

Fiche n°2 "Neurotoxiques organophosphorés"(NOP's)

Les NOP's sont des toxiques létaux, **inhibiteurs des cholinestérases tissulaires**.

Propriétés physico-chimiques

- **les agents G (tabun, sarin [le plus volatil], soman)**, esters de dérivés des acides fluorophosphonique et cyano-phosphonique, sont des liquides suffisamment volatils pour être utilisés sous forme d'aérosols et pour agir par voie respiratoire. Cependant, leur action par voie cutanée est possible. Facilement entraînés par le vent, aisément détruits par hydrolyse, il s'agit de **toxiques peu ou non persistants**.

- **les agents V ou A (VX=A4)**, esters de l'acide thio-phosphonique, appartenant à la série des pesticides amitons.

Le VX est un liquide **très peu volatil** dont le danger est lié à une pénétration par voie percutanée.

Toxiques persistants, par suite de leur faible volatilité et de leur plus grande résistance à l'hydrolyse que les agents G ; leur épandage entraîne une contamination du sol, de la végétation, du matériel, ce qui crée un danger de contact et de transfert de contamination, qui peut, selon les conditions (notamment de température), persister de plusieurs heures à quelques jours.

Il est impératif d'effectuer une décontamination le plus rapidement possible (cf. fiche n°1- conduite à tenir en situation d'urgence avant identification de l'agent chimique responsable)

Mécanisme d'action

Le mécanisme principal d'action des NOP's est le blocage de la dégradation de l'acétylcholine au niveau des synapses cholinergiques par inhibition des cholinestérases. L'accumulation induite de l'acétylcholine entraîne une hyperstimulation des récepteurs cholinergiques avec syndromes muscarinique, nicotinique et central à l'origine d'une détresse respiratoire aiguë, de convulsions et d'un coma.

La mort survient par hypoxie majeure, d'origine **centrale et périphérique** (obstruction des voies respiratoires et paralysie des muscles respiratoires).

Symptomatologie

Elle est **variable selon la voie** (cutanée, respiratoire, oculaire) **et la durée d'exposition** :

- **après exposition de courte durée à des vapeurs neurotoxiques :**

myosis (mydriase trompeuse en phase initiale), rhinorrhée, salivation abondante, oppression thoracique, respiration sifflante avec toux, larmoiement.

- **après absorption ou exposition prolongée à des vapeurs neurotoxiques :**

- hypersecrétions salivaire, nasale, bronchique, rhinorrhée,
- fasciculations, myoclonies, convulsions,
- contracture des muscles lisses d'innervation parasymphatique : **bronchospasme**, coliques, défécation et miction involontaires,

- paralysie des centres respiratoires,
- troubles cardiovasculaires non spécifiques et variables,
- syndrome convulsif prolongé pouvant être à l'origine de lésions irréversibles du système nerveux central.

Le décès peut survenir rapidement.

1. Traitement curatif

1.1 Traitement symptomatique

En plus de la décontamination systématique rapide, le premier traitement symptomatique à instaurer est l'**oxygénothérapie**, la liberté des voies aériennes et en cas de besoin, une ventilation artificielle.

1.2 Traitement spécifique : il est modulé en fonction de la clinique (cf. annexe)

1.2.1 Un anticholinergique : **sulfate d'atropine** (ampoule de 1 mg).

- **Dose de charge**

- adulte : **2 mg** d'emblée en IV lente, à renouveler toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à assèchement des sécrétions muqueuses et bronchiques.
- enfant : **0,015 à 0,05 mg/kg** d'emblée en IV lente, à renouveler toutes les 5 à 10 minutes.

- **Dose d'entretien**

- adulte : **1,5 à 6 mg/h**
- enfant : **0,05 mg/kg/h**

- **Durée du traitement**

La durée d'utilisation dépasse rarement quelques heures.

1.2.2 Une oxime réactivatrice des cholinestérases : **méthylsulfate de pralidoxime** (ampoule de 200 mg de Contrathion®)

- **Dose de charge**

- adulte : **400 mg** en IV lente ou en perfusion
- enfant : **25 à 50 mg/kg** en 15 min (cf remarque ci-dessous)

- **Dose d'entretien**

- adulte : renouvellement de 400 mg après 30 min, puis 200 mg toutes les 4 à 6 heures
- enfant : renouvellement de 25 à 50 mg/kg après 30 min, puis 10 à 20 mg/kg toutes les 4 à 6 heures (cf remarque ci-dessous)

- **Durée du traitement :**

Le traitement ne sera pas poursuivi au-delà de 24 à 48 heures.

- ❖ **Remarques**

- le méthylsulfate de pralidoxime et le sulfate d'atropine sont synergiques.
- le Contrathion® est d'autant plus efficace qu'il est administré précocement après l'intoxication. Il est quasiment sans effet lorsque le traitement est administré 36 heures ou plus après l'intoxication.
- les **posologies de Contrathion® chez l'enfant** ont été déterminées dans des études cinétiques réalisées avec des insecticides organophosphorés, en utilisant du chlorure de pralidoxime. Il convient donc de **rester prudent** sur les doses proposées.

1.2.3 un anticonvulsivant : deux produits sont préférentiellement utilisés à titre curatif. Le **clonazepam** (ampoule de 1 mg de Rivotril[®]) et le **midazolam** (ampoules de 5 mg et 10 mg d'Hypnovel[®]). Le **diazepam** (ampoule de 10 mg de Valium[®]) n'aurait qu'un effet préventif.

- **Traitement curatif, dose de charge**

- adulte : Rivotril[®] 1 à 3 mg ou Hypnovel[®] 5 à 10 mg en IV lente
- enfant : Rivotril[®] 0,015 à 0,03 mg/kg ou Hypnovel[®] 0,1 à 0,2 mg/kg

- **Traitement curatif, dose d'entretien**

- adulte : Rivotril[®] 0,1 à 0,5 mg/h ou Hypnovel[®] 5 à 10 mg/h
- enfant : Rivotril[®] 0,005 à 0,01 mg/kg/h ou Hypnovel[®] 0,1 à 0,2 mg/kg/h

- **Traitement préventif**

- adulte : Valium[®] 0,1 à 0,2 mg/kg en IV lente ou 10 mg en IM
- enfant : Valium[®] 0,1 à 0,2 mg/kg en IV lente ou 0,2 à 0,4 mg/kg en intrarectale

Fiche n°2 : Neurotoxiques organophosphorés : Antidotes

Hiérarchisation des symptômes	Traitements	Rubriques	
Formes mineures (un seul signe clinique présent)	diazépam Valium® (à titre préventif, à évaluer en fonction du contexte clinique)	Posologie	Adulte (<i>cf texte</i>) 0,1 à 0,2 mg/kg en IV lente ou 10 mg en IM
			Enfant (<i>cf texte</i>) 0,1 à 0,2 mg/kg en IV lente ou 0,2 à 0,4 mg/kg en intrarectale
		Contre-indications*	- Hypersensibilité aux benzodiazépines - Insuffisance respiratoire sévère - Syndrome d'apnée du sommeil - Insuffisance hépatique sévère
		Grossesse* Allaitement*	

*: En raison de la situation exceptionnelle, les contre-indications n'ont plus lieu d'être. Cependant, l'administration de benzodiazépines en cas de problèmes respiratoires nécessitera une surveillance accrue.

Hiérarchisation des symptômes	Traitements	Rubriques	
Formes modérées +/- myosis +/- hypersialorées +/- céphalées +/- vertiges +/- rhinorrhées +/- toux	sulfate d'atropine	Posologie	Adulte (<i>cf texte</i>) 2 mg en IV lente, à renouveler toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à assèchement des sécrétions bronchiques Dose d'entretien = 1,5 à 6 mg/h
			Enfant (<i>cf texte</i>) 0,015 à 0,05 mg/kg IV (dose minimum : 0,1 mg) à renouveler toutes les 5 à 10 minutes Dose d'entretien = 0,05 mg/kg/h
		Contre-indications*	- Risque de glaucome par fermeture d'angle - Iléus paralytique - Rétention urinaire
		Grossesse* Allaitement *	- Effet tératogène à doses élevées dans une seule espèce animale. A éviter en cas de grossesse. - Allaitement : passage dans le lait avec signes de toxicité neurologique. Contre-indication.
	diazépam Valium® (à titre préventif, à évaluer en fonction du contexte clinique)		<i>cf forme mineure</i>

* : En raison de la situation exceptionnelle, les contre-indications n'ont plus lieu d'être. A évaluer en fonction du contexte clinique.

Hiérarchisation des symptômes	Traitements	Rubriques	
Formes sévères myosis +/- fasciculations diffuses +/- convulsions +/- détresse respiratoire +/- coma +/- arrêt respiratoire	sulfate d'atropine		<i>cf forme modérée</i>
	méthyl sulfate de pralidoxime Contrathion®	Posologie	Adulte (<i>cf texte</i>) 400 mg en IV lente, jusqu'à 2 g. Dose d'entretien = 200 mg/4 à 6h
		Contre-indications*	Enfant (<i>cf texte</i>) 25 à 50 mg/kg IV en 15 min Dose d'entretien = 10 à 20 mg/kg/4 à 6 h - Hypersensibilité à la pralidoxime
		Grossesse* Allaitement*	- Pas de données suffisantes chez l'animal. - Allaitement contre-indiqué.
		clonazepam Rivotril® ou midazolam Hypnovel®	Posologie
	Contre-indications*		Enfant (<i>cf texte</i>) Rivotril® 0,015 à 0,03 mg/kg ou Hypnovel® 0,1 à 0,2 mg/kg en IV lente Dose d'entretien = Rivotril® 0,005 à 0,01 mg/kg/h ou Hypnovel® 0,1 à 0,2 mg/kg/h en IV lente - Hypersensibilité aux benzodiazépines - Insuffisance respiratoire sévère - Syndrome d'apnée du sommeil - Insuffisance hépatique sévère
	Grossesse* Allaitement*		

* : En raison de la situation exceptionnelle, les contre-indications n'ont plus lieu d'être. A évaluer en fonction du contexte clinique.