. Il convient également d'ajouter le risque lié à l'utilisation d'agents chimiques par des structures non étatiques, à l'image des attentats au sarin perpétrés au Japon en 1994 et 1995 par la secte Aum Shinri-Kyo [2]. Enfin, les armes chimiques anciennes sont régulièrement à l'origine d'intoxications, comme l'illustrent les cas rapportés

H. Delacour (✉)
Hôpital d'Instruction des Armées Bégin,
Fédération de biologie clinique, 69 avenue de Paris,
F-94163 Saint Mandé cedex
e-mail : herve.delacour@santarm.fr

F. Dorandeu
Institut de recherche biomédicale des Armées.
Département de toxicologie et risques chimiques.
Conseiller technique du directeur central du SSA pour les
questions de défense médicale contre les armes chimiques,
BP 73, F-91223 Brétigny-sur-Orge

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2014 dans la session : *Sur le champ de bataille*.

suite à la manipulation accidentelle par exemple d’obus chargés à l’ypérite [5,6]. Au côté de ces agents chimiques de guerre, les toxiques chimiques industriels représentent un risque de plus en plus important pour les armées en opération, les troupes évoluant à proximité de sites industriels plus ou moins bien entretenus ou pouvant être la cible d’actes de sabotage. Obtenus plus facilement, ces toxiques peuvent être utilisés dans le cadre des conflits asymétriques comme illustré par les suspicions d’utilisation de pesticides organophosphorés (OPP) en Afghanistan. Au vu des événements récents, il nous a paru intéressant de rappeler les modalités de prise en charge des intoxications aiguës par les agents neurotoxiques organophosphorés (NOP).

Propriétés physicochimiques

Au sein des composés organophosphorés, il est possible de différencier les pesticides (OPP) et les neurotoxiques de guerre (NOP). Tous ces composés ont une structure chimique et un mode d’action commun. Les OPP, utilisés comme insecticides et dans une moindre mesure comme herbicides, fongicides ou défoliants, sont à l’origine d’une mortalité élevée dans le monde par intoxication aiguë accidentelle ou volontaire. Les NOP appartiennent au Tableau 1 de la CIAC, regroupant des composés n’ayant aucune application industrielle (NOP, moutardes au soufre et à l’azote, les lewisites...). Ce sont des agents létaux classés en deux groupes : les agents G (abréviation de German) et les agents V (abréviation de Venom) [7].

Les agents G ou trilons sont des esters de dérivés des acides fluorophosphoniques ou phosphoramidiques. Les premiers produits de cette série ont été synthétisés par l’Allemagne nazie dans les années précédant la Seconde Guerre mondiale. Les principaux représentants de ce groupe sont le tabun (ou GA), le sarin (ou GB), le sarin cyclohexylique (ou

GF) et le soman (ou GD). À température ambiante, tous les agents G sont à l’état liquide et émettent des vapeurs beaucoup plus denses que l’air, la volatilité variant selon le NOP considéré. Sous forme liquide, ils sont capables de s’adsorber sur la plupart des matériaux habituels (bois, cuir, vêtements, caoutchouc, peintures, vernis...), de les pénétrer et de les traverser. Les matériaux contaminés peuvent par la suite libérer le toxique par désorption et évaporation progressive. Les agents G sont des toxiques non persistants à l’exception du soman épaissi (soman associé à différents polymères). Ils peuvent donc pénétrer dans l’organisme par voie percutanée ou par inhalation / contact avec des muqueuses (respectivement danger liquide et vapeurs).

Les agents V, dérivés de l’amiton, ont été synthétisés à partir du milieu des années 1950 par les deux blocs de la guerre froide. Ce sont des esters organiques de l’acide thio-phosphonique dont les chefs de file sont le VX (ou A4) et le VR (VX russe). Ce sont des composés huileux, peu solubles dans l’eau mais solubles dans les solvants organiques. Leur faible volatilité et leur résistance à l’hydrolyse, supérieure à celle des agents G, leur confèrent un caractère persistant. Ils pénètrent essentiellement dans l’organisme par voie percutanée (danger liquide) ; le danger vapeur étant très faible sauf en cas de fortes chaleurs ou de proximité très grande avec la zone contaminée. La toxicité du VX est extrême : une gouttelette de la taille d’une tête d’épingle (3-5 mg) déposée sur la peau peut provoquer une intoxication mortelle.

Un résumé des principales propriétés physicochimiques des NOP est présenté dans le Tableau 1 [7,8].

Mécanismes d’action toxique

Les NOP sont des inhibiteurs irréversibles des cholinestérasés présentes dans les tissus et organes (ChE), dont

Produit	Agents G			Agent V
	Tabun	Sarin	Soman	VX
Code OTAN	GA	GB	GD	VX
État physique probable	Liquide volatil	Liquide volatil	Liquide volatil	Liquide huileux très faiblement volatil
Volatilité (mg/m ³ à 25°C)	610	22 000	3 900	10,5
Densité de vapeur (air = 1)	Gaz lourd (d = 5,63)	Gaz lourd (d = 4,86)	Gaz lourd (d = 6,33)	Gaz lourd (d = 9,2)
Pouvoir contaminant	Toxiques peu ou non persistants Agents facilement détruits par hydrolyse			Toxique persistant Risque de transfert de contamination

OTAN : Organisation du traité de l’Atlantique Nord

l'acétylcholinestérase (AChE), enzyme essentielle au fonctionnement du système nerveux central (SNC) et périphérique (système nerveux autonome – SNA – et moteur). Très lipophiles, les NOP franchissent aisément toutes les barrières biologiques.

La vitesse d'absorption percutanée de ces toxiques dépend de plusieurs facteurs liés : (i) aux agents chimiques (caractéristiques physicochimiques, doses...) ; (ii) à l'environnement (humidité, température...) et à la peau (épaisseur, microcirculation cutanée, densité des annexes pilosébacées, intégrité...). Ainsi, l'avant-bras est quatre à huit fois moins perméable au VX que le front ou la joue, très vascularisés. Une peau altérée physiquement (blessures, excoriations...) ou chimiquement (détergents, acides, bases) voit également sa perméabilité augmentée. Aussi, les mesures de décontamination sont peu efficaces si elles interviennent au-delà d'un délai relativement court (quelques minutes) après la contamination cutanée.

Le franchissement de la barrière hémato-encéphalique par une très faible quantité de NOP est suffisant pour rapidement inhiber pratiquement toute l'activité ChE cérébrale. Les NOP inhibent les ChE en phosphorylant ou phosphonylant (on parle de phosphorylation pour englober les deux termes) leur site actif, bloquant ainsi la réaction d'hydrolyse normale de l'acétylcholine. Il en résulte une accumulation d'acétylcholine au niveau des récepteurs cholinergiques muscariniques et nicotiques [7].

La réactivation spontanée de l'enzyme (déphosphorylation) est très lente mais elle peut être accélérée par des réactivateurs des cholinestérases (ou oximes). Cependant, avec certains NOP, un second phénomène peut prendre place. La perte d'un groupement alkyl du NOP entraîne des modifications du complexe enzyme-NOP (mécanisme dit de vieillissement ou « *aging* ») rendant l'enzyme résistante à toute réactivation. La restauration de la fonction enzymatique ne

dépend alors plus que de la synthèse de nouvelles enzymes. Ce vieillissement de l'enzyme se produit en quelques minutes avec le soman (contre 5 à 6 h, 46 h et 48 h respectivement pour le sarin, le tabun et le VX ; demi-vies de vieillissement déterminées *in vitro*) et explique l'inefficacité des réactivateurs des cholinestérases lors des intoxications avec cet agent [9].

Au niveau du SNC, l'intoxication cholinergique initiale entraîne des perturbations d'autres systèmes comme une baisse transitoire de l'activité du système acide gamma-aminobutyrique (GABA)ergique et une libération massive de glutamate, responsable d'excitotoxicité. Cette stimulation a pour conséquence le déclenchement de crises épileptiques convulsives qui se répètent, s'organisent en un véritable état de mal. Si elles ne sont pas contrôlées, ces crises répétées sont à l'origine de lésions cérébrales importantes (Tableau 2) [10,11].

La vitesse du métabolisme des NOP est variable selon l'agent (demi-vie d'hydrolyse de 9 h et de six semaines respectivement pour le tabun et le VX par exemple). Il aboutit à la formation de dérivés atoxiques éliminés principalement par voie rénale. Ainsi, les métabolites du sarin sont détectés dans les urines 10 à 18 heures après l'intoxication, leur élimination étant totale en deux jours [7].

Symptomatologie clinique

L'accumulation de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques et nicotiques explique la majorité des signes cliniques observés en aigu, à savoir :

- un syndrome muscarinique : myosis (sans relation avec la gravité de l'intoxication lorsqu'il résulte d'un contact entre les vapeurs et les yeux), bradycardie sinusale,

Tableau 2 Intoxication aiguë par les neurotoxiques organophosphorés : hiérarchisation des symptômes et réduction de l'activité acétylcholinestérasique (AChE) associée [8,13-15]

Gravité	Exposition à des vapeurs	Exposition percutanée	Inhibition AChE (%)
Forme mineure	Myosis, rhinorrhée, discrète bronchoconstriction et sécrétions bronchiques (discrète dyspnée)	Délai d'apparition allant jusqu'à 18 h hypersudation locale, fasciculations musculaires locales	< 20 %
Forme modérée	<i>Idem forme mineure</i> + bronchoconstriction et sécrétions bronchiques modérées (dyspnée plus marquée ± toux) ± céphalées ± vertiges	<i>Idem forme mineure</i> + nausées, diarrhées, faiblesse généralisée	20-50 %
Forme sévère	<i>Idem forme modérée</i> + perte de connaissance, convulsions, fasciculations généralisées, paralysie flasque, apnée, mictions et/ou défécations involontaires	Perte de connaissance, convulsions, fasciculations généralisées, paralysie flasque, apnée, hypersécrétions généralisées, mictions / défécations involontaires possibles par crises	> 50 %

incontinence urinaire, diarrhée, bronchospasme et hyper-sécrétion bronchique ;

- un syndrome nicotinique : fasciculations musculaires et crampes, rapidement suivies d'une parésie allant jusqu'à la paralysie totale et flasque, notamment respiratoire, liée à l'atteinte des plaques motrices ; tachycardie et hypertension artérielle variables en durée et intensité selon les toxiques ; parfois mydriase de durée variable. Ces symptômes viennent masquer le syndrome muscarinique initial ;
- un syndrome central (muscarinique et nicotinique) : encéphalopathie s'exprimant par des troubles du comportement, une ataxie aggravée par des crises épileptiques convulsives évoluant vers le coma. La dépression des centres respiratoires majore la paralysie ventilatoire. Les manifestations cliniques tonico-cloniques associées aux crises comitiales pourront progressivement disparaître ou être moins visibles du fait en particulier de la paralysie flasque, rendant le diagnostic de crises épileptiques délicat en l'absence d'électroencéphalogramme [12].

Dans le détail, la symptomatologie des intoxications est variable selon l'agent, la voie d'intoxication (cutanée, respiratoire, oculaire), la dose et la durée d'exposition (Tableau 2) :

- l'exposition à des vapeurs est caractérisée par l'apparition immédiate des effets cliniques. Une exposition faible entraîne l'apparition d'un ou plusieurs signes du tryptique classique myosis – rhinorrhée – bronchoconstriction. Dans le cas de l'attentat au sarin dans le métro de Tokyo, l'atteinte oculaire (myosis, douleur, diminution de la vision) constituait le symptôme le plus fréquemment rencontré. Une exposition prolongée induit l'ensemble des signes cliniques précédemment évoqués, le décès pouvant survenir en 5-10 minutes pour des expositions à de fortes doses ;
- l'exposition percutanée est caractérisée par une latence d'apparition des signes cliniques de l'intoxication qui culminent brutalement une fois présents. Bien que fonction de la dose, cette latence peut atteindre plusieurs heures. Dans ces circonstances, une victime asymptomatique peut être contaminée ou intoxiquée. Si ce type d'intoxication est suspecté, une surveillance médicale s'impose pendant plusieurs heures.

L'activité AChE érythrocytaire joue un rôle de marqueur d'exposition et de toxicité, même si son taux d'inhibition n'est pas toujours corrélé avec les symptômes (Tableau 2). La détermination de ce paramètre, impliquant généralement un prétraitement des échantillons, est malheureusement rarement réalisée en routine dans les laboratoires. Elle constitue pourtant également le meilleur marqueur de suivi de l'efficacité du traitement par les oximes. L'inhibition de la butyrylcholinestérase plasmatique (également nommée pseudo-cholinestérase ou BChE) est mesurée par un plus grand nombre

de laboratoires dans le cadre des expositions professionnelles aux agents organophosphorés. Il s'agit d'un indicateur d'exposition et de la rémanence toxique du toxique [13-15].

Le monitoring biologique en cas d'intoxication aux NOP comportera également, au minimum, une étude des bilans hydroélectrolytique et acidobasique, ainsi qu'un suivi de la numération/formule sanguine.

Contre-mesures médicales

Prétraitement par des carbamates

Pour les armées, le premier élément des contre-mesures médicales repose sur le prétraitement par le bromure de pyridostigmine (Pyridostigmine Pharmacie Centrale des Armées, AMM 3400938146196) [16]. Les personnels susceptibles d'être exposés aux NOP, à condition d'être prévenus suffisamment à l'avance, peuvent prendre, sur ordre du commandement, un comprimé (30 mg) toutes les huit heures ; l'administration pouvant se poursuivre pendant dix jours. Ce carbamate agit en inhibant de façon transitoire et spontanément réversible environ 30 % de l'activité AChE, les rendant inaccessibles aux NOP. La protection maximale n'est obtenue qu'après deux-trois administrations, ce qui exclut son utilisation en situation d'urgence. Ce prétraitement ne dispense en aucun cas de l'application stricte des mesures de protection respiratoire et cutanée. Son intérêt est très dépendant du toxique considéré et de l'oxime disponible pour la prise en charge médicale. Dans le cas de la pralidoxime, seule oxime utilisée dans les armées françaises, il n'offrirait d'intérêt que face aux intoxications par le soman (en raison du vieillissement rapide), le tabun, le sarin cyclohexylique ou le VX russe (en raison d'une faible réaction de l'oxime avec le NOP). Ne franchissant pas la barrière hémato-encéphalique, l'action de la pyridostigmine est limitée aux ChE périphériques. Dès lors, ce traitement n'empêchera pas les crises épileptiques et les troubles neurologiques liés à une intoxication par les NOP. En aucun cas la pyridostigmine ne doit être considérée comme un traitement de l'intoxication. Sa prise devra être interrompue en cas d'apparition des symptômes de l'intoxication.

Prise en charge médicale : principes généraux

Le traitement d'une intoxication aiguë par un NOP s'inscrit dans une démarche complexe qui comprend la protection des intervenants, l'extraction des victimes et le maintien de leurs fonctions vitales, le déshabillage et la décontamination, le triage médicochirurgical, l'instauration des traitements symptomatiques et antidotiques. Les principes régissant la décontamination dépassant le cadre de cet article, seuls quelques points essentiels seront rappelés [17].

Pour des raisons de gammes de produits détectés et de limites de détection, la recherche systématique d'une contamination sur une victime grave à l'aide des détecteurs en dotation dans les armées avant prise en charge médicale peut s'apparenter à une perte de chances. Cela a conduit le Service de Santé des Armées à supprimer cette étape. En plus de ces considérations, la pénétration, parfois lente, des vêtements par les NOP et l'apparition retardée des symptômes cliniques de l'intoxication aiguë percutanée obligent à considérer contaminée toute personne venant d'une zone potentiellement contaminée et donc au minimum de réaliser un déshabillage. Ainsi, lors de l'attentat du métro de Tokyo en 1995, l'intoxication modérée des personnels soignants et des premiers intervenants a été causée par l'évaporation et la désorption à partir des vêtements des victimes. Il n'y a pas eu de transfert de contamination, le sarin étant le plus volatil des NOP. Un déshabillage simple des victimes, associé à une aération des moyens de transport et des salles de soins, aurait probablement suffi à supprimer ce risque [12].

Le déshabillage est suivi d'une décontamination (douche permettant de déplacer l'agent neurotoxique) dont la place dans la chronologie des événements est à discuter selon la gravité de l'intoxication. Une décontamination totale n'est pas nécessaire pour la réalisation de certains gestes de sauvetage (intubation orotrachéale par exemple) et tout retard dans la prise en charge médicale du fait de sa mise en œuvre peut être au contraire délétère pour la victime [18]. Cette étape de déshabillage / décontamination devra être effectuée par des personnels revêtus d'équipements de protection individuels adaptés (tenue légère de décontamination associée au port d'un appareil normal de protection par exemple). Les vêtements des victimes devront être conservés dans des sacs hermétiquement fermés.

Traitement universel des intoxications par les NOP

Le traitement des intoxications aiguës par les NOP s'appuie sur quatre piliers [8] :

- une assistance respiratoire (oxygénothérapie) ;
- la prévention et le traitement des crises convulsives à leur apparition par administration précoce de benzodiazépines (diazépam ou sa prodrogue, l'avizafone) ;
- le blocage des récepteurs muscariniques par l'administration d'atropine, véritable antidote de l'intoxication par les NOP ;
- la réactivation des cholinestérases par des oximes (méthylsulfate de pralidoxime, Contrathion[®], laboratoires SERB en France).

Traitement d'urgence

L'effet salvateur d'un traitement combinant les trois types de médicament administrés dans les premières minutes sui-

vant l'apparition des signes cliniques a conduit les armées à développer un auto-traitement d'urgence à destination des combattants depuis les années 1990. L'auto-injecteur bi-compartment Ineurope[®] (AIBC), actuellement en dotation, est fabriqué par la Pharmacie Centrale des Armées. Il bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché depuis 2008 (AMM 3400938416800) et pourrait également être employé en cas d'attentat dans le cadre du plan Piratox en préhospitalier ou hospitaliers [19]. Cet auto-injecteur est constitué d'une cartouche à deux compartiments, dont l'un contient, sous forme lyophilisée, un mélange de sulfate d'atropine (2 mg), de méthylsulfate de pralidoxime (350 mg soit 217 mg de pralidoxime base) et d'avizafone (20 mg, soit 7 à 10 mg de diazépam environ), et l'autre de l'eau pour préparation injectable (2,5 mL). L'AIBC peut se conserver au froid pendant quatre ans et est utilisable dans les six mois suivant sa reconstitution et conservation à température ordinaire. Après leur remise en solution, ces médicaments peuvent être auto-injectés en intramusculaire par le combattant, ou son binôme, dès l'apparition des premiers signes cliniques d'intoxication par les NOP. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, une seconde injection peut être effectuée 15 minutes après, à l'aide d'un second auto-injecteur. Ce traitement d'urgence vise à prévenir le décès rapide et le déclenchement de crises épileptiques et leurs conséquences lésionnelles. Les deux injections assurent une couverture thérapeutique qui devrait permettre l'arrivée de la victime jusqu'à un poste de secours (Rôle 1 pour les militaires, poste médical avancé en cas de plan Piratox). En cas d'augmentation de la durée d'évacuation, l'administration d'atropine au moyen de syrettes de 2 mg doit être poursuivie jusqu'à l'arrivée au poste de secours [20].

Prise en charge en milieu médicalisé

Le traitement instauré en milieu médicalisé ne fait que prolonger le traitement d'urgence. Ses modalités sont présentées en détails dans la Fiche Piratox n°4 : « Organophosphorés : neurotoxiques de guerre et pesticides » (Tableau 3) [8].

L'assistance respiratoire : la priorité thérapeutique immédiate vise à lutter contre la défaillance respiratoire associée ou non à des troubles de la conscience : oxygénothérapie au masque (forme modérée) ou sous ventilation contrôlée après intubation trachéale (formes grave). Cette intubation est à haut risque chez un patient à l'estomac plein, bradycarde, bronchospastique et hypoxique. Une induction en séquence rapide est nécessaire (étomidate 0,3 mg/kg ou kétamine 3 mg/kg en association avec un curare dépolarisant, iodure de suxaméthonium 1 mg/kg). Dans ce contexte, il convient de se rappeler que la curarisation induite est prolongée chez la victime prétraitée par la pyridostigmine ou intoxiquée par les NOP. Par ailleurs, l'intubation trachéale est d'autant plus difficile qu'elle pourrait être réalisée par des sauveteurs en tenue de protection (gants butyles) [21].

Tableau 3 Traitement antidotique des intoxications aiguës par les neurotoxiques organophosphorés. Les posologies mentionnées sont celles destinées à la prise en charge d'un adulte		
Gravité	Traitements	Posologies
Formes mineures	Sulfate d'atropine (obligatoire)	Dose de charge : 2 mg d'emblée en IVL, à renouveler toutes les 5 à 10 min jusqu'à l'obtention des signes d'une bonne titration (assèchement des sécrétions bronchiques, levée de la bronchoconstriction, tachycardie légère (FC \geq 90/min), réduction de la transpiration) Dose d'entretien : 1,5 à 6 mg/h (par injection IVL répétée ou perfusion) selon l'état clinique
	Méthylsulfate de pralidoxime (optionnel)	(1 flacon de Contrathion [®] contient 200 mg de pralidoxime base après reconstitution) 200-400 mg (2 flacons) en IVL ou en IM
Formes modérées	Sulfate d'atropine	<i>Idem formes mineures</i>
	Méthylsulfate de pralidoxime	Dose initiale : 1 g (5 flacons) en IVL ou en IM Dose d'entretien : perfusion 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 ou BChE)
Formes sévères	Sulfate d'atropine	<i>Idem formes mineures ou modérées</i>
	Méthylsulfate de pralidoxime	Dose initiale : 2 g (10 flacons) en IVL ou en IM Dose d'entretien : perfusion 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 ou BChE)
	Anticonvulsivants	Avant la survenue ou dès le début de la crise épileptique : Dose initiale : diazépam 0,1 à 0,2 mg/kg ou 10 à 20 mg d'emblée en IM/IVL (2 mg/min) Dose d'entretien : 100 mg à raison de 8 mg/h dès l'accès à la voie IV, il est possible d'utiliser le clonazépam (1 mg en IVL en 3 min suivi de 4-6 mg sur 24 h en IVL ou 0,1-0,25 mg/h en perfusion) Prise en charge des états de mal épileptiques : très difficile < 30 min après le début des crises : 0,015 mg/kg de clonazépam (1 mg en 3 min éventuellement répété après 10 min) Si échec après 5 min : envisager la kétamine à dose anesthésique, en association avec la benzodiazépine. Les molécules généralement recommandées ne sont pas disponibles dans les postes de secours militaires. > 30 min après le début : d'emblée envisager l'association kétamine/benzodiazépine
IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; IVL : intraveineux lent [8]		

La prévention et le traitement des crises convulsives : ils reposeront sur les molécules possédant actuellement ces indications en France (diazépam, ou sa prodrogue avizafone dans l'AIBC, clonazépam), l'adaptation posologique étant dictée par l'état clinique du patient. La prise en charge d'un état de mal épileptique reposera sur les dernières recommandations de la Société de réanimation de langue française [8,22]. En préhospitalier, la prise en charge thérapeutique d'un état de mal épileptique réfractaire aux benzodiazépines est particulièrement délicate. Dans ce contexte, la kétamine à dose anesthésique doit être considérée en l'absence au niveau des rôles 1 des autres molécules envisagées dans le cadre d'une prise en charge hospitalière clas-

sique (thiopental, hydantoïnes...) [11]. Le recours précoce à la kétamine pour le traitement d'états de mal réfractaires est de plus en plus envisagé par certains cliniciens. Les résultats expérimentaux suggèrent que la kétamine administrée précocement (<1 h après l'intoxication) et associée à l'atropine permet de prévenir la létalité des intoxications aux NOP (pour une revue récente, voir [23]).

Le blocage des récepteurs muscariniques. Les quantités d'atropine à délivrer peuvent être très importantes. Il n'existe cependant pas de consensus sur les modalités d'administration, certains préconisant de doubler les doses à chaque réinjection jusqu'à obtention des signes d'atropinisation adéquate (assèchement des sécrétions bronchiques et réduction

de la transpiration, levée de la bronchoconstriction, tachycardie légère – fréquence cardiaque > 90/min -).

La réactivation des cholinestérases. En se fixant sur les ChE, la pralidoxime interagit avec le NOP et libère ainsi l'enzyme qui redevient active. Ce traitement n'a plus d'intérêt en cas de vieillissement. La posologie est fonction de la gravité de l'intoxication les formes mineures pouvant parfois être traitées par la seule injection d'atropine et un traitement symptomatique. Comme évoqué précédemment, son efficacité est fonction du NOP incriminé. Si son efficacité est démontrée dans les intoxications par le sarin ou le VX, elle est, en revanche, très limitée lorsque d'autres NOP tels que le tabun, le soman, le sarin cyclohexylique ou encore le VR sont utilisés [24-25]. L'efficacité du traitement est évaluée par l'amélioration des paramètres respiratoires, la diminution des doses d'atropine nécessaires à l'obtention des signes d'atropinisation précédemment cités ou sur la réactivation de l'activité AChE globulaire (si disponible).

Cependant, la pralidoxime apparaît aujourd'hui dépassée par des oximes de conception plus récente telle que l'HI-6 ou asoxime. Cette dernière possède un spectre d'action plus large (sarin, cyclosarin, VX et VR) et semble représenter, actuellement, le meilleur compromis entre efficacité thérapeutique et toxicité intrinsèque de l'oxime dans le cadre du traitement d'une intoxication par les NOP, à l'exception de celles au tabun ou au soman. Son utilisation dans la prise en charge des intoxications aiguës aux NOP est déjà autorisée aux États-Unis (mais le ministère de la Défense américain a choisi de développer une autre oxime), au Canada et en Suède. Elle devrait à terme remplacer la pralidoxime dans l'auto-injecteur bicompartimenté Ineupe® [26] et être utilisée par d'autres pays (Allemagne, Canada, Grande-Bretagne, Pays-Bas, République Tchèque).

Conclusions

Armis bella non venenis geri (« C'est avec les armes et non avec du poison que l'on fait la guerre »). Cette maxime romaine a été confirmée par la signature et l'entrée en vigueur de la CIAC, récemment récompensée par l'attribution du Prix Nobel de la Paix à l'organisation chargée de la faire respecter. Néanmoins, la menace chimique perdure comme en témoignent les événements récents de Syrie. L'expérience acquise lors d'événements accidentels ou agressifs / malveillants et par l'expérimentation animale a permis de définir des modalités de prise en charge médicale des intoxications aiguës aux NOP. Le déshabillage suivi d'une décontamination, dont la place dans la chronologie des événements est à discuter selon la gravité de l'intoxication, constitue une étape indispensable à la prise en charge des victimes. Le traitement médical, à proprement parler, s'appuie sur quatre piliers : une assistance

respiratoire (oxygénothérapie), la prévention et le traitement des crises convulsives (benzodiazépines), le blocage des récepteurs muscariniques (atropine) et la réactivation des cholinestérases (oximes). Le remplacement à terme du méthylsulfate de pralidoxime par une oxime au spectre d'action plus large (diméthanesulfonate d'HI-6) devrait permettre d'améliorer l'efficacité de la prise en charge globale des intoxications aiguës par les NOP.

Conflit d'intérêt : H. Delacour et F. Dorandeu déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Jonhson NH, Larsen JC, Meek E (2009) Historical perspective of chemical warfare agents. In: Gupta RC (ed) Handbook of toxicology of chemical warfare agents. 1st ed. Elsevier, San Diego, pp. 7-16
2. Bajgar J, Fusek J, Kassa J, et al (2009) Global impact of chemical warfare agents used before and after 1945. In: Gupta RC (ed) Handbook of toxicology of chemical warfare agents. 1st ed. Elsevier, San Diego, pp. 17-24
3. Organisation pour l'interdiction des armes chimiques. Convention sur l'interdiction de la mise au point, de la fabrication, du stockage et de l'emploi des armes chimiques et sur leur destruction. <http://www.opcw.org/fr/convention-sur-linterdiction-des-armes-chimiques/la-convention/>
4. United Nations Organization. United Nations Mission to Investigate Allegations of the Use of Chemical Weapons in the Syrian Arab Republic Report on the Alleged Use of Chemical Weapons in the Ghouta Area of Damascus on 21 August 2013. http://www.un.org/disarmament/content/slideshow/Secretary_General_Report_of_CW_Investigation.pdf
5. Weibrecht K, Rhyee S, Manuell ME, et al (2012) Sulfur mustard exposure presenting to a community emergency department. *Ann Emerg Med* 59:70-4
6. Boudana DA, Wolber A, De Broucker V, et al (2010) The use of Versajet hydrosurgery system in the treatment of vesicant burn caused by sulphur mustard: a propos of one case. *Burns* 36:e44-8
7. Watson A, Opresko D, Young R, et al (2009) Organophosphate nerve agents. In: Gupta RC (ed) Handbook of toxicology of chemical warfare agents. 1st ed. Elsevier, San Diego, pp. 43-67
8. Dorandeu F, Baud F, Danel V, et al (2010) Groupe de travail PIRATOX-PIRATOM de l'Afssaps. Fiche Piratox n°4: « Organophosphorés : neurotoxiques de guerre et pesticides ». Afssaps Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d4e62a774df81ff16786bd41dca40744.pdf dernier accès le 15 août 2013
9. Masson P, Nachon F, Lockridge O (2010) Structural approach to the aging of phosphorylated cholinesterases. *Chem Biol Interact* 187:157-62
10. Carpentier P, Testylier G, Baille V, et al (2008) Soman-Induced Seizures and Related Brain Damage: How to Treat Seizures and Assess Their Effects Non-Invasively? *J Med Chem Biol Radiol Def* 6:1-16
11. Dorandeu F, Barbier L, Dhote F, et al (2013) Ketamine combinations for the field treatment of soman-induced self-sustaining status epilepticus. Review of current data and perspectives. *Chem Biol Interact* 203:154-9
12. Lallement G, Rüttimann M, Dorandeu F (2005) Les neurotoxiques organophosphorés. In : de Revel T, Gourmelon P, Vidal D,

- Renaudeau C (ed) Menace terroriste approche médicale. John Libbey Eurotext, Esher, pp. 327-36
13. Jun D, Bajgar J, Kuca K, Kassa J (2009) Monitoring of blood cholinesterase activity in workers exposed to nerve agents. In: Gupta RC (ed) Handbook of toxicology of chemical warfare agents. 1st ed. Elsevier, San Diego, pp. 877-86
 14. NATO Allied Medical Publication (AMedP-6) (2013) Nerve Agents. In: NATO (ed) Medical management of CBRN casualties. 4th ed
 15. Jalady AM, Dorandeu F (2013) Intérêt du dosage des cholinestérases dans le cadre des intoxications aux organophosphorés. *Ann Fr Anesth Rea* 32:856–62
 16. Keeler JR, Hurst CG, Dunn MA (1991) Pyridostigmine used as a nerve agent pretreatment under wartime conditions. *JAMA* 266:693–5
 17. Michel X, Nespoulous O, Munoz F, et al (2013) Adaptation du soutien sanitaire sous contrainte NRBC : le lot de décontamination interventionnelle (LDI) et l'unité médicale de décontamination des armées (UMDA). In : Merat S (ed) *Le blessé de guerre*. 1^{ère} ed. Arnette, Paris, sous presse
 18. Delacour H, Nespoulous O, Renard C, et al (2013) Prise en charge des intoxications chimiques aiguës dans les structures de Rôle 1 et de Rôle 2. In : Merat S (ed) *Le blessé de guerre*. 1^{ère} éd. Arnette, Paris, sous presse
 19. Rousseau JM, Besse Bardot I, Franck L, et al (2009) Intérêt de la seringue Ineupepe[®] devant une intoxication par neurotoxique de guerre. *Ann Fr Anesth Reanim* 28:482–8
 20. Dorandeu F (2010) Intoxications graves par les organophosphorés: saura-t-on vraiment les prendre en charge en opération ? *Urgence Pratique (Journée NRBC de l'École du Val-de-Grâce)* 39-44
 21. Flaishon R, Sotman A, Ben-Abraham R, et al (2004) Antichemical protective gear prolongs time to successful airway management: a randomized, crossover study in humans. *Anesthesiology* 100:260–6
 22. Outin H, Blanc T, Vinatier I, le groupe d'experts (2009) 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* 18:4–12
 23. Dorandeu F, Dhote F, Barbier L, et al (2013) Baccus B, Testylier G. Treatment of status epilepticus with ketamine, are we there yet? *CNS Neurosci Ther* 19:411–27
 24. Kuca K, Jun D, Bajgar J (2007) Currently used cholinesterase reactivators against nerve agent intoxication: comparison of their effectiveness in vitro. *Drug Chem Toxicol* 30:31–40
 25. Milatovic D, Jokanovic M (2009) Pyridinium oximes as cholinesterase reactivators in the treatment of OP poisoning. In: Gupta RC (ed) Handbook of toxicology of chemical warfare agents. 1st éd. Elsevier, San Diego, pp. 985-96
 26. Vonesch M-A, Nachon F, Burnat P (2011) Actions et efficacité des différentes oximes dans le traitement de l'intoxication par les neurotoxiques organophosphorés. *Med Armées* 39:445–52