

Guide pratique de prise en charge médicale des blessés de guerre chimique



Guide pratique de prise en charge médicale des blessés de guerre chimique



OIAC

Organisation pour l'interdiction des armes chimiques

Division de la coopération internationale et de l'assistance

Service de l'assistance et de la protection

2016

Avertissement

Le présent guide contient des informations, des indications, des diagrammes et autres éléments destinés aux médecins qui traitent les victimes d'armes chimiques. Il est mis à la disposition du public à des fins d'information, mais n'est pas destiné à être utilisé par le public. Toutes les décisions concernant les soins des patients doivent être prises par un professionnel de la santé en fonction des particularités de chaque patient.

Les avis et opinions exprimés dans ce guide et dans les lectures complémentaires qui sont suggérées n'engagent que leurs auteurs et ne reflètent pas les avis et opinions de l'OIAC ou des personnes qui ont participé à l'élaboration de ce guide. Les lectures complémentaires proposées à titre d'information des lecteurs n'impliquent aucune approbation de ces documents de la part de l'OIAC ou des personnes qui ont participé à l'élaboration de ce guide. L'OIAC ou les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce guide ne sont pas responsables du contenu des sites Web de tiers.

D'après les informations dont dispose l'OIAC, les données figurant dans la présente publication sont exactes; toutefois, ni l'OIAC ni les personnes ayant participé à l'élaboration de ce guide ne peuvent en aucun cas être tenues responsables de l'exactitude ou de l'exhaustivité de ces informations, ni des conséquences de leur utilisation.

Table des matières

Avant-propos du Directeur général de l'OIAC	iii
Préface	vi
Chapitre 1 : Introduction et bref historique	8
Chapitre 2 : Considérations générales sur la prise en charge des victimes d'armes chimiques	23
Chapitre 3 : Les agents vésicants	46
Chapitre 4 : Les agents neurotoxiques	67
Chapitre 5 : Les agents suffocants	83
Chapitre 6 : Les agents hémotoxiques (composés du cyanure)	97
Chapitre 7 : Les agents antiémeutes	112
Chapitre 8 : Les produits chimiques toxiques d'origine biologique	121
Chapitre 9 : Récapitulatif et conclusions	141

Annexe 1 :	La Convention sur l'interdiction des armes chimiques	149
Annexe 2 :	Les catégories d'agents de guerre chimique	153
Annexe 3 :	Autres produits chimiques toxiques qui peuvent être employés comme agents de guerre chimique	159
Annexe 4 :	Symptômes et signes d'exposition aux différentes catégories d'agents de guerre chimique	164
Annexe 5 :	Conséquences à long terme de l'exposition à des agents de guerre chimique	167
	Liste des abréviations et glossaire	169
	Biographie des auteurs	175

Avant-propos

Il y a cent ans, sur les champs de bataille des Flandres près d'Ypres, l'humanité a assisté à la naissance d'un nouveau type de guerre. Le 22 avril 1915, des armes chimiques ont été employées pour la première fois à grande échelle. Cette attaque aux armes chimiques était la première de ce qui allait devenir une méthode de guerre courante jusqu'à la fin de la Première Guerre mondiale.

À la fin de la Première Guerre mondiale, la guerre chimique avait fait plus de 1,3 million de victimes dont plus de 100 000 avaient été tuées peu après avoir été exposées à des agents de guerre chimique. Plusieurs milliers d'autres victimes de la guerre chimique qui avaient survécu au conflit ont subi les effets à long terme des agents chimiques, notamment de graves problèmes respiratoires, tout au long de leur vie.

Tragiquement, la Première Guerre mondiale n'était que le début d'un siècle de guerre chimique. Au cours des décennies qui ont suivi la Première Guerre mondiale, l'humanité a vécu sous la menace d'un nouvel emploi à grande échelle des énormes arsenaux chimiques qui avaient été constitués. En dépit des efforts de la communauté internationale visant à interdire la guerre chimique, des armes chimiques ont été employées dans de nombreux conflits tout au long du XX^e siècle, notamment par le régime de Saddam Hussein pendant la guerre Iraq-Iran, faisant des milliers de victimes parmi les civils et les combattants dans des villes comme Sardasht et Halabja. Ces armes ont également été employées pendant le conflit armé en Syrie.

Au terme d'efforts diplomatiques visant à éliminer l'emploi des agents de guerre chimique qui ont duré près d'un siècle, le texte de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques (CIAC) a finalement été adopté en 1992, avec pour objectif de débarrasser le monde des stocks d'armes chimiques existants et d'empêcher la réapparition de ces armes.

Sous les auspices de la CIAC, l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OIAC) a mis en place un régime de vérification et de surveillance qui inspire confiance et donne des résultats tangibles. L'Organisation a également mis en place un réseau d'assistance et de protection qui renforce la sécurité mondiale, et elle encourage la coopération internationale en faveur des utilisations pacifiques de la chimie dans l'intérêt de tous. C'est dans cet esprit de coopération internationale et compte tenu de l'importance qu'il y a à fournir une assistance aux victimes des armes chimiques, que l'OIAC a demandé à des médecins qui traitent des victimes de la guerre chimique de préparer le présent guide.

Ce guide est le fruit des efforts d'une équipe d'experts internationalement reconnus dans le domaine du traitement médical des blessures causées par les armes chimiques, réunis à l'invitation de l'OIAC. Sous la direction du professeur Balali-Mood, les auteurs ont bénévolement consacré d'innombrables heures à la préparation, la rédaction et la révision de ce remarquable document de référence. La conjugaison des efforts de cette équipe de chercheurs a également été rendue possible par la générosité de M. Robert Mathews, premier lauréat du Prix-La Haye, qui a fait don du montant de ce prix au Fonds d'affectation spéciale pour le Réseau international de soutien aux victimes d'armes chimiques qui a financé le projet. Au nom de tous ceux qui bénéficieront de cette publication, je tiens à exprimer ma gratitude à chacun des éminents collaborateurs qui ont contribué à cet important travail.

Enfin, alors que je me penche sur les contributions de la CIAC et de l'OIAC aux efforts internationaux en faveur du désarmement qui ont été déployés au cours des 97 années qui se sont écoulées depuis qu'un armistice général a mis fin à la Grande Guerre, j'espère sincèrement que ce guide n'aura jamais à servir les fins auxquelles il est destiné. Faute de quoi, j'espère qu'il fournira des indications précieuses aux médecins dans le traitement des victimes d'armes chimiques et qu'il contribuera ainsi à soulager les souffrances des futures victimes de ces armes illégales et inhumaines.

Ahmet Üzümcü

Directeur général de l'OIAC

La Haye, le 11 novembre 2015

Préface

Consciente de l'importance qu'il y a à fournir une assistance aux victimes des armes chimiques, l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OIAC) a élaboré le présent guide à l'intention des médecins qui soignent les victimes de la guerre chimique.

Le chapitre 1 du guide donne aux médecins praticiens un aperçu historique de la mise au point et de l'emploi des armes chimiques, des types de produits chimiques qui ont été employés comme armes chimiques ainsi qu'un bref résumé des efforts déployés par la communauté internationale pour interdire l'emploi de ces produits chimiques.

Le chapitre 2 traite de considérations générales relatives à la prise en charge des victimes de produits chimiques et donne un aperçu des principes de base que le personnel médical qui participe à la gestion d'un incident mettant en jeu des armes chimiques devrait prendre en considération.

Les chapitres 3 à 8 traitent respectivement de la prise en charge médicale des victimes des agents vésicants, des agents neurotoxiques, des agents suffocants, des agents hémotoxiques; des agents antiémeutes (irritants sensoriels), et des toxines (en particulier la toxine végétale du ricin et la toxine marine saxitoxine). Les questions abordées pour chaque catégorie d'agent de guerre chimique comprennent le mécanisme de toxicité, les signes et symptômes survenant après une exposition aiguë, la prise en charge clinique et le traitement. Le cas échéant, l'attention est également attirée sur les éventuels effets à long terme d'une exposition aux diverses catégories d'agents de guerre chimique.

Le chapitre 9 présente un résumé des chapitres précédents et des observations finales.

Le guide comprend également plusieurs annexes qui contiennent des informations générales pertinentes sur la Convention sur l'interdiction des armes chimiques, les catégories d'agents de guerre chimique qui ont été prises en compte dans le présent guide, des informations préliminaires sur certains autres produits chimiques toxiques qui pourraient également être employés comme agents de guerre chimique, un diagramme facilitant l'identification préliminaire des catégories d'agents de guerre chimique auxquelles un blessé pourrait avoir été exposé, sur la base des symptômes initiaux, et des informations sur les conséquences à long terme d'une exposition à divers agents de guerre chimique.

Le guide comprend également une liste d'abréviations et un glossaire des termes employés.

Les auteurs tiennent à remercier M. Shahriar Khateri, du Service de l'assistance et de la protection du Secrétariat technique de l'OIAC, dont le dévouement et l'appui inlassable à nos efforts ont été un élément essentiel de la réussite de cette entreprise.

En conclusion, nous espérons vivement que ce guide fournira des indications précieuses aux médecins praticiens pour la prise en charge clinique et le traitement des victimes d'armes chimiques.

Mahdi Balali-Mood

Paul Rice

Jan Willems

Robert Mathews

James Romano

Rene Pita

Horst Thiermann

Chapitre 1 :

Introduction et bref historique

L'emploi de poisons et d'armes empoisonnées comme méthode de guerre se pratique depuis l'antiquité, qu'il s'agisse de flèches et lances empoisonnées, de la dispersion de vapeurs et de fumées toxiques ou de l'empoisonnement de puits et de vivres. Par exemple, l'emploi de produits chimiques toxiques comme méthode de guerre remonte au moins au VII^e siècle, lorsque la marine byzantine avait recours aux feux grégeois, généralement un mélange de soufre et de naphte qui, lorsqu'il brûlait, avait des effets toxiques et incendiaires. Toute une gamme de produits chimiques toxiques ont été employés, notamment des produits chimiques contenant des arsines.

L'interdiction de l'emploi de poisons pour la guerre semble presque aussi ancienne que les armes elles-mêmes. Parmi les premières références pertinentes dont on a la trace figurent les lois manaviennes (en Inde, antérieures à 500 av. J.-C.), qui interdisaient l'emploi d'armes empoisonnées, ainsi que les antiques lois chinoises, grecques et romaines et la loi coranique. Ainsi, en ces temps historiques, il était généralement admis que l'emploi de poisons et d'armes empoisonnées dans les conflits armés était contraire au droit des nations.

Cependant, jusqu'au développement rapide de l'industrie chimique à la fin du XIX^e siècle, qui a permis la fabrication en grandes quantités de produits chimiques toxiques, l'emploi des armes chimiques n'était pas considéré comme une méthode de guerre particulièrement pertinente. Les craintes que les progrès de l'industrie chimique puissent donner naissance à une méthode de guerre fonctionnelle ont conduit à la négociation de l'interdiction des "poisons et armes empoisonnées"

comme méthode de guerre dans les Conventions de La Haye de 1899 et de 1907, ainsi qu'à la négociation d'une déclaration interdisant l'emploi de projectiles ayant pour but de répandre des gaz asphyxiants ou délétères.

Cependant, la limite des interdictions prévues dans les dispositions des Conventions de La Haye est rapidement devenue évidente avec l'emploi généralisé d'armes chimiques pendant la Première Guerre mondiale. Initialement, de petites quantités de certains irritants sensoriels (notamment les lacrymogènes bromure de xylyle et bromacétate d'éthyle) ont été employées en 1914 par les troupes françaises contre les Allemands, mais n'ont pas été considérées comme particulièrement efficaces. Tout changea le 22 avril 1915, lorsque les troupes allemandes lancèrent une attaque massive au gaz à Ypres (Belgique). Au total, plus de 150 tonnes d'agent suffocant chloré contenu dans quelque 6 000 bouteilles ont été répandues sur les forces alliées le long d'un front s'étendant sur plusieurs kilomètres. Cette attaque a fait plusieurs milliers de victimes, dont jusqu'à 5 000 morts, et a entraîné une rupture temporaire des lignes alliées. Mais l'effet de cette attaque a surpris les deux camps et les forces alliées ont repris leurs positions avant que les troupes allemandes ne puissent profiter militairement de la situation.

Fin 1915, l'armée allemande a commencé à employer un autre agent suffocant (le phosgène) et les bouteilles de gaz furent bientôt remplacées par des obus d'artillerie, notamment des mortiers. Au début de 1916, les Alliés (qui, à partir d'avril 1915, avaient rapidement accru leur capacité industrielle de fabrication de quantités suffisantes de chlore et autres produits chimiques toxiques à des fins de guerre) commencèrent à utiliser de grandes quantités d'agents suffocants contre les troupes allemandes.



Figure 1.1 : *Soldats portant des masques anti-phosgène pendant la Première Guerre mondiale*

Début 1916, les troupes françaises commencèrent à employer l'agent hémotoxique cyanure d'hydrogène. Cependant, le cyanure d'hydrogène étant plus léger que l'air, il était difficile d'obtenir des concentrations importantes sur le champ de bataille, et son emploi comme agent chimique de guerre était donc d'un intérêt militaire limité. Par la suite, l'armée française a employé comme arme un autre agent hémotoxique, le chlorure de cyanogène, mais il ne fut pas considéré aussi efficace que le phosgène.

Le grand nombre de victimes des premières attaques aux armes chimiques était dû principalement au fait que les troupes ne disposaient pas d'une protection respiratoire efficace. Quelques mois après la première attaque à grande échelle aux armes chimiques en avril 1915, les deux camps avaient mis au point des masques à gaz rudimentaires (respirateurs), qui étaient capables de réduire considérablement l'efficacité des agents volatils suffocants et hémotoxiques employés sur le champ de bataille (figure 1). Cela a conduit l'Allemagne à produire et à militariser l'agent moutarde au soufre, alors communément appelé "gaz moutarde". Lorsqu'elle a été employée pour la première fois près d'Ypres le 12 juillet 1917, la moutarde au soufre a causé un grand nombre de victimes qui ont été touchées à la peau, aux yeux et aux voies respiratoires (figure 1.2).

Les Britanniques, les Français et les Américains ont commencé à employer la moutarde au soufre peu après. Cela a conduit à la mise au point des premières combinaisons de protection contre les armes chimiques (notamment l'utilisation de tissus huilés, qui offraient une résistance aux agents chimiques liquides).



Figure 1.2 : *Soldats temporairement aveuglés après une exposition à la moutarde au soufre en 1917*

En général, il se produisait une période de latence pouvant durer plusieurs heures entre l'exposition à la moutarde au soufre et l'apparition des symptômes. Puis, en 1917, un chimiste américain, W. Lee Lewis, a mis au point un nouvel agent vésicant, ultérieurement dénommé lewisite, qui provoquait une douleur immédiate au contact de la peau. Les États-Unis étaient prêts à expédier des munitions contenant de la lewisite en novembre 1918 lorsque l'armistice fut signé. La lewisite a toutefois été militarisée par la suite (avant la Seconde Guerre mondiale), notamment par le Japon, la Russie, la Grande-Bretagne et les États-Unis, et souvent mélangée à la moutarde au soufre afin de réduire son point de congélation.

Plus de 1,3 million de personnes (essentiellement des combattants) ont été blessées par des armes chimiques au cours de la Première Guerre mondiale, et plus de 100 000 d'entre elles sont mortes peu après avoir été exposées à des agents chimiques. Plusieurs milliers de ceux qui ont survécu au conflit ont subi toute leur vie les effets à long terme des agents chimiques. Au total, plus de 125 000 tonnes de produits chimiques toxiques ont été employés sur les champs de bataille.

La communauté internationale a largement condamné l'emploi à grande échelle d'armes chimiques pendant la Première Guerre mondiale. Par exemple, dans un appel lancé aux belligérants le 6 février 1918, le Comité international de la Croix-Rouge déclarait :

Nous voudrions aujourd'hui élever la voix contre une innovation barbare... Il s'agit de l'emploi des gaz asphyxiants et vénéneux dont, paraît-il, l'usage va aller en augmentant dans des proportions qu'on ne soupçonnait pas jusqu'ici... Nous protestons de toutes les forces de notre âme contre cette manière de faire la guerre, que nous ne pouvons appeler autrement que criminelle.

Ces efforts ont conduit à la négociation du Protocole de Genève de 1925 par la Société des Nations. Le Protocole interdisait l'emploi d'armes chimiques et biologiques, mais pas leur mise au point, fabrication et stockage. Le Protocole a été rapidement ratifié par la plupart des grandes puissances militaires, à l'exception du Japon et des États-Unis (qui l'ont finalement ratifié en 1975). De nombreux États ont ratifié le Protocole sous réserve qu'ils soient autorisés à employer des armes chimiques en représailles au cas où un autre État en aurait préalablement employées à son encontre.

Malheureusement, le Protocole de Genève de 1925 n'a pas empêché l'emploi d'armes chimiques, même dans les conflits internationaux entre États parties au Protocole (tableau 1.1).

En 1936 et 1937, l'Italie a employé un certain nombre d'agents de guerre chimique, dont la diphénylchloroarsine (parfois qualifiée de gaz lacrymogène mais ayant des effets toxiques à long terme) et la moutarde au soufre dans la guerre contre l'Abyssinie. Les résultats ont été dévastateurs et ont eu une influence décisive sur l'issue de la guerre car les Abyssiniens ne disposaient d'aucune forme de protection contre les armes chimiques.

Dans les années 1930, des entreprises chimiques allemandes faisant des recherches sur des insecticides améliorés ont découvert des composés organophosphorés très toxiques. Les autorités militaires en ont été informées, ce qui a conduit à la mise au point des agents neurotoxiques tabun puis sarin. Le tabun a été produit pour la première fois en décembre 1936 puis fabriqué et militarisé en 1939. Pendant la Seconde Guerre mondiale, l'Allemagne a fabriqué plusieurs milliers de tonnes de tabun et de plus petites quantités de sarin. Bien qu'étant le seul pays à posséder des stocks d'agents neurotoxiques pendant la Seconde Guerre mondiale, l'Allemagne n'a jamais tenté de les employer, au moins en partie car les autorités militaires allemandes pensaient que les Britanniques avaient également développé leur propre fabrication d'agents neurotoxiques. Les armes chimiques n'ont donc pas été employées sur le théâtre européen pendant la Seconde Guerre mondiale. Cependant, dans la nuit du 2 décembre 1943, l'aviation allemande a attaqué le port de Bari dans le sud de l'Italie, coulant plusieurs navires américains – dont le SS John Harvey, qui transportait de la moutarde au soufre destinée à être employée en représailles par les Alliés si les forces allemandes lançaient une guerre chimique. La fuite de moutarde au soufre a fait 628 victimes militaires, dont 69 morts, parmi lesquelles des marins marchands américains, et un nombre important mais inconnu de victimes civiles.

Par ailleurs, le Japon avait commencé à fabriquer et à militariser de grandes quantités d'agents de guerre chimique au milieu des années 1930 et, dans son conflit avec la Chine entre 1937 et 1945, il en a employé plusieurs, notamment du cyanure d'hydrogène, du phosgène, de la moutarde au soufre et des mélanges de moutarde au soufre et de lewisite (H/L). Selon des rapports, plusieurs milliers de Chinois auraient été victimes d'armes chimiques lors de plus de 2 000 attaques

aux armes chimiques menées par le Japon. À la fin de la guerre, une grande partie des stocks d'armes chimiques japonaises inutilisées a été abandonnée en Chine (figure 1.3), et a causé de nombreuses victimes au cours des décennies suivantes (ces stocks d'armes chimiques "abandonnées" sont actuellement détruits en vertu des dispositions de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques).



Figure 1.3 : *Déterrement et récupération d'armes chimiques abandonnées par le Japon sur le territoire de la Chine*

À la fin de la Seconde Guerre mondiale, les stocks d'armes chimiques allemands ont été pris en charge par les Alliés, et une grande partie des stocks d'armes chimiques alliés et allemands ont été détruits, soit en les rejetant dans l'atmosphère (phosgène), soit en les brûlant à ciel ouvert, soit en les déversant en mer. On estime que plus de 200 000 tonnes d'agents de guerre chimique, principalement des agents vésicants, ont été déversés en mer. Les agents de guerre chimique déversés en mer ont par la suite suscité de grandes inquiétudes en matière de santé, de sécurité et d'environnement à certains endroits, surtout ceux qui avaient été immergés dans les eaux relativement peu profondes exploitées par les pêcheurs de la mer Baltique.

Au début des années 1950, la recherche industrielle au Royaume-Uni cherchait à mettre au point des pesticides plus efficaces et a découvert l'amiton, agent neurotoxique qui a été employé pendant une courte période en agriculture, mais qui a ensuite été retiré en raison de sa toxicité élevée pour les mammifères. On a découvert par la suite que le remplacement de l'une des liaisons phosphore-alcoxy de l'amiton par une liaison phosphore-méthyle permettait au moins d'en décupler la toxicité. Cette découverte s'est traduite par la mise au point et la militarisation de la série V d'agents neurotoxiques, avec la mise au point et la militarisation du VX par les États-Unis, et la mise au point et la militarisation d'homologues du VX par d'autres pays (par exemple, le Vx par l'ex-Union soviétique). Il n'est pas surprenant de constater que les propriétés physiques et toxicologiques du VX et des homologues du VX sont similaires, et que les méthodes de traitement médical de l'exposition aux agents de la série V sont également très similaires.

En 1968, plus de 6 000 moutons en pâturage près du polygone d'essai de Dugway de l'armée des États-Unis dans l'Utah sont morts au cours d'un exercice de terrain mettant en jeu du VX, qui a "mal tourné". Les protestations publiques qui ont suivi ont abouti à la cessation de tous les essais en plein air d'agents chimiques et à la cessation de la fabrication d'armes chimiques par les États-Unis pendant près de 20 ans. Une autre question qui a suscité des protestations publiques (tant aux États-Unis que sur la scène internationale) a été l'emploi généralisé de gaz lacrymogènes et d'herbicides par l'armée américaine pendant la guerre du Viet Nam. À l'époque, l'armée américaine arguait que l'emploi de ces produits chimiques n'était pas interdit par le Protocole de Genève de 1925. Toutefois, en 1975, le président américain Gerald Ford a publié un décret exécutif (11850) limitant strictement l'emploi des gaz lacrymogènes et des herbicides dans les conflits militaires à des "fins défensives", et les États-Unis ont également ratifié le Protocole de Genève de 1925 la même année.

Au cours des années 1960, les États-Unis et l'ex-Union soviétique ont activement procédé à la mise au point d'agents de guerre psychoactifs, notamment le BZ qui a été militarisé par les États-Unis. Cependant, l'efficacité de cette catégorie d'agents de guerre chimique était incertaine et les deux pays ont choisi de détruire leurs stocks dans les années 1980.

Entre 1976 et 1980, les États-Unis et l'ex-Union soviétique ont tenu une série de réunions bilatérales en vue d'élaborer un accord visant à éliminer totalement tous les stocks d'armes chimiques. Les résultats positifs de ces discussions ont ouvert la voie à la négociation de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques lors de la Conférence du désarmement des Nations Unies à Genève.

Au début des années 1980, les inquiétudes suscitées par la fabrication et l'emploi présumé d'armes chimiques ont conduit à l'adoption du Mécanisme permettant au Secrétaire général d'enquêter sur les allégations d'emploi d'armes chimiques. Une enquête menée en mars 1984 dans le cadre de ce mécanisme a confirmé que l'Iraq utilisait des armes chimiques à grande échelle dans sa guerre contre l'Iran. Pour commencer, les agents de guerre chimique employés par l'Iraq étaient principalement la moutarde au soufre et l'agent neurotoxique tabun (il s'agissait du premier emploi confirmé d'un agent neurotoxique sur le champ de bataille), apparemment pour tenter d'arrêter l'avancée des forces iraniennes (figure 1.4).



Figure 1.4 : *Enquête du Secrétaire général de l'ONU sur l'utilisation présumée d'armes chimiques en Iran en mars 1984. Les inspecteurs examinent une bombe iraquienne à la moutarde au soufre non explosée*

Toutefois, à mesure que la guerre avançait et que l'Iraq acquérait de l'expérience dans la fabrication et le déploiement des armes chimiques, ses forces armées employaient de plus en plus les armes chimiques comme arme stratégique, y compris contre les civils iraniens. Dans ce contexte, l'ONU a signalé que l'Iraq a employé plus de 1 800 tonnes de moutarde au soufre, plus de 140 tonnes de tabun et plus de 600 tonnes de sarin pendant sa guerre contre l'Iran. Parmi les exemples particulièrement horribles, mentionnons l'emploi de moutarde au soufre contre la ville de Sardasht dans le nord-ouest de l'Iran en juin 1987, et l'emploi de l'agent neurotoxique sarin contre le village kurde de Halabja dans le nord de l'Iraq en mars 1988 (figure 1.5). L'emploi à grande échelle d'armes chimiques par l'Iraq pendant la guerre Iran-Iraq dans les années 1980 a été l'un des principaux moteurs de la négociation de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques.



Figure 1.5 : *Villageois ayant succombé aux effets de l'agent neurotoxique sarin alors qu'ils tentaient de fuir après l'attaque aux armes chimiques contre le village de Halabja en mars 1988*

Dans les années 1980, des armes chimiques "binaires" ont été mises au point. Les deux principaux précurseurs chimiques de l'agent neurotoxique étaient enfermés dans des conteneurs séparés à l'intérieur de la munition, puis mélangés

pour former l'agent de guerre chimique alors que la munition (généralement, un obus d'artillerie, une roquette ou une bombe aérienne) se dirigeait vers sa cible. Afin de surmonter les problèmes que ses services rencontraient pour fabriquer des agents neurotoxiques stables, l'Iraq a mis au point un type de munition binaire différent, dans lequel les précurseurs étaient mélangés et les munitions étaient remplies peu de temps avant d'être employées.

Des armes chimiques ont également été employées à petite échelle par des acteurs non étatiques, l'exemple le plus connu étant l'attaque au sarin dans le métro de Tokyo (mars 1995) par le culte religieux Aum Shinrikyo. L'attaque a fait 13 morts et plus de 1 000 blessés graves parmi les civils (figure 1.6).



Figure 1.6 : *Conséquences de l'attaque à l'agent neurotoxique sarin dans le métro de Tokyo en mars 1995*

Le 29 avril 1997, la Convention sur l'interdiction des armes chimiques est entrée en vigueur, c'est-à-dire que l'interdiction de la fabrication, du stockage et de l'emploi des armes chimiques est finalement entrée en vigueur après plus de 20 ans de négociations à Genève. La Convention est mise en œuvre par l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OIAC) et, avec 192 États parties, elle réunit pratiquement une participation universelle.

En octobre 2015, 72 525 tonnes de stocks d'armes chimiques avaient été déclarées à l'OIAC. Quatre-vingt-dix pour cent de ces stocks ont déjà été détruits sous la stricte vérification de l'OIAC (figure 1.7). Il est prévu que les stocks déclarés d'armes chimiques restants en Libye, dans la Fédération de Russie et aux États-Unis d'Amérique soient détruits d'ici 2015, 2020 et 2023, respectivement.



Figure 1.7 : *Inspecteurs de l'OIAC vérifiant la déclaration des armes chimiques avant leur destruction*

En 2013, des rapports ont fait état d'attaques au sarin en Syrie. Il s'agissait d'un défi sans précédent pour l'OIAC car la Syrie était en état de guerre civile et n'était pas partie à la Convention sur l'interdiction des armes chimiques. Cette situation a nécessité une coopération étroite entre l'OIAC, l'ONU et l'Organisation mondiale de la santé, qui a abouti à la création de la Mission conjointe OIAC-ONU, qui a confirmé que du sarin avait été employé contre des civils en Syrie. L'attaque chimique à grande échelle la plus importante a eu lieu le 21 août 2013, lorsque plusieurs quartiers de Ghouta, banlieue de Damas, contrôlés par l'opposition ou disputés, ont été frappés par des roquettes contenant du sarin. Il y aurait eu plusieurs centaines de victimes.

Sous la pression de la communauté internationale, la Syrie a adhéré à la Convention sur l'interdiction des armes chimiques en septembre 2013 et la Mission conjointe OIAC-ONU a ensuite facilité l'enlèvement des armes chimiques déclarées par la Syrie dans des conditions dangereuses et difficiles.

Avec la destruction des armes chimiques, de l'agent, des installations de fabrication et de stockage ainsi que des équipements de mélange et de remplissage qui avaient été déclarés, le programme syrien d'armement chimique est maintenant en grande partie démantelé. Malgré les progrès accomplis dans l'élimination du programme syrien d'armes chimiques, il y a eu plusieurs autres attaques aux armes chimiques en Syrie mettant en jeu du chlore et d'autres produits chimiques industriels toxiques. Les missions d'établissement des faits de l'OIAC, appuyées par l'ONU et chargées d'enquêter sur l'emploi présumé de chlore en Syrie, ont confirmé cet emploi.

Bien que les dispositions du Protocole de Genève de 1925 et de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques n'aient pas empêché l'emploi d'armes chimiques en Syrie en 2013, le rôle joué par l'ONU et l'OIAC dans la confirmation de l'emploi d'armes chimiques en Syrie et dans l'encouragement de ce pays à adhérer à la Convention sur l'interdiction des armes chimiques et à détruire rapidement ses stocks d'armes chimiques, a permis d'éviter des pertes en vies humaines et des souffrances qui auraient pu être beaucoup plus lourdes.

Tableau 1.1 : Données sur l'emploi des armes chimiques depuis 1915

Conflit	Période	Agent de guerre chimique	Lieu	Estimation du nombre de victimes*
Première Guerre mondiale	1915 – 1918	Phosgène Cyanure d'hydrogène Moutarde au soufre	Europe Moyen-Orient	>1,3 million dont >100 000 morts
Guerre civile russe	1919 – 1921	Adamsite Diphénylchlorarsine Moutarde au soufre	Russie	Inconnu
Deuxième guerre du Maroc (Espagne)	1923 – 1926	Bromoéthyl-cétone Chloropicrine Moutarde au soufre	Maroc	Inconnu
Deuxième guerre d'Italie et d'Abyssinie	1936 – 1940	Chlore 2-Chloroacétophénone Diphénylchloroarsine Moutarde au soufre Phénylchloroarsine Phosgène	Abyssinie	50 000 – 150 000

Conflit	Période	Agent de guerre chimique	Lieu	Estimation du nombre de victimes*
Guerre sino-japonaise (Seconde Guerre mondiale)	1937 –1945	2-Chloroacétophénone Diphénylchloroarsine Cyanure d'hydrogène Lewisite Moutarde au soufre Phosgène	Mandchourie	>80 000 dont >10 000 morts
Guerre civile yéménite	1963 –1967	2-Chloroacétophénone Moutarde au soufre Phosgène	Yémen	>14 000
Guerre du Viet Nam	1965 –1975	2-Chlorobenzylidène malonitrile	Viet Nam	Inconnu
Guerre Iran-Iraq	1980 –1988	2-Chlorobenzylidène malonitrile Moutarde au soufre Sarin Tabun	Iran Nord de l'Iraq	>100 000 don >30 000 morts >70 000 toujours sous traitement médical
Aum Shinrikyo	1994 –1995	Sarin VX	Japon	>1 000 dont 13 morts
Conflit syrien	2013 –2015	Sarin Moutarde au soufre Chlore	Syrie	Inconnu

* Il est souvent difficile d'estimer avec précision le nombre exact de victimes car les armes chimiques sont généralement employées en association avec des armes

1.1. Lectures complémentaires

Secrétaire général de l'ONU. *Les armes chimiques et bactériologiques (biologiques et les effets de leur utilisation éventuelle : rapport du Secrétaire général*. New York : ONU; 1969.

Robinson, Julian Perry. *The rise of CB weapons. Volume I in : The problem of chemical and biological warfare*. Stockholm: Stockholm International Peace Research Institute; 1971.

Organisation mondiale de la santé. *Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance*. Genève : WHO Press; 2004.

The International Committee of the Red Cross in World War I : overview of activities. Disponible à : www.icrc.org/en

COCOVINU Document de travail, *'Unresolved disarmament issues : Iraq's proscribed weapons programmes'*, New York: ONU; mars 2003. Disponible à : www.fas.org
Site Web officiel de l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques :
www.opcw.org

Chapitre 2 :

Considérations générales

sur la prise en charge

des victimes d'armes chimiques

Le présent chapitre donne un aperçu des principes de base à prendre en compte par le personnel médical chargé de gérer les incidents liés aux armes chimiques. Ce personnel doit être organisé et formé afin qu'il puisse gérer efficacement ces incidents, en particulier ceux qui impliquent un grand nombre de victimes dont l'arrivée soudaine dans un centre de soutien médical est susceptible d'excéder sa capacité normale.

Les défis importants à relever en cas d'incident mettant en jeu des armes chimiques sont les suivants :

- détection et identification rapide de l'agent en jeu;
- prévention de tout risque en assurant une protection et une décontamination adéquates, et en délimitant un périmètre de sécurité pour contrôler les entrées et les sorties dans la zone touchée;
- décontamination des victimes, non seulement pour réduire les contacts entre l'agent et les victimes, mais aussi pour éviter de propager la contamination au centre de soins médicaux;
- triage et traitement médical rapide, y compris administration d'un antidote spécifique, sur le lieu de l'incident et à l'hôpital afin de réduire la morbidité et la mortalité. Il est important de noter que le personnel médical peut être amené à soigner de nombreuses victimes, dont certaines peuvent ne pas avoir été intoxiquées tout en présentant des symptômes psychogéniques.

La gestion d'un incident chimique est un processus continu qui vise à réduire ou à éviter les pertes secondaires potentielles, à fournir une aide rapide et appropriée aux victimes et à leur assurer un rétablissement rapide et efficace. Le cycle type de gestion des catastrophes (figure 2.1) comprend au moins les phases suivantes :

- *Prévention et atténuation* : Prise de mesures avant l'incident pour en prévenir ou en minimiser les conséquences, en fonction des dangers et des vulnérabilités.
- *Préparation* : Les évaluations de la première phase guident l'élaboration du plan de gestion de l'incident chimique, notamment l'acquisition des capacités et les programmes de formation. Le plan doit clairement intégrer les capacités médicales disponibles aux niveaux local, régional et national. Cela peut nécessiter la préparation d'accords de coordination entre les différents services et organismes afin d'intégrer ces derniers facilement dans le système de commandement et de contrôle. Le plan de gestion doit être aussi simple que possible et clairement défini, un plan trop complexe pouvant être difficile à mettre en œuvre.
- *Réponse* : Le plan d'urgence est mis en œuvre en cas d'incident. La phase d'intervention est tributaire de la phase de préparation.
- *Réhabilitation* : Enfin, des mesures sont prises pour revenir à la situation d'avant l'incident. Ces mesures peuvent inclure l'élimination des matières dangereuses et la remise en état du site de l'incident, ainsi qu'une aide supplémentaire aux victimes.

La prise en charge médicale est importante dans toutes les phases, bien que souvent les phases se chevauchent et que la durée de chacune d'elles varie selon la nature et la gravité de l'incident.

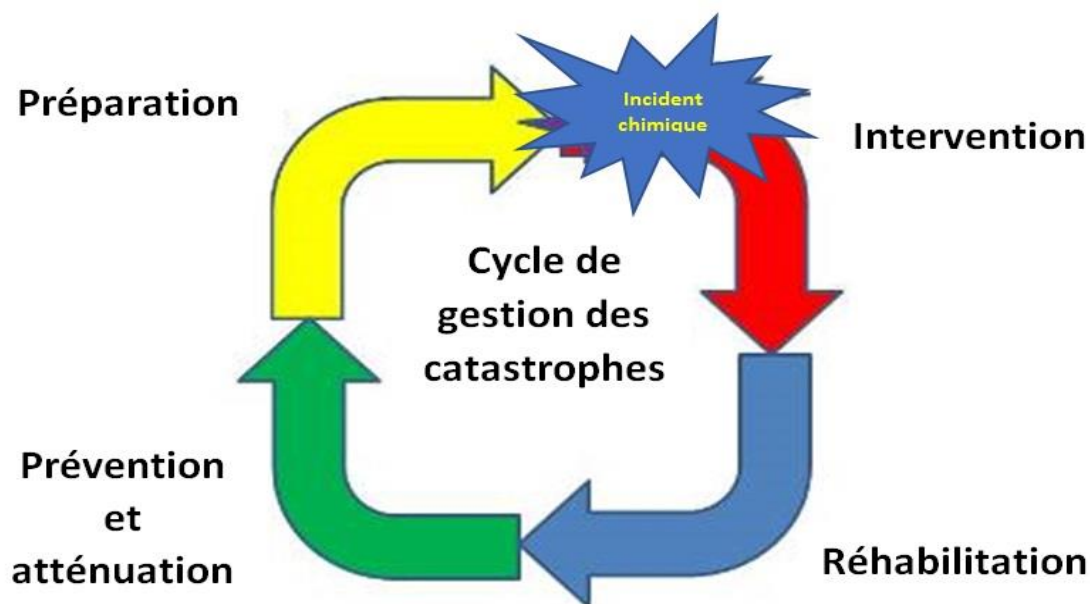


Figure 2.1 : *Cycle type de gestion des catastrophes*

2.1. Détection (diagnostic) et triage

Lorsqu'un incident de guerre chimique se produit, il est peu probable que les premiers intervenants et le personnel médical connaissent rapidement l'identité de l'agent en cause, à moins d'un avertissement préalable des services de renseignement ou des forces de l'ordre. En outre, il s'écoulera un certain temps avant que l'identification confirmée en laboratoire des échantillons environnementaux et cliniques parvienne au personnel médical.

Il existe différentes techniques pour détecter et identifier rapidement sur place les agents de guerre chimique, à savoir :

- spectrométrie de mobilité ionique;
- photométrie de flamme;
- méthodes colorimétriques/enzymatiques;
- dispositif à ondes acoustiques de surface;
- photo-ionisation;
- spectroscopie infra-rouge à transformée de Fourier;
- spectroscopie Raman;
- chromatographie en phase gazeuse / spectrométrie de masse.

Quelle que soit la technique utilisée, tous les appareils portatifs de détection et d'identification produisent parfois des faux positifs et des faux négatifs en raison de leur sensibilité et de leur sélectivité. L'utilisation de détecteurs faisant appel à une seule technologie permet une identification "provisoire"; l'utilisation de détecteurs faisant appel à au moins deux technologies différentes offre un niveau d'assurance plus élevé, en particulier si l'une des deux techniques utilisées est colorimétrique ou par chromatographie en phase gazeuse / spectrométrie de masse (figure 2.2).



Figure 2.2 : *Inspecteur de l'OIAC utilisant deux détecteurs de technologies différentes pour obtenir une identification "confirmée" pendant un exercice de formation en République tchèque, 2008*

La plupart des appareils portatifs permettent de détecter les agents neurotoxiques et les agents vésiculaires, mais n'ont pas tous la capacité de détecter les autres agents de guerre chimique. De plus, la plupart de ces appareils sont conçus pour des scénarios militaires et, bien qu'ils soient disponibles dans certains centres d'urgence, ils peuvent donner de fausses réponses dans des scénarios civils.

Pour toutes ces raisons, notamment l'insuffisance du nombre d'appareils de détection dans certaines situations, ainsi que leur manque de sensibilité et de spécificité, il est probable que les signes et symptômes présentés par les victimes intoxiquées fourniront la première indication de l'emploi d'armes chimiques. Les chapitres 3 à 8 du présent guide donnent des renseignements sur les manifestations cliniques d'une intoxication par un agent de guerre chimique et définissent les critères de triage.

Le personnel médical doit reconnaître les principaux signes et symptômes cliniques nécessaires à l'établissement d'un diagnostic clinique et au processus de triage, en donnant la priorité à la décontamination et au traitement médical. Il est important de noter que la nature de ces manifestations cliniques et le moment où elles se produisent varient non seulement en fonction de la durée et de l'intensité de l'exposition, mais aussi de la voie d'exposition; ces facteurs doivent être pris en compte dans l'établissement du diagnostic différentiel et le processus de triage. Par exemple, les agents neurotoxiques et les cyanures (agents hémotoxiques) absorbés par inhalation ont des effets rapides et nécessitent un traitement immédiat.

Le diagnostic différentiel doit également être établi en fonction des effets indirects d'une exposition à des produits chimiques, notamment le stress thermique causé par le port d'un équipement de protection, des effets psychologiques, voire des effets secondaires des antidotes, surtout dans le cas où il n'y a pas eu exposition à un agent mais où des antidotes ont été administrés (par exemple, auto-injecteurs contenant des antidotes pour agents neurotoxiques). L'établissement du diagnostic différentiel et le triage peuvent également être compliqués dans le cas des victimes présentant des blessures dues à la fois à des armes conventionnelles et à des armes chimiques.

Ce guide contient également des données sur les antidotes spécifiques à administrer en cas d'intoxication par des agents de guerre chimique. Toutefois, la disponibilité des antidotes est fonction des doctrines, politiques et réglementations médicales locales, régionales et nationales. Lorsque des antidotes spécifiques ne sont pas disponibles, le traitement se limitera aux soins de soutien.

2.2. Triage

En cas d'incident chimique causant un grand nombre de blessés, les ressources médicales seront débordées. Le triage est un processus reposant sur une décision médicale visant à classer les patients par ordre de priorité afin d'assurer l'utilisation la plus efficace possible des ressources médicales limitées et à réduire au minimum la morbidité et la mortalité. Le triage est un processus dynamique intégré à la chaîne de soins aux patients qui sert à établir les priorités en matière de traitement, d'évacuation et de décontamination.

Il existe différents systèmes de triage chimique. L'un des plus couramment utilisés définit quatre catégories :

- **Traitement immédiat :** Cette catégorie comprend les patients qui nécessitent un traitement d'urgence destiné à leur sauver la vie. Le traitement ne doit pas prendre trop de temps ou nécessiter la présence d'un grand nombre de personnes hautement qualifiées, et il doit assurer au patient de fortes chances de survie.
- **Traitement différé :** L'état général des patients de cette catégorie permet de différer leur traitement médical, bien que des soins continus et un soulagement de la douleur puissent être nécessaires avant que des soins définitifs ne soient donnés.
- **Traitement minimal :** Cette catégorie comprend les patients présentant des signes et des symptômes relativement mineurs et pouvant se prendre en charge eux-mêmes ou être pris en charge par du personnel non qualifié.
- **Traitement en attente :** Les patients de cette catégorie ont de faibles chances de survie. Les conditions qui menacent la vie de ces patients dépassent les capacités de traitement du personnel médical disponible.

Le tableau 2.1 illustre le triage chimique par catégorie et par type d'agent. En outre, des critères de triage plus spécifiques à certains agents de guerre chimique figurent dans les chapitres pertinents de ce guide.

Tableau 2.1 : Triage par catégorie et agent chimique*

<i>Traitement immédiat</i>
<i>Agents vésicants</i> • Détresse respiratoire modérée (ou grave).
<i>Agents neurotoxiques</i> • Le patient peut parler mais ne peut pas marcher (détresse grave avec dyspnée, contractions musculaires et/ou nausées et vomissements); effets modérés à graves dans deux systèmes au moins (par exemple, voies respiratoires, appareil digestif, appareil musculaire); circulation sanguine intacte. • Le patient ne parle pas (inconscient), ne marche pas; bonne circulation sanguine. • Le patient ne parle pas, ne marche pas, n'a pas de circulation sanguine adéquate (si cet état se prolonge, un traitement agressif est possible; sinon, classer dans la catégorie du Traitement en attente).
<i>Agents suffocants</i> • Troubles respiratoires (si des appareils de ventilation assistée et autres mesures de soutien sont immédiatement disponibles).
<i>Agents hémotoxiques</i> • Troubles graves (patient inconscient, convulsif ou en état postcritique, avec ou sans apnée) avec circulation sanguine adéquate.
<i>Traitement différé</i>
<i>Agents vésicants</i> • Brûlures cutanées sur 5 à 50 % de la surface corporelle (exposition à un liquide); lésions oculaires; problèmes respiratoires > 6 heures après l'exposition.
<i>Agents neurotoxiques</i> • Patient ayant survécu à une exposition sévère, reprenant conscience et ayant récupéré une respiration spontanée.
<i>Agents suffocants</i> • Apparition différée d'une détresse respiratoire (>4 heures après exposition).

<i>Agents héмотоxiques</i> • Patient exposé à des vapeurs de cyanure ayant survécu plus de 15 minutes après exposition.
<i>Traitement minimal</i>
<i>Agents vésicants</i> • Brûlures couvrant moins de 5 % de la surface corporelle (exposition à un liquide) sur des régions du corps non critiques; lésions oculaires mineures; lésions pulmonaires mineures.
<i>Agents neurotoxiques</i> • Le patient parle et marche; effets bénins (par exemple, myosis, rhinorrhée).
<i>Agents neurotoxiques</i> • Patient exposé à des vapeurs de cyanure ne nécessitant pas de traitement.
<i>Traitement en attente</i>
<i>Agents vésicants</i> • Brûlures couvrant plus de 50 % de la surface corporelle (exposition à un liquide); détresse respiratoire sévère.
<i>Agents neurotoxiques</i> • Le patient ne parle pas, ne marche pas, circulation sanguine insuffisante (si un traitement prolongé et agressif est possible, classer comme Traitement immédiat)
<i>Agents suffocants</i> • Lésion modérée à sévère des voies respiratoires apparaissant rapidement (< 4 heures après l'exposition).
<i>Agents héмотоxiques</i> • Pas de circulation sanguine.

* D'après Sidell, 1997 et Tuorinsky et al., 2008.

2.3. Mesures de protection

Le personnel médical est une ressource essentielle en cas d'attaque chimique causant un grand nombre de victimes. Comme pour les autres intervenants, il est important qu'ils ne deviennent pas des victimes eux-mêmes. Un équipement de protection individuelle (EPI) constitue la première ligne de défense dans un environnement contaminé chimiquement. Il comprend un respirateur et des vêtements de protection, y compris des gants et des bottes appropriés. Les respirateurs sont particulièrement importants car, en général, les agents de guerre chimique produisent leur effet le plus important et le plus rapide sur l'appareil respiratoire.

Normalement, le personnel médical s'occupe des patients intoxiqués une fois qu'ils ont été évacués de la zone contaminée puis décontaminés. Toutefois, certains services de premiers intervenants (par exemple, les pompiers et les forces de l'ordre) qui pénètrent dans la zone directement touchée peuvent affecter ou détacher du personnel médical pour assurer leur propre soutien sanitaire et effectuer des évaluations médicales préliminaires. Dans ce cas, un équipement de protection individuelle permet de prévenir une contamination par des agents chimiques par contact direct avec la peau, les muqueuses et les vêtements des victimes ou par inhalation des vapeurs pouvant persister (en particulier dans les espaces clos et confinés).

Le port d'un équipement de protection individuelle rend la prise en charge médicale plus difficile en raison de la perte de vision, de mobilité, de dextérité et de capacité de communiquer. En outre, cela accroît le travail métabolique et la production de chaleur par le corps tout en empêchant sa dissipation, augmentant ainsi le risque de stress thermique. Des conditions environnementales défavorables telles que des températures élevées, une forte humidité et une faible vitesse du vent, peuvent intensifier ce problème et accélérer la transpiration et la déshydratation. Seules les personnes physiquement aptes et ayant reçu une formation appropriée en matière d'équipement de protection individuelle doivent intervenir dans les cas nécessitant son utilisation.

Les critères de classification des équipements de protection individuelle varient selon les pays. L'une des classifications les plus fréquemment utilisées, qui figure dans les cours de formation de l'OIAC en matière d'assistance et de protection, est la classification à quatre niveaux de l'*Environmental Protection Agency* (EPA) des États-Unis d'Amérique (tableau 2.1 et figure 2.3). Ces niveaux diffèrent en matière de protection de l'appareil respiratoire et de la peau, et le choix se fait en fonction du type d'agent, de sa toxicité et de sa concentration.

Tableau 2.2 : Classification des EPI (EPA des États-Unis d'Amérique)

<i>Niveau de protection</i>	<i>Protection de l'appareil respiratoire</i>	<i>Protection de la peau</i>	<i>Scénario</i>
A	Appareil respiratoire isolant avec masque intégral fonctionnant en pression à la demande (ARI).	• Combinaison encapsulée résistante aux produits chimiques. • Gants, sous-gants et bottes résistants aux produits chimiques.	• Agent inconnu. • Agent connu et risque important d'exposition (par exemple, fortes concentrations, risque de projections).
B	Appareil respiratoire isolant avec masque intégral fonctionnant en pression à la demande.	• Combinaison non-encapsulée avec capuche résistante aux produits chimiques. • Gants, sous-gants et bottes résistants aux produits chimiques.	• Agent connu et importante protection respiratoire requise (mais protection de la peau moins importante). • L'atmosphère contient moins de 19,5 % d'oxygène.
C	Appareil respiratoire filtrant avec masque intégral ou partiel	• Combinaison non-encapsulée avec capuche résistante aux produits chimiques. • Gants, sous-gants et bottes résistants aux produits chimiques.	• L'agent à sa concentration dans l'environnement peut être éliminé au moyen d'un appareil respiratoire filtrant. • Contact sans danger de la peau avec l'agent connu; pas d'absorption transdermique significative. • L'atmosphère contient au moins 19,5 % d'oxygène.
D	Rien.	• Tenue de travail normale.	• Aucun risque connu.



Figure 2.3 : *Niveaux des équipements de protection individuelle en vigueur à l'EPA (États-Unis d'Amérique)*

Un équipement de niveau A selon la classification EPA doit être utilisé si l'agent toxique n'a pas été identifié ou s'il y a risque d'inhalation d'une concentration élevée d'agent toxique ou de lésions importantes à la peau ou aux muqueuses. Il se compose d'une combinaison entièrement encapsulée, étanche à la vapeur, résistante aux produits chimiques, de sous-gants et gants résistants aux produits chimiques, de chaussures ou bottes résistants aux produits chimiques et d'un appareil respiratoire isolant (ARI). En cas de fuite, un dispositif assurant une pression positive permet à l'air de passer de l'intérieur vers l'extérieur, mais pas de l'extérieur vers l'intérieur.

Un équipement de protection de niveau B est utilisé dans les cas où le niveau le plus élevé de protection respiratoire est requis (y compris les atmosphères déficientes en oxygène), mais où un degré moindre de protection de la peau est nécessaire. Ainsi, il comporte un appareil respiratoire isolant mais des combinaisons non encapsulées peuvent être utilisées.

L'équipement de niveau C assure la même protection cutanée que l'équipement de niveau B mais comprend un appareil respiratoire filtrant au lieu d'un appareil respiratoire isolant. Il existe plusieurs classes et types de filtres dans le commerce, avec des systèmes de codage par couleurs bien établis indiquant les substances chimiques contre lesquelles ils peuvent être utilisés.

L'équipement de niveau D est la tenue de travail normale. Les masques chirurgicaux, les blouses et les gants couramment utilisés par le personnel médical sont également considérés du niveau D. Ils ne doivent pas être portés sur les sites où il existe des risques respiratoires ou cutanés liés aux agents de guerre chimique.

2.4. Commandement d'intervention et gestion des incidents

Les plans d'intervention en cas d'incident chimique doivent comprendre un processus normalisé et intégré de coordination des équipes multidisciplinaires et interagences, à savoir un mécanisme de commandement unique où les rôles et responsabilités de tous les intervenants (personnel médical, pompiers, forces de l'ordre et autres personnels d'urgence) doivent être clairement définis, de préférence en accord étroit avec les plans nationaux de gestion des catastrophes. Une bonne communication entre tous est essentielle. Ce mécanisme doit être mis en application et actualisé en fonction des enseignements tirés lors d'exercices et de simulations.

Les systèmes de gestion diffèrent selon les pays. Par exemple, le Système de commandement des interventions (SCI) est utilisé dans les exercices de formation de l'OIAC en matière d'assistance et de protection. Le SCI coordonne l'ensemble des ressources nécessaires à la gestion d'un incident chimique par l'intermédiaire d'un commandant d'intervention unifié.

Dans sa structure de base, le SCI comprend au moins quatre sections : Opérations, Planification, Logistique et Finance/administration (figure 2.4). Le commandant d'intervention est secondé par un agent d'information du public (AIP), un agent de sécurité et un agent de liaison qui le conseillent en matière de médias, sécurité et questions touchant les organismes externes, respectivement.

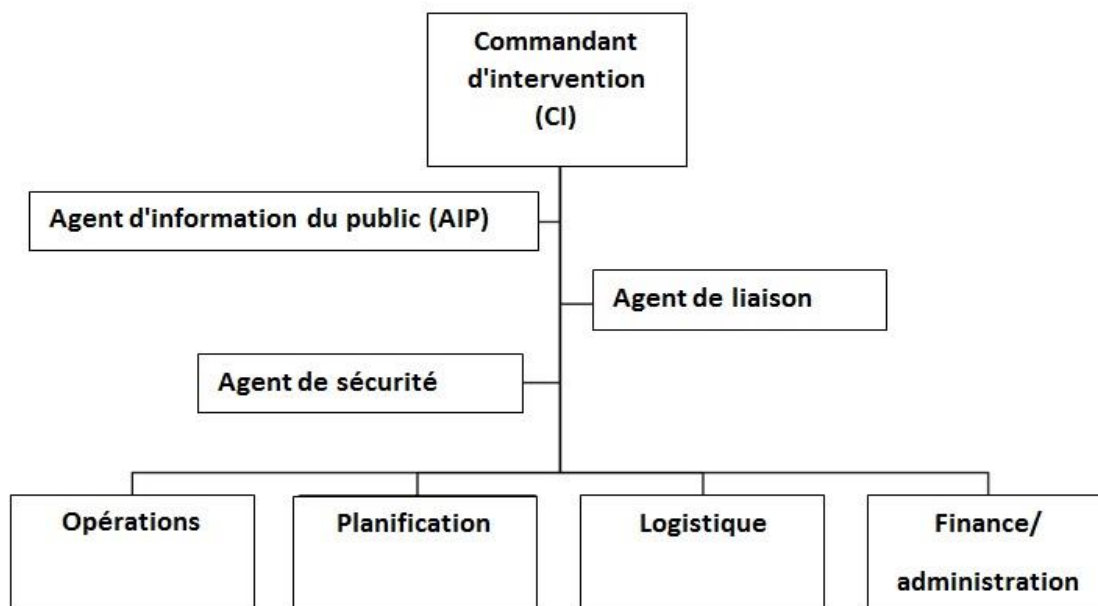


Figure 2.4 : *Structure de base du Système de commandement des interventions (SCI)*

La section des opérations exécute les ordres du commandant d'intervention sur le lieu de l'incident et travaille en collaboration avec la section de la planification qui effectue une évaluation stratégique et une analyse des composantes. La section de la logistique est chargée de fournir le personnel, le matériel et les autres ressources. La section des finances et de l'administration est responsable de l'approvisionnement des ressources nécessaires.

2.4.1 Prise en charge préhospitalière

Pour éviter une propagation de la contamination sur le site de l'incident chimique, l'OIAC suit la recommandation de l'EPA de compartimenter ce site en au moins trois zones (figure 2.5) :

- *Zone d'exclusion/zone chaude* : La zone directement touchée par l'agent de guerre chimique et qui peut être contaminée par des vapeurs, du liquide ou des solides, ou toute combinaison de ces formes. Un cordon de sécurité marque la séparation entre la zone chaude et la zone tiède.
- *Zone de réduction de la contamination/zone tiède* : Zone où se déroulent les activités de décontamination, ce qui signifie qu'une contamination peut être présente.

- *Zone d'appui/zone froide* : Zone exempte de contamination. Une "ligne de décontamination" marque la limite entre la zone tiède et la zone froide.

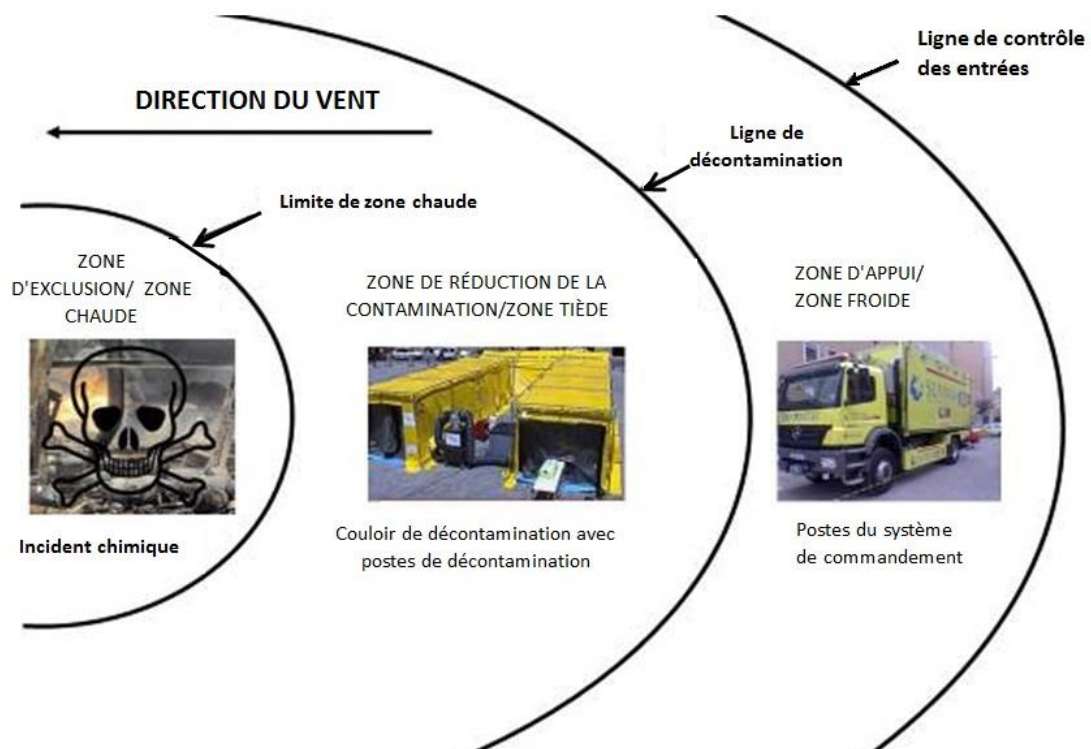


Figure 2.5 : *Compartimentage du site de l'incident de guerre chimique*

Le plan de gestion doit définir les responsabilités quant à l'établissement des distances entre les différentes zones et au contrôle des entrées et sorties afin de limiter les accès. Seuls les pompiers, les forces de l'ordre ou les secouristes disposant du niveau de protection le plus élevé peuvent pénétrer dans la zone chaude; cependant du personnel médical peut également les accompagner. Du personnel médical revêtu d'un équipement de protection individuelle peut également être présent dans la zone chaude pour effectuer un triage préliminaire et dispenser un traitement médical d'urgence en vue de stabiliser les patients avant leur décontamination. Les interventions dans la zone chaude peuvent nécessiter le port d'un équipement de protection individuelle de niveau B ou C, selon le scénario, qui restreindra le traitement médical qui pourra être administré aux patients. Par conséquent, il doit être clair pour tous les services d'urgence que la place du personnel médical est à l'intérieur de la zone froide. Seules les personnes bien entraînées et sous surveillance tactique sont autorisées à intervenir dans les zones chaude et tiède.

Généralement, les dimensions de la zone tiède sont fixées en fonction de l'évolution de la situation et de la longueur du couloir de décontamination, toutes les stations de décontamination disponibles étant déployées. Les dimensions de la zone froide sont fixées en fonction de l'espace nécessaire au déploiement des postes de commandement, des unités d'évacuation sanitaire et du personnel de soutien.

Il peut être plus compliqué de fixer les dimensions de la zone chaude, car elles font intervenir de nombreuses variables interdépendantes. Le système de gestion doit intégrer des experts qui seront chargés d'effectuer ces calculs et ajustements et de conseiller le commandant. À titre d'exemple, le Guide des mesures d'urgence 2012 (ERG2012), outil largement utilisé dans plusieurs pays et dans les cours sur l'assistance et la protection dispensés par l'OIAC, peut servir de guide général. Toutefois, ce guide a été élaboré pour les incidents mettant en jeu des marchandises dangereuses survenant sur une route ou une voie ferrée, et peut n'avoir qu'un intérêt limité dans d'autres situations. Le tableau 2.2 montre les distances recommandées dans le guide en fonction des différents agents de guerre chimique et produits chimiques industriels toxiques.

**Tableau 2.3 : Distances d'isolation initiale et de protection
d'après le Guide des mesures d'urgence 2012**

Distances d'isolation initiale et de protection						
Agent chimique	Petit déversement ¹			Grand déversement ²		
	Isoler ³ (mètres)	Protéger ⁴		Isoler ³ (mètres)	Protéger ⁴	
		Jour (km)	Nuit (km)		Jour (km)	Nuit (km)
Moutarde au soufre	30	0,1	0,1	60	0,3	0,4
Lewisite	30	0,1	0,3	100	0,5	1,0
Sarin	60	0,4	1,1	400	2,1	4,9
Soman	60	0,4	0,7	300	1,8	2,7
Tabun	30	0,2	0,2	100	0,5	0,6
VX	30	0,1	0,1	60	0,4	0,3
Chlore	60	0,4	1,5	500	3,0	7,9
Phosgène	150	0,8	3,2	1 000	7,5	11,0+
Diphosgène	30	0,2	0,7	200	1,0	2,4
Cyanure d'hydrogène	60	0,3	1,0	1 000	3,7	8,4
Chlorure de cyanogène	150	1,0	3,8	800	5,7	11,0+
CN	30	0,1	0,2	60	0,3	1,2
CS	30	0,1	0,6	100	0,4	1,9
BZ	60	0,4	1,7	400	2,2	8,1

¹ Généralement, un petit déversement correspond à une fuite d'environ 208 litres. Cela correspond généralement à un déversement provenant d'un seul contenant à faible volume (par exemple un fût ou baril), un petit cylindre ou une petite fuite d'un grand contenant. Pour les agents neurotoxiques, les vésicants et le BZ, le guide considère que des fuites pouvant atteindre 2 kg sont de petits déversements.

² Un grand déversement correspond au déversement d'un grand contenant ou de plusieurs petits contenants. Pour les agents neurotoxiques, les vésicants et le BZ, le guide considère que des fuites pouvant atteindre 25 kg sont de grands déversements.

³ La distance d'isolation initiale définit une zone entourant le déversement à l'intérieur de laquelle des personnes peuvent être exposées à des concentrations de matières présentant un risque (au vent) et constituant un danger de mort (sous le vent).

⁴ La zone de protection définit la superficie d'une zone située sous le vent du site de l'incident à l'intérieur de laquelle des personnes peuvent être frappées d'incapacité et incapables de prendre des mesures de protection et/ou courent des risques de santé graves ou irréversibles.

2.4.2 Prise en charge hospitalière

Les hôpitaux doivent être intégrés dans le plan de gestion des catastrophes. Cela permettra d'assurer une évacuation adéquate des patients en fonction non seulement de leur proximité à la zone touchée, mais aussi de leur capacité d'accueil, qui devra être actualisée en continu pendant la phase d'intervention afin de maintenir une répartition équilibrée des patients. Une bonne communication permettra également d'assurer un transport ambulancier adéquat vers les zones d'accueil appropriées. L'intégration de toutes les installations de traitement médical dans le système de gestion permettra en outre d'assurer la diffusion auprès de tous les services concernés de l'identification de l'agent de guerre chimique, dès qu'elle aura été établie de manière concluante au moyen de tests de laboratoire. Ainsi, un traitement médical adéquat, y compris une thérapie antidote, pourra être dispensé.

Les hôpitaux doivent également établir leurs propres plans d'urgence. Une fois le plan activé, le personnel de sécurité doit contrôler l'accès des personnes et des véhicules à l'hôpital afin de les diriger vers la zone de réception. Il est possible que des patients contaminés arrivent par leurs propres moyens et qu'un couloir de décontamination (similaire à celui de la zone tiède, examiné plus en détail ci-après) doive être déployé, généralement à l'extérieur du service des urgences ou dans une zone précédemment définie. Le personnel hospitalier en contact avec des patients potentiellement contaminés doit revêtir un équipement de protection individuelle. Une protection de niveau C est généralement suffisante.

2.5. Décontamination

La décontamination a pour but de rendre inoffensives les substances toxiques rapidement et efficacement ou d'en débarrasser totalement le personnel et les équipements. Ce résultat est obtenu par élimination physique et par inactivation chimique. La décontamination est particulièrement importante en cas d'exposition à des agents neurotoxiques liquides qui pénètrent rapidement la barrière cutanée, ou à de la moutarde au soufre qui provoque des lésions cellulaires au niveau de la peau en quelques minutes seulement. Chaque situation est différente, et les efforts

et les procédures de décontamination peuvent varier selon la quantité et le type d'agent de guerre chimique.

On estime qu'environ 80 % de la décontamination se fait simplement en enlevant les vêtements car les fibres de tissu peuvent piéger et retenir des agents liquides et des vapeurs. Enlever les vêtements ainsi que les bijoux et montres à l'extérieur de la zone de traitement réduit le risque de dégagement gazeux et favorise l'évaporation des contaminants liquides éventuellement présents sur la peau du patient. Cependant, il faut veiller à ce que ce processus d'enlèvement des vêtements ne contamine pas les parties de la peau qui n'étaient pas contaminées auparavant.

Des produits de décontamination de la peau sont disponibles dans le commerce mais (après avoir enlevé les vêtements) une décontamination peut être faite simplement au moyen de grandes quantités d'eau et de savon (technique du "rincage-essuyage-rincage"). En cas de contact avec les yeux, un rinçage abondant à l'eau ou avec une solution saline à 0,9 % est recommandé (après avoir enlevé les lentilles de contact, le cas échéant). Une attention particulière doit être accordée aux cheveux, car ils peuvent retenir les vapeurs et ralentir l'évaporation des agents liquides. Une décontamination à sec avec des matériaux absorbants (par exemple, terre de Fuller) des zones cutanées exposées à un agent liquide est également très efficace. En cas de lésions mixtes, une solution saline à 0,9 % peut être utilisée pour rincer et laver la zone de la plaie et réduire l'absorption rapide des agents.

La décontamination des blessés prévient la poursuite de l'absorption des agents en cause et évite également une propagation de la contamination à d'autres personnes et installations. Les ressources médicales sont essentielles dans un scénario mettant en jeu des armes chimiques, et la décontamination des blessés avant leur évacuation prévient une contamination secondaire du personnel médical, des ambulances et des installations.

2.5.1 Postes de décontamination

Aucune personne ou victime ne doit quitter la zone chaude sans passer par le couloir de décontamination. De même, aucune personne ou victime qui n'a pas été décontaminée ne doit être admise à l'hôpital. La figure 2.6 illustre le fonctionnement d'un poste de décontamination type. Un équipement de protection individuelle de niveau C peut être suffisant dans les postes de décontamination, mais il peut être nécessaire de passer à un niveau supérieur selon le scénario. Les heures de travail doivent être soigneusement contrôlées afin de prévenir toute fatigue, déshydratation et stress thermique, et les plans d'urgence doivent prévoir des horaires de rotation du personnel.

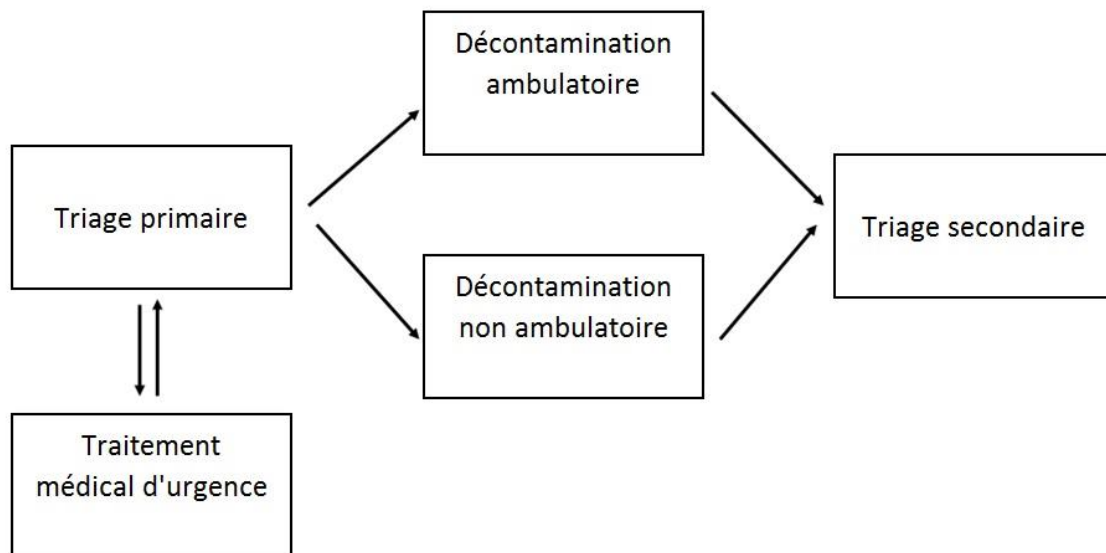


Figure 2.6 : *Fonctionnement d'un poste de décontamination type*

Avant ou après le triage primaire, les victimes doivent passer par l'enregistrement, où leurs coordonnées personnelles sont consignées et leurs effets personnels sont séparés et sécurisés (lorsqu'ils peuvent être décontaminés et rendus par la suite). Dans la mesure du possible, les enfants et les parents ou les adultes qui les accompagnent ne doivent pas être séparés pendant le processus de décontamination et d'évacuation.

Lorsque des détecteurs sont disponibles, certains postes de décontamination comprennent une étape de contrôle de la contamination à l'entrée. Si la personne est déclarée "propre", elle peut être sortie du processus de décontamination. Cependant, les limites des détecteurs chimiques ont déjà été discutées et, de plus, ce contrôle prend du temps, ce qui, dans le cas d'un scénario causant un grand nombre de victimes, retarde l'ensemble du processus de décontamination.

Si du personnel médical est disponible, un premier triage peut être effectué pour déterminer les priorités de décontamination. En cas de blessures graves, un centre de traitement médical d'urgence peut également être établi pour administrer des soins vitaux cardio-vasculaires et respiratoires avant de procéder à la décontamination. Cependant, le personnel médical portant des équipements de protection individuelle, seuls des premiers soins limités pourront être dispensés à moins que du matériel et des médicaments adéquats soient disponibles (par exemple, équipement de ventilation assistée par filtre à air adapté à une atmosphère contaminée ou antidotes en auto-injecteurs ou seringues pré-remplies).

Les postes de décontamination doivent être équipés de deux voies distinctes, l'une pour les patients ambulatoires qui peuvent pratiquer la technique du "rinçage-essuyage-rinçage" eux-mêmes ou avec une assistance ou sous surveillance, et une voie de décontamination réservée aux patients non ambulatoires. La décontamination des patients non ambulatoires nécessite beaucoup de temps et de personnel. Il existe dans le commerce des voies de décontamination (dont l'installation nécessite du temps et du personnel) qui permettent de réduire ces contraintes au moyen de transporteurs à rouleaux qui déplacent les civières le long de la voie. Lorsqu'elles sont disponibles, des douches installées dans des tentes sexospécifiques permettent de préserver l'intimité des patients.

Certains postes de décontamination procèdent également à un contrôle à la fin du processus de décontamination. Des détecteurs vérifient l'efficacité de la décontamination. Les limites du contrôle de la contamination ont déjà été discutées.

Une fois qu'ils sont dans la zone froide, les patients qui ne présentent pas de signes ou de symptômes cliniques d'intoxication par un agent de guerre chimique peuvent être autorisés à rentrer chez eux après qu'il leur ait été recommandé de consulter un médecin en cas d'apparition différée de symptômes (les noms et coordonnées de ces patients doivent être consignés). Les patients présentant des manifestations cliniques doivent passer par le processus de triage continu qui définira les priorités en matière de soins thérapeutiques à apporter dans la zone froide ou décidera d'une évacuation.

2.6. Lectures complémentaires

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Managing hazardous materials incidents: a planning guide for the management of contaminated patients, Vols. I, II and III*. Atlanta : Department of Health and Human Services; 2000.

Kaszeta D. *CBRN and HAZMAT incidents at major public events : planning and response*.

Hoboken: John Wiley and Sons; 2013.

Keyes DC, Burstein JL, Schwartz RB, Swienton RE, editors. *Medical response to terrorism: preparedness and clinical practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Macintyre AG, Christopher GW, Eitzen E Jr., Gum R, Weir S, DeAtley C, Tonat K, Barbera JA. *Weapons of mass destruction events with contaminated casualties: effective planning for health care facilities*. JAMA 2000; 283:242–249.

Marrs TC, Maynard RL, Sidell FR, editors. *Chemical warfare agents : toxicology and treatment. 2nd ed*. Chichester: John Wiley and Sons; 2007.

Pita R, Ishimatsu S, Robles R. *Actuación sanitaria en atentados terroristas con agentes químicos de guerra: más de diez años después de los atentados con sarín en Japón (1ª parte)*. Emergencias 2007; 19:323–336.

- Pita R, Ishimatsu S, Robles R. *Actuación sanitaria en atentados terroristas con agentes químicos de guerra: más de diez años después de los atentados con sarín en Japón (2ª parte)*. Emergencias 2007; 19:337–346.
- Romano JA Jr., Lukey BJ, Salem H, editors. *Chemical warfare agents: chemistry, pharmacology, toxicology, and therapeutics*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group; 2008.
- Sidell FR. *Triage of chemical casualties*. In: Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, editors. *Medical aspects of chemical and biological warfare*. Washington DC: Office of the Surgeon General, 1997; 337-349.
- Transport Canada, U.S. Department of Transportation, Secretaría de Comunicaciones y Transportes de México, Centro de Información Química para Emergencias de Argentina.
- Guide des mesures d'urgence : Un guide destiné aux premiers intervenants sur les mesures d'urgence au cours de la phase initiale d'un incident de transport mettant en cause des marchandises dangereuses*; 2012.
- Disponible à <http://www.tc.gc.ca/eng/canutec/guide-menu-227.htm>
- Tuorinsky SD, Caneva DC, Sidell FR. *Triage of chemical casualties*. In: Tuorinsky SD, editor. *Medical aspects of chemical warfare*. Washington DC: Office of the Surgeon General, 2008; 511-525.
- Organisation mondiale de la santé. *Initial clinical management of patients exposed to chemical weapons (Interim Guidance Document)*. Genève : WHO Press; 2014.

Chapitre 3 :

Les agents vésicants

3.1. Introduction

Les agents vésicants sont susceptibles d'être employés autant pour faire des victimes que pour forcer les troupes adverses à porter un équipement de protection complet, réduisant ainsi leur ardeur au combat plutôt que de les tuer, même si une exposition très sévère aux vésicants peut être fatale. En outre, une intoxication nécessite la mise en œuvre de ressources importantes, provoquant l'effondrement des services spécialisés du système de santé comme les unités de soins aux brûlés. Il est possible d'épaissir les agents vésicants afin d'augmenter leur persistance et de contaminer ainsi les sols, des navires, des aéronefs, des véhicules ou des équipements.

Les agents vésicants comprennent la moutarde au soufre (H ou HD, qui se réfère à la moutarde distillée), la moutarde azotée (HN) et les arsines caustiques telles que la lewisite (L), qui peuvent être employées en mélange avec H. Ils comprennent également les oximes halogénés, tels que l'oxime de phosgène (CX), dont les propriétés et les effets sont très différents de ceux des autres vésicants et ne sont pas traités plus en détail dans ce chapitre.

Les vésicants provoquent des brûlures et des cloques sur la peau ou toute autre partie de la surface du corps qu'ils touchent. Ils agissent sur les yeux, les muqueuses, les poumons, la peau et les organes hématopoïétiques (moelle osseuse et rate). En cas d'inhalation, ils endommagent les voies respiratoires et provoquent des vomissements et des diarrhées lorsqu'ils sont ingérés. Les agents vésicants

peuvent également provoquer une dépression médullaire osseuse et avoir des effets sur d'autres cellules germinales.



Figure 3.1 : *Peinture à l'huile de JS Sargent montrant l'emploi de la moutarde au soufre à Ypres en 1918 pendant la Première Guerre mondiale*

3.2. Les moutardes

La moutarde au soufre a été largement employée pendant la Première Guerre mondiale (figure 3.1) et plus récemment en Iran et en Iraq (figure 3.2). Seul un ensemble protecteur complet peut assurer une protection contre ces agents. Le respirateur seul protège contre les lésions des yeux et des poumons, mais ne protège pas suffisamment contre les effets systémiques de ces agents. Les lésions cutanées étendues et lentes à guérir, ainsi que les autres effets de ces agents feront peser un lourd fardeau sur les services médicaux.

La moutarde au soufre est le plus connu de ces agents. Elle a été synthétisée pour la première fois en 1822, et ses propriétés vésicantes ont été découvertes au milieu du XIXe siècle. Elle a été employée pour la première fois comme agent de guerre chimique en 1917 près d'Ypres (Belgique), d'où elle tire son autre nom français (ypérite). Son nom chimique est sulfure de 2,2'-dichlorodiéthyle. Elle est également connue sous le nom de "Loste" en allemand. Aux États-Unis, le symbole HD a été attribué au produit distillé; cette abréviation sera utilisée dans la présente section.

En 1935, on a découvert que les propriétés vésicantes persistaient lorsque l'atome de soufre était remplacé par un atome d'azote. Ainsi, il est devenu possible de synthétiser les moutardes azotées aux propriétés similaires, dont il existe trois types:

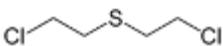
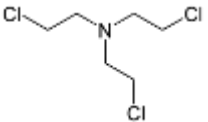
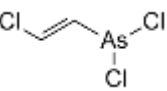
- 1) N-éthyl-2,2' di (chloroéthyl)amine, (HN1).
- 2) (2) N-méthyl-2,2' di (chloroéthyl)amine (HN2).
- 3) (3)2,2', 2''tri (chloroéthyl)amine (HN3).

Toutes les moutardes à l'azote susmentionnées sont des agents alkylants et HN2 a été, en 1935, le premier agent chimiothérapeutique. Du point de vue militaire, HN3 est le principal représentant du groupe des moutardes azotées et la seule moutarde azotée susceptible d'être employée en temps de guerre. HN semble être moins toxique que HD.

3.2.1. Propriétés physiques et chimiques

Le tableau 3.1 ci-dessous compare les propriétés physiques et chimiques des moutardes.

Tableau 3.1 : Propriétés physiques et chimiques des moutardes

Propriété	Moutarde au soufre	Moutarde à l'azote	Lewisite
Aspect	Liquide incolore à jaune clair, dégageant une vapeur incolore	Liquide de couleur foncée, dégageant une vapeur incolore	Liquide huileux foncé, dégageant une vapeur incolore
Formule chimique	$C_4H_8Cl_2S$	$C_6H_{12}Cl_3N$	$C_2H_2AsCl_3$
Structure			
Masse moléculaire	159,08	204,54	207,32

Propriété	Moutarde au soufre	Moutarde à l'azote	Lewisite
Densité (g·cm ³) (25°C)	1,27	1,24	1,88
Point de fusion (°C)	14,45	- 3,7	- 1,2
Point d'ébullition (°C)	217,5	257,2	195,9
Densité de vapeur	5,5	7,1	7,2
Pression de vapeur (mm Hg) (25°C)	0,11	0,011	0,35
Volatilité (mg·m ⁻³)	92 (0°C) 610 (20°C) 910 (25°C) 2 860 (40°C)	13 (0°C) 76 (20°C) 121 (25°C) 390 (40°C)	330 (0°C) 2 500 (20°C) 3 900 (25°C) 12 000 (40°C)

3.2.2. Détection

Les moutardes peuvent être détectées par divers moyens. Les papiers détecteurs monochromes et trois couleurs détectent l'agent liquide et sont disponibles pour utilisation individuelle. Des dispositifs de surveillance du risque de vapeur et des trousseaux d'analyse de l'eau existent également. Pour la vérification biomédicale d'une exposition à la moutarde, les laboratoires hautement spécialisés utilisent des méthodes d'analyse sophistiquées permettant d'identifier, entre autres, l'agent lui-même, ses métabolites et ses adduits protéiques.

3.2.3. Protection

Les vêtements ordinaires offrent peu ou pas de protection contre les moutardes. La seule méthode de prévention pratique est la protection physique : un respirateur, un équipement de protection individuelle de niveau A, des gants et des bottes sont nécessaires. En raison de la lente absorption de la moutarde

par de nombreux matériaux, l'équipement de protection doit être changé régulièrement. Des crèmes de protection anti-gaz ont été mises au point pendant la Seconde Guerre mondiale, et les travaux visant à mettre au point et à déployer des crèmes topiques de protection plus efficaces progressent dans certains pays membres de l'OTAN. Il n'existe aucun médicament permettant de prévenir les effets de la moutarde sur la peau et les muqueuses.

3.2.4. Décontamination

On ne remarque pas nécessairement immédiatement une exposition à la moutarde en raison de la période de latence caractérisée par une absence de signes qui peut se produire après une exposition cutanée. Récemment, plusieurs forces armées ont introduit une lotion réactive de décontamination cutanée (LRDC) pour éliminer ou neutraliser les agents de guerre chimique, les mycotoxines T-2 et de nombreux pesticides. Ce produit a reçu l'autorisation de la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis, le label européen CE et l'autorisation de l'*Australian Therapeutic Goods Association*.

a) Décontamination des muqueuses et des yeux

Les substances employées pour décontaminer la peau sont généralement trop irritantes pour être appliquées sur les muqueuses et dans les yeux. Les tissus touchés doivent être lavés immédiatement avec beaucoup d'eau. Les yeux peuvent être rincés à l'eau ou, si possible, au bicarbonate de sodium isotonique (1,26 %) ou à la solution saline (0,9 %).

b) Décontamination de la peau

Chaque praticien est doté des moyens de procéder à une décontamination préliminaire de la peau, soit par absorption physique soit par association de l'absorption physique et de l'inactivation chimique. L'absorption physique peut se faire au moyen de poudres absorbantes. Les praticiens déployés en cas d'incident mettant en jeu des vésicants doivent être dotés de la LRDC.

Si aucun autre produit n'est disponible, de grandes quantités d'eau peuvent être utilisées pour diluer et rincer les résidus d'agents sur la peau. Toutefois, il faut reconnaître que cette méthode est loin d'être parfaite et qu'elle peut aider à diffuser l'agent sur la peau si les quantités d'eau employées sont insuffisantes.

3.2.5. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact n'est pas connu. Cependant, la capacité d'alkylation d'un très large éventail de molécules biologiquement importantes dont disposent les moutardes au soufre et à l'azote est au cœur de bon nombre de ces mécanismes. Les moutardes au soufre et à l'azote sont des agents alkylants bi-fonctionnels, et la formation de liaisons entre ces agents et l'ADN produit la série d'effets ci-après :

- 1) En raison de leur relative instabilité, des résidus de guanine N7-alkylée peuvent se libérer de l'ADN. Lors de la réplication de l'ADN, les sites apuriniques restants ne fournissant pas un modèle approprié d'information, il se produit une incorporation erronée de nucléotides. Ce processus peut entraîner des mutations et la synthèse de protéines non fonctionnelles.
- 2) Une fois l'ADN endommagé, les mécanismes de réparation cellulaire peuvent être entachés d'erreur. Ces processus peuvent donc également donner lieu à une réplication erronée de l'ADN.
- 3) Les pontages, en particulier les pontages intrabrins entre deux guanines par exemple, peuvent jouer un rôle important dans la cytotoxicité des moutardes au soufre et à l'azote. Ils inhibent le processus de réplication de l'ADN.

3.2.6. Toxicité

On peut distinguer trois niveaux d'action biologique consécutifs à une exposition aux moutardes : effets cytostatiques, mutagènes et cytotoxiques. La possibilité que certains effets soient dus à des réactions avec des membranes cellulaires ou des enzymes critiques ne peut être écartée. L'action des moutardes ressemble en partie à celle des rayonnements ionisants et elles ont donc été qualifiées

de composés radiomimétiques. Les cellules activement proliférantes sont les plus touchées, ce qui rend particulièrement vulnérables les cellules épidermiques basales, le système hématopoïétique et la muqueuse intestinale.

3.2.7. Signes et symptômes

a) Les yeux

Les yeux sont plus sensibles aux moutardes que les voies respiratoires ou la peau. Des effets bénins peuvent être observés dans l'heure qui suit l'exposition à des concentrations à peine perceptibles à l'odeur. Une période de latence de 4 à 12 heures suit une exposition légère, après quoi la victime souffre de larmolement et d'une sensation de poussière dans les yeux. La conjonctive et les paupières deviennent rouges et œdémateuses. Une exposition grave irrite les yeux après 1 à 3 heures et provoque des lésions graves.

b) La peau

Une exposition à la moutarde au soufre se caractérise par une période de latence – un symptôme – période de quelques heures après l'exposition pendant laquelle aucun signe ne se manifeste. La durée de cette période et la gravité des lésions dépendent du niveau et du type d'exposition, de la température ambiante et, probablement, de l'individu touché lui-même. Une température ambiante élevée, la moiteur, la finesse, la fragilité et l'occlusion de la peau sont associées à des lésions plus graves et à des périodes de latence plus courtes pour une même dose. Certaines personnes sont nettement plus sensibles à la moutarde que d'autres. Des brûlures peuvent être causées par une exposition soit à la forme vapeur soit à la forme liquide.



Figure 3.2 : a. et b. Victimes iraniennes présentant de grosses cloques remplies de fluide, manifestation aiguë caractéristique d'une exposition cutanée à la moutarde au soufre. **c.** Brûlure importante de la cuisse causée par la moutarde au soufre à la suite de la rupture de plusieurs grosses cloques et de l'apparition rapide d'une infection superficielle d'ulcères nécrotiques en résultant. **d.** Brûlure à la moutarde partiellement cicatrisée sur l'avant-bras, avec surfaces types de desquamation de la peau entourées de zones hypo- et hyperpigmentées.

La séquence des modifications cutanées généralement observée est la suivante :

- 1) *Érythème (2 à 48 heures après l'exposition).* Cette rougeur superficielle de la peau peut être très frappante et évoquer la scarlatine. Un léger œdème de la peau peut apparaître. Des démangeaisons sont fréquentes et peuvent être intenses. Cette séquence rappelle celle des coups de soleil.
- 2) *Apparition de cloques.* L'érythème est suivi par l'apparition de nombreuses petites vésicules qui peuvent former de grosses cloques. Les cloques ne sont pas douloureuses en soi, bien qu'elles puissent être dures et source d'inconfort. Des cloques situées aux points de flexion – faces antérieures des coudes et faces postérieures des genoux - peuvent fortement entraver les mouvements. Les cloques provoquées par la moutarde sont fragiles et peuvent se rompre facilement par contact avec le linge de lit ou les bandages, ou pendant le transport des blessés. De nouvelles cloques

peuvent apparaître jusqu'à la deuxième semaine suivant l'exposition. Le fluide contenu dans les cloques n'est pas vésicant et ne produit pas de cloquage secondaire.

- 3) *Brûlures profondes entraînant une perte épidermique totale.* Cette perte est particulièrement susceptible de se produire sur les paupières, le pénis et le scrotum car l'épiderme y est particulièrement fin, naturellement moite et souvent sous occlusion.

La régénération de ces tissus est très lente, de plusieurs semaines à plusieurs mois, beaucoup plus longue que le temps nécessaire à la reconstitution d'une peau détruite par d'autres moyens physiques ou par des composés caustiques. La régénération de la peau peut laisser des cicatrices et une fragilité de la peau qui pourra être facilement endommagée par un choc, mais le pronostic global de ces lésions est meilleur que celui des brûlures thermiques comparables.

La perturbation du liquide systémique consécutive à ces blessures est sensiblement moins importante que pour les brûlures thermiques et, par conséquent, le résultat global est meilleur.

c) Voies respiratoires

La moutarde attaque toutes les muqueuses des voies respiratoires. Après une période de latence moyenne de 4 à 8 heures (calculée à partir d'une fourchette de 2 à 48 heures en fonction de la dose reçue), la moutarde irrite et congestionne les muqueuses de la cavité nasale et de la gorge, ainsi que l'épithélium de la trachée et des grandes bronches.

Les symptômes commencent par une rhinorrhée, des brûlures à la gorge et l'enrouement de la voix. La douleur peut rendre le patient réticent à tousser. Une toux sèche laisse ensuite la place à des expectorations abondantes. Des sécrétions et des fragments d'épithélium nécrotique peuvent obstruer les voies respiratoires; des râles et une réduction de l'inspiration d'air peuvent être détectés à l'auscultation. La dyspnée est prononcée. Les voies respiratoires

inférieures endommagées s'infectent facilement, prédisposant à l'apparition d'une broncho-pneumonie dans un délai d'environ 48 heures.

d) Appareil gastro-intestinal

L'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés peut provoquer des symptômes tels que nausées, vomissements, douleurs, diarrhées et prostration. Ces symptômes caractéristiques peuvent empêcher les victimes de manger. Un choc hypovolémique peut se produire à la suite de la perte de fluide et d'électrolytes causée par des vomissements et une diarrhée prolongés.

e) Action systémique

Les moutardes absorbées par n'importe quelle voie de l'organisme, y compris par exposition sévère de la peau, peuvent être à l'origine de signes semblables à ceux d'une irradiation : maux de tête, douleurs gastro-intestinales, nausées, vomissements, leucopénie et anémie. Le développement d'une leucopénie grave ou d'une anémie aplasique rend la survie improbable.

3.2.8. Traitement des lésions provoquées par la moutarde

a) Prophylaxie

Il n'existe pas de pharmacothérapie préventive des effets de la moutarde.

b) Thérapie

Il n'existe pas de thérapie spécifique pour le traitement des lésions provoquées par la moutarde. Le but du traitement est de soulager les symptômes, de prévenir les infections et de favoriser la guérison.

c) Lésions oculaires

Les effets de la moutarde sur les yeux sont très douloureux. Le recours à des analgésiques locaux peut aggraver les lésions de la cornée et n'est pas recommandé; des analgésiques systémiques (narcotiques) doivent donc être utilisés au besoin. L'infection secondaire est une complication grave et augmente le nombre de cicatrices cornéennes.

Pour prévenir une infection, il faut utiliser des préparations antibactériennes appropriées. Lorsque la lésion s'avère grave (par exemple, cloquage des paupières ou blépharospasme), la préparation antibactérienne doit être appliquée à intervalles plus fréquents. Les patients présentant des lésions cornéennes doivent recevoir des mydriatiques pour prévenir les adhérences entre l'iris et la cornée.

Des lésions plus graves seront à l'origine d'œdèmes des paupières, de photophobie et de blépharospasme qui gêneront la vision. Ces symptômes inquiètent les patients. Pour apaiser leurs craintes, on peut délicatement forcer l'ouverture des paupières pour leur montrer qu'ils ne sont pas aveugles.

d) Lésions des voies respiratoires

Les lésions légères des voies respiratoires, enrouement et maux de gorge seulement, ne nécessitent habituellement aucun traitement. La toux pourra être soulagée au moyen de codéine. La laryngite et la trachéite peuvent être traitées symptomatiquement par inhalation de vapeur ou de brouillard stérile à basse température. Si l'on soupçonne des lésions plus graves des voies respiratoires, une hospitalisation peut être souhaitable. En cas de pneumonie bactérienne, on doit isoler les bactéries responsables afin de déterminer leur sensibilité aux antibiotiques; une thérapie antibiotique pourra alors être administrée. En cas d'exposition massive, de graves lésions pulmonaires diffuses peuvent se produire et les victimes peuvent avoir besoin d'une ventilation assistée.

e) Lésions cutanées

Il est important de s'assurer qu'il ne reste aucune trace de contamination avant de commencer le traitement. La peau rougit et démange fortement. La démangeaison peut être atténuée par l'application locale de préparations rafraîchissantes comme une lotion à la calamine, des corticostéroïdes ou une crème de sulfadiazine argentique.

Un érythème sévère des parties génitales peut devenir très douloureux, et peut provoquer suintement et macération. Souvent, un traitement nécessitant de découvrir la région touchée est souhaitable et il faut veiller à éviter une infection secondaire des tissus. L'infection est le facteur qui complique le plus la guérison des brûlures provoquées par la moutarde.

Il n'y a pas de consensus sur la nécessité d'enlever la peau des cloques ou sur le mode optimal de traitement (à découvert ou sous occlusion, à sec ou humide). Une fois que les cloques ont éclaté, il est préférable d'enlever la peau qui les recouvrait et d'appliquer des pansements stériles le plus tôt possible. L'inspection systématique des plaies facilite la détection précoce d'une infection bactérienne et l'administration d'un traitement approprié. Des analgésiques doivent être administrés au besoin. Une greffe de peau peut être nécessaire pour refermer rapidement la lésion par brûlure et il a été démontré que ce type de traitement donne de bons résultats esthétiques.

Dans une étude récente sur les victimes du conflit Iran-Iraq, il est apparu que le processus de guérison et le résultat final dépendaient davantage de la gravité de la lésion initiale que du traitement appliqué.

f) Effets systémiques

Tous les efforts doivent être déployés pour maintenir un état métabolique adéquat et remplacer les pertes de liquide et d'électrolytes. Toute infection doit être traitée rapidement et vigoureusement. Le recours à des facteurs de croissance granulocytaire peut être recommandé de façon à raccourcir la durée de la leucopénie.

3.2.9. Triage

Les patients venant directement du site d'une exposition potentielle (dans les 30 à 60 minutes) présentent rarement des signes ou des symptômes. À titre indicatif, plus les symptômes surviennent tôt après l'exposition, plus le patient est susceptible d'avoir subi une exposition sévère et, en l'absence d'une décontamination immédiate, plus ces symptômes sont susceptibles de s'aggraver.

Guide de triage des victimes en fonction de signes et des symptômes qu'ils présentent.

Immédiate

Les victimes des effets de la moutarde, en particulier celles qui présentent des lésions oculaires, sont souvent considérées comme nécessitant une décontamination immédiate. Une décontamination immédiate dans les 2 minutes suivant l'exposition est une mesure primaire importante qui réduit la gravité des signes et des symptômes ultérieurs et diminue les lésions tissulaires. Le pronostic initial des victimes présentant des brûlures dues à la moutarde sur plus de 50 % de la surface corporelle, ou des brûlures d'une ampleur moindre associées à une atteinte pulmonaire plus que minimale, doit être réservé; ces personnes pourront nécessiter des soins intensifs pendant des semaines ou des mois, éventuellement dans un environnement aseptique.

Différée

La plupart des victimes de la moutarde sont généralement considérées comme nécessitant des soins médicaux différés.

Minimale

Ces victimes présentent une très petite lésion (< 5 % de la surface corporelle dans une zone non critique et/ou des symptômes oculaires ou respiratoires mineurs).

En attente

Moins de 4 heures après l'exposition, les victimes présentant des brûlures sur 50 % ou plus de la surface corporelle consécutives à une exposition à la moutarde, et/ou des signes sur les voies respiratoires inférieures (dyspnée) doivent être considérées comme en attente, en particulier en l'absence de soins médicaux intensifs.

3.2.10. *Évolution et pronostic*

La vaste majorité des victimes de la moutarde survivent. La guérison de certaines affections peut être difficile à prévoir, mais nous donnons ci-après des indications :

- 1) *Lésions oculaires* : La plupart de ces lésions sont résolues dans les 14 jours suivant l'exposition.
- 2) *Lésions cutanées* : On peut s'attendre à ce que les lésions cutanées profondes cicatrisent en 60 jours. Les lésions superficielles cicatrisent entre 14 et 21 jours.
- 3) *Lésions des voies respiratoires supérieures* : Il est très difficile de prévoir un délai de guérison complète. Les victimes du conflit Iran-Iraq ont souvent été autorisées à sortir de l'hôpital alors qu'elles toussaient et se plaignaient encore d'expectorations. Les épreuves de fonction pulmonaire chez les patients présentant des lésions des voies respiratoires supérieures étaient généralement normales à la sortie de l'hôpital. Les patients atteints de lésions parenchymateuses présentaient souvent un profil anormal lors des épreuves de fonction pulmonaire.

3.2.11. *Effets à long terme d'une intoxication par la moutarde au soufre*

Les effets à long terme d'une intoxication par la moutarde au soufre peuvent être classés en trois groupes:

- 1) Des manifestations psychologiques prolongées, notamment syndrome de stress post-traumatique (SSPT), dépression chronique, perte de libido et anxiété peuvent survenir chez les personnes exposées aux agents moutarde.

- 2) Les effets locaux de l'exposition à la moutarde au soufre peuvent être :
- Problèmes visuels, bien que la cécité permanente soit extrêmement rare.
 - Cicatrices de la peau.
 - Maladie pulmonaire obstructive chronique, notamment bronchite chronique, emphysème et maladie respiratoire réactive.
 - Sténose bronchique.
 - Sténose gastro-intestinale avec dyspepsie après ingestion de l'agent.
 - Sensibilité accrue à la moutarde.
- 3) La moutarde au soufre est un cancérogène connu. Une étude sur les soldats américains exposés à la moutarde au soufre pendant la Première Guerre mondiale a montré une incidence accrue du cancer du poumon (et de la bronchite chronique) comparativement aux soldats qui avaient subi d'autres blessures. Une étude menée auprès d'ouvriers britanniques qui avaient fabriqué de la moutarde au soufre pendant la Seconde Guerre mondiale n'a révélé aucune augmentation du nombre de décès dus au cancer chez les personnes décédées depuis 1945, mais a montré une augmentation de la prévalence du cancer du larynx chez les personnes encore en vie.

Bien qu'il n'existe pas de traitement spécifique des complications à long terme de l'intoxication par la moutarde au soufre, une prise en charge clinique appropriée des complications affectant le système respiratoire, la peau et les yeux demeure essentielle.

Les complications respiratoires sont susceptibles de varier d'un patient à l'autre en raison de facteurs de confusion tels que l'état de santé général, les pathologies préexistantes et des facteurs externes tels que la durée et la fréquence de l'exposition initiale, les soins médicaux initiaux et de suivi, les éventuelles co-expositions et le tabagisme. Par conséquent, les décisions concernant la prise en charge médicale des complications doivent être prises au cas par cas.

N-acétylcystéine (NAC) est un agent mucolytique et antioxydant efficace dans le traitement et le contrôle des affections pulmonaires chroniques dues à la moutarde

au soufre. Il a été démontré que la NAC permettait d'améliorer les résultats des épreuves de fonction pulmonaire, réduisait l'incidence des infections et des exacerbations bronchiques, et améliorait la qualité de vie globale des patients. Les broncho-dilatateurs en inhalation comme le salbutamol et les corticostéroïdes en inhalation comme la béclométhasone et la fluticasone sont nécessaires pour traiter les schémas obstructifs et restrictifs des maladies pulmonaires chroniques. Les antibiotiques macrolides comme la clarithromycine et l'azithromycine sont efficaces pour réduire la surproduction des cytokines et des médiateurs pro-inflammatoires induite par la moutarde, ainsi que pour améliorer les fonctions chimiotactiques et phagocytotiques des monocytes qui auraient été altérées.

Des émollients appliqués localement et des antihistaminiques systémiques peuvent réduire la sécheresse cutanée et les démangeaisons. De plus, les corticostéroïdes topiques sont actuellement les médicaments les plus souvent administrés pour traiter les lésions chroniques de la peau et le prurit dus à l'intoxication par la moutarde.

Dans les cas de kératite chronique, on peut envisager les traitements suivants, selon la gravité : larmes artificielles sans agent de conservation, lentilles cornéennes thérapeutiques, immunosuppresseurs comme l'azathioprine, occlusion ponctuelle temporaire ou permanente, blépharoraphie, tarsorrhaphie et autres traitements chirurgicaux spécialisés. Un traitement limité aux stéroïdes topiques peut être administré pour contrôler les épisodes récurrents d'inflammation superficielle, de kératite ou d'inflammation limbique. Une consultation ophtalmologique s'impose dans les cas complexes de lésions oculaires chroniques.

3.3. Les arsines caustiques (lewisite)

Les arsines du groupe $-AsCl_2$ sont dotées de propriétés vésicantes. La lewisite est la plus connue et la plus caractéristique. À l'origine, les préparations contenaient des quantités considérables d'impuretés, mais à la fin de la Première Guerre mondiale, les États-Unis étaient en mesure de les purifier (sans les employer sur le plan opérationnel). La lewisite est la 2-chlorovinylldichloroarsine, $ClCH=CHAsCl_2$.

3.3.1. Détection

La détection de la lewisite est facilitée par le fait qu'elle forme des produits colorés avec de nombreux réactifs. Il existe dans le commerce des tubes de Draeger® qui réagissent avec les produits organiques à base d'arsines. Des détecteurs existent également pour emploi sur le terrain.

3.3.2. Protection

Les vêtements ordinaires offrent peu ou pas de protection contre la lewisite. Un respirateur, un équipement de protection individuelle, des gants et des bottes de niveau A sont donc nécessaires.

3.3.3. Décontamination

La procédure de décontamination est la même que pour la moutarde.

3.3.4. Signes et symptômes

a) Les yeux

Les arsines caustiques liquides causent des dommages sévères aux yeux. Au contact, douleur et blépharospasme apparaissent instantanément. L'œdème de la conjonctive et des paupières suit rapidement et ferme l'œil en une heure. On observe généralement une inflammation de l'iris à ce stade. Au bout de quelques heures, l'œdème des paupières commence à s'estomper, mais la cornée devient opaque et l'iritis s'aggrave.

Les arsines caustiques liquides provoquent instantanément des lésions grises sur la cornée, comme une brûlure à l'acide, au point de contact. Une nécrose et la séparation de la conjonctive bulbaire et de la conjonctive palpébrale peuvent se produire après une exposition très forte. Tous les yeux blessés sont sensibles à une infection secondaire. Une conjunctivite légère due à des arsines caustiques guérit

en quelques jours sans traitement spécifique. Une exposition sévère peut causer des blessures permanentes voire la cécité.

b) La peau

Les arsines caustiques liquides provoquent des lésions cutanées plus graves que la moutarde liquide. Des lésions sur toute l'épaisseur de la peau apparaissent, et les brûlures peuvent atteindre le tissu conjonctif et les muscles, causant des lésions vasculaires et une réaction inflammatoire plus graves que les brûlures dues à la moutarde. Les grandes brûlures profondes provoquées par les arsines caustiques peuvent présenter une nécrose considérable des tissus et une gangrène.

c) Appareil respiratoire

Les vapeurs des arsines caustiques sont si irritantes pour les voies respiratoires que les victimes qui demeurent conscientes tentent immédiatement de s'échapper ou de mettre un masque pour s'en protéger. Les lésions des voies respiratoires sont semblables à celles provoquées par la moutarde, mais dans les cas les plus graves, l'œdème pulmonaire peut s'accompagner d'un épanchement pleural.

d) Effets systémiques

Les arsines caustiques liquides en contact avec la peau et les vapeurs inhalées sont absorbées par l'organisme et peuvent provoquer une intoxication systémique. Une manifestation en est une modification de la perméabilité des capillaires; il peut se produire une perte de fluide du sang suffisante pour causer une hémococoncentration, un choc, et la mort.

3.4. Traitement des lésions provoquées par la lewisite

Un antidote de la lewisite est le dimercaprol (2,3-dimercaptopropanol, $\text{CH}_2\text{SH}-\text{CHSH}-\text{CH}_2\text{OH}$), ou *British anti-Lewisite* (BAL). En raison de sa toxicité, il ne peut être administré que localement. Le BAL n'est pas utilisé par tous les pays membres de l'OTAN. Un analogue hydrosoluble du dimercaprol est l'acide

2,3-dimercapto-1-propanesulfonique (DMPS, Dimaval®), qui est homologué et utilisé en clinique comme chélateur en cas d'intoxication par des métaux lourds. Il s'agit du traitement systémique de première ligne recommandé en cas d'intoxication par la lewisite.

a) Les yeux

Le dimercaprol en pommade ophtalmique peut atténuer les effets de la lewisite s'il est appliqué dans les 2 à 5 minutes suivant l'exposition. Dans les cas graves, l'utilisation systémique de morphine peut être nécessaire pour apaiser la douleur.

b) La peau

Une pommade à base de dimercaprol peut être appliquée sur la peau exposée à la lewisite avant le début de la vésication, mais une application après vésication est également bénéfique. Cette pommade doit être appliquée en couche mince et laissée en contact avec la peau pendant au moins 5 minutes. Elle peut quelques fois provoquer des picotements, des démangeaisons ou de l'urticaire. Ces affections ne durent qu'une heure environ et ne doivent pas alarmer. Une dermatite bénigne peut se produire en cas d'application fréquente de la pommade sur la même zone de la peau (cette propriété exclut son utilisation comme onguent protecteur). Le dimercaprol est chimiquement incompatible avec la sulfadiazine argentique; ils ne doivent donc pas être utilisés ensemble.

Le traitement de l'érythème, des cloques et des zones dénudées est identique à celui des lésions similaires causées par la moutarde. Une grave brûlure au troisième degré sur une grande surface est semblable à une lésion thermique et doit être traitée par remplacement intraveineux de liquide pour éviter un choc hypovolémique.

c) Traitement des effets systémiques

Les effets ci-dessous sont indicatifs de l'administration d'un traitement systémique :

- 1) Toux avec dyspnée et expectorations mousseuses, parfois sanguinolentes et autres signes d'œdème pulmonaire.
- 2) Brûlure cutanée de la taille de la paume de la main ou plus grande, causée par une arsine caustique liquide, et qui n'a pas été décontaminée dans les 15 premières minutes.
- 3) Contamination cutanée par une arsine caustique liquide couvrant 5 % ou plus de la surface du corps, et présentant des signes de lésions cutanées immédiates (décoloration blanche ou grise de la peau) ou sur laquelle un érythème se développe en moins de 30 minutes.

Le dosage systémique de l'acide 2,3-dimercapto-1-propanesulfonique (DMPS) ou de l'acide dimercaptosuccinique (DMSA) doit être soigneusement ajusté à la gravité de l'intoxication. La posologie recommandée pour une intoxication grave chez un adulte est :

- 1) Jour 1 : 1 ampoule de DMPS par injection intraveineuse toutes les 3 à 4 heures (1,5 à 2,0 g de DMPS par jour)
- 2) Jour 2 : 1 ampoule de DMPS par injection intraveineuse toutes les 4 à 6 heures (1,0 à 1,5 g de DMPS par jour)
- 3) Jour 3 : 1 ampoule de DMPS par injection intraveineuse/intramusculaire toutes les 6 à 8 heures (0,75 à 1,0 g de DMPS par jour)
- 4) Jour 4 : 1 ampoule de DMPS par injection intraveineuse/intramusculaire toutes les 8 à 12 heures (0,5 à 0,75 g de DMPS par jour)

Les jours suivants, selon l'état clinique du patient, administrer 1 à 3 ampoules par jour ou passer à l'administration par voie buccale.

Il est important de maintenir l'état métabolique et de remplacer les liquides et les électrolytes, en particulier dans le cas d'un choc hypovolémique qui compliquerait une exposition sévère. Les effets hématologiques, hépatiques et rénaux spécifiques résultant d'une intoxication systémique par des composés arséniques tels que la lewisite peuvent nécessiter une prise en charge médicale spécialisée voire intensive.

3.4.1. Traitement et pronostic

Les effets à long terme de l'exposition à la lewisite sont inconnus. Les brûlures assez graves pour provoquer un choc et une intoxication systémique constituent une menace mortelle. Même si le patient survit aux effets aigus d'une telle intoxication, le pronostic sera réservé pendant plusieurs semaines.

3.5. Lectures complémentaires

Willems JL. *Clinical management of mustard gas casualties*. Annales Medicinæ Militaris Belgicae 1989; 3:1–61.

Maynard RL. Mustard gas. In: Marrs TC, Maynard RL, Sidell FR, editors. *Chemical warfare agent: toxicology and treatment*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007. Rice P. *Sulphur mustard injuries of the skin pathophysiology and management*.

Toxicological Reviews 2003; 22:111–118.

Mellor SG, Rice P, Cooper GJ. *Vesicant burns*. British Journal of Plastic Surgery 1991; 44:434–437.

Disponible à : [http://www.jprasurg.com/article/0007-1226\(91\)90202-U/pdf](http://www.jprasurg.com/article/0007-1226(91)90202-U/pdf)

Balali-Mood M, Hefazi M. *The pharmacology, toxicology and medical treatment of sulphur mustard poisoning*. Fundamental and Clinical Pharmacology 2005; 19(3):297–315.

Chapitre 4 :

Les agents neurotoxiques

"... Les yeux et la tête commençaient à me faire mal,... à côté de la flaque d'eau, un vieil homme immobile était assis, il était déjà mourant,... sur le quai, plusieurs dizaines de personnes s'étaient effondrées ou étaient à genoux incapables de se relever,... un homme s'agitait au sol comme un poisson hors de l'eau,... d'autres titubaient dans l'escalier..."

Quelques minutes après l'apparition au sol d'une mare d'eau huileuse dégageant une odeur désagréable, les banlieusards ont paniqué et se sont enfuis du métro de Tokyo. Time, le 3 avril 1995.

L'expression "agent neurotoxique" désigne des composés organophosphorés hautement toxiques à faible dose. Elle fait allusion au mode d'action de ces substances, qui consiste essentiellement à perturber la transmission de l'influx nerveux.

4.1. Propriétés physiques et chimiques

Actuellement, deux familles d'agents neurotoxiques servent à des fins militaires : les agents de la série G, composés d'alkylesters de l'acide méthylphosphonofluoridique ou de l'acide dialkylphosphoramidocyanidique, et les agents de la série V, composés d'alkylesters de l'acide S-dialkylaminoéthylméthylphosphono-thiolique. En théorie, ces deux familles comprennent plusieurs centaines de substances chimiques différentes. Le tableau 4.1 donne les noms chimiques et communs de certains agents G et V militarisés.

Tableau 4.1 : Agents des séries G et V

Substance chimique	Nom commun
O-éthyl N, N-diméthylphosphoroamidocyanidate	Tabun, GA
O-isopropylméthylphosphonofluoridate	Sarin, GB
O-1,2,2-triméthylpropylméthylphosphonofluoridate	Soman, GD
O-cyclohexylméthylphosphonofluoridate	Cyclosarin, GF
O-éthyl-S-[2 (diisopropylamino)éthyl]méthylphosphonothioate	VX

Les agents neurotoxiques sont pour la plupart des liquides inodores et incolores à brun jaunâtre à température ambiante. Ils sont solubles dans l'eau et sont hydrolysés en solutions aqueuses. À un pH de 4 à 7, l'hydrolyse se fait à un rythme très lent, alors que dans des solutions fortement alcalines, les agents G se dégradent assez rapidement. La solubilité du VX dans l'eau est comprise entre 1 et 5 % à température ambiante. Il est plus résistant à l'hydrolyse que le sarin, notamment en solution alcaline.

Tableau 4.2 : Propriétés physiques des agents des séries G et V

Agent	Point de fusion °C	Point d'ébullition °C	Densité de vapeur (par rapport à l'air)	Pression de vapeur (mm Hg) à 20°C
Tabun	- 49	246	5,6	0,036
Sarin	- 56	147	4,86	2,10
Soman	- 80	167	6,3	0,27
VX	- 20	300	9,2	0,00044

Le tabun, le sarin et le soman sont très lipophiles et volatils, alors que le soman et le VX épaissis peuvent être assez persistants dans l'environnement, selon la température. Le VX présente un danger grave et persistant.

En raison de ces caractéristiques, les agents G agissent essentiellement par inhalation, alors que les agents V agissent principalement par pénétration cutanée. Ils peuvent toutefois être absorbés par n'importe quel ensemble de cellules épithéliales, les voies respiratoires et l'appareil gastro-intestinal, ainsi que par les conjonctives. La voie d'absorption la plus rapide et complète est la voie respiratoire. Les agents en suspension de la série V peuvent passer au travers des tissus de protection semi-perméables des équipements de protection personnelle.

Un vêtement de protection de type militaire, semi-perméable, à base de charbon activé, ainsi qu'un masque à gaz recouvrant le visage muni d'un filtre approprié assurent une bonne protection contre les agents neurotoxiques. La plupart des armées ont mis au point des procédures efficaces de décontamination de la peau, des équipements et du matériel faisant appel à des produits chimiques actifs neutralisants tels que les solutions de chloramine ou les poudres absorbantes neutres comme la terre de Fuller.

4.2. Propriétés toxicologiques et mécanisme de toxicité

Sur le plan chimique et toxicologique, les agents neurotoxiques sont semblables à bon nombre d'insecticides organophosphorés disponibles dans le commerce. L'enzyme est inactivée par phosphorylation d'un groupe sérine hydroxyle sur le site actif de l'enzyme acétylcholinestérase. Il en résulte une accumulation d'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques et nicotiniques dans les organes effecteurs, une intensification et une prolongation des effets cholinergiques ainsi qu'un blocage de la dépolarisation au niveau des muscles.

La déphosphorylation spontanée de l'enzyme se produit lentement et n'influence pas les symptômes cliniques. Dans certains cas, notamment en cas d'intoxication au soman, il faut tenir compte du vieillissement de l'acétylcholinestérase et de la désalkylation irréversible du complexe enzymes-organophosphorés. Le rétablissement de l'activité sans thérapie dépend de la synthèse d'une nouvelle acétylcholinestérase.

4.3. Manifestations cliniques de l'exposition

Les signes et symptômes de l'intoxication par un agent neurotoxique résultent d'un accroissement de la stimulation des ganglions sympathiques et parasympathiques et des organes effecteurs, de l'accroissement de la stimulation puis du blocage de la dépolarisation à la jonction neuromusculaire, et de la stimulation du système cholinergique dans le système nerveux central, suivie d'une dépression. Dans la première phase de l'intoxication, des symptômes orthosympathiques peuvent survenir avant que des symptômes parasympathiques ne dominent la crise cholinergique.

Tableau 4.3 : *Signes et symptômes d'une intoxication par des agents neurotoxiques**

Récepteur	Cible	Signes et symptômes
Muscarinique	Glandes	
	Muqueuse conjonctive	Hyperémie
	Muqueuse nasale	Rhinorrhée, hyperémie
	Muqueuse bronchique	Bronchorrhée, bronchoconstriction, dyspnée
	Sudoripares	Sudation
	Lacrymales	Larmolement
	Salivaires	Salivation
	Muscles lisses	
	Iris	Myosis, vision floue
	Muscle ciliaire	Défaillance de l'accommodation, trouble de la vision, céphalée frontale
	Intestin	Nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhée
	Vessie	Miction fréquente et involontaire
Nicotinique	Cœur	Bradycardie, anomalies du rythme cardiaque
	Ganglions autonomes	Pâleur, tachycardie, hypertension artérielle
	Muscles squelettiques	Spasmes musculaires, fasciculation, faiblesse, paralysie
Central	Système nerveux	Vertiges, anxiété, agitation, céphalées, tremblements, confusion, manque de

* D'après Grob, 1963 et Marrs et al., 1996.

Le délai d'apparition des signes et des symptômes varie en fonction de l'intensité de l'exposition et de la voie d'absorption de l'agent neurotoxique. Les signes et symptômes peuvent se chevaucher et une aggravation peut se produire pendant le processus d'intoxication.

Une exposition légère à modérée à des vapeurs d'agent neurotoxique peut provoquer des effets locaux tels que myosis, vision floue et hypersécrétions. Une bronchoconstriction et une détresse respiratoire peuvent se manifester avant l'apparition de symptômes prononcés du tractus gastro-intestinal.

Une exposition cutanée de petite ou moyenne intensité à un agent neurotoxique liquide provoque localement une sudation accrue et des fasciculations musculaires; les nausées, les vomissements, la diarrhée et la faiblesse généralisée peuvent être plus marqués. Pour les agents de type V, il faut tenir compte d'un délai de plusieurs heures dans l'apparition des symptômes.

Une exposition à de fortes doses provoque rapidement une perte de conscience, des convulsions, une paralysie flasque des muscles et une insuffisance respiratoire et circulatoire. Une exposition équivalant à plusieurs fois la concentration de vapeur létale d'un agent neurotoxique serait probablement mortelle dans un délai allant de quelques minutes à une demi-heure. Des cas de mort quasi-instantanée ont été observés lors d'une attaque au sarin sur la ville de Halabja pendant la guerre Iran-Iraq en 1988. Des concentrations de vapeurs de niveau léthal entraîneraient probablement la mort dans un délai d'une à quelques heures suivant l'exposition. Dans une affaire de meurtre où du VX avait été appliqué sur la peau, il a fallu plusieurs heures avant que la victime ne meure.

Lorsque l'exposition cesse, les patients peuvent ne pas développer l'ensemble des symptômes cliniques et se rétablir lentement. Les effets du sarin durent de quelques heures à plusieurs jours selon la sévérité de l'exposition.

L'inhibition de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase du sang est un marqueur biologique de l'intoxication. Des troussees commerciales de tests précliniques de ces deux enzymes sont disponibles dans le commerce et il est recommandé de les inclure dans l'équipement standard des équipes médicales de défense chimique. De plus, il paraît logique de déterminer les valeurs normales individuelles de l'acétylcholinestérase érythrocytaire avant le déploiement du personnel, afin de permettre l'évaluation d'une exposition à faible dose. Toutefois, les tests ne doivent pas retarder le traitement antidote.

4.4. Triage

La variété du tableau clinique observé après l'attaque au sarin de Tokyo (voir le début du présent chapitre) montre que l'échelle de gravité établie pour les intoxications aiguës aux insecticides organophosphorés, peut également s'appliquer aux victimes d'agents neurotoxiques. Cependant, en raison des différences existant dans la vitesse d'élimination de l'agent chimique par l'organisme en fonction de la dose reçue, les signes et symptômes cliniques peuvent évoluer plus rapidement en cas d'intoxication par un agent neurotoxique qu'en cas d'intoxication par des insecticides.

Dans les situations où il y a un grand nombre de victimes et où les ressources sont limitées, il est important de définir les priorités de traitement en fonction de l'échelle de gravité. On trouvera ci-dessous des indications permettant d'établir des priorités dans le traitement des victimes d'agents neurotoxiques en fonction des signes et symptômes qu'elles présentent :

Immédiat

- Un patient qui présente des signes et des symptômes multisystémiques graves, qui est conscient mais incapable de marcher ou inconscient mais avec une circulation adéquate, est classé comme *immédiat*.

Différé

- Un patient se rétablissant d'une exposition grave ou d'un traitement antidote et qui présente une diminution des sécrétions et une amélioration de la respiration mais qui est incapable de marcher est classé comme *différé*.

Minimal

- Un patient qui présente des signes et des symptômes limités, qui est conscient et capable de marcher est classé comme *minimal*.

En attente

- Un patient inconscient qui présente de graves signes et symptômes multisystémiques, des convulsions et une insuffisance de la circulation et/ou de la respiration est classé *en attente*. Ce n'est que si des ressources thérapeutiques adéquates sont disponibles que ce patient peut être considéré comme *immédiat*.

4.5. Prise en charge préhospitalière

Il est essentiel que les sauveteurs et le personnel médical se protègent contre toute contamination et que les victimes soient rapidement évacuées de la source de contamination puis décontaminées (voir le chapitre 2).

Une thérapie à base d'injection d'un médicament anticholinergique, d'un anticonvulsivant et d'une oxime doit être commencée dès que possible. Une posologie possible serait une dose unique de ComboPen® en auto-injecteur (contenant de l'atropine et de l'oxime) suivie, si les symptômes persistent après 10 minutes, d'une dose unique d'AtroPen® en auto-injecteur (contenant de l'atropine). Si les symptômes persistent encore après 10 autres minutes, une deuxième dose d'AtroPen® en auto-injecteur peut être administrée.

Jusqu'à ce que le patient ait été évacué et décontaminé, le traitement peut nécessiter un matériel spécial, des seringues et des systèmes d'administration intramusculaire de médicaments. Si la respiration est sévèrement altérée, la mort peut survenir en quelques minutes à moins qu'une méthode efficace de respiration artificielle

(tenant compte d'une résistance initiale élevée des voies respiratoires et du possible risque de présence de vapeurs dans l'environnement contaminé) ne soit mise en œuvre immédiatement et maintenue jusqu'à ce que la respiration spontanée reprenne. Les contre-mesures médicales telles que l'intubation ou l'injection intraveineuse de fluides dans une zone "chaude" comportent un risque de contamination supplémentaire et doivent être limitées au minimum.

4.6. Décontamination

La décontamination doit être effectuée le plus rapidement possible. Pour la décontamination immédiate d'une petite surface, utiliser une lotion réactive de décontamination cutanée (LRDC) ou d'autres décontaminants. Dans tous les cas, avant l'admission à l'hôpital, les vêtements doivent être enlevés et jetés, et la peau exposée doit être décontaminée pour éviter toute contamination croisée du personnel médical. Si l'on ne dispose pas de solutions ou de lotions de décontamination, utiliser de grandes quantités d'eau et de savon. Les yeux doivent être rincés à l'aide d'une solution physiologique saline ou, à défaut, d'eau du robinet.

4.7. Prise en charge hospitalière

4.7.1. Médicaments anticholinergiques

Les médicaments anticholinergiques constituent un premier choix de traitement médicamenteux symptomatique. Le sulfate d'atropine, agent antimuscarinique, bloque les symptômes muscariniques parasympathiques (voir le tableau 4.3). Après l'administration d'une dose de charge de 2 mg, par voie intramusculaire ou intraveineuse, plusieurs schémas posologiques ont été proposés chez l'adulte et plus particulièrement chez l'enfant. Chez l'enfant, la posologie n'a pas été bien étudiée. La dose d'atropine requise dépend de la gravité de l'intoxication et de la réaction du patient. Nous pourrions commencer par une dose de 2 mg d'atropine en cas d'intoxication légère aux organophosphorés, de 5 mg pour une intoxication modérée et de 10 mg pour une intoxication sévère, puis continuer jusqu'à cessation des sécrétions (atropinisation légère à modérée), but du traitement à l'atropine.

Le tableau 4.4 illustre les cas d'intoxication légère à modérée par des organophosphorés.

Tableau 4.4 : Régimes posologiques de sulfate d'atropine proposés pour les intoxications légère à modérée aux organophosphorés chez l'adulte et l'enfant

	Dose de charge	Dose d'entretien jusqu'à atropinisation complète
Adulte	2 mg	0,5 – 2 mg/h
	2 mg	Doubler la dose toutes les 5 minutes (2, 4, 8, 16, 32 mg)
Enfant	0,01–0,03 mg/kg 0,1 mg/kg	
7-18 kg	0,5 mg	Doubler (ou tripler) la dose toutes les 5 minutes
19-40 kg	1 mg	Doubler (ou tripler) la dose toutes les 5 minutes

Le dosage individuel de l'atropine doit être effectué sur la base des effets les plus pertinents pour obtenir un résultat clinique favorable, c'est-à-dire une diminution de la constriction et des sécrétions bronchiques, sanctionnée par un soulagement de la dyspnée et l'absence de râles à l'auscultation, et par l'analyse des gaz sanguins. Les variations de la fréquence cardiaque sont moins importantes mais plus faciles à suivre, et une légère tachycardie de 80 pulsations ou plus par minute devrait être maintenue.

En cas de surdosage, l'atropine peut provoquer: rétention urinaire, arrêt du péristaltisme, hallucinations, ataxie, tachycardie, sécheresse de la bouche et dilatation des pupilles.

4.7.2. Les oximes

Les oximes, qui sont des réactivateurs de l'acétylcholinestérase, sont un traitement causal. En matière d'intoxication par les pesticides organophosphorés, l'essentiel de l'expérience clinique repose sur le chlorure de pralidoxime (2-PAM Cl, chlorure de protopam^R), le méthanesulfonate de pralidoxime (P2S) ou le méthylsulfate

(Contrathion[®]) et le chlorure d'obidoxime (Toxogonin[®]). Plus récemment, certains pays ont introduit le HI-6 (chlorure d'asoxime) dans le traitement clinique.

Ces agents soulagent le symptôme important de blocage neuromusculaire squelettique et les symptômes parasympathiques périphériques, mais ils pénètrent mal dans le système nerveux central.

On dispose d'une très faible expérience clinique du traitement de l'intoxication par un agent neurotoxique chez l'homme. Pour être efficaces, surtout en cas d'intoxication par le soman, les oximes doivent être administrées très rapidement après l'exposition en raison du vieillissement du complexe enzymes-organophosphorés qui, avec le temps, se bloque de façon irréversible.

Les oximes doivent être administrées sous forme d'une dose de charge suivie d'une dose d'entretien. Toutefois, il convient de tenir compte du statut d'autorisation de mise sur le marché des oximes dans les différents pays. En ce qui concerne l'atropine, plusieurs schémas posologiques ont été proposés; leurs différences sont dues à des divergences d'opinion quant à la concentration plasmatique d'oxime recherchée (concentration thérapeutique). Le tableau 4.5, qui présente un schéma posologique possible pour un adulte, peut servir de guide.

En ce qui concerne l'atropine, le dosage d'oxime chez l'enfant n'a pas été étudié dans le détail. Des doses allant du tiers au deux tiers de la dose adulte ont été proposées.

Tableau 4.5 : Dose de charge et dose journalière d'administration d'oxime chez l'adulte pour obtenir diverses concentrations plasmatiques* (Eyer, 2003)

<i>Oxime</i>	<i>Concentration plasmatique recherchée en mg/L**</i>	<i>Dose de charge d'un adulte en mg</i>	<i>Dose journalière d'un adulte en mg</i>
<i>Pralidoxime</i>	14	1000	12000
<i>Obidoxime</i>	4	250	750
<i>HI-6</i>	10	500	2000

* Eyer, 2003

** sur la base de considérations théoriques visant à obtenir une réactivation suffisante. Les données d'innocuité de la pralidoxime à haute concentration sont rares alors que pour l'obidoxime le schéma posologique a été approuvé cliniquement et que des données d'innocuité sont disponibles.

Le traitement doit être surveillé en déterminant la fonction cholinestérase :
 1) activité de l'acétylcholinestérase, 2) activité de la butyrylcholinestérase,
 3) réactivité de l'acétylcholinestérase des globules rouges avec une oxime et
 4) activité inhibitrice du plasma sur l'acétylcholinestérase. Une trousse prête à l'emploi de détermination de ces paramètres est disponible dans le commerce. Cet outil permet d'éviter les erreurs thérapeutiques telles que l'arrêt prématuré du traitement, pouvant entraîner une reprise de la crise cholinergique, ou la poursuite inutile du traitement à l'oxime.

4.7.3. Anticonvulsivants

Outre l'atropine, un anticonvulsivant agissant sur le système nerveux central doit être administré. Les oximes traversent mal la barrière hémato-encéphalique. Pour protéger le système nerveux central d'une excitation cholinergique, du diazépam doit être administré par voie intraveineuse par doses successives de 10 mg, répétées toutes les 15 minutes jusqu'à disparition des convulsions, afin de réduire les séquelles neurologiques. Des doses supérieures à 40 mg peuvent être nécessaires pour arrêter la surexcitation. Chez l'enfant, les doses successives à administrer sont de 0,05 à 0,3 mg/kg. Les autres médicaments pouvant être administrés sont le pentobarbital, la phénytoïne et le lorazépam ou le valproate de sodium. L'utilisation du lévétiracétam et d'autres antiépileptiques est à l'étude.

4.7.4. *Prise en charge clinique globale*

À l'hôpital, la ventilation artificielle, la thérapie antidote et le traitement de soutien général doivent être poursuivis en fonction des symptômes et de l'état clinique général du patient.

4.7.5. *Prétraitement*

Afin de prévenir le vieillissement rapide du complexe enzymes-organophosphorés, notamment en cas d'intoxication par le soman ou le tabun, un prétraitement expérimental a été mis au point à partir de carbamates inhibiteurs réversibles de la cholinestérase, par exemple la pyridostigmine (trois fois par jour). Ce prétraitement ne prévient pas les signes et symptômes aigus, mais améliore l'efficacité du traitement antidote. À l'heure actuelle, il n'est disponible que dans certaines forces militaires hautement équipées et entraînées et n'est pas pertinent dans un contexte civil.

4.8. Examens cliniques et toxicologiques pertinents

Outre la symptomatologie, la mesure de la baisse de l'activité de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase dans le sang est la seule méthode actuellement disponible pour confirmer rapidement le diagnostic clinique. Une baisse de plus de 20 % de l'activité de l'acétylcholinestérase associée à des symptômes bénins est symptomatique d'une intoxication par un inhibiteur de la cholinestérase (agent neurotoxique ou pesticide). Les résultats peuvent être affinés en établissant des comparaisons avec des valeurs de référence précédemment établies, mais celles-ci ne sont généralement disponibles que pour le personnel déployé.

Des prélèvements de sang, d'urine et de tissus permettent d'établir avec certitude la présence d'agents neurotoxiques et de leurs métabolites ou adduits chez un patient. Cependant, ces méthodes d'analyse sont coûteuses, laborieuses et peu utiles dans le cadre d'un diagnostic clinique précoce. Toutefois, aux fins de vérification en laboratoire, des prélèvements doivent être faits selon les règles de l'art, de façon

à garantir leur intégrité ainsi que leur transport conformément aux règles de la "garde permanente".

Ces procédures, qui en l'état actuel des progrès ne peuvent être effectuées qu'en laboratoire, comprennent 1) l'analyse de l'agent neurotoxique intact ou hydrolysé présent dans le sang et/ou l'urine, 2) la régénération de l'agent neurotoxique lié aux protéines au moyen d'ions fluorure et l'analyse subséquente du fluorophosphate, 3) la détection des adduits peptidiques (produits de la réaction chimique entre une protéine endogène et l'agent neurotoxique) après clivage protéolytique d'une protéine, par exemple butyrylcholinestérase ou sérumalbumine, et 4) l'hydrolyse de la protéine phosphorylée et l'analyse subséquente de l'agent neurotoxique hydrolysé et de ses métabolites enzymatiques.

4.9. Effets à long terme sur la santé

La neuropathie retardée induite par un composé organophosphoré est une axonopathie sensorimotrice symétrique, caractérisée par une dégénérescence distale de certains axones des systèmes nerveux périphérique et central, survenant 1 à 4 semaines après une exposition unique ou de courte durée à certains agents organophosphorés. Elle se caractérise par des crampes musculaires dans les membres inférieurs, un engourdissement distal et des paresthésies, suivis d'une faiblesse progressive et d'une dépression des réflexes tendineux profonds dans les membres inférieurs et, dans les cas graves, dans les membres supérieurs. Parmi les signes, mentionnons le steppage (le patient relève très haut sa jambe et son genou à chaque pas pour ne pas toucher le sol avec la pointe du pied qui est constamment abaissée) et, dans les cas graves, une quadriplégie avec chute de la pointe du pied et du poignet ainsi que des signes pyramidaux. Il n'existe pas de traitement spécifique. Des exercices tonifiants isométriques, des étirements, la prévention de la contracture du tendon d'Achille et autres, ainsi qu'un entraînement à la marche et à l'équilibre doivent être effectués par des physiothérapeutes. Une orthèse cheville-pied peut être indiquée pour combattre la chute de la pointe du pied due à une affection des systèmes périphérique ou central. Des attelles peuvent être portées la nuit pour éviter les contractures de flexion. Avec le temps, on peut

parvenir à une récupération importante de la fonction nerveuse périphérique mais, selon l'importance des signes pyramidaux, l'ataxie spastique peut être permanente.

La neuropathie retardée induite par un composé organophosphoré est due à l'inhibition de l'estérase caractéristique des neuropathies (NTE). Les agents neurotoxiques inhibent cette estérase, mais à des concentrations beaucoup plus élevées que celles nécessaires à l'inhibition de l'acétylcholinestérase. Même avec un traitement optimal, la probabilité de survivre à une intoxication aiguë par un agent neurotoxique suffisamment grave pour provoquer une neuropathie retardée induite par un composé organophosphoré est donc très faible. Après l'attaque du métro de Tokyo, un cas d'axonopathie sensorielle similaire à la neuropathie retardée induite par un composé organophosphoré a été décrit. Le patient est resté sous traitement intensif et est mort 15 mois après son admission. À l'heure actuelle, aucun effet différé de ce type n'a été signalé chez les survivants des attaques au tabun ou au sarin en Iran.

Un "syndrome intermédiaire", survenant entre l'épisode aigu et la neuropathie retardée induite par un composé organophosphoré, a été décrit dans un cas d'intoxication aux insecticides organophosphorés chez l'humain. Il est caractérisé par une faiblesse marquée de la musculature du squelette proximal et par des paralysies des nerfs crâniens, survenant 1 à 4 jours après une intoxication aiguë nécessitant un soutien respiratoire. La persistance de certains insecticides organophosphorés dans l'organisme, l'inhibition prolongée de la cholinestérase, l'accumulation d'acétylcholine au niveau des synapses nicotiques et la désensibilisation des récepteurs cholinergiques peuvent tous jouer un rôle. Le traitement antidote doit être poursuivi comme il a été décrit ci-dessus. Un soutien respiratoire peut s'avérer nécessaire mais il n'a pas encore été décrit comme étant un tableau clinique distinct de l'intoxication par un agent neurotoxique.

Il ne fait guère de doute qu'une intoxication sévère par des insecticides organophosphorés peut entraîner des effets comportementaux et mentaux, ainsi que des séquelles neuropsychologiques à long terme. Dans le cas d'une intoxication

moins grave, les données sont contradictoires. Les observations faites au Japon et en Iran montrent que des effets semblables peuvent se produire après une intoxication par un agent neurotoxique organophosphoré, y compris un risque plus élevé de syndrome de stress post-traumatique (SSPT), une anxiété accrue, des symptômes dépressifs accrus, de la fatigue, des maux de tête et des anomalies électroencéphalographiques (EEG). La conclusion thérapeutique la plus logique serait d'éviter autant que possible l'anoxie pendant la phase aiguë. Le suivi à long terme de ces patients nécessite la collaboration de neurologues, de neuropsychologues et de psychiatres.

4.10. Évolution et pronostic

Les victimes d'une exposition sans protection à de fortes doses d'agent neurotoxique présentant des symptômes graves ont peu de chances de survivre. Après une exposition légère à modérée et un traitement approprié, une guérison complète est possible. Le seul traitement antidote peut toutefois être insuffisant pour assurer la survie du patient. Une ventilation assistée et des mesures de soutien général seront nécessaires, parfois pendant plusieurs jours.

Des expositions quotidiennes répétées ont des effets cumulatifs et peuvent provoquer une intoxication grave.

4.11. Lectures complémentaires

Balali-Mood M, Abdollahi M, editors. *Basic and clinical toxicology of organophosphorus compounds*. London: Springer; 2014.

Eyer P. *The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning*.

Toxicol Rev 2003; 22(3):165–190.

Grob D. *Anticholinesterase intoxication in man and its treatment*. In: *Cholinesterases and anticholinesterase agents*. Koelle GB, editor. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Berlin: Springer Verlag; 1963.

- Gupta RC. Editor. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*. Elsevier, Amsterdam. 2015.
- Lotti M, Moretto A. *Organophosphate-induced delayed polyneuropathy*. *Toxicol Rev* 2006; 24:37–49.
- Marrs TC, Maynard RL, Sidell FR, editors. *Chemical warfare agents: toxicology and treatment*. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley & Sons; 1996.
- Marrs TC, Rice P, Vale JA. *The role of oximes in the treatment of nerve agent poisoning in civilian casualties*. *Toxicol Rev* 2006; 25:297–323.
- Manuel OTAN sur les aspects médicaux des opérations de défense NBC*. AmedP-6(B). OTAN; 1996.
- Romano JA, McDonough JH, Sheridan R, Sidell FR. *Health effects of low-level exposure to nerve agents*. In: *Chemical warfare agents: toxicity at low levels*. SM Somani, JA Romano, editors. CRC; 2001.
- Sidell FR. Nerve agents. Chapter 5 in: *Medical aspects of chemical and biological warfare*. Textbook of Military Medicine. Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, editors. Washington: Office of the Surgeon General at TMM Publications; 1997.
- Thiermann H, Worek F, Kehe K. *Limitations and challenges in treatment of acute chemical warfare agent poisoning*. *Chemico-Biological Interactions* 2013; 206:435–443.
- Willems JL, Belpaire FM. *Anticholinesterase poisoning: an overview of pharmacotherapy*. Chapter 50 in "Clinical and Experimental Toxicology of Anticholinesterases". Edit: B Ballantyne and T Marrs. Butterworths, Guildford, UK, 1992.

Chapitre 5 :

Les agents suffocants

5.1. Introduction

Les agents suffocants sont des agents chimiques qui provoquent des lésions par inhalation en attaquant les tissus pulmonaires et causent principalement un œdème pulmonaire. Qu'ils soient fabriqués à des fins militaires ou industrielles, ces agents chimiques représentent une menace très réelle pour le personnel militaire et civil (figure 5.1).

L'expression agents suffocants est traditionnellement employée pour désigner certains agents qui ciblent les poumons et sont employés comme armes chimiques, notamment le phosgène (CG), le diphosgène (DP), le chlore (CL) et la chloropicrine (PS). Plusieurs produits chimiques tels que le chlore et le phosgène sont actuellement fabriqués en grandes quantités à des fins industrielles. L'ammoniac, les isocyanates et les acides minéraux sont également des produits chimiques industriels toxiques qui peuvent causer des lésions par inhalation.

Les fumées contiennent des composés toxiques qui provoquent les mêmes effets que le phosgène. Des substances similaires produites par les incendies, par exemple le perfluoroisobutylène (PFIB), les isocyanates, le phosgène et le chlorure d'hydrogène (HCl), peuvent également provoquer des lésions pulmonaires.

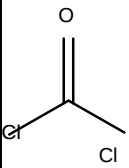
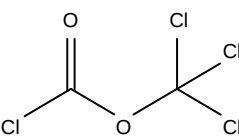
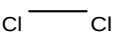
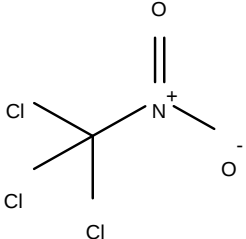


Figure 5.1 : *L'emploi du chlore pendant la Première Guerre mondiale*

5.2. Propriétés physiques et chimiques

Le tableau 5 résume les propriétés physiques et chimiques des agents suffocants les plus connus.

Tableau 5.1 : Propriétés physiques et chimiques des agents suffocants les plus connus

Propriété	Phosgène (CG)	Diphosgène (DP)	Chlore	Chloropicrine (PS)
Aspect	Gaz incolore	Liquide incolore	Gaz vert-jaune Liquide ambré clair	Liquide incolore
Formule chimique	CCl_2O	$\text{C}_2\text{Cl}_4\text{O}_2$	Cl_2	CCl_3NO_2
Structure				
Poids moléculaire	98,92	197,83	70,9	164,39
Densité (g/cm ³)	1,37 (20°C)	1,653 (20°C)		1,657 (20°C)
Point de congélation (°C)	- 127,8	- 57	- 100,98	- 69,2
Point d'ébullition (°C)	8,2	128	-34,05	112,2
Densité de vapeur (0°C)	3,5	6,9	2,4	5,7
Pression de vapeur (mm Hg) à 20°C	1 173	4,2	5 031	18,3
Volatilité (mg·m ⁻³)	3 260 000 (0°C) 4 290 000 (7,6°C) 4,110,000 (20°C)	12 000 (0°C) 45 000 (20°C)		165 000 (20°C)

5.3. Détection

Bien que des appareils portatifs de détection des agents suffocants conventionnels soient actuellement employés par certains pays et que divers appareils industriels soient disponibles dans le commerce pour détecter divers produits chimiques industriels toxiques, il n'existe pas de détecteurs automatiques en exploitation. L'odeur caractéristique de certains agents suffocants n'est pas un moyen fiable de détecter leur présence. Par exemple, à faible concentration, le phosgène a une odeur qui ressemble au foin fraîchement coupé, mais cette odeur peut être légère ou se dissiper avec l'accoutumance. En outre, le sens de l'odorat varie considérablement d'une personne à l'autre.

5.4. Protection

Le charbon activé contenu dans la cartouche des masques de protection chimique absorbe le phosgène, et les respirateurs militaires en service offrent une protection totale contre ce produit et les autres agents suffocants.

5.5. Décontamination

Les vêtements doivent être enlevés pour prévenir une contamination secondaire et une absorption ultérieure. Aucune autre décontamination n'est nécessaire après une exposition à des agents suffocants conventionnels ou à d'autres agents suffocants sous forme de gaz ou de vapeurs.

5.6. Mécanisme d'action

Les produits chimiques hautement réactifs et/ou très solubles dans des solutions aqueuses ont tendance à agir sur la zone centrale, ou zone de conduction, des voies respiratoires. Les irritants agissant sur la zone centrale, comme la moutarde au soufre, l'ammoniac et l'acide chlorhydrique, provoquent une forte irritation des cellules épithéliales qui tapissent les voies respiratoires supérieures. De plus, à faibles concentrations, les composés agissant sur la zone centrale sont essentiellement absorbés par dépôt et réaction dans les voies aériennes de conduction avant d'atteindre la zone périphérique des voies respiratoires.

Par contre, la plupart des agents suffocants, comme le phosgène, les oxydes d'azote et le PFIB, sont relativement insolubles et non réactifs et pénètrent facilement au niveau des bronchioles et des alvéoles; ils y subissent des réactions d'acylation et y sont essentiellement absorbés, provoquant des lésions qui peuvent éventuellement conduire à l'œdème pulmonaire.

Après une période asymptomatique ou de latence de 20 minutes à 24 heures (selon la dose d'exposition et les propriétés physico-chimiques de l'agent), une fuite de liquide se produit dans l'interstitium pulmonaire, provoquant une réduction de la compliance pulmonaire, une rigidité des poumons et une intensification des symptômes d'oppression thoracique, d'essoufflement et de dyspnée. Le liquide finit par envahir les alvéoles et produire un œdème pulmonaire cliniquement évident.

5.7. Toxicité

Le seuil olfactif du phosgène est d'environ $1,5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$; le phosgène irrite les muqueuses à partir de $4 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$. La DL_{50} du phosgène est d'environ $3\,200 \text{ mg}\cdot\text{min}\cdot\text{m}^{-3}$, soit la moitié de la DL_{50} du chlore ($6\,000 \text{ mg}\cdot\text{min}\cdot\text{m}^{-3}$), premier gaz employé à grande échelle pendant la Première Guerre mondiale. Le phosgène est deux fois plus toxique que le chlore. Bien qu'il soit moins puissant que la quasi-totalité des agents de guerre chimique mis au point par la suite, il ne faut pas sous-estimer son danger – l'inhalation de quelques bouffées de phosgène à fortes concentrations s'est déjà avérée mortelle.

5.8. Signes et symptômes

5.8.1. Pathologie

L'œdème pulmonaire aigu (figure 5.2) est la principale caractéristique des lésions pulmonaires aiguës provoquées par les agents suffocants. Il est précédé de lésions de l'épithélium bronchiolaire, du développement de zones fragmentaires d'emphysème, d'une atelectasie partielle et d'un œdème du tissu conjonctif périvasculaire. Le liquide séreux, généralement mousseux, s'écoule des bronches et peut s'échapper par la bouche et les narines. En cas d'exposition à des

concentrations très élevées, la mort peut survenir en quelques heures; dans la plupart des cas mortels, l'œdème pulmonaire atteint son paroxysme en 12 heures, et provoque la mort dans les 24 à 48 heures. Si la victime survit, son rétablissement commence dans les 48 heures et, en l'absence d'infection compliquée, il peut ne subsister aucun ou peu de dommages résiduels.

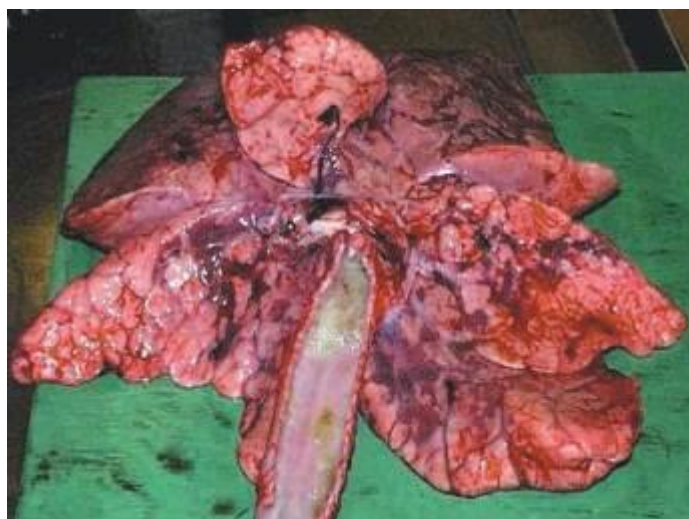


Figure 5.2 : *Aspect post-mortem de poumons après exposition mortelle au phosgène. Les poumons ont subi une hyperinflation due à l'œdème et présentent une hémorragie parenchymateuse focale.*

5.8.2. Effets cliniques

En fonction de la réactivité et de la solubilité de l'agent dans l'eau, l'exposition à de fortes concentrations d'agents suffocants peut irriter les muqueuses humides. Une sensation passagère de brûlure des yeux avec larmoiement peut coexister avec l'apparition rapide d'une toux et d'une douleur sous-sternale accompagnée d'une sensation d'oppression. L'irritation du larynx par de très fortes concentrations de l'agent peut provoquer des spasmes laryngés soudains et entraîner la mort.

L'œdème pulmonaire suit une période de latence clinique d'une durée variable qui dépend principalement de l'intensité de l'exposition, mais aussi en partie de l'activité physique de la personne exposée. Cela est particulièrement vrai pour le phosgène. Après la période de latence, le patient ressent une détresse respiratoire qui s'aggrave mais ne s'accompagne pas initialement de signes objectivement

vérifiables de lésions pulmonaires, mais qui peut évoluer inexorablement en œdème pulmonaire et entraîner la mort.

Le principal symptôme après la période de latence clinique est la dyspnée, perçue comme un essoufflement, avec ou sans oppression thoracique et, dans les premiers stades, il peut ne pas y avoir de signes objectivement vérifiables de lésion pulmonaire. L'accumulation de liquide dans les poumons a deux effets cliniquement pertinents :

- 1) Le développement de l'œdème pulmonaire perturbe l'arrivée d'oxygène dans les capillaires alvéolaires et peut provoquer une hypoxémie. En cas de désoxygénation d'un volume suffisant d'hémoglobine, une cyanose se déclare.
- 2) La séquestration du liquide plasmatique dans les poumons (jusqu'à un litre par heure) peut provoquer une hypovolémie et une hypotension. La mort résulte de l'insuffisance respiratoire, de l'hypoxémie, de l'hypovolémie ou d'une combinaison de ces facteurs. L'hypoxie et l'hypotension peuvent progresser particulièrement rapidement et suggèrent un pronostic défavorable.

Le développement de symptômes et de signes d'œdème pulmonaire dans les quatre heures suivant l'exposition est un indicateur particulièrement précis d'un pronostic défavorable; en l'absence d'un soutien médical intensif immédiat, ces patients risquent fort de mourir. Les complications sont l'infection des poumons endommagés, qui peut provoquer la mort.

5.8.3. Diagnostic différentiel

Le phosgène se caractérise par son odeur, l'irritation généralisée des muqueuses en concentration élevée, la dyspnée et l'œdème pulmonaire d'apparition différée.

Les agents antiémeutes provoquent un larmoiement ainsi que des sensations de brûlure et de douleur, principalement dans les yeux, les voies respiratoires supérieures, les muqueuses et la peau. Cette irritation est généralement plus intense que celle causée par le phosgène et n'est pas accompagnée de l'odeur caractéristique du phosgène.

Les agents neurotoxiques induisent la production de sécrétions aqueuses ainsi que des troubles respiratoires. Cependant, leurs autres effets caractéristiques (par exemple, spasmes musculaires et myosis) les différencient des lésions provoquées par l'inhalation d'organohalogénures.

Les vésicants présentent généralement une toxicité respiratoire différée associée principalement aux voies respiratoires centrales plutôt qu'aux voies respiratoires périphériques. Une inhalation de vésicants assez grave pour causer une dyspnée provoque typiquement des signes de nécrose des voies respiratoires, souvent avec la formation d'une pseudomembrane et l'obstruction partielle ou complète des voies aériennes supérieures. Enfin, des lésions parenchymateuses pulmonaires consécutives à l'exposition aux vésicants se manifestent habituellement par une hémorragie plutôt que par un œdème pulmonaire.

5.8.4. Examens cliniques

Les examens de laboratoire complexes sont de peu d'utilité pour les soins à prodiguer immédiatement à une victime d'exposition. Cependant, les examens suivants présentent un intérêt pour déterminer la gravité de l'exposition et l'issue probable.

a) Radiographie pulmonaire

La présence d'une hyperinflation suggère une lésion toxique des petites voies aériennes, qui se traduit par un emprisonnement diffus de l'air dans les alvéoles. La présence d'images en "ailes de chauves-souris" suggère un œdème pulmonaire dû à des lésions toxiques de la membrane alvéolo-capillaire. Une atélectasie est souvent observée dans les cas d'exposition des voies centrales par inhalation.

Les changements indiqués par la radiographie pouvant enregistrer un retard allant de quelques heures à quelques jours par rapport aux changements cliniques, la radiographie pulmonaire peut être d'une valeur limitée, surtout si elle paraît normale.

b) Gazométrie artérielle

L'hypoxie résulte souvent d'une exposition à des suffocants comme le chlore. La mesure de la pression partielle d'oxygène (pO_2) est un outil sensible mais non spécifique dans ce contexte; les effets des suffocants sur les zones centrale et périphérique des voies respiratoires peuvent se traduire par une hypoxie. La gazométrie artérielle peut indiquer une PaO_2 ou une $PaCO_2$ faible, signal précoce non spécifique d'une augmentation du volume du liquide interstitiel dans les poumons. Après 4 à 6 heures, une gazométrie artérielle normale indique clairement que l'exposition subie a peu de chances de produire un effet létal.

c) Épreuves de la fonction pulmonaire

Le débit expiratoire de pointe (DEP) peut diminuer peu après une exposition massive. Ce test non spécifique permet d'évaluer le degré de détérioration des voies respiratoires et l'effet du traitement par bronchodilatateur. La chute de la compliance pulmonaire et de la capacité de diffusion du dioxyde de carbone sont des indicateurs particulièrement sensibles du volume de liquide interstitiel dans les poumons, mais ce sont des tests complexes réalisés uniquement en milieu hospitalier. La scintigraphie pulmonaire ventilation-perfusion est un examen très sensible mais qui n'est pas spécifique et ne doit être réalisé qu'en milieu hospitalier.

5.9. Traitement des lésions par inhalation de gaz toxique

5.9.1. Prise en charge médicale

a) Fin de l'exposition

La première mesure vitale est de mettre fin à l'exposition; cela peut se faire en évacuant la victime de l'environnement dangereux ou en la protégeant au moyen d'un respirateur approprié. La décontamination de l'agent liquide présent sur les vêtements ou la peau met fin à l'exposition à cette source.

b) Réanimation

Suivre la procédure ABC de réanimation (libération des voies aériennes, ventilation pulmonaire, circulation sanguine) si besoin est. Il est particulièrement important de libérer les voies aériennes chez un patient présentant un enrouement ou un stridor; ces patients peuvent rapidement développer un spasme laryngé et nécessiter une intubation. Le dégagement des voies respiratoires facilite également l'interprétation des résultats de l'auscultation. Des mesures doivent être prises pour minimiser l'effort respiratoire. En raison du danger d'hypotension induit par un œdème pulmonaire ou une pression positive des voies respiratoires, il est essentiel de déterminer avec précision l'état circulatoire du patient, non seulement lors de sa prise en charge, mais aussi à intervalles réguliers et chaque fois que la situation clinique le nécessite. Compléter soigneusement le volume intravasculaire si besoin est de façon à maintenir la stabilité hémodynamique.

c) Repos forcé

Un effort physique même minime suffit pour raccourcir la période de latence clinique et accroître la gravité des symptômes et des signes respiratoires chez une victime d'organohalogénures. L'activité physique chez un patient symptomatique peut précipiter une détérioration clinique aiguë voire la mort. Les patients susceptibles d'avoir inhalé un agent pouvant provoquer un œdème pulmonaire doivent se soumettre à une limitation stricte d'activité (à savoir, alitement forcé) et au transport sur civière. Ces mesures s'appliquent que le patient présente ou non des symptômes respiratoires et qu'il existe ou non des signes objectifs d'œdème pulmonaire.

d) Prévention de l'œdème pulmonaire

Il existe des preuves cliniques que l'administration précoce de stéroïdes peut prévenir le développement d'un œdème pulmonaire toxique lorsque ce traitement est administré très vite après une exposition à des concentrations de substances toxiques capables d'atteindre les tissus pulmonaires profonds, par exemple, une exposition au phosgène. Les médecins doivent envisager l'administration

précoce de tels médicaments tout en évaluant les effets secondaires connus des stéroïdes administrés par inhalation.

e) Sécrétions des voies respiratoires et bronchospasme

Gérer les sécrétions des voies respiratoires et prévenir ou traiter le bronchospasme. À moins d'une surinfection, les sécrétions présentes dans les voies respiratoires des victimes du phosgène sont généralement abondantes et aqueuses. Elles peuvent servir d'indice de gravité de l'œdème pulmonaire et ne nécessitent pas de traitement spécifique autre que l'aspiration et le drainage. Les antibiotiques doivent être réservés aux patients présentant une infection documentée par culture d'expectoration et coloration de Gram.

Une élévation de la pression partielle de dioxyde de carbone (pCO_2) supérieure à 45 mm Hg suggère qu'un bronchospasme est la cause la plus probable de l'hypercapnie, et que des bronchodilatateurs doivent donc être administrés de façon agressive. Un bronchospasme peut survenir chez les personnes qui souffrent d'affections respiratoires réactionnelles; ces patients doivent être traités avec des bronchodilatateurs bêta-adrénergiques.

Le traitement aux stéroïdes est également indiqué pour le bronchospasme. L'administration par voie parentérale est le mode d'administration préféré pour les stéroïdes, car l'administration par inhalation peut se solder par une faible répartition dans les voies respiratoires endommagées. La méthylprednisolone, 700 à 1000 mg, ou son équivalent, peut être administrée par voie intraveineuse en doses fractionnées au cours de la première journée, puis en réduisant graduellement la dose pendant la durée de la maladie clinique. La sensibilité accrue aux infections bactériennes pendant le traitement aux stéroïdes exige une surveillance attentive du patient.

f) Traitement de l'œdème pulmonaire

La ventilation en pression positive permet de contrôler les complications cliniques de l'œdème pulmonaire. L'utilisation précoce d'un masque à pression positive peut être bénéfique, mais la ventilation en pression positive peut exacerber l'hypotension en réduisant le retour veineux thoracique, ce qui nécessite l'administration intraveineuse de liquide. L'œdème pulmonaire observé après une exposition toxique par inhalation doit être traité de la même façon que le syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte ou œdème pulmonaire non cardiogénique. L'application précoce d'une pression expiratoire positive (PEP) est souhaitable, et peut retarder ou réduire la gravité de l'œdème pulmonaire. Les diurétiques sont de peu d'utilité mais, s'ils sont utilisés, il convient de surveiller leur effet en mesurant la pression artérielle pulmonaire d'occlusion, car un surdosage des diurétiques peut prédisposer le patient à l'hypotension en cas d'application d'une pression expiratoire positive ou d'une ventilation en pression positive.

g) Traitement de l'hypoxie

L'oxygénothérapie est tout à fait indiquée et peut nécessiter une ventilation en pression positive en complément, administrée par l'un des appareils disponibles sur le marché pour générer une pression positive intermittente ou continue. Une intubation, avec ou sans assistance ventilatoire, peut être nécessaire, et une pression positive peut devoir être appliquée pendant au moins la phase expiratoire finale du cycle de ventilation.

h) Traitement de l'hypotension

La séquestration du liquide plasmatique dans les poumons peut provoquer une hypotension qui peut être exacerbée par une ventilation en pression positive. L'administration intraveineuse en urgence de cristalloïdes ou de colloïdes (qui, en l'occurrence, semblent tout aussi efficaces) doit commencer. L'utilisation de vasopresseurs est une mesure temporaire jusqu'à ce que les fluides puissent être remplacés.

5.9.2. Triage

a) Dans les 12 heures suivant l'exposition

Un patient atteint d'œdème pulmonaire n'est classé *immédiat* que si des soins pulmonaires intensifs sont immédiatement disponibles. En général, une courte période de latence laisse présager une maladie plus grave. Un patient classé *différé* est dyspnéique sans signes objectifs et doit être observé de près et reclassé heure par heure. Un patient asymptomatique dont on sait qu'il a subi une exposition doit être classé *minimal* et observé puis reclassé toutes les 2 heures. Si le patient reste asymptomatique 24 heures après l'exposition, il peut être autorisé à rentrer chez lui. S'il subsiste un doute quant à son exposition et que le patient demeure asymptomatique 12 heures après l'exposition présumée, il convient d'envisager de l'autoriser à rentrer chez lui. Un patient classé *en attente* présente un œdème pulmonaire, une cyanose et une hypotension. Une victime qui présente ces signes dans les 4 heures suivant l'exposition ne devrait pas survivre sans soins médicaux intensifs immédiats, y compris une ventilation artificielle.

b) Plus de 12 heures après l'exposition

Un patient atteint d'œdème pulmonaire est classé *immédiat* à condition qu'il puisse recevoir des soins intensifs dans les heures qui suivent. Si une cyanose et une hypotension sont également manifestes, classer le patient *en attente*. Un patient classé *différé* est dyspnéique et doit être observé de près et reclassé toutes les 2 heures. Si le patient récupère, l'autoriser à rentrer chez lui 24 heures après l'exposition. Un patient symptomatique ou un patient présentant une dyspnée en voie de résolution est classé *minimal*. Si le patient est asymptomatique 24 heures après l'exposition, il peut être autorisé à rentrer chez lui. Un patient présentant une hypotension persistante malgré des soins médicaux intensifs est classé *en attente*.

5.10. Lectures complémentaires

Da R, Blanc PD. *Chlorine gas exposure and the lung: a review*. Toxicol Ind Health 1993; 9:439–455.

Disponible à: <http://tih.sagepub.com/content/9/3/439.abstract>

Diller WF. *Medical phosgene problems and their possible solution*. J Occupational Medicine 1978; 20:189–193.

Russell D, Blain PG, Rice P. *Clinical management of casualties exposed to lung damaging agents: a critical review*. Emerg Med J 2006; 23:421–424.

Disponible à :

http://www.researchgate.net/profile/Peter_Blain2/publication/7066261_Clinical_management_of_casualties_exposed_to_lung_damaging_agents_a_critical_review/links/546cb2470cf284dbf190e932.pdf

Chapitre 6 :

Les agents hémotoxiques (composés du cyanure)

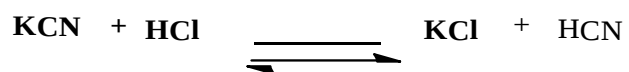
6.1. Propriétés physiques et chimiques

Le cyanure existe sous plusieurs formes, notamment les gaz cyanure d'hydrogène (HCN) et chlorure de cyanogène (CNCl), qui sont classés comme agents hémotoxiques car ils réduisent la capacité des globules rouges à transporter l'oxygène. Le tableau 6.1 donne un aperçu de leurs principales propriétés.

Tableau 6.1 : Propriétés du cyanure d'hydrogène et du chlorure de cyanogène

Propriétés	Cyanure d'hydrogène	Chlorure de cyanogène
Code militaire	AC	CK
Point de fusion	- 13,2°C	- 6,9°C
Point d'ébullition	27,7°C	13,0°C
Volatilité (20°C)	837 mg·l ⁻¹	3 300 mg·l ⁻¹
Densité	0,688 g·cm ⁻³	1,186 g·cm ⁻³
DL ₅₀ (chez l'homme) ^(a)	600 mg·min·m ⁻³	11 000 mg·min·m ⁻³
Solubilité (H ₂ O)	Très soluble	Peu soluble
Odeur	Amande amère ^(b)	Forte odeur ^(c)
a) La DL ₅₀ mesure la dose d'exposition à des vapeurs causant la mort de 50 % de la population exposée. b) De 20 à 50% de la population ne détecte pas facilement cette odeur. c) Masquant l'odeur d'amande amère.		

Il convient de noter que l'exposition au HCN peut également résulter d'une réaction avec des sels de cyanure. Lorsque la plupart des sels de cyanure inorganiques entrent en contact avec des acides minéraux (par exemple, acide sulfurique, acide chlorhydrique), de grandes quantités de HCN se forment comme l'illustre le cyanure de potassium (KCN) :



En raison de l'acidité du milieu gastrique ($\text{pH} \sim 1$), des concentrations importantes de HCN pourraient également être libérées lors de l'ingestion de sels de cyanure (par exemple, KCN).

6.2. Propriétés toxicologiques et mécanisme de toxicité

6.2.1. Toxicocinétique

Le HCN est très facilement absorbé par inhalation. Comme il n'est pas ionisé et a un faible poids moléculaire, il peut être absorbé en grande quantité à des concentrations très élevées, même par la peau. Ainsi, le taux d'absorption cutanée dépend du pH de la solution de cyanure. Plus le pH est faible plus le taux d'absorption cutanée augmente en raison de la présence de fractions plus élevées de HCN.

La plupart des sels de cyanure sont absorbés par les muqueuses dans la minute qui suit leur ingestion. Lorsque les sels de cyanure sont enfermés dans des capsules, leur absorption peut être retardée de 20 à 40 minutes. Un bref contact de petites surfaces de peau avec des sels de cyanure secs ne devrait pas être toxique si la surface cutanée est intacte. Une peau lésée (par exemple, abrasion ou brûlure) absorbe rapidement des sels de cyanure.

Au pH physiologique (7,4), la quasi-totalité du cyanure est présent sous forme de HCN et se distribue largement dans l'organisme par circulation sanguine après absorption. Le cyanure ayant une grande affinité avec les métaux comme le fer ($\text{Fe}^{3+} > \text{Fe}^{2+}$) et le cobalt, il se lie de façon réversible à l'hémoglobine, en particulier la méthémoglobine. Les cyanures étant ainsi fortement concentrés dans les globules rouges, leur distribution dans l'organisme tout entier est facilitée.

Dans des conditions physiologiques, le HCN est déttoxifié par transsulfuration, catalysé en thiocyanate (SCN^-) par un système d'enzyme rhodanèse, qui est ensuite excrété dans l'urine. Cette voie métabolique est particulièrement importante pour les fumeurs, car la fumée de cigarette contient généralement du HCN (de 100 à 500 μg par cigarette).

6.2.2. Toxicodynamique

À des concentrations toxiques, le cyanure inhibe de nombreux systèmes enzymatiques critiques. Cette inhibition est plus marquée pour la cytochrome c oxydase, localisée dans la membrane mitochondriale interne. La cytochrome c oxydase est l'enzyme terminale de la chaîne de transport des électrons et est responsable de la consommation d'oxygène et de la production d'énergie. Le HCN inhibe le transport des électrons en se liant principalement à l'ion central Fe^{3+} , entraînant ainsi une réduction de la phosphorylation oxydative et de la consommation d'oxygène. L'hypoxie cellulaire qui en résulte provoque un dysfonctionnement du système nerveux central et cardio-vasculaire. De plus, l'hypoxie cellulaire provoque un processus accéléré de conversion glycolytique du glucose en lactate et la production accrue de protons, déclenchée par un déséquilibre entre les taux d'hydrolyse et de synthèses de l'adénosine triphosphate (ATP). Par conséquent, une intoxication sévère au cyanure s'accompagne souvent d'une acidose métabolique importante.

La dose létale de HCN est estimée à 50 mg chez l'adulte. La dose létale de KCN ou de NaCN (sel de sodium de HCN) est estimée à 200 à 300 mg. L'expérience a montré qu'une exposition par inhalation continue de 100 ppm de HCN pendant une heure était incompatible avec la vie.

6.3. Manifestations cliniques d'une exposition

Les symptômes d'une intoxication aiguë au cyanure ne sont pas spécifiques. Cependant, une odeur caractéristique d'amande amère peut être détectée dans l'air d'exhalation et l'air ambiant. Des dispositifs d'analyse spéciaux (par exemple, Dräger-Röhrchen®) permettent de déterminer rapidement et avec précision la concentration de cyanure gazeux (2 mg m^{-3} en 2,5 secondes).

Les principales caractéristiques sont un dysfonctionnement du système nerveux central, une toxicité cardio-vasculaire et une acidose métabolique. Le développement de la toxicité est généralement rapide. Une exposition à des concentrations élevées de cyanure d'hydrogène peut induire immédiatement des signes et des symptômes et entraîner la mort en quelques minutes.

Les principaux symptômes évolutifs d'une intoxication au cyanure sont présentés dans le tableau 6.2.

Tableau 6.2 : Symptômes évolutifs d'une intoxication au cyanure

Système	Premiers signes	Signes ultérieurs
Système nerveux central	Maux de tête, nausées et vomissements, anxiété, confusion, somnolence,	Altération de la conscience, crise épileptique, délire, léthargie, convulsions, mort cérébrale
Système cardio-vasculaire	Tachycardie, hypertension	Bradycardie, blocages cardiaques, arythmies ventriculaires, arrêt cardiaque
Système respiratoire	Dyspnée, tachypnée	Dépression respiratoire, œdème pulmonaire non cardiogénique, arrêt respiratoire
Sang	Sang veineux rouge vif, pH < 7,35 (acidose métabolique)	
Peau et yeux	Sudation, peau rouge vif, cyanose, mydriase, irritation des yeux (après exposition au chlorure de cyanogène)	

Le spectre des symptômes est très variable puisque leur manifestation dépend de la concentration en cyanure et de la durée de l'exposition.

En cas d'intoxication au cyanure, le diagnostic différentiel est difficile à établir car l'asphyxie (par exemple, gaz inertes, méthane, azote, dioxyde de carbone) et les intoxications par d'autres produits chimiques (par exemple, alcools, sulfures, azoture, arsine, halogénures de méthyle) présentent des symptômes similaires. Une perte soudaine de conscience ou des convulsions accompagnées d'acidose métabolique et d'une diminution de la consommation d'oxygène malgré un apport adéquat d'oxygène peuvent indiquer une intoxication au cyanure.

L'absence d'un délai significatif entre l'exposition au cyanure et l'apparition des symptômes accroît la probabilité d'une intoxication au cyanure. La présence d'une odeur anormale d'amande amère peut également indiquer une intoxication au cyanure. Comme nous l'avons déjà mentionné, toutes les personnes ne sont pas en mesure de détecter cette odeur en raison de variations génétiques.

6.4. Triage (échelle de gravité)

Dans les situations où une intoxication massive par le cyanure est fortement probable, les critères de triage suivants doivent être appliqués :

Niveau 1 : Pas d'intoxication au cyanure (le patient ne présente aucun symptôme)

Niveau 2 : Intoxication légère au cyanure (le patient est conscient)

Niveau 3 : Intoxication grave au cyanure (le patient est inconscient)

Niveau 4 : Intoxication au cyanure mortelle (le patient est mort).

6.5. Prise en charge préhospitalière

6.5.1. Aspects généraux

Le cyanure figure parmi les poisons les plus rapides et les plus mortels, et nécessite un traitement immédiat et agressif. Le diagnostic d'urgence est incertain en raison de l'absence de signes et de symptômes caractéristiques, et la confirmation en laboratoire de l'intoxication au cyanure prend des heures, voire des jours. Néanmoins, le traitement doit être commencé immédiatement, en l'absence de diagnostic confirmé.

En cas d'émanation de cyanure sous forme gazeuse, le personnel de santé doit porter un équipement de protection approprié, y compris des gants de caoutchouc butyle. Le port d'un masque doté d'un filtre spécialement imprégné est nécessaire. La prise en charge générale des victimes d'intoxication aiguë au cyanure comprend les éléments décrits dans le tableau 6.3.

Tableau 6.3 : Prise en charge des victimes d'intoxication aiguë au cyanure

Cessation de l'exposition	– Exposition par inhalation : évacuation de la zone d'exposition (en utilisant un équipement de protection individuelle approprié) – Exposition par ingestion : lavage gastrique, charbon activé dans les 30 minutes – Exposition cutanée : décontamination de la peau avec de l'eau et du savon
Assistance vitale de base	– 100% oxygène (caisson hyperbare si cela est possible)
Assistance vitale avancée	– Bicarbonate de sodium contre l'acidose métabolique – Anticonvulsivants contre les convulsions – Épinéphrine contre le collapsus cardio-vasculaire
Traitement antidote	– Agents de formation de méthémoglobine (4-DMAP, nitrite d'amyle ou nitrite de sodium), non recommandés chez les victimes de fumée. – Thiosulfate de sodium – Hydroxycobalamine (victimes de l'inhalation de fumée)

Même lorsqu'une personne a ingéré des quantités mortelles de sels de cyanure, la concentration de HCN dans l'air d'exhalation n'est généralement pas assez élevée pour provoquer des problèmes de santé majeurs au personnel d'intervention d'urgence. Néanmoins, la ventilation bouche-à-bouche n'est pas recommandée.

L'exposition à des concentrations modérées à élevées de cyanure peut rapidement entraîner une perte de conscience et des complications mortelles (arrêt respiratoire, arrêt cardiaque) en quelques minutes. Par conséquent, des antidotes doivent être administrés dès que possible après l'exposition au cyanure.

6.5.2. Traitement médical

Le tableau 6.4 donne un aperçu des doses et des effets indésirables des antidotes actuellement disponibles :

Tableau 6.4 : Doses et effets indésirables des antidotes actuellement disponibles

Antidote	Dose	Mécanisme	Effets indésirables
4-DMAP	3 – 4 mg·kg ⁻¹ 5 ml (50 mg·ml ⁻¹) par voie intraveineuse (une ampoule seulement)	Formation de méthémoglobine	Réduction de la capacité de transport de l'oxygène, surdose, hémolyse
Ampoules de nitrite d'amyle	1 ampoule par minute en inhalation	Formation de méthémoglobine	Réduction de la capacité de transport de l'oxygène
Nitrite de sodium	4 mg·kg ⁻¹ 10 ml (30 mg·ml ⁻¹) par voie intraveineuse	Formation de méthémoglobine	Réduction de la capacité de transport de l'oxygène
Thiosulfate de sodium	Environ 100 mg·kg ⁻¹ 30 ml (250 mg ml ⁻¹) par voie intraveineuse	Renforcement du métabolisme	Concentration > 10 mg·dl ⁻¹ : vomissements, psychose, arthralgie, myalgie
Hydroxycobalamine	Dose initiale : 5 g Puis : 10 g par voie intraveineuse	Chélation du cyanure	Décoloration transitoire (peau, muqueuses, urines), réactions allergiques
Édétate de dicobalt	4 mg·kg ⁻¹ 20 ml (15 mg·ml ⁻¹) par voie intraveineuse	Chélation du cyanure	Hypotension sévère, arythmie cardiaque, convulsions

a) *Agents de formation de la méthémoglobine*

Le 4-DMAP (4-diméthylaminophénol) et les nitrites (nitrite d'amyle ou nitrite de sodium) sont dotés d'un mécanisme antidote de formation de méthémoglobine qui repose sur la forte affinité du cyanure pour Fe^{3+} . Ainsi, le 4-DMAP et les nitrites oxydent l'hémoglobine (Fe^{2+}) en méthémoglobine (Fe^{3+}), qui a une plus grande affinité pour le cyanure que l'hémoglobine. La liaison préférentielle du cyanure à la méthémoglobine, pour former la cyanméthémoglobine, provoque une dissociation rapide du cyanure et de la cytochrome oxydase dans le tissu, ce qui permet d'inverser l'inhibition de cette enzyme. Par ailleurs, le DMAP-4 induit la méthémoglobinémie plus rapidement que le nitrite (30 % de méthémoglobine en 15 minutes, demi-vie inférieure à 1 minute). Le nitrite d'amyle est absorbé rapidement par inhalation et doit être inhalé à raison de 30 secondes par minute. Les ampoules de nitrite d'amyle doivent être changées toutes les 2 à 4 minutes et brisées dans une gaze ou dans un morceau de tissu afin d'éviter toute lacération.

L'administration concomitante de thiosulfate de sodium et d'agents de formation de méthémoglobine accélère l'élimination du cyanure. La combinaison de thiosulfate de sodium et d'agents de formation de méthémoglobine est très efficace : une augmentation de dix fois la dose létale a été observée dans certaines études animales. En cas d'administration de 4-DMAP, la même ligne intraveineuse peut être employée pour le thiosulfate de sodium (figure 6.1).

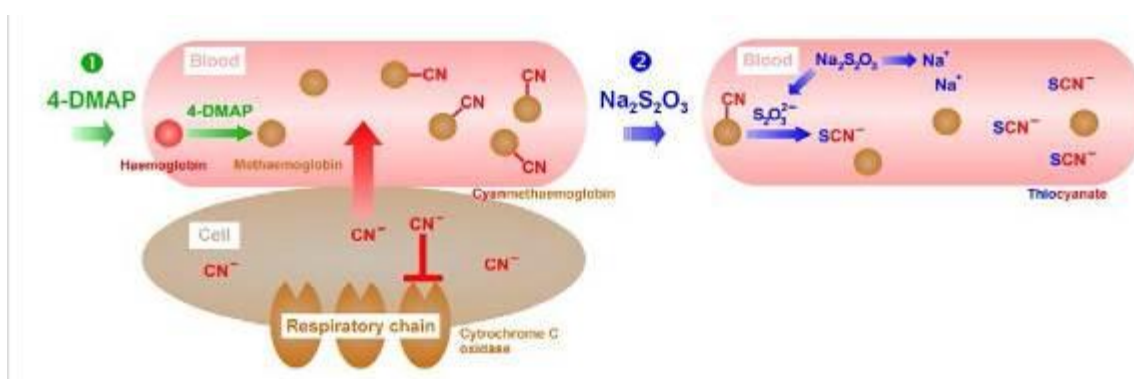


Figure 6.1 : L'administration concomitante de 4-DMAP, agent de formation de méthémoglobine et de thiosulfate de sodium, accélérateur du métabolisme, accélère l'élimination du cyanure.

Il convient de noter que la méthémoglobine est impropre au transport de l'oxygène. Néanmoins, chez les personnes en bonne santé, des concentrations de méthémoglobine de 20 à 30 % sont tolérées sans symptômes potentiellement mortels. Il est recommandé d'administrer au maximum une ampoule (équivalent à $3,3 \text{ mg kg}^{-1}$ de 4-DMAP chez une personne de 75 kg). En cas de surdosage, l'excédent de méthémoglobine doit être éliminé au moyen de 2 mg-kg^{-1} de toluidine ou de 1 mg-kg^{-1} de bleu de méthylène pour éviter l'hémolyse.

La méthémoglobinémie est particulièrement dangereuse pour les victimes de l'inhalation de fumée, qui présentent souvent une carboxyhémoglobinémie concomitante due à l'exposition au monoxyde de carbone. La méthémoglobinémie et la carboxyhémoglobinémie réduisent toutes deux la capacité de transport de l'oxygène, et l'administration de nitrites ou de 4-DMAP n'est pas indiquée.

b) Agents d'accélération du métabolisme

L'administration par voie intraveineuse de thiosulfate de sodium accélère la métabolisation en thiocyanate, qui est catalysé par le système d'enzyme rhodanèse. Le thiosulfate augmente le pool d'équivalents de soufre en se séparant de son radical sulfuré, optimisant ainsi l'activité de l'enzyme rhodanèse. Le thiocyanate ainsi obtenu n'est pratiquement pas toxique et est éliminé dans l'urine. Le thiosulfate de sodium présente l'inconvénient d'une diffusion limitée dans le cerveau et d'une faible pénétration des mitochondries dans lesquelles se trouve la rhodanèse. Cette lente diffusion est responsable d'une efficacité retardée en cas d'intoxication au cyanure. Le thiosulfate est généralement bien toléré, mais des études sur l'animal ont montré que l'administration en gros surdosage de thiosulfate de sodium entraînait une hypotension. Par mesure de précaution, le thiosulfate de sodium doit être administré lentement sur une période de plusieurs minutes.

En cas d'intoxication légère au cyanure, l'administration de thiosulfate de sodium seul est généralement suffisante.

c) *Liants stœchiométriques*

Les agents chélatants du cyanure (hydroxycobalamine ou édétate de dicobalt) sont le premier choix dans le traitement des patients souffrant d'intoxication au cyanure par inhalation de fumée. L'hydroxycobalamine ou l'édétate de dicobalt chélatent directement le cyanure de l'hémoglobine sur une base équimolaire. Dans le cas de l'hydroxycobalamine, la cyanocobalamine, produit de la réaction, est excrétée dans l'urine. Les risques que présente ce produit pour la santé sont négligeables et autorisent son injection dans les cas où l'intoxication au cyanure n'est pas confirmée. Cependant, l'absorption est plus lente que pour les agents de formation de méthémoglobine. Premièrement, l'hydroxycobalamine solide doit être reconstituée en solution saline avant d'être administrée. Deuxièmement, un volume élevé de solution (100 ml) doit être injecté. Un autre inconvénient est que l'hydroxycobalamine provoque une décoloration brun-rougeâtre de la peau, des muqueuses, de l'urine et du plasma, ce qui peut gêner la réalisation de certains tests de laboratoire. De plus, son taux de protection n'est que de 3 à 4. En pratique, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre une combinaison d'hydroxycobalamine et de thiosulfate, car leur association peut entraîner la formation d'un complexe inactif. L'injection de thiosulfate de sodium par voie intraveineuse doit se faire séparément, après l'administration d'hydroxycobalamine.

Le schéma ci-dessous (figure 6-2) donne un aperçu de la meilleure façon d'utiliser les antidotes du cyanure :

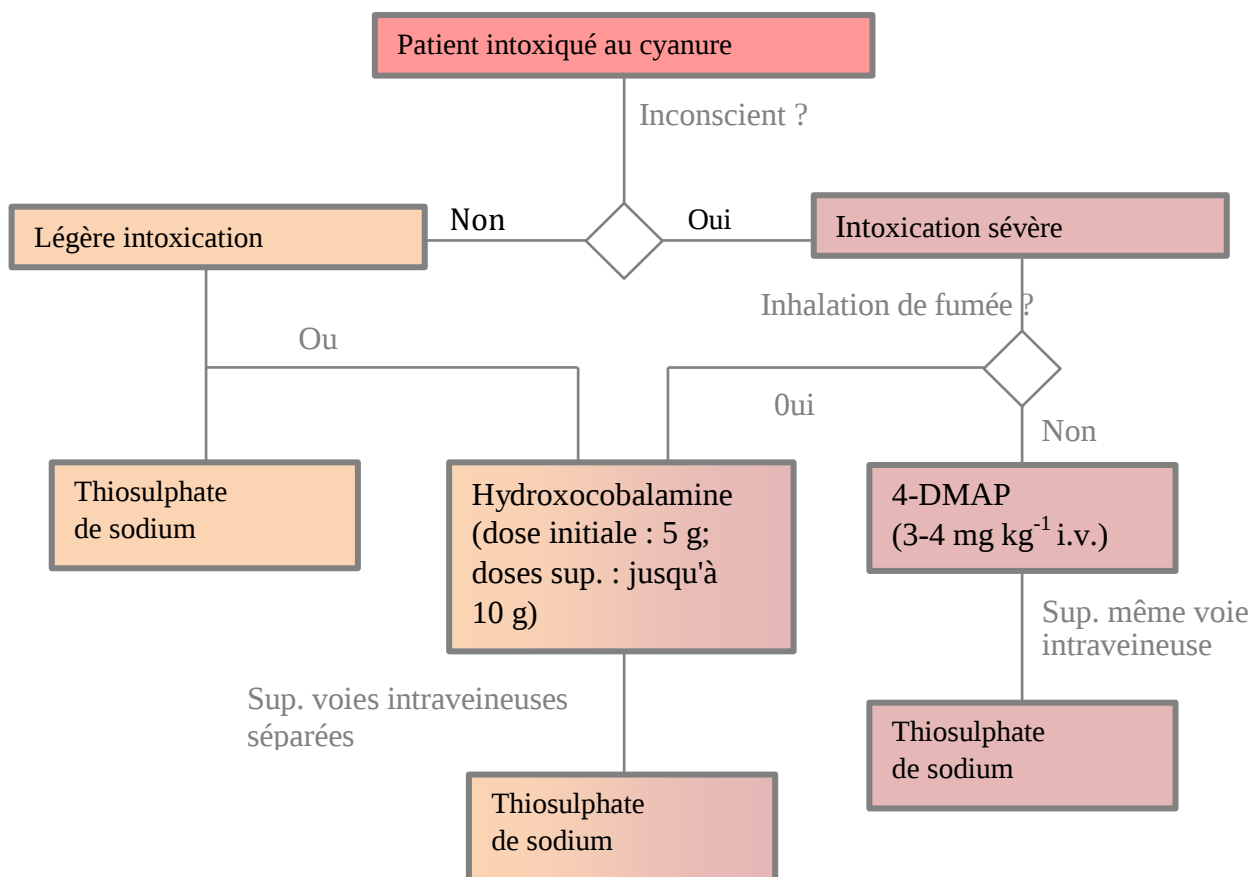


Figure 6.2 : *L'utilisation des antidotes du cyanure dépend du type et de la gravité de l'intoxication au cyanure*

6.6. Prise en charge hospitalière

Certains éléments des premiers soins dispensés au service des urgences sont identiques à ceux dispensés en milieu préhospitalier. Ils sont décrits dans le tableau 6.5.

Tableau 6.5 : Éléments importants des premiers soins au service des urgences

Premiers soins	– Décontamination (si ce n'est déjà fait) – Maintien de la respiration et de la circulation sanguine – Traitement antidote (s'il n'a pas déjà été administré) – 100% d'oxygène % (si non administré auparavant) – Bicarbonate de sodium (si non administré auparavant) – Admission à l'unité de soins intensifs
Unité de soins intensifs	– Poursuite de l'administration d'oxygène, d'antidotes et de bicarbonate de sodium – Oxygénothérapie hyperbare (HBO) chez les victimes de l'inhalation de fumée, le cas échéant – Surveillance cardiaque – Surveillance neurologique – Traitement du coma, de l'hypotension, des convulsions et des dysrythmies cardiaques selon les protocoles ACLS (soins avancés de réanimation cardiaque) – Surveillance de la toxicité systémique des patients présentant des brûlures chimiques mettant en jeu des cyanures
Paramètres de laboratoire	– Tests de laboratoire de routine – Analyses de laboratoire supplémentaires (lactate dans le plasma, gazométrie sanguine) – Concentration de méthémoglobine dans le sang (< 20 %) – Concentration sanguine de carboxyhémoglobine (chez les victimes de l'inhalation de fumée) – Concentration sanguine de cyanure (EDTA-sang): valeur standard : 15 - 40 µg l⁻¹ – Concentration toxique : > 200 µg l⁻¹ – Concentration létale : > 3 mg l⁻¹

Les victimes d'une contamination cutanée grave par des sels de cyanure doivent être décontaminées avant d'être hospitalisées car les vapeurs de HCN peuvent constituer une menace pour le patient, les sauveteurs et le personnel médical.

Les patients doivent être surveillés de près pendant 24 heures à l'hôpital et évalués régulièrement pour déceler tout signe d'intoxication au cyanure.

Dans la mesure du possible, la concentration totale d'hémoglobine et de méthémoglobine doit être mesurée rapidement avant de répéter une dose d'agent de formation de méthémoglobine. D'une manière générale, la concentration sanguine de cyanure doit être interprétée avec prudence, car la courte demi-vie du cyanure peut entraîner une sous-estimation des valeurs de cyanure.

6.7. Effets à long terme sur la santé

Après une grave intoxication au cyanure ayant causé une hypoxie de longue durée, il est possible que le système nerveux central présente des lésions à long terme. Les patients qui survivent à une grave intoxication au cyanure peuvent développer des symptômes semblables à ceux de la maladie de Parkinson et une altération de la fonction motrice pendant quelques jours à un mois après l'exposition. Ces patients présentent des anomalies du système dopaminergique nigrostriatal.

6.8. Traitement à long terme

Pour traiter les anomalies dopaminergiques similaires à la maladie de Parkinson, on peut administrer des agonistes dopaminergiques, mais leur efficacité et leur tolérabilité à long terme n'ont pas été étudiées systématiquement.

6.9. Évolution et pronostic

Le pronostic des patients intoxiqués au cyanure dépend de la forme et de la dose de cyanure, de l'état de santé prémorbide du patient, de la présence d'autres intoxications (par exemple, inhalation de fumée), du type de lésions et de l'administration ou non d'antidotes.

6.10. Lectures complémentaires

Borron SW. *Recognition and treatment of acute cyanide-poisoning*. J Emerg Nurs 2006; 32:S12–S26.

Curry SC. *Cyanide: hydrogen cyanide, inorganic cyanide salts and nitriles*. In: *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Brent J, Wallace KL, Burkhardt KK, Phillips SD, Donovan JW, editors. Philadelphia: Elsevier- Mosby; 2005.

Eckstein M. *Enhancing public health preparedness for a terrorist attack involving cyanide*. J Emerg Med 2006; 35:59–65.

Hall AH, Dart R, Bogdan G. *Sodium thiosulphate or hydroxocobalamin for the empiric treatment of cyanide poisoning?* Ann Emerg Med 2007; 49:806–813.

Koschel MJ. *Management of the cyanide-poisoned patient*. J Emerg Nurs 2006; 32:S19– S26.

Stork CM. *Thiosulphate*. In: *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Brent J, Wallace KL, Burkhardt KK, Phillips SD, Donovan JW, editors. Philadelphia: Elsevier-Mosby; 2005.

Zilker T, Eyer P. *4-Dimethylaminophenol (4-DMAP) as an antidote for poisoning by cyanide*. In: *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Brent J, Wallace KL, Burkhardt KK, Phillips SD, Donovan JW, editors. Philadelphia: Elsevier-Mosby; 2005.

Chapitre 7 :

Les agents antiémeutes

7.1. Introduction

Les irritants sensoriels tels que les agents antiémeutes sont des produits chimiques caractérisés par une très faible toxicité, une action rapide et une courte durée d'action. En général, ces agents ont une très grande marge de sécurité. Le 2-chlorobenzylidène malonitrile (CS) est l'irritant sensoriel le plus couramment employé dans la lutte anti-émeute (figure 7.1). Le 2-chloracétophénone (CN) est également employé à cette fin dans certains pays malgré sa toxicité plus élevée. La dibenz[b,f][1,4]oxazépine (CR) est un irritant mis au point plus récemment pour lequel on dispose de peu d'expérience. Il est possible que l'emploi dans les opérations des forces de l'ordre et de lutte anti-émeute de l'oléorésine de capsicum (gaz poivre), mélange d'origine naturelle dont le principal composant poivré est la capsaïcine, se fasse plus fréquent. Le gaz poivre est actuellement disponible en vente libre à des fins de protection personnelle et, aux États-Unis, les facteurs l'utilisent pour repousser les animaux et les campeurs pour repousser les ours.



Figure 7.1 : *Emploi de l'agent antiémeutes CS pendant des troubles civils*

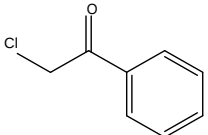
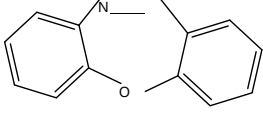
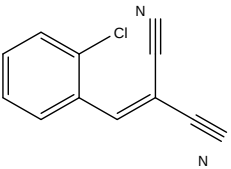
7.2. Le 2-chlorobenzylidène malonitrile (CS)

Le 2-chlorobenzylidène malonitrile (CS) est employé comme agent antiémeutes dans de nombreux pays. Il est aussi couramment employé en cours de formation pour simuler l'exposition à des agents de guerre chimique et dans les essais de performance des respirateurs. Le seuil de détection par l'homme (légère irritation des voies nasales) du CS est d'environ 0,004 mg-m⁻³. La concentration minimale d'irritant varie de 0,1 à 1,0 mg-m⁻³, et des signes et symptômes intolérables d'exposition apparaissent à des concentrations de 4,0 à 10,0 mg-m⁻³. La dose létale de CS chez l'homme est estimée entre 25 000 et 150 000 mg-min-m⁻³, ce qui donne un ratio de sécurité de l'ordre de 25 000 à 1 500 000.

7.2.1 Propriétés

Les propriétés physico-chimiques des agents antiémeutes sont résumées dans le tableau 7.1.

Tableau 7.1 : Propriétés physico-chimiques des agents antiémeutes

Propriété	CN	CR	CS
Aspect	Solide cristallin incolore	Cristaux aciculaires jaunes	Solide cristallin blanc
Nom chimique	2-chloracétophénone	Dibenz[b,f][1,4]oxazépine	2-chlorobenzylidène malonitrile
Formule chimique	C ₈ H ₇ ClO	C ₁₃ H ₉ NO	C ₁₀ H ₅ ClN ₂
Structure			
Poids moléculaire	154,59	195,29	188,6
Point de congélation (°C)	57 – 58	71 – 72,5	95 – 96
Point d'ébullition (°C)	244 – 245	335	310 – 315

Propriété	CN	CR	CS
Solubilité dans l'eau	Pratiquement insoluble	Légèrement soluble	Pratiquement insoluble
Solubilité dans des solvants organiques	Très soluble	Très soluble	Très soluble
Pression de vapeur (mm Hg) @20°C	0,013	0,000059	0,000034
Volatilité (mg.m ⁻³)	110 (20°C)	0,63 (25°C)	0,35 (20°C)

Généralement, le CS est dispersé sous forme d'aérosol à déclencheur pyrotechnique, mais il peut également être dispersé par pulvérisation d'une solution de CS dans un solvant approprié, et sous forme de poudre très fine (CS micronisé).

Bien que sa fumée soit non persistante, le CS peut rester sur les surfaces rugueuses (vêtements, par exemple) d'où il se dégage lentement. Il est nécessaire d'aérer les surfaces contaminées au moins 1 heure.

7.2.2. Détection

Il n'existe aucun détecteur du CS.

7.2.3. Protection

Un équipement complet de protection individuelle assure une protection totale. Une protection contre les concentrations de CS sur le terrain est assurée par le respirateur et la tenue de service ordinaire, fermée au cou, aux poignets et aux chevilles.

7.2.4. Décontamination

Les personnes exposées doivent être évacuées à l'air frais, séparées des autres personnes contaminées, faire face au vent les yeux ouverts et respirer

profondément. Les yeux et la peau contaminés doivent être rincés abondamment à l'eau. Après l'exposition, inspecter les vêtements et l'équipement individuel pour y déceler la présence éventuelle de résidus. Dans l'affirmative, les personnes concernées doivent se changer et laver leurs vêtements de façon à se protéger et à protéger les autres personnes non masquées.

7.2.5. Mécanisme d'action

Les lacrymogènes agissent sur les terminaisons nerveuses, la cornée, les muqueuses et la peau. La réaction est très rapide.

7.2.6. Signes et symptômes

L'exposition au CS provoque les symptômes suivants :

- 1) *Yeux*. Les symptômes comprennent : sensation de brûlure violente, conjonctivite (pouvant durer jusqu'à 30 minutes), érythème des paupières (pouvant durer environ une heure), blépharospasme, larmoiement violent (plus de 10 à 15 minutes) et photophobie.
- 2) *Voies respiratoires*. Le premier symptôme est une sensation de brûlure dans la gorge, évoluant en douleur et s'étendant à la trachée et aux bronches. À un stade ultérieur, une sensation d'étouffement peut se manifester, souvent accompagnée de peur. En outre, une sensation de brûlure du nez, une rhinorrhée, un érythème des muqueuses nasales et parfois un épisode d'épistaxis se produisent. Le sens du goût est souvent altéré pendant quelques heures après l'exposition. Des nausées, des diarrhées et des maux de tête ont été observés. Des éternuements surviennent après une exposition légère et peuvent être persistants. De nombreuses personnes exposées ont signalé une fatigue pendant quelques heures. Toux, étouffement, nausées et vomissements (rarement) apparaissent après une exposition. L'exposition à des concentrations élevées de CS peut entraîner un œdème pulmonaire.

3) *Peau*. Une sensation de brûlure apparaît, surtout dans les zones humides, mais disparaît rapidement. Cette sensation de brûlure peut réapparaître quelques heures plus tard, souvent en lavant la zone affectée. Une exposition prolongée à de grandes quantités de CS (par exemple, lors de la manipulation de CS en vrac) peut provoquer un érythème et la formation de vésicules. Une exposition prolongée (continue ou intermittente) à des concentrations élevées peut avoir un effet cumulatif, en particulier lorsqu'elle est combinée à des températures et à une humidité élevées. Une sensibilité au CS peut se développer.

7.2.7. Premiers soins

Dans la quasi-totalité des cas, il suffit d'évacuer la victime à l'air frais pour que les symptômes disparaissent rapidement. Les vêtements doivent être changés. Si les symptômes persistent, les yeux, la bouche et la peau peuvent être lavés à l'eau (et au savon dans le cas de la peau). *Ne pas* utiliser de lotions à base d'huile. Les lotions de décontamination cutanée contenant de l'eau de Javel ne doivent pas être utilisées; elles doivent être réservés à une contamination plus dangereuse (par exemple, vésicants ou agents neurotoxiques); l'eau de Javel réagit avec le CS pour former une combinaison plus irritante pour la peau que le CS seul.

7.2.8. Traitement

Principaux éléments de la prise en charge des personnes exposées au CS:

1) *Yeux*. Les effets sur les yeux disparaissent en général spontanément et ne nécessitent aucun traitement. Si de grosses particules ou gouttelettes d'agent ont pénétré dans l'œil, il peut être nécessaire d'administrer un traitement anti-corrosif. Un rinçage rapide et abondant est le meilleur traitement pour éliminer les particules solides de CS des yeux. Après une décontamination complète, des préparations corticostéroïdes pour les yeux peuvent être utilisées en consultation avec un ophtalmologue.

- 2) *Peau*. Un érythème précoce et une sensation de picotement (jusqu'à 1 heure), surtout dans les régions chaudes et humides de la peau, sont généralement passagers et ne nécessitent aucun traitement. Une inflammation et des cloques semblables à un coup de soleil peuvent se produire après une exposition intense ou prolongée, surtout sur les peaux claires. Une crème aux corticostéroïdes ou une lotion à la calamine peuvent être appliquées pour traiter une dermatite déclarée ou pour limiter un érythème tardif. Si des cloques apparaissent, elles doivent être traitées comme toute autre brûlure au deuxième degré. Une infection secondaire est traitée avec les antibiotiques appropriés.
- 3) *Voies respiratoires*. Dans les rares cas d'effets pulmonaires dus à une exposition massive, une évacuation est nécessaire. La prise en charge est la même que pour les agents suffocants.

7.2.9. Évolution et pronostic

La plupart des personnes affectées par les agents antiémeutes n'ont pas besoin de soins médicaux et les victimes sont rares.

7.3. Dibenz(b,f)-1,4-oxazépine (CR)

Les effets de dibenz (b, f)-1,4-oxazépine (CR) sont semblables à ceux du CS, mais sa concentration minimale efficace est plus faible et sa DL₅₀ est plus élevée. Les symptômes et le traitement sont semblables à ceux du CS.

Le CR diffère du CS dans la mesure où il est moins toxique par inhalation, mais ses effets cutanés sont plus prononcés. Il est toutefois plus persistant dans l'environnement et sur les vêtements.

7.4. 2-Chloracétophénone (CN)

Le 2-Chloracétophénone (CN) est un agent antiémeute et, dans les exercices de formation, il est maintenant remplacé par le CS, ce dernier étant beaucoup moins toxique. Toutefois, il est encore employé par la police dans certains pays.

7.4.1. Propriétés

Le CN est un solide brun jaunâtre clair qui fond à 54°C environ. Bien que peu soluble dans l'eau, il se dissout facilement dans un grand nombre de solvants organiques. Lorsqu'il est dispersé selon un procédé pyrotechnique, il dégage une faible odeur rappelant la fleur de pommier.

7.4.2. Mode d'action et effets toxiques

Le mode d'action est similaire à celui du CS; le CN provoque une stimulation des terminaisons nerveuses sensorielles.

7.4.3. Signes et symptômes

L'exposition au CN affecte principalement les yeux, provoquant sensations de brûlure, larmoiements, inflammation et œdème des paupières, blépharospasme et photophobie. Tous les symptômes disparaissent après 1 ou 2 heures.

Des concentrations élevées peuvent provoquer une irritation des voies respiratoires supérieures, une inflammation de la peau avec formation de cloques, des problèmes visuels et un œdème pulmonaire. Des gouttes ou éclaboussures dans l'œil peuvent causer des brûlures corrosives, l'opacité de la cornée voire une déficience visuelle permanente.

7.4.4. Premiers soins

Les effets nocifs d'une exposition peuvent être neutralisés en ouvrant les yeux pour laisser passer le souffle de l'air frais. Le cas échéant, on peut rincer les yeux avec de grandes quantités d'eau. Ne jamais frotter les yeux car des blessures mécaniques pourraient compliquer les effets chimiques de l'exposition. Les patients souffrant de cécité temporaire doivent être rassurés; aucune cécité permanente due à une exposition à des aérosols n'a jamais été observée, même à des concentrations très élevées.

7.5. Capsaïcine

La capsaïcine est le composant irritant le plus puissant et, quantitativement, le principal capsaïcinoïde de l'oléorésine de capsicum (OC), extrait huileux de plantes du genre *Capsicum* (piments) (figure 7.2). L'OC contient de 0,01 à 1,0 % de capsaïcinoïdes (sur matière sèche). Les vaporisateurs de gaz poivre disponibles dans le commerce contiennent de 1 à 15 % de capsaïcinoïdes.

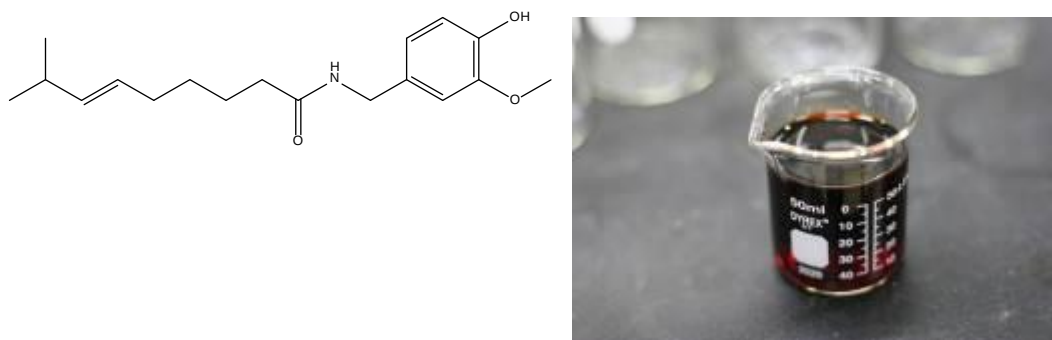


Figure 7.2 : Structure chimique de la capsaïcine et aspect huileux de l'oléorésine de capsicum

Les capsaïcinoïdes activent les récepteurs vanilloïdes des neurones sensoriels. La libération de la substance neuropeptide P, peptide relié au gène calcitonine (CGRP), et de la neurokinine A provoque des altérations de la muqueuse des voies respiratoires et une inflammation neurogène de l'épithélium respiratoire, des vaisseaux sanguins des voies respiratoires, des glandes et des muscles lisses.

Les autres capsaïcinoïdes sont le nonivamide (vanillylamide de l'acide pélargonique ou PAVA). Ce capsaïcinoïde est présent en faibles quantités dans certaines espèces de *Capsicum*, mais il est synthétisé à des fins de lutte antiémeutes.

7.6. Lectures complémentaires

Olajos EJ, Salem H. *Riot control agents: pharmacology, toxicology, biochemistry and chemistry*. J Appl Toxicol 2001; 21:355–391.

Disponible à : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jat.767/pdf>

- LJ Schep, RJ Slaughter, DI McBride. *Riot control agents: the tear gases CN, CS and OC – a medical review*. J Royal Army Medical Corps 2015; 161:94–99. Disponible à : <http://jramc.bmj.com/content/161/2/94.full.pdf+html?sid=2bf6683f-0949-4e0c-8226-4469c6b05e1a>
- Y Dimitroglou, G Rachiotis, C Hadjichristodoulou. *Exposure to the riot control agent CS and potential health effects: a systematic review of the evidence*. Int J Environ Res Public Health 2015; 12:1397–1411. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344673/pdf/ijerph-12-01397.pdf>

Chapitre 8 :

Produits chimiques toxiques d'origine biologique

8.1. Introduction

Les toxines sont des substances toxiques produites par des organismes biologiques, notamment des plantes, des animaux, des micro-organismes, des virus, des champignons ou des matières infectieuses.

Le terme "toxine" recouvre un large spectre de substances. À l'une des extrémités de ce spectre, on trouve les toxines bactériennes, telles que la toxine botulique et l'entérotoxine staphylococcique, qui sont toutes deux des protéines de poids moléculaire élevé qui étaient stockées dans le passé à des fins militaires. Au milieu du spectre, on trouve les venins de serpents d'insectes, les alcaloïdes végétaux et une foule d'autres substances de ce type, dont certaines, notamment la ricine, ont été employées comme armes. À l'autre extrémité du spectre, on trouve des molécules relativement petites comme les toxines marines, dont certaines, notamment la saxitoxine, ont été militarisées. Le cyanure d'hydrogène, qui fait l'objet du chapitre 6 du présent guide, est fabriqué en quantités commerciales par synthèse chimique, mais est une toxine présente dans quelque 400 variétés de plantes, chez certains animaux, et il est synthétisé par au moins une bactérie (*Bacillus pyocyaneus*).

Le présent chapitre traite des effets médicaux, et de leur traitement, des toxines végétales et des toxines marines, en particulier de la ricine et de la saxitoxine, qui sont toutes deux inscrites au tableau 1 de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques; le tableau 1 contient la liste des produits chimiques toxiques mis au point, fabriqués, stockés ou employés comme armes chimiques et considérés comme présentant un risque élevé pour l'objet et le but de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques. Parmi les autres produits chimiques inscrits au tableau 1, mentionnons les agents vésicants et les agents neurotoxiques dont il est question aux chapitres 3 et 4 du présent guide. Les profils toxicologiques de la ricine et de la saxitoxine sont résumés au tableau 8.1.

Tableau 8.1 : Bref profil toxicologique des armes chimiques d'origine toxique

Agent chimique	Origine biologique	Entité chimique	Dose létale chez l'homme (µg/kg)	Voies de pénétration	Apparition des symptômes après exposition	Système visé	Mort après exposition
Ricine	Graines de ricin	Glycoprotéine	3	Inhalation, ingestion, injection	2 – 24 heures	GI* CV** N*** R****	36 – 72 heures
Saxitoxine	Fruits de mer	Composés guanidiniques non protéiniques	5,7	Inhalation, ingestion, injection	0,5 – 2 heures	N GI R	2 – 12 heures

* GI = Gastrointestinal
 ** CV = Cardio-vasculaire
 *** N = Nerveux
 **** R = Respiratoire

8.2. Ricine

La ricine est une glycoprotéine toxique provenant du ricin (*Ricinus communis L.*) qui est fortement toxique pour les cellules des mammifères. Le ricin est un arbrisseau à fleurs de la famille des Euphorbiacées. La figure 8.1 contient des photos de la plante et des graines de ricin.



Figure 8.1 : *Ricinus communis*, le ricin, en floraison (à gauche); formation des graines de ricin (à droite); graines de ricin (en-dessous)

La ricine est toxique lorsqu'elle est ingérée, injectée voire inhalée. La ricine est 1 000 fois moins toxique que la toxine botulique.

8.2.1. Historique de son emploi

En 1918, le Ministère de la guerre des États-Unis a envisagé l'emploi de la ricine comme arme potentielle. L'armée américaine la désignait sous son nom de code "composé W". Pendant la Seconde Guerre mondiale, les armées américaine et britannique ont mis au point ensemble la bombe W, qui a été testée mais jamais employée. Le premier cas documenté d'intoxication par la ricine en tant qu'arme a été l'assassinat en 1978 d'un transfuge bulgare, Georgi Markov. Il a été tué à Londres par une capsule en platine chargée de ricine, tirée au moyen d'un parapluie. La ricine ainsi libérée a tué Markov en trois jours. Six autres attentats terroristes ont été attribués à la même technique. Les premières poursuites en vertu du *Biological Weapons Anti-Terrorism Act* de 1989 des États-Unis ont été engagées à l'encontre de deux contestataires des lois fiscales qui ont été condamnés en 1995 pour possession de ricine en tant qu'arme biologique à Brooten (Minnesota).

En 2003, aux États-Unis, une lettre contaminée à la ricine, qui avait été adressée à la Maison-Blanche, a été trouvée dans la salle du courrier du sénateur Bill Frist au *Dirksen Senate Office Building*. Plus récemment, l'envoi de lettres à la ricine au président Barack Obama et au maire de New York Michael Bloomberg s'est conclu par la condamnation d'une actrice texane. Des extraits de graines de ricin ont également été trouvés dans des tentatives de suicide. Cinq cas (quatre hommes et une femme) de tentative de suicide par injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée d'extrait de graine fabriqué artisanalement ont été signalés en Pologne, en Belgique et aux États-Unis. De nombreux autres cas d'intoxication aiguë par ingestion de graines de ricin, par exemple, des tentatives de suicide chez des adultes et des accidents chez des enfants, ont été signalés avec un faible taux de mortalité.

8.2.2. Propriétés physiques, chimiques et toxicologiques

La ricine (64 kDa) est soluble dans l'eau et n'est donc pas présente dans l'huile de ricin. Elle est constituée de deux chaînes peptidiques, A et B, reliées par un pont disulfure. La sous-unité B se lie aux glycoprotéines des cellules épithéliales, ce qui permet à la sous-unité A de pénétrer ces cellules par endocytose induite par récepteurs. La sous-unité A a la capacité de modifier les ribosomes eucaryotes par catalyse, ce qui bloque la synthèse des protéines. Une molécule de ricine peut désactiver 2 000 ribosomes par minute, ce qui entraîne la mort de la cellule. La ricine peut également agir de médiateur de l'apoptose au moyen de mécanismes encore mal compris. Parmi ses autres effets toxiques, mentionnons le déséquilibre en magnésium et en calcium, la libération de cytokines, la réaction de phase aiguë et le stress oxydatif du foie.

La ricine est plus puissante par inhalation et moins toxique lorsqu'elle est administrée par voie orale. La dose létale médiane orale (DL₅₀) chez les rongeurs est plus de 1 000 fois supérieure à celle par inhalation. La plus faible toxicité par voie orale de la ricine pourrait être due à sa grande taille, qui entraîne sa dégradation dans l'estomac et sa mauvaise absorption dans le tractus gastro-intestinal.

La ricine ingérée est absorbée en 2 heures par le sang et les vaisseaux lymphatiques, et s'accumule dans le foie et la rate. En recherche expérimentale sur la souris, la ricine est détectable dans les selles après 2 heures de gavage par voie orale, mais après 72 heures, de 20 à 45 % de la ricine ingérée est excrétée sous forme inchangée dans les selles. Les effets toxiques de la ricine se produisent habituellement dans les 4 à 6 heures suivant l'ingestion, mais peuvent prendre jusqu'à 10 heures.

Des effets cytotoxiques peuvent se manifester jusqu'à cinq jours après l'exposition, même chez les individus asymptomatiques. La plupart des études sur l'intoxication à la ricine par voie orale ont été faites sur des rongeurs dont la surface luminale du tube digestif est recouverte d'une couche d'épithélium stratifié fortement kératinisé, contrairement à celle du tube digestif humain.

Les macrophages du système réticulo-endothélial, comme les cellules de Kupffer, ont des récepteurs du mannose à la surface de leur membrane, ce qui les rend sensible à la toxicité de la ricine. Les lésions qui en résultent peuvent persister longtemps et peuvent évoluer en insuffisance hépatique si une dose suffisante de ricine est ingérée.

De fortes doses de ricine injectées par voie intramusculaire ou sous-cutanée chez l'homme provoquent une nécrose locale au point d'injection, une nécrose lymphoïde locale grave, une nécrose hépatique, une hémorragie gastro-intestinale, une néphrite diffuse et une splénite diffuse. La majeure partie de la ricine injectée est excrétée dans l'urine après 24 heures et moins de 2 % se retrouve dans les selles.

8.2.3. Manifestations cliniques

La majorité des cas d'ingestion de ricine par voie orale sont liés à la consommation de graines de ricin, et plus de 1 000 cas de consommation de graines toxiques ont été signalés, avec un taux de mortalité de 1,9 % à 6 %. La libération de la ricine contenue dans les graines de ricin nécessite la digestion et la délipidation de la matrice des graines. Les graines de ricin avalées sans être mâchées peuvent ressortir intactes du tractus gastro-intestinal grâce à leur enveloppe solide qui ressemble à une coquille.

Les manifestations cliniques de l'intoxication par la ricine se produisent dans les 2 à 24 heures, selon la dose et la voie d'entrée, et la mort peut survenir dans les 36 à 72 heures suivant l'exposition. Les patients qui ont ingéré de la ricine par voie orale présentent rapidement des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales, suivis de diarrhée, d'hémorragie de l'anus, d'anurie et de crampes, de mydriase, de fièvre, de soif, de mal de gorge, de maux de tête, de collapsus vasculaire et de choc. L'ingestion de ricine par voie orale peut provoquer une nécrose du foie, de la rate et des reins.

L'injection intramusculaire de ricine induit une forte douleur locale et la nécrose des ganglions lymphatiques et des muscles de la zone touchée, avec des signes systémiques modérés tels que fièvre, mydriase, anurie, collapsus vasculaire et choc. Après l'inhalation, une détresse respiratoire avec œdème pulmonaire se manifeste et peut entraîner une insuffisance respiratoire et la mort. On peut observer une leucocytose passagère 2 à 5 fois plus élevée que la normale.

Douleurs abdominales, irritation oropharyngée, vomissements et diarrhées sont les principales manifestations cliniques de l'intoxication par la ricine. Différents types de saignements gastro-intestinaux tels hématomèse, méléna ou hématochézie peuvent survenir en raison d'une nécrose locale du tractus gastro-intestinal. La perte volumique qui en résulte est cause de déshydratation, tachycardie, hypotension et cyanose. Le choc hypovolémique et l'insuffisance rénale sont induits par une perte volumique excessive. L'hypoglycémie et l'hémolyse sont d'autres manifestations courantes.

Un syndrome s'apparentant à la septicémie et s'accompagnant de nausées, d'anorexie, de maux de tête, de fièvre, d'hypotension et d'étourdissements est une manifestation clinique initiale de l'injection intramusculaire de ricine et peut survenir 10 à 12 heures après l'injection. Le point d'injection présente habituellement des lésions tissulaires locales. On note également une augmentation des transaminases hépatiques, de la créatinine-kinase, de l'amylase et de la bilirubine, ainsi qu'une insuffisance rénale accompagnée de myoglobinurie, d'hypoglycémie létale et d'une anomalie métabolique.

Un homme de 20 ans qui avait tenté de se suicider par injection d'extrait de graine de ricin a été hospitalisé 36 heures après injection. Il souffrait de maux de tête, de douleurs abdominales, thoraciques et dorsales, de nausées, d'une grande faiblesse et d'étourdissements. Il souffrait également d'acidose métabolique, d'anurie et d'hématochézie. Ces manifestations ont évolué en hypotension artérielle, insuffisance rénale et hépatique accompagnée d'une diathèse hémorragique et n'ont pas répondu aux vasopresseurs administrés et aux soins de soutien. Les saignements ont entraîné un arrêt cardiaque, qui a résisté aux efforts de réanimation. À l'autopsie, des foyers hémorragiques de la plèvre, du cerveau et du myocarde ont été observés. Le transfuge bulgare qui a été assassiné par injection a immédiatement souffert de douleurs localisées entraînant une faiblesse générale sur une période de 5 heures. À son admission à l'hôpital, il souffrait de fièvre, de nausées, de vomissements et de tachycardie, mais sa tension artérielle était normale. Sa cuisse présentait une induration de 6 cm qui était probablement le point d'injection. Les ganglions lymphatiques dans la région du membre atteint étaient enflés. Le deuxième jour, ses symptômes ont évolué en tachycardie et hypotension et une leucocytose s'est déclarée ($26\,300/\text{mm}^3$). Le lendemain, il souffrait d'anurie d'hématémèse et d'un blocage complet de la conduction atrioventriculaire qui a conduit à la mort.

Aucun cas d'intoxication humaine mortelle par aérosol à la ricine n'a été signalé, mais des cas typiques de syndrome allergique ont été signalés, notamment congestion du nez et de la gorge, démangeaisons des yeux, urticaire et oppression thoracique chez les travailleurs exposés à la poussière de ricin. Cependant, des singes intoxiqués par de la ricine en aérosol ne présentaient aucun signe d'intoxication systémique, mais on a observé chez eux des pneumonies nécrosantes diffuses, des inflammations interstitielles et alvéolaires, des œdèmes et des inondations alvéolaires.

La cause de la mort dans une intoxication à la ricine dépend de la voie d'entrée. Cependant, la ricine étant une toxine cellulaire qui frappe sans discrimination, tous les organes et systèmes sont affectés par une intoxication systémique à la ricine.

L'ingestion de ricine par voie orale induit des lésions nécrotiques et hémorragiques du tractus gastro-intestinal, associées à une insuffisance hépatique et rénale qui entraîne une hypotension et un collapsus vasculaire ne répondant pas au traitement. L'injection de ricine entraîne également une hémorragie gastro-intestinale et une insuffisance hépatique et rénale. Il est possible que l'hypoxie secondaire due aux lésions pulmonaires soit la principale cause de mort après l'inhalation de ricine.

Le tableau 8.2 résume les principales manifestations cliniques de la ricine et de la saxitoxine dans les différents organes et en fonction de la voie d'entrée.

Tableau 8.2 : Principales manifestations cliniques de la ricine et de la saxitoxine

Toxine	Ingestion par voie orale			Inhalation		Injection	
	Tractus gastro-intestinal	Système cardio-vasculaire	Système nerveux	Système respiratoire	Système nerveux	Système nerveux	Système cardio-vasculaire
Ricine	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, hématochézie, dysfonction hépatique, insuffisance rénale	Tachycardie, hypotension, choc, collapsus	Fatigue, fièvre, douleurs musculaires, faiblesse, vertiges	Toux, douleurs thoraciques, dyspnée, hypoxémie, œdème pulmonaire non cardiogénique	Fatigue, faiblesse, douleurs musculaires, vertiges	Douleur locale, fatigue, vertiges	Tachycardie hypotension, bloc atrioventriculaire
Saxitoxine	Nausées, vomissements	Tachycardie, hypotension, choc	Douleurs musculaires, engourdissements et paralysie, vertiges, maux de tête	Toux, douleurs thoraciques, dyspnée, insuffisance respiratoire	Paralysie des muscles	Aucun cas humain signalé	

8.2.4. Diagnostic

L'intoxication par la ricine peut expliquer la détresse pulmonaire d'un grand nombre de soldats voire de civils en bonne santé, ainsi que les hémorragies gastro-intestinales de ceux qui ont ingéré une même nourriture pendant une guerre ou un acte de terrorisme. L'injection de ricine devrait également être envisagée lorsqu'une personne sous grave menace d'assassinat ou d'attaque terroriste développe rapidement l'un des syndromes d'une perméabilité vasculaire comme l'œdème et l'hypotension.

Des méthodes immunologiques comme le dosage immuno-enzymatique (ELISA) permettent de détecter la ricine dans les prélèvements de tissus, les fluides corporels et les écouvillons nasaux. Son seuil inférieur de détection est d'environ 0,1 ng/mL (1,54 pmol/L) et elle peut être détectée jusqu'à 24 heures après l'exposition. La détection de la ricine dans des échantillons environnementaux à l'aide de tests d'immunofluorescence à résolution temporelle et de tests de réaction en chaîne par polymérase (PCR) est également recommandée. Dans une nouvelle méthode appelée PCR inverse (IPCR), la ricine est directement absorbée par les puits d'une plaque de microtitrage ou indirectement immobilisée par un anticorps de capture. Cette méthode permet de détecter des quantités de ricine aussi faibles que 1 pg/mL, les seuils de détection étant de 10 pg/ml dans les échantillons de lait et d'œufs et de 100 pg/ml dans les échantillons de viande de bœuf.

8.2.5. Triage

Étant donné que les voies d'exposition (intraveineuse, intramusculaire, inhalation et orale) peuvent différer et que les manifestations cliniques de l'intoxication par la ricine peuvent se produire longtemps après l'exposition, il est difficile de procéder à un triage en fonction de la gravité à un stade précoce. Cependant, le triage doit être fait périodiquement en fonction des antécédents médicaux et des résultats cliniques, toxicologiques et biochimiques.

Tous les patients exposés doivent être transférés à l'hôpital et examinés par un médecin urgentiste ou, idéalement, par un toxicologue clinicien. Même les patients asymptomatiques doivent être gardés en observation pendant au moins 12 heures après une exposition à la ricine. Dans l'idéal, les patients présentant des manifestations cliniques et des dérèglements biochimiques doivent être traités dans une unité de soins intensifs.

8.2.6. Traitement

Il n'existe pas d'antidote contre l'intoxication par la ricine et une thérapie de soutien est donc recommandée. La ricine agit rapidement et de manière irréversible, c'est pourquoi les mesures préventives telles que la vaccination des groupes à haut risque, par exemple le personnel militaire ou les diplomates à risque, sont une considération stratégique importante.

8.2.7. Décontamination

En cas d'exposition cutanée, enlever tous les vêtements et pansements, les placer dans un sac de polyéthylène résistant de 6 mil et les étiqueter pour qu'ils soient éliminés comme les autres agents de guerre chimique. Laver la peau de la victime avec suffisamment d'eau et de savon; les patients alertes doivent prendre une douche. Après l'ingestion par voie orale de ricine ou de graines de ricin, et en l'absence de contre-indications, faire un lavage gastrique et administrer du charbon activé. Cependant, le taux d'absorption de la ricine par le charbon activé n'ayant pas encore été quantifié, son efficacité n'a donc pas été confirmée.

En cas d'exposition par inhalation, le patient doit être immédiatement évacué de la zone contaminée. Il est recommandé de nettoyer les surfaces et les vêtements contaminés avec une solution d'hypochlorite de sodium à 0,1 % pendant au moins 30 minutes.

Le personnel travaillant dans des zones contaminées doit porter un équipement de protection individuelle (EPI) tel qu'un appareil respiratoire autonome (voir le chapitre 2). Cependant, étant donné qu'au premier contact il est possible que l'on ne connaisse pas exactement la nature de la contamination, il est prudent de protéger le personnel en utilisant le niveau de protection le plus élevé. Les patients doivent être évacués du site d'exposition et décontaminés dans les zones de décontamination des matières dangereuses désignées avant d'être transférés à l'hôpital.

8.2.8. Soins de soutien

Les soins de soutien sont le principal traitement de l'intoxication par la ricine et diffèrent selon la voie d'exposition. Les effets cytotoxiques de la ricine pouvant se manifester jusqu'à cinq jours après l'intoxication, une surveillance clinique et biochimique est recommandée pendant cette période, même chez les patients asymptomatiques.

L'intoxication à la ricine par voie intraveineuse ou intramusculaire nécessite une surveillance attentive des fonctions cardio-vasculaire et pulmonaire. Il est essentiel de traiter rapidement l'œdème pulmonaire et l'hypotension. En cas d'œdème pulmonaire aigu et de détresse respiratoire aiguë, une thérapie de soutien, est indiquée, comme l'administration d'oxygène, d'agents anti-inflammatoires, d'analgésiques, la ventilation artificielle avec respiration à pression positive et le remplacement des fluides et des électrolytes. La correction des coagulopathies et la surveillance des fonctions hépatiques et rénales sont également importantes.

Les patients qui demeurent asymptomatiques jusqu'à 12 heures après l'exposition (par voie orale ou par inhalation) présentent un faible risque de développer une toxicité et peuvent être autorisés à rentrer chez eux en prenant certaines précautions. Il faut se rappeler que les effets cytotoxiques de la ricine peuvent ne pas se manifester avant un délai de cinq jours. Une surveillance biochimique est donc recommandée pendant cette période de cinq jours, même chez les patients asymptomatiques. Les patients atteints d'intoxication par la ricine se rétablissent généralement s'ils ne meurent pas dans les cinq jours suivant l'exposition.

La difluorométhylornithine et la dexaméthasone sont recommandées pour traiter l'intoxication par la ricine. Les souris intoxiquées traitées avec ces molécules survivent plus longtemps. Au cours des dernières décennies, les chercheurs ont tenté de mettre au point des inhibiteurs de la ricine en réduisant l'activité de ses N-glycosidases mais, plus récemment, les efforts se sont concentrés sur les molécules qui perturbent le trafic intracellulaire. Ces résultats prometteurs ne se sont pas encore concrétisés en traitement pour les victimes humaines.

Des anticorps anti-ricine (anti-RTA, anti-RTB et anti-ricine) ont été testés pour prévenir la liaison, l'internalisation ou l'acheminement de la RTA vers le compartiment endosomal, pour modifier le trafic intracellulaire et pour neutraliser la ricine à l'intérieur de la cellule. Les résultats d'études in-vitro ont montré que les anti-RTA sont plus protecteurs que les anti-RTB. On rapporte que certains anticorps protègent les cellules jusqu'à 8 heures après l'exposition cellulaire. D'autres études ont montré que les animaux peuvent être protégés contre la ricine par immunothérapie au moyen d'anticorps monoclonaux (MAb). Cependant, la majorité des MAb développés contre la ricine présentent des propriétés indifférentes.

8.2.9. Vaccination et protection passive

Plusieurs groupes à haut risque nécessitent une protection contre la ricine. La vaccination active est recommandée pour le personnel militaire, les personnalités très importantes ou le personnel diplomatique à haut risque d'assassinat, les premiers intervenants et le personnel de laboratoire enquêtant sur les emplois présumés de ricine. Pour les civils à faible risque d'exposition, la meilleure méthode

est la vaccination post-exposition ou traitement aux anticorps. Le grand public doit être vacciné s'il existe un risque avéré d'attaque terroriste. La vaccination post-exposition nécessite un diagnostic et un accès rapides à un vaccin approprié.

Le vaccin idéal contre la ricine protégerait les victimes contre toutes les voies d'intoxication par la ricine et, pour les vaccinations d'urgence à grande échelle, il devrait avoir une demi-vie appropriée et assurer une immunisation de longue durée avec 1 ou 2 doses seulement. Différents types d'anatoxines de la ricine, produites par chauffage ou addition de substances chimiques, ont été évalués chez des modèles de rongeurs, après administration par voie sous-cutanée ou en aérosol. Bien qu'elles réduisent la mortalité induite par la ricine, elles ne protègent pas contre les lésions pulmonaires. L'administration par voie orale d'anatoxines de la ricine ne protège pas contre l'exposition à la ricine en aérosol. Un autre problème de l'anatoxine est le risque résiduel de toxicité dû à une mauvaise inactivation. L'immunisation active protège mieux contre l'exposition par inhalation.

Une autre forme de vaccin est l'anatoxine du formol, même si le formol ne peut pas inactiver totalement la ricine. Ce type de vaccin est efficace contre la ricine en aérosol. Des vaccins à chaîne de ricine A recombinée ont également été utilisés pour réduire ses effets indésirables et en accroître la stabilité. L'armée américaine a mis au point le RTA 1-33/44-198, protéine d'inactivation des ribosomes modifiée structurellement, qui protège à 100 % les animaux contre des doses supra-létales de ricine en aérosol.

Un vaccin a été mis au point par un groupe de recherche texan à partir de la chaîne A recombinée de ricine comprenant le site enzymatique et le site d'induction du syndrome de perméabilité vasculaire. Il est connu sous le nom de RiVax™, est très facilement soluble et stable dans une variété de formulations. L'administration intramusculaire de RiVax™ à des souris a protégé leur fonctionnalité pulmonaire et l'intégrité de leurs tissus contre la ricine en aérosol, proportionnellement à la dose administrée. Le RiVax™ a déjà subi avec succès des essais cliniques d'innocuité et a induit la fabrication d'anticorps neutralisant la ricine chez tous les volontaires ayant reçu la dose élevée.

L'inhalation d'immunoglobuline anti-ricine (IgG) dans la première heure d'exposition peut protéger les animaux contre les lésions pulmonaires et réduire le taux de mortalité. L'immunoglobuline anti-ricine peut également protéger les animaux jusqu'à 2 à 3 jours après administration, selon les taux de clairance d'IgG observés dans les voies respiratoires des lapins. L'administration d'IgG anti-ricine au moyen d'un nébuliseur portatif immédiatement avant une exposition est susceptible d'offrir une certaine protection aux personnes non immunes ou de réduire l'ampleur des signes de toxicité.

8.3. Saxitoxine

La saxitoxine (STX) est l'une des toxines naturelles connues les plus puissantes et la toxine paralysante des mollusques la plus connue. La saxitoxine a un impact environnemental et économique important, car la détection de sa présence dans les mollusques et poissons tels les moules, les palourdes, les poissons-ballons et les pétoncles entraîne fréquemment la fermeture de leur pêche ou cueillette commerciale et récréative. Les figures 8.2 et 8.3 montrent différents types de mollusques et crustacés qui peuvent contenir de la saxitoxine.



Figure 8.2 : *Différents types de mollusques et crustacés pouvant contenir de la saxitoxine*



Figure 8.3 : *Poisson-ballon pouvant contenir de la saxitoxine*

La saxitoxine a été le premier composant toxique connu et le plus étudié de l'intoxication paralysante par les mollusques. Le terme saxitoxine provient du nom d'espèce de la palourde jaune, *Saxidomus giganteus*, dans laquelle elle a été identifiée pour la première fois. Le terme saxitoxine peut également désigner l'ensemble des neurotoxines apparentées qui sont collectivement appelées saxitoxines. Il s'agit notamment de la saxitoxine (STX), de la néosaxitoxine (NSTX), de la gonyautoxine (GTX) et de la décarbamoylsaxitoxine (dcSTX). L'ingestion de saxitoxine par l'intermédiaire de mollusques contaminés par des proliférations d'algues toxiques est responsable de l'intoxication paralysante par les mollusques.

La saxitoxine provoque une paralysie musculaire qui peut entraîner la mort ou rendre la victime incapable d'accomplir toute action ou d'exercer toute fonction. La saxitoxine peut être administrée aux victimes par la nourriture, l'eau ou l'air et elle peut pénétrer dans le corps par des plaies ouvertes. Elle peut également être employée dans un dispositif pénétrant comme une seringue ou tout autre engin traumatisant, comme une fléchette, qui endommage la peau et permet à la toxine de pénétrer dans le sang. Toutefois, aucun cas confirmé d'homicide par intoxication à la saxitoxine n'a été signalé. Le seul cas signalé d'intoxication suicidaire à la saxitoxine provient du Brésil et a été diagnostiqué au cours d'une étude épidémiologique visant à enquêter sur un décès causé par la saxitoxine au Timor oriental. L'intoxication avait été causée par la consommation d'un certain nombre de crabes contenant cette toxine.

8.3.1. Toxicité

La DL_{50} de la saxitoxine par ingestion orale chez l'homme est de 5,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$; par conséquent, une dose d'environ 0,57 mg de saxitoxine est mortelle par ingestion; la dose létale par injection est environ dix fois plus faible. La toxicité de la saxitoxine en aérosol par inhalation chez l'homme est estimée à 5 $\text{mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$. La saxitoxine induit une forte toxicité avec une dose létale de 50 $\mu\text{g}/\text{personne}$.

La saxitoxine agit comme un inhibiteur sélectif des canaux sodiques, empêchant la fonction cellulaire normale et provoquant la paralysie.

8.3.2. Manifestations cliniques

L'exposition à la saxitoxine survient généralement après l'ingestion de certains poissons qui en contiennent dans leurs tissus, mais elle peut survenir dans le cadre d'une guerre chimique ou biologique ou d'un acte de terrorisme. L'ingestion de saxitoxine peut provoquer un engourdissement de la muqueuse buccale entre 30 minutes et 2 heures après l'exposition. L'engourdissement se propage au visage et au cou dans les cas modérés; dans les cas graves, il se propage aux extrémités, ce qui entraîne un manque de coordination et des difficultés respiratoires. Parmi les autres symptômes signalés, mentionnons nausées, étourdissements, maux de tête, anurie et apparition rapide de douleurs. Après 12 heures, quelle que soit la gravité de leur état, les victimes se rétablissent graduellement en quelques jours, sans symptômes résiduels.

Dans les cas d'intoxication grave par la saxitoxine, la maladie progresse généralement rapidement et peut inclure un dysfonctionnement gastro-intestinal (nausées, vomissements) et des manifestations neurologiques, principalement un dysfonctionnement du nerf crânien, une sensation de flottement, des maux de tête, une faiblesse musculaire, une paresthésie et des vertiges. Les cas graves peuvent également présenter des difficultés à déglutir, une incohérence ou une perte de la parole. L'insuffisance respiratoire et la mort peuvent survenir dans les 12 heures suivant la paralysie musculaire.

Les manifestations cliniques d'une inhalation peuvent se manifester en 5 à 30 minutes, et peuvent entraîner une paralysie voire la mort dans les 2 à 12 heures. Les cas humains d'intoxication à la saxitoxine par injection sont très rares et n'ont fait l'objet d'aucun rapport.

Même si l'on ne procède pas à des examens toxicologiques, l'intoxication par la saxitoxine peut être confirmée soit parce qu'un nombre important d'éléments de preuves cliniques et non spécifiques attestent de la présence d'un produit chimique particulier, soit parce que l'étiologie de l'agent est connue avec une certitude totale.

Les symptômes de paresthésie péribuccale, d'engourdissement ou de picotements du visage, des bras et des jambes, d'ataxie, de détresse respiratoire, de maux de tête, de vertiges, de faiblesse, de nausées ou de vomissements dans les 15 minutes à 10 heures suivant la consommation de poisson-ballon sont très évocateurs d'une intoxication par la saxitoxine.

Les principales manifestations cliniques associées à la ricine et à la saxitoxine sont résumées dans le tableau 8.2, par voie d'entrée et par organe.

8.3.3. Détection et diagnostic

La détection de la saxitoxine se fait couramment dans le secteur des fruits de mer. Diverses méthodes sont utilisées, allant des dosages biologiques aux analyses chimiques sophistiquées. Cependant, le diagnostic d'intoxication à la saxitoxine s'appuie sur les antécédents médicaux et les manifestations cliniques. L'ingestion de saxitoxine peut commencer à produire des effets chez les victimes dans un délai de 5 à 30 minutes. La neurotoxicité clinique et le dysfonctionnement gastro-intestinal conduisant à une paralysie musculaire dans les 2 à 12 heures suggèrent fortement une intoxication par la saxitoxine.

8.3.4. Triage

Étant donné que les voies d'exposition (intraveineuse, intramusculaire, inhalation et orale) peuvent différer et que les manifestations cliniques de l'intoxication par la ricine peuvent se produire longtemps après l'exposition, tout classement et triage en fonction de la gravité est difficile dans les premiers stades. Cependant, le triage doit être fait périodiquement en fonction des antécédents médicaux et des résultats des examens cliniques, toxicologiques et biochimiques.

Tous les patients exposés à la saxitoxine doivent être immédiatement hospitalisés et examinés par un médecin urgentiste ou, idéalement, par un toxicologue clinicien. Si un grand nombre de personnes ont été exposées à la saxitoxine, le triage doit être effectué en fonction des résultats des examens cliniques et de la détection de la saxitoxine par un médecin urgentiste, un médecin militaire ou un toxicologue clinicien.

8.3.5. Traitement

Une antitoxine de la saxitoxine n'a pas d'efficacité pratique car la toxine agit très rapidement sur le système nerveux. Par conséquent, un traitement de soutien peut permettre au patient de survivre à la période critique de 12 heures suivant l'exposition. Après l'ingestion de saxitoxine par voie orale, une aspiration du contenu gastrique et un lavage gastrique doivent être effectués le plus tôt possible pour prévenir l'absorption de la toxine. Le charbon activé se lie à la saxitoxine et doit donc être administré après un lavage gastrique. Les victimes atteintes d'une grave intoxication à la saxitoxine ont besoin d'un soutien respiratoire, en particulier celles qui ont été intoxiquées par inhalation ou par injection.

Plusieurs anticorps anti-saxitoxine protègent les animaux de laboratoire exposés à cette toxine. Cependant, ces anticorps sont très spécifiques et ne se lient pas aux analogues de la saxitoxine. L'antitoxine doit être administrée le plus tôt possible et en quantité suffisante pour neutraliser la toxine. Cette méthode présente de meilleures chances de réussite dans les cas où l'apparition et la progression de la toxicité sont lentes.

Les protéines de substitution se liant aux anticorps pouvant servir d'antitoxines sont les saxiphilines et une famille de protéines se liant à la saxitoxine que l'on trouve chez les poissons-ballons. Il est probable que ces groupes de protéines se liant aux toxines resteront stables dans le système sanguin et se lieront à la saxitoxine au niveau nanomolaire voire subnanomolaire. Ils peuvent donc être aussi efficaces que l'antitoxine qui joue le rôle de chélateur.

Un antidote de la saxitoxine peut être créé à partir d'un produit chimique capable de transférer la saxitoxine de son site de fixation sur son canal sodium dépendant du potentiel. Dans des expériences menées sur l'animal, la 4-aminopyridine protège contre la saxitoxine, ou contrecarre son action, en améliorant la transmission neuromusculaire pour permettre au diaphragme de fonctionner. De fortes doses de ce médicament sont nécessaires, ce qui peut induire des effets secondaires graves chez l'homme, et ne doit donc se faire qu'en milieu hospitalier afin de surveiller et de contrôler ces effets secondaires. Cependant, la toxicité de la saxitoxine se déclarant très rapidement, l'antitoxine ou le médicament n'est efficace que s'il est administré rapidement après l'exposition.

Des mesures de soutien, en particulier la respiration artificielle, peuvent permettre au patient de survivre à la période critique de létalité de 12 heures.

8.4. Lectures complémentaires

Balali-Mood M, Llewellyn LE, Singh BR, editors. *Biological toxins and bioterrorism*.

New York Heidelberg Dordrecht London: Springer Reference Book; 2015.

Moshiri M, Etemad L, Balali-Mood M. *The biowarfare agent ricin*. In: *Biological toxins and bioterrorism*. Balali-Mood M, Llewellyn LE, Singh BR, editors.

New York. Heidelberg Dordrecht London: Springer Reference Book; 2015.

OPCW Ricin Fact Sheet, SAB-21/WP.5, 28 February 2014.

Disponible à : www.opcw.org.

OPCW Saxitoxin Fact Sheet, SAB21/WP4, 28 February 2014.

Disponible à : www.opcw.org

Llewellyn LE. *Marine biotoxins in history. In: Biological toxins and bioterrorism.*

Balali- Mood M, Llewellyn LE, Singh BR, editors. New York Heidelberg Dordrecht London: Springer Reference Book; 2015.

Balali-Mood M, Moshiri M and Etemad L. *Medical aspects of bio-terrorism.* Toxicon 2013; 69:131–142.

Balali-Mood M, Moshiri M, Etemad L. *Bio warfare and terrorism: toxins and other mid- spectrum agents. In: Encyclopedia of toxicology, 3rd ed.* Wexler P, Greim H, Moser V, Wiegand TJ, Lafarga JVT, Peyster A, et al., editors. Elsevier 2014.

Disponible à :

<http://www.osha.gov/dts/osta/bestpractices/html/hospitalfirstreceivers.htm>

ou

<http://cdc.gov/niosh/unp-intrecppe.htm>

Chapitre 9 :

Récapitulatif et conclusions

9.1. Introduction et historique de l'emploi des armes chimiques

L'OIAC, l'organisation intergouvernementale créée pour mettre en œuvre les dispositions de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques et surveiller leur application, a réussi à superviser la destruction des stocks d'armes chimiques existants et à piloter les efforts visant à prévenir la réapparition des armes chimiques, renforçant ainsi le tabou historique de l'emploi de ces armes. L'OIAC a remporté de tels succès qu'elle a reçu le prix Nobel de la paix en 2013 (figure 9.1). Cette récompense a déterminé l'OIAC à accroître son aide aux États parties afin qu'ils soient mieux préparés à traiter médicalement les victimes de l'exposition aux armes chimiques et à les rendre peu efficaces ou inefficaces en tant qu'outils de terreur.



Figure 9.1 : *Certificat (en anglais) et médaille du prix Nobel de la paix 2013*

Pour atteindre cet objectif, le Secrétariat technique de l'OIAC a élaboré le présent guide qui contient un ensemble d'indications thérapeutiques destinées à enrichir l'expérience clinique et la formation des médecins et autres personnels de santé.

Espérons que l'association de l'expérience clinique, de la formation du personnel médical et des indications simples figurant dans le présent guide permettra aux praticiens de mieux comprendre les effets de l'exposition à des agents de guerre chimique et de faire face avec assurance à un afflux de victimes d'armes chimiques. Cette compréhension et cette assurance se traduiront par un traitement plus efficace, un renforcement de la confiance du personnel médical et des patients et, en fin de compte, un traumatisme moindre face à l'emploi d'agents de guerre chimique.

Le chapitre 1 du présent guide donne aux médecins praticiens une vue d'ensemble de l'historique de la mise au point et de l'emploi des armes chimiques, des types de produits chimiques qui ont été employés comme armes chimiques, et un bref résumé des efforts déployés par la communauté internationale pour interdire l'emploi des armes chimiques.

9.2. Gestion d'un incident chimique

Le chapitre 2 donne des informations sur la détection et l'identification des agents de guerre chimique et la prévention des risques, notamment la définition et la localisation des "zones chaudes" et du contrôle des entrées, la décontamination des victimes et les principes généraux du triage. Il est rappelé dans ce chapitre que la gestion d'un incident chimique vise à réduire ou à éviter les expositions secondaires, à fournir une assistance rapide aux victimes et à assurer leur rétablissement rapide et effectif. Le chapitre 2 intègre le processus de prise en charge des victimes d'armes chimiques dans le cycle de gestion élémentaire des catastrophes. Cela permet d'assurer une souplesse maximale en termes de prévention de "surprises toxicologiques" par les divers agents.

9.3. Les agents vésicants

Le chapitre 3 donne des indications sur la prise en charge d'urgence et à long terme des victimes d'agents vésicants. Rédigé et révisé par des médecins qui ont traité et suivi un grand nombre de victimes de la moutarde, principalement dans des conflits armés, mais également dans des cas d'exposition professionnelle, ce chapitre contient des informations précieuses sur la pathophysiologie des lésions

provoquées par la moutarde et leur prise en charge d'urgence. Les organes cibles de la moutarde au soufre sont les yeux, les voies respiratoires et la peau, respectivement, mais pas exclusivement. Les yeux sont plus sensibles à la moutarde que les voies respiratoires ou la peau. Une exposition sévère irrite les yeux après 1 à 3 heures et provoque des lésions graves. Les symptômes de l'atteinte des voies respiratoires sont la toux, la dyspnée et l'oppression thoracique, et peuvent être suivis d'une laryngite, d'une trachéite et d'une bronchite. Les lésions cutanées suivent une progression caractéristique : érythème, œdème et cloques. Il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique pour prévenir les effets de la moutarde. Le traitement de soutien et symptomatique vise à soulager les symptômes, à prévenir l'infection et à favoriser la guérison. Ce chapitre décrit également les effets chroniques sur la santé de l'exposition à la moutarde et les soins de réadaptation et de longue durée à prodiguer aux victimes de la moutarde. Les effets à long terme de l'exposition à la moutarde peuvent comprendre des manifestations psychologiques prolongées, notamment le SSPT, la dépression chronique, la perte de libido et l'anxiété. De plus, les effets locaux à long terme de l'exposition à la moutarde peuvent comprendre une déficience visuelle, des cicatrices sur la peau, une maladie obstructive chronique des voies respiratoires, une sténose bronchique, une sténose gastro-intestinale avec dyspepsie et une sensibilité accrue à la moutarde.

Enfin, la moutarde au soufre est un cancérigène connu. Par exemple, les soldats américains exposés à la moutarde au soufre pendant la Première Guerre mondiale ont connu une incidence accrue du cancer du poumon (et de la bronchite chronique) comparativement aux soldats qui avaient subi d'autres blessures. Les ouvriers britanniques qui avaient travaillé à la fabrication de moutarde au soufre pendant la Seconde Guerre mondiale ont connu une augmentation de la prévalence du carcinome laryngé (parmi ceux qui sont encore en vie).

L'inclusion de la lewisite dans le chapitre 3 est très pertinente car cet agent a été militarisé en grandes quantités et mélangé à de la moutarde au soufre, dans la mesure où, en plus de ses propriétés toxiques, elle abaisse le point de congélation de la moutarde au soufre, ce qui est important dans les climats froids.

En outre, selon les inspecteurs de l'ONU présents au Moyen-Orient, la lewisite a également été militarisée et stockée dans cette région du monde, même si ce n'est qu'en petites quantités par rapport à d'autres munitions.

9.4. Les agents neurotoxiques

Le chapitre 4 donne une description complète de la chimie, de la pharmacologie et de la toxicologie des agents neurotoxiques, ainsi que des mesures de lutte contre ces agents. Le chapitre rappelle que les agents neurotoxiques conventionnels de guerre chimique – le tabun, le sarin, le soman et le VX – sont des exemples d'une vaste catégorie de composés qui agissent en phosphorylant l'enzyme acétylcholinestérase (AChE), induisant ainsi une dépression profonde du système nerveux central. La première manifestation est une crise orthosympathique précoce (caractérisée par des "signes humides" : salivation, larmoiement, miction et défécation), suivie d'une prédominance de symptômes parasympathiques : bradycardie, hypertension, contractions musculaires, fasciculations, faiblesse et paralysie. Le chapitre 4 décrit également les procédures de prise en charge préhospitalière et hospitalière, y compris la décontamination des patients et les approches globales de prise en charge clinique. L'OIAC a élaboré et mis en œuvre des procédures de surveillance permettant de déterminer la présence ou non d'agents neurotoxiques dans l'environnement, ce qui peut aider le personnel de santé dans ses évaluations diagnostiques (figure 9.2).



Figure 9.2 : *Sous la direction de l'OIAC, les inspecteurs surveillent l'environnement au Moyen-Orient en recherchant des preuves de contamination par des armes chimiques*

Le chapitre 4 traite également des effets à long terme sur la santé de l'exposition aux agents neurotoxiques. Il examine en outre les possibilités d'axonopathie sensorimotrice, la neuropathie retardée induite par un composé organophosphoré, la question non résolue d'un "syndrome intermédiaire" faisant partie de la phase aiguë d'intoxication et, enfin, les effets comportementaux et mentaux et les séquelles neuropsychologiques à long terme.

9.5. Les agents suffocants

Le chapitre 5 donne un aperçu des lésions pulmonaires provoquées par le chlore, le phosgène et autres organohalogénures, oxydes d'azote et le perfluoroisobutylène (PFIB), en mettant l'accent sur le chlore, premier agent de guerre chimique employé dans la guerre moderne. On présume que du chlore a été employé récemment en Syrie, et des preuves ont été recueillies de son dépôt dans l'environnement. Le traitement du diagnostic différentiel des autres types d'agents de guerre chimique (vésicants, neurotoxiques et hémotoxiques) est particulièrement utile. Ce chapitre traite essentiellement de la feuille de route du traitement des lésions toxiques par inhalation :

- triage,
- traitement de l'exposition,
- procédure ABC de réanimation,
- repos forcé,
- prévention de l'œdème pulmonaire,
- gestion des sécrétions des voies respiratoires/prévention des bronchospasmes,
- traitement de l'œdème pulmonaire, le cas échéant,
- traitement de l'hypoxie et de l'hypotension.

La logique de ces approches est expliquée dans le chapitre, donnant ainsi au lecteur une vision générale claire du traitement de la toxicité et de ses principes de base.

9.6. Les agents hémotoxiques

Le chapitre 6 traite des agents hémotoxiques, ainsi appelés parce qu'ils altèrent la capacité de transport de l'oxygène de l'hémoglobine. À des concentrations toxiques, les caractéristiques de l'intoxication par le cyanure sont le dysfonctionnement du système nerveux central, la toxicité cardio-vasculaire et l'acidose métabolique. L'évolution de la toxicité est rapide, les signes et les symptômes apparaissent rapidement et la mort peut survenir en quelques minutes. Le chapitre contient un tableau utile des manifestations précoces et plus tardives de l'intoxication par le cyanure.

En cas d'intoxication par le cyanure, le diagnostic différentiel est difficile à établir, car l'asphyxie et l'intoxication par d'autres produits chimiques provoquent des symptômes similaires. De nouveau, ce chapitre fournit des conseils utiles sur l'établissement du diagnostic différentiel.

Le tableau 6.4 de ce chapitre donne la liste des antidotes actuellement disponibles et précise leur mécanisme d'action proposé, les doses thérapeutiques et les effets indésirables potentiels.

9.7. Les agents antiémeutes

Le chapitre 7 décrit les conséquences sanitaires de l'exposition aux agents antiémeutes. Les dispositions de la CIAC autorisent l'emploi d'agents antiémeutes non létaux (produits chimiques irritants sensoriels) pour maintenir l'ordre public (notamment pour la lutte antiémeutes sur le plan national) mais interdisent l'emploi de ces produits chimiques comme méthode de guerre. Là aussi, ils sont présentés dans ce guide en fonction de leur emploi et de leurs conséquences potentielles sur la santé des populations vulnérables, comme les personnes souffrant d'affections respiratoires réactionnelles. Commenant par l'agent CS (2-chlorobenzalmalonitrile), le chapitre traite des signes et symptômes d'exposition et des approches de premiers soins rapides des agents antiémeutes de chimie semblable, à savoir le CR (dibenz(b,f)-1,4-oxazépine) et le CN (2-chloroacétophénone), et les agents à base de capsaïcine (aérosols au poivre).

9.8. Les produits toxiques d'origine biologique

Le chapitre 8 décrit les toxines ricine et saxitoxine, exemples typiques de toxines protéiques et marines, respectivement, qui ont divers mécanismes d'action et visent des organes différents. Extrêmement toxiques, ces agents nécessitent une thérapie de soutien intensive, et des efforts internationaux sont actuellement déployés pour mettre au point des vaccins ou des thérapies post-exposition spécifiques à ces agents. Les médecins, en particulier ceux qui travaillent dans les services de sécurité et les départements militaires, doivent se tenir informés et parfaire leurs connaissances en matière de diagnostic et de prise en charge clinique des lésions provoquées par ces armes chimiques/biologiques hautement toxiques.

Les efforts visant à développer la ricine en tant qu'arme toxique de guerre moderne se sont intensifiés en partie grâce à sa disponibilité en grandes quantités sous forme de sous-produit de l'industrie de l'huile de ricin. Dans la seconde moitié du XX^e siècle, le développement de la transformation à l'échelle industrielle a facilité les processus de fabrication. Cependant, l'utilité militaire de la ricine par rapport à d'autres armes chimiques, voire aux armes conventionnelles, reste sujette à discussion. Néanmoins, cette toxine conserve une mystique en tant qu'agent de bioterrorisme potentiel ou outil d'assassinat. Elle fait actuellement l'objet d'une surveillance en tant que produit chimique toxique inscrit au tableau 1 de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques. Ce chapitre contient des observations utiles sur les soins de soutien à apporter en cas d'intoxication à la ricine.

Pour sa part, la saxitoxine cible des sites spécifiques du système nerveux et bloque la transmission nerveuse. Le terme saxitoxine désigne toute une série de neurotoxines apparentées qui sont connues collectivement sous le nom de saxitoxines. Il s'agit de la saxitoxine (STX), la néosaxitoxine (NSTX), la gonyautoxine (GTX) et autres. L'ingestion de saxitoxine par l'intermédiaire de mollusques contaminés par des proliférations d'algues toxiques est responsable de l'intoxication paralysante par les mollusques. L'exposition à la saxitoxine se produit le plus souvent après l'ingestion de certains poissons qui en contiennent dans leurs tissus,

mais elle peut se produire lors d'une guerre chimique ou biologique ou lors d'un acte de terrorisme. L'exposition à la saxitoxine induit d'abord un engourdissement péribuccal qui s'étend au visage et au cou dans les cas modérés et, dans les cas graves, aux extrémités, provoquant un manque de coordination et des difficultés respiratoires. Comme pour la ricine, des soins de soutien sont nécessaires et peuvent permettre au patient de survivre à la fenêtre critique de 12 heures après l'exposition. Après l'ingestion de saxitoxine par voie orale, une aspiration du contenu gastrique et un lavage gastrique doivent être effectués le plus tôt possible pour prévenir l'absorption de la toxine. Les victimes atteintes d'une grave intoxication à la saxitoxine nécessitent un soutien respiratoire, en particulier celles qui ont été intoxiquées par inhalation ou par injection. Le présent guide contient des mises en garde et des instructions utiles pour le traitement et la prise en charge des patients exposés aux toxines.

9.9. Observations finales

La publication de ce guide vise à appuyer et à renforcer les dispositions du Protocole de Genève de 1925 et de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques en contribuant à l'élaboration d'une réponse médicale bien préparée destinée à aider les victimes de l'exposition aux armes chimiques, sous quelle forme que ce soit.

Annexe 1 :

La Convention sur l'interdiction des armes chimiques

La négociation de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques (CIAC), qui a débuté en 1972 à Genève, a été menée à bonne fin en 1992. La Convention sur l'interdiction des armes chimiques a été saluée comme une révolution dans le domaine de la maîtrise des armements et du désarmement. Il s'agit du premier traité multilatéral vérifiable qui interdit totalement une catégorie entière d'armes, et qui limite et contrôle étroitement les activités susceptibles de contribuer à la fabrication de ces armes.

La CIAC va plus loin que tout autre traité en termes de champ d'application de l'interdiction, de portée et d'ingérence des dispositions relatives à la vérification. La vérification au titre de la CIAC comprend des déclarations nationales obligatoires sur les activités industrielles et militaires pertinentes, ainsi qu'un régime d'inspections de routine des installations industrielles et militaires déclarées, y compris la vérification rigoureuse de la destruction de tous les stocks d'armes chimiques déclarés. Parmi les autres caractéristiques, on compte l'"inspection par mise en demeure", en vertu de laquelle un État partie peut demander, à bref délai de préavis, une inspection de tout site d'un autre État partie, ainsi que des dispositions relatives à l'enquête sur l'emploi présumé d'armes chimiques. Ces dispositions relatives aux allégations d'emploi d'armes chimiques ont été élaborées, dans une large mesure, sur la base de l'expérience et des enseignements tirés du Mécanisme du Secrétaire général visant à enquêter rapidement sur les allégations portées à son attention relatives à l'emploi possible d'armes chimiques, qui a été utilisé à plusieurs reprises pendant la guerre Iran-Iraq dans les années 1980.

Le traité prévoit également la fourniture d'une assistance aux États parties à la CIAC (lorsqu'ils sont menacés d'être attaqués au moyen d'armes chimiques) et une coopération internationale visant à faciliter le développement de la chimie à des fins pacifiques. En outre, le traité exigeait la création d'une nouvelle organisation internationale chargée d'administrer le traité, l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OIAC), comprenant un service d'inspection chargé des diverses tâches de vérification.

Le critère "de destination générale" des armes chimiques inscrit dans la CIAC signifie en fait que tout produit chimique toxique employé à des fins de guerre chimique est une arme chimique. Cette large définition était nécessaire parce qu'il existe de nombreux produits chimiques à double usage qui sont employés à des fins pacifiques légitimes et qui peuvent également être employés pour mettre au point des armes chimiques (par exemple, le chlore). En outre, il était important de veiller à ce que tous les nouveaux produits chimiques toxiques découverts ou mis au point à l'avenir (par exemple, les produits chimiques agissant sur le système nerveux central et les agents de spectre moyen) soient également visés par les dispositions relatives à l'interdiction de la guerre chimique de la CIAC.

Outre la définition au sens large des armes chimiques, l'annexe sur la vérification de la CIAC comprend trois tableaux de produits chimiques considérés comme présentant un niveau de risque particulier pour l'objet de la Convention. Par exemple, le tableau 1 comprend les vésicants, les agents neurotoxiques (et leurs précurseurs binaires) et deux toxines (ricine et saxitoxine). Le tableau 2 comprend d'autres produits chimiques toxiques (notamment l'agent neurotoxique amiton et l'agent psychoactif BZ) et les principaux précurseurs d'une gamme d'agents chimiques. Le tableau 3 comprend certains des autres agents de guerre chimique employés pendant la Première Guerre mondiale (y compris le phosgène et le cyanure d'hydrogène) ainsi que d'autres précurseurs (notamment les précurseurs antérieurs des agents neurotoxiques). Les tableaux de produits chimiques constituent la base des déclarations obligatoires et des inspections de routine de l'industrie dans le cadre de la CIAC.

Le Mécanisme du Secrétaire général visant à enquêter rapidement sur les allégations portées à son attention relatives à l'emploi possible d'armes chimiques a été utilisé en 2013 pour enquêter sur des rapports faisant état de l'emploi à grande échelle d'armes chimiques en Syrie. Il a été fait appel au mécanisme d'enquête de l'ONU plutôt qu'à une enquête de l'OIAC sur l'emploi présumé d'armes chimiques car la Syrie n'était pas un État partie au moment de l'attaque présumée. Plusieurs inspecteurs de l'OIAC faisaient partie de l'équipe d'inspection chargée par le Secrétaire général de l'ONU d'enquêter sur l'emploi présumé d'armes chimiques.

En mai 2014, l'OIAC a mené une enquête sur l'emploi présumé d'armes chimiques en Syrie, qui a confirmé que du chlore (agent suffocant) avait été employé. L'OIAC a fourni aux États parties des directives relatives à la sûreté chimique afin de réduire la possibilité que des produits chimiques à double usage, tels que le chlore (utilisé commercialement pour la purification de l'eau), puissent être obtenus et utilisés à des fins hostiles.

Outre la CIAC, les efforts de la communauté internationale visant à renforcer l'interdiction des armes chimiques se sont traduits par un certain nombre d'activités et d'accords internationaux supplémentaires allant dans ce sens. Il s'agit notamment des mesures prises par l'ONU (à savoir les résolutions de l'Assemblée générale et du Conseil de sécurité, comme la résolution 1540), de l'élaboration de mesures nationales de délivrance de licences d'exportation et de mesures de sûreté chimique prises à l'égard des produits chimiques industriels toxiques (y compris certaines catégories de produits pharmaceutiques) qui pourraient être utilisés à des fins de guerre chimique.

La Convention sur l'interdiction des armes chimiques, renforcée par ces diverses mesures internationales et nationales complémentaires, est largement saluée comme une réussite et généralement créditée d'avoir considérablement réduit la possibilité d'employer des armes chimiques à grande échelle comme méthode de guerre.

ANX1.1. Lectures complémentaires

Site Web officiel de l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques :

www.opcw.org

Annexe 2 :

Les catégories d'agents de guerre chimique

ANX2.1. Les agents vésicants

Les agents vésicants figurent parmi les agents de guerre chimique les plus répandus. Ces substances huileuses agissent par inhalation et par contact avec la peau. Ils affectent les yeux, les voies respiratoires et la peau, d'abord comme irritant, puis comme poison cellulaire. Comme leur nom l'indique, les vésicants provoquent de grosses cloques sur la peau, souvent potentiellement mortelles, qui ressemblent à des brûlures graves. Parmi les vésicants, on compte la moutarde au soufre (H, HD), les moutardes à l'azote (HN1, HN2 et HN3), la lewisite (L) et l'oxime de phosgène (CX).

La moutarde au soufre et la lewisite sont les agents vésicants qui ont été le plus largement militarisés et employés dans des opérations de combat. Ces agents font des victimes sur le champ de bataille et obligent les troupes adverses à porter un équipement de protection complet, ce qui ralentit le rythme des opérations militaires.

La moutarde au soufre a été employée pour la première fois par l'Allemagne en 1917, et dans plusieurs conflits depuis, notamment lors de la guerre Iran-Iraq (1980-1988). La moutarde au soufre a été largement employée pendant la guerre Iran-Iraq et est responsable de plus de 100 000 victimes, dont plus de 30 000 sont mortes par la suite de ses effets à long terme. Apparemment, plus de 70 000 survivants iraniens de l'exposition à la moutarde au soufre sont encore sous traitement médical permanent.

La lewisite a été militarisée en grande quantité (parfois mélangée à de la moutarde au soufre) et a été employée par le Japon pendant la Seconde Guerre mondiale. Ces deux agents sont principalement dispersés sous forme liquide ou sous forme de vapeur (aérosol) et sont considérés comme des agents persistants, car leur danger toxique peut persister pendant de nombreux jours.

La moutarde à l'azote (HN-3) a été militarisée pendant la Seconde Guerre mondiale, mais n'a apparemment pas été employée dans des opérations de combat. Il ne semble pas y avoir eu de militarisation ni d'emploi à grande échelle de l'oxime de phosgène.

ANX2.2. Les agents neurotoxiques

Dans les années 1930, des entreprises allemandes ont mené des recherches visant à améliorer les insecticides et ont découvert des composés organophosphorés très toxiques. Les autorités militaires en ont été informées, ce qui a conduit à la mise au point des agents neurotoxiques tabun puis sarin. Le tabun a été produit pour la première fois en décembre 1936 et fabriqué et militarisé dès 1939. Pendant la Seconde Guerre mondiale, l'Allemagne a produit plusieurs milliers de tonnes de tabun et de plus petites quantités de sarin.

Au début des années 1950, les efforts de la recherche industrielle britannique visant à mettre au point des pesticides plus efficaces ont débouché sur la découverte de l'agent neurotoxique amiton, qui a été employé pendant une courte période en agriculture, mais qui a ensuite été retiré en raison de sa grande toxicité pour les mammifères. À la suite de recherches menées dans des établissements militaires, on a découvert que le remplacement d'une des liaisons phosphore-alcoxy de l'amiton (ultérieurement dénommé VG) par une liaison phosphore-méthyle permettait au moins d'en décupler la toxicité. Cela a conduit au développement et à la militarisation de la série V d'agents neurotoxiques, avec la mise au point et la militarisation du VX par les États-Unis, et la mise au point et la militarisation d'homologues du VX (y compris le Vx par l'ex-Union soviétique). Dans les années 1980, l'Iraq envisageait de fabriquer de l'amiton et de le militariser.

Il n'est pas surprenant de constater que les propriétés physiques et toxicologiques du VX et du Vx sont similaires, et que les méthodes de traitement médical des agents de la série V sont également très similaires.

Les agents neurotoxiques sont ainsi dénommés parce qu'ils affectent la transmission des impulsions nerveuses dans le système nerveux. Ils sont stables et facilement dispersables, extrêmement toxiques et ont des effets rapides à la fois lorsqu'ils sont absorbés par la peau et par inhalation. L'intoxication peut également se faire en ingérant des liquides ou des aliments contaminés par des agents neurotoxiques. Il est intéressant de noter que les insecticides organophosphorés actuellement utilisés ont une structure similaire à celle des agents neurotoxiques organophosphorés et que, bien qu'ils aient un effet similaire sur le corps humain, ils sont moins toxiques.

La volatilité des agents neurotoxiques varie considérablement. Par exemple, le VX a une consistance comparable à celle d'une huile relativement non volatile et est donc un agent de guerre chimique persistant. Il produit principalement son effet par contact direct avec la peau, bien qu'il présente un risque sérieux par inhalation sous forme d'aérosol et, par temps plus chaud, sous forme de vapeur. Par contre, le sarin est un liquide dont la volatilité est comparable à celle de l'eau, et il est principalement absorbé par les organes respiratoires. La volatilité du soman, du tabun et du GF (cyclosarin) se situe entre celle du sarin et du VX. Des épaississants peuvent être ajoutés aux agents de guerre chimique volatils, notamment le soman, pour accroître leur persistance.

ANX2.3. Les agents suffocants

Les agents suffocants ont été parmi les premiers agents de guerre chimique fabriqués en grandes quantités et ont été employés pour la première fois par l'Allemagne près d'Ypres le 22 avril 1915. Les deux parties belligérantes ont largement employé des agents suffocants pendant la Première Guerre mondiale. Initialement, les agents de guerre chimique étaient dispersés à partir de bouteilles de gaz, puis d'obus d'artillerie et de mortiers. Le chlore (CL), le phosgène (CG),

le diphosgène (DP) et la chloropicrine (PS) sont des exemples d'agents suffocants. Ces agents suffocants ont été jugés utiles pendant la Première Guerre mondiale, en particulier dans les combats de tranchées, parce que, étant plus lourds que l'air, ils envahissaient les tranchées.

ANX2.4. Les agents hémotoxiques

Le nom d'agent hémotoxique, comme celui des autres groupes d'agents, découle de leur effet sur les victimes. Les agents hémotoxiques sont distribués par le sang et pénètrent généralement dans l'organisme par inhalation. Ils inhibent la capacité des cellules sanguines à utiliser et à transporter l'oxygène. Les agents hémotoxiques sont donc des poisons qui provoquent effectivement l'asphyxie de l'organisme. Les deux principaux agents hémotoxiques employés dans la guerre chimique sont le cyanure d'hydrogène (AC) et le chlorure de cyanogène (CK).

Le cyanure d'hydrogène (parfois mélangé à des chlorures métalliques) a été employé dans une mesure limitée pendant la Première Guerre mondiale et s'est avéré avoir un intérêt militaire très limité (par rapport au phosgène, par exemple) car il est plus léger que l'air, ce qui rend difficile la production de concentrations significatives sur le champ de bataille. Le chlorure de cyanogène a également été employé dans une mesure limitée pendant la Première Guerre mondiale, mais n'a pas été jugé aussi efficace que le phosgène.

Cependant, la concentration de cyanure d'hydrogène peut rapidement atteindre des niveaux létaux et entraîner une mort rapide dans des espaces confinés. Par exemple, pendant la Seconde Guerre mondiale, une forme de cyanure d'hydrogène (le zyklon B) a été employée dans les chambres à gaz nazies. Le cyanure d'hydrogène a été militarisé par le Japon pendant la Seconde Guerre mondiale (notamment dans des grenades en verre), mais n'a apparemment pas été employé à grande échelle.

ANX2.5. Les irritants sensoriels (agents antiémeutes)

Les irritants sensoriels sont des produits chimiques qui, lorsqu'ils sont employés en concentration sur le terrain, peuvent provoquer rapidement une incapacité temporaire d'une durée légèrement supérieure à la période d'exposition. Leurs effets agressifs, qui sont dus aux réactions réflexes du corps aux irritations sensorielles, comprennent le larmolement, la sternutation, les vomissements et la douleur. Ils ont été largement employés comme agents antiémeutes ainsi que dans les conflits armés.

Les irritants sensoriels ont été le premier type d'agent de guerre chimique employé pendant la Première Guerre mondiale. L'emploi d'une variété d'irritants sensoriels a été envisagé pendant la Première Guerre mondiale, notamment le bromure de xylyle, le bromoacétate d'éthyle et plusieurs autres produits chimiques organiques halogénés, ainsi que l'oléorésine de capsicum (OC), huile naturelle des piments. Pendant la Seconde Guerre mondiale, plusieurs milliers de tonnes d'irritants sensoriels ont été stockées, principalement du 2-chloroacétophénone (CN), un lacrymogène, et de l'adamsite (DM), un sternutatoire. La cote de sécurité de certains de ces irritants sensoriels est suffisamment basse pour qu'il y ait eu des victimes graves et des morts.

En 1959, le 2-chlorobenzalmalonitrile (CS) a été mis au point comme agent antiémeute. Ce produit chimique affecte les muqueuses à de très faibles concentrations et provoque des picotements, des déchirures et un malaise général. Cependant, il a une cote de sécurité extrêmement élevée, ce qui rend pratiquement impossible la production d'une concentration dangereuse en extérieur. Pour cette raison, le CS est rapidement devenu l'irritant sensoriel préféré pour les opérations de maintien de l'ordre, notamment le contrôle des émeutes sur le plan national, ainsi que pour les opérations militaires.

La question des irritants sensoriels a fait l'objet de longs débats animés pendant les négociations de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques, où ils étaient généralement désignés sous le vocable d'agents de lutte antiémeute.

La question en débat concernait leur inclusion dans le traité et les restrictions qui seraient imposées à leur emploi. En fin de compte, un compromis a été trouvé en vertu duquel les États parties sont tenus de déclarer à l'OIAC les agents antiémeutes qu'ils possèdent à des fins répressives. Bien que leur emploi soit autorisé à ces fins, il est interdit de les employer comme agent de guerre.

ANX2.6. Les toxines marines

De nombreuses toxines sont produites par des organismes marins, par exemple la saxitoxine (STX), qui est synthétisée par un type d'algues bleu-vert (cyanobactéries). Ces algues nourrissent différents mollusques, par exemple, les moules. Les moules elles-mêmes ne sont pas affectées par cette toxine, mais les êtres humains qui les mangent peuvent tomber gravement malades.

La saxitoxine attaque le système nerveux et a un effet paralysant, mais ne provoque aucun symptôme dans le tractus gastro-intestinal. L'évolution de la maladie est extrêmement rapide et, à fortes doses, la mort peut survenir en moins de 15 minutes. La DL_{50} chez l'homme est d'environ 1 mg. La saxitoxine est une molécule relativement petite d'un poids moléculaire de 370 D. Elle n'est pas sensible à la chaleur mais est détruite par l'oxygène. La saxitoxine est inscrite au tableau 1 de la CIAC.

ANX2.7. Les toxines végétales

On extrait la ricine, mélange de protéines toxiques, des graines de ricin. L'une de ces protéines est également produite par la bactérie *Escherichia coli* à laquelle le gène de la ricine a été transféré.

On s'est vite intéressé à la ricine en tant qu'agent de guerre chimique car elle est relativement facile à fabriquer en grandes quantités. En 1978, elle a été employée dans "l'assassinat au parapluie" à Londres où une balle traitée à la ricine a été tirée sur un transfuge bulgare, qui est mort dans les trois jours. La ricine est inscrite au tableau 1 de la CIAC.

Annexe 3 :

Autres produits chimiques toxiques qui peuvent être employés comme agents de guerre chimique

Les agents de guerre chimique dont il est question aux chapitres 3 à 8 du présent guide ne sont pas les seuls produits chimiques toxiques capables de tuer ou blesser à grande échelle.

Au cours du siècle dernier, des milliers de produits chimiques toxiques ont été étudiés pour emploi potentiel en tant qu'armes militaires. Toutefois, relativement peu d'entre eux ont été jugés capables de répondre aux critères militaires exigés d'un agent de guerre chimique efficace (à savoir efficacité dans les opérations militaires, capacité à être facilement fabriqué en quantités militairement significatives et stabilité pendant le stockage), et encore moins ont été militarisés et effectivement employés. Toutefois, le rejet délibéré de produits chimiques toxiques auquel les autorités de santé publique doivent se préparer peut inclure des attaques par des entités non étatiques dont les critères de sélection des agents employés peuvent différer de ceux de l'armée. Par exemple, la facilité d'accès, plutôt que l'agressivité et la stabilité pendant le stockage, peuvent être les critères principaux dans le choix d'un produit chimique toxique.

Avec les succès enregistrés par la Convention sur l'interdiction des armes chimiques dans la destruction des stocks existants d'armes chimiques et dans la prévention de la réapparition de nouveaux stocks, d'autres produits chimiques moins toxiques pourraient être employés de nos jours. Cela peut être particulièrement vrai lorsque la facilité d'accès ou la capacité à inspirer la terreur priment sur le rapport coût-efficacité dans le choix des armes.

Il existe de nombreux produits chimiques commerciaux capables de causer de graves dommages, comme en témoigne le grand nombre de victimes causées par le rejet accidentel d'isocyanate de méthyle à Bhopal (Inde), en 1984. Les produits chimiques commerciaux de ce type sont souvent appelés produits chimiques industriels toxiques.

Par conséquent, les médecins qui peuvent être appelés à traiter des patients dont on suppose qu'ils ont été exposés à des agents de guerre chimique doivent savoir que d'autres produits chimiques toxiques peuvent être employés à des fins de guerre chimique, et ils doivent avoir facilement accès à l'information sur les propriétés toxiques de ces types de produits chimiques et sur le traitement à administrer. Certains de ces produits chimiques sont brièvement évoqués ci-après.

ANX3.1. Produits chimiques industriels toxiques

Le tableau A4.1 ci-dessous liste certains produits chimiques industriels toxiques à haut risque qui ont été recensés par un groupe de travail international de l'OTAN en 2001. Cette liste comprend le chlore, le cyanure d'hydrogène et le phosgène, qui ont déjà été employés comme agents de guerre chimique et qui sont traités dans ce guide. Le cyanure d'hydrogène et le phosgène sont inscrits au tableau 3 de la CIAC.

Tableau A4.1 : *Exemples de produits chimiques industriels toxiques à haut risque*

Ammoniaque	Arsine	Trichlorure de bore
Trifluorure de bore	Disulfure de carbone	Chlore
Diborane	Oxyde d'éthylène	Fluor
Formaldéhyde	Bromure d'hydrogène	Chlorure d'hydrogène
Cyanure d'hydrogène	Fluorure d'hydrogène	Sulfure d'hydrogène
Acide nitrique fumant	Phosgène	Trichlorure de phosphore
Dioxyde de soufre	Acide sulfurique	Hexafluorure de tungstène

Lorsque les médecins s'efforcent de déterminer à quels produits chimiques toxiques leur patient a été exposé, ils doivent prendre en considération non seulement les agents de guerre chimique visés aux chapitres 3 à 8 du présent guide, mais aussi d'autres produits chimiques industriels toxiques qui peuvent être détournés de leur application pacifique et employés comme agents chimiques dans les conflits armés ou à des fins de terrorisme chimique.

ANX3.2. Autres produits chimiques toxiques, y compris les produits pharmaceutiques

En dehors des produits chimiques industriels toxiques, un certain nombre d'autres produits chimiques toxiques qui ne sont pas traités dans les chapitres 3 à 8 du présent guide, peuvent être employés comme agents de guerre chimique, soit dans des conflits armés, soit à des fins de terrorisme chimique. Ces produits chimiques toxiques comprennent notamment le perfluoroisobutène (PFIB), les agents actifs au niveau du système nerveux central, notamment le BZ et les opioïdes, et les bio-régulateurs.

ANX3.2.1. Perfluoroisobutène

Également appelé 1,1,1,3,3,3-pentafluoro-2-(trifluorométhyl)-1-propène, le perfluoroisobutène (PFIB) est un irritant pulmonaire à action rapide qui endommage la barrière hémato-pulmonaire et provoque un œdème. Il s'agit d'un gaz incolore et inodore à la plupart des températures ambiantes, et facilement liquéfiable. Le PFIB est un sous-produit de la fabrication du polytétrafluoroéthylène (téflon) ; il se forme également par chauffage de ce polymère ou de ses apparentés perfluoroéthylpropylènes à des températures qui induisent une décomposition thermique. L'inhalation est la principale voie d'exposition. Des concentrations élevées peuvent provoquer une irritation des yeux, du nez et de la gorge. Un syndrome connu comme la "fièvre des polymères" a été décrit à la suite de l'inhalation de PFIB.

Le PFIB est inscrit au tableau 2A de la CIAC. De plus amples détails sur le PFIB, y compris des informations sur la période de latence et le délai de rétablissement, les principaux symptômes cliniques, les principes de la prise en charge médicale et de prophylaxie/thérapie sont donnés dans *Public health response to biological and chemical weapons : WHO guidance* (2004), pages 156 à 160.

ANX3.2.2. Produits chimiques toxiques actifs sur le système nerveux central

Après la Seconde Guerre mondiale, les États-Unis et l'ex-Union soviétique se sont activement attelés à mettre au point des agents de guerre chimique ciblant le système nerveux central (SNC). Les produits chimiques en question sont des substances qui, lorsqu'elles sont administrées à faible dose, provoquent des conditions similaires à des troubles psychotiques ou d'autres symptômes procédant du système nerveux central (perte de sensibilité, paralysie ou rigidité). Au cours des années 1950, des études ont été réalisées sur des substances telles que les esters d'acide glycolique (glycolates), la phéncyclidine et le LSD. Une attention particulière a été portée à l'ester d'acide glycolique benzilate de 3-quinuclidinyle (BZ), qui, à faible concentration, provoque des symptômes périphériques tels qu'une dilatation des pupilles, une détérioration de la vision de près, une sécheresse de la bouche et des palpitations et, à des concentrations élevées, une augmentation de la température corporelle, une détérioration du niveau de conscience, des hallucinations et le coma. On a constaté que les séquelles incapacitantes persistaient jusqu'à une à trois semaines après l'exposition.

Pendant les années 1960, des agents psychoactifs, notamment le BZ et ses homologues, ont été militarisés. Ces produits chimiques étaient communément appelés agents chimiques incapacitants. Toutefois, leurs effets étant difficiles à prévoir, leur efficacité sur le champ de bataille était incertaine. En conséquence, les deux pays ont décidé de détruire leurs stocks d'agents psychoactifs dans les années 1980. Le manuel de l'Organisation mondiale de la santé (2004), p. 186-190, donne de plus amples détails sur le BZ, notamment des informations sur la période de latence et le délai de rétablissement, les principaux symptômes cliniques, les principes de la prise en charge médicale et de prophylaxie/thérapie. Le BZ est inscrit au tableau 2A de la CIAC.

Le Conseil consultatif scientifique (Conseil scientifique) de l'OIAC s'est récemment inquiété du fait que des opioïdes, notamment le fentanyl (employé comme anesthésique en chirurgie) et ses homologues (y compris le carfentanyl, qui est employé dans des fléchettes pour maîtriser les gros animaux), pourraient être employés à des fins hostiles interdites par la Convention sur l'interdiction des armes chimiques. Par exemple, les homologues du fentanyl sont de puissants analgésiques opiacés synthétiques semblables à la morphine mais plus puissants que celle-ci, et la DL₅₀ de certains de ces produits est comparable à celle de l'agent neurotoxique VX. Ces produits chimiques sont aussi parfois appelés agents chimiques incapacitants, mais ce terme peut être trompeur car il est impossible de contrôler la dispersion sous forme de vapeur ou d'aérosol d'un produit chimique agissant sur le SNC de sorte que chaque personne exposée reçoive une dose "incapacitante" sans danger pour sa santé.

ANX3.2.3. Les biorégulateurs

Ces dernières années, on s'est inquiété du risque d'emploi des biorégulateurs comme agents de guerre chimique. Ils sont étroitement apparentés aux substances que l'on trouve normalement dans l'organisme et peuvent être algogènes (provoquer la douleur), anesthésiants ou jouer sur la tension artérielle. Une de leurs caractéristiques est qu'ils sont actifs à des doses extrêmement faibles et qu'ils ont souvent un effet rapide.

ANX3.3. Lectures complémentaires

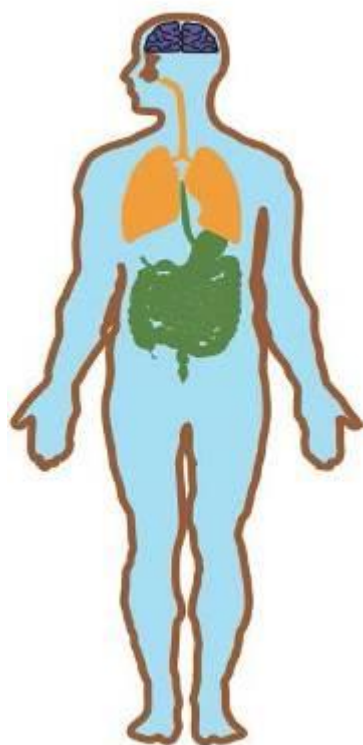
Organisation mondiale de la santé. *Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance*. Genève : WHO Press; 2004.

Groupe de travail international 25 de l'OTAN (ITF-25). *Reconnaissance of industrial hazards*. Quoted in: *World Health Organization. Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance*. Geneva: WHO Press; 2004.

Patty's Toxicology 6th Ed. Eula Bingham and Barbara Cohrsenn, editors. (Wiley 2012)

Conseil scientifique consultatif de l'OIAC. *Report of the Scientific Advisory Board on developments in science and technology for the Third Review Conference; RC-3/WP.1* (en anglais seulement), du 27 mars 2013. La Haye : Organisation pour l'interdiction des armes chimiques; 2013.

Annexe 4 :
Symptômes et signes d'exposition
aux différentes catégories
d'agents de guerre chimique



ORGANES CIBLES	CATEGORIES D'AGENT
SYSTEME NERVEUX CENTRAL Convulsions, coma, hypoxémie Hyperthermie	Hémotoxiques / neurotoxiques / vésicants / BZ BZ
YEUX, NEZ ET PEAU Contraction des pupilles Dilatation des pupilles Sécheresse de la bouche et de la peau Irritation des yeux Cloquage de la peau Cyanose	Neurotoxiques BZ / hémotoxiques BZ Vésicants / antiémeutes / suffocants Vésicants Hémotoxiques/ suffocants / neurotoxiques / vésicants
VOIES RESPIRATOIRES Asphyxie Sécrétions abondantes Détresse respiratoire Œdème pulmonaire	Hémotoxiques / suffocants / vésicants / neurotoxiques Neurotoxiques Neurotoxiques / suffocants / vésicants Suffocants / neurotoxiques/ vésicants
TRACTUS DIGESTIF Nausées Diarrhée	Suffocants / antiémeutes / hémotoxiques / neurotoxiques Neurotoxiques
MUSCLES ET SQUELETTE Fasciculation	Neurotoxiques

ANX4.1. Notes explicatives :

Les symptômes et signes cliniques illustrés dans le diagramme ci-dessus ont pour but de fournir des indications préliminaires sur le type d'agent de guerre chimique auquel une victime a pu être exposée, en fonction des symptômes majeurs pouvant être provoqués par les différentes catégories d'agents chimiques.

Il convient toutefois de noter que des symptômes et des signes autres que ceux indiqués dans le diagramme ci-dessus peuvent parfois apparaître à la suite d'une exposition à d'autres agents de guerre chimique. Par exemple, l'exposition à des concentrations très élevées de moutarde au soufre peut également avoir des effets sur le système nerveux central.

En plus des principales caractéristiques cliniques énumérées ci-dessus pour chaque catégorie d'agent de guerre chimique, il peut se produire d'autres effets graves. Par exemple, l'exposition à l'agent hémotoxique chlorure de cyanogène (CK) provoque une irritation des yeux ainsi qu'une cyanose.

Des signes et symptômes respiratoires peuvent se manifester après une exposition à l'un quelconque des agents de guerre chimique traités aux chapitres 3 à 8, ainsi qu'à bon nombre des autres produits chimiques toxiques énumérés à l'annexe 3.

À noter que chaque patient peut se présenter différemment. Par conséquent, il faut tenir compte de l'ensemble des signes cliniques présentés par un éventail de patients.

La liste complète des symptômes et signes décrits aux chapitres 3 à 8 doit être consultée afin de recueillir des informations complémentaires qui aideront le médecin à poser un diagnostic clinique.

Des informations complémentaires sont disponibles dans le document d'orientation provisoire de l'OMS, *Initial clinical management of patients exposed to chemical weapons* (2014).

Annexe 5 :

Conséquences à long terme de l'exposition à des agents de guerre chimique

La conséquence immédiate la plus importante de l'exposition aux agents de guerre chimique est le grand nombre de victimes qu'ils peuvent causer. La possibilité d'un débordement des ressources et infrastructures médicales est accrue par le fait que la réaction psychologique, notamment la terreur et la panique, d'une population civile face à une attaque aux armes chimiques peut être plus intense que celle causée par une attaque aux armes conventionnelles.

Les possibles conséquences à long terme d'une exposition aux agents de guerre chimique, notamment les maladies chroniques et les effets différés, sont plus incertaines et moins bien comprises que les effets immédiats d'une telle exposition.

Les maladies chroniques consécutives à une exposition à certains agents de guerre chimique sont bien connues. La déclaration de maladies pulmonaires chroniques débilitantes chez les victimes d'exposition à la moutarde au soufre a été signalée après la Première Guerre mondiale. Elle a également été décrite dans des rapports sur l'état de santé actuel des victimes iraniennes de l'emploi de gaz moutarde par les Iraquiens pendant la guerre entre l'Iraq et l'Iran dans les années 1980. Le suivi des victimes iraniennes a révélé l'existence de maladies pulmonaires débilitantes à long terme (bronchite chronique, bronchectasie, bronchite asthmatique, maladie pulmonaire obstructive chronique, fibrose pulmonaire et obstruction des grandes voies respiratoires), des maladies des yeux (kératite différée due à la moutarde au soufre avec sécheresse oculaire et perte de vision) et de la peau (peau sèche et démangeaisons, avec de multiples complications secondaires, troubles

de la pigmentation et anomalies structurelles allant de l'hypertrophie à l'atrophie). De nombreuses années après la cessation de toute exposition, des victimes meurent encore de complications pulmonaires. Un examen plus détaillé des effets à long terme de l'exposition à la moutarde au soufre est présenté au chapitre 3.

Les effets différés de l'exposition à certains agents de guerre chimique, selon la dose reçue, peuvent être : carcinogénèse, tératogénèse voire mutagénèse. Par exemple, certains produits chimiques particulièrement préoccupants, comme la moutarde au soufre, sont des agents alkylants, et bon nombre d'entre eux se sont révélés cancérogènes. En plus de leur capacité à causer des blessures physiques et des maladies, les agents de guerre chimique peuvent s'inscrire dans une perspective de guerre psychologique (terme militaire désignant les attaques contre le moral, y compris la terreur) en raison de l'horreur et de la peur qu'ils peuvent susciter.

Toutefois, il est souvent très difficile d'évaluer les effets à long terme sur la santé d'une exposition à des agents de guerre chimique. Par exemple, même dans le cas de la moutarde au soufre, où il existe un lien clair entre l'exposition et les effets à long terme sur la santé, on peut trouver des variables confusionnelles qui rendront difficile toute conclusion définitive pour un patient particulier. Notamment, il peut être difficile de distinguer les effets réels à long terme de l'exposition à des agents de guerre chimique de l'apparition des mêmes symptômes en raison d'une variété de causes diverses telles que le mode de vie, par exemple le tabagisme et l'exposition environnementale à d'autres produits chimiques et aux rayons du soleil. Dans les situations où les données sont contradictoires et les résultats non concluants, il est encore plus difficile d'arriver à une conclusion définitive pour chaque patient quant à savoir si son état de santé actuel est lié à une exposition antérieure à des agents de guerre chimique.

Mais malgré les difficultés liées à l'évaluation des effets à long terme sur la santé d'une exposition à des agents de guerre chimique, et en raison de la gravité de ces effets, un programme d'intervention médicale doit tenir compte non seulement du nombre potentiel de victimes immédiates de ces agents, mais aussi des éventuelles conséquences à long terme.

Liste des abréviations et glossaire

4-DMAP : 4-Diméthylaminophénol.

AC : Symbole militaire du cyanure d'hydrogène. *Voir Agents hématotoxiques.*

Acétylcholine : Substance neurotransmetteuse au niveau des synapses cholinergiques qui provoque l'inhibition cardiaque, la vasodilatation, le péristaltisme gastro-intestinal et d'autres effets parasympathiques.

AchE : L'acétylcholinestérase est l'enzyme qui catalyse la dégradation de l'acétylcholine et de certains autres esters de choline qui agissent comme neurotransmetteurs.

Aérosol : Solide ou liquide finement atomisé, sous forme de petites gouttelettes, qui se comporte de la même manière qu'un nuage de gaz lorsqu'il est dispersé.

Agent antiémeute : Produit chimique irritant sensoriel capable, lorsqu'il est employé en concentration sur le terrain, de provoquer rapidement une incapacité temporaire d'une durée légèrement supérieure à la période d'exposition. Parfois aussi appelé agents de lutte anti-émeute.

Agent chimique incapacitant : Produit chimique destiné à mettre un ennemi totalement hors de combat pendant plusieurs heures ou jours, en lui infligeant une incapacité dont le rétablissement complet est possible sans assistance médicale. Le BZ, dépresseur du système nerveux central qui bloque l'action muscarinique de l'acétylcholine, a été militarisé à cette fin.

Agent de guerre chimique : Un agent de guerre chimique est un produit chimique toxique pouvant causer la mort ou des blessures par son action chimique, qui a été mis au point, fabriqué ou stocké comme arme chimique, ou qui présente un risque pour l'objet et le but de la CIAC en raison de son potentiel d'emploi dans des activités interdites par la CIAC.

Agents hémotoxiques : Nom courant donné à la catégorie des agents chimiques qui perturbent l'utilisation de l'oxygène au niveau cellulaire, et comprennent le cyanure d'hydrogène (AC) et le chlorure de cyanogène (CK).

Agents neurotoxiques : Catégorie de composés organophosphorés employés comme agents de guerre chimique. Les agents neurotoxiques affectent la transmission des impulsions nerveuses dans le système nerveux. Ils sont stables et facilement dispersables, extrêmement toxiques et ont des effets rapides à la fois lorsqu'ils sont absorbés par la peau et par inhalation. Il existe deux catégories d'agents neurotoxiques : les agents neurotoxiques de la série G qui comprennent le tabun (GA), le sarin (GB), le soman (GD) et le cyclosarin (GF); et les agents neurotoxiques de la série V qui comprennent le VX et le Vx. Les agents de la série V sont considérablement moins volatils et plus persistants que ceux de la série G.

Agents suffocants : Catégorie de produits chimiques toxiques provoquant des lésions toxiques par inhalation, qui comprend le phosgène (CG), le diphosgène (DP), le chlore (CL), la chloropicrine (PS) et le perfluoroisobutène (PFIB).

Agents vésicants : Les agents vésicants sont des produits chimiques toxiques qui causent d'intenses douleurs cutanées, aux yeux et aux muqueuses, et des irritations provoquant des cloques sur la peau, par exemple, la moutarde au soufre, la lewisite, la moutarde à l'azote et l'oxime de phosgène.

Antidote : Médicament enrayant ou neutralisant les effets nocifs d'un poison.

Arme chimique : Une arme chimique est un produit chimique toxique (agent de guerre chimique) pouvant provoquer la mort ou des blessures par son action chimique, contenu dans un vecteur tel qu'une bombe, une roquette ou un obus d'artillerie. La Convention sur l'interdiction des armes chimiques définit les armes chimiques de façon générale pour y inclure les précurseurs des agents chimiques et tous les vecteurs d'agents chimiques, y compris les vecteurs improvisés.

ATP : Triphosphate d'adénosine.

BAL *British anti-Lewisite* : Pommade de dimercaprol appliquée sur une peau qui a été exposée à la lewisite pour soulager les cloques.

BZ : Benzilate de 3-quinuclidinyle. *Voir Agents incapacitants.*

CG : Phosgène. *Voir Agents suffocants.*

CIAC : Convention sur l'interdiction des armes chimiques. Son titre complet est : 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. La CIAC a été ouverte à la signature le 13 janvier 1993 et est entrée en vigueur le 29 avril 1997.

CK : Chlorure de cyanogène. *Voir Agents hématotoxiques.*

CN : Le 2-chloracétophénone (CN) est employé dans certains pays à des fins de lutte antiémeute bien que sa toxicité soit plus élevée que celle du CS. *Voir Agents antiémeutes.*

Conseil scientifique : Conseil scientifique consultatif (de l'OIAC).

CR : Dibenz(b,f)-1,4-oxazépine. *Voir Agents antiémeutes.*

CS : Le 2-chlorobenzalmalonitrile est l'irritant sensoriel le plus couramment employé pour maîtriser les émeutes. *Voir Agents antiémeutes.*

CX : Oxime de phosgène. *Voir Agents vésicants.*

Cytotoxique : Toxique pour les cellules, éventuellement jusqu'à les tuer.

Décontamination : Action visant à rendre inoffensive une substance dangereuse (par exemple, les agents de guerre chimique) en l'éliminant, en la détruisant ou en la recouvrant.

Détection : Démonstration de la présence d'un agent de guerre chimique particulier et/ou mesure de sa concentration.

DMPS : Acide dimercapto-propanesulfonique.

DMSA : Acide dimercaptosuccinique.

DP : Diphosgène. *Voir Agents suffocants.*

EPA : Agence de protection de l'environnement.

EPI : Équipement de protection individuelle : L'EPI est la première ligne de défense dans un environnement contaminé par des produits chimiques; il comprend un respirateur et des vêtements de protection, y compris des gants et des bottes appropriés.

Exposition : Fait d'être soumis à des radiations ou à des produits chimiques ayant des effets potentiellement nocifs.

GA : Code militaire de l'agent neurotoxique tabun. *Voir Agents neurotoxiques.*

GB : Code militaire de l'agent neurotoxique sarin. *Voir Agents neurotoxiques.*

GD : Code militaire de l'agent neurotoxique soman. *Voir Agents neurotoxiques.*

GF : Code militaire de l'agent neurotoxique cyclosarin. *Voir Agents neurotoxiques.*

GTX : Gonyautoxine - *voir STX Saxitoxine.*

Guerre chimique : La guerre chimique est l'emploi de produits chimiques toxiques pouvant provoquer la mort ou des blessures par leur action chimique, comme moyen ou méthode de guerre.

H : Code militaire de la moutarde au soufre. Agent de guerre chimique vésicant très réactif qui forme des cloques sur la peau exposée et provoque des complications respiratoires et oculaires. HD est le code militaire pour la moutarde au soufre distillée.

HAZMAT : Matières dangereuses.

HCN : Cyanure d'hydrogène. *Voir Agents hématotoxiques.*

HD : *Voir H.*

HN : Code militaire pour les moutardes à l'azote. Famille de composés de la moutarde avec un atome central d'azote, qui sont employés comme médicaments chimiothérapeutiques. HN1, HN2 et HN3 sont les codes militaires des trois moutardes à l'azote. HN3 a été militarisée pendant la Seconde Guerre mondiale.

HN1, HN2, HN3 : *Voir HN.*

L : Code militaire de la lewisite. *Voir Agents vésicants.*

NSTX : Néosaxitoxine. *Voir STX.*

OC : Oléorésine de capsicum. *Voir Agents antiémétiques.*

OP : Composés organophosphorés. Ce sont des produits chimiques organiques qui contiennent un ou plusieurs atomes de phosphore dans chaque molécule.

PaCO₂ : Pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel.

PaO₂ : Pression partielle en oxygène dans le sang artériel.

PCR inverse : Réaction en chaîne inverse par polymérase.

PCR : Réaction en chaîne par polymérase.

PFIB : Perfluoroisobutylène. *Voir Agents suffocants.*

Précurseur : Matière première pour la fabrication, par exemple, d'agents chimiques.

Ricine : Composé très toxique extrait des graines de ricin. La ricine se compose de deux chaînes peptidiques, RTA et RTB, qui sont liées par un pont disulfure. La chaîne RTB se lie à la paroi cellulaire pour faciliter la pénétration de la ricine dans la cellule et la chaîne RTA inhibe la synthèse des protéines.

RTA : Chaîne A de la toxine ricine. *Voir Ricine*

RTB : Chaîne B de la toxine ricine. *Voir Ricine*

SCI : Système de commandement des interventions. Le SCI est un système qui coordonne toutes les ressources nécessaires à la gestion d'un incident chimique par l'intermédiaire d'un commandant d'intervention unifié.

STX : La saxitoxine est une toxine non protéique produite par des algues marines (dinophyte *Gonyaulax catanella*), qui sont à leur tour ingérées par des mollusques, notamment les palourdes et les moules. C'est l'une des toxines naturelles connues les plus puissantes. Le terme saxitoxine peut également désigner l'ensemble des neurotoxines apparentées qui sont connues collectivement sous le nom de saxitoxines, qui comprennent la saxitoxine (STX), la néosaxitoxine (NSTX) et la gonyautoxine (GTX). Ces toxines sont à l'origine de l'intoxication paralysante par les mollusques et sont parfois appelées toxine paralysante des mollusques.

Triage : Processus consistant à déterminer la priorité de traitement des patients en fonction de la gravité de leur état.

VX : Code militaire de l'agent neurotoxique *O-éthyl S-2 diisoprophylaminoéthyl méthylphosphonothiolate*. *Voir Agents neurotoxiques.*

Biographie des auteurs

Professeur Mahdi Balali-Mood MD PhD FTWAS



Mahdi Balali-Mood a obtenu un BSc. (1st class Hon.) en chimie en 1963 et un doctorat en médecine en 1970 à l'Université de Téhéran. Après avoir obtenu un doctorat en pharmacologie clinique et toxicologie à la faculté de médecine de l'Université d'Édimbourg en 1981, il y a enseigné en tant que chargé de cours jusqu'à l'hiver 1982, date à laquelle il est retourné à Mashhad, où il a été nommé professeur associé puis professeur titulaire à l'École de médecine et de toxicologie clinique de l'Université des Sciences médicales de Mashhad en 1984 et 1988, respectivement.

Le professeur Balali-Mood est conseiller en toxicologie clinique auprès de l'OMS depuis 1989. Il est l'un des membres fondateurs de la Société iranienne de toxicologie dont il a été le président de 1970 à 2001; il est également cofondateur de l'Association Asie-Pacifique de toxicologie médicale dont il a été président de 1994 à 2001. Mahdi a été élu membre permanent de l'Académie mondiale des sciences en 1997. Il collabore avec l'OIAC depuis 2004. Le professeur Balali-Mood a reçu 16 prix. Il est l'auteur/éditeur de 452 articles, 39 chapitres/livres et 3 revues.

Docteur Robert (Bob) Mathews DSc OAM FRACI



Robert (Bob) Mathews est directeur de l'Unité de contrôle des armements NBC de l'*Australian Defence Science and Technology Organisation* (DSTO) et professeur associé honoraire à la faculté de droit de l'Université de Melbourne.

Il a consacré ses premières années à la DSTO à mener des recherches scientifiques sur la détection et l'analyse des agents de guerre chimique, y compris 6 ans de collaboration internationale avec le Royaume-Uni, les États-Unis et le Canada sur le développement d'un appareil de détection d'agents chimiques. Il a été conseiller scientifique auprès de la délégation australienne à la Conférence des Nations Unies sur le désarmement lors de la négociation de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques (CIAC) à Genève à partir de 1984 et, depuis 1993, il apporte un soutien scientifique à la délégation australienne auprès de l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OIAC), basée à La Haye.

Il a également apporté son soutien aux efforts déployés par l'Australie en faveur de la non-prolifération des armes de destruction massive, y compris les efforts visant à renforcer la Convention sur l'interdiction des armes biologiques (CABT).

Docteur René Pita



Le docteur René Pita est chef du Département de défense chimique de l'École de défense NBC de l'Armée, Madrid (Espagne). Il est titulaire d'un doctorat en neurotoxicologie de l'Université Complutense de Madrid.

Il a plus de 20 ans d'expérience dans les aspects stratégiques, opérationnels et tactiques de la défense CBRN, notamment différents exercices de l'OTAN et de l'Initiative de sécurité contre la prolifération (ISP).

Il a rédigé et donné de nombreuses conférences sur les questions de défense chimique et collabore aux cours de formation organisés par le Service d'assistance et de la protection (OIAC).

Docteur Paul Rice OBE BM FRCPath FRCP FRSB



Le docteur Paul Rice a obtenu son diplôme de médecine à la faculté de médecine de l'Université de Southampton en juin 1982. Il a ensuite suivi une formation de consultant en histopathologie et en toxicologie, devenant membre du *Royal College of Pathologists* en 1993. Depuis, il a été nommé *Fellow* du *Royal College of Pathologists* en 2003, *Special Fellow* du *Royal College of Physicians* en 2007 et *Fellow* de la *Royal Society of Biology* en 2010.

Il est aujourd'hui médecin-chef au laboratoire de science et technologie de la défense de Porton Down; il conseille le Ministère de la défense du Royaume-Uni sur les questions liées à la médecine et à la toxicologie clinique, notamment pour la préparation des réponses aux questions parlementaires, la rédaction de notes d'information des ministres et l'interaction avec les médias sur un éventail de sujets, y compris la défense chimique et biologique, l'éthique de l'expérimentation sur l'homme et l'utilisation des animaux dans la recherche. Dans le passé, il a témoigné devant le Congrès américain en tant qu'expert sur les conséquences toxicologiques et médicales de l'emploi des gaz lacrymogènes et continue de fournir des conseils scientifiques et médicaux au Ministère de l'intérieur et au Ministère de la santé du Royaume-Uni sur les questions liées à la défense chimique et biologique et à la lutte contre le terrorisme chimique et biologique.

Docteur James Romano



Le colonel Romano (retraité) est un toxicologue diplômé qui a beaucoup travaillé dans les domaines de la pharmacologie/toxicologie à l'appui de la mise au point de médicaments. Il a servi pendant près de 30 ans dans l'armée des États-Unis, en participant à la conduite, à la gestion, à la passation de marchés et à l'établissement de rapports sur les projets de recherche médicale militaire.

Le colonel Romano a gravi les échelons pour commander l'Institut de recherche médicale de l'armée des États-Unis pour la défense chimique, principal laboratoire de l'armée américaine pour la défense chimique médicale. Il a également commandé le *US Army Medical Research and Materiel Command*, Fort Detrick, Frederick (Maryland), ayant autorité sur plus de 6 000 militaires, civils et personnels d'entrepreneurs dans le monde. Dans ce dernier poste, il était responsable de tous les domaines de la recherche médicale de l'armée, ainsi que de la logistique médicale des unités de campagne en Asie du Sud-Ouest.

Le docteur Romano a obtenu son doctorat à l'Université Fordham et a été professeur adjoint permanent au *Manhattan College*, Riverdale (New York), avant d'entrer dans le service actif.

Professeur Horst Thiermann MD



Le colonel (MC) Horst Thiermann a étudié la médecine à l'Université de Ratisbonne et à l'Université technique de Munich. Après avoir travaillé à l'hôpital de la Bundeswehr de Munich dans les départements d'anesthésiologie et de chirurgie, il est passé à l'Institut de pharmacologie et de toxicologie de la Bundeswehr. Il s'est spécialisé en pharmacologie et toxicologie à l'Institut Walther-Straub de pharmacologie et de toxicologie de l'université Ludwig Maximilians de Munich en 1996. En 2002, il a terminé ses études avancées de pharmacologie clinique chez *MDS Pharma Services, Höhenkirchen-Siegertsbrunn*.

Depuis novembre 2006, il est responsable de l'Institut de pharmacologie et de toxicologie de la Bundeswehr. En janvier 2012, il a été nommé professeur à l'Université technique de Munich.

Le professeur Thiermann est vice-président du Comité d'évaluation des intoxications du *Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)*, membre du conseil d'administration et du comité scientifique de l'*European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT)* et président de la *Clinical and Translational Toxicology Speciality Section (CTTSS)* de la *Society of Toxicology (SOT)*.

Jan Leo Willems MD PhD



Le docteur Willems est diplômé en médecine (1964) et a obtenu un doctorat en pharmacologie (1974) à la Faculté de médecine de l'Université de Gand. Il a été actif dans les domaines de la pharmacologie, de la toxicologie et de la santé environnementale, dans le Service médical militaire belge et à l'Université.

Il a occupé plusieurs fonctions au sein du Département de la défense NBC des Forces armées belges et, plus tard, à l'École royale des services médicaux militaires, qu'il a quittée avec le grade de commandant en 1995. À l'université, il s'est intéressé à l'intoxication par les pesticides organophosphorés et à la prise en charge clinique des victimes de la moutarde au soufre. Il a pris sa retraite de l'université en 2004 en tant que professeur de santé environnementale.

En tant que membre et président de plusieurs groupes de travail du Conseil belge de la santé, il s'est impliqué dans l'homologation des pesticides et dans la sécurité chimique. Il a été invité à participer à une mission de vérification des armes chimiques de l'ONU, dans le cadre de l'UNSCOM et à fournir des conseils à l'OIAC.