

GESTION DES RISQUES EXCEPTIONNELS  
Risques NRBC  
FORMATION NATIONALE DES REFERENTS ZONAUX  
16 – 17 – 18 - 19 juin 2003

# *Les neurotoxiques organophosphorés*

## Agents létaux



MC Rüttimann – Service médical de la BSPP  
PCP Dorandeu – Département de Toxicologie du CRSSA



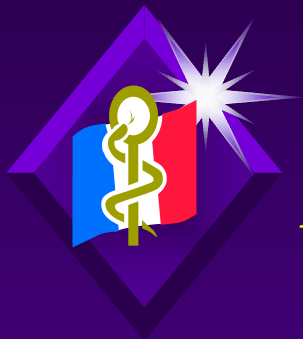


*Bases toxicologiques et  
pharmacologiques*

**PCP DORANDEU**

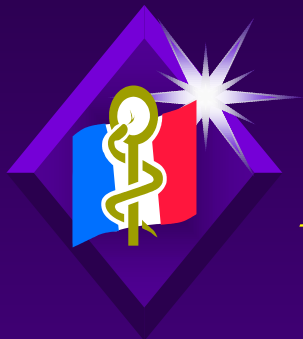
**Département de Toxicologie**

**Centre de recherches du Service de santé des armées**



## *Les NOP - historique*

- ◆ **1936** synthèse du tabun par Gerhard Shrader
  - ◆ Vectorisé par les Allemands
  - ◆ Jamais utilisé
- ◆ **1938** synthèse du sarin par Gerhard Shrader ; vectorisé par les Allemands
- ◆ **1944** synthèse du soman
- ◆ Début des **années 50** synthèse par RU (?) / EU (?) du VX



# *LES ORGANOPHOSPHORES*

## ◆ LES AGENTS G

- ◆ SARIN (GB)
- ◆ TABUN (GA)
- ◆ SOMAN (GD)
- ◆ Cyclohexyl sarin (GF)

## ◆ LES AGENTS V OU AMITONS

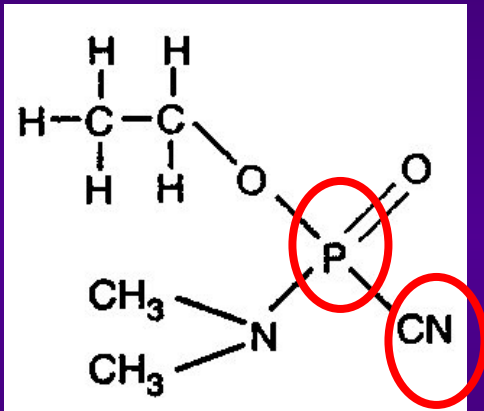
- ◆ VX (A4)

## ◆ LES IVA (*intermediary volatility agents*)

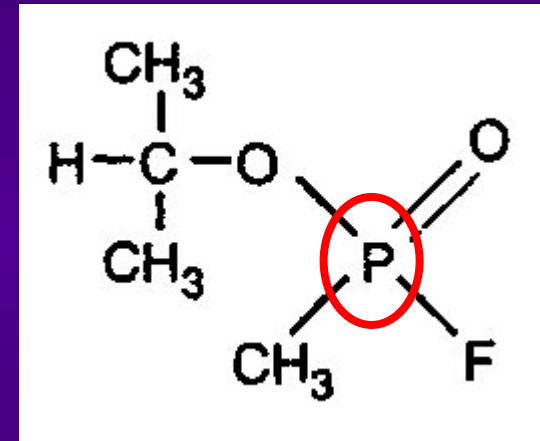


# Neurotoxiques organophosphorés

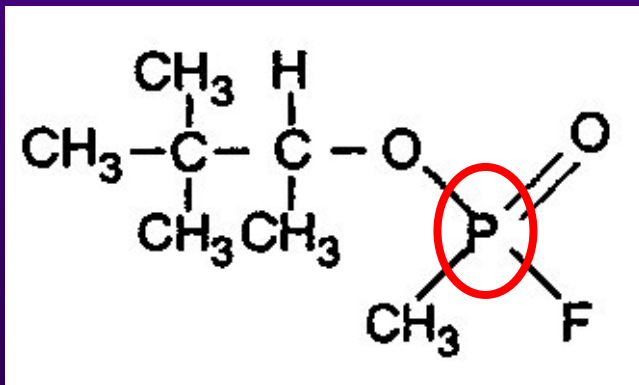
**GA**



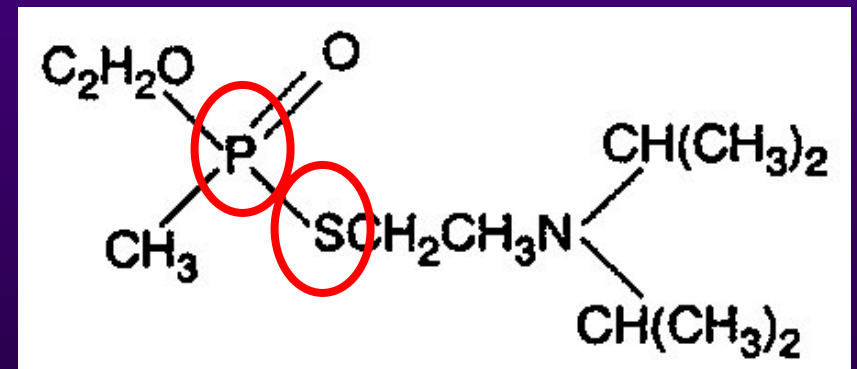
**GB**



**GD**



**VX**





# *Propriétés des NOP*

- ◆ Liquides clairs incolores (produits purs récents)
- ◆ Rapportés comme sans goût (?)
- ◆ La plupart sont inodores (pureté du produit...)
- ◆ Pénètrent rapidement la peau et les vêtements classiques généralement



# *Les organophosphorés militaires*

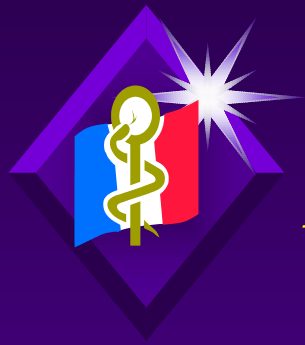
## **AGENTS G**

\* La plupart sont volatils ou s'évaporent rapidement  
le plus volatile, le Sarin,  
s'évapore moins vite que l'eau !

\* Constituent un risque "vapeur"

## **AGENTS V**

- Ils ont la consistance de l'huile de cuisine
- S'évaporent lentement comme l'huile
- Pas de risque "vapeur" ;  
sauf en cas de :
  - grosses chaleurs
  - quantités importantes
  - grande proximité



# *Persistance (P) des NOP*

<u>Agent</u>	<u>Danger</u>	<u>P 10°C / P 40°C</u>
Sarin	Vapeurs	<2h / < 10 min
GA/GD/GF	Liquide	> 3 j / < 24 h
VX/TGD	Liquide	> 1sem. / < 2 j





# *Mesures de protection*

- ◆ Protection respiratoire (vapeurs)
- ◆ Protections cutanée et respiratoire (liquide)
- ◆ Détection AP2C, PDF1, DETINDIV, TDCCM1b/KDTC





# *Toxicité des NOP*

## ◆ *Intoxication par le fait du liquide : $DL_{50}$*

↪ L'un des plus toxiques : le VX 10-15 mg ( $\mu\text{L}$ )

↪ Le moins toxique : le Sarin 1,7 g (mL)

↪ Le plus contraignant : le soman 50 mg ( $\mu\text{L}$ )

## ◆ *Intoxication par le fait de vapeurs : $Ct/CtI/CtL_{50}$*

↪ L'un des plus toxiques : le Sarin 100 mg.min/m<sup>3</sup> (léthal) / 1 mg.min/m<sup>3</sup> (signes)



# *Qu'est-ce qu'un neurotoxique de guerre ?*

- Un agent neurotoxique de guerre est une substance qui produit ses effets biologiques par *l'inhibition d'enzymes dégradant l'acétylcholine*
  - ↪ Les enzymes inhibées ne peuvent plus dégrader ce neuromédiateur
  - ↪ L'acétylcholine s'accumule et produit ses effets biologiques
  - ↪ Les effets des COP sont donc indirects



# *Exemples d'inhibiteurs de cholinestérases*

## ◆ Carbamates

- ◆ Pyridostigmine
- ◆ Physostigmine

## ◆ Organophosphorés

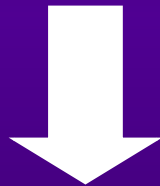
- ◆ Malathion
- ◆ Parathion
- ◆ DFP
- ◆ Agents neurotoxiques de guerre



# Conséquences

## Inhibition de

### Acétylcholinestérases



Augmentation rapide de Ach  
synapses cholinergiques

SNC

SNP

Effets Muscariniques    Effets Nicotiniques

**ATROPINE**

### Autres enzymes



Conséquences peu claires  
“Tampon”  
“Épurateurs”

Conséquences toxiques



**COP**

**Excès d'acétylcholine**

**ATROPINE**

**Action sur des récepteurs**

**Muscariniques**

- \* glandes
- \* muscles lisses
- \* nerfs crâniens

**Nicotiniques**

- \* muscles squelettiques
- \* synapses ganglionnaires



## EFFETS MUSCARINIQUES

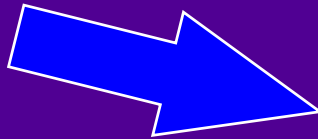
### Contraction des muscles lisses

- \* *voies aériennes*
- \* *tractus digestif*

### Hypersécrétions glandulaires

- \* *voies aériennes*
- \* *tractus digestif*
- \* *transpiration*
- \* *yeux*
- \* *nez et bouche*

Stimulation vagale du cœur  
*bradycardie*



## EFFETS NICOTINIQUES

### Stimulation des muscles squelettiques

*fasciculations, fatigue, paralysie flasque*

Stimulation ganglionnaire  
*tachycardie, hypertension*



**SIGNES  
ASSOCIES**

# ***EFFETS COMBINES - 1***



## ***Yeux***

- Myosis (mono-bi)
- Yeux rouges
- Douleur
- Vision voilée

***Rhinorrhée = f(dose)***

***Effets respiratoires = f(dose)***  
**(OAP ?)**

## ***Sphère cardio-vasculaire***

- Fréquence cardiaque : élevée/normale/basse
- Pression artérielle : modifications variables
- Autres troubles cardiaques mal connus :  
troubles de la conduction, du rythme  
(toxicité directe discutée)
- Défaillance circulatoire multifactorielle  
potentielle :

- . Incompétence myocardique
- . Vasoplégie
- . Hypovolémie



# ***EFFETS COMBINES - 2***



## ***Systeme nerveux central***

### **forte intoxication**

- Perte de connaissance
- Crises épileptiques – état de mal réfractaire
- Apnée
- Mort

### **faible intoxication**

- Irritabilité
  - Perte mnésique
  - Perturbation du sommeil
  - Instabilité émotionnelle
  - Ralentissement de l'idéation
  - Difficulté de concentration
- (réversible en général)



# ***Conséquence majeure***

## **HYPOXIE MULTIFACTORIELLE**

- Hypersécrétion**
- Bronchospasme**
- Paralysie respiratoire**
- Complications**
  - .coma**
  - .convulsions**



# *Exposition vapeurs - 1*

- ◆ Les effets initiaux dépendent de la dose
- ◆ Faible exposition
  - ◆ réponses locales :
    - ◆ yeux : myosis, douleur, yeux rouges
    - ◆ nez : rhinorrhée
    - ◆ VA : souffle court
  - ◆ La sévérité des effets est mal corrélée avec l'inhibition de l'ACHé globulaire



# *Exposition vapeurs - 2*

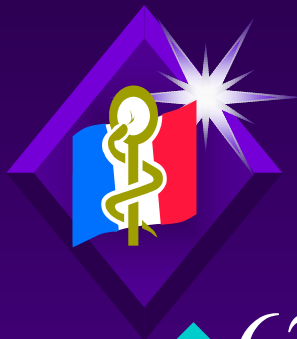
## ◆ Forte exposition

- ◆ Perte de conscience, augmentation des sécrétions, tremblements - secondes à minutes
- ◆ Crises épileptiques secondes / minutes
- ◆ Apnée plusieurs minutes
- ◆ Décès 5-10 minutes
- ◆ La sévérité des effets est bien corrélée avec l'inhibition de l'ACHé globulaire (<30% de la normale)



## *Exposition vapeurs - 3*

- ◆ Effets apparaissent en l'espace de secondes / 1 à 2 minutes ; jamais de façon différée
- ◆ Symptomatologie culmine en quelques minutes
  - ◆ A signaler que pour de très faibles concentrations, le myosis peut ne pas être maximal avant 1 heure



# *Exposition vapeurs - 4*

- ◆ 62 patients
  - ◆ Myosis 59
  - ◆ Rhinorrhée 21
  - ◆ Oppression thoracique 24
- ◆ Un effet (29) ; deux effets (24) ; les trois effets (9)
- ◆ Inhibition AChE globulaire 0-100%



# *Exposition liquide - 1*

- ◆ Premiers effets locaux, autour de la gouttelette :
  - ◆ hypersudation, fasciculations - minutes / heures
- ◆ Premiers effets systémique après  $< 1$  DL50
  - ◆ Gastrointestinal : vomissements, diarrhées
  - ◆ AChE GR  $< 30\%$  de la normale
  - ◆ Débutent 30 min - 18 heures après contact
  - ◆ Peuvent survenir même après décontamination



## *Exposition liquide - 2*

- ◆ Exposition à des doses  $>$  DL50
  - ◆ Premiers effets : perte de connaissance et crises épileptiques
  - ◆ Début en 1 à 30 minutes après contact
  - ◆ AChE GR  $<$  30% de la normale





## *Exposition liquide - 3*

- ◆ Les effets du type rhinorrhée et myosis peuvent ne pas apparaître
- ◆ Les effets peuvent persister ou s'aggraver même après décontamination complète (présence du toxique dans la peau)



## *Effets à moyen terme*

- ◆ Syndrome intermédiaire :
  - ◆ Lié à l'hypercholinergie
  - ◆ Possible avec les NOP
- ◆ OPIDN (OP-induced delayed neuropathie)
  - ◆ Non décrite avec les NOP



# *Neurotoxiques COP et cholinestérases*

- 1) Inhibition irréversible**
- 2) Phénomène de vieillissement**

**Soman**  
ca. 2 minutes

**Sarin et Tabun**  
ca. 5-6 h et 14 h

**VX et GF**  
ca. 48 et 40 h

**= délai maximum pour une  
efficacité de traitement  
réactivateur  
par oxime**



# *Inhibiteurs Irréversibles de l' AChE*

## ◆ **Conséquence 1**

- ◆ Attendre la néosynthèse de l'enzyme
  - ◆ ChE Plasma > 3% par jour
  - ◆ AChE GR ca. 1.2 % par jour
  - ◆ AChE synaptique ?

## ◆ **Conséquence 2**

- ◆ Utilisation de réactivateurs de l'enzyme: oximes
- ◆ Avant vieillissement



# *Vieillissement - Aging*

## ◆ Conséquence 1

◆ Oxime n'est plus efficace

## ◆ Conséquence 2

◆ Le prétraitement apporte une protection accrue



# *Pyridostigmine*

Assure une protection accrue contre

- ◆ Les agents induisant un vieillissement rapide (GD)
- ◆ Les agents formant des complexes faiblement réactivables (GA, GF)
  - ◆ Dépend du couple agent/oxime utilisée
  - ◆ Augmente l'efficacité thérapeutique de l'oxime / atropine
- ◆ N'apporte aucun gain thérapeutique avec GB ou VX
- ◆ N'arrête pas le Status epilepticus et ne prévient pas les atteintes neuropathologiques du SNC



# *Utilisation militaire de pyridostigmine*

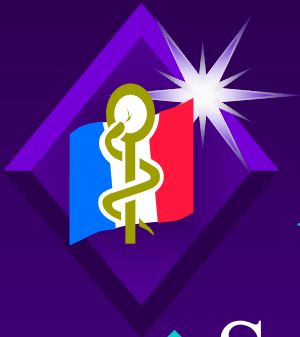
- ◆ 30 mg toutes les 8 heures ; pendant 2 semaines au maximum (Etats-Unis)
- ◆ Prise et arrêt : décision du commandement en fonction
  - ◆ du renseignement
  - ◆ de l'avis médical...



# *Pyridostigmine - conclusions*

- ◆ N'est pas un antidote
- ◆ Ne prévient pas ou ne réduit pas les effets des NOP en particulier les effets centraux
- ◆ Rend les traitements plus efficaces
- ◆ Doit être arrêtée dès l'intoxication
- ◆ N'est totalement efficace qu'au bout de la 3ème prise (24h)
  - ◆ Sera donc inutile dans la majorité des cas d'attentats





## *Prise en charge*

- ◆ Sans ordre de priorité
  - ◆ Décontamination
  - ◆ Ventilation assistée
  - ◆ Administration d'atropine
  - ◆ Réactivation des ChE (oxime)
  - ◆ Prévention ou lutte contre les crises épileptiques

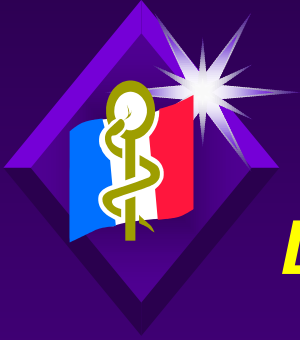


*Principes de prise en  
charge - problèmes posés*

**MC RUTTIMANN**

**Service médical**

**Brigade des Sapeurs Pompiers de Paris**



## ***DEMARCHE THERAPEUTIQUE COMPLEXE***

- **Protection des intervenants**
- **Identification du toxique**
- **Maintien des fonctions vitales**
- **Décontamination**
- **Triage**
- **Traitement symptomatique**
- **Antidotes**



# TRAITEMENT ACTUEL



**Réanimation respiratoire**

**Réanimation cardio-vasculaire**

**Anticonvulsivant**

**Atropine (sulfate)**

**Réactivateur des cholinestérases**



# REANIMATION RESPIRATOIRE



**Oxygénothérapie + Ventilation mécanique**

**Contexte particulier:**

- **pertes massives**
- **interactions pharmacologiques**
- **contraintes NBC**





# REANIMATION RESPIRATOIRE

## *Contraintes logistiques*

- **O<sub>2</sub> gazeux**
- **Extracteurs O<sub>2</sub>**
- **O<sub>2</sub> liquide**
- **O<sub>2</sub> solide**



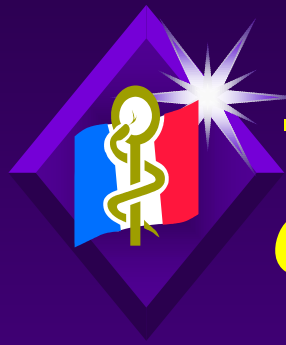
# REANIMATION RESPIRATOIRE

## *Contraintes logistiques*

- VS - PEP ?

- Ventilation contrôlée





# REANIMATION RESPIRATOIRE

*Quelle induction pour l'intubation?*

## INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES

- Neurotoxiques
- Les produits de l'anesthésie
- Le traitement préventif
- Le traitement curatif





# INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES



## *Curares*

### **Succinylcholine**

### **Curares non dépolarisant**

**mivacurium**

**rocuronium**

**atracurium**

**vécuronium**





# REANIMATION RESPIRATOIRE

*Quelle induction pour l'intubation?*

## PROPOSITION:

**Vécuronium: 0,15 mg.Kg<sup>-1</sup>**

**Kétamine: 1-3 mg.Kg<sup>-1</sup>**



# TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE



## *Limites de la réanimation respiratoire*





# TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

## *Limites de la réanimation respiratoire*

### **Contraintes NBC:**

- confort
- communications
- gestuelle





# TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

## *Limites de la réanimation respiratoire?*

### Etude israélienne

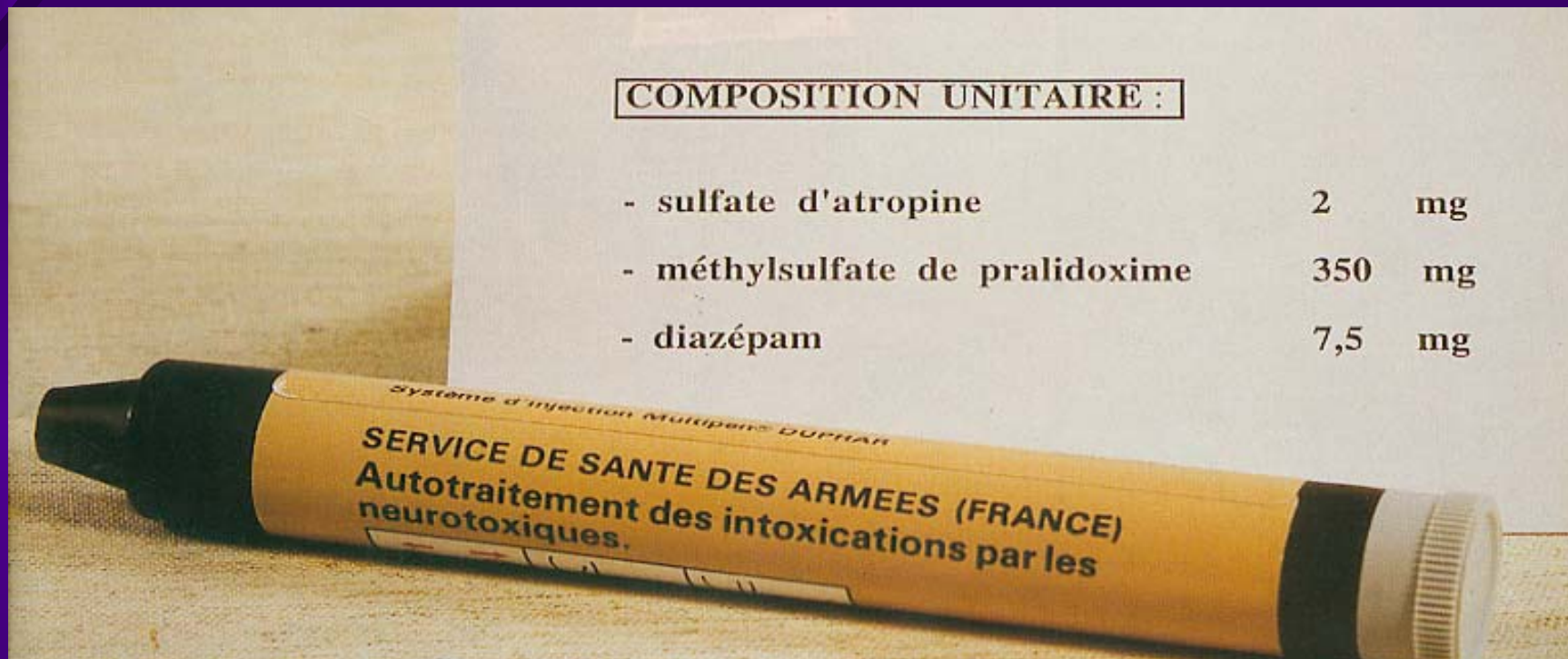
- 1 médecin anesthésiste + IADE
- IOT mannequin sans et avec tenue NBC
  
- Augmentation durée geste
- Gêne essentielle: fixation sonde



# INTOXICATION PAR ORGANO-PHOSPHORES

## COMPOSITION UNITAIRE :

- |                                |     |    |
|--------------------------------|-----|----|
| - sulfate d'atropine           | 2   | mg |
| - méthylsulfate de pralidoxime | 350 | mg |
| - diazépam                     | 7,5 | mg |





# ATROPINE (sulfate)

## Compétition ACH

- bronchospasme
- hypersécrétion bronchique

**Fortes posologies (moins que / Pesticides)**

- initiales: 2 mg / 5-10 min
- entretien: 1-6 mg/h



# ANTICONVULSIVANTS



- diazéпам
- loprazolam, lorazéпам
- clonazéпам
- midazolam?

**Barbituriques**

**Anti-NMDA ?**







# OXIMES

## Réactivateurs des cholinestérases

### OMS

- Obidoxime
- Pralidoxime

### CEB

- Pyrimidoxime

### Oximes de Hagedorn

- HS-6
- HI-6
- HGG-12

**BI-6**





# Pralidoxime (CONTRATHION®) *monopyridinium-monoxime*

- Mécanismes d'action: - hydrolyse Enz-OP
  - hydrolyse OP
  - effet atropine-like
  - (retarde vieillissement Enz)
- Absence d'effet central
- Posologies très variables
- Intérêt discuté





# OBIDOXIME (Toxogonine) *bispyridinium-dioxime*

**-Grosse molécule (2 fonctions antidotiques)**

**-Osmolarité 2 x plasma**

**-Efficacité supérieure**

**.tabun**

**.sarin**

**.VX**





## HI 6 (Canada, Suède...)

-Efficacité supérieure

- . soman sans prétraitement
- . GF
- . VR

-Injection indolore

-Effet tératogène, cancérigène (dichlorure) ?

## BI 6 (république Tchèque)

-Effet > oximes conventionnelles

-Effet < HI-6



# PERSPECTIVES



- **Nouvel auto-injecteur SSA (2004)**
- **Prétraitement par HUPERZINE**
- **Traitements neuroprotecteurs**
  - **GK 11**
  - **Kétamine, S-Ket**
  - **Associations + + +**
- **Alcalinisation ?**
- **Décontamination enzymatique**



# CONCLUSION

- Menace réelle
- Nombreuses recherches en cours
- La base du traitement reste
  - l'atropine
  - les anticonvulsivants
  - les oximes
  - la réanimation respiratoire





Des questions ?



Service Médical d'Urgence de la BSPP

