



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**ETAT DES LIEUX DES INTOXICATIONS AIGUES GRAVES  
AUX ORGANOPHOSPHORES  
DANS LA REGION HAUTS DE FRANCE**

Présentée et soutenue publiquement le lundi 13 juin 2016 à 14h00

Au Pôle Formation

**Par Antoine DUFAYE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Éric WIEL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Raphael FAVORY**

**Madame le Docteur Monique MATHIEU-NOLF**

**Monsieur le Docteur Jean-Marie RENARD**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Jean-Baptiste MARC**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

Ach : Acétylcholine

Ache : AcétylCholinestérase

Bche : ButyrylCholinestérase

BAV : Bloc Atrio Ventriculaire

CAPTIV : Centre Anti Poison et de Toxicologie

EEG : Electro Encéphalogramme

NOP : Neurotoxiques Organophosphorés

NPDC : Nord Pas De Calais

NRBC : Nouveaux Risques Biochimiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OP : Organophosphorés

OPP : Pesticides Organophosphorés

SNA : Système Nerveux Autonome

SNC : Système Nerveux Central

## Table des matières

INTRODUCTION.....	
Préambule.....	
Toxicologie.....	
Mécanisme d'action.....	
Types d'exposition.....	
Manifestations cliniques de l'intoxication aiguë .....	
Manifestations cliniques retardées.....	
Examen complémentaire spécifique.....	
Prises-en charge des intoxications aiguës graves.....	
Évolution et pronostic	
Objectifs de l'étude	

### MATERIEL ET METHODE

- Type d'étude
- Population étudiée
  - A) Critères d'inclusion
  - B) Critères d'exclusion
- Critères de jugement
- Recueil de données
  - A) Méthode
  - B) Données recueillies
  - C) Analyse des résultats
  - D) Ethique

### RÉSULTATS

- A) Caractéristiques de la population
  - 1. Nombre de patients
  - 2. Variation annuelle
  - 3. Sex-ratio
  - 4. Age
- B) Circonstances et modalités des intoxications
  - 1. Répartition géographique
  - 2. Modalités d'intoxication
  - 3. Voies d'expositions
- C) Caractéristiques des toxiques
  - 1. Présentation du produit
  - 2. Type de produit
  - 3. Quantité de produit

- 4.Type d'organophosphoré
- D) Situation clinique initiale
  - 1.Des patients PSS2
  - 2.Des patients PSS3
- E) Prise en charge initiale et évolution
  - 1. Résultats généraux
  - 2. Patients PSS2
    - a) Lieux de prise en charge
    - b) Prise en charge thérapeutique
    - c) Évolution
    - d) Durée d'hospitalisation
  - 3. Patients PSS3
    - a) Lieux de prise en charge
    - b) Prise en charge thérapeutique
    - c) Évolution
    - d) Durée d'hospitalisation
- F) Cas des 6 dossiers d'intoxication aigue grave létale PSS 4

## DISCUSSION

Représentativité général de notre étude  
État des lieux et données démographiques  
État des lieux et zones géographiques  
État des lieux et circonstances des intoxications  
État des lieux et produits responsables  
État des lieux et présentation clinique initiale  
État des lieux et traitements évacuateurs  
État des lieux et réanimation respiratoire  
État des lieux et traitements spécifiques  
État des lieux et mortalité  
Limites de notre étude sur la prise en charge. Perspectives.  
Proposition d'un protocole à usage pré-hospitalier  
Organophosphorés et NRBC

## CONCLUSION

## RESUME

**Contexte** : Les intoxications aiguës aux organophosphorés sont des intoxications rares dans nos pays mais pouvant se révéler graves par leur mécanisme neurotoxique. Leur utilisation comme pesticides dans une région agricole comme les Hauts de France et par ailleurs leur emploi dérivé en tant qu'arme chimique dans un contexte de menace terroriste grandissante doivent nous amener à savoir établir un diagnostic et une prise en charge des victimes alors qu'aucun consensus n'est établi à l'heure actuelle. L'objectif principal de notre étude a été de réaliser un état des lieux sur les caractéristiques générales des intoxications aiguës graves ainsi que leur prise en charge initiale, afin secondairement de proposer un protocole de prise en charge.

**Méthode** : Notre étude était rétrospective, descriptive, mono centrique (CAPTV de Lille) et analysait les données démographiques, circonstancielles, cliniques et de prise en charge globale des cas d'intoxications aiguës graves (PSS 2, 3 et 4) recueillies sur le logiciel CIGUE© du CAPTV de Lille. Le critère de jugement était composite portant sur un état des lieux démographique et des prises en charge de ces intoxications en les confrontant aux données actuelles de la littérature.

**Résultats** : 54 patients ont été inclus de 1995 à 2015. Le nombre d'intoxications semble diminuer depuis 10 ans. Les cas les plus graves de ces intoxications l'étaient suite à l'ingestion du produit dans 87,4% des cas et parmi elles 81,25% l'étaient de façon volontaire. L'écart entre le nombre de cas ruraux et urbains est faible. La mortalité de notre population était de 11,11%. Les traitements évacuateurs n'étaient réalisés que dans 48,9% des cas d'ingestion. Les patients les plus graves ont été correctement orientés dans un service de réanimation. Seuls 31,48% des patients de notre étude ont reçu une bithérapie atropine-pralidoxime. L'atropine a été prescrite dans 61,11%% des cas dont 48,48% en monothérapie et 51,52% associée à la pralidoxime.

**Conclusion** : La prise en charge des intoxications aiguës graves aux organophosphorés ne pas l'objet de consensus à l'heure actuelle. Elles restent rares dans notre région. Si l'atropine est le gold standard de la prise en charge médicamenteuse, l'utilisation des antidotes anticholinergiques en bithérapie dès la prise en charge pré-hospitalière en plus des mesures symptomatiques semble être à l'heure actuelle tout à fait efficace. Ces bases de la prise en charge restent valables en cas d'attaque aux OP.

## **INTRODUCTION**

### **Préambule**

Les intoxications aiguës aux organophosphorés (IOP) sont rares mais peuvent engager le pronostic vital, elles nécessitent un traitement rapide et un transfert en milieu spécialisé. Le nombre de victimes dans le monde est important compte tenu de leur large utilisation en pratique civile (en tant que pesticides notamment). Dans les pays en voie de développement, il s'agit d'un problème de santé publique du fait de la facilité de production de ces produits et du manque de réglementation. En France, la majorité de la population est en contact avec des pesticides. Les intoxications aiguës restent peu fréquentes mais souvent graves, et les appels aux centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) pour un accident d'exposition ou d'intoxication à un produit contenant au moins un organophosphoré représente entre 3% et 4% des appels [1]. Les agriculteurs sont les plus exposés de part leurs manipulations et applications de pesticides. Les enfants, sont également très largement sujets à ces intoxications via les ingestions accidentelles.

Par ailleurs, les évènements récents et la menace collective grandissante liée aux attentats terroristes nous incitent, réanimateurs, anesthésistes et urgentistes, à connaître certains de ces agents toxiques afin de pouvoir assurer une prise en charge optimale des victimes exposées, et d'assurer la protection des équipes d'intervention en cas d'attaques chimiques de grande ampleur.

## Toxicologie

Les organophosphorés (OP) sont des dérivés esters de l'acide phosphonique, inhibiteurs directs ou indirects, selon leur classe, des cholinestérases [2]. Les premiers entraînant une symptomatologie et une récupération rapide, les seconds ayant un délai d'action plus lent avec une liposolubilité plus importante ce qui est responsable d'un stockage du toxique dans les graisses, exposant à des intoxications prolongées voire à des rechutes après évolution initiale favorable [3]. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a regroupé les pesticides en familles selon leur potentiel de toxicité en « légèrement toxique », « modérément toxique », « très toxique » et « extrêmement toxique », selon les effets délétères observés chez l'animal [4].

Les OP ne constituent donc pas une classe homogène, que cela soit par leurs propriétés physico-chimiques ou leurs effets toxiques. Il conviendra alors de distinguer les pesticides organophosphorés (OPP) utilisés en pratique civile [tableau 1], et les neurotoxiques organophosphorés (NOP) utilisés en tant qu'armes chimiques et ayant une neurotoxicité beaucoup plus importante.

En pratique civile, les intoxications aux OPP (chlorpyrifos, diméthoate, fenthion, malathion, parathion ...) surviennent le plus souvent après absorption accidentelle (chez les enfants lors des accidents domestiques et les professions exposées (agriculteurs notamment)) ou volontaire (tentative d'autolyse). En France, les OP n'entrent qu'exceptionnellement dans la composition des produits ménagers. Ils sont par contre présents dans les produits à usage professionnel, phytosanitaire ou industriel [2].



En pratique dite de guerre, les NOP, développés depuis la deuxième guerre mondiale, sont des dérivés d'organophosphorés. La dernière convention ayant condamné l'usage de ces armes chimiques à été ratifiée en janvier 1996 par 145 pays [5]. On les classe en deux grandes catégories : les agents G (cyclosarin, sarin, soman, tabun) et les agents V ou A (VX, VX russe, ou VR). Les premiers étant très volatiles et donc très dangereux sous forme de vapeurs (le Sarin, a par exemple été utilisé lors des attentats au Japon en 1994 puis le 20 mars 1995 dans le métro de Tokyo, faisant 6000 victimes dont 900 hospitalisations et 12 décès [6 ;7]) les seconds plus agressifs lors d'exposition par voie percutanée.

Principaux insecticides commercialisés en France en 2014 (d'après <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/index.htm>).

Classe chimique	Substance active	Spécialités
Organophosphorés	Chlorpyrifos-éthyl	Appâts cafards, diffuseurs antimoustiques Agriculture (arbres, arbustes) : Aludor <sup>®</sup> , Carponex <sup>®</sup> , Cazopyre <sup>®</sup> , Cuzco <sup>®</sup> , Dune <sup>®</sup> , Geotion <sup>®</sup> , Nurelle D <sup>®</sup> , Pynex ME <sup>®</sup> , Pyristar <sup>®</sup> , Versar 550 <sup>®</sup>
	Dichlorvos	Aérosols insectes volants/rampants, fumigènes Agriculture (décontamination) : Pirigrain <sup>®</sup>
	Malathion	Désinsectisation de locaux : Digrain <sup>®</sup> , Malyphos 50 <sup>®</sup>
	Diazinon	Traitement des sols, antifourmis : Basudine <sup>®</sup> , EA <sup>®</sup> Insectes sol, KNOxOut <sup>®</sup> , SDPJ <sup>®</sup> insectes du sol
	Diméthoate	Cultures maraîchères, arbres : Danadim <sup>®</sup> , Dimate BF <sup>®</sup> , Rogor Pipc <sup>®</sup> , Rogor plus <sup>®</sup>
	Fenthion, parathion	Non autorisés en France
Carbamates	Aldicarbe	Non autorisé en France
	Carbaryl, carbufuran	Non autorisés en France
	Oxamyl	Cultures maraîchères, nématicide : Vydate 10G <sup>®</sup>
	Pyrimicarbe	Cultures maraîchères, arbres : Aresmicarb <sup>®</sup> , Budget pyrimicarbe <sup>®</sup> , Carbimor <sup>®</sup> , Judo <sup>®</sup> , Karate K <sup>®</sup> , Okapi liquide <sup>®</sup> , Open <sup>®</sup> , Open pro <sup>®</sup> , Picador G <sup>®</sup> , Pirimor G <sup>®</sup> , Pyrimicarbe IT <sup>®</sup>
	Méthiocarbe	Cultures maraîchères : Bilbo <sup>®</sup> , MesuroI <sup>®</sup> , Prisme <sup>®</sup>
Pyréthrinoides	Acrinathrine	Cultures maraîchères, arbres : Jokari <sup>®</sup> , Orytis <sup>®</sup>
	Bétacyfluthrine	Agriculture : Bulldock star <sup>®</sup> , Caju <sup>®</sup> , Ducat <sup>®</sup>
	Bifenthrine	Agriculture : Bifenthrine <sup>®</sup>

**Tableau 1.** Principaux insecticides utilisés en France

## **Mécanisme d'action**

Les OP sont des toxiques létaux, à action systémique prédominante, dont le mécanisme principal est de bloquer la dégradation de l'acétylcholine (ACh) au niveau de la synapse cholinergique par inhibition irréversible des cholinestérases (en se liant à leur site esterasique). L'enzyme, ne pouvant plus être hydrolysée, subit alors un phénomène de « vieillissement » et devient non fonctionnelle et non réactivable après 24 à 48h. A ce moment, seule la synthèse de nouvelles cholinestérases peut permettre le retour à une activité fonctionnelle normale. Cependant, l'enzyme peut être réactivée par l'action d'oximes (dont le méthylsulfate de pralidoxime qui fait parti de notre arsenal thérapeutique) avant que la liaison ne soit définitive et ainsi contrebalançant le phénomène de vieillissement [2].

De plus, les OP, très lipophiles, franchissent aisément toutes les barrières biologiques et se fixent de façon covalente aux acétyl-cholinestérases (AChE) du système nerveux central (SNC), des muscles (lisses et striés) et des globules rouges (GR), et aux pseudo- cholinestérases (du SNC et plasmatiques) [2 ;8].

La finalité de ces phénomènes physiopathologiques est donc une accumulation d'ACh au niveau des synapses du SNC et périphérique, entraînant une hyperstimulation des récepteurs cholinergiques, responsable des syndromes muscariniques, nicotiques et centraux.

## Types d'exposition

Il existe 4 principaux modes de pénétration des OP chez l'homme : les voies cutanée, digestive, respiratoire et oculaire.

Quelque soit la voie de pénétration, il est très important de garder à l'esprit (notamment pour les patients indemnes de tout symptôme) que l'intoxication peut induire des manifestations cliniques en quelques minutes mais aussi parfois plusieurs heures après la première exposition [8].

Exposition cutanée : C'est la voie d'exposition majeure des pesticides chez les professionnels [9]. Elle est responsable de la plupart des intoxications accidentelles sur lieux de travail. La particularité de cette exposition est la latence d'apparition des signes qui atteint son paroxysme brutalement. Cette latence, dose dépendante, peut atteindre plusieurs heures, et par conséquent une victime indemne de tout symptôme n'est pas forcément non contaminée. En conséquent toute personne sera suspectée d'être intoxiquée si elle vient d'une zone exposée. La mise en observation de la victime sera alors nécessaire pendant minimum 12h si le toxique identifié est à pénétration percutanée principale [10].

Exposition respiratoire : Ce mode d'exposition est le plus rapide et le plus direct [9]. L'inhalation constitue la principale voie d'entrée dans l'organisme des OP volatils. Le risque est d'autant plus élevé que les personnes se trouvent dans des espaces clos, car ils adhèrent aux particules de poussière et aussi à la fumée de cigarette [11]. Par cette voie, et après une exposition forte, le décès peut survenir rapidement, parfois 5 à 10 minutes en cas de concentration très importante [10].

Exposition orale : La plupart des intoxications aiguës graves sont les cas d'ingestion de toxiques OP. Les intoxications volontaires (tentative de suicide) représentent une grande part de ce mode d'intoxication du fait de la possibilité donnée d'ingérer une dose importante qui peut s'avérer létale. Elle reste rare chez les professionnels.

### **Manifestations cliniques de l'intoxication aiguë :**

Comme évoqué ci-dessus, les OP ne constituent pas une classe homogène de par leurs propriétés physiques, chimiques et toxicologiques.

Malgré cela, les intoxications aiguës aux OP provoquent un tableau clinique similaire, évoluant classiquement en plusieurs phases et dominé en premier lieu par la crise cholinergique, au cours de laquelle peut survenir à tout moment le décès de la victime.

Elle correspond à une véritable intoxication à l'Ach (neuromédiateur excitateur), qui va, en l'absence d'hydrolyse, aller sur-stimuler le système nerveux autonome (SNA) (par ses récepteurs nicotiques et muscariniques), les jonctions neuromusculaires et enfin le système nerveux central (SNC) par leurs récepteurs nicotiques.

On décrira alors classiquement trois syndromes dans la crise cholinergique : le syndrome muscarinique (parasymphatique), nicotinique (plus tardif et évoquant une intoxication grave [12]), et enfin un syndrome central (d'origine nicotinique) [tableau 2].

Le syndrome muscarinique (parasymphatique) est le syndrome le plus précoce. Il se caractérise par l'association d'une action sur les muscles lisses et le muscle cardiaque. Au début, les signes sont locaux et dépendent du mode d'intoxication. La victime pourra présenter un myosis, un larmolement, une hyperhémie conjonctivale, une vision floue, une hyper sialorrhée avec rhinorrhée et bronchorrhée, un bronchospasme, des coliques avec nausées, diarrhées et vomissements. Puis vient la phase d'état avec des signes muscariniques plus généraux à type de sueurs, gêne respiratoire, bradycardie, hypotension artérielle, incontinence anale et vésicale, hyper salivation, diarrhée, bronchorrhée et bronchospasme. Les signes muscariniques peuvent ainsi provoquer un arrêt respiratoire par atteinte indirecte du système respiratoire (œdème pulmonaire, bronchorrhées, bronchospasmes ...).

Le syndrome nicotinique (au niveau du SNA et des muscles squelettiques) s'ajoute au syndrome muscarinique à la phase d'état en cas d'intoxication grave à dose élevée. Il associe des fasciculations musculaires, des crampes et évolue généralement vers une myasthénie par atteinte de la plaque motrice des muscles striés, pouvant aboutir une paralysie des muscles respiratoires et un arrêt respiratoire [13]. Notons qu'avant même les signes muscariniques, le syndrome nicotinique peut provoquer une mydriase, une tachycardie et une hypertension artérielle (par stimulation surrénalienne).

Le syndrome central (d'origine nicotinique), se manifestera par des troubles du comportement et de vigilance, ataxie, crises conclusives tonico-cloniques intenses (un EEG montrerait des décharges paroxystiques permanentes pendant plusieurs heures) [14]. Enfin cela aboutira, en l'absence de traitement, à l'installation d'un coma.

Il faut garder à l'esprit que même si la chronologie d'apparition des signes est à peu près la même, tous ces symptômes désignant le syndrome cholinergique peuvent être associés de façon aléatoire en fonction des modalités d'intoxication notamment et du type de produit en cause.

Syndrome cholinergique.

<b>Signes muscariniques</b>	Myosis, bradycardie, arythmie, BAV, bronchorrhée, bronchospasme, vomissements, diarrhée, sialorrhée, incontinence urinaire
<b>Signes nicotiniques</b>	Mydriase, tachycardie, bronchodilatation, HTA, sueurs profuses, fasciculations musculaires, crampes, paralysie musculaire
<b>Signes centraux</b>	Agitation, confusion, tremblements, dépression respiratoire, convulsions, léthargie, coma

BAV : bloc auriculoventriculaire ; HTA : hypertension artérielle.

**Tableau 2.** Principaux signes cliniques du syndrome Cholinergique

### Manifestations cliniques retardées :

En raison du caractère très lipophile de certains OP, les manifestations cliniques peuvent resurgir après plusieurs jours et ce malgré une évolution initiale favorable, voire une guérison apparente. C'est ce que l'on appelle le syndrome intermédiaire, qui apparaît généralement entre le premier et le quatrième jour alors que la crise cholinergique est résolue. Nous n'entrerons pas dans les détails de ce syndrome car nous nous intéressons ici à la prise en charge initiale des intoxications. Il est tout de même intéressant de noter qu'il n'est sensible ni à l'Atropine ni aux Oximes, mais qu'il s'amende spontanément en général sous 4 à 18 jours [15].

Plusieurs semaines plus tard pourra survenir également une polyneuropathie par

démyélinisation des nerfs périphériques.

### **Examens complémentaires spécifiques**

Le dosage direct des OP est non pratiqué en routine même s'il est techniquement possible.

Le dosage des cholinestérases (Acétylcholinestérases (Ache) et Butyrylcholinestérases (Bche)) est sujet à controverse et ne fait l'objet d'aucun consensus à l'heure actuelle, le syndrome cholinergique étant caractéristique voire quasiment pathognomonique en cas d'intoxication grave.

L'*activité Ache* est un indicateur de l'intoxication systémique et permet de déterminer la sévérité de l'intoxication mais aussi l'efficacité d'un traitement par oximes. Elle est donc intéressante en pratique, mais rarement disponible dans les laboratoires non spécialisés [16]. En cas d'intoxication grave aux OP, elle sera effondrée.

L'*activité Bche* ne permet quant à elle que de déterminer la présence d'un OP dans l'organisme. Elle est accessible dans un plus grand nombre de laboratoires en France mais il ne s'agit que d'un indicateur d'exposition à un toxique, et est largement utilisée notamment pour le dépistage dans un cadre professionnel lors de situations à risque d'exposition chronique [10 ;17].

Le dosage des Ache et Bche restent donc une aide possible et peut être considérée comme utile en pratique, à condition d'en connaître les limites d'interprétation.

## **Prises-en charge des intoxications aiguës graves**

Difficile à l'heure actuelle de définir une prise en charge classique et codifiée des intoxications aiguës graves aux OP. S'il existe des recommandations sur l'utilisation de l'atropine et des oximes (comme antidote spécifique), la prise en charge de ces intoxications dépendra de la symptomatologie présentée par le patient et donc de la gravité, du mode et des circonstances de la contamination.

### Décontamination et évacuation du toxique :

L'une des priorités en cas d'intoxication aiguë grave sera la réalisation d'une décontamination et/ou d'une évacuation du toxique afin de réduire la dose d'OP absorbé et d'éviter la transmission de l'intoxication. Elle sera adaptée au mode et aux circonstances de la contamination [13].

Lors d'une contamination par inhalation priorité sera donnée à l'extraction de la victime et de l'entourage de la source toxique tout en veillant à la protection des secouristes.

En cas d'exposition cutanée, le patient devra être déshabillé et un lavage cutané (par eau savonneuse ou solution d'Eau de Javel à 12° diluée) sera réalisé (le Dakin sera utilisé sur les plaies et muqueuses).

Dans le cas particulier de l'ingestion, un lavage gastrique serait utile mais aucune preuve scientifique n'a pour le moment été établie. Il devra être rapide (dans les 2 heures en raison de la rapidité d'absorption des OP), et réalisé chez un patient stabilisé, conscient ou intubé. L'administration de charbon activé pourra venir compléter ce lavage dans les



6 heures suivant l'ingestion même si l'efficacité de cette mesure est discutée actuellement [2 ;18].

Dans le cas d'une attaque à l'arme chimique, la nature du produit utilisé est très souvent inconnue initialement et le nombre de victimes souvent important du fait du transfert de contamination. Quelques principes importants font foi notamment le fait que toute victime suspecte de contamination ne peut être admise directement dans un service d'urgence, examinée ou traitée, sans avoir été décontaminée au préalable. En pratique, une recherche de contamination devra être effectuée grâce à un appareil de détection des NOP, par le personnel de secours dédié, habillé d'une tenue de protection avec masque filtrant. Ainsi les victimes seront triées et décontaminées si nécessaire. On admet qu'en cas d'alerte chimique, avant la décontamination, seuls pourront être réalisés les gestes de survie et notamment l'injection intramusculaire d'une seringue associant *atropine-paralidoxime-avizafone* (seringue *Ineurope®*) et la ventilation artificielle (protégée d'une cartouche filtrante) [13].

Orientation du patient :

Une exposition (non grave) nécessitera une surveillance simple de 24h, dans un service d'urgence si possible ou en ambulatoire si l'exposition est considérée comme minime et que la clinique est rassurante.

Une intoxication grave (modérée ou sévère) devra faire l'objet d'un transfert en service de réanimation pour traitement et surveillance.

Traitement symptomatique :

L'objectif prioritaire s'il en est, est d'éviter l'asphyxie par le rétablissement d'une ventilation efficace. Cette réanimation respiratoire repose sur la libération des voies aériennes et l'oxygénothérapie pouvant aller jusqu'à l'intubation orotrachéale (après induction en séquence rapide par étomidate et célocurine [10]). Le patient sera sous surveillance électrocardioscopique, qui pourra être prolongé plusieurs jours en cas d'intoxication grave, en raison du risque d'arrêt cardiaque ou respiratoire tardif [2].

Les objectifs ensuite seront les mesures de réanimations classiques adaptées à la situation clinique avec notamment la correction d'un bronchospasme, d'une défaillance hémodynamique, d'un œdème pulmonaire voire cérébral en cas de convulsions. Les OP ayant une activité inhibitrice sur les Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPases pouvant induire des troubles du rythme cardiaque, le sulfate de magnésium pourra être utilisé afin de réduire les effets cardiovasculaires [17].

Concernant les traitements anticonvulsivants, ils seront surtout nécessaires en cas d'intoxications aux NOP, qui provoquent de façon quasi systématique des crises convulsives répétées du fait de leurs doses souvent très importantes. Dans tout les cas, le traitement des crises initiales reposera sur les mêmes molécules, aux mêmes posologies, qu'en cas de comitialité traditionnelle, à savoir : les benzodiazépines (*diazépam* et *clonazépam*). En cas d'échec du traitement initial, on évoluera fatalement vers un état de mal épileptique (EME) réfractaire au traitement. Dans le cas précis d'une intoxication aux OP, les protocoles classiques de prise en charge des EME de 2009 [19] peuvent poser problème car leurs molécules seront parfois contre-indiquées par les effets

du toxisyndrome (bradycardies, BAV ...).

On peut rappeler aussi que l'utilisation du diazépam pourra également se faire à visée préventive si d'autres signes sont présents mais que le patient ne convulse pas [13].

Traitements spécifiques-antidotes :

La bithérapie atropine-pralidoxime, utilisée à posologie et durée adéquate, est à l'heure actuelle la pierre angulaire de la prise en charge des intoxications aiguës graves aux OP.

L'atropine, anticholinergique et un véritable antidote des intoxications aiguës graves aux organophosphorés.

Elle agit directement, par son entrée en compétition avec l'Ach, sur le syndrome muscarinique et le syndrome central engendré par l'intoxication. Cependant, elle n'a aucune action sur le syndrome nicotinique neuromusculaire et l'inhibition des cholinestérases.

Dans le cadre des intoxications aux OPP (et notamment aux NOP) les doses d'atropine peuvent être très importantes (des doses de 20 à 80 mg/24h sont parfois nécessaires). Cependant, il n'y a pas à l'heure actuelle de consensus ou de protocole standardisé sur les schémas thérapeutiques à utiliser. Certains étant plutôt en faveur d'une atropinisation en continu à des doses d'entretien de 0,02 à 0,08 mg/kg/h. D'autres privilégiant l'administration en intraveineuse lente (IVL) de 1 ou 2 mg (chez l'adulte selon la gravité) et 0,05 à 0,1mg/kg (chez l'enfant selon l'importance des signes), répétées toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à l'apparition des signes d'atropinisation souhaités [2 ;10 ;13].

Un schéma dose de charge/dose d'entretien semble donc être la proposition thérapeutique de choix à ce jour, avec recherche minutieuse des signes d'efficacité du traitement (assèchement des sécrétions, normalisation de la fréquence cardiaque voire tachycardie, arrêt du bronchospasme ...).

L'administration d'atropine peut provoquer une fibrillation ventriculaire en cas d'hypoxie, elle nécessite donc une oxygénothérapie et un monitoring permanent. La surveillance clinique veillera à rechercher les signes de surdosage en atropine. La tachycardie sinusale n'est pas une contre-indication à ce traitement [2 ;10].

La pralidoxime, est un oxime, disponible en France sous forme de sulfate de pralidoxime (*Contrathion*®).

Son efficacité varie en fonction de la classe d'organophosphoré mais elle sera d'autant plus efficace qu'elle sera administrée précocement après l'intoxication en association avec l'atropine [10].

Sa fonction principale est la réactivation des cholinestérases (inhibées par l'OP).

Elle agit également sur le syndrome nicotinique et indirectement sur le syndrome muscarinique par un effet atropine-Like (multipliant par 5 son pouvoir anticholinergique permettant une réduction des doses d'administration de celle-ci) [13].

Ne passant pas la barrière hémato-encéphalique, elle n'a aucune action centrale. Son efficacité est dépendante de plusieurs facteurs : notamment du type d'OP, du délai d'administration (dans les 36 heures suivant l'intoxication idéalement), mais surtout de la dose administrée qui doit être élevée. En effet, la pralidoxime ne sera efficace qu'utilisée à forte dose et pendant une période durable comme l'ont démontré certaines études prospectives randomisées [20].

Le CAPTV du CHRU de Lille a établi un protocole d'administration de pralidoxime : chez l'adulte : administrer *2 g sur 30 minutes* (ou *30mg/kg*), suivi d'une dose d'entretien en continu de *1 g/h pendant 48h*. Puis au delà *1 g toutes les 4 h* jusqu'à sevrage. Chez l'enfant : *25-50 mg/kg IV sur 30 minutes* puis *10 à 20 mg/kg/h* en continu.

Les effets secondaires, non négligeables (tachycardie, nausée, laryngospasme, bloc neuromusculaire) seront surtout dus à une vitesse d'administration trop rapide en perfusion.

La pralidoxime a fait l'objet de nombreuses études et controverses. Il en ressort qu'utilisée à posologie adaptée (élevée) et durable, en association à l'atropine, elle améliore son efficacité en diminuant la morbi-mortalité et en réduisant les doses d'atropine nécessaires [21].

### **Evolution et pronostic :**

L'évolution, en cas de traitement et de prise en charge précoce peut être considérée comme bonne. La défaillance respiratoire, l'état de choc ou les troubles du rythme sont les principales causes de mortalité dans les 24h premières heures d'une intoxication aux OPP. Une étude des années 1970 réalisée aux Etats-Unis évoque une mortalité à environ 10% chez les adultes contre 50% chez les enfants [22].

**Objectifs de l'étude :**

L'objectif principal de notre étude est d'établir un état des lieux démographique, épidémiologique et sur la prise en charge globale des intoxications aiguës graves (modérées et sévères) aux OP dans la région Hauts de France.

L'objectif secondaire est de proposer un protocole commun de prise en charge pré-hospitalière des IOP à partir des informations recueillies.

## **MATERIEL ET METHODE**

### **Type d'étude**

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur les intoxications aiguës graves aux OP du 1er janvier 1995 au 31 décembre 2015, de type observationnelle, descriptive, détaillant leurs caractéristiques épidémiologiques et leur répartition démographique avec réalisation d'une cartographie générale, et reprenant également la prise en charge globale initiale par les services de soins primaires de la région Hauts de France (regroupant les départements de l'Aisne (02), du Pas de Calais (62), du Nord (59) et de la Somme (80)).

Notre étude se concentre sur les cas d'intoxications recensés et connus du centre antipoison du CHRU de Lille.

### **Population étudiée**

#### A) Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude, l'ensemble des patients recensés par le CAPTV de Lille, hommes et femmes, de 0 à 99 ans, résidant en région Hauts de France, ayant eu un diagnostic d'intoxication aiguë dont au moins un des toxiques incriminé était considéré comme OP, et présentant lors de leur prise en charge initiale un score de sévérité PSS (Poisoning Severity Score) [annexe 1] supérieur ou égal à 2, ayant été pris en charge par une équipe de soins primaires de la région Hauts de France, comprenant les équipes du Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR), les Services d'Accueil des Urgences (SAU), les services de Réanimation médicale.

N'ont pas été inclus dans cette études les cas d'intoxications ayant eu lieu dans la région mais pour lesquels le CAPTV du CHRU de Lille n'a pas été contacté.

#### B) Critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre étude tous les cas d'intoxications non graves avec un score PSS inférieur à 2, considérés comme simple exposition. Nous avons également exclu les cas d'intoxications chroniques symptomatiques.

#### **Critères de jugement**

Notre critère de jugement est composite, portant sur un état des lieux des intoxications aux OP dans la région comprenant premièrement un recueil et une analyse des données démographiques avec réalisation d'une cartographie globale des intoxications. Dans un second temps nous avons réalisé une analyse globale des symptômes présentés par les victimes et leurs prises en charges effectuées par les services de soins primaires.

Concernant les modalités de recueil de données via le logiciel CIGUE<sup>®</sup> : en pratique, lors de l'appel au CAP, le répondant remplit une fiche de renseignements où figurent les informations nécessaires à l'évaluation du problème rencontré. Un dossier médical est ensuite constitué et codé informatiquement lors de chaque demande concernant un patient. Chaque dossier comporte la date et l'heure de l'appel, l'identité du patient (nom, âge, poids, sexe), ses antécédents et pathologies éventuels, l'identité du demandeur (professionnel, particulier...), le ou les produit(s) incriminé(s), le type et les circonstances d'intoxication, la symptomatologie avant appel et la relation



toxique/symptômes, les examens et traitements effectués avant appel et enfin le traitement conseillé. Afin de connaître l'évolution des intoxications humaines avérées ou présumées, un suivi médical est assuré par les équipes médicales. Il se fait soit par téléphone (en ville), soit par courrier (hôpitaux). Il permet d'obtenir entre autres les symptômes et traitement après appel, la durée éventuelle d'hospitalisation, l'évolution et l'évaluation de la gravité (PSS) ainsi que l'évolution finale.

Le score PSS (Poisoning Severity Score) [annexe 1] est utilisé par le CAPTV de Lille pour évaluer la gravité d'une intoxication. Il a été établi par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en collaboration avec l'IPCS (International Programme on Chemical Safety). Ce score est basé principalement sur la symptomatologie présentée par le patient au moment de l'appel au CAP mais également lors du suivi médical [1]. C'est donc un score de gravité rétrospectif. Les scores PSS 0 et 1 étant considérés par le centre antipoison comme des intoxications légères (expositions), les PSS supérieurs ou égaux à 2 étant considérés comme des intoxications graves (modérées, sévères ou létales).

Les caractéristiques générales de la population, les modalités et circonstances des intoxications sont renseignées de façon systématique dans le logiciel CIGUE<sup>®</sup> du CAPTV.

Concernant la cartographie des intoxications, nous avons distingué les lieux d'intoxication en zones urbaines et zones rurales/semi-rurales. La limite étant fixée à 2000 habitants (selon l'Institut National des Statistiques et des Études Économiques).

Concernant les caractéristiques des produits incriminés, ils sont renseignés (ainsi que leurs doses) autant que possible dans le recueil de donnée du CAPTV quand celui-

ci est retrouvé par les équipes sur place ou les témoins. Le logiciel CIGUE<sup>®</sup> dispose d'une large base de données actualisable en permanence sur l'ensemble des toxiques connus. Nous avons dans notre étude rassemblé ces données pour en étudier la présentation (liquide, solides, gaz), le type d'usage initial du produit (agricole ou domestique), la substance active organophosphorée (phosalone, dichlorvos...) en cause et la quantité de produit en cas d'ingestion (une quantité inhalée ou au contact de la peau étant difficile à quantifier).

Les signes cliniques initiaux des patients décrits dans les dossiers sont les signes présents au moment du premier appel au CAP. Nous nous sommes attardés dans notre étude à les regrouper en diagnostics syndromiques (muscariniques, nicotiques et centraux) selon leur définition. Nous avons recensé les arrêts cardiaques et/ou respiratoires mais n'avons pas pu distinguer les deux car peu précisé dans les dossiers.

Concernant la prise en charge, nous ne pouvons nous référer à un consensus car il n'en existe pas à l'heure actuelle. Nous nous sommes donc intéressé aux lieux de prises en charge des patients, aux traitements entrepris (notamment les traitements antidotes (atropine et pralidoxime)), aux traitements évacuateurs (lavage gastrique et charbon activé), et à la réalisation d'une assistance ventilatoire par intubation orotrachéale. Trop peu d'informations concernant la réanimation neurologique étaient disponibles ne nous permettant pas d'exploiter ces données.

Nous avons considéré, compte tenu de la possibilité d'une aggravation rapide dans les premières heures et des caractéristiques de notre population, que les signes de crise cholinergique (modérés PSS 2 ou sévères PSS3 ou létaux PSS4) étaient un critère

d'hospitalisation en réanimation, ceux-ci s'ajoutant aux critères habituels d'admission dans un tel service (défaillance hémodynamique, troubles de la vigilance, coma ...).

Après une première analyse des dossiers, nous avons donc reclassé certains patients selon leur véritable score de sévérité PSS en fonction de leurs symptômes.

À l'issue de l'étude de ces dossiers, nous avons retenu comme indication à un traitement anticholinergique par association atropine-pralidoxime : tout patient présentant des signes cholinergiques (muscariniques et/ou nicotiques et/ou centraux), étant donnée la sévérité des symptômes présentés mais surtout le risque d'aggravation (notamment respiratoire et neurologique).

Etait retenue comme indication d'un traitement évacuateur, toutes les situations d'intoxication aux OP par ingestion orale du produit.

Le mode de recueil des données ne nous a pas permis d'étudier les posologies, modalités d'administration des thérapeutiques prescrites et chronologie exacte de la prise en charge thérapeutique.

Nous avons par la suite étudié les durées moyennes d'hospitalisation en fonction des scores de gravité établis.

Les patients présentant un score de gravité OMS PSS 4, décédés, ont fait l'objet d'une analyse particulière.

## Recueil de données

### A) Méthode

Nous avons recueilli l'ensemble des dossiers sur la base de données informatisées CIGUE<sup>®</sup> du CAPTV du CHRU de LILLE en tapant le mot clé « organophosphoré »

Après exclusion des patients classés PSS 0 et 1, les données médicales et paramédicales furent extraites.

Nous avons relu tout les dossiers initialement classés PSS 2, 3 et 4 afin de nous assurer qu'ils rentraient bien dans nos critères d'inclusion.

Nous avons par la suite intégré l'ensemble de ces données dans un tableur Excel<sup>®</sup> pour analyse statistique.

Les données manquantes ont été marquées d'un « NC ».

### B) Données recueillies

Pour chaque dossier, nous avons ainsi recueilli :

#### Les données paramédicales :

- Le numéro de dossier ;
- Le sexe : homme ou femme
- L'âge,
- Les données spatio-temporelles : départements (Aisne, Nord, Oise, Pas de Calais, Somme), année, mois ;
- Lieu d'intoxication : rural/semi-rural , urbain ;

- Les circonstances : accident domestique ou professionnel, ou intoxication volontaire ;
- Le type et la quantité de produit en cause : agricole, domestique, médicamenteux, industriel, vétérinaire ;
- Le mode d'exposition : contact (cutanée, oculaire), inhalation, ingestion.

Les informations cliniques :

- Les signes cliniques initiaux : classés en grands syndromes
- Le score OMS PSS établi : PSS 2, PSS 3, PSS 4.

Les informations concernant la prise en charge :

- Lieu de prise en charge : urgences, réanimation, ambulatoire ;
- Réalisation d'un traitement évacuateur ;
- Prescription d'atropine et/ou pralidoxime : mono ou bithérapie
- Nécessité d'une assistance ventilatoire invasive par intubation oro-trachéale.

Les informations sur le devenir :

- Evolution à court terme : durée d'hospitalisation (<24h, 24-48h, 48-72h, >72h) ;
- Evolution finale : guérison, décès, présence de séquelles ou non.

C) Analyse des résultats

L'ensemble des données ont été recueillies sur un tableur Excel®.

L'expression des résultats s'est faite en pourcentage

D) Ethique

L'étude a été déclarée auprès du Centre National d'Informatique et des Libertés (numéro d'enregistrement 1959297).

## RESULTATS

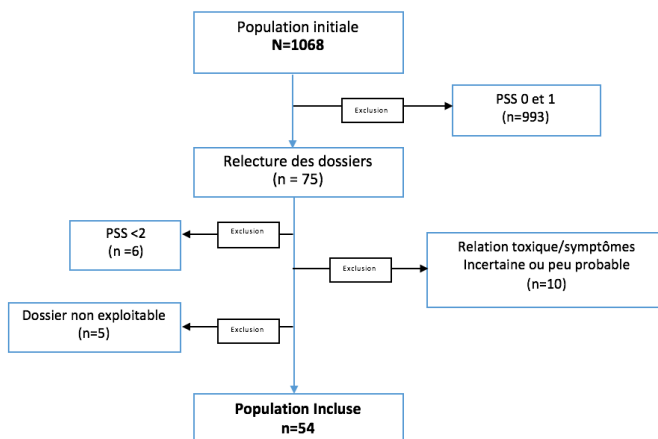
### Caractéristiques de la population

#### A) Nombre de patients (n)

A l'issue du relevé de données réalisé sur le logiciel CIGUE<sup>®</sup>, nous avons pu retrouver 1068 dossiers classés initialement PSS 0, PSS1, PSS2, PSS3 et PSS4. Parmi eux, après relecture, 54 (n=54) patients ont finalement été inclus dans notre étude. [flow chart]

Les critères n'ayant pas permis de retenir les dossiers exclus ont été :

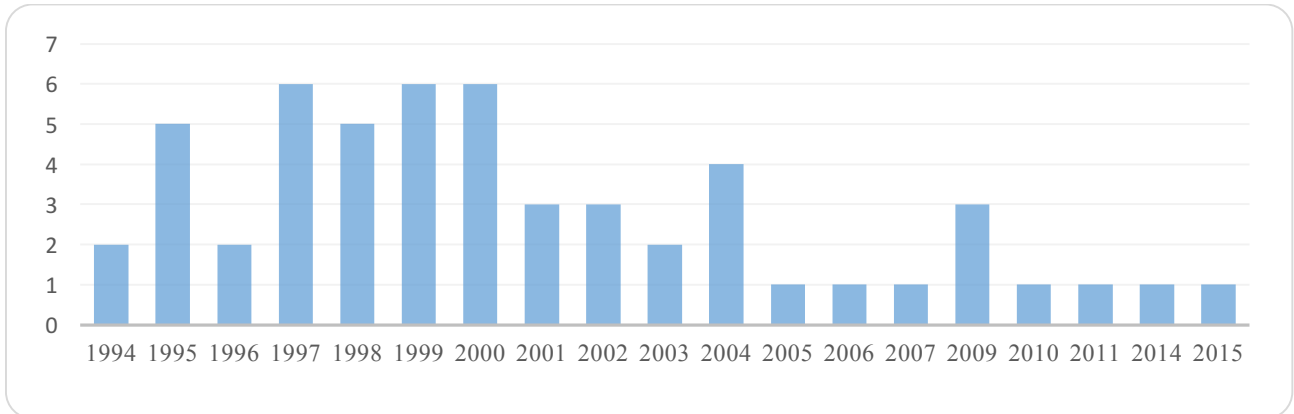
- Score PSS 0 et 1 (n=993) ;
- Score PSS inférieur à 2 après analyse de la symptomatologie et/ou de l'évolution des dossiers initialement PSS 2, 3 ou 4 (n=6) ;
- Absence de données ou erreurs de données rendant le dossier inexploitable (n=5)
- Relation toxique/symptômes incertaine ou peu probable (n=10) ;



Flow Chart de notre étude

### B) Variation annuelle

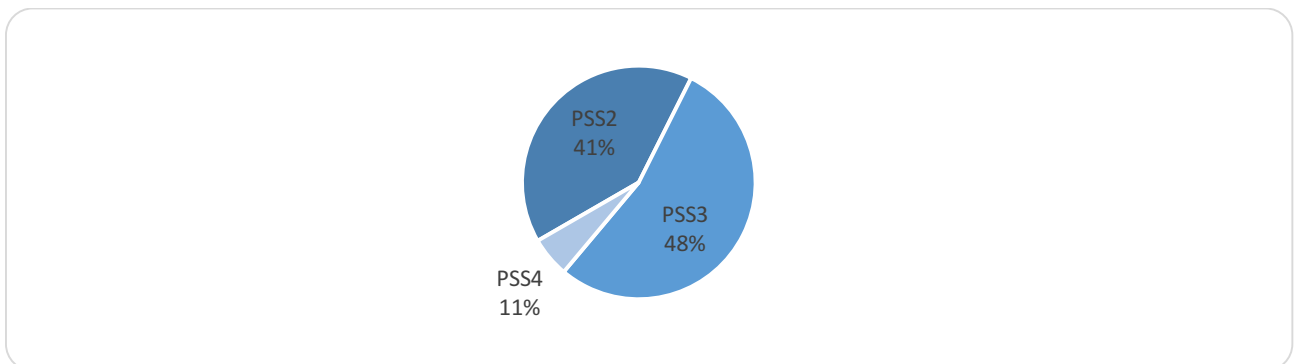
Nous avons regroupé les cas d'intoxications par année entre 1994 et 2015 (21ans). Avant 2005, le nombre de dossiers d'intoxications aiguës graves représente 83,33% (n=45) de la population étudiée dans notre analyse [figure 1].



**Figure 1.** Evolution du nombre de cas entre 1994 et 2015.

### C) Répartition selon score de sévérité PSS

Suite à l'analyse des dossiers et réévaluation des scores PSS, nous obtenons finalement 40,74% (n=22) patients PSS 2, 48,14%(n=26) patients PSS 3 et 11,11%(n=6) patients PSS 4 (dont 3 décédés avant toute prise en charge médicale) [figure 2].



**Figure 2.** Répartition de la population en fonction du score de gravité OMS (PSS).

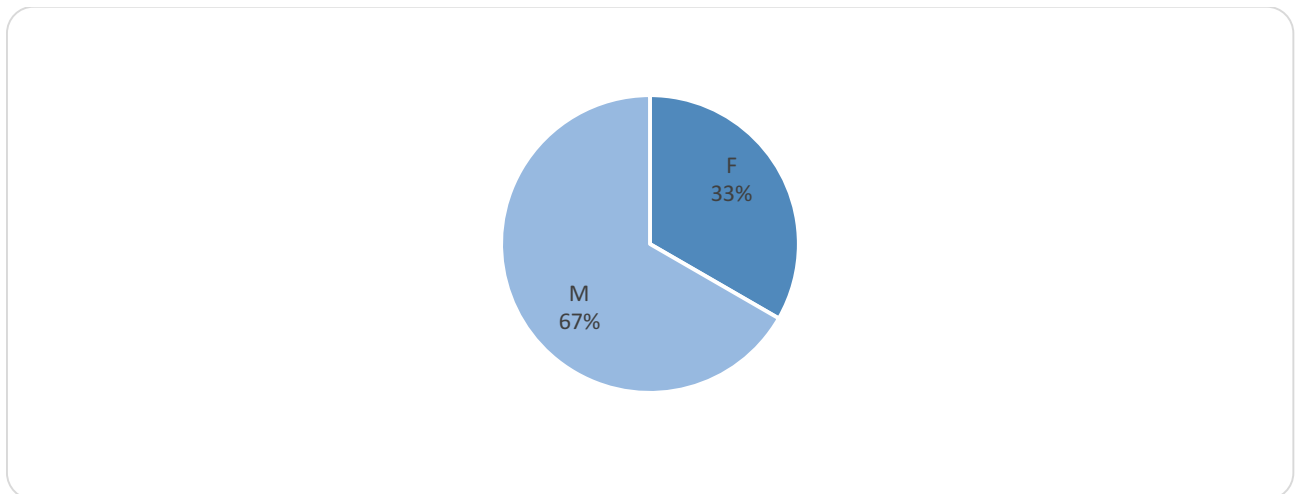
### D) Sex-Ratio



Le sex-ratio (SR) de notre étude est de 2 hommes pour 1 femme [Figure 3].

Les femmes représentent 33,33% (n=18) de notre population [tableau 3].

Les hommes représentent 66,67% (n=36) de notre population [tableau 3].



**Figure 3.** Sex-Ratio : F=femmes ; H=hommes

Dans notre étude les hommes représentent 80,77% (n=21) des 26 intoxications graves dites sévères (PSS 3).

La répartition hommes/femmes dans les cas modérés (PSS 2) est sensiblement la même.

Chez les femmes 55,56% (n=10) des cas sont de gravité modérée PSS2.

Chez les hommes 58,33% (n=21) des cas sont sévères PSS3 [tableau 3].

Sexe	PSS 2	PSS 3	PSS 4	Total
Femmes	18,51%(n=10)	9,26%(n=5)	5,56%(n=3)	<b>33,33%(n=18)</b>
Hommes	22,22%(n=12)	38,88%(n=21)	5,56%(n=3)	<b>66,67%(n=36)</b>
<b>Total général</b>	<b>n=22</b>	<b>n=26</b>	<b>n=6</b>	<b>100%(N=54)</b>

Tableau 3. Répartition hommes/femmes par score de gravité OMS (PSS)

### E) Âge

L'âge médian des patients est de 46,5 ans avec un écart type de 20,8 [figure 4].

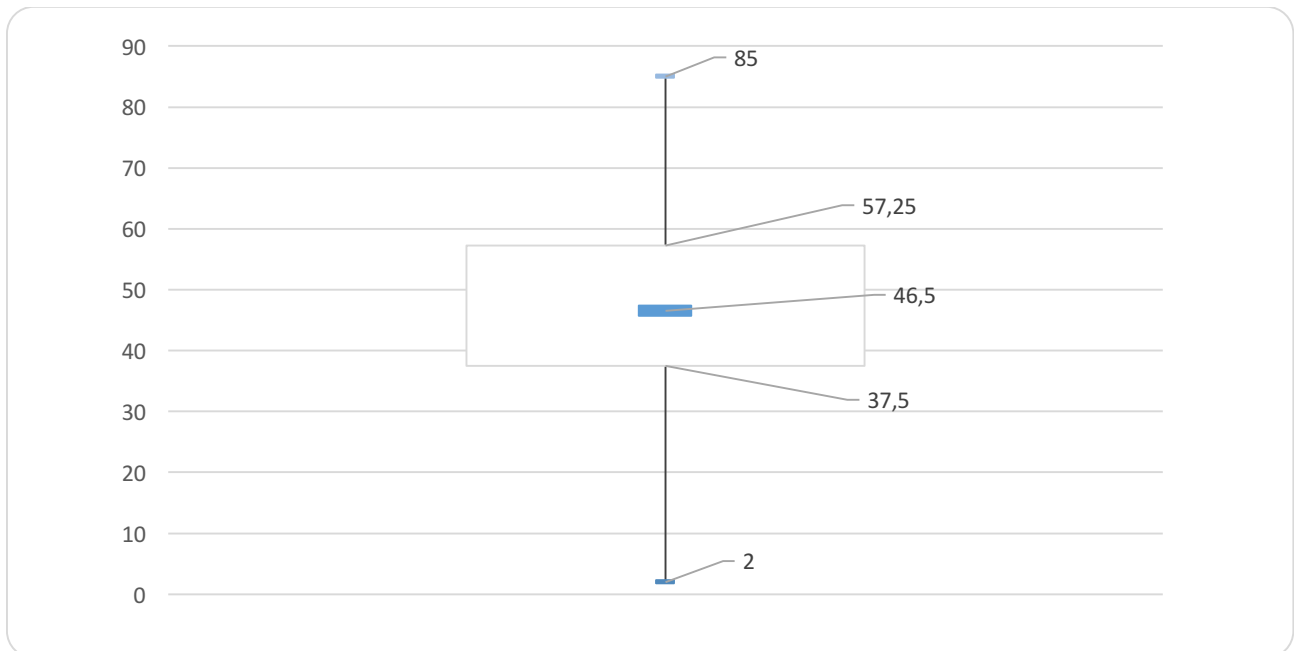
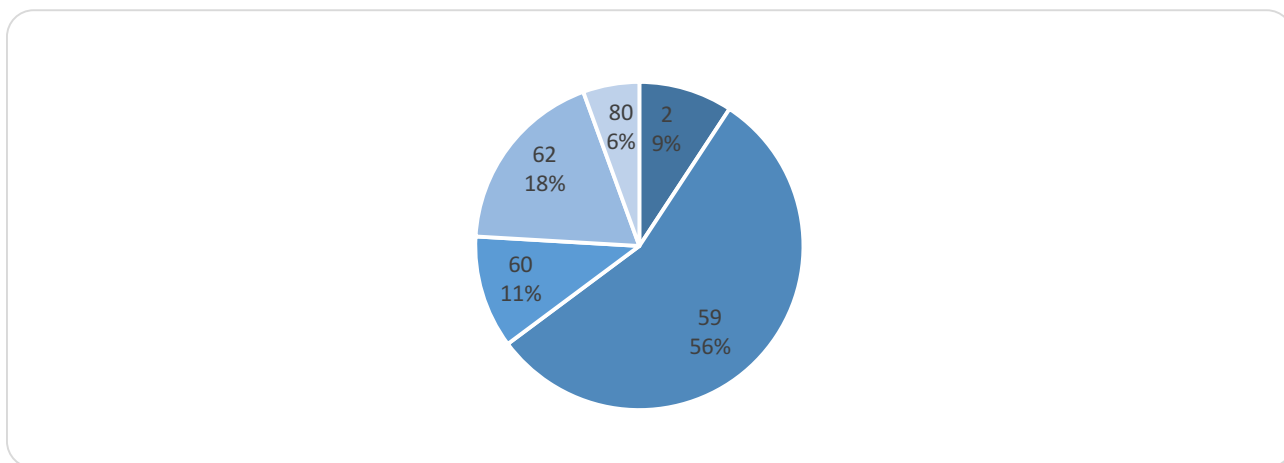


Figure 4. Analyse descriptive de l'âge de la population étudiée.

## Circonstances et Modalités des intoxications

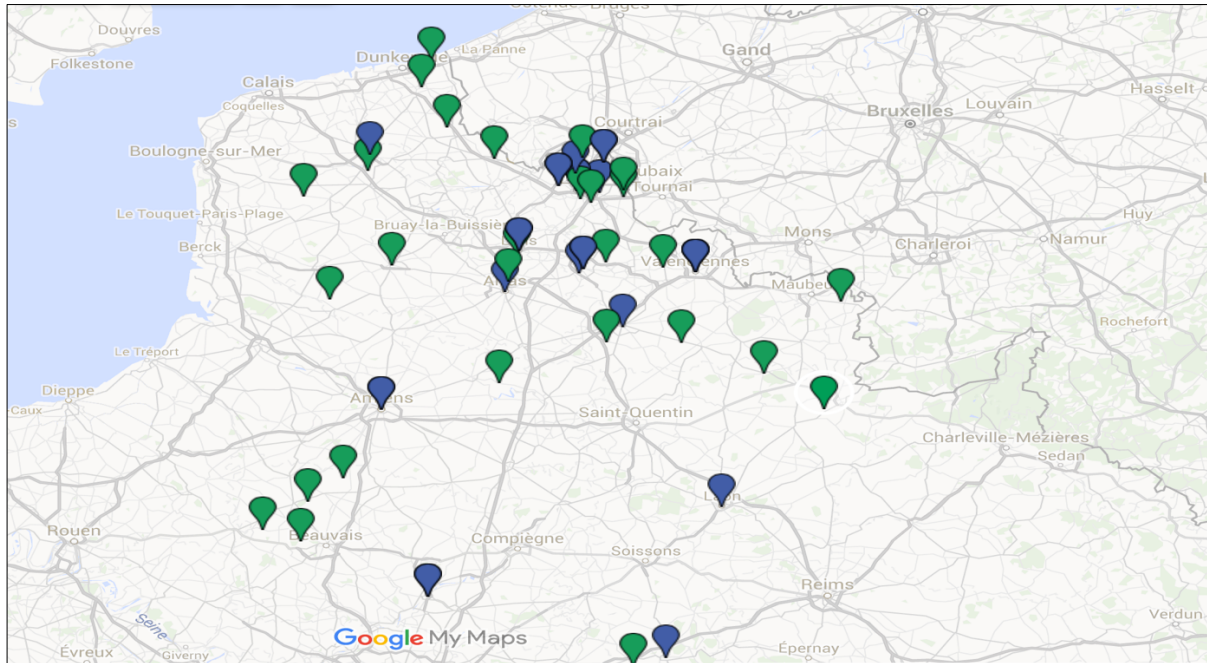
### A) Répartition géographique

Les cas d'intoxications aiguës graves étudiés dans notre étude, proviennent du département Nord (59) dans 55,56%(n= 30) des cas. Viennent ensuite les départements du Pas de Calais (62) 18,52%(n=10), de l'Oise (60) 11,11%(n=6), de l'Aisne (02) 9,26%(n=5) et de la Somme (80) 5,56%(n=3) [figure 5].



**Figure 5.** Répartition de la population étudiée par département

Nous avons réalisé une cartographie [figure 6] des dossiers pris en charge au CAPTV de Lille en fonction du lieu d'intoxication. Après analyse géographique, les intoxications graves survenues en zones rurales et semi-rurales représentent 59,26%(n=32) des cas contre 40,74%(n=22) en zones urbaine.



**Figure 6.** Répartition géographique de la population étudiée ayant eu recours au CAPTV de Lille (Bleu=zones urbaines ; Vert=zones rurales et semi-rurales)

**B) Modalités d'intoxication**

90,74%(n=49) des intoxications ont eu lieu au domicile de la victime.

Les intoxications volontaires représentent 66,67%(n=36) de notre échantillon total, et sont responsables de 82,75%(n=24) des intoxications sévères (PSS 3) [tableau 4].

PSS	VOLONTAIRE	ACCIDENTELLE	Total
2	18,52%(n=10)	22,22%(n=12)	40,74%(N=22)
3	38,88%(n=21)	9,26%(n=)	48,14%(N=26)
4	9,25%(n=5)	1,85%(n=1)	11,11%(N=6)
<b>Total</b>	<b>66,67%(N=36)</b>	<b>33,33%(N=18)</b>	<b>100,00%(N=54)</b>

**Tableau 4.** Relation entre score de gravité et mode d'intoxication.

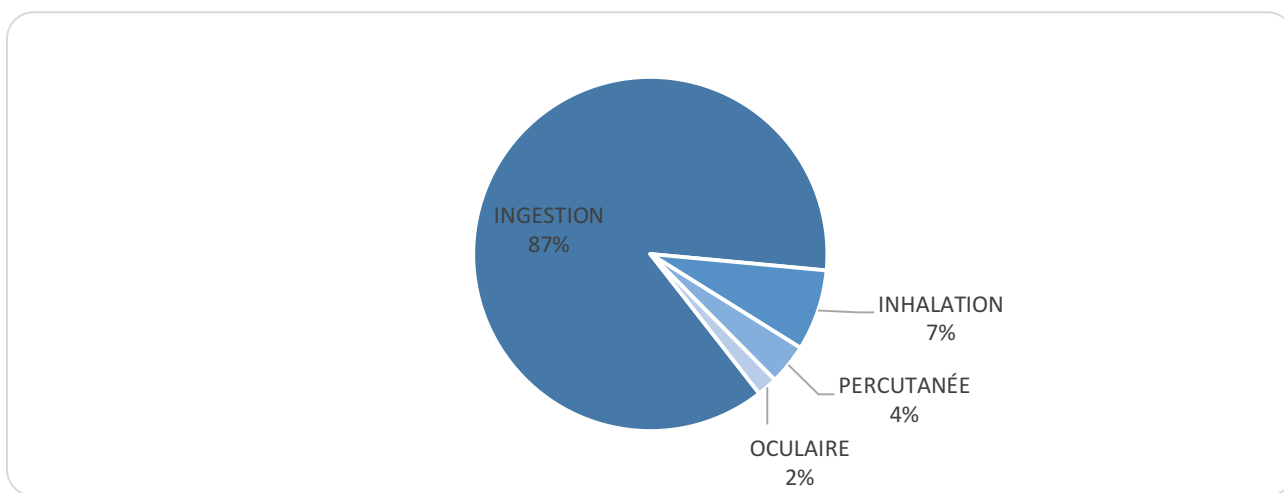
### C) Voies d'exposition

L'ingestion représente la voie d'intoxication majeure avec 87,4% (n=47) des patients de notre étude.

Nous avons recensé 4 cas d'exposition respiratoire, 2 cas d'exposition cutanée avec brûlures et 1 cas d'exposition oculaire grave [figure 7].

L'ingestion représente 96,15%(n=25) des 26 cas d'intoxication sévère PSS 3.

Chez les patients décédés, 100%(n=6) des intoxications étaient orales.



**Figure 7.** Répartition des voies d'exposition de notre population.

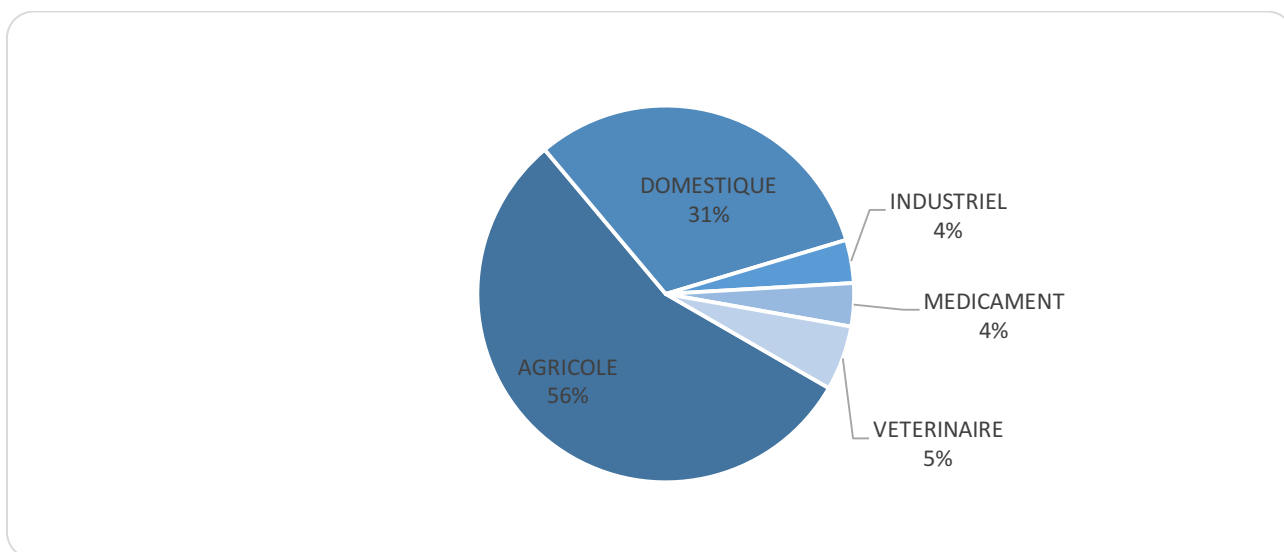
## **Caractéristiques des toxiques**

### A) Présentation du produit

Tout score de sévérité PSS (2, 3 et 4) confondu, la présentation du produit incriminé est sous forme liquide dans 75,93% des cas (n=41).

### B) Type de produit

Dans 55,56%(n=30) des cas le produit mis en cause est habituellement utilisé à des fins agricoles. La part d'intoxications aux produits domestiques (qui sont souvent des dérivés des produits agricoles) représente 31,48% (n=17) des cas [figure 8].



**Figure 8.** Répartition des types de produits en cause selon leur emploi usuel.

### C) Quantité de produit

Si l'on s'intéresse aux produits ingérés (n=47), seuls 12 des dossiers ont une quantité de produit renseignée.

### D) Substance active en cause

Les organophosphorés mis en cause sont non documentés dans la base de donnée dans 33,33% (n=18) des dossiers.

On peut relever que le Parathion, le Diazinon, le Mevinphos, le Dichlorvos, le Dimpylate et le Phosalone représentent 51,85% (n=28) des produits incriminés.

## Présentations cliniques initiales

### A) Présentations cliniques des patients PSS 2 : [tableau 5]

- Syndrome cholinergique :

77,27% (n=17) des dossiers PSS 2 analysés présentaient au moins un des signes du syndrome cholinergique.

Parmi eux :

100% (n=17) présentaient des signes muscariniques ;

Dont :

58,82% (n=10) étaient isolés ;

23,53% (n=4) étaient associés à des signes nicotiniques (dont un ayant été victime d'un arrêt respiratoire) ;

17,65% (n=3) étaient associés à des signes nicotiniques et centraux.

- Autres atteintes :

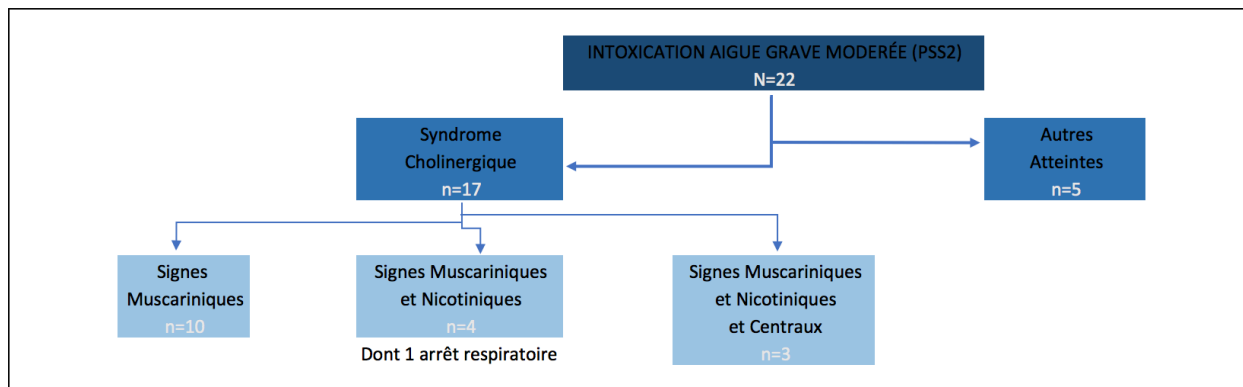
22,73% (n=5) des patients présentaient d'autres signes isolés non systémiques.

Parmi eux :

2 présentaient des brûlures cutanées ;

2 une symptomatologie ORL ;

1 patient une atteinte oculaire ;



**Tableau 5.** Symptomatologie initiale des patients ayant présenté une intoxication aigue grave PSS2.

### B) Présentations cliniques des patients PSS 3 : [tableau 6]

- Syndrome cholinergique :

100% (n=26) des dossiers PSS 3 présentaient des signes de crise cholinergique.

Parmi eux :

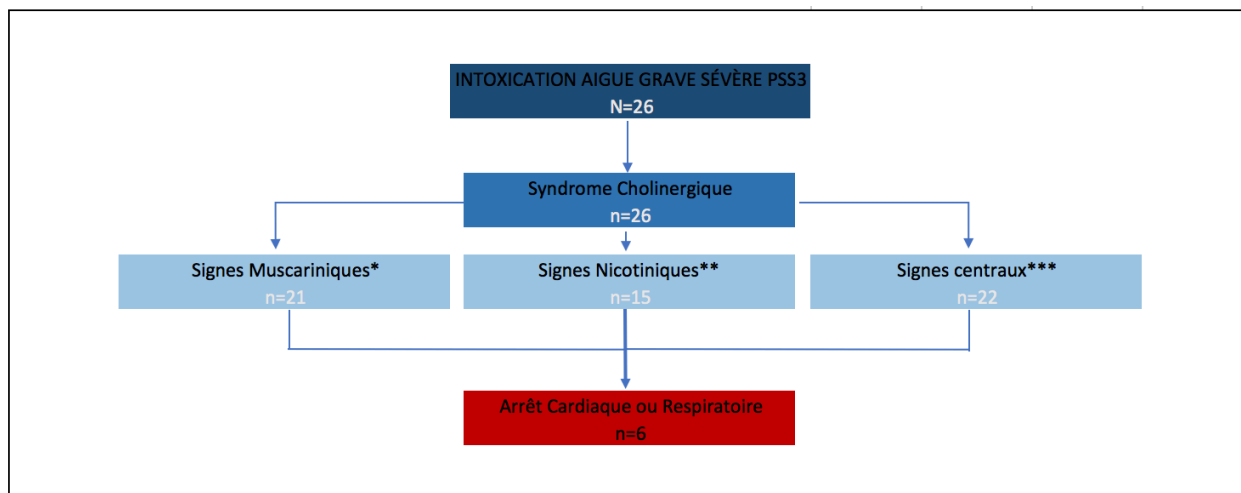
80,70% (n=21) présentaient des signes muscariniques sévères (avec ou sans signes nicotiniques et/ou centraux) ;

57,69% (n=15) présentaient des signes nicotiniques sévères (avec ou sans signes muscariniques et/ou centraux) ;

84,61% (n=22) présentaient des signes sévères d'atteinte centrale (avec ou sans signes muscariniques et/ou nicotiniques) ;

Par ailleurs sur les 26 patients PSS 3 de notre étude 23,07% (n=6) ont présenté un arrêt cardiaque ou respiratoire au cours de leur prise en charge initiale.





**Tableau 6.** Symptomatologie initiale des patients ayant présenté une intoxication aigue grave sévère PSS3.

\*avec ou sans signes nicotiniques et/ou centraux

\*\*avec ou sans signes muscariniques et/ou centraux

\*\*\*avec ou sans signes muscariniques et/ou nicotiniques

## Prises-en charge initiales et évolutions

### A) Résultats généraux :

D'un point de vu général, sur l'ensemble de la population étudiée :

Les prises en charge ont été réalisées :

À 74,07% (n=40) en service de réanimation médicale adulte ou pédiatrique.

À 9,26% (n=5) en service d'urgence classique.

À 9,26% (n=5) en ambulatoire.

À 7,41% (n=4) sont décédés avant leur arrivé dans un centre hospitalier.

Concernant les mesures de réanimation respiratoire :

46,30% (n=25) ont nécessité une intubation orotrachéale pour ventilation assistée et contrôlée.

Concernant les traitements spécifiques instaurés à notre population :

61,11% (n=33) ont bénéficié d'un traitement par atropine.

Dont 48,48%(n=16) en monothérapie et 51,52%(n=17) en bithérapie.

37,04% (n=20) ont bénéficié d'un traitement par pralidoxime.

Dont 15%(n=3) en monothérapie et 85% (n=17) en bithérapie.

31,48% (n=17) ont bénéficié d'une bithérapie atropine-pralidoxime.

3,7% (n=2) n'ont reçu aucun traitement spécifique

11,11% (n=6) des cas n'avait pas de données concernant ces traitements.

Concernant les traitements évacuateurs prescrits à notre population :

87,04% (n=47) en avaient l'indication théorique (ingestion).

51,06%(n=24) n'en n'ont pas bénéficié dont 5 décès.

B) Cas des patients présentant une intoxication aigue grave modérée (PSS 2) :

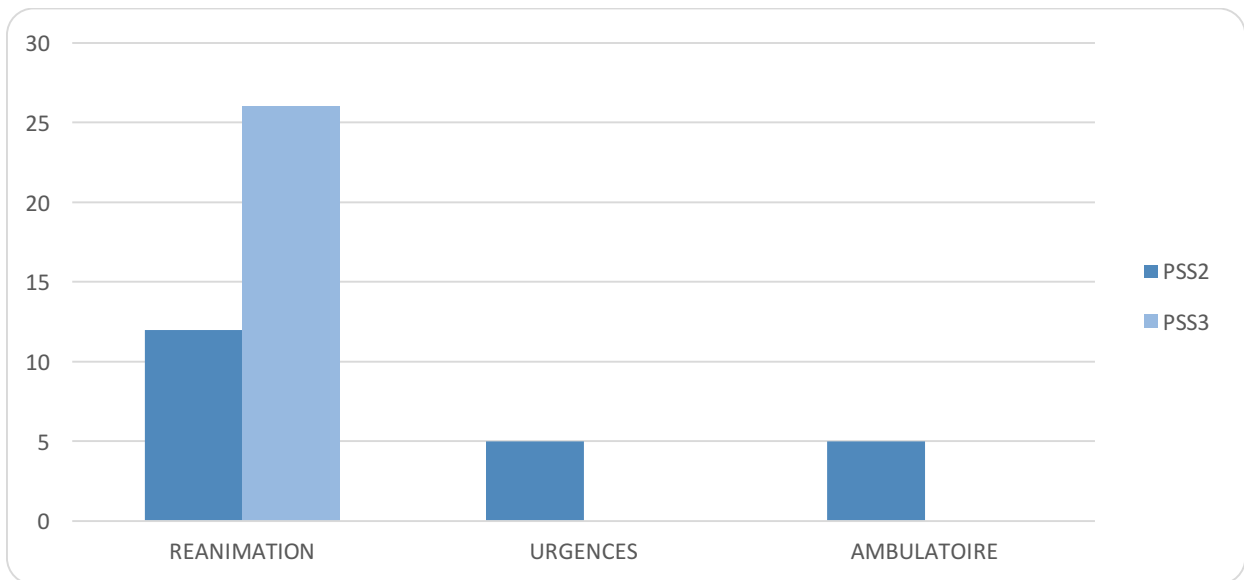
- Lieux de prise en charge [figure 9]

Parmi les patients PSS 2 :

54,54% (n=12) ont été hospitalisé en service de réanimation médicale.

22,73% (n=5) des patients ont été hospitalisés dans un service d'urgences classique dont 4 étaient équipées d'une salle de déchocage (4 présentaient des signes cholinergiques et 1 présentait une atteinte ORL importante).

22,73%(n=5) des patients présentant des signes locaux ont bénéficié d'une prise en charge ambulatoire au domicile.



**Figure 9.** Lieux d'hospitalisation (en nombre de patients) en fonction du score de sévérité PSS.

- Prise en charge thérapeutique :

- Assistance ventilatoire :

1 patient (soit 4,54% des PSS 2) a présenté un arrêt respiratoire et nécessité une assistance ventilatoire par intubation orotrachéale durant sa prise en charge.

- Traitement spécifique : [tableau 7] [figure 10]

Pour rappel 77,27% (n=17) des 22 patients PSS 2 présentaient des signes cholinergiques et donc une indication à un traitement spécifique par bithérapie.

Parmi eux :

18,75% (n=3) ont reçu une bithérapie atropine et pralidoxime.

62,5% (n=10) ont été traité par atropine en monothérapie.

6,25% (n=1) a été traité par pralidoxime en monothérapie.

3 patients n'ont reçu aucun traitement spécifique. Ces 3 patients présentaient des signes muscariniques.

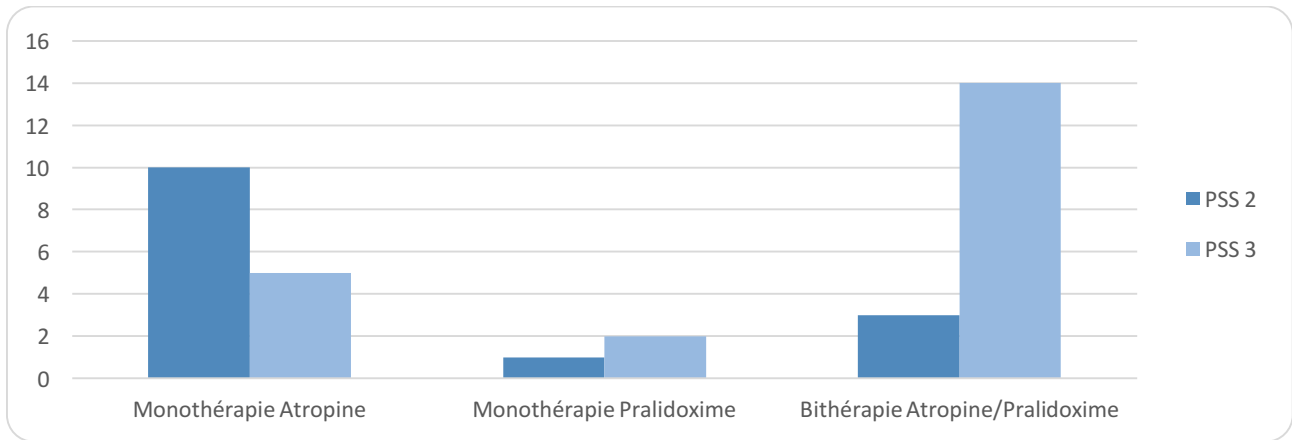


Figure 10. Monothérapies et bithérapies instaurées en fonction du score de sévérité PSS.

○ *Traitement évacuateur* : [figure 11]

Pour rappel 72,72% (n=16) des 22 patients avaient l'indication d'un traitement évacuateur (ingestion).

Parmi eux :

68,75% (n=11) ont effectivement bénéficié de ce traitement.

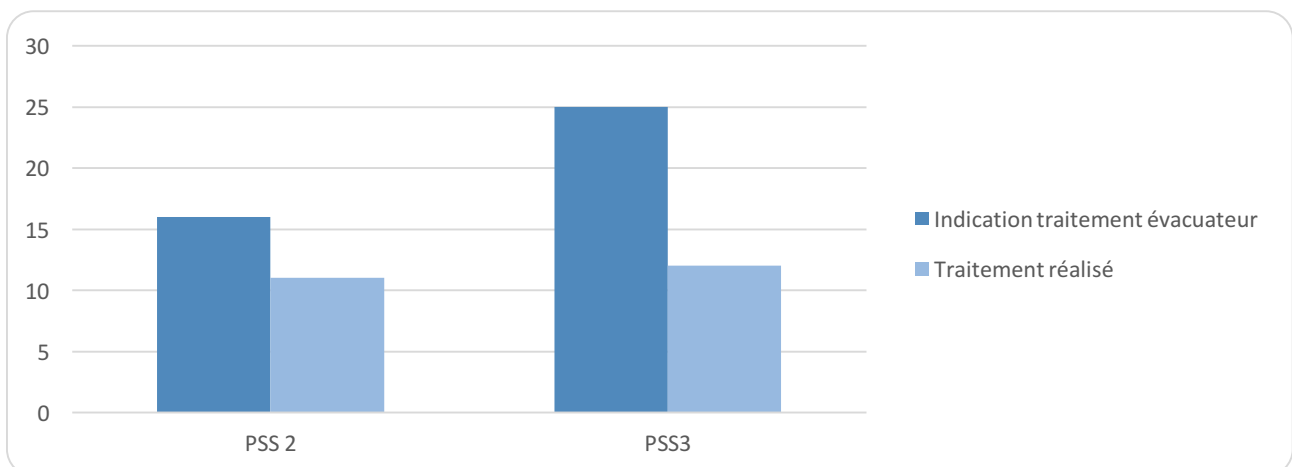
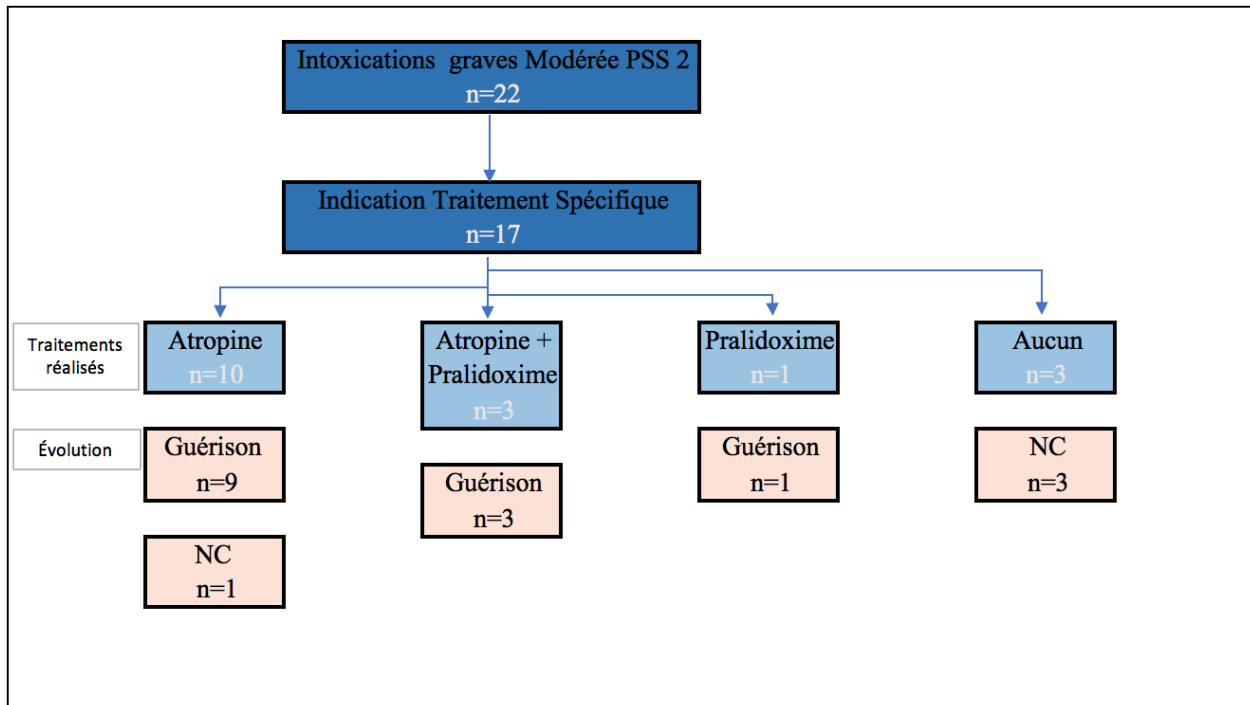


Figure 11. Indications et réalisations des traitements évacuateurs en fonction du score de sévérité PSS.

- Évolution :

86,36% (n=19) des patients présentant une intoxication de gravité modérée ont été considérés comme guéris avec absence de séquelles.

3 données sont manquantes [tableau 7].



**Tableau 7.** Traitements spécifiques et évolutions chez les patients présentant une intoxication aiguë grave modérée PSS2. (NC=Donnée Non Connue)

- Durée d'hospitalisation : [figure 12]

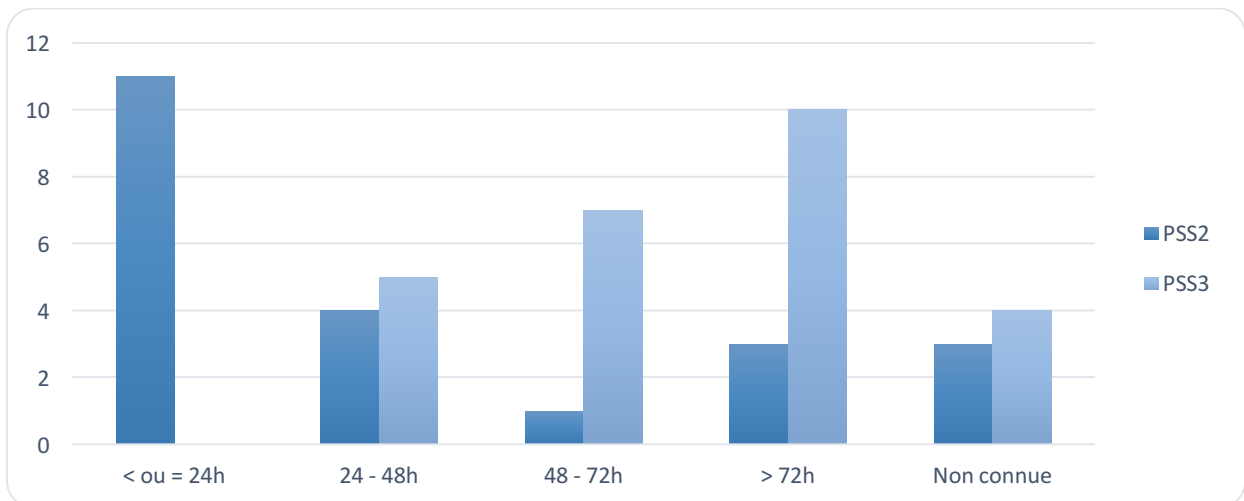
50,00% (n=11) ont été hospitalisés et/ou surveillés 24 heures ou moins ;

18,18% (n=4) entre 24 et 48 heures ;

1 patient entre 48 et 72h ;

13,63% (n=3) plus de 72 heures ;

3 données sont manquantes.



**Figure 12.** Durées d'hospitalisation/surveillance (en jours) en fonction du score de sévérité PSS.

C) Patients présentant une intoxication aigue grave sévère (PSS 3) :

- Lieux de prise en charge : [figure 9]

100%(n=26) des 26 patients PSS3 ont été pris en charge en service de réanimation médicale.

- Prise en charge thérapeutique :

- Assistance Ventilatoire :

80,77% (n=21) ont nécessité une assistance ventilatoire invasive par intubation orotrachéale pendant leur hospitalisation.

- Traitements spécifiques : [tableau 8] [figure 10]

Pour rappel 100% (n=26) des patients avaient des signes de crise cholinergique graves et nécessitaient une bithérapie anticholinergique

Parmi eux :

53,85% (n=14) ont bénéficié d'une bithérapie par atropine et pralidoxime.

19,23% (n=5) ont été traité par atropine en monothérapie.

7,69% (n=2) ont été traité par pralidoxime en monothérapie.

5 données sont manquantes.

- *Traitement évacuateur* : [figure 10]

Pour rappel 96,15% (n=25) avaient une indication à un traitement évacuateur.

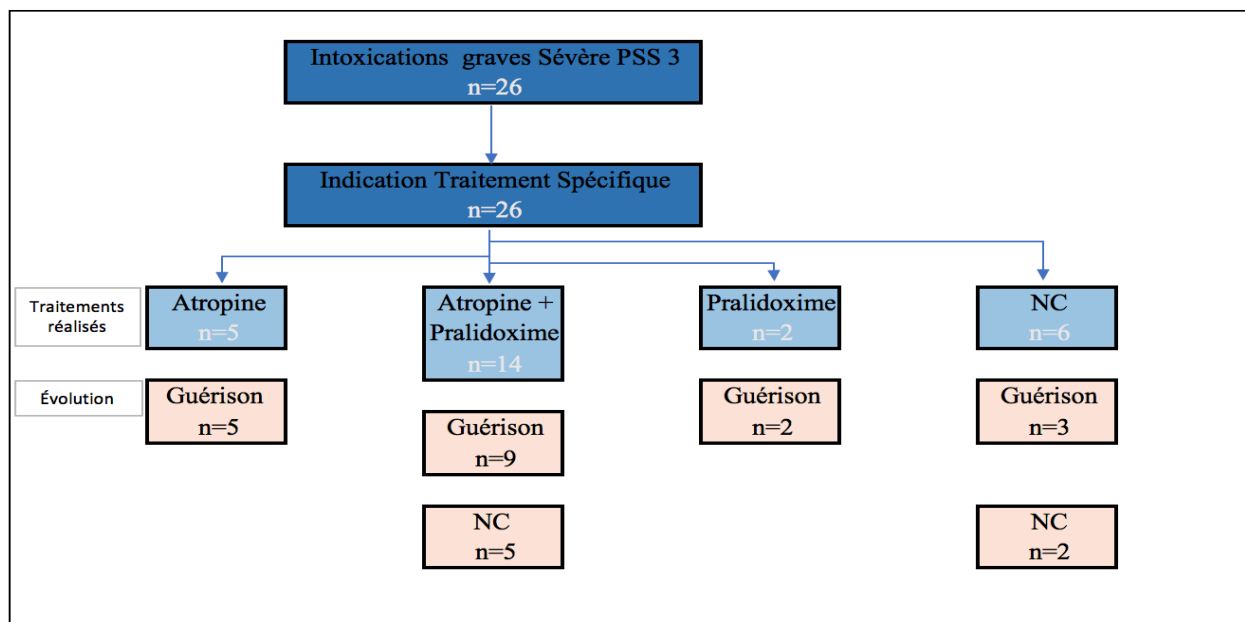
48% (n=12) d'entre eux en ont bénéficié.

4 données sont manquantes.

- Évolution :

73,07% (n=19) des patients ont été considérés comme guéris sans séquelles. 1 de ces patients a gardé de lourdes séquelles de brûlures.

7 dossiers n'avaient pas de données concernant l'évolution finale.



**Tableau 8.** Traitements spécifiques et évolutions des patients présentant une intoxication aiguë grave sévère (PSS 3) :

- Durée d'hospitalisation : [figure 12]

Aucun patient PSS 3 n'a été hospitalisés moins de 24 heures ;

19,23% (n=5) l'ont été entre 24 et 48 heures (inclus) ;

26,92% (n=7) patient entre 48 et 72h (inclus) ;

38,46% (n=10) plus de 72 heures ;

4 données sont manquantes.

2 patients ont été hospitalisés plus de 30 jours.

### **Cas des 6 dossiers d'intoxication aigue grave létale (PSS 4)**

#### **A) Patients pris en charge médicalement : n=3**

1 patient est décédé avant son arrivée en réanimation. Une réanimation respiratoire à été entreprise par intubation oro-trachéale et ventilation contrôlée. Aucun traitement spécifique n'a été réalisé en pré-hospitalier. Aucun traitement évacuateur entrepris. Le patient avait ingéré 300ml de produit contenant du DIAZINON. Le délai entre l'ingestion et le début de la prise en charge était d'environ 1 heure.

1 patient est décédé après 3 jours de réanimation médicale sur défaillances multi-viscérales. Il a bénéficié d'une réanimation respiratoire par intubation oro-trachéale et d'un traitement par Atropine seule comme traitement spécifique. Il n'a pas bénéficié de traitement par pralidoxime ni de traitement évacuateur. Le patient avait ingéré une quantité inconnue de produit agricole contenant du MEVINPHOS. Le délai de prise en charge entre l'intoxication et le début de la prise en charge n'était pas précisé.

1 patient est décédé après 4 mois de réanimation médicale. Ce patient à été bénéficié d'une réanimation respiratoire et hémodynamique par remplissage vasculaire et intubation oro-trachéale avec ventilation contrôlée. Nous n'avons pas de données



concernant les traitements spécifiques entrepris initialement. Le patient avait ingéré 2 litres de produit contenant de la PHOSALONE. Les causes du décès en réanimation n'étaient pas renseignées.

B) Patient décédés avant arrivée des secours : n=3

1 patiente a été retrouvée décédée par son mari au domicile. Les dosages sanguins ont confirmé le diagnostic d'intoxication aigue létale aux organophosphorés. La patiente avait ingéré de façon accidentelle selon le mari une quantité inconnue de produit contenant un organophosphoré dont la classe n'a pas été retranscrite dans le dossier.

2 patient retrouvés décédés au domicile après une ingestion volontaire d'une quantité inconnue de MEVINPHOS.

## **DISCUSSION**

L'objectif principal de notre étude était de réaliser un état des lieux général des intoxications aiguës graves aux OP en établissant une cartographie et en décrivant les axes de prise en charge par les équipes de soins primaires de la région Hauts de France. Afin secondairement d'établir un arbre décisionnel thérapeutique global.

### **Représentativité générale de notre étude**

Notre étude n'incluant pas les cas PSS 0 et 1 considérés comme simples expositions, nous n'avons pu inclure en finalité que 54 dossiers.

La nature rétrospective de notre travail ayant ses limites, nous ne pouvons assurer que tous les patients présentant les critères d'inclusion ont fait parti de notre analyse.

En effet, il paraît évident que ce chiffre est en réalité plus important étant donné que nous ne nous sommes basés, pour des raisons techniques et organisationnelles, que sur les cas recensés par le centre antipoison et de toxicovigilance du CHRU de Lille. Il est aisé d'avancer que certains patients ayant les critères de notre étude aient pu appeler d'autres centres antipoison (Paris pour les habitants de l'Oise par exemple), ou encore que d'autres aient été hospitalisés sans que le centre antipoison de Lille n'ait été contacté ou même que le diagnostic d'intoxication aux organophosphorés n'ait été évoqué.

De plus, le mode de recueil des informations (téléphonique) par le personnel du centre antipoison ne nous permet pas de garantir systématiquement une chronologie exacte des prises en charges et des traitements entrepris. Elle ne nous permet pas non

plus de préciser les posologies des traitements instaurés aux patients. Bien souvent, les données purement médicales sur la prise en charge du malade manquaient dans les dossiers étudiés et les informations telles que les posologies et l'évolution du malade étaient inscrites dans une zone libre de commentaire remplie de façon aléatoire, plus ou moins exhaustive avec des informations multiples et variées sans véritable règle de rédaction.

### **Etat des lieux et données démographiques**

Notre étude nous permet de montrer que les 10 dernières années sont marquées par une diminution des cas d'intoxications aiguës graves dans notre région. En effet les années 1995 à 2005 concentrent 83,33% (n=45) des cas de notre échantillon. Les 10 dernières années, seuls 9 cas ont été recensés. Ce qui en fait des intoxications de plus en plus rares, en tout cas concernant celles modérées et sévères (PSS 2,3 et 4).

Ces intoxications concernaient deux hommes pour une femme, la part d'hommes étant beaucoup plus importante dans les cas d'intoxication sévère (21 hommes (80,77%) versus 7 femmes).

Concernant l'âge des victimes, même si les accidents d'expositions aux produits phytosanitaires et domestiques ou agricoles sont fréquents chez les enfants, notre étude montre que concernant les intoxications graves, l'âge médian était de 47ans avec un écart type de 20. Notre échantillon ne comprenant que 4 enfants (le plus âgé ayant 6 ans).

## **Etat des lieux et zones géographiques**

Nous avons dans notre étude tenté de réaliser une cartographie globale des intoxications aiguës graves dans la région Hauts de France. Alors que l'on pouvait s'attendre à une part beaucoup plus importante des cas d'intoxication en zones rurales ou semi rurales, étant donnée l'utilisation agricole de ces produits il n'en est rien dans notre étude. En effet plus de 40% (n=22) de notre population provenait de zones urbaines à forte densité de population. Cependant il faut modérer ce résultat à cause du biais de recrutement des patients de notre étude.

De plus, on remarque que 74,08% (n=40) des patients venaient du département 59 (n=30) et 62 (n=10). Difficile d'imaginer qu'il y ait un si grand écart avec les autres régions.

## **Etat des lieux et circonstances des intoxications**

Une partie de l'explication du faible écart entre intoxications en zone rurale et urbaine réside certainement dans les circonstances de survenue de ces intoxications.

En effet, à l'instar du nombre d'expositions accidentelles chez l'enfant par rapport au nombre d'enfant de l'étude, il apparaît que les deux tiers des modalités d'intoxication (n=36) sont des intoxications d'origine volontaire (dans un contexte de conduites suicidaires) et non de cas accidentels (domestiques ou professionnels) comme on pouvait s'y attendre.

Concernant la voie d'exposition, 47 des 54 patients intoxiqués l'ont été par ingestion du produit toxique, soit 87,4% d'entre eux.

Ce qu'il est intéressant de voir c'est que, chez 100% des 32 patients PSS 3 et 4, et donc les plus graves, le produit à été ingéré. Et que parmi eux, 81,25% des ingestions l'étaient volontairement.

On peut finalement, après analyse de ces données, dire qu'il semble y avoir un lien entre conduites suicidaires, intoxications volontaires par ingestion de toxiques et la gravité (PSS 2 et 3 et 4) des tableaux cliniques présentés par les victimes.

Concernant la dose de produit ingérée, inhalée ou en contact avec la peau, il nous est impossible d'analyser un quelconque résultat du fait de nombreuses données manquantes. L'une des explications est qu'il est difficile d'estimer a posteriori la dose prise, surtout quand le patient est dans une démarche suicidaire (et donc a priori de refus de soins) ou qu'il est dans le coma avec absence de témoin lors de la prise du toxique, ou encore quand le mode d'exposition est de type inhalation ou par contact.

### **Etat des lieux et produits responsables**

Dans 75,93% des cas (n=41), le produit toxique était sous forme liquide. Il apparaît dans notre étude que la quasi totalité des produits incriminés sont catégorisés par le centre antipoison comme agricole ou domestique. Tout en sachant que les produits domestiques sont très souvent dérivés des produits agricoles.

### **Etat des lieux et présentation clinique**

Dans notre étude plus de 89,58% (n=43) des patients PSS 2 (n=17) et 3 (n=26) présentaient des signes d'intoxication cholinergique. Il était plus ou moins marqué avec

des signes muscariniques, nicotiniques et centraux diversement associés selon le produit et les modalités de l'intoxication.

Il nous a été impossible dans notre étude d'observer la chronologie d'apparition des signes. Mais il est intéressant de voir que les signes muscariniques (bradycardie sinusale, vomissements, bronchorrhées, hyper sialorrhées entre autres) étaient les plus présents et concernaient 100% des patients PSS 2 et plus de 80% des patients PSS3.

Une intervention rapide par au minimum de l'atropine en pré-hospitalier serait alors un strict minimum permettant de pouvoir faire régresser ces signes très sensibles à celle-ci.

### **Etat des lieux et traitements évacuateurs**

L'efficacité et l'utilité des traitements évacuateurs n'ont pas été prouvées à l'heure actuelle de façon scientifique mais restent tout de même recommandés de façon précoce [13]. Dans notre recueil la prévalence des ingestions orales était de 87,4% soit 47 patients. Pourtant, seuls 23 prescriptions de traitement évacuateur (48,9% des d'entre eux) ont été retrouvées.

Parmi les 24 patients n'ayant pas reçu de traitement évacuateur 5 sont décédés. Mais étant donnée l'absence de preuve scientifiques, il est difficile de se prononcer dans cette étude sur le bien fondé ou non de la réalisation de tels traitements.

### **Etat des lieux et réanimation respiratoire**

Le traitement symptomatique de ces victimes d'intoxications graves repose essentiellement sur une réanimation respiratoire poussée et surveillée par monitoring tout au long de la prise en charge. La dépression respiratoire ayant dans le cadre des intoxications aux anti-cholinestérasiques des mécanismes multiples selon le type de syndrome (muscarinique, nicotinique ou central) mais souvent associés entre eux à savoir : bronchorrhée, bronchoconstriction, paralysie respiratoire, œdème pulmonaire grave.

Dans notre étude 47,05% des 51 patients pris en charge médicalement (soit 24 patients) ont nécessité une assistance ventilatoire par intubation orotrachéale. 2 sont décédés.

Notre étude ne nous permet pas de savoir la durée moyenne de ventilation de chaque patient intubé mais sur ces 24 patients, 21 faisaient partie des patients PSS 3 sévères hospitalisés en réanimation.

### **Etat des lieux et traitements spécifiques**

Comme précisé en introduction, l'axe majeur de la prise en charge thérapeutique sera la prescription d'une bithérapie associant atropine-pralidoxime dans les intoxications aiguës graves qu'elles soient modérées (PSS 2) ou sévères (PSS 3).

Dans notre étude, la prise en charge globale (pré-hospitalière et hospitalière) semble plutôt satisfaisante si l'on considère comme critère de jugement le taux de mortalité induit par ces intoxications aiguës avec prise en charge médicale (taux de

mortalité à 5%). Cependant, les schémas thérapeutiques instaurés se révèlent être plutôt aléatoires et fonction des symptômes présentés par les patients.

En effet bien que l'atropine ait été prescrite dans 61,11% des cas, 48,48% l'a été en monothérapie *versus* 51,52% en bithérapie avec la pralidoxime.

Et l'on s'aperçoit en effet que sur les 17 patients PSS 2, ayant l'indication d'une bithérapie atropine-pralidoxime, seuls 17,54% (soit 3 patients) ont bénéficié de la bithérapie alors que 58,82% ont reçu de l'atropine en monothérapie.

A contrario, chez les patients PSS 3 (groupe le plus largement représenté), notre travail nous montre que plus de la moitié d'entre eux (53,85%) ont pu bénéficier de la bithérapie et plus d'un quart d'entre eux (26,92%) n'ont reçu qu'une monothérapie par atropine ou pralidoxime.

Il semblerait donc que la prescription de pralidoxime soit plus guidée par la clinique et la sévérité du malade plutôt que sur le fait de présenter une intoxication aux organophosphorés.

On peut également remarquer que la pralidoxime, contrairement à l'atropine, n'est que très peu utilisée en monothérapie (3 cas de notre étude).

Par ailleurs notre étude fait part de deux patients PSS 2 n'ayant reçu aucun traitement antidotique. L'explication de leur bonne évolution réside certainement dans le fait que chez le premier la contamination a eu lieu par aérosol et non par ingestion, le



deuxième à bénéficié d'un traitement évacuateur rapide alors qu'il avait ingéré des OP sous forme de granules solides.

### **Etat des lieux et mortalité**

Le décès survient en général suite à une insuffisance respiratoire de mécanismes divers (bronchorrhée, bronchoconstriction, paralysie des muscles respiratoires).

Si l'on s'intéresse à notre population, la mortalité globale des 54 patients est de 11,11% soit 6 patients, ce qui fait de ces intoxications des évènements, certes rares, mais qui restent graves et donc nécessitent une prise en charge rigoureuse.

Chez les trois autres patients ayant pu avoir une prise en charge médicale, on remarque surtout que le mode de contamination par ingestion et l'importante quantité de produit ingéré ont certainement joué un rôle important dans l'évolution finale.

Par ailleurs chez ces 3 patients, 2 sont décédés en n'ayant pas bénéficié de traitement spécifique adapté. L'un n'ayant reçu que de l'atropine l'autre aucun traitement en pré-hospitalier.

### **Limites de notre étude sur les prises en charge, perspectives :**

Le schéma de notre étude ne nous permet pas de savoir les causes de la non instauration des bithérapies atropine-oxime. Mauvaise connaissance des indications ? Méconnaissance de la pralidoxime ? Méconnaissance de leur utilisation et peur des effets indésirables ? Absence de consensus ?

Le manque de données ne nous permet pas non plus de trouver un lien entre durée d'hospitalisation et prescription d'une monothérapie *versus* bithérapie.

Le mode de recueil des données ne nous permet pas par ailleurs de connaître systématiquement les posologies d'atropine et de pralidoxime introduites selon qu'elles aient été prescrites en mono ou bithérapie.

Il serait alors intéressant de réaliser au sein des unités de soins de la région, une étude prospective chez les victimes de ces intoxications graves et de comparer les résultats en terme de posologie d'atropine nécessaire, de morbidité, de mortalité et de durée de séjour, selon la stratégie thérapeutique utilisée. Mais le peu d'évènements rendrait l'étude longue.

### **Proposition de protocole à usage pré-hospitalier [figure 13] [annexe 3]**

En conjuguant les données de la littérature et celles de notre étude, nous proposons un protocole de prise en charge pré-hospitalière des intoxications aiguës graves aux organophosphorés.

Ce protocole détermine les grands axes de prise en charge afin d'aider les équipes de réanimation d'urgence sur place dans leurs décisions thérapeutiques.

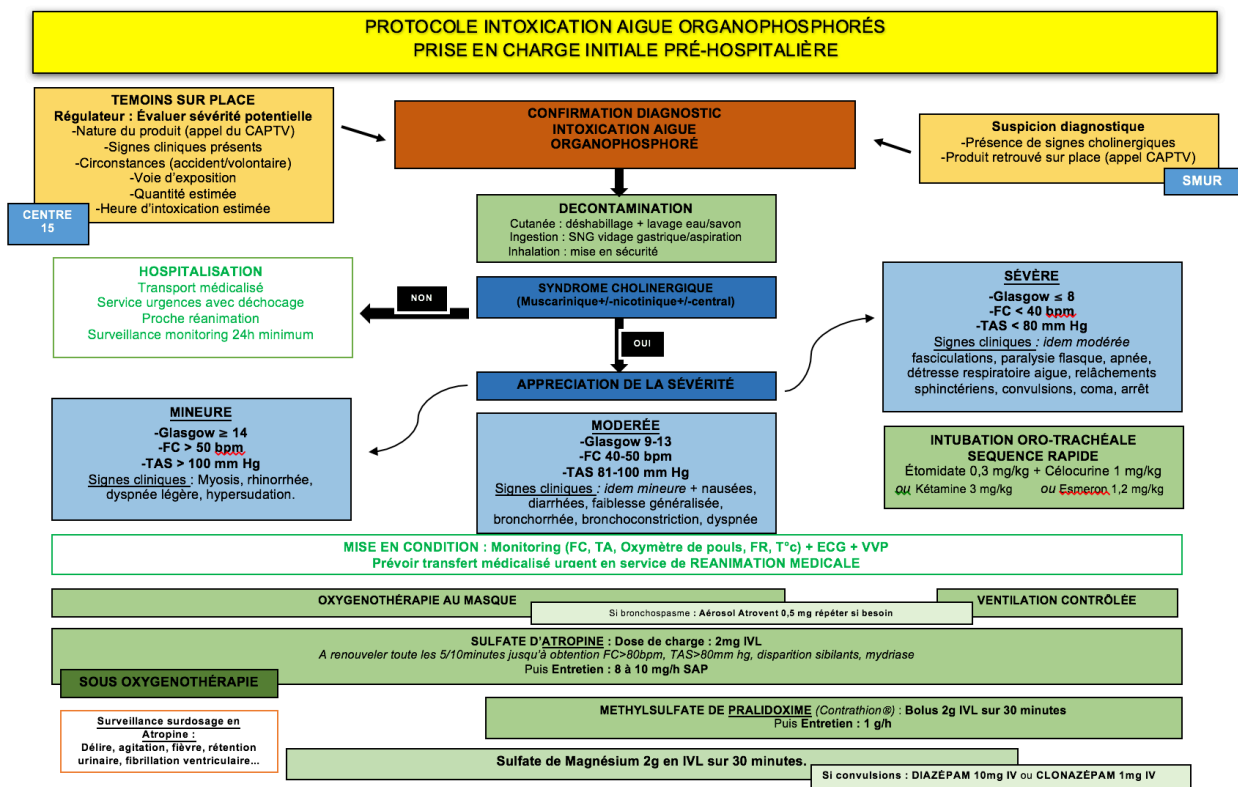
La prise en charge, idéalement, doit se faire avec l'aide du centre antipoison qui pourra nous confirmer, ou infirmer, la nature du produit toxique mis en cause. Ces informations peuvent être données en amont par l'intermédiaire du régulateur SAMU et

par les témoins sur place, permettant ainsi à l'équipe envoyée de savoir quel type de produit est en cause avant même leur arrivée sur les lieux.

Face à une probabilité forte d'intoxication aux OP les mesures anticholinergiques par atropine et pralidoxime ainsi que l'orientation du patient pourront être envisagées.

En attendant ces informations s'il n'en dispose pas encore, il appartient bien sûr au médecin sur place d'apprécier la gravité du tableau clinique présenté par la victime et de procéder à la réanimation (neurologique, respiratoire et hémodynamique) de la victime si nécessaire sans attendre.

Des mesures systématiques doivent être prise comme la surveillance monitorée, l'oxygénothérapie et l'abord d'une voie veineuse.



**Figure 13.** Protocole de prise en charge

## Organophosphorés et NRBC

Les tragédies récentes et le climat de menace terroriste grandissant doivent nous amener, personnels de santé de premiers recours, à connaître ce type de toxique afin de pouvoir prendre en charge les victimes de façon optimale, organisée mais également de savoir se protéger sur les lieux de contamination.

Les OP utilisés en temps de guerre (sarin, tabun, soman...) sont des neurotoxiques. Ils ont certes des points communs avec les insecticides organophosphorés mais ont surtout des spécificités propres les rendant beaucoup plus

dangereux et agressifs. En effet le délai d'apparition des symptômes est beaucoup plus rapide surtout quand le mode de contamination est l'inhalation. Leur dangerosité est telle que l'on considère que la majorité des victimes en contact avec le neurotoxique mourra par arrêt cardiaque hypo-anoxique si aucune prise en charge médicale rapide n'est effectuée après l'attaque [22].

La prise en charge des victimes doit être extrêmement organisée. Aucune d'entre elles ne pourra se rendre dans un service d'urgence classique si elle est suspecte de contamination. Les victimes devront être isolées, triées, déshabillées par découpage des vêtements si nécessaire et décontaminées par un personnel entraîné idéalement, protégé et surtout portant un masque à gaz équipé de cartouches NRBC.

Le traitement symptomatique sera surtout marqué par la nécessité d'une oxygénation voire d'une ventilation contrôlée par intubation oro-trachéale afin d'éviter l'hypoxie. Cette mesure d'allure simpliste, peut se révéler extrêmement compliquée à mettre en place d'un point de vue logistique en cas de dizaines voire centaines de victimes à oxygéner.

Le traitement spécifique de ces intoxications de grandes envergures est basé sur les mêmes recommandations qu'en cas d'intoxication aiguë aux OPP. A savoir une bithérapie par atropine-pralidoxime en intraveineuse. On y associera de façon systématique une benzodiazépine (diazépam) afin de contrer les effets centraux neurotoxiques. La poursuite de la prise en charge devra également se faire dans un service réanimation médicale adulte ou pédiatrique dans les plus brefs délais.

Le service de santé des armées a développé une seringue auto-injectable dite « du premier quart d'heure » commercialisée sous le nom de seringue *Ineurope*® [annexe 2] associant 2mg d'atropine, 350mg de pralidoxime et 20mg de chlorhydrate d'avizafone (ayant une action plus rapide que le diazépam à dose équivalente [23]). Cette seringue pourrait voir également son intérêt dans des circonstances exceptionnelles telles que qu'un attentat pour les prises en charge pré-hospitalières chez les victimes les plus graves leur permettant de stabiliser leur état en attendant la fin de leur décontamination et leur prise en charge médicale intensive [24].

## CONCLUSION

Contrairement aux cas d'expositions qui restent fréquentes notamment chez les enfants et les agriculteurs, les intoxications aiguës graves aux organophosphorés sont des événements qui restent rares dans notre région. Ces dix dernières années ont vu chuter le nombre d'appels au centre antipoison pour ce type d'intoxication.

La gravité de ces intoxications réside dans l'atteinte respiratoire et neurologique à l'origine des décès.

Notre étude, bien qu'elle comprenne des données manquantes et plusieurs biais notamment dans le recrutement des patients, nous permet de mettre en avant le fait que les intoxications graves et létales surviennent dans la grande majorité des cas chez des patients aux tendances suicidaires qui ingèrent des liquides à usage agricoles ou domestiques. La victime est un homme dans deux tiers des cas.

La prise en charge de ces intoxications ne fait pas l'objet d'un consensus mais les traitements sont bien connus des centres antipoison. Elle repose sur la réanimation respiratoire et neurologique comme traitement symptomatique et la bithérapie atropine-pralidoxime comme antidote anticholinergique. Notre étude montre que l'atropine a très largement été utilisée dans ces intoxications et à juste titre étant donné que son utilisation ne fait pas débat. L'association à la pralidoxime quant à elle semble être utilisée pour le moment surtout chez les patients lourds ayant des signes d'intoxication sévères.

L'évolution clinique dans notre étude a été favorable dans la majorité des cas très certainement grâce aux moyens humains et techniques dont nous disposons dans notre pays. Il n'en reste pas moins que ces intoxications peuvent être gravissimes et doivent donc être considérées toujours comme des urgences diagnostiques et thérapeutiques.

Enfin, le risque d'emploi d'armes chimiques sur les populations civiles de produits dérivés des organophosphorés doit nous amener à connaître les grands principes de prise en charge pré-hospitalière et hospitalière précoce de ce genre d'intoxication à très grande échelle.



## BIBLIOGRAPHIE

1. *Mathieu M, Rapport annuel 2006 du centre antipoison de Lille; 2006, 79p.*  
<http://cap.chru-lille.fr/PS/rapport/chiffres/pdf-bilan-cap2006.pdf>
2. *Rousseau JM, Rüttimann M, Brinquin L. Intoxications aiguës par neurotoxiques organophosphorés : insecticides et armes chimiques.*
3. *Jeyaratnam J, Maroni M. Chapter 3 Organophosphorous compounds. Toxicology. 17 juin 1994;91:15-27.*
4. *Organization WH, Programme UNE. L'Utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences pour la santé publique. Public health impact of pesticides used in agriculture [Internet]. 1991*
5. *Compagnon J. La Convention des armes chimiques remise sur rails. Etudes politiques stratégiques militaires économiques scientifiques. Def Nat 1997 ; 12 : 29-36*
6. *Nozaki H, Aikawa N. Sarin poisoning in Tokyo subway. Lancet. 3 juin 1995;345(8962):1446-7.*
7. *Okumura T, Takasu N, Ishimatsu S, Miyanoki S, Mitsuhashi A, Kumada K, et al. Report on 640 victims of the Tokyo subway sarin attack. Annals of emergency medicine. 1996;28(2):129-35.*
8. *Avignon D, Bonneau J, Garcia J, Gomez D, Le goff Damien. Estimation des expositions de la population générale aux insecticides : les organochlorés, les organophosphorés et les pyréthriinoïdes. - insecticides.pdf [Internet]. 2010 [cité 8 mars2016].*
9. *Yélamos F, Díez F, Martín C, Blanco JL, García MJ, Lardelli A, et al. [Acute*

- organophosphate insecticide poisonings in the province of Almería. A study of 187 cases]. Med Clin (Barc). 9 mai 1992;98(18):681-4.*
10. Ansm. Fiche Piratox n°4 : « Organophosphorés : neurotoxiques de guerre et pesticides » - d4e62a774df81ff16786bd41dca40744.pdf
  11. Cherin P, Voronska E, Fraoucene N, de Jaeger C. Toxicité aiguë des pesticides chez l'homme. Médecine & Longévité. juin 2012;4(2):68-74.
  12. Bismuth C. Armes chimiques description et risques toxiques. Réanimation Urgences. 1993;2(6):625-33.
  13. Saïssy J.M., Rüttimann M. Intoxications par les organophosphorés. Consensus d'actualisation de la SFAR. Médecine d'urgence 1999 ; 18
  14. 3 Blanchet G, Carpentier P, Lallement G. Vulnérabilité du système nerveux central vis-à-vis des neurotoxiques organophosphorés. Méd Armées 1991 ; 19 : 403
  15. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic Effects of Organohosphorus Insecticides. New England Journal of Medicine. 26 mars 1987;316(13):761-3.
  16. Jalady A.-M, Dorandeu F. Intérêt du dosage des cholinestérases dans le cadre des intoxications aux organophosphorés. 2013;8
  17. Pajoumand A, Shadnia A, Rezaie A, Abdi M, Abdollahi M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. Hum Exp Toxicol 2004;23:565—9.
  18. Eddleston M: A randomized controlled trial of multiple dose activated charcoal in acute-self poisoning. Lancet 2008,371(9612):579-587
  19. Outin H., Blanc T., Vinatierl., Le groupe d'experts. - Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant.

*Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française. Réanimation 2009 ; 18 4-12*

20. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP et al. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 ; 368 (9553) : 2136-41.
21. BAUD F, KAYOUKA M, HOUZÉ P. Mise au point sur le traitement des intoxications par les insecticides organophosphorés.
22. Bismuth C, Barriot P. Armes chimiques : Dangerosité. Modalités et prise en charge. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/in/16-09807/>
23. Besse Bardot I, Clair P, Lallement G, Mendes Oustric AC, Bardot S, Rousseau JM, et al. L'autorisation de mise sur le marché pour l'Ineurop® : exemple d'une coopération transversale réussie au sein du service de santé des armées. *SFSTP Pharma Pratiques* 2008 ;1-16.
24. Rousseau J-M, Besse Bardot I, 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*. mai 2009;28(5):482-8.

# ANNEXES

## Annexe 1 : PSS

### Poisoning Severity Score

Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. : Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 1998;36(3):205-13.より引用

ORGAN	NONE 0	MINOR 1	MODERATE 2	SEVERE 3	FATAL 4
	No symptoms or signs	Mild, transient, and spontaneously resolving symptoms or signs	Pronounced or prolonged symptoms or signs	Severe or life-threatening symptoms or signs	Death
GI-tract		<ul style="list-style-type: none"> <li>Vomiting, diarrhea, pain</li> <li>Irritation, 1st degree burns, minimal ulcerations in the mouth</li> <li>Endoscopy: Erythema, edema</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pronounced or prolonged vomiting, diarrhea, pain ileus</li> <li>1st degree burns of critical localization or 2nd and 3rd degree burns in restricted areas</li> <li>Dysphagia</li> <li>Endoscopy: Ulcerative transmucosal lesions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Massive hemorrhage, perforation</li> <li>More widespread 2nd and 3rd degree burns</li> <li>Severe dysphagia</li> <li>Endoscopy: Ulcerative transmucosal lesions, circumferential lesions, perforation</li> </ul>	
Respiratory system		<ul style="list-style-type: none"> <li>Irritation, coughing, breathlessness, mild dyspnea, mild bronchospasm</li> <li>Chest X ray: Abnormal with minor or no symptoms</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prolonged coughing, bronchospasm, dyspnea, stridor, hypoxemia requiring extra oxygen</li> <li>Chest X ray: Abnormal with moderate symptoms</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manifest respiratory insufficiency (e.g., severe bronchospasm, airway obstruction, glottal edema, pulmonary edema, ARDS, pneumonitis, pneumonia, pneumothorax)</li> <li>Chest X ray: Abnormal with severe symptoms</li> </ul>	
Nervous system		<ul style="list-style-type: none"> <li>Drowsiness, vertigo, tinnitus, ataxia</li> <li>Restlessness</li> <li>Mild extrapyramidal symptoms</li> <li>Mild cholinergic/anticholinergic symptoms</li> <li>Paresthesia</li> <li>Mild visual or auditory disturbances</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unconsciousness with appropriate response to pain</li> <li>Brief apnea, bradypnea</li> <li>Confusion, agitation, hallucinations, delirium</li> <li>Infrequent, generalized, or local seizures</li> <li>Pronounced extrapyramidal symptoms</li> <li>Pronounced cholinergic/anticholinergic symptoms</li> <li>Localized paralysis not affecting vital functions</li> <li>Visual and auditory disturbances</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deep coma with inappropriate response to pain or unresponsive to pain</li> <li>Respiratory depression with insufficiency</li> <li>Extreme agitation</li> <li>Frequent, generalized seizures, status epilepticus, opisthotonos</li> <li>Generalized paralysis or paralysis affecting vital functions</li> <li>Blindness, deafness</li> </ul>	
Cardio-vascular system		<ul style="list-style-type: none"> <li>Isolated extrasystoles</li> <li>Mild and transient hypo/hypertension</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sinus bradycardia (HR~40-50 in adults, 60-80 in infants and children, 80-90 in neonates)</li> <li>Sinus tachycardia (HR~140-180 in adults, 160-190 in infants and children, 160-200 in neonates)</li> <li>Frequent extrasystoles, atrial fibrillation/flutter, AV-block I - II, prolonged QRS and QTc-time, repolarization abnormalities</li> <li>Myocardial ischemia</li> <li>More pronounced hypo/hypertension</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Severe sinus bradycardia (HR~&lt;40 in adults, &lt;60 in infants, &lt;80 in neonates)</li> <li>Severe sinus tachycardia (HR~&gt;180 in adults, &gt;190 in infants and children, &gt;200 in neonates)</li> <li>Life-threatening ventricular dysrhythmias, AV-block III, asystole</li> <li>Myocardial infarction</li> <li>Shock, hypertensive crisis</li> </ul>	

ORGAN	NONE 0	MINOR 1	MODERATE 2	SEVERE 3	FATAL 4
	No symptoms or signs	Mild, transient, and spontaneously resolving symptoms or signs	Pronounced or prolonged symptoms or signs	Severe or life-threatening symptoms or signs	Death
Metabolic balance		<ul style="list-style-type: none"> <li>Mild acid-base disturbances (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ~15-20 or 30-40 mmol/L, pH~7.25-7.32 or 7.50-7.59)</li> <li>Mild electrolyte and fluid disturbances (K<sup>+</sup> 3.0-3.4 or 5.2-5.9 mmol/L)</li> <li>Mild hypoglycemia (~50-70 mg/dL or 2.8-3.9 mmol/L in adults)</li> <li>Hyperthermia of short duration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>More pronounced acid-base disturbances (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ~10-14 or &gt;40 mmol/L, pH~7.15-7.24 or 7.60-7.69)</li> <li>More pronounced electrolyte and fluid disturbances (K<sup>+</sup> 2.5-2.9 or 6.0-6.9 mmol/L)</li> <li>More pronounced hypoglycemia (~30-50 mg/dL or 1.7-2.8 mmol/L in adults)</li> <li>Hyperthermia of longer duration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Severe acid-base disturbances (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ~&lt;10 mmol/L, pH ~&lt;7.15 or &gt;7.7)</li> <li>Severe electrolyte and fluid disturbances (K<sup>+</sup> &lt;2.5 or &gt;7.0 mmol/L)</li> <li>Severe hypoglycemia (~&lt;30 mg/dL or 1.7 mmol/L in adults)</li> <li>Dangerous hypo- or hyperthermia</li> </ul>	
Liver		<ul style="list-style-type: none"> <li>Minimal rise in serum enzymes (AST, ALT ~2-5 x normal)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rise in serum enzymes (AST, ALT ~5-50 x normal) but no diagnostic biochemical (e.g., ammonia, clotting factors) or clinical evidence of liver dysfunction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rise in serum enzymes (~&gt;50 x normal) or biochemical (e.g., ammonia, clotting factors) or clinical evidence of liver failure</li> </ul>	
Kidney		<ul style="list-style-type: none"> <li>Minimal proteinuria/hematuria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Massive proteinuria/hematuria</li> <li>Renal dysfunction (e.g., oliguria, polyuria, serum creatinine of ~200-500 μmol/L)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Renal failure (e.g., anuria, serum creatinine of &gt;500 μmol/L)</li> </ul>	
Blood		<ul style="list-style-type: none"> <li>Mild hemolysis</li> <li>Mild methemoglobinemia (methHb ~10-30%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemolysis</li> <li>More pronounced methemoglobinemia (methHb ~30-50%)</li> <li>Coagulation disturbances without bleeding</li> <li>Anemia, leucopenia, thrombocytopenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Massive hemolysis</li> <li>Severe methemoglobinemia (methHb &gt;50%)</li> <li>Coagulation disturbances with bleeding</li> <li>Severe anemia, leucopenia, thrombocytopenia</li> </ul>	
Muscular system		<ul style="list-style-type: none"> <li>Mild pain, tenderness</li> <li>CPK ~250-1500 IU/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pain, rigidity, cramping, and fasciculations</li> <li>Rhabdomyolysis, CPK ~1500-10,000 IU/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intense pain, extreme rigidity, extensive cramping, and fasciculations</li> <li>Rhabdomyolysis with complications, CPK ~&gt; 10,000 IU/L</li> <li>Compartment syndrome</li> </ul>	
Local effects on skin		<ul style="list-style-type: none"> <li>Irritation, 1st degree burns (reddening) or 2nd degree burns in &lt;10% body surface</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2nd degree burns in 10-50% of body surface (children: 10-30%) or 3rd degree burns in &lt;2% of body surface</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2nd degree burns in &gt;50% of body surface (children: &gt;30%) or 3rd degree burns in &gt;2% of body surface</li> </ul>	
Local effects on eye		<ul style="list-style-type: none"> <li>Irritation, redness, lacrimation, mild palpebral edema</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intense irritation, corneal abrasion</li> <li>Minor (punctate) corneal ulcers</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Corneal ulcers (other than punctate), perforation</li> <li>Permanent damage</li> </ul>	
Local effects from bites and stings		<ul style="list-style-type: none"> <li>Local swelling, itching</li> <li>Mild pain</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Swelling involving the whole extremity, local necrosis</li> <li>Moderate pain</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Swelling involving the whole extremity and significant parts of adjacent area, more extensive necrosis</li> <li>Critical localization of swelling threatening the airways</li> <li>Extreme pain</li> </ul>	

Annexe 2 : Seringue Auto-injectable



Fig. 1. Seringue Ineuropo<sup>®</sup>.

*J.-M. Rousseau et al. / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28 (2009) 482–488*

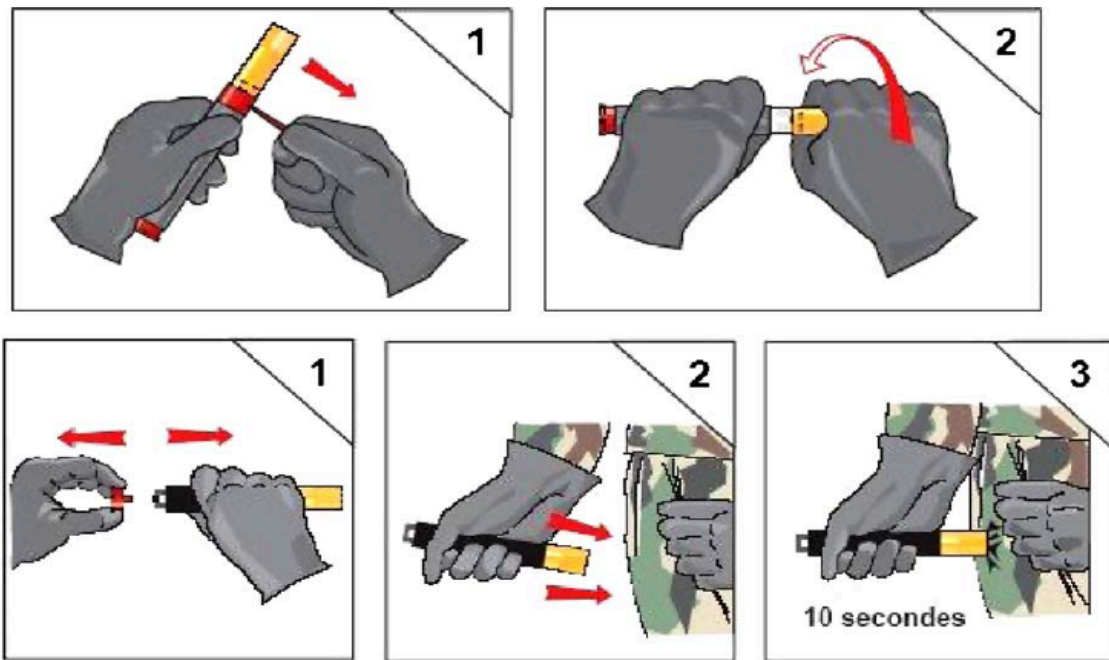
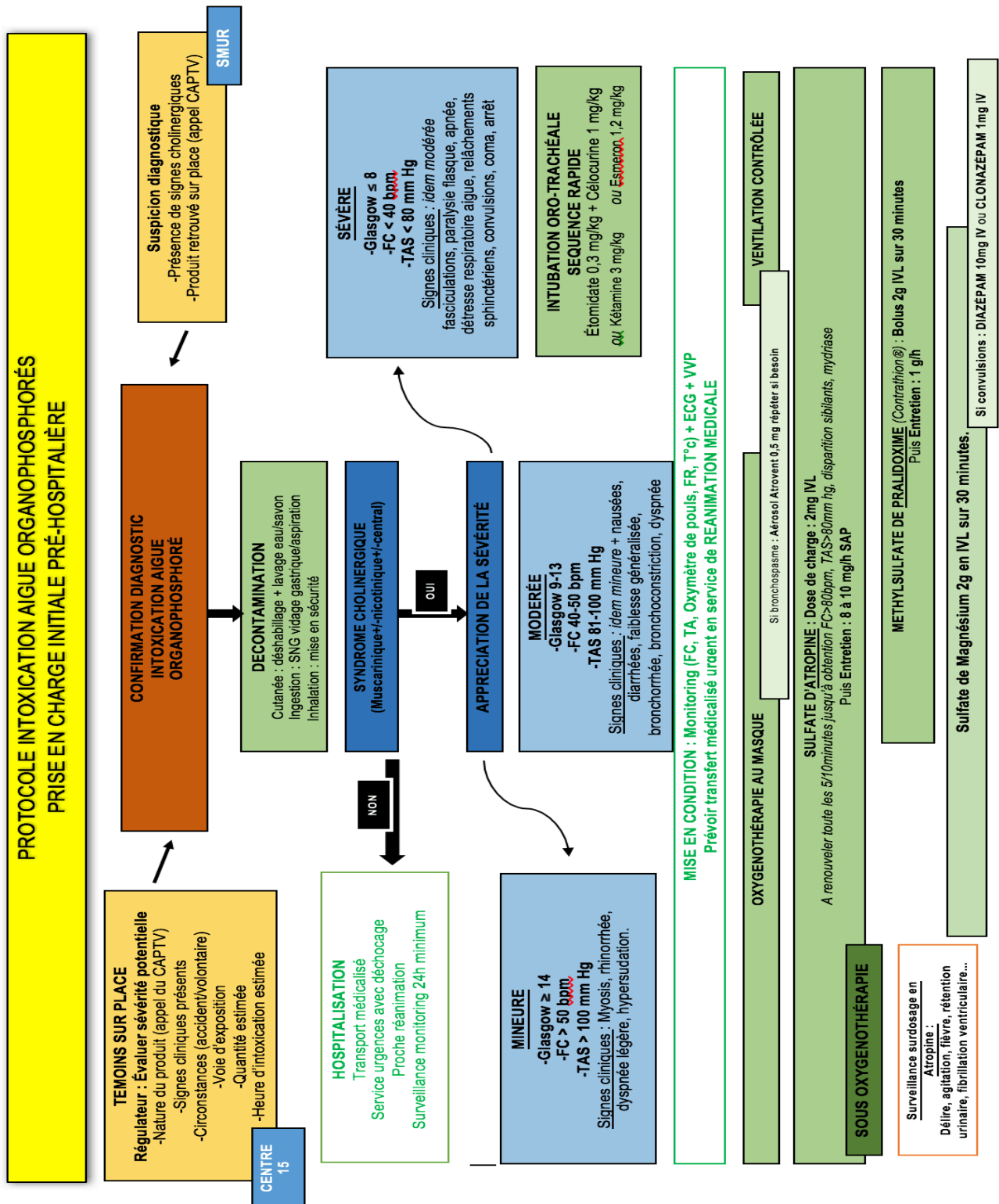


Fig. 2. Schéma d'utilisation de la seringue Ineuropo<sup>®</sup>.

Annexe 3 : proposition de protocole pré-hospitalier



**AUTEUR : Nom : DUFAYE**

**Prénom : ANTOINE**

**Date de Soutenance : Lundi 13 Juin 2016**

**Titre de la Thèse : ETAT DES LIEUX DES INTOXICATIONS AIGUES GRAVES AUX ORGANOPHOSPHORES DANS LA REGION HAUTS DE FRANCE**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Médecine d'urgence-réanimation**

**DES + spécialité : Médecine Générale**

**Mots-clés : Intoxication-arme-organophosphoré-pesticide-pralidoxime-suicide-atropine**

**Résumé :**

**Contexte :** Les intoxications aigues aux organophosphorés sont des intoxications rares dans nos pays mais pouvant être graves par leur neurotoxicité. Leur utilisation comme pesticides dans une région agricole comme les Hauts de France et leur emploi dérivé en tant qu'arme chimique dans un contexte de menace terroriste grandissante doivent nous amener à savoir établir un diagnostic et une prise en charge des victimes alors qu'aucun consensus n'est établi à l'heure actuelle. L'objectif principal de notre étude a été de réaliser un état des lieux sur les caractéristiques générales des intoxications aigues graves ainsi que leur prise en charge initiale, afin secondairement de proposer un protocole de prise en charge.

**Méthode :** Notre étude était rétrospective, descriptive, mono centrique (CAPTV de Lille) et analysait les données démographiques, circonstancielles, cliniques et de prise en charge globale des cas d'intoxications aigues graves (PSS 2, 3 et 4) recueillies sur le logiciel CIGUE© du CAPTV de Lille. Le critère de jugement était composite portant sur un état des lieux démographique et des prises en charge de ces intoxications en les confrontant aux données actuelles de la littérature.

**Résultats :** 54 patients ont été inclus de 1995 à 2015. Le nombre d'intoxications semble diminuer depuis 10 ans. Les cas les plus graves de ces intoxications l'étaient suite à l'ingestion du produit (87,4% des cas) et on remarque aussi que l'intoxication volontaire est responsable de 81,25% de ceux-ci. L'écart entre le nombre de cas ruraux et urbain est faible. La mortalité de notre population était de 11,11%. Les traitements évacuateurs n'étaient réalisés que dans 48,9% des cas d'ingestion. Les patients les plus graves ont été correctement orientés dans un service de réanimation. Seuls 31,48% des patients de notre étude ont reçu une bithérapie atropine-pralidoxime. L'atropine a été prescrite dans 61,11%% des cas dont 48,48% en monothérapie et 51,52% associée à la pralidoxime.

**Conclusion :** La prise en charge des intoxications aigues graves aux organophosphorés ne pas l'objet de consensus à l'heure actuelle. Elles restent rares dans notre région. Si l'atropine est le gold standard de la prise en charge médicamenteuse, l'utilisation des antidotes anticholinergiques en bithérapie dès la prise en charge pré-hospitalière en plus des mesures symptomatiques semble être à l'heure actuelle tout a fait efficace. Ces bases de la prise en charge restent valables en cas d'attaque aux OP.