



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 2016 par
M. ROBERT Sébastien

Né le 03 décembre 1991

à Lyon

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DU DANGER CHIMIQUE :
NEUROTOXIQUES ET VESICANTS**

JURY

M. ZIMMER LUC, Professeur des Universités-Praticien hospitalier

M. FOUILLET Bruno, Maître de Conférences des Universités

Mme JOMIR Géraldine, Maître de Conférences des Universités-Praticien hospitalier

M. BRETON Patrick, Expert toxicologue, Délégation Générale de l'Armement

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche M. Fabrice VALLEE
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

ISPB – Faculté de Pharmacie Lyon
LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (AHU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU - HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU - PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU – PH - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

• TOXICOLOGIE

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU - PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

• PHYSIOLOGIE

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

• PHARMACOLOGIE

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

• COMMUNICATION

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

• ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

• IMMUNOLOGIE

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU - PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

• HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

• **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU – PH - HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

• **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

• **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU –HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

• **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

• **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Charlotte BOUARD (86^{ème} section)

Madame Laure-Estelle CASSAGNES (85^{ème} section)

Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)

Madame Laurence PAGES (87^{ème} section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

A Monsieur L. ZIMMER

Avec ma reconnaissance, pour avoir accepté de présider cette thèse, pour ses conseils et sa disponibilité, et pour m'avoir mis en contact avec Monsieur Breton.

A Monsieur P. BRETON

Avec ma sincère gratitude, pour tous ses précieux conseils, pour le partage de son savoir et pour la disponibilité dont il a fait preuve tout au long de l'élaboration de ce travail.

A Madame G. JOMIR et Monsieur B. FOUILLET

Avec tout mon respect, pour avoir accepté de siéger parmi les membres du jury.

A l'équipe de la Pharmacie des Halles

Pour m'avoir permis de m'épanouir professionnellement dans une officine au sein de laquelle j'ai pris plaisir à travailler.

A ma famille et mes amis

Pour leur soutien.

TABLE DES MATIERES

INDEX DES FIGURES	13
INDEX DES TABLEAUX	15
LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	39
1. LES VESICANTS	3;
1.1. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES	3;
1.1.1. Moutardes au soufre	3;
1.1.2. Moutardes à l'azote	22
1.1.3. Lewisite	23
1.2. MECANISMES D'ACTION.....	24
1.2.1. Apoptose et nécrose	24
1.2.2. Anoikose.....	46
1.2.3. Autophagie	47
1.2.4. Inflammation.....	47
1.2.5. Déplétion en glutathion.....	48
1.2.6. Cas de la lewisite	49
1.3. SYMPTOMATOLOGIE DE L'INTOXICATION	49
1.3.1. Toxicité locale.....	32
1.3.1.1. Peau	32
1.3.1.2. Œil	32
1.3.1.3. Appareil respiratoire.....	54
1.3.1.4. Appareil digestif.....	39
1.3.2. Toxicité systémique	5:
1.3.2.1. Système nerveux	5:
1.3.2.2. Effets hématologiques	5:
1.3.2.3. Effets immunologiques	5;
1.3.2.5. Effets sur la reproduction	5;
1.3.3. Effets cancérogènes	5;
1.4. CONTRE-MESURES	42
1.4.1. Diagnostic de l'intoxication.....	42
1.4.2. Prise en charge du patient	42
1.4.2.1. Décontamination	43
1.4.2.2. Hospitalisation.....	43
1.4.2.2.1. Antidote	44
1.4.2.2.2. Traitement des lésions cutanées	44
1.4.2.2.3. Traitement des lésions oculaires.....	44
1.4.2.2.4. Traitement des lésions respiratoires	45
1.4.2.2.5. Traitement général	45
1.4.3. Pistes potentielles.....	66
1.4.3.1. Thérapie prophylactique.....	66
1.4.3.2. Anticoagulants.....	66
1.4.3.3. N-acétylcystéine pour la bronchite chronique.....	65
1.4.3.4. Ciclosporine A en collyre pour la kératite chronique	65
2. LES NEUROTOXIQUES.....	69
2.1. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES	69

2.1.1. Agents G.....	47
2.1.2. Agents V.....	49
2.2. MECANISME D'ACTION	51
2.2.1. Inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE).....	51
2.2.2. Réaction avec d'autres enzymes	54
2.2.2.1. NTE.....	54
2.2.2.2. Autres enzymes à fonction estérase	54
2.2.2.3. Protéine-kinase Ca ²⁺ /calmoduline-dépendante de type 2.....	54
2.2.3. Action directe sur les récepteurs des neurotransmetteurs.....	55
2.2.4. Perturbations neurochimiques.....	55
2.3. SYMPTOMATOLOGIE	56
2.3.1. Œil.....	59
2.3.2. Système nerveux.....	59
2.3.3. Effets neuromusculaires.....	61
2.3.4. Voies respiratoires.....	61
2.3.5. Système cardiovasculaire.....	62
2.3.6. Autres symptômes.....	62
2.3.7. Syndrome cholinergique	63
2.4. CONTRE-MESURES	63
2.4.1. Diagnostic de l'intoxication.....	63
2.4.2. Prise en charge du patient	65
2.4.2.1. Décontamination	65
2.4.2.2. Traitement symptomatique.....	66
2.4.2.2.1. Détresse respiratoire et troubles de conscience	66
2.4.2.2.2. Crises convulsives	66
2.4.2.3. Antidotes	67
2.4.2.3.1. Atropine	68
2.4.2.3.2. Oxime	68
2.4.2.3.3. Seringue Ineurope®.....	71
2.4.2.4. Suivi	73
2.4.3. Prétraitement	73
2.4.4. Pistes potentielles.....	74
2.4.4.1. Prétraitement	74
2.4.4.1.1. Huperzine.....	74
2.4.4.1.2. Anticorps	74
2.4.4.1.3. Epurateurs	75
2.4.4.2. Traitement	75
2.4.4.2.1. Oximes.....	75
2.4.4.2.2. Antagonistes glutamatergiques.....	75
2.4.4.2.3. Intralipide®	75
CONCLUSION.....	77
BIBLIOGRAPHIE	79

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique des principaux vésicants.....	19
Figure 2 : Réaction du gaz moutarde avec l'ADN.....	22
Figure 3 : Mécanismes conduisant à la mort cellulaire après alkylation de l'ADN par une moutarde.....	23
Figure 4 : Activation de l'apoptose de cellules exposées au gaz moutarde	24
Figure 5 : Mécanismes conduisant à l'activation de l'anoïkose au sein d'une cellule exposée à l'ypérite.....	25
Figure 6 : Principaux mécanismes d'action proposés des moutardes sur les cellules.....	27
Figure 7 : Cloques dues à l'ypérite observées chez des iraniens exposés durant la guerre Iran-Iraq.....	31
Figure 8 : Hyperpigmentation cutanée chez un individu exposé au gaz moutarde	31
Figure 9 : Schéma représentant le mécanisme de la fibrinolyse	35
Figure 10 : Structure générale des composés organophosphorés.....	47
Figure 11 : Structure chimique des agents G	48
Figure 12 : Structure chimique du VX et du VR.....	49
Figure 13 : Structure chimique du VM, du VE et du VG	50
Figure 14 : Réaction entre un neurotoxique et l'acétylcholinestérase	51
Figure 15 : Hydrolyse de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase.....	52
Figure 16 : Organisation du système nerveux	53
Figure 17 : Organisation du système nerveux périphérique.....	53
Figure 18 : Interprétation de la baisse de l'activité des acétylcholinestérases dans le cadre du suivi des expositions professionnelles selon l'INRS	64
Figure 19 : Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant	67
Figure 20 : Structure chimique de quelques oximes	69
Figure 21 : Réactivation de l'acétylcholinestérase par une oxime	69
Figure 22 : Seringue Ineurop®	72
Figure 23 : Reconstitution et administration de la seringue Ineurop®	72
Figure 24 : Structure chimique de la pyridostigmine.....	73

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Propriétés physiques, chimiques et environnementales de l'ypérite.....	20
Tableau 2 : Propriétés physiques, chimiques et environnementales des moutardes à l'azote .	21
Tableau 3 : Propriétés physiques, chimiques et environnementales de la Lewisite.....	21
Tableau 4 : Guide de seuils d'exposition aiguë à l'ypérite et à la lewisite	28
Tableau 5 : Valeurs limites d'exposition pour l'ypérite sous forme vaporisée	29
Tableau 6 : Doses biologiques effectives de l'ypérite impure (H), de l'ypérite pure ou distillée (HD) et de la lewisite (L)	29
Tableau 7 : Effet d'une exposition aiguë à l'ypérite sur l'œil humain entre 16 et 27°C.....	33
Tableau 8 : Effets d'une exposition aiguë à l'ypérite sur le système respiratoire humain.....	36
Tableau 9 : Fréquence des atteintes pulmonaires chroniques chez des soldats iraniens 10 ans après une exposition unique à des doses importantes d'ypérite	37
Tableau 10 : Propriétés physiques, chimiques et environnementales des principaux neurotoxiques de la série G	48
Tableau 11 : Propriétés physiques, chimiques et environnementales des principaux neurotoxiques de la série V	49
Tableau 12 : Guide de seuils d'exposition aiguë aux neurotoxiques (tabun, sarin, soman, cyclosarin, VX)	57
Tableau 13 : Valeurs limites d'exposition pour les neurotoxiques de guerre	58
Tableau 14 : Doses biologiques effectives du tabun (GA), du sarin (GB), du soman (GD) et du VX	58
Tableau 15 : Symptômes de la crise cholinergique suivant une exposition à un neurotoxique	63
Tableau 16 : Traitement des crises convulsives initiales	66
Tableau 17 : Traitement par le sulfate d'atropine en cas d'intoxication à un organophosphoré	68
Tableau 18 : Comparaison des temps de demi-vie de vieillissement des principaux neurotoxiques chez l'homme	70
Tableau 19 : Traitement par le méthylsulfate de pralidoxime (Contrathion®) en cas d'intoxication à un organophosphoré.....	71

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

A1AT : alpha-1-antitrypsine
ACh : Acétylcholine
AChE : Acétylcholinestérase
AEGL : Acute Exposure Guideline Level
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
BAL : British Anti Lewisite
BChE : Butyrylcholinestérase
CIAC : Convention pour l'Interdiction des Armes Chimiques
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CLt50 : (concentration x temps d'exposition) létale pour 50% de la population exposée (vapeur, aérosol)
COX-2 : cyclo-oxygénase 2
DL50 : dose létale pour 50% de la population exposée (solide, liquide)
DMPS : Acide 2,3-dimercapto-1-propanesulfonique
DMSA : Acide meso-2,3-dimercaptosuccinique
EME : Etat de mal épileptique
GA : tabun
GB : sarin
GD : soman
GF : cyclosarin
GPL : General Population Limit (Valeur limite de la population générale)
H, HS (= Hun Stuff), **HD** (D pour « distilled », ou distillée en français) : moutarde au soufre
HN (N pour « nitrogen ») : moutarde à l'azote
Hp: haptoglobine
IDLH : Immediately Dangerous to Life or Health (ou DIVS : Danger Immédiat pour la Vie ou la Santé)
iNOS : forme inductible de l'oxyde nitrique synthase
L : lewisite
MMP : metalloproteinase matricielle
NAD : Nicotinamide Adénine Dinucleotide
NOP : Neurotoxique organophosphoré
OIAC : Organisation pour l'Interdiction des Armes Chimiques
PARP-1 : poly(ADP-ribose) polymérase de type 1
RBC-ChE : Red Blood Cell-cholinestérase
RSDL : Reactive Skin Decontamination Lotion
Tf : transferrine
TLV : Threshold Limit Value (ou VLE : Valeur Limite d'Exposition)

- **-C** : Ceiling (plafond)
- **-STEL** : Short-Term Exposure Limit (VLCT : Limite d'exposition de courte durée : 15 minutes)

2-PAM : pralidoxime

INTRODUCTION

Suite aux attentats du 13 novembre, Manuel Valls, alors premier ministre français déclarait : «Il ne faut aujourd'hui rien exclure et je le dis avec toutes les précautions qui s'imposent, mais nous le savons et nous l'avons à l'esprit, il peut y avoir aussi le risque d'armes chimiques » (1). Même si l'on ne parle pas encore de menace, le danger chimique est pris au sérieux par les autorités. En effet, le 17 mars 2016, un attentat chimique a été simulé autour d'un stade de football pour préparer l'Euro 2016, organisé par la France (2).

Les armes chimiques utilisent délibérément les propriétés toxiques de substances chimiques pour tuer ou pour blesser. Elles sont généralement considérées comme des armes de destruction massive, tout comme les armes biologiques et nucléaires (3). C'est ainsi que l'ONU définit ce procédé de guerre prohibé par le protocole de Genève depuis 1925, et la convention en vigueur depuis 1993 (Convention pour l'interdiction des armes chimiques : CIAC). Pourtant, le groupe Etat Islamique est soupçonné d'y avoir eu recours en 2015. Alors que le protocole de Genève interdisait uniquement l'emploi d'armes chimiques et biologiques, la CIAC a renforcé cette prohibition en interdisant de mettre au point, de fabriquer, d'acquérir, de stocker, de conserver, de transférer ou d'employer des armes chimiques. Selon cette convention, chaque État partie s'engage à détruire toutes les armes chimiques et toutes les installations de fabrication d'armes chimiques dont il est le propriétaire ou le détenteur, ainsi que toutes les armes chimiques qu'il a abandonnées sur le territoire d'un autre État partie (4). L'organisme chargé de faire respecter ces dispositions est l'OIAC (Organisation pour l'interdiction des armes chimiques), dont l'objectif est l'éradication complète des armes chimiques dans le monde. Pour y parvenir, via la CIAC, elle s'engage à vérifier la destruction de toutes les armes chimiques existantes, prendre les mesures propres à mettre fin à la fabrication d'armes chimiques, fournir assistance et protection à tout État partie faisant l'objet de menaces ou d'attaques à l'arme chimique et promouvoir la coopération internationale dans le domaine de l'utilisation pacifique de la chimie (5). Une autorité nationale est désignée au sein de chaque état partie afin d'assurer la liaison avec l'OIAC et les autres états membres. C'est le ministère des Affaires étrangères qui est chargé de cette mission en France. Début 2016, la CIAC comptait 192 états parties et un état signataire (Israël), donc en attente de ratification. Trois états n'ont pas signé cette convention : l'Égypte, la Corée du Nord et le Sud Soudan (6). On peut cependant émettre une réserve sur la Syrie qui a fait usage d'armes chimiques en 2013.

L'emploi de procédés chimiques au cours des conflits entre les hommes aurait débuté dès l'Antiquité avec l'empoisonnement des puits via l'ergot de seigle notamment, qui contient des alcaloïdes, ou la pollution des eaux par des racines d'ellébore. Au cours du Moyen-Âge et de la Renaissance, les hommes ont pris conscience du pouvoir des vapeurs et fumées toxiques pour atteindre l'ennemi sans se mettre en danger. Cependant, la première attaque à l'arme chimique que l'on retrouve dans les annales demeure celle que les allemands ont lancée à Ypres (Belgique) le 22 avril 1915. Plusieurs tonnes de chlore furent alors répandues et, poussé par le vent, le nuage de gaz causa la mort de 800 à 2000 soldats et mit hors de combat une autre partie des soldats présents. Les allemands eux-mêmes furent surpris de l'efficacité de cette attaque et ne purent en tirer parti pleinement. La Première Guerre mondiale donna lieu ensuite à plusieurs autres attaques chimiques, dont la première au gaz moutarde en juillet 1917, à Ypres de nouveau, d'où l'autre nom utilisé pour ce composé : l'ypérite, qui fut ensuite utilisé abondamment jusqu'à la fin de la guerre. Malgré le protocole de Genève de 1925, on a recensé l'usage d'armes chimiques lors de deux conflits au cours de l'entre-deux guerres : par les italiens contre les éthiopiens et par les japonais contre la Chine. Ce protocole n'avait pas été ratifié par tous les états et voyait ainsi sa portée limitée. Les japonais et américains l'avaient seulement signé par exemple. De plus, plusieurs pays tels que la France, le

Royaume-Uni ou l'URSS, avaient émis deux réserves à son application : le protocole ne serait effectif que vis-à-vis des états qui l'ont signé et ratifié, et il cesserait d'être obligatoire si les forces ennemies ne le respectaient pas. Ainsi, dès 1926, les différents gouvernements se sont lancés dans une course à l'armement chimique offensif et défensif par peur de l'éclatement d'une nouvelle guerre de ce type. Cependant, c'est probablement cette même peur, ainsi que la confusion qui régnait quant aux forces des autres pays et les représailles qu'ils auraient pu engager qui ont écarté l'attaque toxique des opérations de la Seconde Guerre mondiale. Après la guerre, l'esprit des gens n'était plus hanté par les gaz mais par la bombe. Les recherches en matière d'armes chimiques n'en demeuraient pas moins inquiétantes. En effet, à titre d'exemple, de 1961 à 1967, les américains ont augmenté le budget consacré à ce programme de 57 millions à 449 millions de dollars (7). On imagine que la guerre qu'ils menaient au Viêt-Nam à cette époque n'y était pas étrangère. Il convient de préciser que les Etats-Unis n'ont ratifié le protocole de Genève qu'en 1975. Outre les américains au Viêt-Nam, la période post-guerre a été le théâtre de plusieurs attaques toxiques. En effet, on peut citer l'Egypte au Yémen, l'Irak en Iran notamment, la secte Aum et son attentat dans le métro de Tokyo en 1995, la Syrie en 2013, ou encore l'Etat Islamique en 2015.

Lorsque l'on évoque une attaque chimique, une multitude d'agents peut être utilisée. Ils sont généralement répartis en trois catégories, selon leur emploi : les agents létaux, les agents incapacitants et les agents neutralisants. Selon l'OMS, un agent létal, comme son nom l'indique est conçu pour provoquer la mort. Un agent incapacitant provoque temporairement une incapacité physique ou mentale, qui se prolonge malgré tout au-delà de la durée d'exposition. Enfin, un agent neutralisant (ou incapacitant de courte durée) est destiné à provoquer une invalidité qui ne dépasse guère la durée d'exposition. Ces définitions s'appliquent à des concentrations opérationnelles efficaces (8). Parmi les agents neutralisants, on retrouve les lacrymogènes, qui causent la sécrétion de larmes après irritation de la conjonctive de l'œil, et les sternutatoires, qui irritent les voies respiratoires supérieures, causant l'éternuement. Concernant les incapacitants, deux groupes se dessinent : les incapacitants physiques et psychiques. Les agents létaux constituent le plus grand groupe d'armes chimiques utilisées au cours des différents conflits qui ont éclaté sur le globe. On les répartit en deux grandes catégories selon les symptômes qu'ils engendrent : d'une part, les asphyxiants et vésicants, et d'autre part, les hémotoxiques et neurotoxiques. Parmi les asphyxiants (ou suffocants), on peut citer le chlore et le phosgène. Sous le terme « vésicant », sont regroupés des agents tels que l'ypérite (ou gaz moutarde) et ses dérivés (moutarde à l'azote), la lewisite et la trichloréthylamine. Les hémotoxiques sont au nombre de deux : l'acide cyanhydrique (ou cyanure d'hydrogène), qui était utilisé par les nazis dans les chambres à gaz au cours de la Seconde Guerre mondiale, et le chlorure de cyanogène. Enfin, les neurotoxiques, sans doute la classe la plus aboutie d'agents chimiques de guerre. Elle regroupe les agents G : tabun (GA), sarin (GB) ou soman (GD) notamment, et les agents V, désignés uniquement par des lettres (VE, VM et VX). Les principaux agents militarisables, encore utilisés dans certains conflits récents et donc à prendre en compte de nos jours, à savoir certains vésicants et neurotoxiques, font l'objet de cette étude.

1. Les vésicants

1.1. Propriétés physico-chimiques

Malgré le nom que l'on donne à la plus célèbre des armes chimiques, le gaz moutarde, les vésicants sont des liquides huileux. Ils sont peu solubles dans l'eau mais très lipophiles.



Figure 1 : Structure chimique des principaux vésicants

H, HS (= Hun Stuff), HD (D pour « distilled », ou distillée en français) : moutarde au soufre

HN (N pour « nitrogen ») : moutarde à l'azote

L : lewisite

1.1.1. Moutardes au soufre

Le gaz moutarde, ou sulfure de 2,2'-dichloroéthyle (Figure 1), doit son nom à l'odeur piquante qu'il dégage. Cela pourrait constituer un inconvénient majeur car alertant les victimes, mais aux concentrations utilisées seule une personne à l'odorat entraîné serait capable de détecter cette odeur. On l'appelle aussi ypérite en raison du lieu de sa première introduction en 1917 à Ypres. Il peut aussi être désigné par H, HS (contenant 20 à 30% d'impuretés), ou HD, le D référant à « distillé », il s'agit de la forme la plus pure. Enfin, s'agissant d'un composé soufré, on retrouve souvent les initiales SM de « sulfur mustard » (moutarde au soufre) dans la littérature anglo-saxonne pour désigner le gaz moutarde lui-même ou un de ses dérivés, qui apparaissent au nombre de 8 dans la CIAC (9) :

- Sulfure de 2-chloroéthyle et de chlorométhyle
- Bis(2-chloroéthylthio)méthane
- Sesquimoutarde : 1,2-Bis(2-chloroéthylthio)éthane
- 1,3-Bis(2-chloroéthylthio)-n-propane
- 1,4-Bis(2-chloroéthylthio)-n-butane
- 1,5-Bis(2-chloroéthylthio)-n-pentane
- Oxyde de bis(2-chloroéthylthiométhyle)
- Moutarde-0 : oxyde de bis(2-chloroéthylthioéthyle)

En raison du mécanisme d'action identique que possèdent ces 9 composés, la grande majorité des études sont et ont été menées avec le gaz moutarde. C'est pourquoi l'attention sera principalement portée sur ce dernier. Aussi, beaucoup d'expérimentations ont été conduites avec un analogue SM : le CEES, ou semi moutarde (sulfure de 2dichloroéthyle), qui présente les mêmes caractéristiques avec une activité moindre.

Propriété		HD
Apparence		Liquide huileux, incolore jaune ambré à brun si présence d'impuretés
Odeur		Moutarde, ail
Poids moléculaire (en g/mol)		159,08
Densité	Liquide	1,27 à 20°C
	Vapeur	5,4
Solubilité	Dans l'eau	Très faible : 920 mg/L à 22°C
	Dans d'autres solvants	Complète dans CCl ₄ , acétone Soluble dans l'alcool, l'éther, le benzène, le pétrole et les solvants gras
Point de fusion		14,45°C
Point d'ébullition		217°C
Volatilité		610 mg/m ³ à 20°C
Persistance	Dans le sol	Quelques jours à plusieurs semaines
	Sur le matériel	Quelques heures à quelques jours selon la température

Tableau 1 : Propriétés physiques, chimiques et environnementales de l'ypérite

L'ypérite est relativement persistante à température ambiante. A titre d'exemple, à 40°C, sa persistance est d'environ 3 jours, elle peut dépasser une semaine à des températures plus faibles. Cependant, avec un point de fusion à 14,5°C, elle s'avère inutile à de très faibles températures. C'est pourquoi les russes ont imaginé une parade à ce problème que l'on détaillera par la suite.

Il est important de noter que le gaz moutarde est lentement soluble dans le caoutchouc, qu'il finit toujours par traverser qu'elle qu'en soit son épaisseur. C'est pourquoi les gants et les bottes n'offrent qu'une brève protection. Les mesures de protections disponibles seront détaillées ultérieurement.

L'ypérite sera principalement considérée dans cette étude comme ayant fait l'objet des plus nombreuses études et comme agent principal du danger chimique caractérisé pour les vésicants.

1.1.2. Moutardes à l'azote

Entre les deux guerres, les scientifiques ont découvert un nouveau groupe de vésicants : les moutardes à l'azote. Ces dernières, issues de changements structuraux effectués sur les moutardes au soufre, ont des propriétés très similaires à leurs analogues soufrés. Elles dégagent une odeur de poisson ou de savon d'autant plus forte qu'elles sont impures. Dans la CIAC, 3 composés sont mentionnés : HN1 (bis(2-chloroéthyl)éthylamine), HN2 (bis(2-chloroéthyl)méthylamine) et HN3 (tris(2-chloroéthyl)amine). A ce jour, l'usage d'aucun de ces 3 composés n'a été rapporté, et seule la HN3 est susceptible d'avoir une application militaire. Les deux autres ont permis la synthèse de molécules cytotoxiques utilisées en chimiothérapie telles que le cyclophosphamide (Endoxan[®]). HN3 est plus persistant encore que l'ypérite, et son point de fusion à -3,7°C en fait un composé utilisable à des températures plus faibles que sa cousine soufrée. L'application militaire de cette catégorie de vésicants restant limitée, les moutardes à l'azote sont citées pour mémoire et ne sont pas étudiées en détail.

Propriété		HN1	HN2	HN3
Apparence		Liquide huileux, jaune	Liquide huileux, brun à jaune	
Odeur		Poisson, savon		
Poids moléculaire (en g/mol)		170,08	156,05	204,53
Densité	Liquide	1,09	1,15	1,24
	Vapeur	5,9	5,4	6,9
Solubilité	Eau	Faible	Faible	Faible
	Autres solvants	Bonne	Bonne	Bonne
Point de fusion		-34°C	-60°C	-4°C
Point d'ébullition à 15 mmHg		85°C à 10 mmHg	75°C	138°C
Volatilité à 25°C		1590 à 20°C	2580	120

Tableau 2 : Propriétés physiques, chimiques et environnementales des moutardes à l'azote

1.1.3. Lewisite

L'ypérite n'est pas le seul composé célèbre parmi les vésicants. En effet, la lewisite (2-chlorovinylchlorarsine) (Figure 1), qui doit son nom au Capitaine Lewis de l'armée américaine, connu pour avoir détourné cette molécule en arme chimique. Elle est responsable d'une odeur de géranium à l'état impur. Lorsqu'elle est pure, elle est presque inodore. Elle est souvent désignée par la lettre L. Elle apparaît dans la CIAC aux côtés de 2 de ses dérivés : la lewisite 2 (bis(2-chlorovinyl)chlorarsine) et la lewisite 3 (tris(2-chlorovinyl)arsine). Là encore, aucune évidence d'utilisation au combat n'a été démontrée. On peut imaginer que sa volatilité élevée ainsi que son instabilité en conditions humides en sont partiellement responsables. En effet, elle s'hydrolyse très rapidement en présence d'eau et se retrouve ainsi désactivée. Cependant, les russes ont eu la brillante idée de mélanger la lewisite avec l'ypérite, formant ainsi le mélange désigné HL. Cela permettait de résoudre le problème de l'utilisation du gaz moutarde à très faibles températures dans la mesure où le point de fusion du mélange était de -25,4°C, contre 14,5°C pour l'ypérite seule. En raison de l'existence d'un antidote, L représente un moindre danger au moins sur le plan militaire. C'est la raison pour laquelle la lewisite ne sera mentionnée qu'à titre de comparaison avec l'ypérite.

Propriété		L
Apparence		Liquide huileux, incolore
Odeur		Géranium
Densité	Liquide	1,89 à 20°C
	Vapeur	7,1
Solubilité	Dans l'eau	Très bonne
	Dans d'autres solvants	Soluble dans tous les solvants organiques communs
Point de fusion		-1,2°C
Point d'ébullition		190°C
Volatilité		4480 mg/m ³ à 20°C
Persistance	Dans le sol	Quelques jours
	Sur le matériel	Quelques heures à quelques jours selon la température

Tableau 3 : Propriétés physiques, chimiques et environnementales de la Lewisite

1.2. Mécanismes d'action

La réaction clé de l'action des moutardes est la cyclisation intramoléculaire, formant un ion sulfonium dans le cas des moutardes au soufre, et un ion immonium pour les dérivés azotés, et libérant un ion chlorure. Cette conversion est température-dépendante et facilitée en présence d'eau, ce qui explique la vulnérabilité de certaines parties humides du corps, comme les yeux ou l'appareil respiratoire. Le cation formé s'ouvre ensuite pour laisser place à un ion carbénium très réactif qui peut procéder à l'alkylation de nucléophiles tels que l'ADN, l'ARN, les protéines ou encore le glutathion. La deuxième chaîne chloroéthyle suit ensuite le même cheminement. Les principales réactions affectent l'ADN, et notamment le N-7 du résidu guanylate (Figure 2), dont l'alkylation représente 61% du total des alkylations induites (10). Les autres cibles principales sont le N-3 de l'adénine et O-6 de la guanine. Mais d'autres réactions peuvent intervenir avec l'ARN, le glutathion ou encore des protéines.

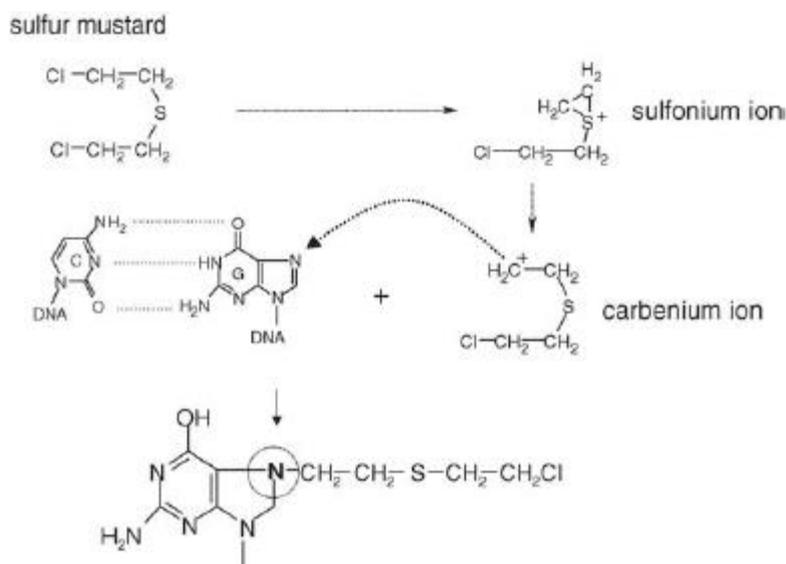


Figure 2 : Réaction du gaz moutarde avec l'ADN

D'après K. Kehe, L. Szinicz (11).

Après la formation des réactifs intermédiaires, l'ion sulfonium puis l'ion carbénium, ce dernier réagit de façon prédominante avec le N-7 du résidu guanine de la macromolécule. La deuxième chaîne chloroéthyle subit ensuite à son tour la cyclisation intramoléculaire pour former des intermédiaires réagissant avec un nucléophile.

1.2.1. Apoptose et nécrose

L'alkylation de l'ADN conduit à la formation de cross-links et à des cassures de brins. Les cross-links intra- ou inter brins ont pour conséquence un blocage de la synthèse de l'ADN, mais aussi de l'ARN et des protéines. La cellule voit alors son cycle bloqué à l'interface entre les phases G2 et M. Les cassures de brins quant à elles vont activer la poly(ADP-ribose) polymérase de type 1 (PARP-1). Cette enzyme a pour rôle de créer un signal pour les autres enzymes de réparation de l'ADN. Elle utilise le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) comme substrat. C'est pourquoi elle induit la déplétion de ce dernier. Il s'en suit une inhibition de la glycolyse qui nuit à la génération d'énergie dans la cellule. Ainsi, la perte d'ATP cause la mort prématurée et non programmée de la cellule par nécrose

(Figure 3). Aussi, si l'ADN ne peut être réparé malgré l'activation de la PARP-1, la cellule meurt par apoptose (processus d'autodestruction, ou mort programmée) (11).

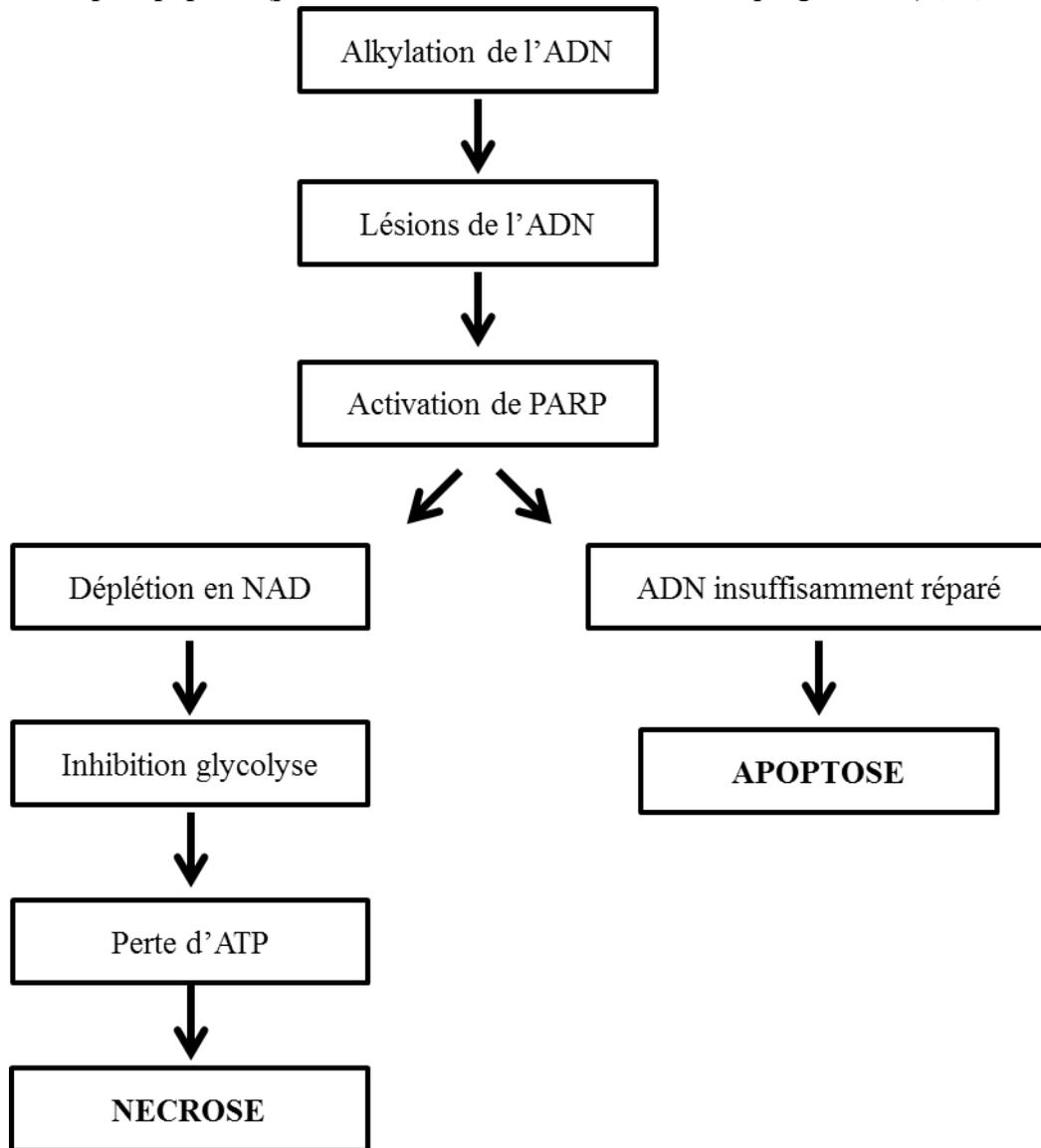


Figure 3 : Mécanismes conduisant à la mort cellulaire après alkylation de l'ADN par une moutarde

D'autres mécanismes seraient responsables de la mort par apoptose de la cellule. En effet, une augmentation de la protéine pro-apoptotique p53 ainsi qu'une diminution de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 ont été observées aussi bien dans des cultures de kératinocytes humains (12) que in vivo sur la peau du cochon (13). L'apoptose d'une cellule peut être initiée par deux voies d'activation différentes : la voie intrinsèque (ou mitochondriale, mettant en jeu les protéines p53 et Bcl-2 notamment) et la voie extrinsèque (mettant en jeu les récepteurs Fas). L'exposition au gaz moutarde de kératinocytes humains ou de cellules pulmonaires de rats conduit à l'activation de la caspase-9, qui initie l'apoptose par voie mitochondriale, et de la caspase-8, initiant la voie extrinsèque (14), (15). Les deux voies convergent ensuite pour activer la caspase-3, la protéase centrale effectrice. La voie intrinsèque serait initiée par l'activation calcium-dépendante de Bad, une protéine pro-apoptotique. En effet, l'exposition à

l'ypérite cause l'induction de la calmoduline (régulatrice de protéines calcium-dépendantes, dont Bad) dans les kératinocytes (16).

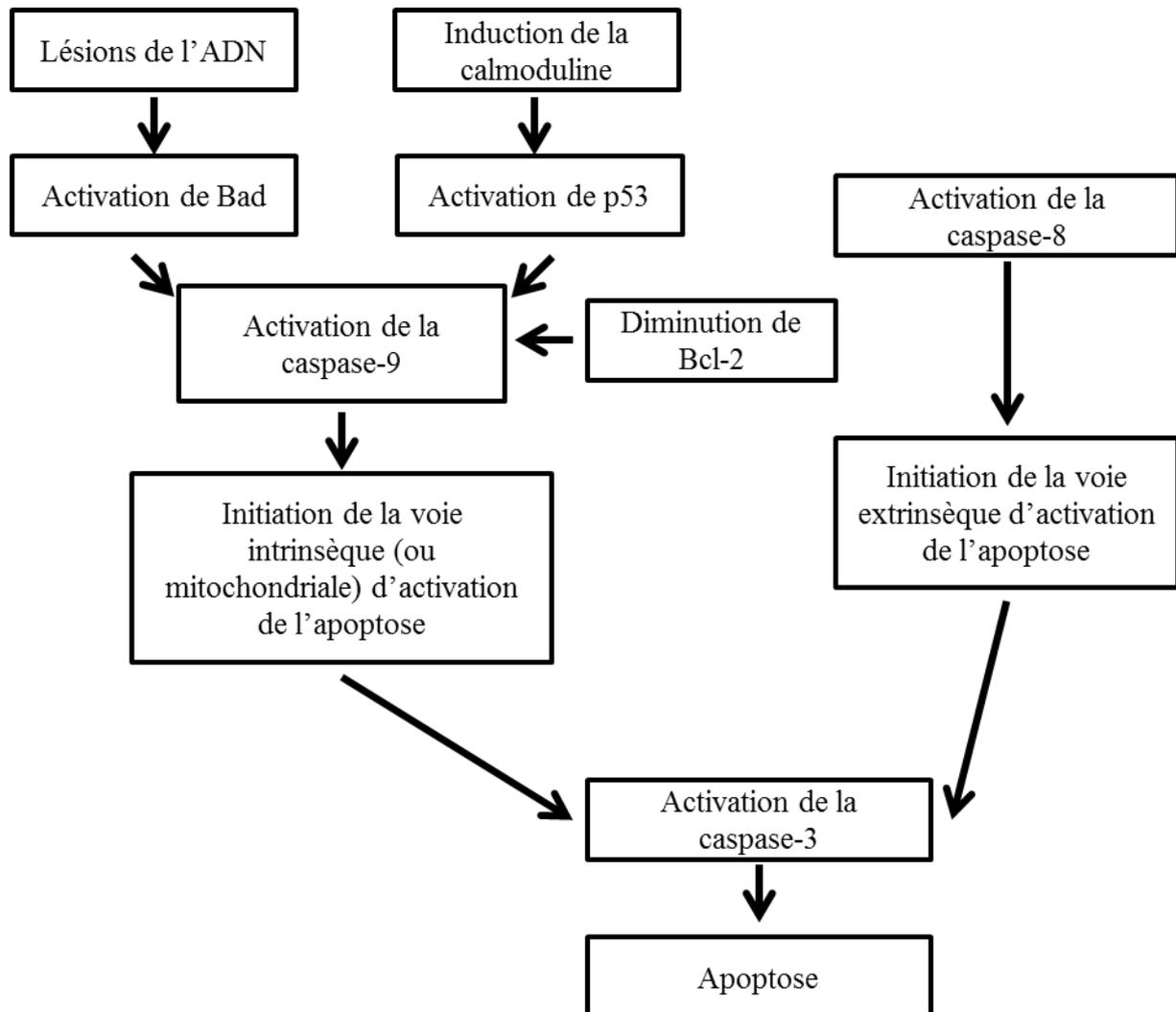


Figure 4 : Activation de l'apoptose de cellules exposées au gaz moutarde

1.2.2. Anoïkose

Les moutardes peuvent aussi déclencher l'anoïkose d'une cellule. Il s'agit d'une forme spécifique d'apoptose, induite s'il y a un défaut d'interaction entre la cellule et la matrice extracellulaire. En effet, les protéines matricielles, telles que la laminine-332, sont liées aux intégrines. Ces dernières sont des protéines transmembranaires jouant un rôle clé dans l'adhésion de la cellule puisqu'elles permettent la transduction de signaux. En l'absence de ces signaux, notamment dans le cas d'une alkylation d'une protéine de la matrice extracellulaire, la cellule enclenche le processus d'anoïkose via la voie intrinsèque ou la voie extrinsèque d'apoptose (17). Il s'en suit un détachement de la cellule épithéliale. On suppose que ce processus concerne les cellules de la peau ainsi que celles des poumons (16), (18). Au niveau chronologique, après exposition au composé toxique, le détachement cellulaire précède la cytotoxicité. En effet, des kératinocytes humains ont présenté des modifications de

l'architecture des filaments d'actine (protéine de l'architecture cellulaire jouant un rôle dans le maintien des connexions avec l'épithélium) ainsi que des modifications de morphologie cellulaire, et une diminution significative de l'adhérence des kératinocytes sans le moindre signe de cytotoxicité (19). Des expérimentations animales et sur cultures de kératinocytes humains ont montré que les moutardes pouvait procéder à l'alkylation des kératines 5 et 14 (20), (21). Cela causerait l'agrégation du réseau de filaments intermédiaires, et par la suite, la séparation entre la cellule et la membrane basale.

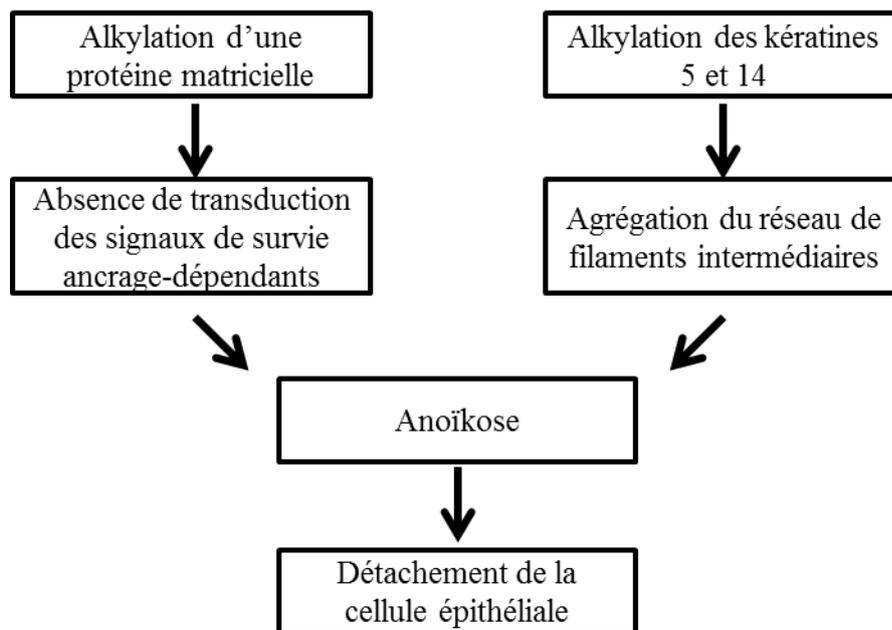


Figure 5 : Mécanismes conduisant à l'activation de l'anoïkose au sein d'une cellule exposée à l'ypérite

1.2.3. Autophagie

Des études sur des rats ont suggéré la présence d'un autre mécanisme au niveau pulmonaire : l'autophagie. C'est un processus de mort cellulaire par destruction du contenu cytoplasmique de la cellule induit en conditions de stress qui met en jeu des autophagosomes et des protéines Atg. Une augmentation de ces deux paramètres a en effet été notée dans les poumons des rats quelques heures après exposition au gaz moutarde (22).

1.2.4. Inflammation

Il a aussi été constaté que les moutardes induisaient la stimulation de la production de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-1, IL-6, IL-8, et TNF α (23). Ce mécanisme inflammatoire est soutenu par la surexpression de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), qui permet la génération de composés pro-inflammatoires, chez l'animal aussi bien au niveau pulmonaire (22) que cutané (24) ou oculaire (25). La forme inductible de l'oxyde nitrique synthase (iNOS) est aussi surexprimée. Elle permet la production d'un radical libre, le monoxyde d'azote (NO), qui jouerait lui aussi un rôle dans le processus inflammatoire (22). Le TNF- α peut lui aussi déclencher la nécrose ou l'apoptose d'une cellule. Son rôle précis dans la toxicité des vésicants demeure flou actuellement. Cependant, on sait qu'il intervient dans la

régulation de l'expression de COX-2 et iNOS. Aussi, il stimule la synthèse de protéases telles que les metalloprotéinases matricielles (MMP). Or ces dernières joueraient un rôle très important dans la toxicité des moutardes. En effet, la gélatinase MMP-9, dont les concentrations augmentent en présence de gaz moutarde, a la capacité de causer une séparation entre le derme et l'épiderme. L'élastase, normalement inhibée par l'alpha-1-antitrypsine (A1AT), qui voit sa concentration sanguine diminuer après exposition à l'ypérite, participe aussi à cette séparation. Au niveau sanguin, on retrouve aussi une élévation de l'haptoglobine, dont le génotype 2, qui possède une demi-vie plus longue sous sa forme complexée avec l'hémoglobine que le 1, conduit à une accumulation de cette dernière et de fer dans le sang et les tissus. Mais elle n'est pas la seule à causer la présence de fer libre dans le sang. En effet, la transferrine (Tf) est diminuée. Ainsi, l'élévation de la quantité de fer libre peut causer la production de radicaux libres (26). Aussi, une déficience en transferrine peut induire l'expression de facteurs de transcription semblables à ceux retrouvés en cas d'hypoxie. Le processus d'angiogenèse est alors activé (27). On retrouvera cette néovascularisation notamment au niveau des yeux.

1.2.5. Déplétion en glutathion

Plusieurs recherches ont conduit les scientifiques à explorer une autre hypothèse. En effet, les moutardes pourraient aussi réagir avec le glutathion, causant une déplétion en celui-ci et par là même une augmentation de la concentration de radicaux libres, induisant ainsi un stress oxydant. Ces derniers peuvent causer des dégâts à l'ADN, qui est pris en charge par la PARP-1. La suite est la même que précédemment. C'est-à-dire que la cellule meurt ensuite par nécrose ou apoptose. Les radicaux libres peuvent aussi, via la peroxydation des lipides de la membrane cellulaire, affecter l'intégrité et la fonction de la membrane, et causer ainsi la mort de la cellule par nécrose. Par ailleurs, la déplétion en glutathion a pour conséquence une perte en protéines thiols et une inactivation des enzymes à groupe sulfhydryle. Dans cette classe de protéines on retrouve la Ca^{2+} -ATPase, ou pompe calcium, régulatrice de l'homéostasie du calcium. Ainsi la concentration intracellulaire en calcium augmente, et des protéases, phospholipases et endonucléases sont alors activées. Parmi les conséquences néfastes pour la cellule de ces activations parallèles, on peut citer la décomposition de la membrane, du cytosquelette ou encore de l'ADN, qui conduisent à la mort cellulaire (28).

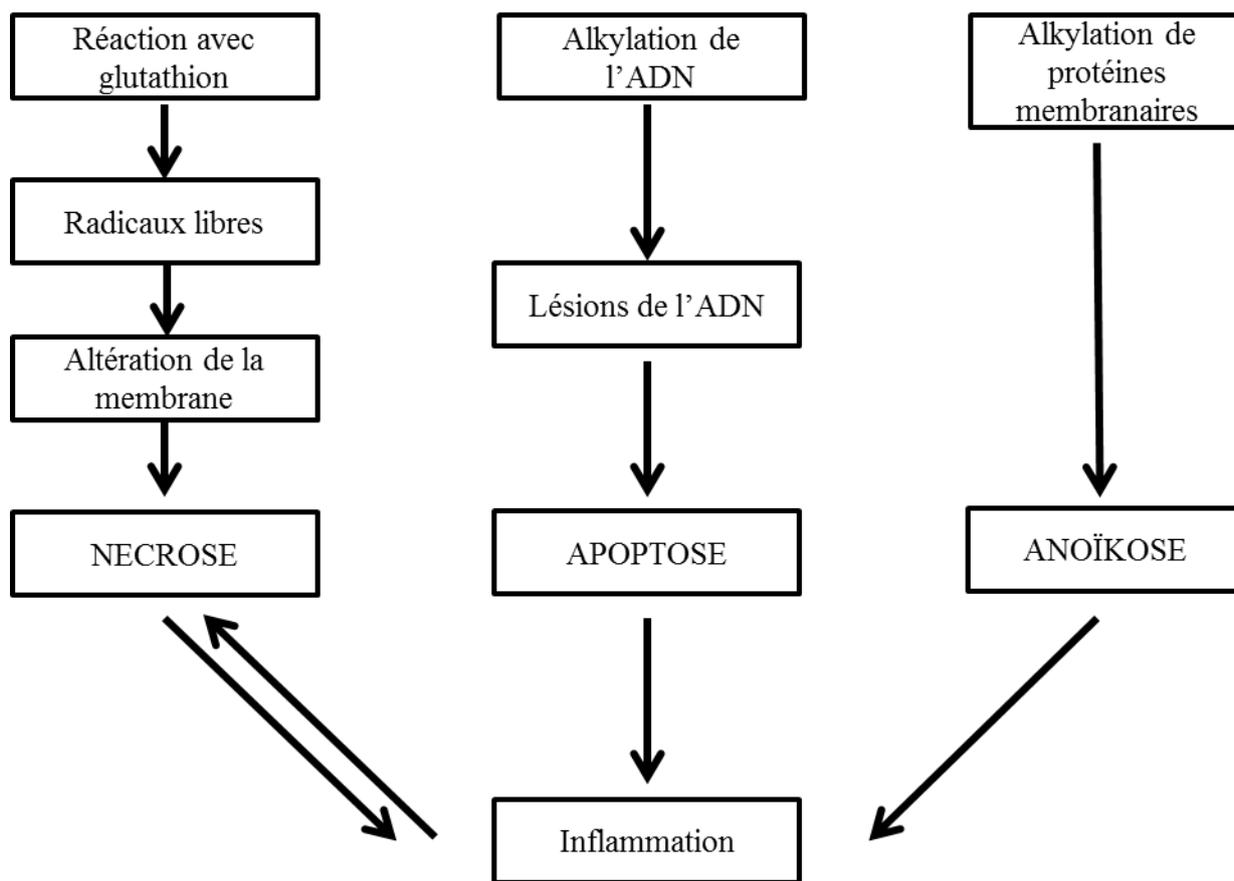


Figure 6 : Principaux mécanismes d'action proposés des moutardes sur les cellules

1.2.6. Cas de la lewisite

Le mécanisme exact de cytotoxicité de la lewisite est encore inconnu. Cependant, on suppose qu'il inhibe la glycolyse en agissant au niveau de la pyruvate déshydrogénase (29). En effet, comme la plupart des composés à l'arsenic, il se complexe avec les groupes sulfhydryles (-SH), comme celui présent sur cette enzyme clé du métabolisme cellulaire. La lewisite peut aussi réagir avec d'autres enzymes contenant un groupement thiol telles que l'alcool déshydrogénase (détoxification de l'organisme via l'élimination des alcools toxiques), la succinate déshydrogénase (cycle de Krebs), l'hexokinase (glycolyse) ou la pyruvate déshydrogénase (liaison glycolyse-cycle de Krebs). Comme les moutardes, on suppose que la lewisite peut aussi réagir avec le glutathion.

1.3. Symptomatologie de l'intoxication

Malgré une absorption rapide (de l'ordre d'une trentaine de minutes), l'exposition au gaz moutarde ou un de ses dérivés, est suivie d'une phase asymptomatique de latence qui précède les premiers signes d'intoxication, alors que la lewisite, est absorbée en 3 à 5 minutes. Cette période de latence, d'une durée variant de 2h à 48h, dépend du produit de la concentration et du temps (Ct), plus simplement appelé la dose. Ainsi, plus la dose est importante, plus les symptômes apparaîtront rapidement. De plus, la température, l'humidité et la partie du corps exposée influencent principalement la sévérité des symptômes. En effet,

une température et une humidité importantes favorisent la toxicité du composé. C'est pourquoi les yeux, le tractus respiratoire et la peau, notamment au niveau des aisselles ou du périnée, sont les zones les plus sensibles. Aussi, dans le cas d'une absorption cutanée, l'épaisseur de la peau vient s'ajouter à la liste des facteurs influençant la sensibilité au toxique. Sous forme liquide, 20% de l'ypérite est absorbée par la peau grâce à la lipophilie du composé. Les 80% restant sont évaporés. Sur les 20% pénétrant dans la peau, une partie (10 à 20%) se fixe à celle-ci sur des macromolécules, et l'autre partie (80 à 90%) atteint la circulation systémique. L'ypérite sous forme liquide utilise donc la peau comme voie d'entrée, mais peut aussi pénétrer via les yeux. Sous forme vapeur, les voies d'entrée sont la peau, les yeux et les voies respiratoires.

Plusieurs modèles ont été utilisés pour décrire les symptômes provoqués par les moutardes. En effet, les animaux tels que les cochons ou les souris ont été largement exploités, et les modèles humains in vitro ont aussi fait leurs preuves. Cependant, les conflits passés ont laissé des victimes derrière eux qui ont largement contribué à l'étude des toxiques. On peut notamment citer les anciens combattants iraniens qui sont en quelque sorte les témoins de l'atrocité d'une guerre chimique. Les données de la Première Guerre Mondiale ont permis d'évaluer à 42 jours la durée moyenne d'invalidité d'un soldat exposé à l'ypérite.

L'académie des sciences américaine, via un groupe de spécialistes (AEGL subcommittee) a publié des seuils d'exposition aiguë à l'ypérite regroupés dans le tableau suivant. Il est cependant important de noter que ces valeurs ne sont valables que pour le gaz moutarde vaporisé, la forme liquide n'ayant pas été prise en compte. A titre d'exemple, au cours des attaques au gaz moutarde lors Première Guerre Mondiale, les concentrations dans l'air sur le champ de bataille étaient estimées entre 19 et 33 mg/m³ (30). Il est intéressant de comparer ces valeurs au seuil olfactif qui est de 0,6 mg/m³. On constate ainsi qu'une personne peut être exposée à des concentrations très dangereuses de gaz moutarde sans s'en apercevoir. Les AEGL 1 et 2, ainsi que les AEGL-3 pour 4 et 8 heures sont en effet en-dessous de seuil Le danger est encore plus grand avec la lewisite dont on estime le seuil olfactif entre 14 et 23 mg/m³.

AEGL (en mg/m ³)	10 min		30 min		60 min		4 h		8 h	
	HD	L	HD	L	HD	L	HD	L	HD	L
AEGL-1	0,40	ND	0,13	ND	0,067	ND	0,017	ND	0,0083	ND
AEGL-2	0,60	1,3	0,20	0,47	0,10	0,25	0,025	0,070	0,013	0,037
AEGL-3	3,9	3,9	2,7	1,4	2,1	0,74	0,53	0,21	0,27	0,11

Tableau 4 : Guide de seuils d'exposition aiguë à l'ypérite et à la lewisite (31)

Les AEGLs (Acute Exposure Guideline Levels) correspondent à des seuils limites d'exposition pour la population générale applicables pour des expositions en situations d'urgence de 10 minutes à 8 heures. Trois niveaux de seuils - AEGL-1, AEGL-2, AEGL-3 - sont déterminés pour cinq durées d'exposition (10 et 30 minutes, 1, 4 et 8 heures), chacun correspondant à des niveaux différents de sévérité d'effets toxiques.

AEGL-1: concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle la population générale, individus sensibles inclus, pourrait présenter des

signes d'inconfort notable, d'irritation ou tout autre signe non-sensoriel et asymptomatique. Ces effets sont transitoires, non-invalidants et réversibles après cessation de l'exposition.

AEGL-2: concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets irréversibles, des effets nocifs sévères ou des effets adverses à long terme pourraient être observés au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

AEGL-3: concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets potentiellement mortels ou des décès pourraient survenir au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

ND : Non disponible. Les données sont insuffisantes concernant la lewisite pour en déterminer les AEGL-1.

Valeurs limites d'exposition (en mg/m ³)	IDLH	TLV-STEL	TLV-C	GPL
	0,7	0,003	0,4	0,00002

Tableau 5 : Valeurs limites d'exposition pour l'ypérite sous forme vaporisée (32)

IDLH : Immediately dangerous to life or health (ou DIVS : Danger immédiat pour la vie ou la santé : exposition unique de 30 minutes). Concentration maximale d'un agent permettant à un individu de se soustraire au milieu contaminé sans présenter de symptômes l'empêchant de fuir et sans causer sa mort ou sans produire d'effets irréversibles sur la santé.

TLV : Threshold limit value (valeur limite d'exposition)

STEL : Short-term exposure limit (limite d'exposition de courte durée : 15 minutes, pas plus de 4 fois par jour, 60 minutes minimum entre 2 expositions)

C : Ceiling (plafond), limite ne devant jamais être dépassée

GPL : General population limit (Valeur limite de la population générale pour 24h/jour la durée d'une vie)

Il convient de préciser que les concentrations présentées dans le tableau ci-dessus concernent une exposition oculaire ou par inhalation à la vapeur d'ypérite.

Il ne faut pas perdre de vue que les vésicants sont classés parmi les agents létaux même si on les range dans la sous-catégorie des incapacitants, avec une morbidité élevée. En effet, la mortalité causée par ces toxiques est non négligeable, même si elle est relativement faible et tardive. Les niveaux de létalité sont reportés dans le tableau suivant :

	H (ypérite impure)	HD (ypérite pure)	L (lewisite)
Liquide DL ₅₀ (mg/kg)	100	100	40-50
Vapeur CL _{t50} (mg.min/mm ³)	1500	1500 (inhalée) 10000 (peau)	1200- 1500 (inhalée) 100000 (peau)

Tableau 6 : Doses biologiques effectives de l'ypérite impure (H), de l'ypérite pure ou distillée (HD) et de la lewisite (L) (33)

DL₅₀ : dose létale pour 50% de la population exposée (solide, liquide)

CL_{t50} : (concentration x temps d'exposition) létale pour 50% de la population exposée (vapeur, aérosol)

1.3.1. Toxicité locale

1.3.1.1. Peau

Durant la Première Guerre Mondiale, entre 80 et 90% (selon les études) des soldats américains exposés à l'ypérite ont été victimes de lésions cutanées. Des proportions similaires ont été constatées chez les soldats iraniens de la guerre Iran-Iraq. La pénétration cutanée du gaz moutarde sous forme de vapeur à 21°C est de 1,4 µg/cm²/min et 2,7 µg/cm²/min à 31°C. Sous sa forme liquide, sa pénétration est de 2,2 µg/cm²/min à 15,5°C et de 5,5 µg/cm²/min à 39°C (34). On considère que le seuil de toxicité cutanée se situe aux alentours de 50 mg.min/m³ pour l'ypérite vaporisée, et de 3 µg/cm² pour la forme liquide, cette dernière induisant généralement des effets plus sévères. Pour rappel, les concentrations en gaz moutarde dans l'air sur le champ de bataille lors des attaques survenues au cours de la Première Guerre Mondiale étaient estimées entre 19 et 33 mg/m³. Une simple multiplication nous permet de constater qu'une dizaine de minutes suffisait à déclencher ultérieurement des signes cutanés. On assimile souvent les blessures dues à la vapeur à des brûlures du premier ou second degré, et celles dues à la forme liquide à des brûlures du troisième degré. Il est important de noter la variabilité interindividuelle de la réponse cutanée. Les premiers symptômes sont alors un érythème et une démangeaison qui apparaissent 2 à 12h après exposition, suivis d'un œdème sous-cutané. A des doses plus importantes (10 à 20µg/cm²) la formation de phlyctènes débute sur la zone érythémateuse avec de petites vésicules qui peuvent se rejoindre pour en former de beaucoup plus grosses. La vésication débute environ 2 à 18h après l'apparition de l'érythème. Les cloques sont initialement translucides mais contiennent par la un liquide jaune dénué de principe actif. Le signe de Nikolsky est observé, c'est-à-dire que la peau se décolle lorsque l'on exerce une pression ou un frottement sur celle-ci. C'est pourquoi les zones de la peau sujettes aux frictions sont à surveiller. Une exposition à de très fortes doses peut conduire à la formation d'une zone centrale de nécrose avec des vésicules en « collier de perles » en périphérie. Ces lésions, plus susceptibles aux infections secondaires, sont très inflammatoires (33). La réépithélialisation est lente en raison de l'alkylation de l'ADN qui empêche une prolifération normale des cellules. La guérison peut prendre entre 10 et 20 jours en moyenne mais peut s'étendre sur plusieurs mois dans les cas sévères. Des rechutes peuvent être observées avec alternance de phases de vésication et de guérison. Cependant la guérison totale n'est jamais atteinte pour la majorité des patients dans la mesure où ils présentent une pigmentation anormale de la peau des années après l'exposition. En effet, deux cas sont fréquemment observés chez les anciens combattants iraniens : une hyper- ou une hypopigmentation, plus rare, qui touche seulement les victimes les plus atteintes, dont les mélanocytes n'ont pas survécu (36). En fonction de la sévérité des lésions apparues lors de la phase aiguë des cicatrices plus ou moins importantes peuvent persister. Les données récoltées durant la guerre Iran-Iraq suggèrent que les enfants sont plus susceptibles que les adultes aux effets cutanés de l'ypérite et que leurs lésions se développent plus rapidement (29).

La lewisite cause irritation et douleur au point de contact. Contrairement à l'ypérite les petites vésicules apparaissent au centre de la zone érythémateuse. Elles se forment aussi plus rapidement. Elles peuvent ensuite se rejoindre pour former de grandes cloques comme c'est le cas après une exposition au gaz moutarde. La réépithélialisation est cependant plus rapide, et

les infections secondaires ainsi que les défauts de pigmentation sont bien moins fréquents. Le principe toxique ainsi que des produits d'oxydation à pouvoir vésicant peuvent être détectés dans le fluide contenu à l'intérieur des cloques (33).



Figure 7 : Cloques dues à l'ypérite observées chez des iraniens exposés durant la guerre Iran-Iraq

Photos prises par le Dr Shahriar Khateri. (29)



Figure 8 : Hyperpigmentation cutanée chez un individu exposé au gaz moutarde (29)

1.3.1.2. Œil

Les yeux sont très sensibles aux vésicants vaporisés en raison de la présence de larmes. Selon les études, on estime à presque 90% la proportion de soldats américains victime de lésions oculaires après exposition au gaz moutarde lors de la Première Guerre Mondiale. Les soldats iraniens ont été atteints dans les mêmes proportions lors de la guerre Iran-Iraq. La phase de latence précédant l'apparition des symptômes est plus courte que pour la peau. Si la toxicité oculaire est obtenue avec $10 \text{ mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$ d'ypérite en laboratoire, l'ANSM estime ce seuil entre 25 et $50 \text{ mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$ dans des conditions opérationnelles (35). Sachant qu'on a estimé les concentrations sur le champ de bataille entre 19 et $33 \text{ mg}/\text{m}^3$ lors des attaques de la Première Guerre Mondiale, on comprend qu'une minute d'exposition pouvait suffire pour produire des signes oculaires. Les premiers symptômes apparaissent avec un délai de 6 à 12h par rapport à l'exposition. Le degré de sévérité est étroitement corrélé à la dose d'exposition. Ainsi, pour des doses inférieures à $100 \text{ mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$, une simple conjonctivite s'installe pendant 1 à 2 semaines. Une exposition à des doses allant de 100 à $200 \text{ mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$ peut entraîner une conjonctivite plus marquée accompagnée de sévères douleurs oculaires, d'une sécheresse de l'œil, de photophobie, d'un gonflement palpébral avec blépharospasme et de troubles visuels allant jusqu'à la cécité temporaire. La cornée peut être œdémateuse même si les lésions cornéennes apparaissent généralement pour des doses supérieures à $200 \text{ mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$. Un myosis, en lien avec l'activité anticholinestérasique que possèdent les vésicants (37), a été observé dans de très rares cas. La cécité peut devenir permanente à des doses très importantes. Elle peut être associée à une uvéite et une opacification du cristallin. Des petits ulcères cornéens peuvent se former 48h après exposition. Au niveau microscopique, on peut observer une perte du mucus des cellules de l'œil, une occlusion des vaisseaux sanguins de la conjonctive et un détachement de l'épithélium cornéen et conjonctival. Ce dernier se régénère assez rapidement (en quelques jours). Une guérison totale nécessite au moins 6 semaines. De plus, une perte de sensation au niveau de la cornée est parfois observée. Or une étude sur des lapins a démontré une dégénérescence des fibres nerveuses dans la cornée. La régénération des nerfs détruits nécessite plusieurs mois (25). L'ypérite liquide est plus dangereuse pour l'œil que la forme vaporisée. En effet, en cas d'exposition intensive, elle peut induire de sévères dégâts au niveau de la cornée, voire perforer cette dernière. Elle peut aussi causer des infections secondaires de façon plus fréquente que lorsqu'elle est vaporisée. Aussi, la période de latence est beaucoup plus courte et peut se restreindre à 1h.

Exposition Vapeur (mg.min/m ³)	Effets	Durée d'exposition	Référence
2 (>32°C)	Seuil pour la conjonctivite et rougeurs	1 à plusieurs jours	McNamara et al., 1975 (38)
<12	Seuil pour la conjonctivite et rougeurs		
12	Effets marginaux	inconnue	U.S. Army, 1974 (39)
70-90	Rougeurs	inconnue	U.S. Army, 1974 (39)
200	Dose incapacitante 50 (50% de la population militaire exposée est incapable de poursuivre la mission) Œdème de la cornée et vision trouble, œdème des paupières, photophobie, blépharospasme sévère (perte de la vue temporaire) Guérison après plusieurs semaines, hypersensibilité pendant quelques mois	3 à 12 heures	U.S. Army, 1974 (39)
>800	Quelques dommages de la cornée avec une perte possible et permanente de la vision, effets systémiques probables	1 à 3 heures	Papirmeister et al., 1991 (40)
Liquide Dose inconnue	Douleurs sévères, œdèmes, lésions de la cornée, perforation cornéenne possible, lésion de l'œil permanente voire perte (rare)	<1 heure	Papirmeister et al., 1991 (40)

Tableau 7 : Effet d'une exposition aiguë à l'ypérite sur l'œil humain entre 16 et 27°C

D'après FX. Routhier dans « Ypres 1917 : étape décisive de « la guerre des apothicaires » », 1997 (41).

La vapeur de lewisite causant une irritation et une douleur immédiate, un blépharospasme est rapidement déclenché, prévenant ainsi effectivement d'une exposition ultérieure. Ainsi, les lésions oculaires sévères dues à la lewisite sont peu probables. Mais le tableau symptomatique est sensiblement le même que celui engendré par l'ypérite (33).

Plusieurs anciens combattants ont présenté des troubles oculaires à retardement, c'est-à-dire des années après l'exposition (jusqu'à 40 ans plus tard). Une ulcération, une inflammation (kératite) et une érosion cornéenne sont généralement constatées. Le glaucome peut aussi être

citée parmi les troubles oculaires chroniques engendrés par une exposition à l'ypérite. Plusieurs études sur le lapin, dont la structure cornéenne est similaire à celle de l'homme, ont mis en évidence une réponse biphasique suite à l'exposition à l'ypérite chez les individus présentant des troubles chroniques (25), (42). En effet, tous les lapins entamaient leur guérison 1 semaine après l'exposition, mais le groupe chroniquement atteint voyait son état se dégrader entre la première et la deuxième semaine. Une activité inflammatoire élevée a été constatée avec une augmentation des médiateurs pro-inflammatoires. De plus, les cornées atteintes présentaient une augmentation de l'activité des MMP, en particulier MMP-9. Aussi, une néovascularisation est observée dans les semaines suivant l'exposition. Plusieurs études ont suggéré que cette néovascularisation associée à des dégâts au niveau du limbe permettait la classification des troubles oculaires chroniques dus à l'ypérite comme un déficit en cellules souches limbiques. En effet, le limbe conjonctival permet la régénération de l'épithélium cornéen via les cellules souches qu'il contient (43). Cependant, d'autres études mettent en avant l'absence d'évidence de dégâts au niveau limbique pour contredire cette hypothèse.

1.3.1.3. Appareil respiratoire

Environ 75% des soldats américains exposés à l'ypérite lors de la Première Guerre Mondiale ont présenté des troubles respiratoires. Cette proportion atteint 95% chez les soldats iraniens ayant combattu lors de la guerre Iran-Iraq. On peut supposer que cette disparité est due à la différence de température. En effet, elle est plus élevée en Iran et peut causer une vaporisation supérieure du toxique. Aussi, les masques fournis aux soldats n'étaient peut-être pas aussi efficaces que ceux fournis aux américains. Les voies respiratoires sont atteintes avec une C_i estimée de 100 à 500 mg.min/mm³ selon le département médical de l'armée américaine (33). Les effets pulmonaires des moutardes sont très dangereux à court terme. En effet, ils sont la principale cause de mortalité dans les jours et semaines qui suivent l'exposition. Après une période de latence de quelques heures, les symptômes se développent sur plusieurs jours, les voies respiratoires supérieures étant les premières atteintes avec irritation de la muqueuse nasale, rhinorrhée éternuement, épistaxis dans certains cas, pharyngite, laryngite, enrouement de la voix et parfois perte du goût et de l'odorat. La guérison nécessite environ 2 semaines. Les voies aériennes inférieures suivent rapidement et sont d'autant plus touchées que la dose est importante. On observe alors : trachéo-bronchite, toux sèche, tachypnée, œdème pulmonaire, formation de pseudo-membranes et détachement de l'épithélium. Ces pseudo-membranes sont semblables à celles formées lors des infections diphtériques. Les patients se plaignent souvent d'une sensation d'oppression au niveau de la poitrine. Des doses élevées peuvent causer un bronchospasme, une nécrose de l'épithélium et des ulcérations. Toutes ces altérations du système respiratoire le rendent très sujet aux infections secondaires, notamment dans les quelques jours qui suivent l'exposition. En effet, les fonctions de barrière et de nettoyage du tractus trachéo-bronchique sont grandement diminuées. La guérison est plus lente, nécessitant 1 à 2 mois. Aussi, l'absorption systémique des moutardes peut contribuer à ce risque de broncho-pneumonie par son action immunosuppressive qui sera étudiée ultérieurement. Enfin, l'issue du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) engendré est souvent fatale, l'infection pulmonaire, parfois compliquée d'une septicémie, étant vraisemblablement la principale cause du décès. Des études menées sur des rats ont

montré la formation de caillots de fibrine dans les voies respiratoires (44), (45). Une augmentation de l'activité coagulatrice a été constatée, avec activation de la cascade de la coagulation, libération de facteurs de coagulation et augmentation de l'expression du facteur tissulaire. De plus, une fois les caillots de fibrine formés, des mécanismes anti-fibrinolytiques entrent en jeu. Ainsi, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1) est exprimé localement, et le TAFI (enzyme inhibitrice de la liaison plasminogène-fibrine), et alpha 2-antiplasmine (enzyme inactivant la plasmine) sont libérés dans les voies aériennes en raison de la perméabilité augmentée des capillaires à cet endroit après inhalation de moutarde. Ces caillots de fibrine pourraient causer le décès de l'individu dans la phase aiguë de la toxicité ou contribuer à la persistance de l'obstruction bronchique dans la phase chronique.

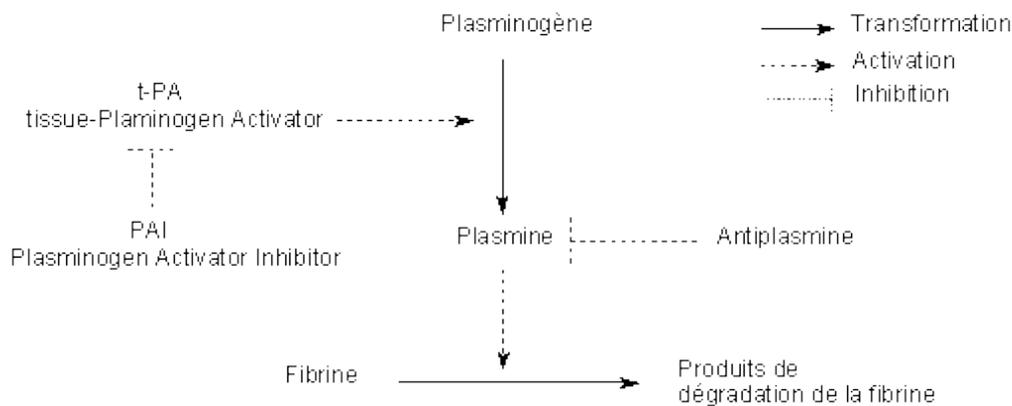


Figure 9 : Schéma représentant le mécanisme de la fibrinolyse
D'après Pharmacorama (46).

Exposition estimée (en mg.min/m ³)	Effets	Temps de latence	Références
100-500	Effets pulmonaires évidents Signes d'irritation (rhinite, pharyngite, laryngite, toux sèche) avec congestion non spécifique des voies aériennes supérieures	Non disponible >12 heures	Sidell, 1990 (47) ANSM, 2010 (35)
200	Dose incapacitante 50 (50% de la population militaire exposée est incapable de poursuivre la mission) <u>Voies aériennes supérieures :</u> éternuements, rhinorrhée, irritation de la gorge, enrouement, épistaxis, guérison 2 semaines après <u>Voies aériennes inférieures :</u> trachéo-bronchite, toux sèche, tachypnée, formation de pseudo-membranes. Œdème pulmonaire, broncho-pneumonie et d'autres infections peuvent se développer après 36-48h. Guérison prolongée (1-2 mois), notamment en cas d'infection.	4 à 6 heures	Ganas, 1960 (48) Stepanov et Popov, 1962 (49)
1000-1500	CLt₅₀=1500mg.min/m³ Progression de l'œdème dans le pharynx et l'arbre trachéo-bronchique : mort due à des œdèmes sévères, infections secondaires ou broncho-pneumonie nécrotique. Incapacitants pour les survivants. Guérison durant plusieurs mois.	24 à 48 heures	Robinson, 1967 (50) Stepanov et Popov, 1962 (49) U.S. Army, 1974 (39) WHO, 1970 (51) Sidell, 1990 (47) Sidell et al., 1997 (33)

Tableau 8 : Effets d'une exposition aiguë à l'ypérite sur le système respiratoire humain
D'après FX. Routhier dans « Ypres 1917 : étape décisive de « la guerre des apothicaires », 1997 (41).

La lewisite produit le même tableau clinique au niveau des voies respiratoires. Cependant, elle agit dans des délais plus brefs (52), elle est plus irritante au niveau des voies aériennes, ce qui pousse les personnes exposées à se protéger plus rapidement qu'en cas d'exposition aux moutardes, réduisant ainsi la sévérité de l'atteinte ultérieure si la protection est efficace (33). Les séquelles pulmonaires sont très fréquentes chez les individus exposés aux moutardes. En effet, une étude menée sur des soldats iraniens 10 ans après leur exposition a révélé les données suivantes (53).

Séquelle pulmonaire	Fréquence (%)
Bronchite chronique	59
Fibrose pulmonaire	12
Asthme	11
Rétrécissement des voies respiratoires	10
Bronchectasie (dilatation des bronches)	9

Tableau 9 : Fréquence des atteintes pulmonaires chroniques chez des soldats iraniens 10 ans après une exposition unique à des doses importantes d'ypérite (53)

Les individus sont aussi sujets aux infections pulmonaires à répétition.

Une autre étude évalue la proportion de patients atteints d'une sténose trachéo-bronchique à 24% (54). D'après plusieurs observations, les personnes exposées présentent ensuite une sensibilité chronique accrue à la fumée, la poussière ou autres particules aériennes similaires.

Les autopsies de 100 cadavres de soldats iraniens exposés au gaz moutarde ont révélé que 34 d'entre eux étaient décédés à la suite de lésions pulmonaires. Ce qui en fait la première cause de décès (55). Cependant, il est difficile d'attribuer cette mortalité aux effets aigus ou chroniques du toxique. En effet, on sait simplement que la durée de survie moyenne des soldats après exposition était de 20 ans. Aucune information n'est fournie à propos de la date du décès pour chaque cause. Aussi, 81% des cadavres autopsiés ont révélé une bronchite chronique. Cette proportion plus élevée peut s'expliquer par le fait que le diagnostic était microscopique ici alors qu'il n'était que macroscopique ou basé sur les lavages broncho-alvéolaires dans les autres études. Aussi, cette étude n'inclut que des individus atteints et décédés alors que l'étude précédente incluait aussi des individus ne présentant pas de symptômes. Une infection pulmonaire a été constatée chez 29% des soldats décédés.

Aucune donnée sur l'exposition humaine à la lewisite ne permet de conclure quant à la toxicité à long terme de la lewisite. On suppose cependant qu'elle peut affecter les voies respiratoires de façon chronique à l'image des moutardes (33).

1.3.1.4. Appareil digestif

Même si l'atteinte gastro-intestinale directe est rare en raison du mode d'exposition aux moutardes, l'appareil digestif peut toutefois être touché après une ingestion de toxique. En effet, l'exposition est généralement cutanée ou respiratoire, mais il est possible que la salive ou des aliments contaminés véhiculent l'agent toxique jusqu'à l'appareil digestif. Des nausées et vomissements transitoires sont alors généralement constatés, de façon immédiate ou plus tardive. Les vomissements d'apparition rapide peuvent être dus à l'odeur désagréable du composé employé, ou à son action cholinergique immédiate. Lorsqu'ils apparaissent plus

tardivement, on les rattache à l'effet cytotoxique global, à l'image des effets secondaires d'une chimiothérapie, ou aux dommages causés sur la muqueuse gastro-intestinale. Des observations animales ont révélé des modifications histologiques semblables à celles observées au niveau des autres organes, c'est-à-dire une destruction de la muqueuse ainsi qu'un détachement épithélial. De très rares cas de diarrhée et de saignements ont été observés chez des soldats iraniens (56). Les effets sur le système digestif peuvent survenir après une exposition cutanée ou une inhalation du composé toxique. En effet, à des doses très importantes, il fait son entrée dans la circulation systémique. Les symptômes observés au niveau gastro-intestinal sont identiques à ceux décrits précédemment.

Là encore, la lewisite agit de façon similaire aux moutardes en induisant des vomissements (33), (52).

1.3.2. Toxicité systémique

Lors d'une exposition cutanée ou par inhalation d'un vésicant, une partie de ce dernier pénètre dans la circulation sanguine et cause les effets décrits ci-dessous.

1.3.2.1. Système nerveux

Selon plusieurs rapports issus de la Première Guerre Mondiale et de la guerre Iran-Iraq, l'exposition à de fortes doses d'ypérite peuvent engendrer des convulsions. Une exposition accidentelle de 3 enfants a plongé l'un d'eux dans le coma, son état alternant entre agitation et coma. Les deux autres présentaient une activité musculaire anormale et sont décédés entre 3 et 4 heures après l'exposition (57). La cause directe du décès reste cependant inconnue. Ceci est confirmé par plusieurs études sur des animaux, qui ont elles aussi constaté des convulsions ainsi que d'autres signes d'excitation du système nerveux central, tels que des mouvements musculaires anormaux (58).

A court terme, les soldats exposés présentaient des troubles tels que dépression ou apathie. Sur 233 iraniens envoyés dans des hôpitaux européens pour être soignés après avoir été exposés au gaz moutarde, 83% se plaignaient de troubles rattachés au système nerveux. Cependant, ces troubles étaient modérés et non spécifiques (56).

Plusieurs études sur les effets des vésicants sur la santé mentale des anciens combattants ont été menées. Beaucoup ont conclu à une baisse de la qualité de vie des soldats et ont cité des troubles tels que de l'anxiété, un état de stress post-traumatique, de la dépression, des troubles du sommeil, une baisse de la libido ou encore des difficultés de concentration (59). Même s'il est difficile d'attribuer ces symptômes aux attaques vésicantes ou simplement à la guerre elle-même, c'est un aspect de la guerre chimique qu'il ne faut pas négliger.

1.3.2.2. Effets hématologiques

Des doses importantes de moutarde soufrée ou azotée peuvent engendrer des troubles aplasiques au niveau de la moelle osseuse. Dans les 3 premiers jours suivant l'exposition, une leucocytose peut apparaître. Environ 1 semaine plus tard, elle est relayée par une leucopénie. Une thrombocytopénie et une anémie peuvent suivre (60). Le développement de ces signes hématologiques est généralement annonciateur de mauvais pronostic et source de multiples infections secondaires. L'autopsie de 100 cadavres de soldats iraniens exposés à l'ypérite a révélé que 5% d'entre eux souffraient d'une leucémie myéloïde aiguë et 3% d'une leucémie

myéloïde chronique (55). Cela laisse penser que des troubles hématologiques chroniques sont envisageables mais difficiles à évaluer en raison de la faible survie des victimes ayant présenté des troubles aigus au niveau sanguin.

La lewisite n'a pas d'action sur la moelle osseuse et n'induit donc aucune aplasie (52).

1.3.2.3. Effets immunologiques

Les troubles hématologiques présentés précédemment engendrent une immunosuppression caractéristique des agents alkylants. En effet, la leucopénie induite par les moutardes affecte grandement la réponse immunitaire de l'organisme alors plus vulnérables aux maladies opportunistes.

1.3.2.5. Effets sur la reproduction

Les effets sur la reproduction des vésicants n'ont que trop peu été étudiés à ce jour pour que des conclusions solides puissent être tirées. Cependant, quelques études suggèrent une altération de la spermatogenèse (61), (62).

1.3.3. Effets cancérigènes

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, ou IARC en anglais) a classé la moutarde soufrée dans le groupe 1 des agents cancérigènes, c'est-à-dire avec une cancérigénicité avérée sur l'homme. La moutarde azotée est classée dans le groupe 2A, qui rassemble les agents « probablement cancérigènes pour l'homme » (63). Selon le CIRC, le gaz moutarde cause des cancers du poumon et du larynx. Plusieurs études suggèrent qu'un cancer de la peau est aussi envisageable, bien que le nombre de cas soit rare (64). Cependant, il est difficile d'affirmer avec certitude qu'une exposition unique dans le cadre d'opérations de combat est suffisante pour induire un cancer. En effet, plusieurs études suggèrent que les données dont on dispose ne permettent pas de conclure quant à l'effet d'une exposition unique en raison du manque d'information concernant les facteurs influençant le résultat (âge, cigarette, pathologies sous-jacentes ...) (65), (66). Les études ayant permis au CIRC d'analyser l'effet cancérigène de l'ypérite sont celles conduites sur des travailleurs dans des manufactures d'armes chimiques qui ont subi des expositions répétées à de faibles concentrations.

Plusieurs groupes de travail ont proposé une valeur de l'excès de risque unitaire (ERU). On le définit généralement comme l'excès attendu de cas d'une pathologie donnée (ici le cancer), consécutif à l'exposition continue (24h/24), sur une vie entière (70 ans), à une concentration de 1 unité ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ ici) d'une substance. On trouve ainsi des valeurs de $9,0 \times 10^{-2}$ à $7,4 \times 10^{-4}$ par $\mu\text{g}/\text{m}^3$. L'USACHPPM a donc établi la moyenne géométrique de ces données comme la valeur de référence : $4,1 \times 10^{-3}$ par $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (67). Dans ce cas, le risque de développer un cancer à cause de l'ypérite est de 0,0041 pour une personne exposée continuellement et durant toute sa vie à une concentration de $1\mu\text{g}/\text{m}^3$. Il faut cependant relativiser la fiabilité de ces données issues de l'expérimentation animale et extrapolées à l'homme grâce à des modèles statistiques différents, d'où la grande variabilité observée entre ces valeurs.

La cancérigénicité de la moutarde soufrée est due à un mécanisme d'action génotoxique qui implique l'alkylation de l'ADN conduisant à la formation de cross-links, à l'inhibition de la

synthèse d'ADN et sa réparation, des mutations ponctuelles et l'induction d'aberrations chromosomiques et chromatiniennes (68).

Le CIRC n'a pas classé la lewisite parmi les agents cancérigènes, cependant les composés à l'arsenic y figurent, mais nécessitent une exposition chronique. Des études plus approfondies seraient nécessaires sur le sujet, même si on admet que le risque serait négligeable pour des expositions aiguës.

1.4. Contre-mesures

1.4.1. Diagnostic de l'intoxication

Comme pour toute intoxication, le diagnostic repose d'abord sur l'anamnèse et le tableau clinique. En effet, l'interrogatoire du patient permet de supposer ou non d'une exposition à un vésicant. On lui demande alors s'il a pu être en contact avec des munitions de guerre, s'il a remarqué une odeur particulière (ail, moutarde, géranium), et s'il a pu voir le produit, on peut le questionner sur l'aspect de celui-ci en recherchant une consistance huileuse et une couleur jaunâtre. Si des vésicules sont apparues, on complète le diagnostic par un examen clinique afin de rechercher d'éventuels signes d'exposition à un vésicant, les vésicules étant le signe le plus caractéristique et assez précoce. Le questionnement du patient sur la rapidité d'apparition d'une éventuelle douleur permet le diagnostic différentiel entre une intoxication à la lewisite ou à l'ypérite dans la mesure où la première déclenche une douleur immédiate alors que la seconde ne la provoque que quelques heures plus tard en même temps que les premières lésions. Si un grand nombre de personnes présente des phlyctènes, il faut rechercher la présence d'agents chimiques avec un détecteur dans la zone concernée, y compris si aucune attaque chimique n'a été annoncée. La détection du toxique peut se faire grâce au papier détecteur PDF1 qui se présente sous forme d'un petit carnet, si l'agent chimique est sous forme liquide. Le papier vire alors au rouge-violet en cas de présence d'un vésicant. L'AP4C est venu remplacer son précurseur l'AP2C en tant qu'appareil portatif de contrôle de contamination. Il s'agit de photomètres de flamme dont la version la plus récente permet la détection d'un plus large panel de toxiques. A un stade tardif de l'intoxication (post phlyctènes), le dosage du thiodiglycol, un métabolite majeur de l'ypérite, dans les urines peut permettre un diagnostic jusqu'à 2 semaines après l'exposition. Dans le cas de l'ypérite, l'excrétion urinaire d'arsenic peut aider au diagnostic. Des tests très spécifiques permettraient le diagnostic de l'intoxication mais ils ne sont réalisables qu'en laboratoire spécialisés et ne présentent donc qu'un faible intérêt dans la mesure où ils ne sont pas nécessaires au diagnostic.

1.4.2. Prise en charge du patient

L'organisation de la réponse nationale en cas d'attaque chimique est détaillée dans la Circulaire n°700 relative à la doctrine nationale d'emploi des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières chimiques, dont la dernière révision date de 2008 (69).

1.4.2.1. Décontamination

La prise en charge individuelle débute toujours par une décontamination de la personne après évacuation de la zone d'exposition. La décontamination de l'individu exposé n'est efficace que si elle est effectuée dans les minutes qui suivent l'exposition au toxique en raison de l'absorption rapide des vésicants et de leur fixation au niveau des tissus, notamment de la peau. Cependant, même après plusieurs heures cette opération est menée par le personnel médical pour éviter sa propre contamination secondaire. Elle est pratiquée avant l'hospitalisation dans un local à part de l'hospitalisation et bien ventilé (évaporation de l'agent chimique). Le personnel est obligatoirement protégé par une combinaison étanche en Butyl, des gants en Butyl et muni d'un masque. Les règles d'élimination des déchets toxiques doivent être respectées :

- sac étanche pour les vêtements (double sac plastique)
- circuit spécial d'élimination des vêtements et de l'eau de décontamination : usine d'incinération spéciale
- en aucun cas, ces vêtements ne pourront être remis dans le circuit du linge de l'hôpital
- si on utilise un brancard, utiliser un brancard métallique et non pas peint (risque d'imprégnation dans la peinture).

La décontamination se déroule alors en 3 étapes :

- 1) Retirer les vêtements (les découper), les mettre immédiatement dans des sacs plastiques doubles, étanches.
- 2) Laver la peau soigneusement avec une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium (peut-être préparée en diluant de l'eau de javel) ou de calcium à 0,5 % L (cette solution doit être récupérée dans des bacs), avec de la terre à foulon ou encore avec de l'eau en grande quantité et du savon doux. Il existe aussi un kit de décontamination nommé Reactive Skin Decontamination Lotion Kit (RSDL). Il s'agit d'une éponge qu'il faut appliquer sur la zone exposée. Il est important d'utiliser l'eau en grande quantité car un usage limité de celle-ci réduit l'efficacité de la barrière cutanée et répand le toxique. Porter une attention particulière aux plis : aisselles, aines, interdigitaux, organes génitaux. Ne pas oublier les cheveux et les ongles. Enfin, la Diphotérine® est parfois employée. C'est une solution polyvalente de décontamination, dont la composition n'est pas publique.
- 3) Laver les yeux abondamment avec une pissette pendant 10 à 15' avec une solution isotonique de NaCl ou Bicarbonate.

Une fois la décontamination terminée la protection du personnel médical n'est plus nécessaire.

1.4.2.2. Hospitalisation

Après le tri des victimes en fonction de la gravité, une hospitalisation est souvent nécessaire. Hormis l'usage d'antidote pour la lewisite, le traitement du patient exposé est essentiellement symptomatique et le même quel que soit le vésicant incriminé. Ainsi, les soins sont identiques à ceux prodigués à un brûlé immunodéprimé.

1.4.2.2.1. Antidote

Bien qu'aucun antidote n'ait été validé à ce jour pour l'ypérite, le protocole suivant, expérimenté pendant la guerre Iran-Iraq, dont le but est l'inactivation des résidus toxiques, est parfois mis en place pendant 24 à 48h :

N-Acétylcystéine : 300mg, 4 fois/j, IV LENTE

Vitamine C : 3g, 3 fois/j, IV

L-Carnitine : 3g, IV LENTE

Thiosulfate de sodium : 30g/j, IV

En cas de contamination digestive ou lors d'ingestion d'aliments contaminés, du charbon activé peut être utilisé ainsi qu'un laxatif.

Dans le cas de la lewisite, le dimercaprol, ou BAL® (British Anti-Lewisite), fait figure d'antidote de première intention. Il se lie à l'arsenic de la lewisite en formant un complexe non toxique. Une dose de charge est initialement injectée par voie intra-musculaire profonde le plus tôt possible à raison de 2 à 3 mg/kg sans dépasser 200 mg par injection. Des doses d'entretien sont ensuite administrées tous les jours de façon dégressive pendant 10-13 jours selon le schéma suivant : 1 injection toutes les 4 heures les 2 premiers jours, 1 injection toutes les 6 heures le troisième jour, et 2 injections par jour les 10 jours suivants. Deux chélateurs hydrosolubles sont actuellement à l'étude en France : l'acide meso-2,3-dimercaptosuccinique (DMSA) et l'acide 2,3-dimercapto-1-propanesulfonique (DMPS), le premier étant déjà disponible sous forme de gélules pour les intoxications au plomb et au mercure (52).

1.4.2.2.2. Traitement des lésions cutanées

Les patients les moins sévèrement touchés, c'est-à-dire ne se plaignant que de sensation de brûlure ou de démangeaison peuvent être soulagés par l'application de calamine, d'une autre lotion ou d'une crème apaisante. Le refroidissement des lésions semble aussi avoir un effet bénéfique sur les lésions cutanées. Les petites phlyctènes ne doivent pas être ouvertes, mais on recommande de ponctionner et mettre à plat celles de plus d'un centimètre. La désinfection des brûlures est pratiquée selon les protocoles appropriés pour les brûlés. Des pansements à la pommade de sulfadiazine argentique (Ex : Flammazine®) en couche épaisse sont alors réalisés tous les jours pour prévenir des infections secondaires après nettoyage des lésions et notamment ablation des tissus nécrotiques. Il est important de porter une attention particulière sur les plis encore une fois. La détersion laser et la dermabrasion peuvent favoriser la cicatrisation. Des greffes de peau peuvent être indiquées en cas d'atteinte importante (35). Les lésions douloureuses ou très prurigineuses nécessitent l'application de xylocaïne en gel, la prise d'antalgiques et d'antihistaminiques.

1.4.2.2.3. Traitement des lésions oculaires

En cas de simple irritation de l'œil, l'application d'un collyre apaisant et nettoyant 3 à 4 fois par jour est suffisante. La consultation d'un ophtalmologiste est indispensable pour surveiller l'état de la cornée et pour l'éventuelle prescription de collyres antibiotiques, anti-inflammatoires et mydriatiques (Ex : atropine). Le mydriatique est très utile en cas de lésion cornéenne pour empêcher l'iris d'adhérer à la cornée et ainsi prévenir une synéchie. En cas de besoin, des collyres pour contrôler la pression intraoculaire peuvent être prescrits. Il est

important rassurer le patient dont la vision est altérée en l'informant du caractère transitoire de l'éventuelle cécité. La photophobie est soulagée par le port de lunettes noires. Les paupières ne doivent pas se coller, c'est pourquoi l'application de vaseline est recommandée (52). Cependant, un délai de quelques heures est nécessaire avant application de vaseline pour éviter que l'agent chimique ne se concentre dans cette fraction grasse. Les bandages oculaires sont à proscrire dans la mesure où ils augmentent la température cornéenne et donc accélèrent les effets toxiques. En cas de lésions palpébrales, une pommade antibiotique peut être prescrite pour éviter la surinfection. L'usage d'analgésiques locaux doit être limité à l'examen initial en raison des dommages qu'ils peuvent causer à la cornée. Là encore, le traitement de la douleur consistera en des antalgiques généraux. Enfin, les patients présentant une kératopathie dans les années suivant l'exposition doivent être traités avec des lubrifiants oculaires, des lentilles de contact thérapeutiques, et, dans les cas les plus sévères, par tarsorrhaphie, c'est-à-dire suture des paupières entre elles (70). En cas d'opacification cornéenne sévère, la transplantation cornéenne peut être envisagée.

1.4.2.2.4. Traitement des lésions respiratoires

Pendant la phase de toux sèche, des antitussifs permettent de soulager le patient. Si elle devient productive, il faut alors s'orienter vers des fluidifiants bronchiques tels que l'acétylcystéine. Le traitement per os peut être complété par de la kinésithérapie respiratoire quotidienne et des aérosols, l'inhalation d'air humide ayant des effets bénéfiques sur les troubles respiratoires légers tels que le mal de gorge et l'enrouement qui accompagnent généralement la toux. En cas d'atteinte plus sévère, une oxygénothérapie peut être mise en place. Des bronchodilatateurs peuvent y être associés notamment en cas de bronchospasme. Il s'agit généralement de β_2 mimétique tel que la terbutaline administrée en aérosol. Un traitement corticoïde peut être envisagé. Cependant, il convient d'être vigilant avec le risque de surinfection déjà présent sans traitement corticoïde. Le traitement antibiotique ne doit être initié qu'après identification de l'agent pathogène. Ainsi des bronchoscopies et des aspirations bronchiques permettent d'évaluer les lésions pulmonaires, d'éliminer les pseudomembranes et autres débris nécrotiques, et d'analyser la flore microbienne. Les individus les plus sévèrement atteints peuvent nécessiter une intubation d'urgence par trachéotomie avant qu'elle soit rendue impossible par un laryngospasme et une ventilation contrôlée en pression positive. Là encore les débris inflammatoires et nécrotiques ainsi que les pseudomembranes sont aspirés par des bronchoscopies et, en cas d'infection, l'agent pathogène est identifié afin de débiter l'antibiothérapie.

1.4.2.2.5. Traitement général

Les nausées et vomissements initiaux sont habituellement soulagés par la prise d'antiémétiques classiques tels que le métoclopramide ou un sétron (antagonistes 5-HT₃, utilisés pour les vomissements secondaires à la chimiothérapie des cancers) (11). Pour ce qui est des douleurs, l'usage d'antalgiques est recommandé. La morphine ou un de ses dérivés peuvent parfois être nécessaires pour soulager le patient. Le prurit est maîtrisé par des antihistaminiques et des sédatifs. Des anti-H₂ tels que la cimétidine ou la ranitidine peuvent être utilisés dans le cadre de la prévention de l'ulcère de stress. Aussi, comme pour les grands

brûlés, la correction des pertes hydro-électrolytiques est une des priorités du traitement général. Elle est adaptée en fonction de la surface brûlée. Il est important de ne pas hydrater le patient plus que nécessaire car une hyperhydratation peut se compliquer d'un œdème pulmonaire, chez un patient qui souffre déjà probablement de troubles respiratoires et dont l'œdème pulmonaire fait partie de la liste des possibles évolutions des symptômes. Il faut aussi assurer un apport calorique suffisant pour le patient. Si la moelle osseuse est atteinte, une antibiothérapie probabiliste est associée à des transfusions de culots de globules rouges et de plaquettes en cas de besoin (35). En cas de début de leucopénie, la stérilisation de l'intestin grâce à des antibiotiques administrés par voie orale permet la protection de la muqueuse intestinale (60). Pour les atteintes les plus sévères de la moelle osseuse, les facteurs de croissance G-CSF (granulocytes) et GM-CSF (granulocytes et macrophages) peuvent s'avérer efficaces en raison des résultats prometteurs obtenus chez l'animal notamment dans le cas du G-CSF. En effet, ce dernier a permis une réduction de la durée de la neutropénie chez le primate (71). Enfin, une greffe de moelle osseuse peut être considérée dans certains cas.

1.4.3. Pistes potentielles

Dans cette partie, ne figurent que des traitements potentiels, c'est-à-dire qui ne font pas partie des différentes recommandations.

1.4.3.1. Thérapie prophylactique

Des combinaisons d'anti-inflammatoires, antihistaminiques et antioxydants ont été proposées en administration immédiate après l'exposition. Les études animales ont montré qu'un grand nombre de ces combinaisons permet de réduire la sévérité des symptômes, mais aucune n'empêche leur apparition. Parmi les molécules testées, on peut citer la prométhazine (antihistaminique), la vitamine B3 (précurseur du NAD⁺), l'indométacine (AINS), la vitamine E (antioxydant), le thiosulfate de sodium (détoxifiant extracellulaire), la N-Acétylcystéine (composé contenant un groupe sulfhydryle), le WR-1065 (métabolite de l'amifostine, radioprotecteur), des inhibiteurs de la PARP-1, des analogues de L-arginine (mécanisme inconnu) ou encore la tétracycline (propriétés anti-gélatinase) (72), (33), (73). Des études plus approfondies, notamment sur l'homme, sont nécessaires afin d'explorer ces pistes. Cependant, pour des raisons pratiques et éthiques, cela n'a pu être réalisé. Aussi, aucune donnée ne supporte l'usage de ces molécules après apparition des lésions.

1.4.3.2. Anticoagulants

L'administration d'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), ou d'héparine dans l'heure qui suit l'exposition à un vésicant réduit la formation de caillots dans les voies aériennes et ainsi diminue le taux de mortalité dans les 12 premières heures chez le rat (74). Néanmoins, des hémorragies pulmonaires peuvent survenir avec l'héparine. Un traitement des rats, y compris jusqu'à plusieurs jours après l'exposition, par du tPA (activateur tissulaire du plasminogène) semble plus prometteur (75). En effet, la survie des animaux est augmentée et leur état d'oxygénation amélioré. Cependant, aucune étude sur l'homme n'a pu être réalisée pour les mêmes raisons que précédemment. L'étude du potentiel d'autres antifibrinolytiques pourrait être une piste intéressante afin de lutter contre l'obstruction bronchique survenant dans la phase aiguë de l'intoxication.

1.4.3.3. N-acétylcystéine pour la bronchite chronique

Une étude réalisée avec des anciens combattants du conflit Iran-Iraq souffrant de troubles pulmonaires dus à une exposition antérieure au gaz moutarde a montré qu'un traitement quotidien de N-Acétylcystéine pendant 4 mois pouvait améliorer les symptômes de patients ainsi que les paramètres de leur test de fonction pulmonaire, même 18 ans après l'exposition (76). Elle agirait comme pro-drogue du glutathion et ainsi comme antioxydant, et préviendrait de la libération de médiateurs inflammatoires.

1.4.3.4. Ciclosporine A en collyre pour la kératite chronique

Dans les cas de sécheresse oculaire due à une exposition préalable à un vésicant, et ne répondant pas aux traitements classiques tels que les larmes artificielles, un collyre à base de ciclosporine A (0,05%) s'est avéré efficace en usage biquotidien sur plusieurs mois (77). Depuis peu, une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée en France pour un collyre similaire (1%) avec pour indication le traitement de la sécheresse oculaire ne s'améliorant pas avec l'usage de substituts lacrymaux. Il existe aussi une forme à 0,05% possédant une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). La ciclosporine est un immunomodulateur qui permettrait l'inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-2.

2. Les neurotoxiques

2.1. Propriétés physico-chimiques

Les neurotoxiques organophosphorés ont été synthétisés dès 1936 dans le cadre de la recherche d'un insecticide organophosphoré. En effet, ces produits agricoles sont structuralement très proches des neurotoxiques de guerre, avec qui ils partagent aussi une action biologique très similaire. Parmi les composés d'intérêt militaire on distingue généralement deux catégories : les agents « G » (pour Germany, en référence à leur origine) et les agents « V » (pour venomous, ou venimeux en français). Cependant, une troisième série de composés existe, il s'agit des agents Novichok, développés dans le plus grand secret entre la fin des années 80 et le début des années 90 par l'ex-Union soviétique. On ne trouve que très peu d'informations sur ces agents dans la littérature. On sait malgré tout qu'ils seraient plus toxiques encore que le VX.

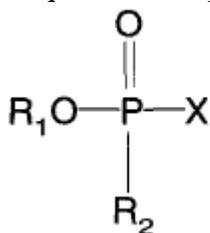


Figure 10 : Structure générale des composés organophosphorés

2.1.1. Agents G

Un scientifique allemand, Schrader, est à l'origine des deux premiers neurotoxiques de guerre : le tabun (GA) et le sarin (GB). Ce dernier doit son nom aux personnes impliquées dans son développement : Schader, Ambros, Rudriger, et van der Linde. Le troisième agent de cette catégorie a été synthétisé en Allemagne, à nouveau dans le cadre de la recherche d'insecticides. Il s'agit du soman (GD). Enfin, le dernier agent G, que l'on nomme communément cyclosarin (GF) en France, a une origine plus floue. Ce dernier n'a que très peu été étudié en raison de son intérêt militaire plus faible que les 3 autres. En effet, bien qu'ayant conduit des études sur ce composé, les Etats-Unis et le Royaume-Uni l'ont vite délaissé, pour des raisons inconnues du grand public, le coût de production élevé et sa faible stabilité n'y étant sans doute pas étrangères. Cependant, il faut noter qu'en raison d'un embargo sur les précurseurs du sarin durant la seconde guerre du Golfe (1990-1991), on suppose que l'Iraq s'est rabattue sur la production de cyclosarin, dont les précurseurs n'étaient pas touchés par l'embargo (33). L'Iraq avait déjà fait usage de neurotoxiques de guerre lors de la première guerre du Golfe, en employant notamment le sarin et le tabun, qu'ils ont réutilisés pour cette seconde guerre du Golfe. Outre cette guerre, on peut citer l'usage de sarin dans des attaques terroristes au Japon. En effet, en 1994, la secte Aum a lancé une attaque au sarin sur des citoyens dans une résidence de Matsumoto. En 1995, les membres de cette secte ont récidivé dans le métro de Tokyo. Enfin, le dernier usage connu d'un neurotoxique de guerre serait les attaques au sarin menées par Daech en 2013 en Syrie.

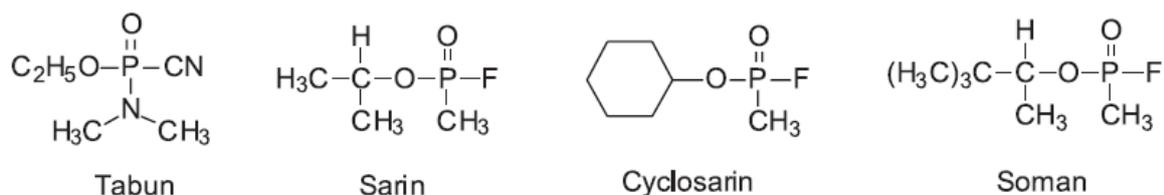


Figure 11 : Structure chimique des agents G

D'après Delfino et al. (78)

Propriété		Tabun (GA)	Sarin (GB)	Soman (GD)	Cyclosarin (GF)
Apparence		Liquide incolore à brun	Liquide incolore	Liquide incolore	Liquide incolore
Odeur		Faible odeur non clairement définie en cas d'impureté	Inodore	Fruitée, camphrée si présence d'impuretés	Inodore à fruitée
Seuil olfactif		Non défini		Entre 1,5 et 7 mg/m ³	Entre 10,4 et 14,8 mg/m ³
Poids moléculaire (en g/mol)		162,1	140,1	182,2	180,2
Point de fusion		-50°C	-57°C	-42°C	-30°C
Point d'ébullition		240°C	147°C	198°C	239°C
Densité	Liquide	1,07 à 25°C	1,09 à 25°C	1,02 à 25°C	1,13 à 20°C
	Vapeur	5,6	4,86	6,3	6,2
Volatilité		610 mg/m ³ à 25°C	22000 mg/m ³ à 25°C	3900 mg/m ³ à 25°C	Non disponible
Persistance dans le sol		1 à plusieurs jours selon la température	Quelques minutes à quelques heures selon la température	1 à plusieurs jours selon la température	Non disponible
Solubilité	Dans l'eau	Assez bonne : 98 g/L à 25°C	Miscible	Moyenne : 21 g/L à 20°C	Faible : 3,7 g/L
	Dans d'autres solvants	Bonne dans la plupart des solvants organiques	Soluble dans tous les solvants	Soluble dans la plupart des solvants	Non disponible

Tableau 10 : Propriétés physiques, chimiques et environnementales des principaux neurotoxiques de la série G

2.1.2. Agents V

Le premier représentant de cette famille de neurotoxiques organophosphorés (NOP) sulfurés a été synthétisé en 1953 par un chimiste britannique à la recherche de nouveaux insecticides. Il s'agit du VX. Les soviétiques ont développé un composé très proche de ce dernier : le VR, ou VX russe, ayant la même formule brute et la même masse moléculaire. Les raisons qui ont poussés les russes à créer un composé différent du VX sont floues. Plusieurs hypothèses ont ainsi été évoquées. En effet, la synthèse du VX étant assez complexe, un manque de moyens pourrait expliquer ceci. Un défaut de connaissance du composé exacte par les services d'espionnage, ou la volonté de posséder un composé avec des caractéristiques légèrement différentes tout simplement. On peut notamment citer la persistance améliorée du VR par rapport au VX. De plus, la persistance du VR a été accrue par la production d'une seconde forme, une forme épaissie par un polymère.

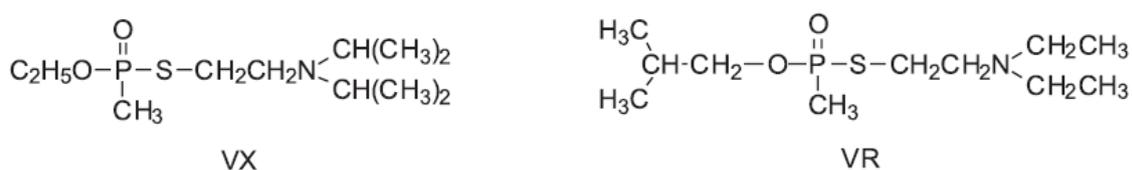


Figure 12 : Structure chimique du VX et du VR

D'après Delfino et al. (78)

Propriété		VX	VR
Apparence		Liquide huileux incolore à ambré, semblable à de l'huile de moteur	Liquide huileux incolore si pur
Odeur		Inodore	Non disponible
Poids moléculaire (en g/mol)		267,4	267,4
Point de fusion		<-51°C	Non disponible
Point d'ébullition		298°C	323°C
Densité	Liquide	1,0083 à 25°C	1,003 à 25°C
	Vapeur	9,2	Non disponible
Volatilité		10,5 mg/m ³ à 25°C	8,9 mg/m ³ à 25°C
Persistance dans le sol		2 à 6 jours	Supérieure
Solubilité	Dans l'eau	Moyenne : 30 g/L à 25°C	Non disponible
	Dans d'autres solvants	Bonne dans la plupart des solvants organiques	

Tableau 11 : Propriétés physiques, chimiques et environnementales des principaux neurotoxiques de la série V

Outre sa plus faible volatilité, le VR se montre plus persistant que le VX grâce à la lenteur relative de son hydrolyse (entre 2 et 3 fois plus lente). Malgré tout, le VX est un agent bien

plus persistant que les agents de la série G comme on peut le constater dans les tableaux 10 et 11. Il est aussi important de noter que les connaissances sur le VR sont encore incomplètes, même si on peut imaginer que les services militaires ont pris soin d'étudier ce composé longtemps gardé secret par les soviétiques.

Bien que produit par la plupart des puissances mondiales après la seconde guerre mondiale, on suppose que le VX n'a été utilisé que par l'Iraq lors de la première guerre du Golfe. Il faut aussi noter qu'il faisait partie de l'arsenal de la célèbre secte Aum, mais probablement en faible quantité car son utilisation s'est semble-t-il limitée à l'assassinat d'individus (7).

Il existe quatre autres représentants de la série V : le VE, le VM (ou edemo), le VG (ou amiton) et le VS dont les masses moléculaires respectives sont 253,3 g/mol, 239,1 g/mol, 269,3 g/mol et 281,4 g/mol. Cependant, ces quatre composés n'ont que très peu été étudiés et cités. Leur structure est très proche du VX et du VR.

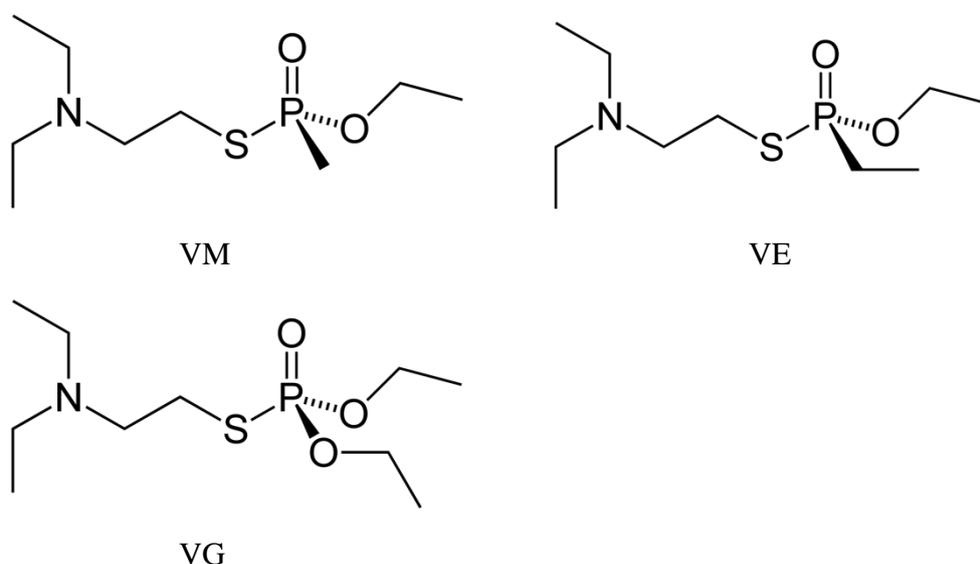


Figure 13 : Structure chimique du VM, du VE et du VG

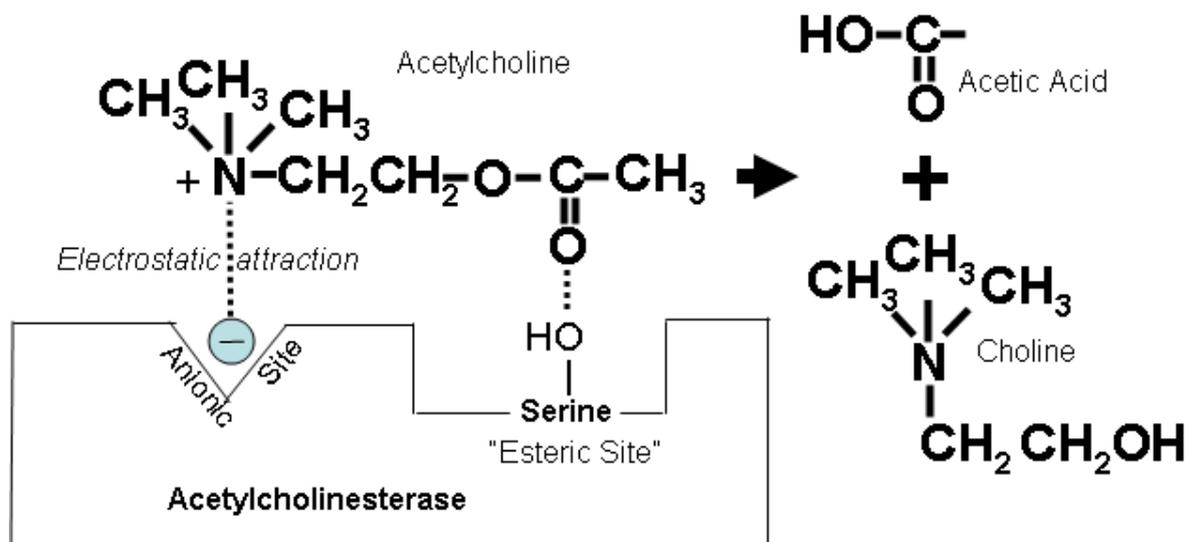


Figure 15 : Hydrolyse de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase

D'après le CDC (Centers for disease Control and Prevention) (82)

En situation normale, l'acétylcholine interagit avec l'acétylcholinestérase au niveau du site estérasique (résidu serine) et du site anionique.

La réaction du neurotoxique avec l'acétylcholinestérase au niveau de son site estérasique rend cette dernière inactive. Ainsi elle est incapable de cliver l'acétylcholine (ACh) car le site estérasique n'est plus libre car phosphorylé, et ne peut plus accueillir le neurotransmetteur. Il en résulte une accumulation de ce dernier (ACh) au niveau des fentes synaptiques des systèmes nerveux central et périphérique, et de la jonction neuromusculaire. Les NOP franchissent la barrière hémato-encéphalique (BHE) en faible quantité, mais cela est suffisant pour inhiber l'AChE au niveau central. Les agents de la série V franchissant moins bien cette barrière, ils agissent principalement au niveau périphérique. Le franchissement de la BHE, bien que faible, dépend de la nature du toxique. L'accumulation d'ACh a pour conséquence une hyperstimulation des récepteurs cholinergiques (muscariniques et nicotiniques). Les récepteurs nicotiniques sont présents au niveau des muscles squelettiques et des ganglions du système nerveux autonome. Les récepteurs muscariniques quant à eux, se trouvent principalement au niveau des effecteurs du système nerveux parasympathique. On peut notamment citer la musculature des systèmes pulmonaire et gastro-intestinal, les glandes, ou encore les organes efférents des nerfs crâniens comme le cœur. Les conséquences de l'accumulation d'ACh seront étudiées dans la partie « Symptomatologie ».

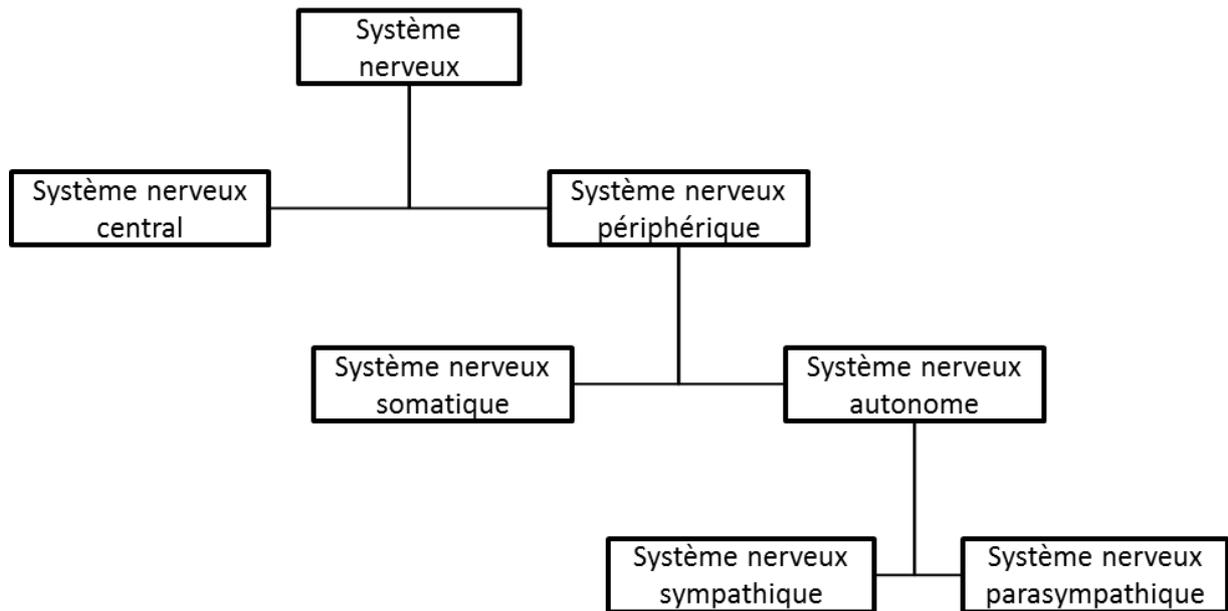


Figure 16 : Organisation du système nerveux

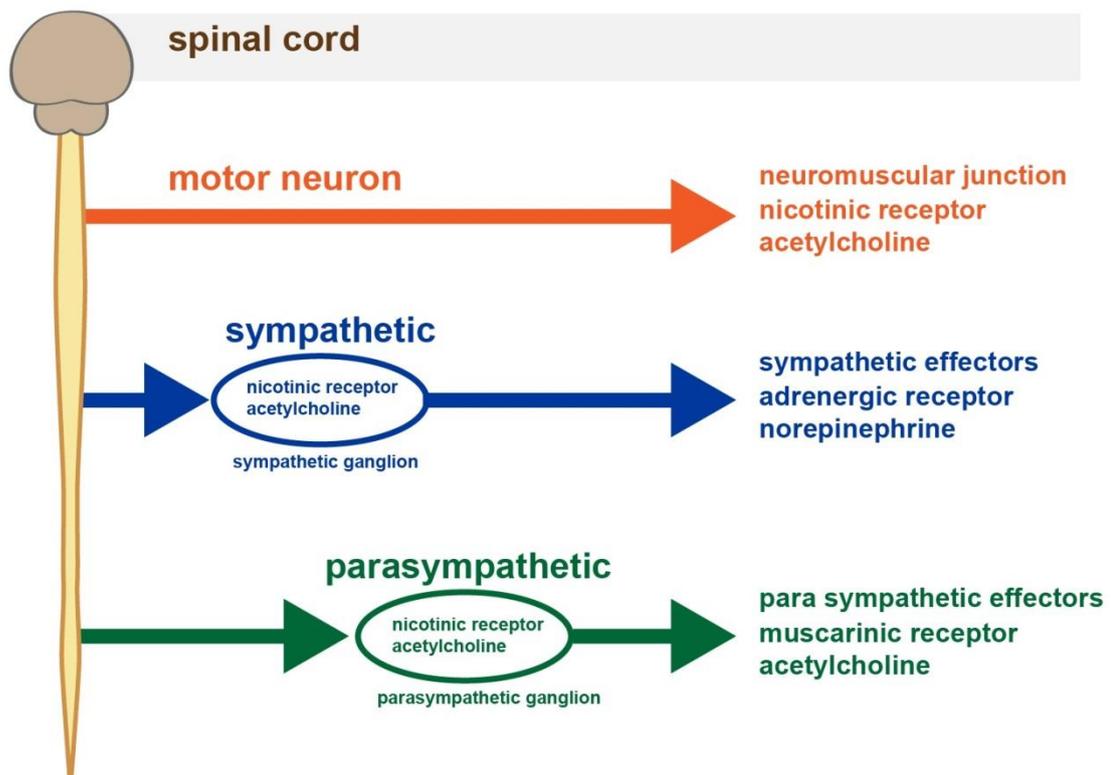


Figure 17 : Organisation du système nerveux périphérique

D'après Fontana et al. (83).

Le motoneurone (en orange) appartient au système nerveux somatique et innerve les muscles squelettiques, ou muscles striés. Le neurotransmetteur est l'acétylcholine et le récepteur est nicotinique. Le système nerveux sympathique (en bleu) fait intervenir 2 neurotransmetteurs. En effet, au niveau de la synapse ganglionnaire, l'acétylcholine interagit avec les récepteurs nicotiniques, et au niveau des effecteurs, la noradrénaline avec des récepteurs adrénergiques.

Il existe cependant une exception pour les glandes sudoripares et les muscles pilo-érecteurs. Ces derniers sont innervés par le système sympathique mais le neurotransmetteur et le récepteur impliqués sont l'acétylcholine et un récepteur muscarinique. Aussi, on peut mentionner l'innervation sympathique de la médullosurrénale. Lorsqu'elle est stimulée par l'ACh cette dernière provoque la libération de noradrénaline. Enfin, dans le système nerveux parasympathique, l'acétylcholine est le seul neurotransmetteur impliqué dans la transmission nerveuse. Au niveau ganglionnaire, les récepteurs sont nicotiques. Ils sont muscariniques au niveau de l'effecteur.

Les neurotoxiques inactivent aussi les cholinestérases sanguines, à savoir la butyrylcholinestérase (BChE), que l'on retrouve dans le plasma, le sérum ou les tissus, et la RBC-ChE (red blood cell-cholinesterase, ou AChE retrouvée à la surface des érythrocytes). Même si on suppose qu'elles agissent comme des tampons pour les enzymes situées dans les tissus (33), les fonctions physiologiques de ces enzymes sont inconnues, mais le dosage de leur activité est couramment pratiqué pour le diagnostic de l'intoxication.

2.2.2. Réaction avec d'autres enzymes

2.2.2.1. NTE

Les organophosphorés peuvent réagir avec d'autres enzymes à fonction estérase. On peut ainsi citer la NTE (neuropathy target esterase). Il s'agit d'une carboxylestérase retrouvée au niveau de la membrane de cellules neuronales ou non-neuronales, et dont l'inhibition par un NOP est responsable d'un effet retardé de l'intoxication qui sera étudié ultérieurement. La liaison entre l'agent chimique et l'enzyme suit le même principe que pour l'AChE. En revanche, le phénomène de vieillissement semble impliquer d'autres réactions qu'une simple désalkylation (80).

2.2.2.2. Autres enzymes à fonction estérase

Les OP régissent aussi avec des A-estérases, arylestérases, phosphotriestérases ou paraoxonases. Il s'agit d'enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique qui peuvent hydrolyser les composés organophosphorés.

Les différentes réactions des neurotoxiques avec les estérases non impliquées dans le système nerveux (cholinestérases sanguines, carboxylestérases et A-estérases) seraient responsables de la grande variabilité inter espèces et interindividuelle de la susceptibilité au toxique. Ainsi, les individus de sexe féminin seraient plus sensibles. De plus, la réponse de l'individu à l'organophosphoré serait lié à l'âge, les plus jeunes étant plus sensibles (84). Aussi, l'étude des valeurs limites d'exposition et des thérapeutiques potentielles s'avèrent difficiles car l'expérimentation animale n'est pas toujours un bon modèle en raison des différences de susceptibilité que les animaux et l'homme présentent.

2.2.2.3. Protéine-kinase Ca^{2+} /calmoduline-dépendante de type 2

Une phosphorylation induite par les organophosphorés entraîne l'activation de la protéine-kinase Ca^{2+} /calmoduline-dépendante de type 2 (CaMK2) (85), (86).

2.2.3. Action directe sur les récepteurs des neurotransmetteurs

Plusieurs expérimentations animales ont démontré des interactions entre les neurotoxiques et les récepteurs des neurotransmetteurs. Ainsi, que ce soit dans le système nerveux central ou au niveau des jonctions neuro-effectrices, les agents neurotoxiques peuvent agir directement sur les récepteurs NMDA (activés par le glutamate) et GABA. Ils sont agonistes des récepteurs au glutamate et antagonistes des récepteurs au GABA (87). Cela expliquerait en partie l'activité convulsive observée après une intoxication. A des doses très importantes, c'est-à-dire environ 100 fois celles permettant l'inhibition totale de l'acétylcholinestérase, ils peuvent interagir avec les récepteurs nicotiques. Le Sarin, le Soman et le Tabun agissent en tant qu'agoniste partiel, et le VX comme un antagoniste (88), (89). De même, on suppose qu'à des concentrations très importantes, les OP peuvent agir directement sur les récepteurs muscariniques cardiaques de façon agoniste (90). Cependant, même si on suppose que les mêmes interactions se produisent chez l'homme, on ignore si elles ont un retentissement clinique. En raison des fortes doses nécessaires, on peut néanmoins supposer qu'elles ne sont pas significatives dans des conditions réalistes d'exposition.

2.2.4. Perturbations neurochimiques

Suite à une intoxication par un neurotoxique organophosphoré, plusieurs modifications neurochimiques ont été rattachées aux crises épileptiques qu'il provoque, et qui seront traitées ultérieurement dans la partie « Symptomatologie ». Avant toute chose, il convient de préciser que les différentes études conduites à ce sujet n'ont utilisé que le soman comme toxique, et que les résultats proposés sont issus de l'expérimentation animale. Le rat a ainsi été utilisé comme modèle. Les mécanismes d'action des différents NOP étant similaires, les auteurs ont généralisé leurs observations à partir du GD aux autres neurotoxiques. Ainsi, les travaux de Lallement et al. (91), et de Shih et McDonough (92) notamment ont permis la proposition du modèle suivant. Dans un premier temps, l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) cérébrale cause une augmentation de la concentration en acétylcholine (ACh) qui permet l'initiation des crises épileptiques, et perturbe légèrement les autres neurotransmetteurs. Quelques minutes plus tard, ces perturbations s'aggravent. On constate ainsi des modifications au niveau des catécholamines. En effet, la transmission dopaminergique (DA) est augmentée et la concentration en noradrénaline (NA) diminuée. Aussi, l'augmentation initiale d'ACh provoque, en particulier, une augmentation secondaire de Glu, principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central, responsable du maintien de l'état de mal épileptique et des lésions cérébrales associées. De plus, l'activité inhibitrice du GABA (Acide γ -aminobutyrique) sur ses récepteurs est diminuée (93). Au fil du temps, toutes ces perturbations sont exacerbées et les modifications au niveau du système excitateur semblent prendre le relais de l'acétylcholine (ACh) pour maintenir l'état de mal épileptique (EME) installé.

2.3. Symptomatologie

A l'image des vésicants, les neurotoxiques peuvent se présenter sous deux formes : une forme vaporisée et une forme liquide. A l'état de vapeur, l'exposition au toxique se fait principalement par inhalation. En fonction de sa concentration, les effets produits apparaissent dans les secondes ou minutes suivant l'exposition. Aussi, une absorption cutanée de l'agent chimique est envisageable et suit le modèle de l'exposition à la forme liquide. C'est-à-dire qu'une phase asymptomatique est observée généralement pendant plusieurs heures. Ce délai d'apparition des symptômes après une exposition cutanée à un NOP varie selon la dose de toxique, la zone du corps exposée, la température ou encore l'humidité. Ainsi, des doses très importantes peuvent déclencher une phase symptomatique d'apparition soudaine en une quinzaine de minutes. Même si tous les neurotoxiques peuvent être absorbés par la peau, la série V présente le plus grand potentiel à ce niveau, principalement grâce à la persistance de ses composés. Il s'agit notamment de la principale voie d'entrée de ces agents, même si, sous certaines conditions de température notamment, ils peuvent présenter un danger sous forme vaporisée. Une exposition oculaire est envisageable quelle que soit la forme de l'agent chimique et produit des effets locaux uniquement. Enfin, l'ingestion du toxique est possible par l'intermédiaire de nourriture contaminée par exemple. On rappelle en effet que certains de ces composés sont relativement persistants.

Comme pour l'ypérite l'académie des sciences américaine, via un groupe de spécialistes (AEGL subcommittee) a publié des seuils d'exposition aiguë à 5 neurotoxiques regroupés dans le tableau suivant. Il est cependant important de noter que ces valeurs ne sont valables que pour la forme vaporisée de chaque agent, la forme liquide n'ayant pas été prise en compte. Aussi, les doses requises pour une action après exposition cutanée à une vapeur toxique étant supérieures à celles nécessaires après inhalation, les AEGL présentées sont considérées comme étant effectives pour les deux voies d'exposition. Il est intéressant de constater que le seuil olfactif de ces agents, pour ceux qui ont une odeur, est nettement supérieur à toutes les valeurs présentées dans ce tableau. L'odorat ne constitue donc pas une alerte permettant à l'individu de se soustraire de lui-même à un environnement contaminé.

Agent (seuil olfactif en mg/m ³)	AEGL (en mg/m ³)	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h
GA (non défini)	AEGL-1	0,0069	0,0040	0,0028	0,0014	0,0010
	AEGL-2	0,087	0,050	0,035	0,017	0,013
	AEGL-3	0,76	0,38	0,26	0,14	0,10
GB (inodore)	AEGL-1	0,0069	0,0040	0,0028	0,0014	0,0010
	AEGL-2	0,087	0,050	0,035	0,017	0,013
	AEGL-3	0,38	0,19	0,13	0,07	0,051
GD (1,5 à 7)	AEGL-1	0,0035	0,0020	0,0014	0,00070	0,00050
	AEGL-2	0,044	0,025	0,018	0,0085	0,0065
	AEGL-3	0,38	0,19	0,13	0,070	0,051
GF (10,4 à 14,8)	AEGL-1	0,0035	0,0020	0,0014	0,00070	0,00050
	AEGL-2	0,044	0,025	0,018	0,0085	0,0065
	AEGL-3	0,38	0,19	0,13	0,070	0,051
VX (inodore)	AEGL-1	0,00057	0,00033	0,00017	0,00010	0,000071
	AEGL-2	0,0072	0,0042	0,0029	0,0015	0,0010
	AEGL-3	0,029	0,015	0,010	0,0052	0,0038

Tableau 12 : Guide de seuils d'exposition aiguë aux neurotoxiques (tabun, sarin, soman, cyclosarin, VX) (31)

Les AEGLs (Acute Exposure Guideline Levels) correspondent à des seuils limites d'exposition pour la population générale applicables pour des expositions en situations d'urgence de 10 minutes à 8 heures. Trois niveaux de seuils - AEGL-1, AEGL-2, AEGL-3 - sont déterminés pour cinq durées d'exposition (10 et 30 minutes, 1, 4 et 8 heures), chacun correspondant à des niveaux différents de sévérité d'effets toxiques.

AEGL-1: concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle la population générale, individus sensibles inclus, pourrait présenter des signes d'inconfort notable, d'irritation ou tout autre signe non-sensoriel et asymptomatique. Ces effets sont transitoires, non-invalidants et réversibles après cessation de l'exposition.

AEGL-2: concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets irréversibles, des effets nocifs sévères ou des effets adverses à long terme pourraient être observés au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

AEGL-3: concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets potentiellement mortels ou des décès pourraient survenir au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

Valeurs limites d'exposition (en mg/m ³)	IDLH	TLV-STEL	GPL
GA	0,1	0,0001	0,000001
GB	0,1	0,0001	0,000001
GD/GF	0,05	0,00005	0,000001
VX	0,003	0,00001	0,0000006

Tableau 13 : Valeurs limites d'exposition pour les neurotoxiques de guerre (94)

IDLH : Immediately dangerous to life or health (ou DIVS : Danger immédiat pour la vie ou la santé : exposition unique de 30 minutes). Concentration maximale d'un agent permettant à un individu de se soustraire au milieu contaminé sans présenter de symptômes l'empêchant de fuir et sans causer sa mort ou sans produire d'effets irréversibles sur la santé.

TLV : Threshold limit value (valeur limite d'exposition)

STEL : Short-term exposure limit (limite d'exposition de courte durée : 15 minutes, pas plus de 4 fois par jour, 60 minutes minimum entre 2 expositions)

GPL : General population limit (Valeur limite de la population générale pour 24h/jour la durée d'une vie)

Il est important de noter que les concentrations présentées dans le tableau ci-dessus concernent une exposition par inhalation à la forme vaporisée de l'agent chimique.

Les neurotoxiques de guerre sont classés parmi les agents létaux. Les concentrations et doses létales sont répertoriées dans le tableau suivant pour les quatre principaux composés. On constate qu'ils présentent une menace bien plus importante que les vésicants pour la survie de la population exposée.

	GA	GB	GD	VX
Vapeur CL_{t50} (mg.min/mm ³)	70	35	35	10
Liquide DL₅₀ (mg/individu de 70kg)	1000 Soit 14 mg/kg	1700 Soit 24 mg/kg	350 Soit 5 mg/kg	10 Soit 0,14 mg/kg

Tableau 14 : Doses biologiques effectives du tabun (GA), du sarin (GB), du soman (GD) et du VX (33), (95)

CL_{t50} : (concentration x temps d'exposition) létale pour 50% de la population exposée (vapeur, aérosol)

DL₅₀ : dose létale pour 50% de la population exposée (solide, liquide)

Les données sur les effets produits par les neurotoxiques sur les différents organes proviennent de rapports de personnes exposées à un de ces agents chimiques, par exemple au sarin au Japon, d'évaluations cliniques d'expositions accidentelles dans les laboratoires de recherche et fabrication de neurotoxiques, d'exposition à des pesticides organophosphorés, ou encore de l'expérimentation animale. On sait que les différentes espèces présentent une

grande variabilité de sensibilité aux neurotoxiques. C'est pourquoi l'extrapolation à l'homme des données de toxicité obtenues chez l'animal est très difficile.

2.3.1. Œil

Le myosis est probablement l'effet produit par les neurotoxiques le plus simple à observer. Il est aussi un des premiers symptômes apparaissant après l'exposition. En effet, son installation peut être de quelques secondes à quelques minutes, elle peut nécessiter une heure ou plus si la concentration de l'agent vaporisé est très faible. Même si cet effet local survient principalement après contact direct avec le toxique sous forme vaporisée ou liquide, on peut l'observer après une exposition par d'autres voies. On peut citer les voies cutanée ou orale, qui en revanche, font apparaître un délai plus important dans la mise en place du myosis car l'atteinte de l'œil se fait alors par voie systémique. On ne peut donc plus utiliser ce symptôme comme une indication précoce de l'intoxication. De plus, il n'apparaît pas de façon systématique dans ces situations. L'évaluation des effets sur l'œil d'une inhalation du toxique est plus complexe car elle s'accompagne généralement d'un contact direct entre l'œil et la vapeur, mais semblerait suivre le modèle de l'intoxication systémique comme l'exposition cutanée notamment. Le myosis peut être unilatéral si un seul œil est exposé. Après 1 à 2 semaines, l'examen de l'individu dans une pièce de luminosité intérieure classique met en évidence une pupille qui réagit normalement. En revanche, sa capacité de dilatation maximale dans l'obscurité totale nécessite jusqu'à 9 semaines (96). Cette nuance concernant la luminosité de la pièce peut expliquer la durée d'un mois évoquée dans plusieurs rapports à propos des attaques au Japon (97), (98). Le myosis, symptôme oculaire le plus fréquent, peut être accompagné de modifications du champ visuel. On peut observer un rétrécissement ainsi qu'un assombrissement de celui-ci. Deux hypothèses ont été émises pour expliquer cette sensation d'obscurité. En effet, alors que certains évoquent une diminution de la quantité de lumière atteignant la rétine en raison du myosis, d'autres supposent que des mécanismes neurologiques (inhibition cholinergique) dans la rétine ou le système nerveux central en seraient la cause. Plusieurs individus exposés se sont plaints d'une baisse de l'acuité visuelle. Aussi, une douleur oculaire est fréquemment observée après une exposition de l'œil à un neurotoxique. Elle peut s'étendre autour du globe oculaire et gagner le front ou toute la tête. Elle serait due à un spasme ciliaire (33). Il s'agit d'un trouble de l'accommodation au cours duquel le muscle ciliaire se contracte pour augmenter la courbure du cristallin comme il le fait pour la vision de près. La douleur oculaire, comme le myosis peut être unilatérale et peut durer plusieurs semaines (99). Enfin, on observe généralement un œil rouge, et un larmoiement dû à l'hypersécrétion des différentes glandes causée par l'intoxication. Comme le myosis, ces symptômes oculaires évoluent favorablement dans les semaines suivant l'exposition. Cependant, le suivi des victimes des attentats au Japon révèle qu'après plusieurs années, certains patients se plaignaient toujours de troubles de la vision ou de maux de tête (100).

2.3.2. Système nerveux

Une exposition à de fortes doses de neurotoxique peut provoquer des crises épileptiques de type grand mal, autrement appelées crises tonico-cloniques, perturbant l'électroencéphalogramme (EEG) de décharges épileptiformes. Il s'agit d'épilepsie généralisée qui se déroule en 3 phases. Elle débute brutalement par une phase tonique qui

de dure généralement entre 10 et 20 secondes. Il y a alors une contraction musculaire généralisée. L'individu est alors en apnée et ses yeux sont révoisés. Dans les 20 à 30 secondes qui suivent, un relâchement intermittent des muscles entraîne des secousses et des spasmes. Enfin, lors de la phase résolutive, ou post-critique, d'une durée de quelques minutes, le relâchement musculaire est total, le patient est inconscient, la respiration reprend de façon bruyante et gênée par l'hypersécrétion bronchique et salivaire. Une miction et une défécation involontaires ne sont pas rares à ce stade. Le sujet reprend ensuite conscience dans un état de confusion mentale. Ces crises peuvent ensuite évoluer vers un état de mal épileptique qui commence à s'estomper 1 heure après le début de l'activité épileptique (101). C'est-à-dire que les crises sont suffisamment rapprochées pour que la victime ne puisse pas retrouver ses esprits entre celles-ci. La répétition de ces crises cause des lésions dans différentes régions du cerveau. Leur intensité semble dépendante de l'intensité et de la durée des crises. La nature exacte des lésions chez l'homme reste encore à définir. En effet, elles ont été étudiées chez l'animal mais comme évoqué précédemment, une différence de sensibilité a été observée selon l'animal étudié. Ainsi, les régions lésées du cerveau varient selon l'animal. Il est donc actuellement inopportun de tirer des conclusions des résultats de ces expérimentations quant à la localisation de ces lésions chez l'homme.

Des effets psychologiques temporaires sont fréquemment décrits après une exposition à un neurotoxique. Ainsi, de quelques heures à 1 jour après l'exposition et durant plusieurs jours à plusieurs semaines, l'individu peut se plaindre de fatigue, d'insomnie, de dépression, d'irritabilité, de nervosité, de perte de mémoire, ou encore de vertiges (81). Des difficultés de concentration et de communication peuvent aussi sembler évidentes aux yeux de l'entourage (33). Ces symptômes peuvent aussi s'installer durablement. Ainsi, un questionnaire envoyé à 1350 japonais victimes de l'attentat de Tokyo 5 ans après les faits, montre que 36% des personnes ayant répondu (655 répondants) présentaient toujours des difficultés de concentration, et 37% une fatigabilité anormale (99). Aussi, à l'image des victimes exposées aux vésicants, la santé mentale des personnes exposées aux neurotoxiques est bien souvent altérée à long terme. En effet, le suivi de japonais victimes des attentats révèle différents symptômes psychologiques difficilement attribuables à l'attentat lui-même ou au toxique.

Différentes formes de neuropathie périphérique retardée ont été décrites chez l'homme après une exposition à un insecticide organophosphoré. Son délai d'apparition varie généralement entre 1 à 3 semaines. Cependant, aucun effet de ce type n'a encore été décrit après l'exposition d'un humain à un agent neurotoxique de guerre (81). En revanche, des neuropathies retardées ont bien été observées chez l'animal (102). Encore une fois, en raison des différences de susceptibilité observées entre les espèces, il convient de rester prudent et de ne pas tirer de conclusions trop hâtives de l'expérimentation animale. Malgré tout, l'observation d'un tel symptôme chez des êtres humains intoxiqués par des insecticides organophosphorés dont les structures, mécanismes d'action et symptomatologie sont très proches, laisse supposer qu'il est envisageable que les neurotoxiques soient responsables eux-mêmes d'une neuropathie retardée. Son mécanisme demeure incertain. En effet, beaucoup proposent l'inhibition de la NTE comme cause principale du syndrome neuropathique retardé. D'autres réfutent cette explication. En effet, le Sarin, qui n'aurait pas d'action sur cette enzyme, peut causer des lésions nerveuses périphériques (103). C'est pourquoi certains ont proposé l'activation de la protéine-kinase Ca^{2+} /calmoduline-dépendante de type 2 comme

cause de cette neuropathie. En effet, une fois activée, elle hydrolyse les protéines (protéolyse) du cytosquelette des neurofilaments. Il s'en suit un gonflement et une dégénération des axones (84), (85).

2.3.3. Effets neuromusculaires

Dans un premier temps, la stimulation des récepteurs nicotiques de la jonction neuromusculaire par l'acétylcholine provoque la contraction des muscles squelettiques. Après une exposition légère, on peut observer des fasciculations, voire des crampes. Il s'agit de contractions de quelques fibres musculaires innervées par un même axone. Elles apparaissent comme des ondulations sous la peau. En cas d'exposition cutanée, elles se limitent généralement à un effet local avant que l'agent soit absorbé et produise des effets systémiques. Si l'exposition est sévère, on observe alors de puissantes et soudaines contractions plus généralisées. L'individu intoxiqué peut alors prendre involontairement une posture opisthotonique comme observé après l'incident de Matsumoto (99). C'est-à-dire que la plupart de ses muscles sont contractés, surtout les muscles extenseurs, d'où la position du corps, incurvé vers l'arrière avec les membres en extension. Dans ce type d'intoxication, le patient présente généralement des convulsions à ce stade. On ne sait pas encore si ces mouvements musculaires sont rattachés à la crise convulsive généralisée d'origine centrale, ou si leur origine est plus périphérique. Après plusieurs minutes d'hyperactivité, les muscles se fatiguent et une paralysie flaccide apparaît. L'activité convulsive et la respiration sont alors arrêtées aussi à ce stade.

2.3.4. Voies respiratoires

Une rhinorrhée est très fréquente après une exposition locale ou systémique à un neurotoxique. Elle survient très rapidement, et précède généralement le myosis. Elle peut même apparaître en l'absence de myosis après une exposition très légère. C'est aussi un symptôme qui disparaît rapidement, mais qui peut subsister quelques semaines. En effet, 3 semaines après l'attaque de Matsumoto, sur 155 résidents examinés, 14 présentaient toujours ce symptôme (97). La rhinorrhée s'avère être un symptôme causé par l'augmentation générale des sécrétions observée lors de la phase aiguë de l'intoxication. D'autres glandes (lacrymales, salivaires, sudoripares, bronchiques et gastro-intestinales) voient leurs sécrétions s'accroître. L'hypersécrétion bronchique associée à une bronchoconstriction ou un bronchospasme et une faiblesse voire paralysie des muscles respiratoires, observés dans les intoxications importantes, contribue au risque de décès par obstruction bronchique. Cependant, le facteur principal de l'asphyxie semble être la dépression des centres respiratoires (104), (105). Même si des œdèmes pulmonaires ont fréquemment été observés après une intoxication à un insecticide organophosphoré, les neurotoxiques ne semblent pas produire ce symptôme dans la mesure où il n'a pas été rapporté jusqu'à présent. En cas d'intoxication plus modérée, l'apnée est remplacée par une dyspnée dont l'importance est liée à la dose toxique reçue. Le patient peut se plaindre de simple sensation d'oppression thoracique. Des effets gastro-intestinaux tels que les vomissements et l'augmentation de la sécrétion gastrique peut induire une pneumonie d'aspiration causée par l'aspiration des fluides gastriques contenant des bactéries qui colonisent alors les poumons. De plus, des études sur des rats ont révélé que la crise cholinergique était associée à un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur. En effet, une diminution de certaines cytokines ainsi que de l'activité phagocytaire ont été

observées. La conséquence principale de cette observation est l'augmentation du risque d'infection pulmonaire (106).

La neuropathie retardée peut perturber la respiration si le nerf phrénique est atteint. En effet, ce dernier contrôle le diaphragme. Le suivi d'individus exposés à des neurotoxiques durant la guerre Iran-Irak dans les années 80 a révélé des séquelles pulmonaires sur le long terme. Ainsi, des spirométries anormales ont observées. Les modifications les plus fréquentes étaient de type emphysémateux avec une incapacité à expirer totalement l'air des poumons (107).

2.3.5. Système cardiovasculaire

Les données sur les effets cardiovasculaires des neurotoxiques sont peu nombreuses. Ces symptômes sont souvent qualifiés de non spécifiques. Cependant, une augmentation de la tension artérielle a été observée dans des intoxications légères, modérées ou sévères (108), (79). La stimulation cholinergique ganglionnaire des récepteurs nicotiques et d'autres facteurs tels que le stress sont les causes présumées de ce symptôme. Aussi, la bradycardie est l'effet attendu au niveau cardiaque en raison de la stimulation cholinergique du nerf vague. Cependant, ce n'est pas toujours l'effet observé. En effet, on constate bien souvent une tachycardie (33), au moins de façon initiale. On peut supposer que des facteurs tels que l'hypoxie et le stress peuvent en être les responsables (81). Enfin, plusieurs types d'arythmies peuvent apparaître lors d'intoxications graves. Ainsi, certains individus exposés peuvent présenter par exemple un bloc auriculoventriculaire, une fibrillation auriculaire, ou encore des torsades de pointes généralement précédées d'un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (33), (79).

2.3.6. Autres symptômes

La stimulation cholinergique des récepteurs muscariniques provoque d'autres symptômes, moins spécifiques, notamment au niveau de l'appareil digestif. Un individu intoxiqué peut ainsi présenter des nausées et vomissements, des diarrhées, une hypersécrétion d'acide gastrique, des douleurs abdominales ou des défécations involontaires. L'incontinence urinaire peut aussi être observée en raison du relâchement des sphincters.

En cas d'exposition cutanée à une forme liquide, on peut observer une transpiration anormale localisée, due à l'hypersécrétion des glandes sudoripares.

Il est aussi important de noter que les organophosphorés traversent le placenta, l'intoxication de la femme enceinte s'accompagne donc d'une intoxication fœtale potentiellement fatale (79).

Les patients sévèrement atteints lors des incidents au Japon ont présenté des troubles métaboliques tels qu'une hypokaliémie, une hyperglycémie et une hyperleucocytose (97), (99). Ces effets sont attribués à l'hyperadrénergisme provoqué par l'accumulation d'acétylcholine au niveau de la médullosurrénale.

2.3.7. Syndrome cholinergique

Tous les symptômes de la phase aiguë mentionnés précédemment constituent le tableau clinique de la crise cholinergique.

Syndrome	Muscarinique	Nicotinique	Central
Effets	<ul style="list-style-type: none">- Myosis- Hypersécrétion salivaire, sudorale, lacrymale, bronchique et digestive- Augmentation du péristaltisme (douleurs abdominales)- Relâchement des sphincters (défécation et miction involontaires)- Bronchoconstriction- Bradycardie	<ul style="list-style-type: none">- Fasciculations- Mouvements involontaires, crampes- Asthénie- Paralysie flasque- Paralysie des muscles respiratoires- Tachycardie, hypertension- Hyperleucocytose, hyperglycémie et hypokaliémie	<ul style="list-style-type: none">- Excitation, agitation- Anxiété, nervosité- Vertiges- Céphalées- Ataxie- Confusion- Convulsions- Coma- Dépression respiratoire

Tableau 15 : Symptômes de la crise cholinergique suivant une exposition à un neurotoxique

La crise cholinergique se divise en 3 syndromes : le syndrome muscarinique, le syndrome nicotinique et le syndrome central. Les syndromes muscariniques et nicotiniques sont la conséquence clinique d'une hyperactivation cholinergique du système nerveux parasympathique. On peut toutefois mentionner l'exception concernant la stimulation des glandes sudoripares appartenant au système nerveux sympathique. Le syndrome central, comme son nom l'indique, trouve son origine dans l'action centrale de l'acétylcholine.

2.4. Contre-mesures

2.4.1. Diagnostic de l'intoxication

Comme pour toute intoxication, le diagnostic repose d'abord sur l'anamnèse et le tableau clinique. En effet, l'interrogatoire du patient permet de supposer ou non d'une exposition à un neurotoxique. On lui demande alors s'il a pu être en contact avec des munitions de guerre et s'il a remarqué une odeur particulière (poisson, fruit). Le questionner sur l'aspect du produit ne s'avère pas très utile dans la mesure où les neurotoxiques sont généralement incolores. On recherche ensuite les symptômes caractéristiques de l'intoxication apparaissant dans la phase aiguë de cette dernière. Ainsi, un myosis, une rhinorrhée et une oppression thoracique accompagnée d'une respiration sifflante sont les signes classiques. On peut aussi mentionner une salivation abondante et un larmoiement. Il faut cependant être vigilant en l'absence de ces signes. En effet, un seul de ces signes peut apparaître au départ. Aussi, en cas d'exposition cutanée notamment, l'individu peut être asymptomatique pendant de longues minutes. C'est pourquoi il faut considérer toute personne potentiellement contaminée comme contaminée et réaliser au minimum une décontamination. Les victimes asymptomatiques sont alors gardées en observation 12 heures si on suspecte une pénétration

cutanée. Dans les autres cas, une fois la décontamination effectuée, les personnes asymptomatiques sont invitées à consulter un médecin en cas d'apparition de troubles (109). On peut confirmer la présence d'un neurotoxique liquide grâce au papier PDF1 qui vire au jaune à orange en présence d'un agent de la série G, et au bleu ou vert foncé à noir en présence d'un agent de la série V. A l'image des vésicants, on peut utiliser le détecteur AP4C. Le laboratoire joue un rôle important dans le diagnostic d'une intoxication à un organophosphoré. En effet, la diminution de l'activité cholinestérasique est un bon indicateur d'intoxication. Même si le dosage de l'activité de l'AChE érythrocytaire est un meilleur marqueur, c'est généralement la mesure de l'activité de la BChE qui est réalisée pour des raisons pratiques. Le dosage de l'activité BChE est réalisé par un plus grand nombre de laboratoire que celui de l'AChE. L'INRS (Institut national de recherche et de sécurité) propose l'interprétation suivante du dosage de l'activité BChE :

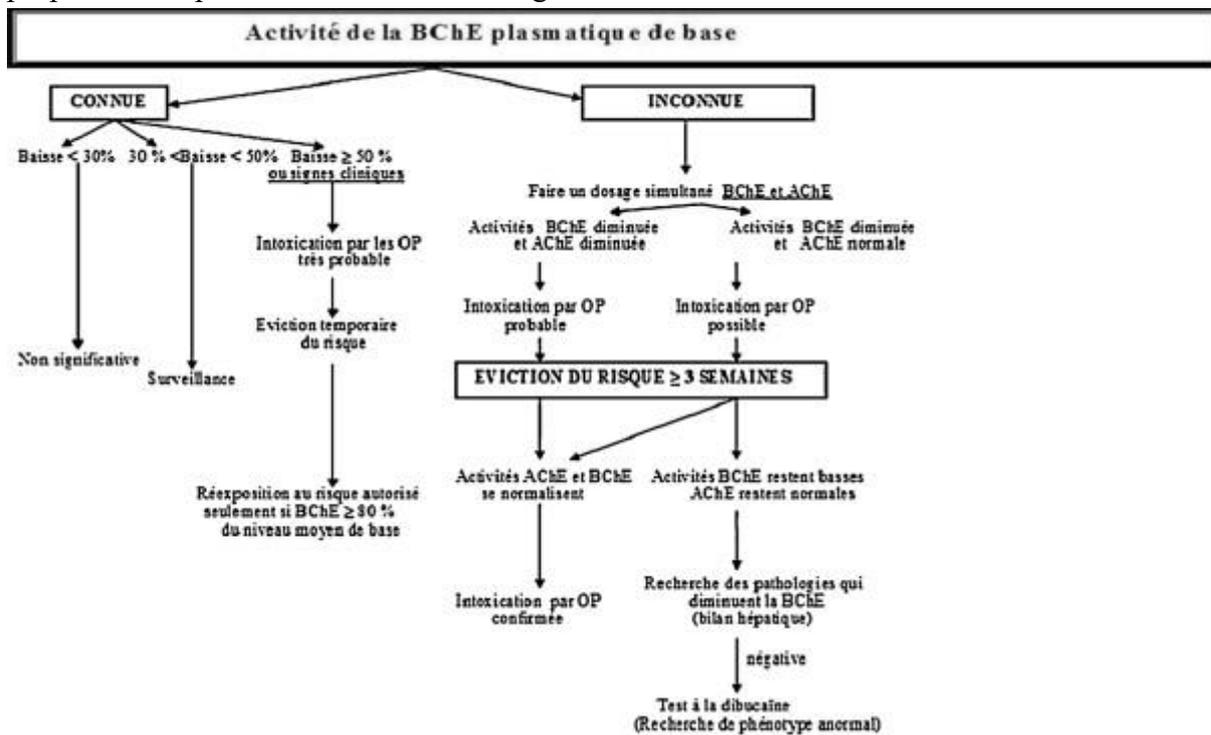


Figure 18 : Interprétation de la baisse de l'activité des acétylcholinestérases dans le cadre du suivi des expositions professionnelles selon l'INRS (110), (111)

A posteriori, un dosage des métabolites sanguins et urinaires peut permettre de confirmer le diagnostic d'une intoxication à un organophosphoré. On recherche alors des acides alkyles méthylphosphoniques et des acides méthylphosphoniques. Ces dosages par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse ne sont pas disponibles en routine, et ne sont réalisables que par un petit nombre de laboratoires. C'est pourquoi ils permettent uniquement un diagnostic de certitude a posteriori (111). Récemment une nouvelle méthode de détection des agents neurotoxiques a été mise au point. Il s'agit d'une mesure par UHPLC (ultra high performance liquid chromatography) des adduits au résidu tyrosine de l'albumine, formés par les organophosphorés à l'image de ceux formés avec le résidu sérine de l'AChE, avec cependant deux petites différences. En effet, la liaison à l'albumine n'est pas sujette au

phénomène de vieillissement et persiste malgré le traitement du patient. L'absence d'« aging » permet l'identification de l'agent impliqué. En effet, le processus de vieillissement détruit la structure du toxique, il devient alors impossible de l'identifier (112).

2.4.2. Prise en charge du patient

L'organisation de la réponse nationale en cas d'attaque chimique est détaillée dans la Circulaire n°700 relative à la doctrine nationale d'emploi des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières chimiques, dont la dernière révision date de 2008 (69).

2.4.2.1. Décontamination

A l'image de la prise en charge individuelle après une exposition à un vésicant, on débute toujours par une décontamination de la personne après évacuation de la zone d'exposition. La décontamination de l'individu exposé doit être effectuée le plus rapidement possible pour limiter l'absorption de l'agent toxique. Cependant, même après plusieurs heures cette opération est menée par le personnel médical pour éviter sa propre contamination secondaire. Elle est pratiquée avant l'hospitalisation dans un local à part de l'hospitalisation et bien ventilé (évaporation de l'agent chimique), et suit le même protocole que dans le cas d'une exposition à un vésicant. Le personnel est obligatoirement protégé par une combinaison étanche en Butyl, des gants en Butyl et muni d'un masque. Les règles d'élimination des déchets toxiques doivent être respectées :

- sac étanche pour les vêtements (double sac plastique)
- circuit spécial d'élimination des vêtements et de l'eau de décontamination : usine d'incinération spéciale
- en aucun cas, ces vêtements ne pourront être remis dans le circuit du linge de l'hôpital
- si on utilise un brancard, utiliser un brancard métallique et non pas peint (risque d'imprégnation dans la peinture).

La décontamination se déroule alors en 3 étapes :

- 1) Retirer les vêtements (les découper), les mettre immédiatement dans des sacs plastiques doubles, étanches.
- 2) Laver la peau soigneusement avec une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium (peut-être préparée en diluant de l'eau de javel) ou de calcium à 0,5 % L (cette solution doit être récupérée dans des bacs), avec de la terre à foulon ou encore avec de l'eau en grande quantité et du savon doux. Il existe aussi un kit de décontamination nommé Reactive Skin Decontamination Lotion Kit (RSDL). Il s'agit d'une éponge qu'il faut appliquer sur la zone exposée. Il est important d'utiliser l'eau en grande quantité car un usage limité de celle-ci réduit l'efficacité de la barrière cutanée et répand le toxique. Porter une attention particulière aux plis : aisselles, aines, interdigitaux, organes génitaux. Ne pas oublier les cheveux et les ongles. Enfin, la Diphotérine® est parfois employée. C'est une solution polyvalente de décontamination, dont la composition n'est pas publique.
- 3) Laver les yeux abondamment avec une pissette pendant 10 à 15' avec une solution isotonique de NaCl ou Bicarbonate.

En cas d'ingestion du toxique, et si la victime est consciente et capable d'avaler, il faut lui administrer du charbon activé par voie orale.

Une fois la décontamination terminée la protection du personnel médical n'est plus nécessaire.

2.4.2.2. Traitement symptomatique

2.4.2.2.1. Détresse respiratoire et troubles de conscience

La lutte contre une défaillance respiratoire est la priorité thérapeutique dans la mesure où elle représente la principale cause de décès dans la phase aiguë de l'intoxication. Une oxygénothérapie ou sous ventilation contrôlée après intubation, si le patient est inconscient, doit être mise en place.

2.4.2.2.2. Crises convulsives

Les crises convulsives répondent généralement favorablement aux traitements antidotiques détaillés ultérieurement. En cas d'échec du traitement spécifique ou en cas de prise en charge tardive, le traitement des crises épileptiques repose sur les molécules possédant cette indication, c'est-à-dire les benzodiazépines. La molécule la plus fréquemment utilisée est le diazépam. En France on a parfois recours au clonazépam.

		Doses initiales	Doses d'entretien
Adultes	<u>Diazépam</u>	10 à 20 mg en IM ou en IV lente (2 mg/min)	100 mg/24h à raison de 8 mg/h en IV lente
	<u>Clonazépam</u>	1 mg en IV lente en 3 min	4 à 6 mg/24h en IV lente
Enfants	<u>Diazépam</u>	0,2 mg/kg en IV lente ou 0,5 mg/kg en intrarectal	Répétition de la première dose 20 à 30 min après
	<u>Clonazépam</u>	0,25 à 0,5 mg dilué dans une ampoule de solvant	Répétition de la première dose dans l'heure suivante

Tableau 16 : Traitement des crises convulsives initiales

D'après l'ANSM (109).

Dans certains pays, le midazolam est parfois employé.

De la même façon, le traitement de l'état de mal épileptique repose sur les recommandations dans ce domaine. Si un EME s'installe après une intoxication à un organosphosphoré, on peut suivre l'arbre décisionnel suivant :

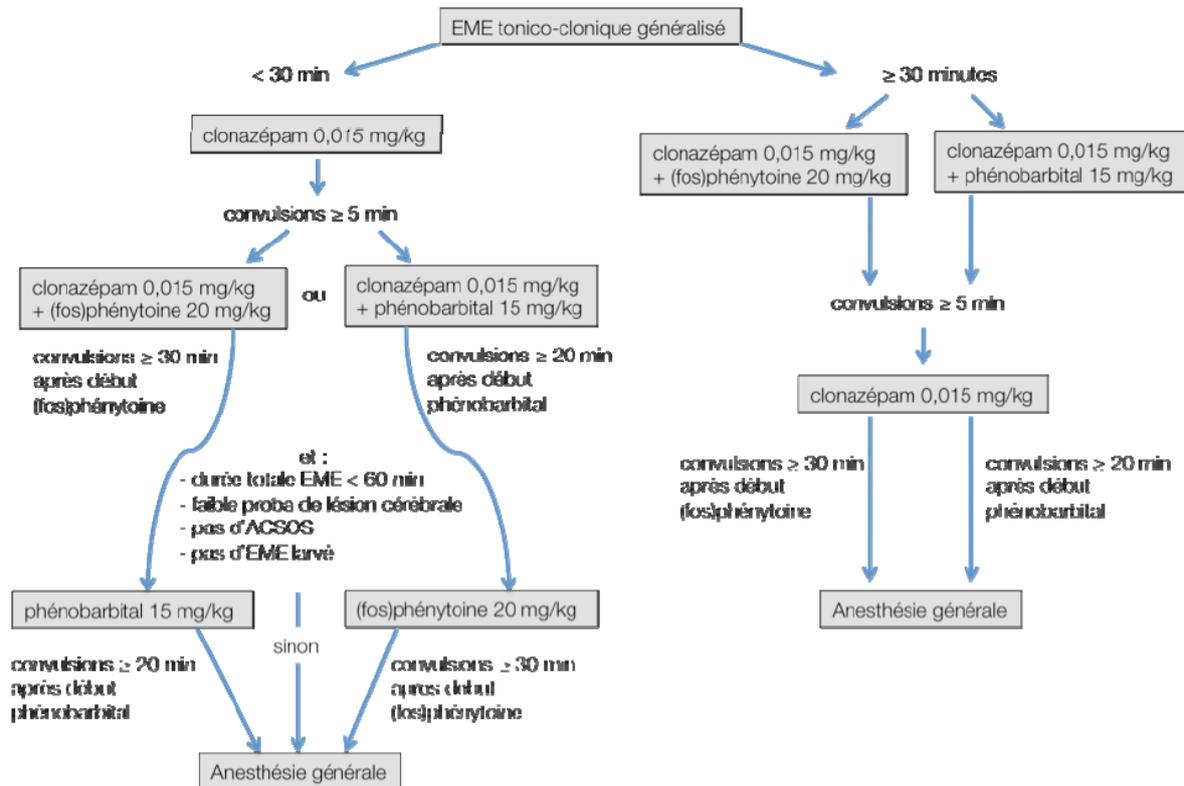


Figure 19 : Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant

D'après Outin et al. (113) et Engrand (114).

2.4.2.3. Antidotes

Les traitements spécifiques doivent être entrepris le plus précocement possible. C'est-à-dire dès lors que le contexte et le tableau clinique sont compatibles avec une intoxication collective par un organosphosphoré. Il ne faut pas attendre les résultats des dosages permettant le diagnostic de certitude dans la mesure où ces derniers nécessitent plusieurs heures. Le traitement est alors modulé pour chaque victime selon la sévérité des symptômes. Se pose cependant le problème d'une exposition cutanée. En effet, la victime est généralement asymptomatique pendant une durée variant de quelques minutes à 18 heures. Les individus asymptomatiques ne doivent pas recevoir d'antidote. Il faut attendre que l'absorption d'agent toxique soit évidente. Malgré tout, un individu dont l'exposition importante est avérée peut être traité avant l'apparition des symptômes. Dans le cas d'une exposition incertaine il convient d'évaluer les bénéfices du traitement et les effets secondaires de l'administration d'antidote chez une personne qui n'a pas été intoxiquée.

2.4.2.3.1. Atropine

Depuis la fin des années 40, l'atropine est l'antidote standard en cas d'intoxication à un organophosphoré, qu'il s'agisse d'un agent militaire ou d'un insecticide. La seule différence entre ces deux cas est la quantité d'atropine nécessaire (33).

Le mécanisme d'action de cet antidote est relativement simple. Il s'agit d'un antagoniste cholinergique. L'atropine n'interagit cependant qu'avec les récepteurs muscariniques centraux et périphérique. Elle agit donc sur le syndrome muscarinique (hypersécrétions, bradycardie, bronchoconstriction notamment). N'ayant pas d'effet sur les récepteurs nicotiniques, elle n'a aucune action sur l'atteinte neuromusculaire.

Populations	Doses de charge		Doses d'entretien
Adultes	2 mg, à renouveler toutes les 5 à 10 minutes selon la clinique	A renouveler toutes les 5 à 10 minutes selon la clinique	1,5 à 6 mg/h
Enfants	0,05 à 0,1 mg/kg selon la clinique	minutes selon la clinique	0,05 mg/h

Tableau 17 : Traitement par le sulfate d'atropine en cas d'intoxication à un organophosphoré

D'après l'ANSM (109).

Chez l'adulte, une posologie de 2 mg est recommandée d'emblée. Cette dose peut être triplée (6 mg) en cas d'intoxication sévère. Chez l'enfant, on recommande une dose comprise entre 0,05 et 0,1 mg/kg selon la clinique. On considère comme sévère une intoxication si la victime est apnéique, inconsciente ou convulse. L'administration se fait généralement par injection intramusculaire. La voie intraveineuse peut aussi être utilisée après oxygénation préalable de la victime. Cette dose de charge doit être renouvelée toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à diminution des sécrétions et reprise d'une respiration confortable (109), (115). Il est aussi possible de perfuser la victime avec une dose d'entretien de 1,5 à 6 mg/h chez l'adulte, et 0,05 mg/kg.h chez l'enfant (109). Généralement, la durée du traitement ne dépasse pas quelques heures.

Outre les signes d'efficacité clinique énoncés précédemment, il est important de connaître les signes de surdosage que sont la sécheresse de la bouche, la mydriase, la paralysie de l'accommodation, le tarissement des sécrétions et la tachycardie entre autres.

Bien que déconseillée en raison du manque de données, l'utilisation d'atropine est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme si le pronostic vital est en jeu. Aussi, l'atropine est contre-indiquée en cas d'allaitement. Si la prise d'antidote est indispensable, l'allaitement doit être interrompu (116).

2.4.2.3.2. Oxime

Après la liaison du composé organophosphoré à l'acétylcholinestérase, un des deux processus suivants se produit :

- l'enzyme se réactive spontanément par clivage hydrolytique, qui casse la liaison entre le toxique et l'enzyme
- cette liaison « vieillit » et devient résistante à la réactivation par l'eau ou une oxime.

On peut donc intervenir avant le vieillissement de l'enzyme avec l'administration d'une oxime. Cette dernière est capable de réactiver l'AChE par une déphosphorylation de celle-ci,

secondaire à l'attaque nucléophile conduite par l'oxime (Figure 21). L'enzyme régénérée est ensuite capable de se lier et de cliver normalement son substrat, l'acétylcholine. Comme leur nom l'indique, ces antidotes sont composés d'une oxime (RCH=NOH) et d'un ammonium quaternaire compris dans un cycle pyridinium.

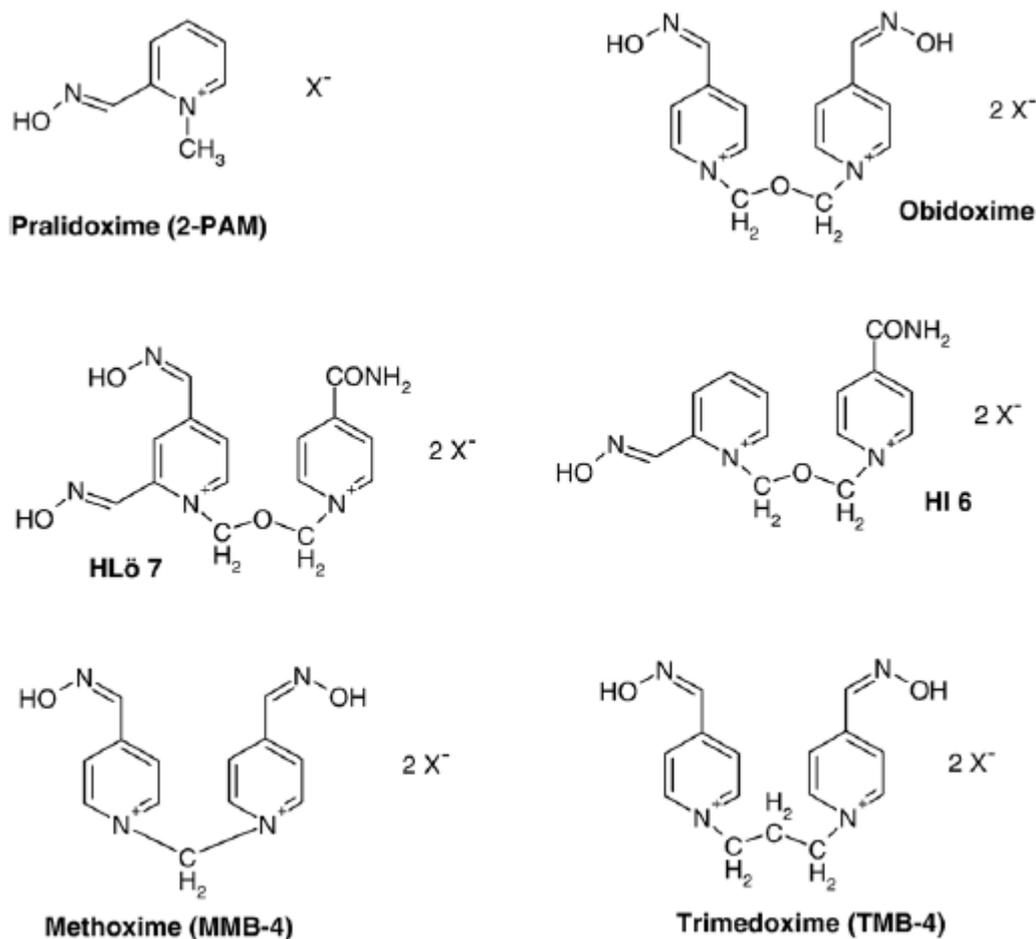


Figure 20 : Structure chimique de quelques oximes

D'après Worek et al. (117).

Le 2-PAM (pralidoxime) a été le premier composé utilisé, dès le milieu des années 50. A la fin des années 50, deux composés très proches l'un de l'autre ont fait leur apparition : le TMB-4 (trimedoxime) et le MMB-4 (methoxime). Au début des années 60, c'est l'obidoxime qui est découvert. Environ 10 ans plus tard, le premier composé asymétrique est synthétisé, le HI-6, suivi par le HLö-7 en 1992 (117).

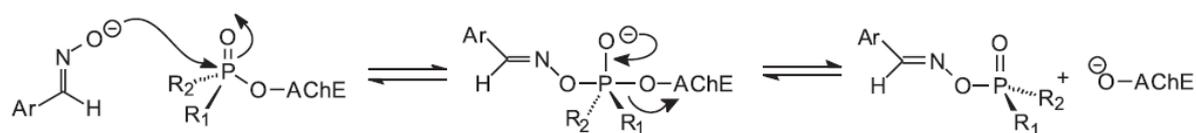


Figure 21 : Réactivation de l'acétylcholinestérase par une oxime

D'après Delfino et al. (78).

Les oximes, contrairement à l'atropine, ne corrigent pas que les effets muscariniques de l'intoxication mais aussi le syndrome nicotinique, notamment au niveau des muscles squelettiques. Les deux traitements antidotiques sont donc complémentaires. Des recherches ont suggéré que les oximes auraient d'autres effets que la réactivation de l'AChE. En effet, ils agiraient comme des antagonistes des récepteurs muscariniques et des inhibiteurs du transport de la choline, précurseur de l'acétylcholine (118). Il faut aussi noter que les oximes ne passent pas la barrière hémato-encéphalique et n'ont donc aucune action centrale. Actuellement, la découverte de composés traversant cette barrière est un des enjeux de la recherche. L'autre enjeu principal est la mise au point de composés efficaces contre tous les neurotoxiques, ou à défaut, de disposer d'un antidote efficace pour chaque organophosphoré. En effet, certains toxiques s'avèrent être résistants aux oximes. C'est notamment le cas du tabun, pour des raisons encore mal comprises même s'il semblerait qu'elles soient structurales (80). Le soman est aussi très résistant à cause du vieillissement très rapide qu'il induit (Tableau 16).

Agent neurotoxique	Demi-vie de vieillissement	Source
GA (Tabun)	> 14 h (in vitro)	Mager, 1978 (119)
GB (Sarin)	5 h (in vivo)	Sidell et Groff, 1974 (120)
GD (Soman)	2 - 6 min (in vitro)	Mager, 1978 (119)
VX	48 h (in vivo)	Sidell et Groff, 1974 (120)

Tableau 18 : Comparaison des temps de demi-vie de vieillissement des principaux neurotoxiques chez l'homme

D'après Sidell et al. (33).

Demi-vie de vieillissement : temps nécessaire pour « vieillir » (ou rendre résistante à la réactivation) 50% de l'acétylcholinestérase

Chaque neurotoxique présente une sensibilité propre aux différentes oximes. Ce paramètre combiné à la grande variabilité inter-espèces de la réponse aux neurotoxiques rend le développement de l'antidote idéal très complexe. En effet, la sensibilité aux oximes varie selon l'animal étudié. Ainsi, le meilleur composé n'est pas le même chez le rat ou chez le cochon d'inde (121).

Les posologies recommandées chez l'homme pour le méthylsulfate de pralidoxime (Contrathion®), antidote utilisé en France en cas d'intoxication aux organophosphorés, sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Sévérité de l'intoxication	Posologies
Formes mineures (traitement optionnel)	Adulte : 200-400 mg en IV lente (15 à 30 min) ou en IM
	Enfant : 20 à 40 mg/kg IV en 15 min
Formes modérées	Adulte : <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Dose initiale :</u> 1 g en IV lente (15 à 30 min) ou en IM (jusqu'à 2 g) ➤ <u>Dose d'entretien :</u> 5-8 mg/kg.h en perfusion ou réinjection de 200-400 mg à un rythme déterminé en fonction de l'évolution clinique et des données biologiques*
	Enfant : <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Dose initiale :</u> 20 à 40 mg/kg IV en 15 min ➤ <u>Dose d'entretien :</u> 10 mg/kg.h. A ajuster selon la clinique et les données biologiques
Formes sévères	Adulte : <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Dose initiale :</u> 2 g en IV lente ou en IM ➤ <u>Dose d'entretien :</u> idem formes modérées
	Enfant : idem formes modérées

* La fréquence de ré-administration généralement préconisée est d'une ou deux heures.

Tableau 19 : Traitement par le méthylsulfate de pralidoxime (Contrathion®) en cas d'intoxication à un organophosphoré

D'après l'ANSM (109).

L'évaluation de l'efficacité du traitement spécifique repose tout d'abord sur la clinique. Une amélioration des paramètres respiratoires est recherchée, ainsi qu'une diminution des doses d'atropine nécessaires. La réactivation de l'AChE érythrocytaire est aussi un paramètre très intéressant.

2.4.2.3.3. Seringue Ineurope®

L'existence de traitements spécifiques a permis de doter les combattants d'un auto-injecteur pour lutter dans l'urgence contre l'intoxication aux organophosphorés. A l'origine, il s'agissait simplement d'une seringue auto-injectante d'atropine. En 1981, elle est remplacée par une combinaison thérapeutique associant le sulfate d'atropine, le méthylsulfate de pralidoxime et le diazépam. Ce dernier a été retiré de la formule pour y introduire sa prodrogue, l'avizafone dont la pharmacocinétique permet une action plus rapide à dose équivalente. De plus, la préparation du mélange est favorisée par son hydrosolubilité (122). Actuellement, la seringue Ineurope® se présente sous forme bicompartimentale, les principes actifs sont lyophilisés dans un premier compartiment, et l'eau pour préparation injectable permettant la reconstitution du mélange pour injection remplit le second compartiment. Lors de l'injection, sont administrés : 2 mg d'atropine, 20 mg de chlorhydrate d'avizafone et 350

mg de pralidoxime. Le combattant doit procéder à l'auto-injection dès l'apparition des premiers symptômes. Une deuxième injection à 15 minutes d'intervalle est possible.

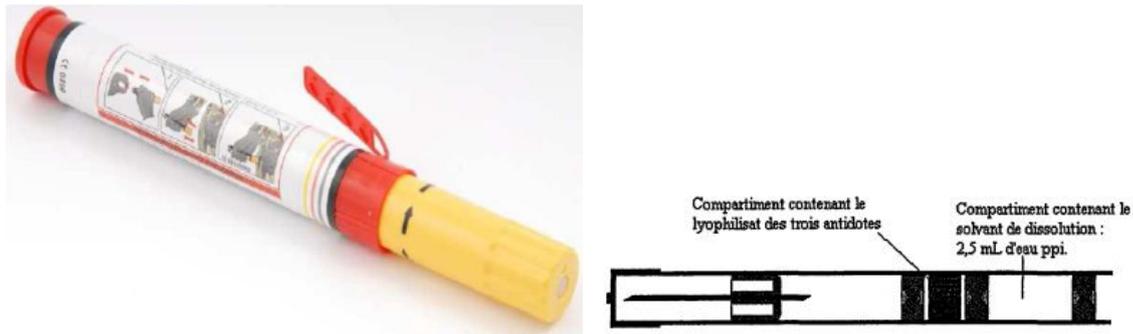


Figure 22 : Seringue Ineuropre®

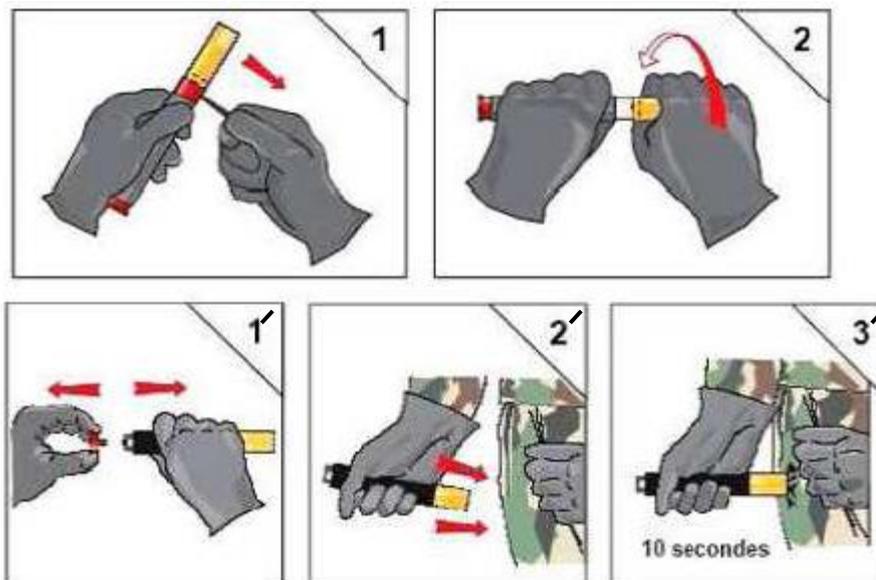


Figure 23 : Reconstitution et administration de la seringue Ineuropre® (123).

Reconstitution de la solution injectable : sur ordre des autorités et/ou dès la notion de menace avérée d'intoxication, vissage du système, après retrait de la sécurité de reconstitution (1 et 2).

Injection : intramusculaire après retrait de la sécurité d'injection, par pression sur le corps inférieur de l'auto-injecteur mis en contact de la face externe de la cuisse, à travers les vêtements.

Désormais, les recherches sont portées sur le remplacement du pralidoxime par une oxime ayant un spectre d'action plus large, telle que l'Hi-6.

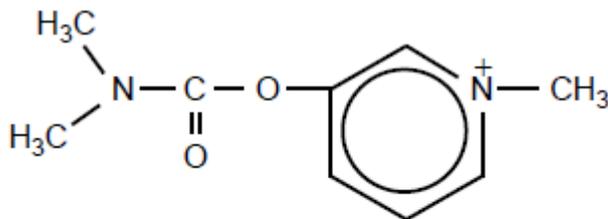
Chaque pays a son propre dispositif d'urgence. Aux Etats-Unis par exemple, il s'agit du MARK I Kit. C'est un auto-injecteur bicompartimental contenant l'atropine dans un compartiment et le pralidoxime dans l'autre. Les combattants disposent aussi d'un auto-injecteur de diazépam en cas de convulsions.

2.4.2.4. Suivi

Le dosage de l'activité AChE permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique. En effet, l'administration d'oxime peut corriger l'activité de l'acétylcholinestérase érythrocytaire, témoin de l'activité AChE synaptique. En revanche, les oximes ne réactivent pas aussi bien la BChE, cette dernière n'est donc pas appropriée pour le suivi de l'efficacité du traitement. Cependant, elle permet d'évaluer l'élimination du toxique. En effet, elle retrouve sa valeur initiale en 2 à 3 semaines en l'absence de toxique circulant, contrairement à l'AChE dont la régénération est très lente. L'efficacité du traitement antidotique est malgré tout jugée principalement sur l'efficacité clinique, notamment au niveau respiratoire (111).

2.4.3. Prétraitement

Il existe un prétraitement pour les intoxications aux neurotoxiques. En effet, le bromure de pyridostigmine, un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase de la famille des carbamates, améliore l'efficacité des traitements spécifiques post-exposition.



Pyridostigmine

Figure 24 : Structure chimique de la pyridostigmine.

Son mécanisme d'action est relativement simple, contrairement aux organophosphorés, elle inhibe l'AChE de façon réversible, le phénomène de vieillissement de l'enzyme n'ayant pas lieu. Deux interactions entre l'enzyme et la pyridostigmine ont lieu parallèlement. Le site anionique de l'enzyme est bloqué par le groupement amine et le groupe carbamyl réagit avec le site estérasique. Puis la partie cationique de l'inhibiteur se détache pour laisser une enzyme carbamylée dont l'hydrolyse se fera ensuite très lentement. Ainsi, l'acétylcholinestérase liée à la pyridostigmine est protégée des neurotoxiques. Le traitement spécifique administré par la suite, à savoir atropine et oxime, est alors plus efficace qu'en conditions classiques. Cependant, ce prétraitement n'apporte aucun bénéfice avec le sarin et le VX. Une autre limite de la pyridostigmine réside dans son incapacité à franchir la barrière hémato-encéphalique, en raison de la forme ionisée de son ammonium quaternaire dans les conditions physiologiques. Aux posologies recommandées, c'est-à-dire 30 mg toutes les 8 heures par voie orale, aucun effet indésirable incapacitant n'a été observé lors des quelques études conduites. La neurotransmission ne serait pas perturbée par le prétraitement dans la mesure où seulement 20 à 40% de l'AChE serait inhibée et un excès d'activité acétylcholinestérasique présent dans les synapses suffirait à couvrir cette inhibition. Néanmoins, des troubles gastro-intestinaux tels que des flatulences, des crampes abdominales et des diarrhées ont été observées chez plus de

50% des soldats américains en 1991 lors d'une opération militaire au cours de la deuxième guerre du Golfe (124). La protection maximale est obtenue après 3 administrations, soit 24h de traitement. L'exposition doit être donc anticipée. En France, l'AMM a été délivrée en 2008 pour un usage militaire exclusif (109). Comme mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit, la sécurité d'emploi est assurée pour un traitement d'une durée de 14 jours. Au-delà, les données sont insuffisantes pour en juger (125). En cas d'oubli d'un comprimé, celui-ci doit être pris le plus tôt possible et le suivant 8 heures après. Il en est de même pour la suite du traitement. Des formes à libération prolongée ou des patchs sont actuellement à l'étude, sans résultats probants à ce jour.

Face à l'inhabilité de la pyridostigmine à fournir une protection contre les effets sur le système nerveux central des neurotoxiques, un autre inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase a été étudié, la physostigmine. Cette dernière peut franchir la barrière hémato-encéphalique et donc avoir une action centrale. Cependant, cela s'accompagne d'effets indésirables réduisant la performance du combattant et ce n'est pas tolérable pour un prétraitement d'individus envoyés sur un champ de bataille. La solution envisagée pour contrer ces effets indésirables était l'administration simultanée d'un anticholinergique tel que l'atropine ou la scopolamine. Malheureusement, la variation interindividuelle de la biodisponibilité de la physostigmine est le facteur limitant du développement d'une combinaison de prétraitements à base d'un inhibiteur de l'AChE avec une action centrale et d'un anticholinergique (33).

2.4.4. Pistes potentielles

Dans cette partie, les pistes potentielles les plus prometteuses concernant le prétraitement et le traitement de l'intoxication aux neurotoxiques sont présentées.

2.4.4.1. Prétraitement

Hormis l'étude de formes à libération prolongée et de patchs de pyridostigmine, ainsi que d'inhibiteurs de l'AChE à action centrale, plusieurs pistes sont explorées pour mettre au point un prétraitement plus performant.

2.4.4.1.1. Huperzine

Comme la pyridostigmine, l'huperzine A est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase mais elle franchit la BHE et a donc une action centrale. De plus, elle aurait une demi-vie plus importante que la pyridostigmine (126). Des études approfondies *in vivo* devraient permettre d'évaluer les doses nécessaires et de connaître la toxicité exacte de l'huperzine. Elle semble présenter l'avantage de ne pas produire d'effets indésirables centraux comme la physostigmine peut le faire (127). Dans la même optique, la galantamine semble présenter des propriétés similaires et nécessite de plus amples recherches (128).

2.4.4.1.2. Anticorps

Deux types d'anticorps font l'objet de recherches dans le cadre de la protection de l'organisme contre les neurotoxiques. Le premier groupe est constitué d'anticorps dont le but est de se lier aux composés toxiques et de les immobiliser. C'est-à-dire qu'ils ne détruisent pas l'agent chimique mais l'empêchent d'agir. Malheureusement, jusqu'à présent, leur efficacité *in vivo* s'est avérée décevante. Les recherches se sont alors tournées vers les anticorps capables de catalyser l'hydrolyse des neurotoxiques une fois liés à ces derniers

(129). Cependant, actuellement, les anticorps catalytiques, ou abzymes, testés présentent une affinité et une activité catalytique insuffisante. Cette piste demeure néanmoins prometteuse et les recherches se poursuivent.

2.4.4.1.3. Epurateurs

Depuis le début des années 90, la possibilité d'utiliser les deux formes de cholinestérase présentes dans le sang (AChE et BChE) pour protéger des effets des neurotoxiques est envisagée. Les recherches sont très avancées sur la BChE et la BChE recombinante. Pour être efficaces, les épurateurs doivent être administrés avant l'exposition. Des épurateurs catalytiques sont aussi à l'étude. A l'image des anticorps, il s'agit d'enzymes capables de se lier au neurotoxique et de catalyser son hydrolyse. Les phosphotriestérases sont les plus prometteuses (130), notamment la paraoxonase 1 humaine. Cependant, l'amélioration de l'activité catalytique de cette enzyme, dont les organophosphorés sont en quelque sorte un substrat accidentel, est encore impossible de nos jours dans la mesure où cette enzyme est insuffisamment connue (131).

2.4.4.2. Traitement

2.4.4.2.1. Oximes

Comme énoncé précédemment, la recherche d'oximes de spectre plus large, c'est-à-dire efficaces sur plusieurs agents chimiques, se poursuit. L'autre propriété très recherchée est le passage de la barrière hémato-encéphalique.

2.4.4.2.2. Antagonistes glutamatergiques

Les antagonistes des récepteurs NMDA, stimulés par le glutamate lors des crises épileptiques, semblent présenter un potentiel anticonvulsif et neuroprotecteur intéressants. Au début des années 2000, plusieurs expérimentations animales ont révélé un réel bénéfice apporté par l'injection de gacyclidine (GK11) lorsqu'elle est précoce, c'est-à-dire dans les 30 minutes suivant l'exposition. En effet, la trithérapie habituelle constituée d'atropine, d'une oxime et de diazépam est parfois insuffisante dans les cas sévères pour mettre fin aux crises épileptiques. En revanche, l'addition gacyclidine à ce traitement a permis d'interrompre ces crises jusqu'à 15 à 20 minutes après leur commencement (132). Elle préviendrait aussi des neuropathies retardées et des lésions cérébrales dues à l'hypoxie. Cependant, aucun laboratoire ne semble disposé à investir dans une thérapie d'application très spécifique et de rentabilité limitée. La kétamine, généralement utilisée comme anesthésique, semble désormais être l'objet principal des recherches dans ce domaine. D'après les premiers tests, elle ne permettrait pas seulement de lutter contre les crises épileptiques et d'exercer une fonction neuroprotectrice, mais aussi de lever la bronchoconstriction et ainsi améliorer les troubles respiratoires. De même, les propriétés antagonistes NMDA du dexanabinol (HU-211) seraient très étudiées (133), (134).

2.4.4.2.3. Intralipide®

Une étude a révélé que l'administration intraveineuse rapide d'Intralipide® 20% atténuait les effets respiratoires de l'exposition à un insecticide organophosphoré (135). Il s'agit d'une émulsion à base d'huile de soja utilisée pour apporter des calories sous formes

d'acides gras. Son mécanisme d'action demeure encore inconnu, mais on suppose qu'elle absorberait les composés lipophiles, et les séparerait ainsi de leur cible. Les neurotoxiques étant généralement très lipophiles, on suppose que l'inhibition de l'acétylcholinestérase qu'ils provoquent seraient réduite. Il faut malgré tout évaluer son efficacité sur les différents neurotoxiques. D'autres recherches sont nécessaires pour juger de ses interactions avec le traitement actuel de l'intoxication, et des doses requises.

CONCLUSION

Malgré les actions menées par l'Organisation pour l'Interdiction des Armes Chimiques et la signature presque universelle de la dernière convention en vigueur par les différents états du globe, la menace d'une attaque chimique est toujours d'actualité, et le sera vraisemblablement dans les années à venir. Les événements récents le prouvent, certains états n'ont que faire des traités internationaux, et la lutte contre le terrorisme s'intensifie. Même si la notion de guerre chimique fait souvent référence à la Première Guerre Mondiale dans l'esprit collectif, chaque décennie a, depuis, connu son lot d'usage d'agents de ce type.

Ce travail a pour objet de rassembler les informations relatives aux principaux agents chimiques militarisables et encore potentiellement utilisables de nos jours, et d'identifier les contre-mesures disponibles et les pistes potentielles dans ce domaine. Deux familles ont principalement retenu mon attention, les neurotoxiques et les vésicants. Au sein de ces derniers, c'est surtout l'ypérite qui a été étudiée, les autres composés présentant un intérêt militaire plus limité.

Les composés de ces deux familles étant potentiellement létaux, il est important de se doter de contre-mesures efficaces par la recherche d'antidotes. Contrairement aux neurotoxiques, hormis la lewisite, les vésicants ne voient leur action contrée par aucun antidote à ce jour. De plus, la variété des agents existants et leur sensibilité variable aux différents antidotes rend la préparation de la réponse en cas d'attaque toxique très difficile. Aussi, les premiers soins apportés aux victimes sont très importants, mais aussi dangereux pour le personnel soignant qui doit se protéger pour procéder à la décontamination du patient. L'organisation de la réponse nationale en cas d'attaque chimique est détaillée dans la Circulaire n°700 relative à la doctrine nationale d'emploi des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières chimiques. Néanmoins, l'anticipation demeure la plus fiable des mesures, et il existe un prétraitement dans le cas des neurotoxiques. Encore faut-il que l'exposition à un composé de ce type soit anticipée.

Cependant, certains de ces agents sont encore insuffisamment connus quant à leurs mécanismes d'action, et la doctrine concernant l'emploi d'antidotes appropriés n'a que peu évolué depuis ces dernières décennies. Les antidotes disponibles n'évoluent que lentement. On peut citer par exemple le traitement par oxime des neurotoxiques qui repose généralement sur le sulfate de pralidoxime. Or on sait depuis longtemps que des oximes plus efficaces, telles que l'HI-6, sont disponibles. Cependant, à titre d'exemple, l'armée française semble avoir pris conscience de l'insuffisance de la réponse en cas d'attaque chimique, et envisage de remplacer le sulfate de pralidoxime par l'HI-6 dans la seringue Ineupe®, une combinaison thérapeutique qui constitue le traitement d'urgence sur le terrain. L'association de plusieurs traitements dans une même seringue auto-injectable a vu le jour en 1981 en France. Il a fallu attendre 1999 pour envisager une amélioration de la composition du dispositif, et 2008 pour qu'elle soit effective. Sachant que les premiers neurotoxiques sont connus depuis le début de la guerre froide et que de nos jours encore des progrès sont à effectuer concernant les traitements, on constate que l'évolution du potentiel offensif et du potentiel défensif est

totallement déphasée. De même, à ce jour aucun antidote n'est disponible pour les vésicants autres que la lewisite. On peut expliquer ces difficultés par la complexité de l'étude des agents toxiques. En effet, l'expérimentation animale demeure le principal outil de recherche et les modèles non humains ne sont pas toujours idéaux.

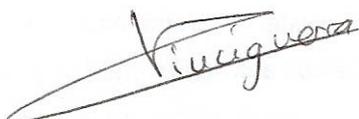
Il semble indispensable que les recherches constantes sur les agents chimiques considérés lors de ce travail se poursuivent et soient approfondies. Une connaissance incomplète des différents composés toxiques ne peut permettre la mise en place d'une réponse de qualité. C'est pourquoi, dans le cas des vésicants par exemple, il faut tenter de rectifier la vulnérabilité considérable que représente l'absence d'antidote dans la prise en charge des victimes. Pour cela, le mécanisme d'action exact de ces agents doit être élucidé. Concernant les neurotoxiques, la recherche sur les oximes semble être un axe de travail prometteur, avec pour objectif de découvrir une molécule plus efficace et plus universelle que celles actuellement disponibles. La multiplication des pistes potentielles de traitement des victimes est très encourageante. Malgré les progrès effectués, le sujet des armes chimiques demeure assez tabou. Il faut poursuivre la démystification engagée dans ce domaine.

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 30 mai 2016

Le Président de la thèse,
Professeur Luc ZIMMER



Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie
Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,
Professeure C. VINCIGUERRA



BIBLIOGRAPHIE

1. Chapuis AB Nathalie Guibert et Nicolas. Le risque d'attaques chimiques, « réel mais très faible ». Le Monde.fr [Internet]. 20 nov 2015 [cité 18 mars 2016]; Disponible sur: http://www.lemonde.fr/attaques-a-paris/article/2015/11/20/le-risque-d-attaques-chimiques-reel-mais-tres-faible_4814153_4809495.html
2. Euro-2016: simulation d'attentat chimique dans une « fans zone » à Nîmes [Internet]. L'Express.fr. 2016 [cité 18 mars 2016]. Disponible sur: http://www.lexpress.fr/actualites/1/societe/euro-2016-cazeneuve-a-nimes-pour-une-simulation-d-attentat-dans-une-fans-zone_1774518.html
3. Bureau des affaires du désarmement des Nations Unies [Internet]. [cité 12 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.un.org/fr/disarmement/wmd/chemical/index.shtml>
4. Bureau des affaires du désarmement des Nations Unies [Internet]. [cité 12 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.un.org/fr/disarmement/instruments/cwc.shtml>
5. À propos de l'OIAC [Internet]. [cité 18 mars 2016]. Disponible sur: <https://www.opcw.org/fr/a-propos-de-loiac/>
6. États Membres de l'Organisation pour l'interdiction des Armes Chimiques (OIAC) [Internet]. [cité 18 mars 2016]. Disponible sur: <https://www.opcw.org/fr/a-propos-de-loiac/etats-membres/>
7. Riche D, Binder P. Les armes chimiques et biologiques. Paris: Archipel; 2011. 486 p.
8. OMS. Public health response to biological and chemical weapons : WHO guidance. 2004;
9. OIAC. 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. 1994.
10. Ludlum DB, Austin-Ritchie P, Hagopian M, Niu TQ, Yu D. Detection of sulfur mustard-induced DNA modifications. *Chem Biol Interact.* avr 1994;91(1):39-49.
11. Kehe K, Szinicz L. Medical aspects of sulphur mustard poisoning. *Toxicology.* 30 oct 2005;214(3):198-209.
12. Rosenthal DS, Simbulan-Rosenthal CM, Iyer S, Smith WJ, Ray R, Smulson ME. Calmodulin, poly(ADP-ribose)polymerase and p53 are targets for modulating the effects of sulfur mustard. *J Appl Toxicol.* déc 2000;20 Suppl 1:S43-49.
13. Smith KJ, Graham JS, Hamilton TA, Skelton HG, Petrali JP, Hurst CG. Immunohistochemical studies of basement membrane proteins and proliferation and apoptosis markers in sulfur mustard induced cutaneous lesions in weanling pigs. *J Dermatol Sci.* sept 1997;15(3):173-82.
14. Rosenthal DS, Veleno A, Chou F-P, Schlegel R, Ray R, Benton B, et al. Expression of dominant-negative Fas-associated death domain blocks human keratinocyte apoptosis and vesication induced by sulfur mustard. *J Biol Chem.* 7 mars 2003;278(10):8531-40.
15. Ray R, Simbulan-Rosenthal CM, Keyser BM, Benton B, Anderson D, Holmes W, et al. Sulfur mustard induces apoptosis in lung epithelial cells via a caspase amplification loop. *Toxicology.* 27 mai 2010;271(3):94-9.
16. Shakarjian MP, Heck DE, Gray JP, Sinko PJ, Gordon MK, Casillas RP, et al. Mechanisms

- mediating the vesicant actions of sulfur mustard after cutaneous exposure. *Toxicol Sci.* mars 2010;114(1):5-19.
17. Chiarugi P, Giannoni E. Anoikis: a necessary death program for anchorage-dependent cells. *Biochem Pharmacol.* 1 déc 2008;76(11):1352-64.
 18. Weinberger B, Laskin JD, Sunil VR, Sinko PJ, Heck DE, Laskin DL. Sulfur mustard-induced pulmonary injury: therapeutic approaches to mitigating toxicity. *Pulm Pharmacol Ther.* févr 2011;24(1):92-9.
 19. Hinshaw DB, Lodhi IJ, Hurley LL, Atkins KB, Dabrowska MI. Activation of poly [ADP-Ribose] polymerase in endothelial cells and keratinocytes: role in an in vitro model of sulfur mustard-mediated vesication. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 avr 1999;156(1):17-29.
 20. Günhan O, Kurt B, Karayilanoğlu T, Kenar L, Celasun B. Morphological and immunohistochemical changes on rat skin exposed to nitrogen mustard. *Mil Med.* janv 2004;169(1):7-10.
 21. Dillman JF, Hege AI, Phillips CS, Orzolek LD, Sylvester AJ, Bossone C, et al. Microarray analysis of mouse ear tissue exposed to bis-(2-chloroethyl) sulfide: gene expression profiles correlate with treatment efficacy and an established clinical endpoint. *J Pharmacol Exp Ther.* avr 2006;317(1):76-87.
 22. Malaviya R, Sunil VR, Cervelli J, Anderson DR, Holmes WW, Conti ML, et al. Inflammatory effects of inhaled sulfur mustard in rat lung. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15 oct 2010;248(2):89-99.
 23. Karacsonyi C, Shanmugam N, Kagan E. A clinically relevant in vitro model for evaluating the effects of aerosolized vesicants. *Toxicol Lett.* 25 févr 2009;185(1):38-44.
 24. Wormser U, Langenbach R, Peddada S, Sintov A, Brodsky B, Nyska A. Reduced sulfur mustard-induced skin toxicity in cyclooxygenase-2 knockout and celecoxib-treated mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 oct 2004;200(1):40-7.
 25. Kadar T, Dachir S, Cohen L, Sahar R, Fishbine E, Cohen M, et al. Ocular injuries following sulfur mustard exposure--pathological mechanism and potential therapy. *Toxicology.* 1 sept 2009;263(1):59-69.
 26. Pashandi Z, Saraygord-Afshari N, Naderi-Manesh H, Naderi M. Comparative proteomic study reveals the molecular aspects of delayed ocular symptoms induced by sulfur mustard. *Int J Proteomics.* 2015;2015:659241.
 27. Harned J, Ferrell J, Nagar S, Goralska M, Fleisher LN, McGahan MC. Ceruloplasmin alters intracellular iron regulated proteins and pathways: ferritin, transferrin receptor, glutamate and hypoxia-inducible factor-1 α . *Exp Eye Res.* avr 2012;97(1):90-7.
 28. Orrenius S, Nicotera P. On the role of calcium in chemical toxicity. *Arch Toxicol Suppl.* 1987;11:11-9.
 29. Pita R, Vidal-Asensi S. Cutaneous and systemic toxicology of vesicants used in warfare. *Actas Dermosifiliogr.* févr 2010;101(1):7-18.
 30. Thorpe JF, Whiteley MA. Thorpe's Dictionary Of Applied Chemistry [Internet]. Vol. 3. Longmans, Green: London; 1937 [cité 5 avr 2016]. Disponible sur: <http://krishikosh.egranth.ac.in/handle/1/2048225>

31. National Research Council (US) National Research Council (NRC). Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals. National Academies Press; 2003.
32. CDC - The Emergency Response Safety and Health Database: Blister Agent: SULFUR MUSTARD - NIOSH [Internet]. [cité 7 mai 2016]. Disponible sur: http://www.cdc.gov/niosh/ershdb/emergencyresponsecard_29750008.html
33. Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. 1997.
34. Nagy SM, Golumbic C, Stein WH, Fruton JS, Bergmann M. The penetration of vesicant vapors into human skin. The Journal of general physiology. 1946;29(6):441–469.
35. Smith KJ, Hurst CG, Moeller RB, Skelton HG, Sidell FR. Sulfur mustard: its continuing threat as a chemical warfare agent, the cutaneous lesions induced, progress in understanding its mechanism of action, its long-term health effects, and new developments for protection and therapy. J Am Acad Dermatol. mai 1995;32(5 Pt 1):765-76.
36. Fiche Piratox n°6 : « Ypérite et autres moutardes vésicantes » [Internet]. [cité 4 avr 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/300eb56375ae294424b36f0561196ef6.pdf
37. Thompson RHS. The action of chemical vesicants on cholinesterase. The Journal of physiology. 1947;105(4):370.
38. McNamara BP, Owens EJ, Christensen MK, Vocci FJ, Ford DF, Rozimarek H. Toxicological basis for controlling levels of mustard in the environment. Edgewood Arsenal Special Publication EB-SP-74030. 1975;
39. Army US. Chemical agent data sheets. Vol. 1. Technical Report, EO-SR-74001 (Edgewood Arsenal Special Report). Alexandria, Virginia: Defense Technical Information Center; 1974.
40. Papirmeister B, Feister A, Robinson S, Ford R. Medical Defense Against Mustard Gas: Toxic Mechanisms and Pharmacological Implications. CRC Press, Boca Raton, FL; 1991.
41. Routhier F. Ypres 1917 : étape décisive de « la guerre des apothicaires ». Thèse d'exercice : Pharmacie : Amiens; 1997.
42. McNutt P, Lyman M, Swartz A, Tuznik K, Kniffin D, Whitten K, et al. Architectural and biochemical expressions of mustard gas keratopathy: preclinical indicators and pathogenic mechanisms. PLoS ONE. 2012;7(8):e42837.
43. Gatinel D, Hoang-Xuan T. Le déficit en cellules souches limbiques. JOURNAL FRANCAIS D OPHTALMOLOGIE. 2000;23(7):718–728.
44. Veress LA, O'Neill HC, Hendry-Hofer TB, Loader JE, Rancourt RC, White CW. Airway obstruction due to bronchial vascular injury after sulfur mustard analog inhalation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;182(11):1352–1361.
45. Rancourt RC, Ahmad A, Veress LA, Rioux JS, Garlick RB, White CW. Antifibrinolytic mechanisms in acute airway injury after sulfur mustard analog inhalation. American journal of respiratory cell and molecular biology. 2014;51(4):559–567.
46. Pharmacorama - Fibrinolyse [Internet]. [cité 15 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa6.php>

47. Sidell FR. Clinical notes on chemical casualty care. Army Training Pamphlet USAMRICD TM. 1990;90–1.
48. Ganas P. New developments in chemical and biological warfare. US Army Foreign Science and Technology Center; 1970.
49. Stepanov AA, Popov VN. Chemical weapons and principles of antichemical defense. Translated by Joint Publications Research Service JPRS. 1962;15107.
50. Robinson JP. Chemical warfare. Science Journal. 1967;3(4):33.
51. OMS. Santé publique et armes chimiques et biologiques : rapport d' un Groupe de consultants de l' OMS. 1970;
52. Fiche Piratox n°3 : « Lewisite » [Internet]. [cité 9 avr 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6100db55b27c61e5e06db1ef0a46b367.pdf
53. Emad A, Rezaian GR. The diversity of the effects of sulfur mustard gas inhalation on respiratory system 10 years after a single, heavy exposure: analysis of 197 cases. Chest. sept 1997;112(3):734-8.
54. Ghanei M, Akhlaghpour S, Moahammad MM, Aslani J. Tracheobronchial stenosis following sulfur mustard inhalation. Inhal Toxicol. 1 déc 2004;16(13):845-9.
55. Taghaddosinejad F, Fayyaz AF, Behnoush B. Pulmonary complications of mustard gas exposure: a study on cadavers. Acta Med Iran. 2011;49(4):233-6.
56. Balali-Mood M, Navaeian A. Clinical and paraclinical findings in 233 patients with sulfur mustard poisoning. In: Proceedings of the Second World Congress on New Compounds in Biological and Chemical Warfare Ghent, Belgium: Rijksuniversiteit. 1986. p. 464–473.
57. Heully F, Gruninger M, Duroch F. Collective intoxication caused by the explosion of a mustard gas shell. Ann Med Legal. 1956;36:195–204.
58. Vedders EB. The vesicants. The Medical Aspects of Chemical Warfare. 1925;125–166.
59. Razavi SM, Negahban Z, Pirhosseinloo M, Razavi MS, Hadjati G, Salamati P. Sulfur mustard effects on mental health and quality-of-life: a review. Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences. 2014;8(3):11.
60. Willems JL. Clinical management of mustard gas casualties. Ann Med Mil Belg. 1989;3(Suppl 1):1–61.
61. Azizi F, Keshavarz A, Roshanzamir F, Nafarabadi M. Reproductive function in men following exposure to chemical warfare with sulphur mustard. Medicine, Conflict and Survival. 1995;11(1):34–44.
62. Amirzargar MA, Yavangi M, Rahnavardi M, Jafari M, Mohseni M. Chronic mustard toxicity on the testis: a historical cohort study two decades after exposure. International journal of andrology. 2009;32(4):411–416.
63. IARC Monographs- Classifications [Internet]. [cité 8 avr 2016]. Disponible sur: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
64. Emadi SN, Mortazavi M, Mortazavi H. Late cutaneous manifestations 14 to 20 years after

- wartime exposure to sulfur mustard gas: a long-term investigation. *Archives of dermatology*. 2008;144(8):1059–1061.
65. Case RAM, Lea AJ. Mustard Gas Poisoning, Chronic Bronchitis, and Lung Cancer An Investigation into the Possibility that Poisoning by Mustard Gas in the 1914-18 War might be a Factor in the Production of Neoplasia. *British journal of preventive & social medicine*. 1955;9(2):62–72.
 66. Norman JE. Lung cancer mortality in World War I veterans with mustard-gas injury: 1919–1965. *Journal of the National Cancer Institute*. 1975;54(2):311–317.
 67. USACHPPM. Technical Report: Evaluation of Airborne Exposure Limits for Sulfur Mustard (HD): Occupational and General Population Exposure Criteria, Technical Report 47-EM-3767-00. 2000 nov.
 68. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012;100F:437-50.
 69. CIRCULAIRE n° 700/SGDN/PSE/PPS du 7 novembre 2008 relative à la doctrine nationale d'emploi des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières chimiques.
 70. Solberg Y, Alcalay M, Belkin M. Ocular injury by mustard gas. *Survey of ophthalmology*. 1997;41(6):461–466.
 71. Anderson DR, Holmes WW, Lee RB, Dalal SJ, Hurst CG, Maliner BI, et al. Sulfur mustard-induced neutropenia: treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *Military medicine*. 2006;171(5):448–453.
 72. Yourick JJ, Dawson JS, Mitcheltree LW. Reduction of erythema in hairless guinea pigs after cutaneous sulfur mustard vapor exposure by pretreatment with niacinamide, promethazine and indomethacin. *Journal of Applied Toxicology*. 1995;15(2):133–138.
 73. Rappeneau S, Baeza-Squiban A, Marano F, Calvet J-H. Efficient protection of human bronchial epithelial cells against sulfur and nitrogen mustard cytotoxicity using drug combinations. *Toxicological Sciences*. 2000;58(1):153–160.
 74. Rancourt RC, Veress LA, Guo X, Jones TN, Hendry-Hofer TB, White CW. Airway tissue factor-dependent coagulation activity in response to sulfur mustard analog 2-chloroethyl ethyl sulfide. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2012;302(1):L82–L92.
 75. Veress LA, Anderson DR, Hendry-Hofer TB, Houin PR, Rioux JS, Garlick RB, et al. Airway tissue plasminogen activator prevents acute mortality due to lethal sulfur mustard inhalation. *Toxicological Sciences*. 2014;kfu225.
 76. Ghanei M, Shohrati M, Jafari M, Ghaderi S, Alaeddini F, Aslani J. N-Acetylcysteine Improves the Clinical Conditions of Mustard Gas-Exposed Patients with Normal Pulmonary Function Test. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2008;103(5):428–432.
 77. Jadidi K, Ebrahimi A, Panahi Y, Alishiri A, Hosseini B, Heydarzadeh S, et al. Topical cyclosporine A for mustard gas induced ocular surface disorders. *Journal of ophthalmic & vision research*. 2015;10(1):21.
 78. Delfino RT, Ribeiro TS, Figueroa-Villar JD. Organophosphorus compounds as chemical warfare agents: a review. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2009;20(3):407–428.

79. Testud F, Grillet JP. Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes de synthèse et divers. *Encycl Méd Chir*. 2007;16:059–C.
80. Wandhammer M. Etude structurale de l'inhibition des cholinestérases par les neurotoxiques organophosphorés: stratégie de réactivation. Strasbourg; 2012.
81. Sidell FR, Borak J. Chemical warfare agents: II. Nerve agents. *Annals of emergency medicine*. 1992;21(7):865–871.
82. ATSDR. Cholinesterase Inhibitors - What are cholinesterase inhibitors? | ATSDR - Environmental Medicine & Environmental Health Education - CSEM [Internet]. [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=11&po=5>
83. Fontana J, Trnka J, Mad'a P, Ivák P, Lavříková P, Nováková L, et al. 5. Autonomic Nervous System • Functions of Cells and Human Body [Internet]. [cité 19 mai 2016]. Disponible sur: <http://fbt.cz/en/skripta/regulacni-mechanismy-2-nervova-regulace/6-autonomni-nervovy-system/>
84. Watson A, Opresko D, Young R, Hauschild V. Development and application of acute exposure guideline levels (AEGs) for chemical warfare nerve and sulfur mustard agents. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*. 2006;9(3):173–263.
85. de Wolff FA, Treijtel N, Vermeulen M. Mechanisms of peripheral neurotoxicity. *Site-Selective Neurotoxicity*. 2003;3:282.
86. Abou-Donia MB, Lapadula DM. Mechanisms of organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity: type I and type II. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 1990;30(1):405–440.
87. Gant DB, Eldefrawi ME, Eldefrawi AT. Action of organophosphates on GABAA receptor and voltage-dependent chloride channels. *Fundamental and applied toxicology*. 1987;9(4):698–704.
88. Bakry N, El-Rashidy AH, Eldefrawi AT, Eldefrawi ME. Direct actions of organophosphate anticholinesterases on nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors. *Journal of biochemical toxicology*. 1988;3(4):235–259.
89. Albuquerque EX, Deshpande SS, Kawabuchi M, Aracava Y, Idriss M, Rickett DL, et al. Multiple actions of anticholinesterase agents on chemosensitive synapses: molecular basis for prophylaxis and treatment of organophosphate poisoning. *Toxicological Sciences*. 1985;5(6part2):182–203.
90. Silveira CL, Eldefrawi AT, Eldefrawi ME. Putative M₂ muscarinic receptors of rat heart have high affinity for organophosphorus anticholinesterases. *Toxicology and applied pharmacology*. 1990;103(3):474–481.
91. Lallement G, Carpentier P, Collet A, Pernot-Marino I, Baubichon D, Blanchet G. Effects of soman-induced seizures on different extracellular amino acid levels and on glutamate uptake in rat hippocampus. *Brain research*. 1991;563(1):234–240.
92. Shih T-M, McDonough JH. Neurochemical mechanisms in soman-induced seizures. *Journal of Applied Toxicology*. 1997;17(4):255–264.
93. Lallement G, Delamanche IS, Pernot-Marino I, Baubichon D, Denoyer M, Carpentier P, et al. Neuroprotective activity of glutamate receptor antagonists against soman-induced hippocampal damage: quantification with an ω 3 site ligand. *Brain research*. 1993;618(2):227–237.
94. Summary of Chemical Agent Air Exposure Values [Internet]. [cité 7 mai 2016]. Disponible sur: https://www.osha.gov/SLTC/emergencypreparedness/guides/nerve_cwa_air_table_08032004.pdf

95. Nerve agents: introduction, physical and chemical properties, binary technology, mechanism of action, symptoms, antidotes and methods of treatment [Internet]. [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <https://www.opcw.org/about-chemical-weapons/types-of-chemical-agent/nerve-agents/>
96. Sidell FR. Soman and Sarin: Clinical Manifestations and Treatment of Accident of Accidental Poisoning by Organophosphates. *Clinical toxicology*. 1974;7(1):1–17.
97. Yanagisawa N, Morita H, Nakajima T, Okudera H, Shimizu M, Hirabayashi H, et al. Sarin poisoning in Matsumoto, Japan. *The lancet*. 1995;346(8970):290–293.
98. Nohara M, Segawa K. Ocular symptoms due to organophosphorus gas (Sarin) poisoning in Matsumoto. *The British journal of ophthalmology*. 1996;80(11):1023.
99. Yanagisawa N, Morita H, Nakajima T. Sarin experiences in Japan: acute toxicity and long-term effects. *Journal of the neurological sciences*. 2006;249(1):76–85.
100. Nakajima T, Ohta S, Fukushima Y, Yanagisawa N. Sequelae of sarin toxicity at one and three years after exposure in Matsumoto, Japan. *Journal of Epidemiology*. 1999;9(5):337–343.
101. Dhote F. Phénomènes neuro-inflammatoires au cours de l'état de mal épileptique induit par le soman. Correction par des combinaisons atropine-kétamine. Université Joseph-Fourier-Grenoble I; 2010.
102. Gordon JJ, Inns RH, Johnson MK, Leadbeater L, Maidment MP, Upshall DG, et al. The delayed neuropathic effects of nerve agents and some other organophosphorus compounds. *Archives of Toxicology*. 1983;52(2):71–82.
103. Kadar T, Shapira S, Cohen G, Sahar R, Alkalay D, Raveh L. Sarin-induced neuropathology in rats. *Human & experimental toxicology*. 1995;14(3):252–259.
104. Rickett DL, Glenn JF, Beers ET. Central respiratory effects versus neuromuscular actions of nerve agents. *Neurotoxicology*. 1985;7(1):225–236.
105. Candole C de, Douglas WW, Evans CL, Holmes R, Spencer KEV, Torrance RW, et al. The failure of respiration in death by anticholinesterase poisoning. *British journal of pharmacology and chemotherapy*. 1953;8(4):466–475.
106. Hulse EJ, Davies JO, Simpson AJ, Sciuto AM, Eddleston M. Respiratory complications of organophosphorus nerve agent and insecticide poisoning. Implications for respiratory and critical care. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;190(12):1342–1354.
107. Ghanei M, Naderi M, Kosar AM, Harandi AA, Hopkinson NS, Poursaleh Z. Long-term pulmonary complications of chemical warfare agent exposure in Iraqi Kurdish civilians. *Inhalation toxicology*. 2010;22(9):719–724.
108. Ganendran A. Organophosphate insecticide poisoning and its management. *Anaesthesia and intensive care*. 1974;2(4):361.
109. Fiche Piratox n°4 : « Organophosphorés : neurotoxiques de guerre et pesticides » [Internet]. [cité 23 mai 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d4e62a774df81ff16786bd41dca40744.pdf
110. Organophosphorés / Cholinestérasés plasmatiques - Biotox - INRS [Internet]. [cité 23 mai 2016]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_237#item_0

111. Jalady A-M, Dorandeu F. Intérêt du dosage des cholinestérases dans le cadre des intoxications aux organophosphorés. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2013;32:856–862.
112. Crow BS, Pantazides BG, Quiñones-González J, Garton JW, Carter MD, Perez JW, et al. Simultaneous Measurement of Tabun, Sarin, Soman, Cyclosarin, VR, VX, and VM Adducts to Tyrosine in Blood Products by Isotope Dilution UHPLC-MS/MS. *Analytical chemistry*. 2014;86(20):10397–10405.
113. Outin H, Blanc T, Vinatier I, others. Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française. *Réanimation*. 2009;18(1):4–12.
114. Engrand N. Etat de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant. In 2011.
115. ATSDR - Medical Management Guidelines (MMGs): Nerve Agents (GA, GB, GD, VX) [Internet]. [cité 25 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.atsdr.cdc.gov/mmg/mmg.asp?id=523&tid=93>
116. Résumé des Caractéristiques du Produit - Sulfate d'atropine 1 mg/ml, solution injectable [Internet]. [cité 25 mai 2016]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0273829.htm>
117. Worek F, Eyer P, Aurbek N, Szynicz L, Thiermann H. Recent advances in evaluation of oxime efficacy in nerve agent poisoning by in vitro analysis. *Toxicology and applied pharmacology*. 2007;219(2):226–234.
118. Soukup O, Kristofikova Z, Proška J, Tobin G, Patočka J, Marek J, et al. Novel acetylcholinesterase reactivator K112 and its cholinergic properties. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2010;64(8):541–545.
119. Mager P. Multidimensional pharmacology: design of safer drugs. Vol. 20. Academic Press; 1984.
120. Sidell FR, Groff WA. The reactivability of cholinesterase inhibited by VX and sarin in man. *Toxicology and applied pharmacology*. 1974;27(2):241–252.
121. Kassa J. Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 2002;40(6):803–816.
122. Rousseau J-M, Bardot IB, Franck L, Libert N, Lallement G, Clair P. Intérêt de la seringue Ineurop® devant une intoxication par neurotoxique de guerre. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2009;28:482–488.
123. Résumé des Caractéristiques du Produit - Seringue Ineurop® [Internet]. [cité 1 juin 2016]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0165130.htm>
124. Keeler JR, Hurst CG, Dunn MA. Pyridostigmine used as a nerve agent pretreatment under wartime conditions. *Jama*. 1991;266(5):693–695.
125. Résumé des Caractéristiques du Produit - Pyridostigmine pharmacie centrale des armées 30 mg, comprimé [Internet]. [cité 3 juin 2016]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242458.htm>
126. Grunwald J, Raveh L, Doctor BP, Ashani Y. Huperzine A as a pretreatment candidate drug against nerve agent toxicity. *Life sciences*. 1994;54(14):991–997.

127. Lallement G, Baille V, Baubichon D, Carpentier P, Collombet J-M, Filliat P, et al. Review of the value of huperzine as pretreatment of organophosphate poisoning. *Neurotoxicology*. 2002;23(1):1–5.
128. Albuquerque EX, Pereira EF, Aracava Y, Fawcett WP, Oliveira M, Randall WR, et al. Effective countermeasure against poisoning by organophosphorus insecticides and nerve agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(35):13220–13225.
129. Vayron P, Renard P-Y, Taran F, Créminon C, Frobert Y, Grassi J, et al. Toward antibody-catalyzed hydrolysis of organophosphorus poisons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(13):7058–7063.
130. Ricordel I, Meunier J. Autour des armes chimiques et biologiques armes chimiques: antidotes: Aperçu sur les moyens actuels, perspectives: Autour des armes chimiques et biologiques. In: *Annales pharmaceutiques françaises*. Masson; 2000. p. 5–12.
131. Lenz DE, Yeung D, Smith JR, Sweeney RE, Lumley LA, Cerasoli DM. Stoichiometric and catalytic scavengers as protection against nerve agent toxicity: a mini review. *Toxicology*. 2007;233(1):31–39.
132. Lallement G, Clarençon D, Galonnier M, Baubichon D, Burckhart M-F, Peoc'h M. Acute soman poisoning in primates neither pretreated nor receiving immediate therapy: value of gacyclidine (GK-11) in delayed medical support. *Archives of toxicology*. 1999;73(2):115–122.
133. Filbert MG, Forster JS, Smith CD, Ballough GP. Neuroprotective Effects of HU-211 on Brain Damage Resulting from Soman-Induced Seizures. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;890(1):505–514.
134. Aas P et al. Future considerations for the medical management of nerve-agent intoxication. *Prehospital and disaster medicine*. 2003;18(3):208–216.
135. Dunn C, Bird SB, Gaspari R. Intralipid fat emulsion decreases respiratory failure in a rat model of parathion exposure. *Academic Emergency Medicine*. 2012;19(5):504–509.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

ROBERT Sébastien

Contribution à l'étude du danger chimique : neurotoxiques et vésicants.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2016, 88 p.

RESUME

Bien que semblant appartenir à l'histoire, le danger chimique n'est pas à exclure de nos jours, comme le démontrent certains conflits récents et certaines déclarations. En effet, malgré la lutte contre la prolifération des armes chimiques, menée de concert par la quasi-totalité des états du globe, l'usage d'armes chimiques par des groupes terroristes a été constaté à plusieurs reprises ces dernières années.

Ce travail se propose donc de rassembler les informations relatives aux principaux agents chimiques militarisables et encore potentiellement utilisables de nos jours dans des actes de malveillance menés sur des territoires moins à même de se protéger, puis d'identifier les contre-mesures disponibles et les pistes potentielles dans ce domaine, qui fait l'objet d'une recherche constante.

Deux classes de composés répondent aux conditions retenues pour cette étude, les vésicants et les neurotoxiques. Même si la mortalité engendrée par les premiers, que l'on qualifie généralement d'incapacitants, est faible et tardive, ils sont classés parmi les agents létaux, tout comme les seconds, dont la mortalité est beaucoup plus rapide et plus élevée. Des insuffisances dans la connaissance des agents et dans la prise en charge des victimes mettent en avant la nécessité de poursuivre et approfondir les recherches.

MOTS CLES

Danger chimique
Vésicants
Neurotoxiques
Protection
Traitements

JURY

M. ZIMMER LUC, Professeur

M. FOUILLET Bruno, Maître de Conférences

Mme JOMIR Géraldine, Maître de Conférences

M. BRETON Patrick, Expert toxicologue, Délégation Générale de l'Armement

DATE DE SOUTENANCE

Mardi 5 juillet 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR

9 chemin de Chantemerle – 69780 Saint-Pierre de Chandieu