

# Armes chimiques à usage militaro-terroriste

**Vincent Danel**

SAMU 38 & Toxicologie Clinique  
Centre Hospitalier Universitaire  
Grenoble - France



16 mars 2007



*Remerciements à  
C. Fuilla  
BSPP  
(Paris)*



# Les armes chimiques

- Produisent un grand nombre de victimes  
Pas toujours beaucoup de morts
- Sont plus des armes de « désorganisation massive »  
que de « destruction massive »
- « Faible probabilité, conséquences élevées »

# Les risques

- Risque ouvert au cours d'opérations militaires
- Risque terroriste
- Risque fortuit, découverte accidentelle de vieilles munitions
- Risque maîtrisé : déminage, transport, stockage

# Les armes chimiques terroristes ont une finalité

- Avoir un impact majeur sur les médias
  - Beaucoup de victimes très visibles
- Déclencher une peur panique dans la population
  - Frapper n'importe où, n'importe quand
  - Désorganiser les secours et les soins



# Terrorisme chimique

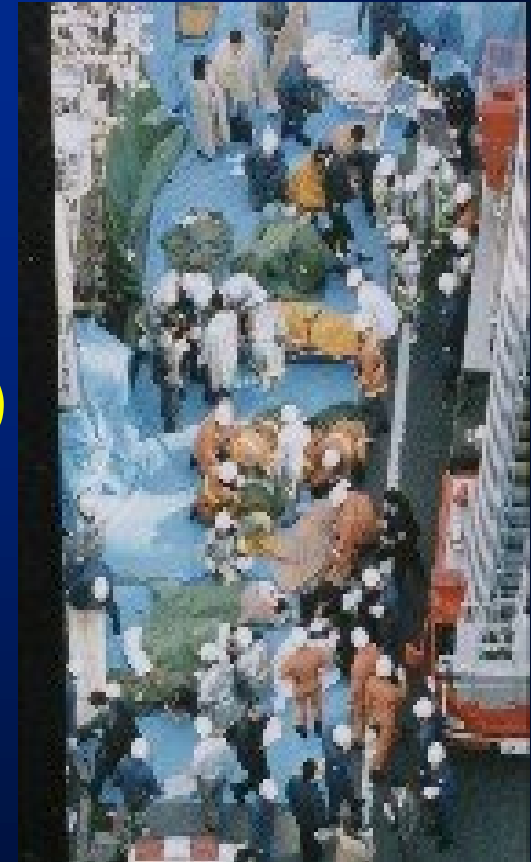
## Attentat de Tokyo

### Mars 1995



# Attentat de Tokyo

- 20 Mars 1995
- Attentat dans 6 trains simultanément
- Dispositifs artisanaux
- Sarin (neurotoxique organophosphoré)
- Environ 5500 victimes
- Plus de 1000 hospitalisés
- 12 morts
- 132 secouristes contaminés



# Analyse critique de l'attentat de Tokyo

- Peu ou pas d'alerte spécifique
- Pas de triage pré-hospitalier ou hospitalier
- Pas de décontamination pré hospitalière, ni hospitalière
- Pas d'identification précoce du toxique
- Pas de traitement spécifique avant la 5<sup>ème</sup> heure
- 23% du personnel des services d'accueil
  - Intoxiqués par contamination secondaire aux vapeurs
  - Incapables de soigner les victimes les plus graves arrivées secondairement

# Quelques messages de Tokyo

Dans un pays moderne où la qualité des soins est bonne :

- Plus de 80% des victimes sont venues à l'hôpital par leurs propres moyens
- Toutes ou presque étaient contaminées
- Les secours pré-hospitaliers n'ont pas eu le temps de s'organiser
- Les hôpitaux ont été submergés et les équipes de soins contaminées

# Utilisation des armes chimiques (1)

- Chlore, 22 avril 1915
- Phosgène, 22 juin 1916
- Ypérite au soufre (gaz moutarde), 12 juillet 1917

91 000 morts  
Phosgène 80%



2 décembre 1943 : destruction d'un bateau  
dans le port de Bari → gaz moutarde

## Utilisation des armes chimiques (2)

Période	Agent	Lieu
1919	gaz moutarde	Russie
1923-1926	gaz moutarde	Maroc
1935-1940	chlore gaz moutarde phosgène	Abyssinie

## Utilisation des armes chimiques (3)

Période	Agent	Lieu
1937-1945	cyanures lewisite gaz moutarde phosgène	Manchourie
1963-1967	gaz moutarde phosgène	Yemen
1982-1988	gaz moutarde sarin tabun	Irak Iran
1994-1995	sarin	Japon

CIAC Paris 1993, ratification 1997

# Effet contaminant

- **Toxiques fugaces (ex : chlore, phosgène)**

Volatils

- Actifs sous forme de gaz ou de vapeurs
- Danger respiratoire

- **Toxiques semi-persistants (ex : sarin)**

- Contaminants
- Danger cutané et respiratoire

- **Toxiques persistants (ex : ypérite, lewisite)**

- Contaminants
- Danger cutané +/- respiratoire



Danger Vapeur

Danger Liquide

# Persistance dans l'environnement

	VX	Tabun	Ypérite	Soman	Lewisite	Sarin
T° ext = -10°	8 J	4 J	4 J	2 J	1 J	8 H
T° ext = 15°	3 J	36 H	36 H	5 H	1 H	30 min

# Armes chimiques

Toxiques à action loco-régionale  
prédominante :

- Suffocants
- Vésicants

Toxiques à action systémique

# Suffocants : propriétés

	Pt fusion (°C)	Pt ébullition (°C)	État physique 20°C	Densité de vapeur	Tension de vapeur mm hg 20°C	Volatilité mg/m <sup>3</sup> (à 25°C)
Chlore	- 101	- 34	Gaz	2.45	5 092	19 370 000
Phosgène	- 118	+ 8.2	Gaz	3.4	1 173	6 370 000
Isocyanate de méthyle		+ 39.1	Lq. et vap.	0.96	-	-
PFIB		+ 4.8	Gaz	6.89	-	-

Danger vapeur

Non persistant dans l'environnement

# Suffocants

- Exemple : le phosgène
  - Odeur d'herbe fraîchement coupée
  - Mécanisme d'action
    - Pénétration par voie respiratoire
    - Hydrolyse en HCl et CO<sub>2</sub>
    - Formation d'un œdème pulmonaire lésionnel

# Suffocants : la clinique

- Phase d'irritation (yeux et voies respiratoires)
- Période asymptomatique (2 à 36 heures)
- Œdème aigu du poumon lésionnel

# Suffocants : traitement

- *Mise au repos*
- *Oxygénothérapie*
- *Aérosols de bêta 2 mimétiques*
- *Assistance respiratoire*

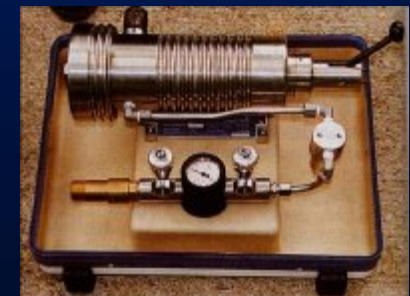
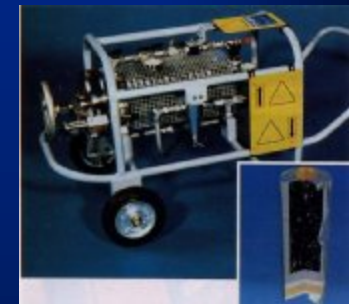
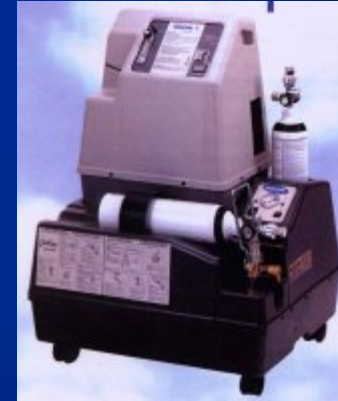
# Suffocants : l'oxygène, facteur limitant

- Oxygène

- 1 victime à 10 L O<sub>2</sub> = 600 L /h
- 100 victimes à 10 L O<sub>2</sub> = 60 000 L /h =  
100 bouteilles de 3.5 L = 1 tonne/heure

- Intubation - ventilation

- matériel de ventilation, respirateurs



# Vésicants

- Ypérite
- Lewisite

# Vésicants :

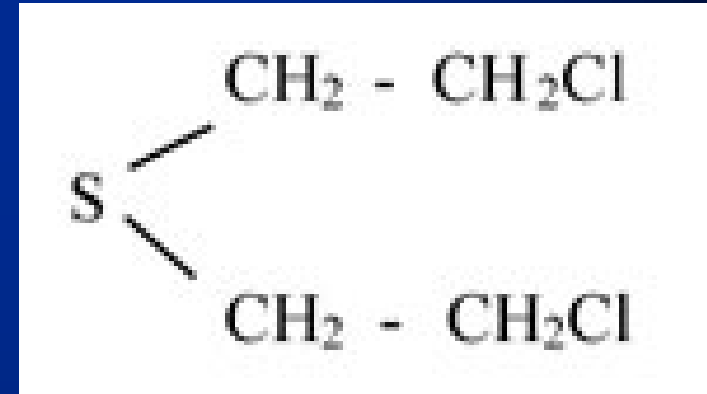
## propriétés physico-chimiques

	Pt fusion (°C)	Pt ébullition (°C)	Etat physique 20°C	Densité vapeur	Tension vapeur mm hg 20°C	Volatilité mg/m <sup>3</sup> (à 25°C)
Ypérite	+ 14.5	+ 227.8	Lq. et vap.	5.4	0.09	625 (20°C)
Lewisite	- 13	+ 190	Lq. et vap.	7.2	0.394	4400 (20°C)

Danger liquide, danger vapeur  
Persistance dans l'environnement

# Ypérite au soufre (1860) = gaz moutarde

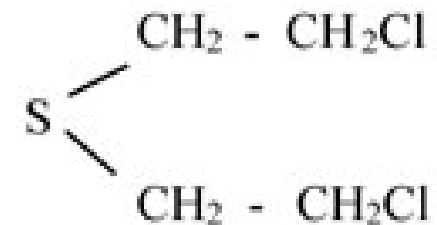
*Sulfure de 2-2'dichloroéthyle*



- Liquide huileux, incolore à jaunâtre, dégage une odeur d'ail ou de moutarde
- Émet des vapeurs incolores plus denses que l'air
- Peu soluble dans l'eau mais soluble dans les graisses et les solvants organiques
- Très stable chimiquement : persistant

# Ypérite au soufre : caractéristiques

- Imprègne rapidement les matériaux, pénètre la peau, les vêtements ordinaires et le latex
- Caractère insidieux très marqué (période asymptotique)
- Expose au « danger liquide » et au « danger vapeur »
- Adsorption facilitée par : l'humidité, la chaleur, la faible épaisseur de la couche cornée
- Morbidité élevée et mortalité réduite < 5%
- Effets à long terme



# Ypérite au soufre : mécanisme d'action toxique

- **Cibles moléculaires**

- L'ADN et les protéines : (réaction d'alkylation)  
⇒ effet radiomimétique
- Le glutathion : dégradation des protéines

- **Effets cytotoxique, cytostatique et mutagène**

- **Atteinte des cellules à renouvellement rapide :**  
épidermiques, hématopoiétiques et intestinales

- **Cibles tissulaires :**

yeux, voies respiratoires, peau, tube digestif, moelle osseuse

**Ypérite ⇒ brûlé immunodéprimé**

# Ypérite au soufre : symptomatologie

- **Au niveau des yeux**
  - Conjonctivite avec larmoiement, picotement et brûlure
  - Douleur intense
  - Photophobie, blépharospasme
  - Opacification de la cornée avec œdème

*Petrali JP and all. : Acute ocular effects of mustard gas : ultrastructural pathology and immunohistopathology of exposed rabbit cornea  
J Appl Toxicol - 2000 ; 20 sup 1, S173-5*

# Ypérite au soufre : symptomatologie

- Au niveau de la peau
  - Prurit entre 2 et 12 h
  - Érythème, vésicules
  - Phlyctènes entre 12 et 48 h

*Smith KJ and all. :*

*Sulfur mustard : its continuing threat as a chemical warfare agent, the cutaneous lesions induced, ...*

*J Am Acad Dermatol - 1995; 32, 765-76*

# Ypérite au soufre



# Ypérite au soufre : symptomatologie

- Voies respiratoires : fonction du C.t
  - Faible : Irritation nasale, sinus et pharynx
  - Modéré : Laryngite, voix enrouée
  - Forte :
    - Irritation trachéale et bronchique
    - Lésions trachée, bronches, bronchioles

*Calvet JH and all. :*

*Acute and chronic respiratory effects of sulfur mustard  
intoxication in guinea pig*

*J Appl Physiol - 1964; 76, 681-88*

# Ypérite au soufre : symptomatologie

- **Au niveau digestif**
  - Nausées, vomissements
  - Douleurs abdominales
  - Diarrhées sanglantes

*Eisenmenger W and all. :*

*Clinical and morphological findings on mustard gas poisoning*

*J Forensic Sci - 1991; 36, 1688-98*

# Ypérite au soufre : symptomatologie

- *Au niveau général*
  - Thrombopénie, leucopénie, anémie

*Bodansky O. :*

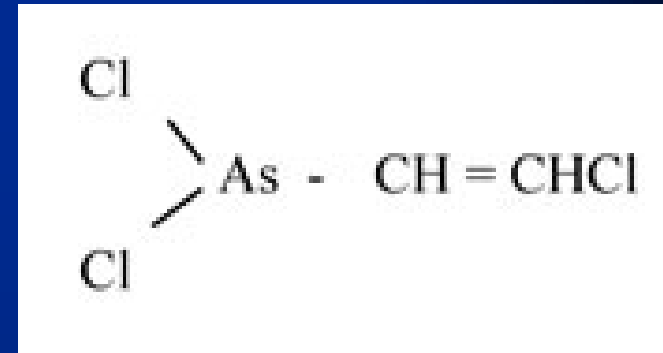
*Contributions of medical research in chemical warfare*

*to medicine Science - 1945 ; 20 102, 517-23*

# Ypérite au soufre : traitement

- Décontamination précoce
- Traitement symptomatique
  - Antalgique
  - Cutané
  - Respiratoire
  - Oculaire
  - Digestif
- Perspectives thérapeutiques
  - Vitamine C, N-acétylcystéine, L-carnitine, thiosulfate, ... ?

# Lewisite 2, chlorovinyldichlorarsine (1918)



## • Caractéristiques de l'intoxication

- Pénétration très rapide
- Sensation de brûlure immédiate (en 10 à 20 secondes) et douleur intense
- Lésions profondes se développant plus rapidement qu'avec l'ypérite (nécrose comparable à une brûlure acide)
- Zones grisâtres aux points de contact avec l'épiderme

## • Mécanisme d'action

- Plus ou moins connu : toxicité de l'arsenic
- Cibles tissulaires : yeux, voies respiratoires, peau, tube digestif, foie et troubles rénaux
- Pas d'effet radiomimétique sur la moelle osseuse

# Lewisite : traitement

- **Traitement antidotique**
  - B.A. L. - British Anti Lewisite (dimercaprol)
- **Antidotes en cours d'évaluation**
  - DMPS = 2,3-dimercapto-1-propanesulfonique
  - DMSA = acide méso-dimercaptosuccinique
- **Autres traitements**
  - Décontamination
  - Symptomatique

# Décontamination



- Prévenir la poursuite de l'adsorption
- Empêcher le transfert de contamination



# Armes chimiques

Toxiques à action loco-régionale prédominante

Toxiques à action systémique

- Cyanures
- Neurotoxiques organo-phosphorés

# Cyanures

	Pt fusion (°C)	Pt ébullition (°C)	Etat physique 20°C	Densité vapeur	Tension de vapeur mm hg 20°C	Volatilité mg/m <sup>3</sup> (à 25°C)
HCN	- 13.9	+ 26.5	Lq. et vap.	0.93	757	1 075 000

Danger vapeur

- **Hypoxie généralisée**

- inhibition cytochrome oxydase mitochondriale
- altération précoce de l'homéostasie calcique
- peroxydation des membranes des cellules du système nerveux

- **Traitement**

- Réanimation cardio-respiratoire
- Traitement spécifique : Hydroxocobalamine, EDTA dicobaltique

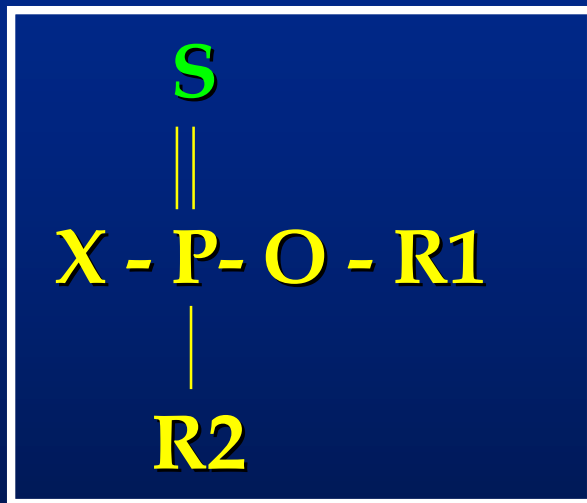
# Neurotoxiques organo-phosphorés (NOPs) Propriétés physico-chimiques

	Pt fusion (°C)	Pt ébullition (°C)	Etat physique 20°C	Densité vapeur	Tension de vapeur mm hg 20°C	Volatilité mg/m <sup>3</sup> (à 25°C)
Tabun	- 49	+ 240	Lq. et vap.	5.63	0.07	612
Sarin	- 56	+ 147	Lq. et vap.	4.86	2.2	17 000
Soman	- 70	+ 167	Lq. et vap.	6.33	0.31	3 000
VX	- 30	+ 300	Lq.	9.2	0.00011	8 à 10

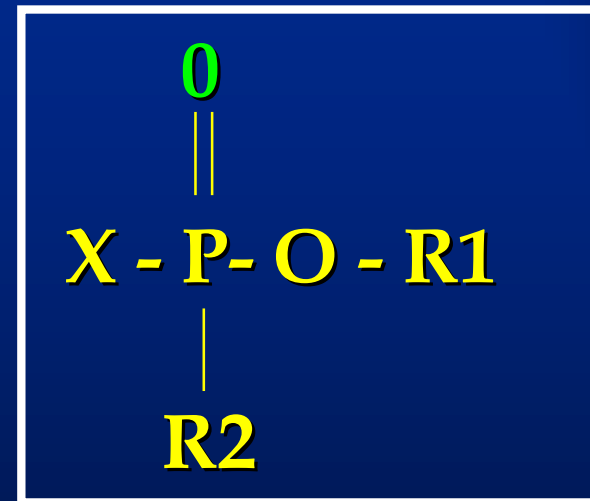
Danger liquide, danger vapeur

Persistance variable dans l'environnement

# Organo-phosphorés



Insecticides



Toxiques de guerre

# Neurotoxiques organo-phosphorés

## Agents « G » Trilons

Tabun (GA) (1936)  
Sarin (GB) (1938)  
Soman (GD) (1944)

Esters de dérivés  
des acides fluorophosphonique  
ou phosphoramidique

**Danger vapeur**

## Agents « V » Amitons

VX (A4) (1952)

Esters organiques  
de l'acide thiophosphonique

**Danger liquide**

**Toxicité : VX > Soman > Sarin > Tabun**

# NOPs : physiopathologie (1)

- Très lipophiles
  - Franchissent les barrières biologiques
- Fixation covalente aux cholinestérases
  - Acétylcholinestérases du SNC, des muscles et des GR
  - Pseudocholinestérases du SNC et plasmatique

*Sidell FR, Borak J.*

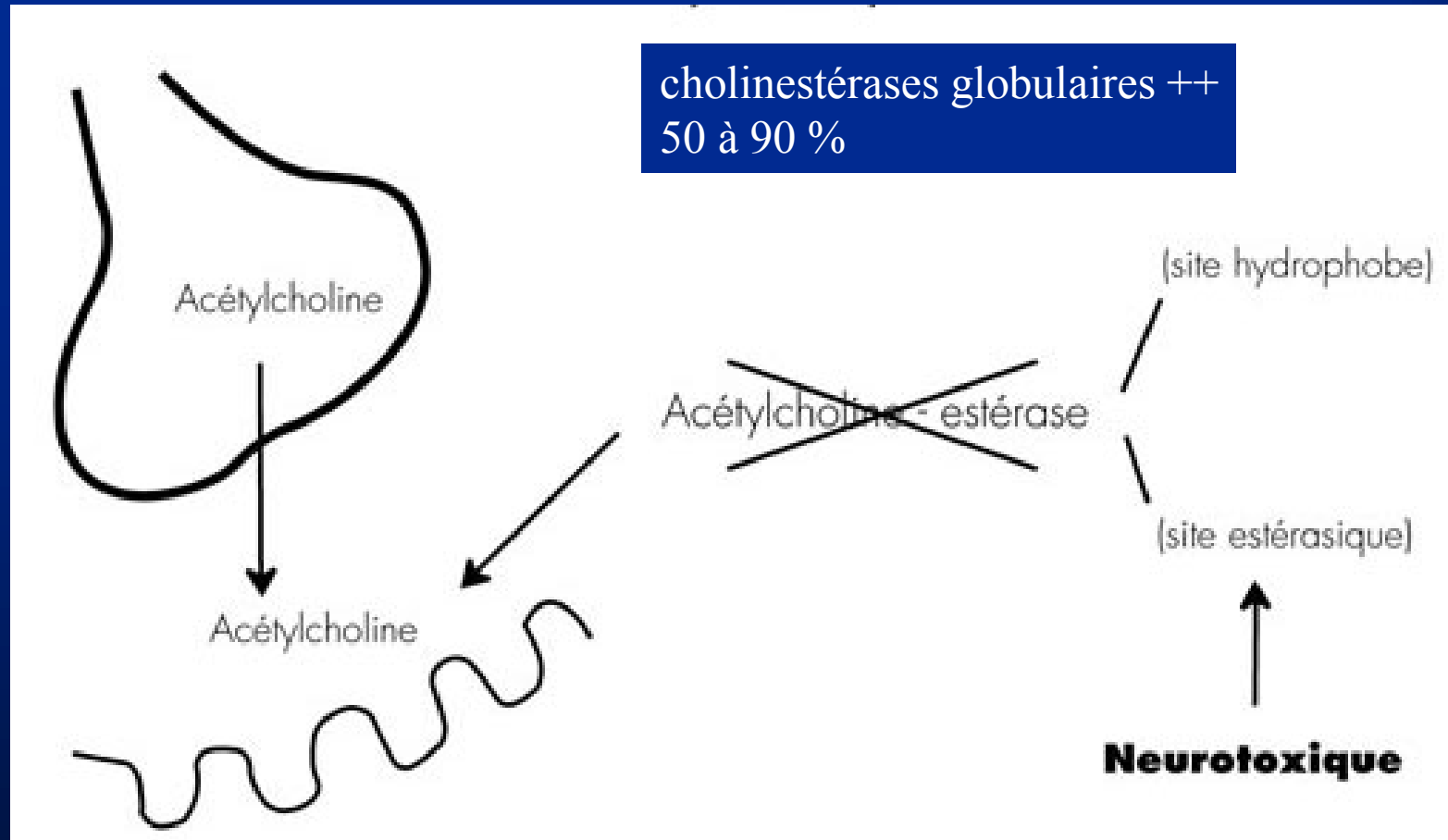
*Chemical warfare agent: nerves agents.*

*Ann Emerg Med 1992 ; 21 : 865-71.*

## NOPs : physiopathologie (2)

- Blocage de l'hydrolyse physiologique de l'acétylcholine (en choline et acide acétique) en phosphorylant le site estérasique de l'enzyme
- Intoxication par l'acétylcholine

# NOPs : physiopathologie (3)



# Modification de structure des cholinestérases : le vieillissement (« aging »)

- Soman : quelques min
- VX : 45 min
- Sarin : 5 heures

# NOPs : clinique (1)

- **Syndrome muscarinique**
  - Myosis, trouble de l'accommodation, photophobie
  - Bronchospasme
  - Hypersécrétion (sudorale, lacrymale, nasale, salivaire, bronchique)
  - Oppression thoracique
  - Spasmes gastro-intestinaux et coliques
  - Incontinence fécale et urinaire
  - Nausées et vomissements
  - Hypotension et bradycardie

# NOPs : clinique (2)

- **Syndrome nicotinique**
  - Fasciculations musculaires, crampes
  - Paralysie des muscles striés et arrêt respiratoire
- **Syndrome central**
  - Troubles du comportement
  - Crises convulsives
  - Encéphalopathie et coma

NOPs → Hypoxie

**S. muscarinique**   **S. nicotinique**   **S. central**

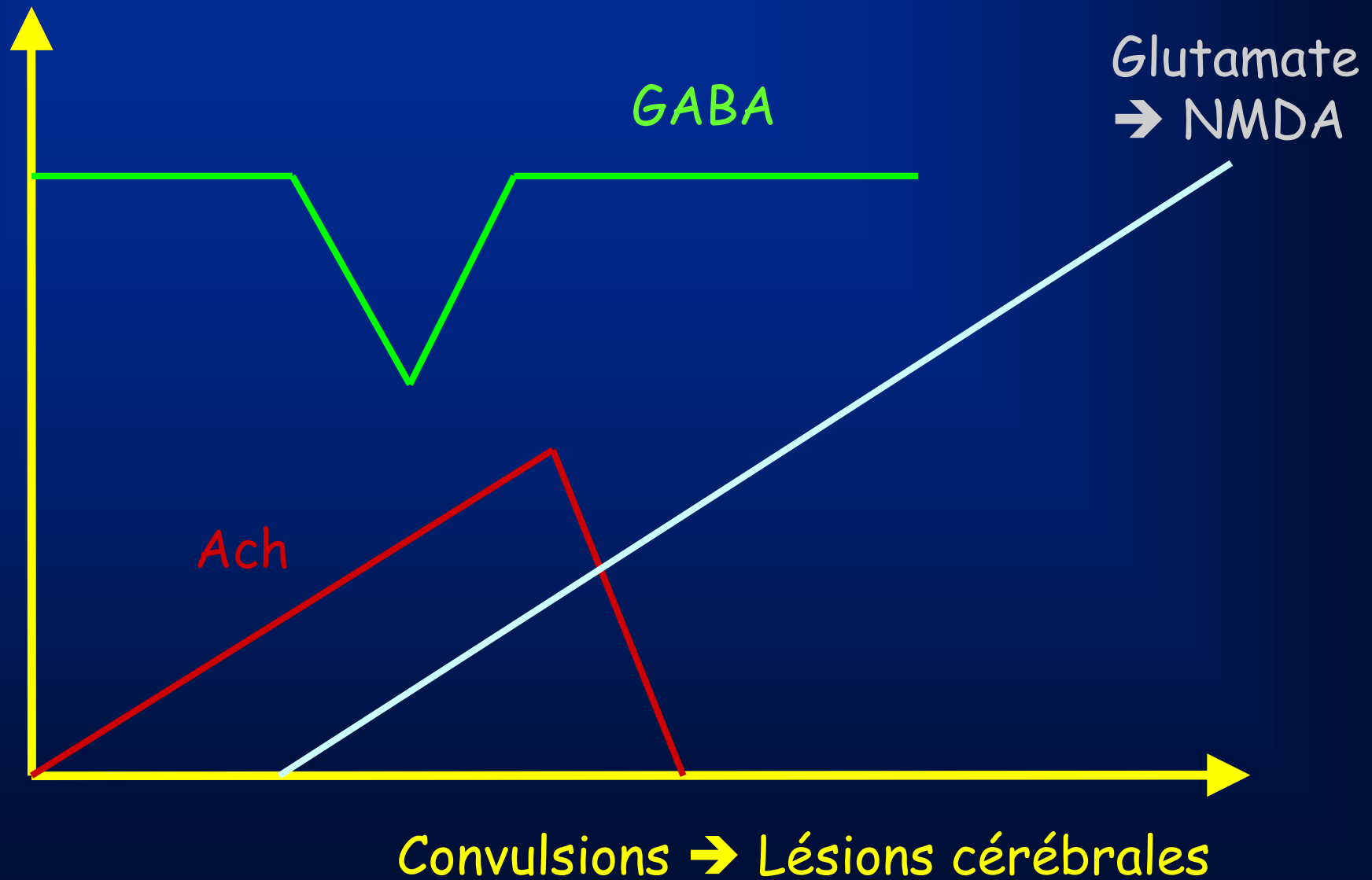
Hypersécrétion  
bronchospasme

Paralysie  
respiratoire

Convulsions  
coma

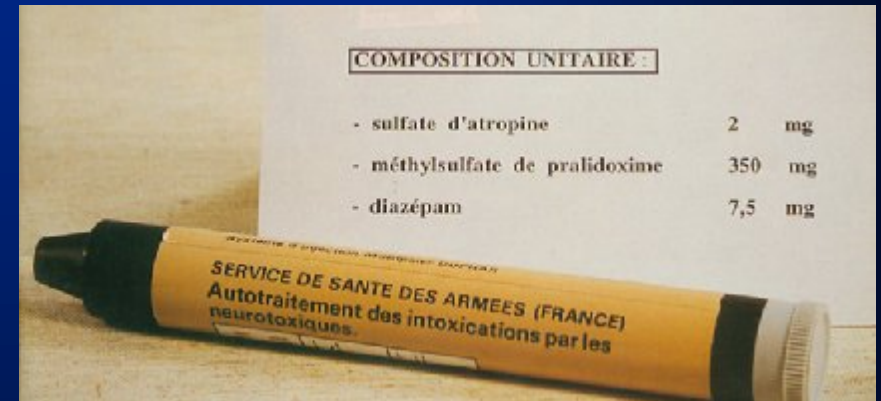
**Hypoxie**

# Autres effets



# NOPs : le traitement

- **Traitement symptomatique**
  - Décontamination
  - Réanimation respiratoire
- **Traitement spécifique**
  - Atropine
  - Anticonvulsivants
  - Réactivateurs des cholinestérases (oximes)
- **Traitement préventif ?**
  - Pyridostigmine



# NOPs : l'atropine

- **Propriétés**

- Compétition avec l'Ach au niveau des récepteurs muscariniques (et centraux)
- Sans action sur les cholinestérases

- **Posologie**

- Dose de charge : 2 mg IV toutes les 5 à 10 min jusqu'à disparition du bronchospasme et de la bronchorrhée
- Dose totale 15 à 20 mg/24 heures

# NOPs : les benzodiazépines

- **Propriétés**

- Action anticonvulsivante
- Inhibition des récepteurs NMDA

- **Posologie**

- **Diazépam** : 0.2 mg/kg (10 mg) à renouveler en fonction de la clinique
- **Clonazépam** : 0.015 à 0.04 mg/kg (1 à 3 mg)  
puis relais 0.007 à 0.015 mg/kg/h (0.5 à 1 mg/h)
- **Midazolam** : 0.08 à 0.15 mg/kg (5 à 10 mg)  
puis relais 0.08 à 0.15 mg/kg/h (5 à 10 mg/h)

avizafone

# NOPs : les oximes

- **Propriétés**

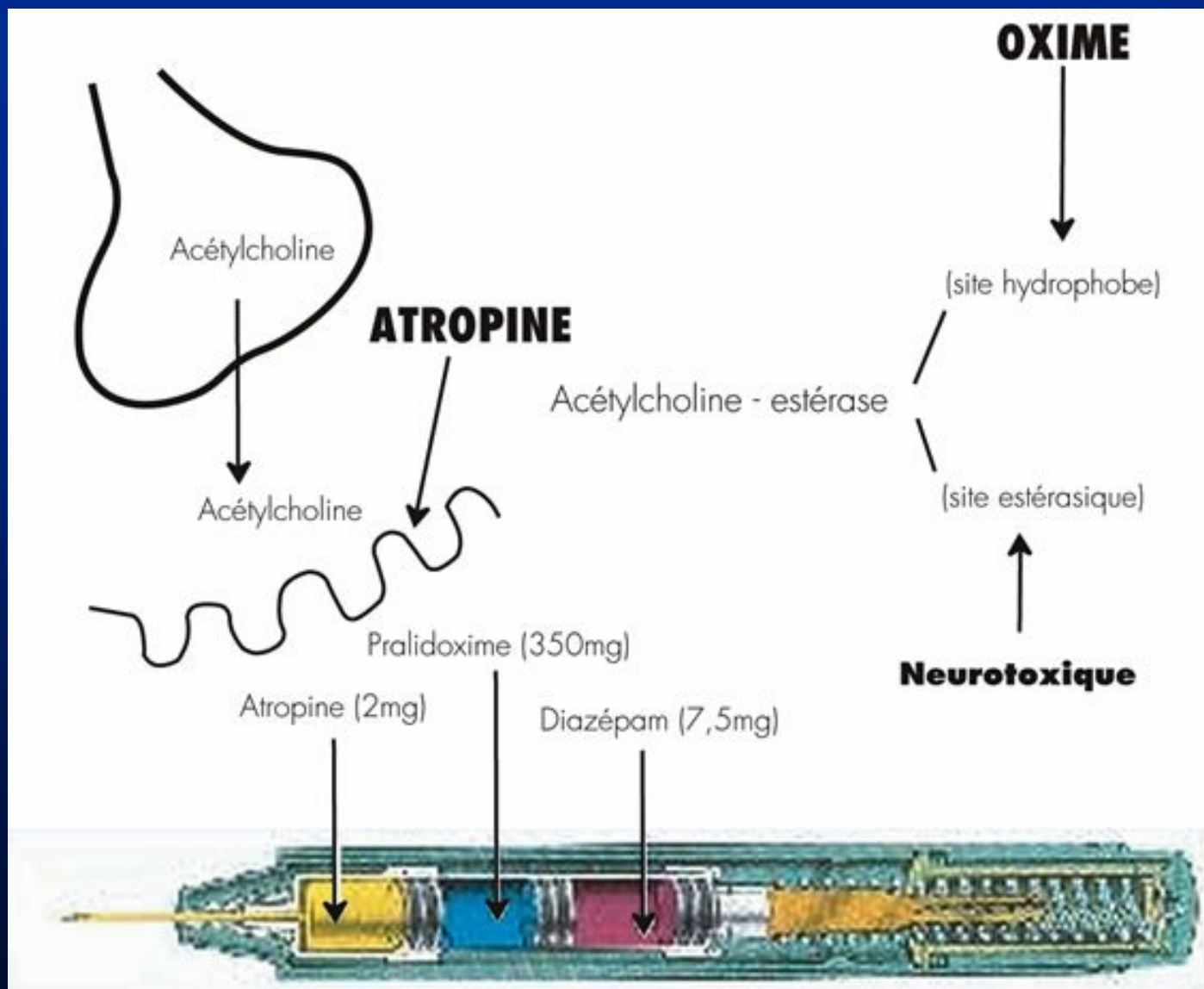
Réactivateur des cholinestérases

- Se fixe sur le groupement alkylphosphate de la cholinestérase alkyl-phosphorylée et le détache de l'acétylcholinestérase
- Administration doit être précoce (« aging » des cholinestérases)

- **Posologie : sulfate de pralidoxime**

- Dose de charge : 3 à 6 mg/kg (200 à 400 mg)  
à renouveler 30 min après
- Dose d'entretien : 3 mg/kg/ 4h (200 mg/ 4h)
- 2 à 12 g/24 heures

# NOPS : le traitement



# Perspectives thérapeutiques

- Inhibiteurs calciques ?
- Prophylaxie des effets anticholinergiques ?
- Inhibiteurs des récepteurs NMDA ?
- Administration de cholinestérases exogènes ou de carboxylestérases ?
- Anticorps monoclonaux ?

## Conclusion

- Protection
  - Décontamination
  - Traitement
- 
- Moyens de protection
  - Organisation de la décontamination
  - Ravitaillement en oxygène
  - Disponibilité des respirateurs
  - Gestion des stocks d'antidotes