

# Intoxications par les organophosphorés

## Consensus d'actualisation SFAR - Médecine d'urgence 1999

**J.M. Saissy 1, M. Rüttimann 2**

(1) Département d'anesthésie-réanimation, HIA Bégin,  
69, avenue de Paris, 94163 Saint-Mandé cedex ;  
(2) Brigade des sapeurs-pompiers de Paris,  
55, boulevard de Port-Royal, 75013 Paris, France

### POINTS ESSENTIELS

- Les organophosphorés (OP) utilisés comme insecticides (IOP) sont responsables d'une mortalité élevée par intoxication. Par ailleurs, les neurotoxiques organophosphorés (NOP) sont les éléments essentiels de l'arsenal chimique militaire moderne pouvant être utilisés à des fins terroristes.
- Les OP peu solubles dans l'eau, peu volatils, sont très liposolubles. Ils se fixent aux cholinestérasas : acétylcholinestérasas du système nerveux central, des muscles et des globules rouges et pseudo-cholinestérasas du système nerveux central et plasmatiques, s'opposant à l'hydrolyse physiologique de l'acétylcholine.
- L'action des NOP sur le système nerveux central ne se limite pas à l'inhibition de l'acétylcholinestérase centrale, avec déséquilibre du système GABA-ergique et activation des récepteurs de type N-méthyl-D-aspartate.
- Cliniquement, l'accumulation d'acétylcholine provoque une réponse exagérée des récepteurs cholinergiques avec syndromes muscarinique, nicotinique et central. Les NOP ont des effets cholinergiques et centraux très prononcés, avec convulsions, même pour de faibles doses.
- En pratique clinique, le diagnostic est indirect, basé sur le dosage des pseudo-cholinestérasas plasmatiques et des acétylcholinestérasas globulaires.
- La décontamination réduit la dose d'OP absorbée et évite un transfert de contamination vers l'entourage. En cas d'alerte chimique, la nature du toxique sera souvent inconnue, le nombre de victimes potentielles considérable avec risque majeur de transfert de contamination.
- Le traitement symptomatique est essentiellement respiratoire. Son efficacité, bien établie, est limitée en cas d'afflux massif. Le traitement anticonvulsivant indispensable en cas d'intoxication par NOP repose sur les benzodiazépines et sans doute de façon plus récente sur la kétamine.
- L'atropine est le véritable antidote de l'intoxication aux NOP. La pralidoxime est un réactivateur des cholinestérasas qui hydrolyse la liaison enzyme-inhibiteur, mais également l'inhibiteur et agit en synergie avec l'atropine permettant la diminution des doses de celle-ci.

Les organophosphorés (OP) sont des toxiques létaux, à action systémique prédominante, dont le mécanisme d'action principal est de bloquer la dégradation de l'acétylcholine au niveau des synapses cholinergiques par inhibition irréversible des cholinestérasas [1] [2], d'autres mécanismes encore mal connus aggravant cette toxicité [3].

En raison de leur absence d'accumulation dans l'organisme, les OP sont utilisés à large échelle depuis 1935 comme insecticides (IOP) en remplacement des organochlorés. Ils sont responsables d'une mortalité élevée par intoxication aiguë [4]. En effet, on estime que sur 2 000 000 d'intoxications annuelles par pesticides faisant plus de 220 000 victimes la moitié serait due aux IOP [5]. Par ailleurs, les neurotoxiques OP (NOP) sont les éléments essentiels de l'arsenal chimique militaire moderne [1] et leur utilisation possible au cours d'un conflit ou d'actes terroristes (de même que l'éventualité d'une catastrophe chimique les impliquant) pose le difficile problème de la prise en charge collective de ce type d'intoxication.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La fréquence des intoxications par IOP est en progression constante. Selon l'OMS [6] son incidence dans 19 pays asiatiques était évaluée en 1972 à 500 000/an avec une mortalité estimée à 5 000 (1 %), en 1981 à 750 000, et en 1983, à 2 000 000 avec une évolution fatale dans 40 000 cas. Aux États-Unis, sur 36 541 cas d'intoxication par insecticides/pesticides déclarés au Poison Control Centers en 1986, 12 142 étaient dus à des IOP [7]. Dans ce pays, les IOP représentent 3 % de l'ensemble des intoxications déclarées aux centres antipoisons [7]. Dans les pays en voie de développement, les intoxications par IOP sont particulièrement fréquentes, souvent volontaires. Ainsi, au Sri Lanka, elles sont estimées à 10 000 par an avec une mortalité de 10 % [8].

Les NOP ont fort heureusement été peu utilisés comme arme chimique : en Cisjordanie en 1978, en Angola en 1988 et surtout durant les 8 ans de la guerre Iran/Irak. Pendant la guerre du Golfe, bien que l'arme chimique n'ait pas été officiellement utilisée, les destructions par les bombardements alliés des sites de production et de stockage ont été à l'origine de véritables nuages toxiques dont les conséquences pour les populations civiles ne sont pas connues. Enfin les NOP ont également été utilisés à des fins de terrorisme au Japon. Après un premier attentat passé presque inaperçu eu juin 1994 à Matsumoto qui avait fait sept morts et 200 blessés un second attentat au sarin, le 20 mars 1995 dans le métro de Tokyo, devait faire 10 victimes et 5 000 blessés [9] [10] [11].

## STRUCTURE CHIMIQUE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

### Les IOP

Ce sont des dérivés esters, amides ou soufrés des acides phosphorique, phosphonique, phosphorothioïque ou phosphonothioïque. Ils sont classés en quatre familles principales (figure 1). La plupart des IOP sont peu solubles dans l'eau, peu volatils, mais très liposolubles, Tous sont dégradés par hydrolyse avec formation de dérivés hydrosolubles non toxiques [6]. La DL50 par voie orale ne dépend pas exclusivement de leur toxicité propre, mais fait intervenir d'autres facteurs, en particulier leur facilité de pénétration dans l'organisme. Elle permet de les classer en quatre groupes de toxicité croissante (tableau I).

**Tableau I. Classification des insecticides organophosphorés en fonction de leur toxicité chez le rat. D'après [6]**

DL50 (mg/kg)	Exemple	Toxicité	Utilisation
60-1 300	Malathion	Faible	Insecticide de contact à large spectre
30-50	Dichlorvos	Modérée	Insecticide de contact
1-30	Chlorfenvinphos	Importante	Insecticide de contact

### **Les NOP militaires**

Ce sont des OP de faible poids moléculaire (< 300 daltons), très lipophiles, passant facilement la barrière sang-cerveau. Ce sont tous des agents liquides, rendant impropre le terme habituel de gaz de combat [5].

### **Les agents G ou trilons**

Tabun ou GA, soman ou GO, sarin ou GB, GPC, GF sont des esters des acides fluorés et cyclophosphoriques. Ce sont des liquides, le plus souvent inodores et incolores, suffisamment volatils pour agir par voie respiratoire et être utilisés sous forme d'aérosols. Ils pénètrent également facilement la peau et les muqueuses quel que soit leur mode d'utilisation. Le plus dangereux est sans aucun doute le soman, que ce soit dans son utilisation, mais également dans sa fabrication et son stockage qui se révèlent délicats [1].

### **Les agents V ou amitons**

VE, VM et VX ou A4 sont des esters de l'acide triphosphorique. Ce sont des liquides peu volatils, destinés à être absorbés par voie percutanée, mais pouvant également être toxiques par voie respiratoire. Leur faible volatilité et leur plus grande résistance à l'hydrolyse en font des toxiques persistants [1].

## **MÉCANISMES D'ACTION**

### **Activation**

Après absorption, de nombreux OP doivent être activés par des oxydases, des hydrolases et des transférases au niveau hépatique avant d'être toxiques pour l'homme [12], la connaissance de ces mécanismes permettant de déterminer le délai d'apparition des manifestations toxiques. Par exemple, les phosphorothioates sont sans effet avant d'être activés en phosphrodithioates par oxydation de leur liaison  $p = S$ , et leur effets cliniques seront toujours d'apparition plus tardive que les phosphates qui ont toujours une liaison  $p = O$ .

### **Action sur la synapse cholinergique : inhibition des cholinestérases**

Les OP, très lipophiles, franchissent aisément toutes les barrières biologiques et se fixent de façon covalente aux cholinestérases que ce soient les acétylcholinestérases du système nerveux central, des muscles et des globules rouges ou les pseudocholinestérases du système nerveux central et plasmatiques. Même si une faible quantité franchit la barrière hémato-encéphalique, elle suffit pour inhiber en quelques secondes pratiquement toute l'activité cholinestérasique [3]. Il s'agit d'une véritable lésion biochimique puisque les OP viennent occuper en le phosphorylant le site estérasique de l'enzyme, s'opposant ainsi à l'hydrolyse physiologique de l'acétylcholine en choline et en acide acétique. Soixante-quinze grammes d'acétylcholine sont normalement hydrolysables en une heure par 1 mg d'enzyme [5]. La déphosphorylation de l'enzyme inhibée par l'OP est très lente, mais peut être accélérée par un réactivateur des cholinestérases ou oxime qui fait partie du traitement actuel de l'intoxication. Dans un deuxième temps, la phosphorylation devient irréversible par déalkylation [13], c'est le phénomène d'aging ou vieillissement de l'enzyme qui d'une part n'est plus fonctionnelle et qui d'autre part, n'est pas réactivable. Dans ce cas, c'est la synthèse de

nouvelles cholinestérasés qui permettra le retour à une activité fonctionnelle normale. Cette difficulté, voire impossibilité de réactivation des cholinestérasés différencie les intoxications par OP de celles par les carbamates au cours desquelles les cholinestérasés sont spontanément et rapidement réactivés. Dans certains cas, le blocage va concerner le site anionique de l'enzyme ou l'ensemble de la structure quaternaire par blocage simultané des deux sites comme c'est le cas pour les agents V. Dans le cas du soman, la déphosphorylation par les oximes du site estérasique est incomplète et ne concerne que le groupement alcoyle du toxique, le groupement phosphore restant fixé à l'enzyme. Aucune oxime conventionnelle ne s'avérant efficace pour le soman, une équipe de Fribourg a synthétisé d'autres oximes dont l'efficacité *in vitro* ne s'est malheureusement pas confirmée sur le muscle humain [5]. La prémédication par le méthylsulfate de pyridostigmine, parasymphaticomimétique inhibiteur réversible des cholinestérasés n'entraînant pas d'altération de l'enzyme, les rend inaccessibles aux NOP. Cette prémédication est donc une sauvegarde de l'intégrité structurale de l'enzyme qui, ainsi, ne peut plus être définitivement détériorée par des NOP comme le soman ou le VX [2].

### **Mécanisme d'action associés**

#### **Effets sur d'autres systèmes enzymatiques**

Certains OP peuvent phosphoryler une protéine du système nerveux central, la neuropathy target esterase (NTE) encore dénommée estérase neurotoxique en raison de ses propriétés neurotoxiques. Cette enzyme se retrouve également dans les leucocytes et les plaquettes. La diminution de sa forme lymphocytaire est un facteur prédictif de survenue d'une neuropathie postintervalle [14].

#### **Atteinte cérébrale et NOP [3]**

Il semble que les mécanismes d'action des NOP sur le système nerveux central ne se limitent pas à l'inhibition de l'acétylcholinestérase centrale. En effet, celle-ci n'est corrélée à l'apparition des différents symptômes que de façon très imparfaite, en particulier en ce qui concerne les convulsions et les lésions cérébrales qui les accompagnent (œdème cellulaire, nécrose neuronale). D'autres systèmes de neurotransmission semblent donc impliqués dans la genèse des convulsions entraînées par les NOP. Au niveau du système GABA-ergique, il existe probablement un déséquilibre entre les systèmes excitateurs (acétylcholine, glutamate) et les systèmes inhibiteurs du GABA, ce qui explique le déclenchement des crises convulsives, la transmission GABA-ergique elle-même ne semblant pas altérée. Au niveau des acides aminés excitateurs, il semble que la libération excitotoxique de glutamate par le soman au niveau des récepteurs canaux de type quisqualate-kainate (QA-KA) et N-méthyl-D-aspartate (NMDA) soit la cause du développement et surtout du maintien des crises généralisées, ainsi que de l'apparition des lésions cérébrales postconvulsives, par analogie aux lésions d'ischémie ou d'anoxie cérébrale. L'efficacité anticonvulsivante dans l'intoxication aux NOP de substances inhibitrices compétitives du récepteur canal NMDA, comme la phencyclidine, semble confirmer cette hypothèse et ouvre la voie à de nouvelles modalités thérapeutiques.

## **ÉTUDE CLINIQUE**

La symptomatologie clinique des intoxications par IOP est bien décrite dans de nombreux cas publiés. Celle concernant les victimes de NOP qui comporte des différences notables est beaucoup moins bien connue, les aspects cliniques des blessés de la guerre Iran/Irak étant très particuliers puisque dans ces cas, les NOP étaient associés à l'ypérite et à la lewisite [15]. De fait, en dehors de l'attentat de Tokyo en 1995, les intoxiqués par NOP les mieux étudiés sont les victimes d'accidents survenant dans les usines d'armement, dont les modes d'intoxication et les conditions de prise en charge s'éloignent considérablement de celles du temps de crise.

### **Circonstances de survenue**

#### **Exposition professionnelle**

Les intoxications accidentelles survenant lors de la synthèse des OP sont exceptionnelles. En effet, celle-ci se fait en milieu clos avec des personnels protégés. Cependant le conditionnement, le stockage, le transport peuvent être à l'origine de contaminations accidentelles, par voie cutanée, digestive ou respiratoire. La contamination par voie transcutanée semble être la plus répandue [16], le risque toxique potentiel par inhalation étant moins important que par voie transdermique [17] [18]. La dilution avec des solvants et des émulsifiants réduit la pression de vapeur et minimise le risque inhalatoire, mais en revanche facilite l'absorption cutanée. Les présentations sous forme de poudre sont celles qui ont la meilleure absorption cutanée [17]. Les employés manipulant des OP nécessitent une surveillance médicale, une éducation sanitaire spécifique et une surveillance régulière de leur taux de cholinestérases sériques. Il existerait en effet une baisse significative de l'activité cholinestérasique plasmatique, indicateur d'exposition plus sensible que l'activité cholinestérasique intraérythrocytaire en cas d'exposition chronique, chez les sujets ainsi exposés [19].

#### **Exposition domestique**

La population générale est exposée de façon accidentelle durant l'utilisation domestique ou le jardinage que ce soit par inhalation ou par voie percutanée. Ces accidents surviennent essentiellement de juin à septembre période durant laquelle les conditions climatiques représentent un facteur favorisant par la sudation, facteur de pénétration cutanée et par le manque de protection en raison de la chaleur. L'ingestion accidentelle est plus rare, on la rencontre essentiellement chez les enfants. En revanche, l'incidence des intoxications volontaires par ingestion n'est pas négligeable, en particulier dans les pays en voie de développement [20]. L'épandage est un mode d'intoxication fréquent, les particules aéroportées après épandage étant retrouvées à plus de 1 à 2 km du lieu de l'épandage. En revanche, le risque de contamination alimentaire est faible.

#### **Utilisation militaire**

Les agents G, aisément entraînés par le vent et détruits sans difficulté par hydrolyse, sont des toxiques non persistants, surtout utilisés par tirs percutants. Les agents V ont une faible volatilité et une plus grande résistance à l'hydrolyse, ce qui en fait des toxiques persistants, utilisables par tirs fusants ou épandage

aérien à basse altitude. La contamination du sol, de la végétation et du matériel crée un danger de contact qui peut persister à long terme [1].

## **Les manifestations cliniques de l'intoxication aiguë**

### **Description classique**

L'acétylcholine est un neurotransmetteur majeur. C'est le médiateur chimique de la transmission de l'influx nerveux au niveau des ganglions du système nerveux autonome (récepteurs nicotiniques, inhibés par les ganglioplégiques), des fibres post-ganglionnaires du système parasympathique (récepteurs muscariniques, inhibés par l'atropine), de la jonction neuromusculaire (récepteurs nicotiniques) et du système nerveux central. L'absence d'hydrolyse entraîne l'accumulation de l'acétylcholine endogène sur ces sites, ce qui provoque une réponse exagérée de tous les récepteurs cholinergiques de type muscarinique ou de type nicotinique.

Le syndrome muscarinique associe des signes oculaires avec myosis (l'intensité du myosis n'est pas proportionnelle à la gravité de l'intoxication), troubles de l'accommodation, photophobie, douleurs oculaires en cas de contact direct avec l'œil ; des signes respiratoires avec bronchospasme, hypersécrétion lacrymale, sudorale, nasale, salivaire et bronchique pouvant en imposer pour un véritable œdème pulmonaire, des signes digestifs avec spasmes gastro-intestinaux et coliques, incontinence fécale, nausées et vomissements, des signes cardiovasculaires avec hypotension artérielle par vasoplégie, bradycardie, puis arrêt cardiaque.

Le syndrome nicotinique associe des fasciculations musculaires au point d'exposition au neurotoxique et des crampes, puis une asthénie rapidement croissante par atteinte de la plaque motrice évoluant vers la paralysie des muscles striés et l'arrêt respiratoire. Ces signes sont d'apparition plus tardive et signent la gravité de l'intoxication [5]. Une mydriase par excitation du ganglion cervical supérieur, si le toxique n'a pas été en contact avec l'œil, peut être observée (une mydriase ne doit donc absolument pas faire éliminer la possibilité d'une intoxication par OP). Une hypertension artérielle avec tachycardie peut s'observer au début de l'intoxication par stimulation surrénalienne avant l'apparition des effets muscariniques.

Enfin, le syndrome central associe des troubles du comportement avec ataxie, des crises convulsives intenses de type tonico-clonique avec à l'électroencéphalogramme des décharges paroxystiques ininterrompues pendant des heures [3] puis une encéphalopathie avec coma contemporaine de la dépression respiratoire.

Ces différents symptômes sont diversement associés en fonction des caractéristiques du produit et du mode d'intoxication.

### **Symptomatologie retardée**

La symptomatologie, qui peut persister durant un mois [21], s'amende habituellement en une dizaine de jours [6] [21]. Cependant en raison de leur lipophilie certains phosphorothioates comme le chlorpyrifos (diéthylphosphorothioate) peuvent persister plusieurs jours, voire semaines, et provoquer une récurrence des signes cliniques après une période initiale de

guérison apparente. Ce syndrome intermédiaire apparaît en général 1 à 4 jours après l'intoxication alors que les symptômes cholinergiques ont disparu [22] [23]. Il se traduit par une atteinte des muscles proximaux des membres fléchisseurs du cou et de certaines paires crâniennes. Il ne réagit ni à l'atropine, ni aux oximes, mais régresse spontanément en 4 à 18 jours [22].

Des neuropathies d'apparition retardée par démyélinisation des nerfs périphériques, peuvent être à l'origine d'une détresse respiratoire retardée ou d'un retard de sevrage ventilatoire. Elles surviennent 1 à 5 semaines après une intoxication [21]. De type sensitivomotrices, elles vont se traduire par des paresthésies et une diminution de la force musculaire progressant de façon ascendante [24]. Leur résolution est très lente, parfois incomplète. Elles doivent être distinguées des polyradiculonévrites type Guillain-Barré de symptomatologie proche.

Des troubles du comportement peuvent survenir après une intoxication chronique ou aiguë, même mineure. Ils sont associés à une baisse importante des cholinestérases plasmatiques et globulaires. Ils se traduisent par une baisse des performances intellectuelles, avec des modifications électroencéphalographiques considérées par certains comme spécifiques [25]. Des études scanographiques ont retrouvé des aspects d'atrophie cérébrale diffuse [26].

## **Formes cliniques**

### **En fonction des conditions climatiques**

Une température ambiante, et/ou un taux d'hygrométrie élevés sont des facteurs favorisant.

### **En fonction de la porte d'entrée**

Les premiers signes dépendent de la porte d'entrée, oppression thoracique en cas d'inhalation, fasciculations musculaires près du point d'entrée en cas de pénétration percutanée, alors que les signes digestifs sont les premiers à apparaître en cas d'ingestion, comme c'est le cas en pratique civile lors d'intoxications volontaires. Le début des effets est très rapide en cas d'inhalation, les signes locaux se généralisant plus vite par voie respiratoire (quelques minutes) que par voie digestive (quelques heures). Certains signes prédominent également en fonction de la voie de pénétration comme le bronchospasme en cas d'inhalation ou la paralysie des muscles respiratoires en cas de pénétration percutanée.

### **En fonction de la symptomatologie**

#### **Symptomatologie respiratoire**

L'intoxication sévère provoque une hypoxie mortelle, multifactorielle, sans atteinte directe de l'appareil respiratoire (à la différence des toxiques suffocants) avec bronchospasme, bronchorrhée, paralysie des muscles respiratoires s'associant aux complications respiratoires du coma et des convulsions : dépression respiratoire, obstruction des voies aériennes supérieures, inhalation bronchique [1]. Un véritable œdème pulmonaire précoce ou retardé (jusqu'à 50 heures), dont l'origine lésionnelle

hémodynamique ou mixte est discutée, peut également survenir. Seraient impliqués une insuffisance circulatoire associant vasoplégie intense, hypovolémie, et état hyperkinétique, l'inhalation du contenu gastrique, les solvants utilisés comme excipients, la libération massive de catécholamines du syndrome nicotinique, une myocardite toxique, un excès de remplissage vasculaire ou encore un œdème neurogénique secondaire au syndrome central [27]. Cette détresse respiratoire concerne environ 40 % des intoxiqués par IOP dans la littérature [28]. Les chiffres concernant les NOP ne sont pas connus.

### **Symptomatologie cardiovasculaire**

Elle est souvent méconnue face aux symptômes respiratoires et neurologiques, et est révélée par une meilleure prise en charge thérapeutique. On décrit des troubles du rythme supraventriculaires et ventriculaires, des torsades de pointes favorisées par un allongement du segment QT, ainsi que d'autres troubles de conduction, responsables d'une mortalité précoce mais également retardée, pouvant apparaître jusqu'à 15 jours après l'intoxication [29]. Une insuffisance circulatoire gravissime est possible, multifactorielle [30], elle associe une incompétence myocardique par myocardite toxique, une vasoplégie intense non réversible sous atropine faisant supposer une participation centrale, une hypovolémie du fait des troubles digestifs et de l'hypersécrétion diffuse, un état hyperkinétique secondaire aux effets nicotiniques et au traitement par l'atropine.

### **En fonction du type de produit, particularités des intoxications par NOP**

En raison de leur forte affinité pour les cholinestérases et de leur lipophilie importante, les NOP entraîneront des effets cholinergiques et centraux très prononcés, même pour de faibles doses de toxiques, alors les IOP, dont l'affinité pour l'enzyme cible est 1 000 à 10 000 fois plus faible, n'entraîneront des signes centraux que pour des doses ingérées très importantes. Dans ces conditions, c'est la symptomatologie neurologique qui distingue le mieux les intoxications par NOP des intoxications par IOP. En effet, la plupart des cas cliniques d'intoxication par IOP, parus font rarement, état de véritables convulsions, mais plutôt de myoclonies généralisées et les quelques convulsions rapportées ne sont pas documentées sur le plan électroencéphalographique. De plus, les protocoles thérapeutiques de ces intoxications ne font pratiquement jamais appel aux anticonvulsivants. Enfin, les différents scores de gravité existant n'intègrent pas les phénomènes convulsifs dans leur échelle d'évaluation [24] [31]. En revanche, dans le cadre des intoxications au NOP de guerre, on peut rencontrer de véritables états de mal convulsif avec des électroencéphalogrammes gravement perturbés sans manifestation musculaire apparente, tout comme des mouvements convulsifs sans traduction électroencéphalographique. En pratique, dans les formes graves qui concernent la majorité des intoxications en temps de guerre, le tableau est celui d'une détresse respiratoire aiguë associée à des troubles de la conscience et à un état de mal épileptique qui frappe par son ampleur et sa durée [3]. Contrairement aux IOP, les NOP n'entraînent jamais de syndrome intermédiaire en raison d'une très faible affinité pour la NTE.



## **DIAGNOSTIC**

### **Diagnostic biologique**

#### **Dosage de organophosphorés**

Bien que non pratiqué en routine, le dosage direct des OP et de leurs métabolites urinaires est possible [32] [33]. Si le dosage des OP manque de sensibilité, en dehors des intoxications massives et en raison de leur rapide hydrolyse, le dosage de leurs métabolites urinaires comme le paranitrophénol permet en revanche de détecter des intoxications chroniques au cours desquelles le taux de cholinestérases reste normal [33]. Ce type de dosage pourrait devenir le moyen le plus sensible de surveillance des personnels exposés.

#### **Dosage des cholinestérases**

En pratique clinique, le diagnostic est indirect, basé sur le dosage des pseudo-cholinestérases plasmatiques (PCP) et des acétylcholinestérases globulaires (ACG). Les taux plasmatiques de PCP sont très variables en raison de modifications génétiques évaluées par leur pourcentage d'inhibition par la dibucaïne et de modifications liées à certaines pathologies [12]. Les variations génétiques des PCP ne semblent cependant pas influencer leur susceptibilité aux OP [12]. Les taux d'ACG sont plus spécifiques, mais leur dosage est plus difficile. La normalisation est obtenue en quelques semaines pour les PCP, en 2 à 3 mois pour les ACG [21]. Le taux des ACG se normalise lors de l'utilisation du pralidoxime [34]. En pratique, les deux dosages sont complémentaires. Ils permettent tous les deux le diagnostic, les ACG testent la réponse au pralidoxime, les PCP permettent de suivre l'évolution [35].

#### **Dosage de la Neuropathy Target Esterase**

La forme périphérique de la NTE semble être prédictive de la survenue d'une neuropathie tardive [36].

#### **Examens aspécifiques**

Une hyperglycémie est souvent retrouvée [37], ainsi qu'une hypokaliémie par transfert intracellulaire, une hyperleucocytose, une baisse du taux de prothrombine [38], une hyperamylasémie par atteinte pancréatique [37] et une protéinurie [39].

#### **Diagnostic de gravité, les échelles de gravité**

Diverses échelles de gravité des intoxications aux NOP ont été développées en pratique civile. La plus connue est fondée en partie sur le taux des cholinestérases [31] qui ne sont cependant pas corrélées à la sévérité de l'intoxication [40]. Une équipe sud-africaine a proposé en 1987, à partir d'une importante étude rétrospective, une classification fondée sur des indices pronostiques essentiellement cliniques, respiratoires et neurologiques, ainsi que paracliniques simples, comme la radiographie pulmonaire et les gaz du sang artériel. Cette classification a été validée par une étude réalisée en 1990 [24], identifiant trois stades de gravité (tableau II).

## TRAITEMENT (tableau III)

### La décontamination

C'est un geste indispensable qui permet de réduire la dose d'OP absorbée et d'éviter un transfert de contamination vers l'entourage de la victime. En cas d'ingestion, un lavage gastrique évacuateur réalisé précocement en raison de l'absorption rapide des OP, si possible dans les 30 minutes, est utile, après protection des voies aériennes si nécessaire. L'administration orale de charbon activé complétera le lavage gastrique [34]. En cas d'intoxication par inhalation, la victime devra être rapidement soustraite à la source toxique avec un risque non négligeable pour le sauveteur si celui-ci n'est pas protégé par une tenue adaptée. Lors d'une intoxication par voie percutanée, la victime doit être entièrement déshabillée, la peau saine étant décontaminée par une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium à 8 grammes de chlore actif par litre (eau de Javel à 12° chlorométriques diluée au 1/5 ; ou berlingot de 250 mL d'extrait de Javel concentré à 48° chlorométriques pour 10 litres d'eau), alors qu'une solution de Dakin renforcée est utilisée pour les plaies et les muqueuses [41]. Des poudres absorbantes, la plus connue étant la terre de Foulon, mais aussi du talc ou de la farine, peuvent être utilisées en flacons poudreux ou à l'aide de serviettes éponges afin de capter le maximum de produit actif avant pénétration cutanée. Le lavage à l'eau pure (surtout si elle est additionnée de détergents) est à éviter car il peut entraîner une diffusion du toxique (les détergents ont de plus une action de décapage de la couche lipoprotéique protectrice, ce qui va favoriser la pénétration percutanée du toxique). En revanche, une douche réalisée après la décontamination, si l'état de la victime le permet, va favoriser son élimination.

**Tableau II. Échelle de gravité des intoxications par insecticides organophosphorés. D'après [24]**

Grade	Contexte	Conscience	Sécrétions	Fasciculations	Radiographie pulmonaire	PaO2 (mmHg)	Ventilation (%)	Décès (%)
I Intoxication modérée	Exposition accidentelle	Normale	Modérées	Modérées	Normale	Normale	0	0
II Intoxication grave	Exposition accidentelle	Altérée	Abondantes	Généralisées	Normale	Normale	33	0
III Intoxication menaçante	Suicide	Coma	Abondantes	Généralisées	Anormale	< 75	71	21

En cas d'alerte chimique, lors du temps de guerre [42] ou lors d'un attentat à l'arme chimique, les données du problème seront très différentes. La nature du toxique sera souvent inconnue, le nombre de victimes potentielles considérable avec un risque majeur de transfert de contamination et des lésions associées, en particulier, à de possibles polytraumatismes. Dans ces conditions, quelques principes doivent être connus : une victime non décontaminée ne peut être admise directement dans un service d'urgence. Toute victime suspecte de contamination ne peut être ni examinée, ni traitée efficacement sans avoir été préalablement décontaminée, certains gestes de survie devraient cependant pouvoir être réalisés avant toute décontamination. Tout transfert de contamination et la dispersion des sujets contaminés doit être évité. En pratique, après une injection intramusculaire associant atropine, pralidoxime et

benzodiazépine en cas de contamination clinique, une recherche de contamination sera effectuée chez toutes les victimes potentielles par un personnel spécifique ayant revêtu une tenue de protection munie d'un masque avec cartouche filtrante, grâce à un appareil portatif de contrôle de la décontamination, qui ne détecte que les NOP et l'ypérite au soufre. Les victimes contaminées seront alors isolées et décontaminées selon les modalités vues précédemment. Un contrôle étant réalisé à l'issue avant qu'elles ne soient transférées vers le service d'accueil des urgences. Avant la décontamination, seuls seront réalisés des gestes de survie, et si une ventilation artificielle s'avère nécessaire, les appareils de ventilation manuels ou mécaniques seront protégés par des cartouches filtrantes.

### **Tableau III. Prise en charge de l'intoxication par neurotoxiques organophosphorés**

<p><b>I - Préalerte chimique : traitement préventif</b></p> <p>1 - Port de la tenue de protection  2 - Préparation du masque à cartouche filtrante  3 - Début du prétraitement par la pyridostigmine : 30 mg/8 h</p>
<p><b>II - Alerte chimique :</b></p> <p>1 - Traitement d'urgence intramusculaire si contamination clinique  Atropine : 20 mg  Pralidoxime : 350 mg  Diazépam : 7,5 mg  2 - Décontamination  3 - Traitement symptomatique</p>
<p>Réanimation respiratoire  Traitement anticonvulsivant  Clonazépam  Kétamine ?  Traitement cardiovasculaire  4 - Traitement spécifique  Atropine :  Bolus de 2 mg/5 à 10 min IVD jusqu'à sécheresse des muqueuses  Entretien : 1 à 6 mg/h  Pralidoxime :  Perfusion de 200 à 400 mg, à renouveler au bout de 30 min, puis toutes les 4 à 6 h</p>

#### **Traitement symptomatique**

Le traitement symptomatique est essentiellement respiratoire. Son efficacité est bien établie, mais rendue limitée en cas d'afflux massif.

#### **La réanimation respiratoire**

Elle repose sur les différentes mesures de libération des voies aériennes et d'oxygénothérapie, qui peuvent aller jusqu'à l'intubation et la ventilation contrôlée du patient [5]. Dans les intoxications par IOP en pratique civile, la durée de la ventilation contrôlée varie entre 3 heures et 3 jours, avec des extrêmes à 3 semaines alors que pour les NOP de guerre, elle pourrait n'être

que de quelques heures [2] [10]. Ce traitement pose le problème de la difficulté de la prise en charge de nombreux cas d'intoxiqués en détresse respiratoire [43]. La ventilation sur le terrain pendant 2 heures de 100 victimes nécessiterait 120 000 litres d'oxygène, soit 200 bouteilles portables de 3,5 litres chargées à 200 bars qui équipées de leur manodétendeurs représenteraient deux tonnes de matériel. Il faudrait également 100 ventilateurs (insufflateurs manuels ou ventilateurs de transport). Au niveau des formations hospitalières, la prise en charge de ces 100 blessés exigerait la mise en œuvre de 100 ventilateurs lourds de réanimation et l'utilisation de 150 000 litres d'oxygène. Ainsi, la survenue d'un " hôpital " sur Paris capable de tuer 2 000 personnes en 30 minutes serait catastrophique puisqu'il n'existe au mieux que 250 possibilités de ventilation assistée et de 240 heures de provision d'oxygène pour Paris [5].

### **Traitement anticonvulsivant**

Le traitement anticonvulsivant, rarement nécessaire avec les IOP, devient indispensable en cas d'intoxication par NOP. Il repose essentiellement sur les benzodiazépines et sans doute, de façon plus récente, sur la kétamine. Ces produits peuvent en outre être utilisés pour leurs propriétés hypnotiques dans le cadre de l'intubation ou de la ventilation contrôlée de ces intoxiqués.

Les benzodiazépines ont un effet favorable sur l'intoxication au niveau de la transmission GABA-ergique et sont anticonvulsivants. Le diazépam (Valium®) est l'anticonvulsivant de référence. Il a un effet préventif des crises convulsives induites par les NOP à la dose de 0,2 mg/kg, mais il est sans action curative sur la crise déclarée [44]. Le loprazolam (Havlane®) est cinq à six fois plus efficace que le diazépam pour prévenir la crise convulsive et traiter une crise installée, la dose curatrice étant de 0,4 mg/kg. L'affinité du loprazolam pour les récepteurs cérébraux des benzodiazépines est trois fois supérieure à celle du diazépam et se rapproche de celle du clonazépam [44]. Ses effets déprimeurs respiratoires sont modérés et transitoires. La dose efficace chez l'homme serait entre 1 et 5 mg. Cependant, il n'existe pas sous forme injectable et sa stabilité en solution aqueuse est médiocre. Le clonazépam (Rivotril®) présente comme avantages une action préventive et curative, une récupération rapide et excellente et une absence d'effets secondaires [44]. Le midazolam (Hypnovel®) possède des effets hémodynamiques non négligeables chez le patient choqué, ce qui le rend peu maniable. En définitive, le diazépam a un effet préventif mais non curatif sur les convulsions et en attendant une forme injectable de loprazolam, il semble que l'on puisse utiliser le clonazépam pour traiter un état de mal convulsif.

La kétamine (Kétalar®) présente un intérêt particulier en cas d'intoxication aux neurotoxiques. Ce produit possède de nombreux avantages en raison de ses effets hémodynamiques et bronchodilatateurs, l'hypersécrétion bronchique entraînée par la kétamine étant prévenue par l'atropine du traitement spécifique de l'intoxication. En revanche, ses effets cholinergiques sont controversés. Il est important de noter que la contre-indication classique de la kétamine en cas de convulsions semble ne pas devoir s'appliquer à l'état de mal épileptique induit par les NOP qui mettrait en jeu l'activation des récepteurs canaux NMDA par libération excitotoxique du glutamate [45]. Ces récepteurs sont bloqués par des agents comme la phencyclidine dont la kétamine est proche.

La kétamine aurait donc une action anticonvulsivante spécifique, prévenant la survenue de lésions neurologiques irréversibles [46]. En revanche, son utilisation préventive n'est pas envisageable en raison de ses effets psychomoteurs et psychosensoriels [3]. Un nouvel intérêt pour la kétamine, dans ce contexte d'intoxication aux NOP, pourrait résider dans son association au propofol (Diprivan®), ce qui permettrait une sédation intraveineuse sans morphinique, procurant une bonne stabilité hémodynamique, un réveil rapide sans hallucination, et une analgésie postopératoire prolongée [47]. De plus, le propofol aurait également un effet sur les récepteurs NMDA. Un effet bradycardisant par recalage du baroréflexe et absence d'effet vagolytique est décrit avec le propofol, en particulier, en cas d'association avec les morphiniques comme le fentanyl et les curares bradycardisants comme le vécuronium, l'atracurium, ou la succinylcholine, imposant l'emploi préventif d'atropine. Cependant, dans le cadre de l'intoxication au NOP, on peut supposer que le traitement spécifique par l'atropine préviendrait une éventuelle aggravation des effets cardiovasculaires des NOP par le propofol. En cas de nécessité d'associer une curarisation à la sédation, il est indispensable, compte tenu des nombreuses interactions des curares avec les neurotoxiques, mais aussi avec la pralidoxime et la pyridostigmine, de monitorer la curarisation, celle-ci devenant imprévisible [48].

### **Le traitement cardiovasculaire**

En cas de défaillance hémodynamique dominée par une vasoplégie intense, l'échec de l'atropine et du remplissage vasculaire doivent faire effectuer une étude hémodynamique pour éliminer une éventuelle incompétence myocardique et surtout adapter le traitement vasoconstricteur [30]. Par ailleurs, la survenue de troubles du rythme et de conduction résistant aux traitements classiques (lidocaïne, isoprénaline) peuvent nécessiter le recours au sulfate de magnésium [29] dont les effets antiarythmiques sont d'autant plus intéressants dans ce contexte que ce produit présente un effet inhibiteur des canaux NMDA.

### **Traitement spécifique**

#### **Les anticholinergiques**

L'atropine est le véritable antidote de l'intoxication par OP. L'atropine agit en compétition avec l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques, mais elle est sans effet sur les cholinestérases de la jonction neuromusculaire. Elle traite le bronchospasme et l'hypersécrétion bronchique sans lutter contre les phénomènes neuromusculaires. Dans le cadre particulier de cette intoxication, les fortes doses sont très bien tolérées en l'absence d'hypoxie. Le traitement symptomatique de la détresse respiratoire est bien sûr indispensable, mais l'atropine participe à l'amélioration clinique. Par rapport aux intoxications par IOP, les intoxications par NOP de guerre nécessitent des posologies initiales supérieures [2]. Les doses sont de 0,03 mg/kg, soit 2 mg toutes les 5 à 10 minutes, jusqu'au tarissement des sécrétions muqueuses et bronchiques, l'accélération du pouls et la disparition du myosis étant de mauvais moyens de surveillance. L'atropinisation doit être poursuivie en continu à des doses de 0,02 à 0,08 mg/kg/h, soit 1,5 à 6 mg/h, en association avec des bolus de 2 mg, mais rarement plus de quelques heures, contrairement aux intoxications par

insecticides qui peuvent nécessiter plus de 100 mg/j pendant 2 à 7 jours et où la posologie doit être diminuée après 24 heures de stabilité clinique, et la surveillance poursuivie pendant 48 heures après l'arrêt de l'atropine. La surveillance continue de la température corporelle est indispensable en raison du risque d'hyperthermie, en particulier en climat chaud. En revanche, la tachycardie n'est pas une contre-indication à l'emploi de l'atropine devant la présence de signes cholinergiques. Les quantités énormes d'atropine nécessaires au traitement de nombreux intoxiqués graves doivent être considérées au niveau logistique, en s'aidant d'un conditionnement adapté. Le glycopyrrolate a été proposé en remplacement de l'atropine en raison d'un meilleur contrôle des sécrétions, d'un effet tachycardisant moindre, et d'une diminution des effets secondaires neurologiques grâce à l'absence de passage de la barrière hémato-encéphalique. Une étude menée en Afrique du Sud en 1990 n'a pas retrouvé d'avantage net en faveur du glycopyrrolate, l'atropine restant le produit le moins cher [24].

### **Les oximes**

La pralidoxime est un réactivateur des cholinestérases qui agit à plusieurs niveaux dans l'intoxication aux OP [4]. Ce produit hydrolyse non seulement la liaison enzyme-inhibiteur, mais également l'inhibiteur, et agit en synergie avec l'atropine, en permettant la diminution des doses. La pralidoxime semble en effet présenter un effet atropine-like par interaction avec les récepteurs cholinergiques, d'où des effets antimuscariniques, antinicotiniques et ganglioplégiques, qui multiplie par cinq le pouvoir anticholinergique de l'atropine [4]. La pralidoxime aurait, de plus, une action sur le retardement du vieillissement de l'enzyme. Cependant, elle doit être administrée très précocement sous peine d'être inefficace avec les neurotoxiques, entraînant un vieillissement rapide de l'enzyme. En revanche, ce produit ne passe pas la barrière hémato-encéphalique et n'est pas retrouvé dans le liquide céphalorachidien après injection parentérale, ce qui rend discutable d'éventuels effets centraux malgré certains cas d'amélioration clinique et électroencéphalographique sous oxime. Il n'existe aucun argument pour une action de réactivation des cholinestérases cérébrales. En France, on utilise le sulfate de pralidoxime ou Contrathion®. Les posologies sont de 7,5 mg/kg intramusculaire ou intraveineuse, ce qui permet d'obtenir une concentration sérique efficace de 4 mg/L dans un délai de 10 à 40 minutes. Chez l'adulte, on utilise des doses de 200 à 400 mg en intraveineux direct ou en perfusion dans du sérum glucosé à 5 % ou salé à 0,9 %, à renouveler environ 30 minutes plus tard, puis toutes les 4 à 6 heures, ou en continu. Les doses maximum vont de 2 à 12 g par 24 heures. L'intérêt de ces fortes posologies serait d'éviter le recours à la ventilation contrôlée. Cependant, les effets secondaires de perfusion rapides (500 mg/min) chez l'homme ne sont pas négligeables et associent tachycardie, poussée hypertensive, laryngospasme, voire bloc neuromusculaire. De plus, le coût de ce traitement est important, faisant même discuter son intérêt dans certains pays sous-développés. Une étude réalisée au Sri Lanka en 1991 lors d'une pénurie de pralidoxime a montré que le traitement d'intoxications modérées à sévères par l'atropine seule avait la même efficacité en terme de mortalité, de durée de ventilation ou d'hospitalisation que le traitement classique par l'association atropine-pralidoxime [8]. Il existe d'autres oximes commercialisées comme l'obidoxime ou le trimédoxime, qui seraient

plus actives que la pralidoxime au cours des intoxications par le tabun, le sarin et le VX. En revanche, aucune n'étant efficace sur le soman, d'autres molécules ont été développées, comme les oximes de Hagedorn ou la pyrimidoxime, sans confirmation de leur efficacité clinique [4].

### **Traitement préventif des intoxications aiguës en milieu militaire**

En cas de pré-alerte chimique par NOP, un prétraitement oral par méthylsulfate de pyridostigmine (Mestinon®) (30 mg toutes les huit heures), est indiqué. Ce parasymphaticomimétique anticholinestérasique, utilisé dans le traitement de la myasthénie, inhibe, en se fixant sur le site estérasique de l'enzyme, de façon transitoire et réversible 30 % des cholinestérasés (dont le taux revient à la normale 12 heures après la dernière prise), protégeant le sujet de l'action des NOP et limitant ainsi le syndrome nicotinique [1]. De plus, en cas d'apparition des premiers symptômes, les cholinestérasés sont plus rapidement et efficacement réactivés par la pralidoxime. L'activation des récepteurs muscariniques périphériques présents dans de nombreux organes peut être responsable d'une hypermotricité intestinale, de crampes, de nausées, de vomissements, de diarrhée, d'hypersialorrhée, de mictions, d'hypersécrétions bronchiques, de bronchospasme, de bradycardie et de myosis. L'activation des récepteurs nicotiniques de la jonction neuromusculaire peut également provoquer des crampes musculaires, des fasciculations et des convulsions. Aux doses préventives employées, les effets observés sont modérés (baisse de la fréquence cardiaque de 5 battements/min, troubles gastro-intestinaux limités), mais en cas d'anesthésie, elle risque de potentialiser les effets des agents cholinergiques et de nécessiter une majoration des doses d'anticholinergiques utilisées en prémédication [49]. Une exacerbation des symptômes asthmatiformes a également été notée chez des soldats asthmatiques [50]. Par ailleurs, le traitement préventif a été incriminé dans la genèse des symptômes dont souffrent 45 à 50 000 vétérans américains de la guerre du Golfe, pour lesquels ont également été envisagés le rôle potentialisateur des insecticides distribués aux combattants, ainsi qu'une exposition accidentelle aux NOP lors de la destruction des stocks irakiens. Aucune étude scientifique ne permet actuellement de confirmer ou d'infirmer ces hypothèses.

Dès que l'alerte chimique est donnée [51], un traitement d'urgence avec une seringue auto-injectable à trois compartiments permettant d'injecter par voie intramusculaire 2 mg d'atropine, 350 mg de méthylsulfate de pyridostigmine, et 7,5 mg de diazépam est institué. Chaque combattant possède deux injecteurs automatiques de ce type (MultiPen®).

### **PRONOSTIC**

Lors d'IOP en milieu civil, le décès peut survenir dans les 24 premières heures en l'absence de traitement [3] [52] par défaillance respiratoire, état de choc ou trouble du rythme. Cependant, chez le patient traité, le décès est possible jusqu'au 10e jour [24]. La mortalité serait de 10 % chez l'adulte et de 50 % chez l'enfant dans une étude réalisée aux États-Unis dans les années 70 [53]. La plupart des études réalisées en Extrême-Orient ou en Afrique du Sud font état d'une mortalité variant de 10 à 20 % [24] [28]. La présence d'une

défaillance hémodynamique ou la nécessité de ventiler le patient aggravent le pronostic faisant passer la mortalité aux environs de 50 % [28] [30].

En cas d'intoxication par NOP, il faut bien reconnaître que la mortalité est très difficile à apprécier, en particulier en ce qui concerne la mortalité " préhospitalière " sur le terrain. Durant la Première Guerre mondiale, la mortalité liée à l'emploi des gaz de combat a été de l'ordre de 2 %, soit sept fois moins que celle des armes à feu, représentant 1 % de l'ensemble des pertes globales. La mortalité due aux NOP dénoncée par les iraniens pendant la guerre Iran/Irak était de 10 % alors que la mortalité hospitalière globale des blessés chimiques n'était que de 4,8 % [5]. Au Japon, en 1995, l'attentat dans le métro de Tokyo a été responsable d'une mortalité préhospitalière de 0,2 %, la quasi-totalité des patients étaient décédés sur place, un seul ayant été déclaré mort à l'arrivée à l'hôpital [9] [10].

## CONCLUSION

La réanimation de l'intoxication aiguë grave par OP comprend un traitement antidotique à base d'atropine à haute dose et une réanimation respiratoire adaptée, qui nécessite un ventilateur performant, une humidification des voies aériennes, des aspirations trachéobronchiques régulières, une réserve en oxygène suffisante. Les moyens actuels dans ce domaine seraient rapidement dépassés en cas d'afflux massif de victimes intoxiquées. La place des réactivateurs de cholinestérases est encore à déterminer.

## RÉFÉRENCES

- 1 Buffat JJ, Bonsignour JP, Ricordel I, Diraison Y. Toxicité des " gaz " de combat. In : JEPU, éd. La réanimation respiratoire préhospitalière. Paris : Arnette ; 1989. p. 67-91.
- 2 Sidell FR, Borak J. Chemical warfare agent: nerves agents. *Ann Emerg Med* 1992 ; 21 : 865-71.
- 3 Blanchet G, Carpentier P, Lallement G. Vulnérabilité du système nerveux central vis -à-vis des neurotoxiques organophosphorés. *Méd Armées* 1991 ; 19 : 403-7.
- 4 Bismuth C. Les oximes. In : Baud FJ, Barriot P, Riou B, éd. Les antidotes. Paris : Masson ; 1992. p. 227-46.
- 5 Bismuth C. Armes chimiques, description et risques toxiques. *Réanim Urgence* 1993 ; 2 : 625-33.
- 6 Minton NR, Murray VSG. A review of organophosphate poisoning. *Med Toxicol Adv Drug Exp* 1988 ; 3 : 350-75.
- 7 Litovitz TL, Martin TG, Schmitz B. 1986 annual report of the American Association of Poison Control Centers national data collection system. *Am J Emerg Med* 1987 ; 5 : 405-45.
- 8 De Silva HJ, Wijewickrema R, Senanayake N. Does pralidoxime affect outcome of management in acute organophosphorus poisoning? *Lancet* 1992 ; 339 : 1136-8.
- 9 Suzuki T, Morita H, Ono K, Maekawa K, Nagai R, Yazaki Y. Sarin poisoning in Tokyo subway [Letter]. *Lancet* 1995 ; 345 : 980.
- 10 Nozaki H, Aikawan N, Shinozawa Y, Hori S, Fujishima S, Takuma K, Sagoh M. Sarin poisoning in Tokyo subway [Letter]. *Lancet* 1995 ; 345 : 980-1.
- 11 Okumura T, Takasu N, Ishimatsu S, Miyanoki S, Mitsuhashi A, Kumada K et al. Report on 640 victims of Tokyo subway. *Ann Emerg Med* 1996 ; 28 : 129-35.
- 12 Hayes W. Organic phosphorus pesticides. In: *Pesticides studied in man*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1982. p. 284-435.
- 13 Fleisher JH, Harris LW. Dalkylation as a mechanism for aging of cholinesterase after poisoning with pinacolyl methylphosphonofluoridate. *Biochem pharmacol* 1965 ; 14 : 641-50.



- 14 Lotti M, Moretto A. Inhibition of lymphocytic neuropathy target esterase predicts the development of organophosphate polyneuropathy in man. *Hum Toxicol* 1986 ; 5 : 114.
- 15 Kadivar H, Adams SC. Treatment of chemical and biological warfare injuries: insights derived from the 1984 Iraqi attack on Majnoon Island. *Mil Med* 1991 ; 4 : 171-7.
- 16 Durham WF, Wolfe HR. Measurement of the exposure of workers to pesticides. *WHO Bull* 1962 ; 26 : 75-91.
- 17 Wolfe HR, Staiff DC, Armstrong JF. Exposure of pesticide formulating plant workers to parathion. *Bull Environ Contamin Toxicol* 1978 ; 20 : 340-3.
- 18 Chester G, Woollen BH. Studies of the occupational exposure of Malaysian plantation workers to paraquat. *Br J Industr Med* 1981 ; 38 : 23-33.
- 19 Podolak M, Panasiuk L. Biological indicators for the assessment of human exposure to organophosphorous compounds. *Przegl Lek* 1997 ; 54 : 719-22.
- 20 Delikan AE, Namazie M, Ong G. Organophosphate poisoning: a Malaysian intensive care experience of one hundred cases. *Med J Malaysia* 1984 ; 39 : 229-33.
- 21 Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Pesticides. In: *Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. New-York: Elsevier; 1988. p. 1070-103.
- 22 Senanayake N, Karalliede L. Neurotoxic effects of organophosphorus poisoning insecticides: an intermediate syndrome. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 761-3.
- 23 Karademir M, Ertürk F, Koçak R. Two cases of organophosphate poisoning with development of intermediate syndrome. *Hum Exp Toxicol* 1990 ; 9 : 187-9.
- 24 Bardin PG, Van-Eeden SF. Organophosphate poisoning: grading the severity and comparing treatment between atropine and glycopyrrolate. *Crit Care Med* 1990 ; 18 : 956.
- 25 Levin HS, Rodnitsky RL. Behavioural effects of organophosphate pesticides in man. *Clin Toxicol* 1976 ; 9 : 391-405.
- 26 Pach J, Winnik L, Kusmiderski J, Pach D, Groszek B. The results of the brain computer tomography and clinical picture in acute cholinesterase inhibitors poisoning. *Przegl Lek* 1997 ; 54 : 677-83.
- 27 Zeggwagh AA, Abouqal R, Zeraiid N, Kerkeb O. L'œdème pulmonaire des intoxications aiguës par pesticides organophosphorés. À propos de quatre cas. *Réanim Soins intensifs Méd Urgence* 1993 ; 9 : 30-3.
- 28 Chang-Yao Tsao T, Lan RS, Lee CH. Respiratory failure of acute organophosphate and carbamate poisoning. *Chest* 1990 ; 98 : 631-6.
- 29 Roth A, Zellinger I, Arad M, Atsmon J. Organophosphate and the heart. *Chest* 1993 ; 103 : 576-82.
- 30 Delvallee G, Nigond J, Auffray JC, Tillant D, Rakover JM, Duval G. Étude hémodynamique des intoxications volontaires aiguës graves par insecticides organophosphorés (onze cas). *Réanim Soins intensifs Méd Urgence* 1991 ; 7 : 179-82.
- 31 Namba T, Nolte CT, Jackrel J, et al. Poisoning due to organophosphate insecticides. *Am J Med* 1971 ; 50 : 475.
- 32 Coye MJ, Lowe JA, Maddy KJ. Biological monitoring of agricultural workers exposed to pesticides. II: monitoring of intact pesticides and their metabolites. *J Occup Environ Med* 1986 ; 28 : 628-36.
- 33 Vasilic Z, Drevenkar V, Frobe Z, Stengl B, Tkalecic B. The metabolites of organophosphorus pesticides in urine as an index of occupational exposure. *Toxicol Environ Chem* 1987 ; 14 : 111-27.
- 34 Saviuc P. Organophosphorés et carbamates. In : Danel V, Barriot P, éd. *Les intoxications aiguës*. Paris : Arnette ; 1993. p. 261-70.
- 35 Haddad LM. Organophosphates and other insecticides. In: Haddad LM, Winchester JF, eds. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. p. 1078-87.
- 36 Bertocin D, Russolo A, Caroldi S, Lotti M. Neurotoxic esterase in human lymphocytes. *Arch Environ Health* 1985 ; 40 : 139-44.
- 37 Haubenstock A. More on the triad of pancreatitis hyperamylasemia and hyperglycemia. *J Am Med Assoc* 1983 ; 249 : 1563.
- 38 Von Kaulla K, Holmes JH. Changes following anticholinesterase exposures: blood coagulation studies. *Arch Environ Health* 1961 ; 2 : 168.
- 39 Hayes M, Van Weshuizen N, Gelfand M. Organophosphate poisoning in Rhodesia. *S Afr Med J* 1978 ; 53 : 230-4.
- 40 Molphy R, Rathus M. Organic phosphorus poisoning and therapy. *Med J Aust* 1964 ; 2 : 337.

- 41 Ramirez-Martinez JM, Bay C, Tramond B, Reiss JP, Dupeyron R. Décontamination de blessés chimiques : expérience de la division Daguet. Méd Armées 1992 ; 20 : 61-6.
- 42 Cudennec YF, Bayle F, Le Reveille R, Debord T, Bay C. Formations sanitaires de campagne et menace chimique. Méd Armées 1992 ; 20 : 67-72.
- 43 Rouvier B, Vasseur P, Bonsignour JP, Diraison Y, Le Guern G. Anesthésie et pénurie de fluides médicaux. In : MAPAR, éd. Communications scientifiques. Paris : MAPAR ; 1989. p. 249-56.
- 44 Riotte M, Vacquier M, Vandeville MT. Un anticonvulsivant efficace en urgence contre l'intoxication par les organophosphorés. SSA Trav Scient 1988 ; 9 : 115-6.
- 45 Boularan A, Calvet B, Rochette A, Jullien Y, Roquefeuille B, du Cailar J. Premedication with other benzodiazepines antagonizes sleep induced by i.v. midazolam. Eur J Anaesthesiol 1987 ; 4 : 72-3.
- 46 Puu G. Ketamine protects acetylcholinesterase against in vitro inhibition by sarin. Biochem Pharmacol 1988 ; 37 : 969-70.
- 47 Penberthy A, Harrison MJ. Ketamine and propofol for TIVA. Anaesthesia 1990 ; 46 : 1085-6.
- 48 Carjuzaa A, Carpentier JP. Myorésolution, organophosphorés et neuro-toxiques de guerre : problèmes posés par les curares. Méd Armées 1991 ; 19 : 97-8.
- 49 Keeler JR. Interaction between nerve agent pretreatment and drugs commonly used in combat anesthesia. Mil Med 1990 ; 155 : 527-33.
- 50 Gougre SF, Daniels DJ. Exacerbation of asthma after pyridostigmine during operation desert storm. Mil Med 1994 ; 159 : 108-11.
- 51 Ducouso R, Faily, Huart B, Poyot G. Relève des blessés et premiers soins en ambiance chimique. Méd Armées 1987 ; 15 : 383-7.
- 52 Clerc Y, Pailler FM, Renaudeau C, Ricordel I. Convention de janvier 1993 sur l'interdiction des armes chimiques, principales dispositions. Méd Armées 1994 ; 22 : 395-8.
- 53 Tafuri J, Roberts J. Organophosphate poisoning. Ann Emerg Med 1987 ; 16 : 193-7.