

## Fiche Piratox n°4 : « Organophosphorés : neurotoxiques de guerre et pesticides »

### Liste des agents concernés :

Neurotoxiques de guerre (NOP)		Exemples de Pesticides organophosphorés (OPP)
Les agents dits G - Cyclosarin - Sarin - Soman - Tabun	Les agents dits V - VR (VX russe) - VX	- Chlorpyrifos - Diméthoate - Fenthion - Malathion - Oxydéméton-méthyl - Parathion

Les organophosphorés ne constituent pas une classe homogène, que ce soit pour leurs propriétés physico-chimiques ou leurs effets toxiques.

### ! Points clefs à ne pas oublier

- Les 1<sup>ers</sup> gestes d'urgence sont :
  - l'extraction des victimes hors de la zone de danger : la protection cutanéomuqueuse et respiratoire des intervenants est indispensable ;
  - la décontamination d'urgence (déshabillage avant tout) des victimes éventuellement complétée par une décontamination approfondie selon le contexte<sup>1</sup>.
- Les toxiques organophosphorés considérés ici entraînent un risque d'intoxication (vapeurs / liquide) et de contamination (liquide).
- Les intoxications par vapeurs entraînent des symptômes immédiats à la différence des intoxications percutanées.
- **Le traitement d'urgence est dans un premier temps essentiellement symptomatique, face à une détresse respiratoire, un coma ou des convulsions.**
- L'efficacité du traitement antidotique est d'autant plus grande qu'il est instauré rapidement après les premiers signes d'intoxication (notamment en cas de crises épileptiques, qui deviennent rapidement réfractaires aux benzodiazépines).
- En raison de la situation d'urgence exceptionnelle, certaines rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des antidotes Atropine, Contrathion®, Ineuropé®, sont relativisées dans la fiche (exemple : grossesse, allaitement, effets indésirables) ou à relativiser en pratique (contre-indications, effets indésirables). La poursuite ultérieure du traitement antidotique nécessitera de se référer aux RCP complets de l'Atropine, du Contrathion® et de l'Ineuropé®.
- Pour des informations complémentaires sur le risque, l'aide à la prise en charge et le suivi des patients, il est recommandé de solliciter le service de santé des armées, les centres antipoison et les établissements de santé référents.

<sup>1</sup> Procédés de décontamination (cf. circulaire n° 700/SGDN/PSE/PPS du 7 novembre 2008 et fiche d'introduction).

## 1. Classe Pharmaco-toxicologique des organophosphorés

**Les organophosphorés, ici considérés, sont tous des agents létaux**, à des degrés divers, les NOP présentant une toxicité aiguë supérieure à celle des OPP.

Ce sont tous des inhibiteurs irréversibles de l'acétylcholinestérase (synaptique et globulaire), ce qui est la base de la plupart des effets toxiques, d'autres estérases (butyrylcholinestérase...) et d'autres enzymes aux rôles mal connus.

L'accumulation induite de l'acétylcholine au niveau des systèmes nerveux central et périphérique entraîne une hyperstimulation des récepteurs cholinergiques avec des signes à la fois muscariniques et nicotiques à l'origine d'une détresse respiratoire aiguë, de perturbations cardiovasculaires, et de troubles neurologiques. Les NOP semblent par ailleurs plus à même d'induire des crises épileptiques, convulsives au moins au début qui peuvent évoluer vers des formes sans manifestations motrices. Dans les cas d'intoxications volontaires par ingestion d'OPP, souvent de doses massives, la fréquence des convulsions semble relativement faible mais ces données cliniques ne peuvent pas être nécessairement extrapolées à tous les OPP et toutes les voies d'exposition. En conséquence, des crises convulsives ne pourront pas permettre d'orienter vers des NOP plutôt que des OPP. C'est leur apparition qui doit dicter l'administration d'une benzodiazépine (BZD).

La mort survient le plus souvent par hypoxie majeure d'origine centrale et périphérique (obstruction des voies respiratoires et paralysie des muscles respiratoires). **Il est donc impératif de mettre en œuvre le traitement symptomatique et antidotique le plus rapidement possible, d'effectuer un déshabillage et une décontamination plus complète.**

## 2. Propriétés physico-chimiques des organophosphorés

- **Les agents G (cyclosarin, sarin, soman et tabun)** sont des liquides suffisamment volatils pour constituer un danger significatif sous forme de vapeurs. Ces agents peuvent entraîner de sévères intoxications par contact cutané (décès recensés lors de l'attentat de Tokyo). Ils sont toxiques par ingestion.

- **Les agents V ou A (VX, VX russe ou VR)** sont des toxiques dont le danger est principalement lié à une pénétration par voie percutanée (et bien sûr par ingestion).

- **Les agents pesticides (chlorpyrifos, diméthoate, fenthion, malathion, oxydéméton-méthyl et parathion)**, OPP, présentent des caractéristiques très variées ; il s'agit le plus souvent de composés qui se présentent sous la forme de formulations plus ou moins complexes dont la composition n'est pas toujours décrite précisément. Les produits chimiques entrant dans ces formulations peuvent présenter une toxicité ou modifier la toxicocinétique de l'OPP. Comme pour les NOP, ces agents sont toxiques par inhalation, ingestion et contact cutané.

Il faut également noter que d'autres inhibiteurs de ChE pourraient être employés et provoquer un tableau clinique très proche ; ce sont des carbamates, le plus souvent inhibiteurs réversibles des enzymes. Toutefois, dans ces cas, l'oxime réactivatrice sera dénuée d'effet thérapeutique.

***Cf. annexe 1 : Liste des propriétés physico-chimiques permettant d'apprécier l'exposition et de moduler la prise en charge des toxiques organophosphorés.***

## 3. Principales caractéristiques de l'intoxication

**Elle est variable selon la voie (cutanée, respiratoire, oculaire) la dose et la durée d'exposition. Les traitements antidotiques ne sont pas différents mais les différences de toxicocinétique peuvent obliger à des adaptations des schémas classiques.**

Ne sont pas ici considérés les effets d'une intoxication par ingestion volontaire massive, situation qui sort du cadre PIRATOX.

□ **L'exposition à des vapeurs** est caractérisée par l'apparition immédiate des effets cliniques ; ils sont liés principalement au contact direct du toxique avec les cibles biologiques :

**Après exposition faible :**

Le tryptique classique est myosis, rhinorrhée et bronchoconstriction mais un seul de ces signes peut apparaître.

**Après exposition forte :**

-hypersécrétions salivaire, nasale, bronchique,  
-fasciculations, myoclonies, convulsions,  
-contracture des muscles lisses d'innervation parasympathique : bronchospasme, coliques, défécation et miction involontaires,  
-paralysie des centres respiratoires,  
-troubles cardiovasculaires non spécifiques et variables,  
- crises épileptiques de type grand mal pouvant évoluer vers un état de mal, rapidement réfractaire aux benzodiazépines pouvant être à l'origine de lésions irréversibles du système nerveux central.

**Le décès peut survenir rapidement, en 5-10 min pour de fortes concentrations.**

□ **L'exposition percutanée** est caractérisée par une latence d'apparition des signes cliniques de l'intoxication qui culminent brutalement. Cette latence dépend de la dose mais peut atteindre plusieurs heures. Après intoxication percutanée, le myosis pourra ne pas être rapidement visible. Dans ces circonstances, **une victime asymptomatique n'est pas forcément non contaminée/non intoxiquée.**

Le fait que les OP ne pénètrent pas toujours très vite à travers les vêtements ou les chaussures et que les symptômes peuvent être différés obligent à considérer contaminée toute personne venant d'une zone potentiellement contaminée et donc au minimum à réaliser un déshabillage.

Si d'autres victimes présentent des signes clairs d'intoxication par OP, les victimes asymptomatiques devront être maintenues en observation. L'identification du toxique dans les heures qui suivent l'événement permettra de prendre les décisions adaptées : maintien en observation 12 h pour des toxiques à pénétration percutanée principale ; dans les autres cas, les personnes asymptomatiques, après déshabillage et éventuellement décontamination approfondie, sont invitées à consulter un médecin en cas d'apparition de troubles.

## 4. Aide du laboratoire

Il existe différents indicateurs biologiques d'exposition et d'effet (biomarqueurs) qu'il est important de pouvoir suivre. Les toxiques ici considérés sont des inhibiteurs irréversibles de l'acétylcholinestérase (AChE) agissant également sur d'autres estérases dont la butyrylcholinestérase (BChE, cholinestérase plasmaticque, encore parfois dénommée pseudocholinestérase). L'inhibition de la BChE est mesurée par un grand nombre de laboratoires en France dans le cadre du suivi de l'exposition professionnelle à ces toxiques. Il ne s'agit que d'un indicateur d'exposition et de la rémanence sanguine du toxique. La détermination de l'inhibition de l'AChE des globules rouges est beaucoup plus intéressante comme un représentant de ce qui peut se passer au niveau des synapses. Toutefois, ce dosage, impliquant un traitement plus compliqué des spécimens, est plus rarement disponible. Comme récemment démontré, c'est pourtant l'activité enzymatique qui doit être suivie pour évaluer l'efficacité du traitement par oxime réactivatrice, la BChE inhibée étant plus difficilement réactivée. L'analyse d'autres biomarqueurs plus spécifique est actuellement mise au point dans quelques rares laboratoires en France. Les prélèvements urinaires doivent être congelés et les prélèvements sanguins uniquement réfrigérés.

Le réseau de laboratoires PIRATOX sera mis en alerte et les spécimens dirigés vers les laboratoires désignés.

Par le biais du SAMU de zone de défense et de sécurité, les numéros de téléphone des laboratoires spécialisés seront communiqués.

## 5. Prétraitement de l'intoxication

Un carbamate, inhibiteur réversible des cholinestérases, est parfois utilisé comme pré-traitement avant contact avec les toxiques. Dans le cas de certaines intoxications, il peut augmenter l'efficacité des traitements étiologiques instaurés. Il s'agit du bromure de pyridostigmine, disponible en comprimés dosés à 30 mg, administrés toutes les 8 heures ; il a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2008 mais uniquement dans le cadre d'une utilisation militaire. La protection maximale n'est obtenue qu'après administration répétée (3 administrations soit 24 h) ce qui exclut son utilisation en situation d'urgence. En aucun cas, il ne s'agit d'un traitement de l'intoxication.

## 6. Traitements symptomatiques

### 1) La détresse respiratoire et les troubles de conscience

La priorité thérapeutique immédiate vise à lutter contre une défaillance respiratoire associée ou non à des troubles de conscience : oxygénothérapie au masque ou sous ventilation contrôlée après intubation. Pour l'intubation, une induction en séquence rapide est nécessaire (étomidate 0,3 mg/kg ou kétamine 3 mg/kg en association avec un curare dépolarisant, l'iodure de suxaméthonium 1 mg/kg). Dans ce contexte d'intoxication, il est important de rappeler les interactions pharmacologiques possibles telles l'augmentation de la durée de curarisation par l'inhibition des estérases. Le thiopental 5 mg/kg peut être également employé.

### 2) Les crises convulsives

L'intoxication par NOP entraîne l'apparition rapide, si la dose est suffisante, de crises convulsives. En l'absence de données cliniques démontrant la nécessité d'une posologie différente, le traitement des crises épileptiques initiales reposera sur les molécules possédant actuellement cette indication en France, reprise dans le tableau I. L'adaptation posologique sera dictée par l'état clinique du patient et reposera sur l'expérience de l'équipe médicale et les consensus d'experts.

Aucune différence pharmacodynamique entre benzodiazépines n'a pu être réellement mise en évidence et elles se distinguent surtout par leur pharmacocinétique. Le clonazépam présente par exemple une durée d'action prolongée de plusieurs heures.

Le midazolam est utilisé dans certains pays, en particulier lorsque seule la voie intramusculaire est disponible. Par cette voie, certains préconisent 10 mg (> 40 kg), 5 mg (20-39 kg) et 2,5 mg (< 20 kg). En France, on le réserverait plutôt pour le traitement de l'état de mal (0,15 mg/kg). Il est disponible dans les lots PSM<sup>2</sup>.

**Tableau I Traitement des crises épileptiques avant l'installation d'un état de mal épileptique**

Populations	Traitement des crises épileptiques	
	Doses initiales ou doses de charge	Doses d'entretien
<b>Adultes</b>	<i>Diazépam</i> * 0,1 à 0,2 mg/kg ou 10 à 20 mg d'emblée en IM/IV lente (2 mg/min). <i>Clonazépam</i> 1 mg en IV lente en 3 min.	<i>Diazépam</i> * 100 mg à raison de 8 mg/h. <i>Clonazépam</i> 4-6 mg sur 24 h en IV lente ou 0,1 à 0,25 mg/h en perfusion.
<b>Enfants (1-15 ans)</b>	<i>Diazépam</i> * 0,2 à 0,3 mg/kg en IV lente ou 0,5 mg/kg en intrarectal. <i>Clonazépam</i> 0,25 à 0,5 mg dilué dans une ampoule de solvant en IV très lente.	<i>Diazépam</i> * répétition de la première dose 10 à 20 min après. <i>Clonazépam</i> répétition de la première dose dans l'heure suivant l'injection intraveineuse.

(\*) Disponible dans les lots PSM.

<sup>2</sup> Poste Sanitaire Mobile.

Si les crises ne sont pas rapidement maîtrisées, elles évoluent vers un état de mal épileptique (EME) qui deviendra réfractaire au traitement. Au cours de l'intoxication, l'EME peut devenir non convulsif induisant des problèmes de diagnostic sans électroencéphalogramme (EEG).

Les données sont insuffisantes pour affirmer que l'EME induit par les OP sera plus réfractaire au traitement qu'un EME d'autres étiologies. En conséquence, en cas d'échec du traitement initial par benzodiazépines, les protocoles reconnus de prise en charge d'un EME doivent être employés selon les dernières recommandations pour l'adulte et l'enfant datant de 2009<sup>3</sup>.

Toutefois, l'intoxication peut conduire à une révision de ces protocoles. Ainsi par exemple, les barbituriques, contre-indiqués chez l'insuffisant respiratoire sévère, seront d'un usage délicat chez les intoxiqués présentant un EME. La fosphénytoïne est contre-indiquée en particulier en cas de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degré qui peuvent notamment survenir au cours des intoxications et dans le cas d'intoxications expérimentales, elle n'est pas apparue efficace.

Dans le cadre des EME réfractaires induits expérimentalement par les NOP, la kétamine, en association avec l'atropine, a démontré une très bonne efficacité antiépileptique et neuroprotectrice. Généralement utilisée en dernier recours dans les EME réfractaires, la kétamine, présente dans les lots PSM, pourrait ainsi trouver une place en pré-hospitalier dans ces circonstances exceptionnelles où l'intoxication peut être compliquée par les conséquences traumatiques d'une explosion (choc etc.). Le scénario de l'attentat de Tokyo (dispersion sans explosion) ne sera en effet pas forcément répété. Des doses proches de celles utilisées en anesthésie seront probablement requises mais les résultats expérimentaux suggèrent que l'association avec une benzodiazépine, du midazolam en particulier, permettra très probablement de réduire les doses efficaces. La voie intraveineuse doit être préférée pour limiter les effets respiratoires de la kétamine.

**Tableau II Traitement des états de mal épileptiques (EME)**

Populations	Prise en charge d'un état de mal épileptique *		Adaptation liée à l'intoxication
	Moins de 30 min après le début	Plus de 30 min après le début	
<b>Adultes</b>	<p><i>Clonazépam</i> 0,015 mg/kg (1 mg en 3 min éventuellement répété après 10 min).</p> <p>Si échec après 5 min :</p> <p><i>Clonazépam + fosphénytoïne</i> (20 mg/kg à raison de 150 mg/min).</p> <p><i>Clonazépam + phénobarbital</i> (100 mg/min sans dépasser 10 mg/kg ; 3 à 4 flacons de 200 mg chez l'adulte).</p>	<p><i>Clonazépam</i> 0,015 mg/kg + <i>fosphénytoïne</i> (20 mg/kg à raison de 150 mg/min).</p> <p><i>Clonazépam</i> 0,015 mg/kg + <i>phénobarbital</i> (100 mg/min sans dépasser 10 mg/kg ; 3 à 4 flacons de 200 mg chez l'adulte).</p> <p>En cas d'échec : envisager l'anesthésie générale thiopental** ou propofol** ou midazolam**.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Barbituriques peu conseillés.</li> <li>- Fosphénytoïne pourrait ne pas être efficace.</li> <li>- Kétamine** : à considérer à doses anesthésiques ou subanesthésiques en association avec le midazolam – associer à l'atropine.</li> </ul>
<b>Enfants</b>	<p>Le choix sera avant tout fonction de l'expérience et des préférences des professionnels ou des parents.</p> <p><i>Diazépam</i>** 0,2 à 0,4 mg/kg maximum : 5 mg chez l'enfant de moins de cinq ans, 10 mg pour l'enfant de cinq ans et plus).</p> <p><i>Clonazépam</i> 0,02 à 0,04 mg/kg (maximum : 1 mg).</p> <p><i>Midazolam</i> par voie nasale (0,2 à 0,3 mg/kg), buccale (0,2 à 0,3 mg/kg) ou intramusculaire (0,2 à 0,5 mg/kg).</p>	<p><i>Idem adultes</i></p> <p>Le choix sera avant tout fonction de l'expérience et des préférences des professionnels ou des parents.</p> <p>Chez l'enfant, il n'y a pas actuellement de données cliniques suffisamment fortes pour recommander d'utiliser la fosphénytoïne à la place de la phénytoïne.</p> <p>Il est recommandé de ne pas utiliser le propofol.</p>	<i>Idem adultes</i>

(\*) D'après les recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française.

(\*\*) Disponible dans les lots PSM.

<sup>3</sup> Outin H., Blanc T., Vinatier I., 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 (nouveau-né exclu). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française. Réanimation 2009; 18 4-12.

## 7. Antidotes (traitements spécifiques, cf. annexe 1)

Les traitements spécifiques sont à entreprendre dès que les signes cliniques observés et le contexte de l'événement sont compatibles avec une intoxication collective par OP, et à moduler pour chaque victime en fonction de la sévérité du tableau clinique. La confirmation définitive d'une intoxication par OP prendra plusieurs heures.

### Sulfate d'Atropine 1 mg/mL, solution injectable

#### 1. Mécanisme d'action pharmacologique

Anti-cholinergique. L'atropine agit sur le syndrome muscarinique de l'intoxication : hypersialorrhée, hypersécrétion bronchique, bronchospasme, bradycardie, troubles digestifs, myosis.

#### 2. Indication(s)

Antidote spécifique dans les intoxications aiguës par les anticholinestérasiques (organophosphorés et carbamates) ou par les médicaments parasymphatomimétiques ou cholinomimétiques.

#### 3. Protocole(s) d'administration selon la gravité

Il est essentiel de pouvoir donner de l'atropine à dose suffisante, le plus rapidement et le plus régulièrement possible, selon l'état du patient. **Les quantités d'atropine à délivrer peuvent être très importantes. Il n'existe pas de consensus sur les modalités d'administration** (certains préconisent de doubler les doses à chaque réinjection jusqu'à l'obtention des signes d'atropinisation adéquate lors de l'initiation du traitement).

Il est essentiel d'assurer une surveillance permanente du patient au cours du traitement afin de pouvoir rapidement identifier soit un surdosage en atropine soit un sous-dosage. Les signes d'efficacité à rechercher après réinjection d'atropine doivent être connus :

- assèchement des sécrétions bronchiques, levée de la broncho-constriction ;
- tachycardie légère (fréquence cardiaque supérieure ou égale à 80/min) ;
- réduction de la transpiration.

Chez l'enfant, c'est surtout l'amélioration de la ventilation qui doit être recherchée.

**Tableau III Traitement par le sulfate d'atropine**

Populations	Doses de charge	Doses d'entretien*	Durée prévisible du traitement
<b>Adultes</b>	<b>2 mg</b> d'emblée en IV lente**, à renouveler toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à l'obtention des signes d'une bonne titration (cf. texte).	<b>1,5 à 6 mg/h</b>	La durée d'utilisation ne dépassera pas en général quelques heures mais une surveillance très rapprochée du patient est indispensable à la recherche d'un retour des signes muscariniques (importance de la toxicocinétique de l'OP).
<b>Enfants</b>	<b>0,05 à 0,1 mg/kg</b> , selon l'importance des signes cholinergiques, d'emblée en IV lente*, à renouveler toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à l'obtention des signes d'une bonne titration (cf. texte).	<b>0,05 mg/kg.h</b>	

(\*) Une perfusion continue d'atropine ne s'impose pas toujours ; des ré-injections, dictées par la clinique, pourraient suffire.

(\*\*) Pour une utilisation par la voie IV, les victimes devront avoir été au préalable oxygénées. D'autres voies peuvent être utilisées comme la voie intra-osseuse, IM, rectale, orale ou endotrachéale (notamment chez l'enfant).

#### 4. Contre-indications (à relativiser en situation d'urgence exceptionnelle)

Risque de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire par troubles uréthro-prostatiques.

5. Principaux effets indésirables (en raison de leur fréquence ou de leur gravité)

Épaississement des sécrétions bronchiques, troubles de l'accommodation, tachycardie, palpitations, constipation, rétention d'urine, excitabilité, confusion mentale (sujet âgé). Un ajustement de la posologie peut permettre de diminuer ou de faire disparaître ces effets. Délire et agitation en cas de surdosage.

6. Utilisation de l'antidote dans des populations spécifiques

*Grossesse* : en raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation de l'atropine est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

*Allaitement* : sans objet en situation d'urgence exceptionnelle.

En cas de poursuite du traitement antidotique, se reporter au RCP de l'atropine.

## **Méthylsulfate de Pralidoxime – Contrathion 2 %, poudre et solvant pour sol injectable (200 mg de pralidoxime base par flacon après reconstitution)**

1. Mécanisme d'action pharmacologique

Antidote des produits organophosphorés agissant principalement par réactivation des cholinestérases. La pralidoxime corrige les syndromes muscarinique et nicotinique de l'intoxication.

2. Indication

Intoxication modérée et sévère par les dérivés organophosphorés anticholinestérasiques.

3. Protocole(s) d'administration selon la gravité

En cas d'urgence, utiliser la voie intraveineuse. La solution de pralidoxime sera préparée extemporanément.

L'efficacité de la pralidoxime varie selon les diverses classes d'organophosphorés et elle est d'autant plus efficace qu'elle est administrée précocement après l'intoxication en association avec l'atropine.

La posologie optimale d'oxime dépend de la nature de l'OP en cause. La faible toxicité de l'oxime peut donc inciter à rechercher une dose initiale assez élevée.

Attention : les études cliniques ne précisent pas toujours le sel de pralidoxime utilisé (iodure, chlorure, méthanesulfonate ou méthylsulfate) ou si les doses pondérales sont données en base ou en sel.

Chez l'adulte, la posologie habituellement proposée est de 200 à 400 mg de pralidoxime base (1 à 2 flacons) et elle peut être augmentée jusqu'à 2 g (10 flacons) en fonction de l'efficacité obtenue ; une dose d'entretien allant jusqu'à 400 mg/h (2 flacons/h) sera maintenue tant que nécessaire. La durée de traitement dépendra en particulier du temps de circulation du toxique dans l'organisme et la posologie sera adaptée à l'évolution clinique, voire aux données biologiques si disponible (activité AChE de préférence ou BChE).

Chez l'enfant, la posologie habituellement proposée est de 20 à 40 mg/kg de pralidoxime base suivant la sévérité de l'intoxication et la réponse au traitement ; une dose d'entretien de 10 mg/kg.h sera maintenue tant que nécessaire. Une dose d'entretien (pralidoxime base) de 9-17 mg/kg.h sans dépasser 1,5 g/h a pu être rapportée.

Une étude clinique a par ailleurs montré que la demi-vie de la pralidoxime apparaissait deux fois plus longue que chez l'adulte. Il est donc probable que les doses pourraient être plus espacées chez l'enfant.

**Tableau IV Traitement par le méthylsulfate de pralidoxime (Contrathion®)**

<b>Traitement par méthylsulfate de pralidoxime, Contrathion®</b> selon la hiérarchisation des symptômes	<b>Posologies(*)</b> 1 flacon de Contrathion® contient 200 mg de pralidoxime base après reconstitution.
<b>Formes Mineures</b>  <b>(traitement optionnel)</b>	<b>Adulte (pralidoxime base) :</b> 200-400 mg en IV lente ou en IM. <b>Enfant (pralidoxime base) :</b> 20 à 40 mg/kg IV en 15 min.
<b>Formes modérées</b>	<b>Adulte (pralidoxime base):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Dose initiale : 1 g (5 flacons) en IV lente ou en IM (jusqu'à 2 g).</li> <li>❖ Dose d'entretien = Perfusion de l'ordre de 5-8 mg/kg.h ou réinjection de 200-400 mg à un rythme déterminé en fonction de l'évolution clinique et des données biologiques (activité AChE de préférence si disponible ou BChE) (par exemple toutes les 4 h environ).</li> </ul> <b>Enfant (pralidoxime base):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Dose initiale : 20 à 40 mg/kg IV en 15 min.</li> <li>❖ Dose d'entretien = 10 mg/kg.h. A ajuster selon la clinique et les données biologiques.</li> </ul>
<b>Formes sévères</b>	<b>Adulte (pralidoxime base):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Dose initiale : 2 g (10 flacons) en IV lente ou en IM.</li> <li>❖ Dose d'entretien = Perfusion de l'ordre de 5-8 mg/kg.h ou réinjection de 200-400 mg à un rythme déterminé en fonction de l'évolution clinique et des données biologiques (activité AChE de préférence si disponible ou BChE) (par exemple toutes les 4 h environ).</li> </ul> <b>Enfant : idem formes modérées</b>

(\*) Les posologies présentées dans le tableau correspondent à celles de la spécialité Contrathion® et à celle d'un document médical de l'OMS. L'analyse des données cliniques accumulées ces dernières années démontrent une nette tendance à l'augmentation des doses initiales et des doses d'entretien.

#### 4. Paramètres d'évaluation de l'efficacité de l'antidote

Amélioration des paramètres respiratoires, diminution des doses d'atropine nécessaires pour obtenir les signes d'efficacité précédemment énoncés. Réactivation de l'AChE des globules rouges (comme précisé antérieurement, la réactivation de la BChE inhibée est plus difficile à obtenir et ne représente donc pas ce qui peut se passer au niveau synaptique).

#### 5. Contre-indications (à relativiser en situation d'urgence exceptionnelle)

Hypersensibilité à la pralidoxime (information non accessible en pratique).

#### 6. Principaux effets indésirables (à relativiser en situation d'urgence exceptionnelle)

Troubles de la vision (diplopie, vision floue), malaise, vertiges, céphalées, tachycardie.

#### 7. Précautions d'emploi

L'atropine est habituellement associée à la pralidoxime, en contrôlant de façon permanente, au cours de ce traitement, l'état de la pupille et de la fréquence cardiaque.

#### 8. Utilisation de l'antidote dans des populations spécifiques

**Grossesse :** en raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation du Contrathion® est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

**Allaitement :** sans objet en situation d'urgence exceptionnelle.

En cas de poursuite du traitement antidotique, se reporter au RCP du Contrathion®.



## **Sulfate d'atropine (2 mg), chlorhydrate d'avizafone (20 mg) et méthylsulfate de pralidoxime (350 mg, correspondant à 217 mg de pralidoxime base) - Ineurop® poudre et solvant pour solution injectable (dispositif : cartouche)**

### 1. Mécanisme d'action pharmacologique

L'Ineurop® exerce un effet antidote par effet cumulé de l'activité des trois principes actifs du médicament : l'atropine, anticholinergique ; l'avizafone, prodrogue active sous forme de diazépam, anticonvulsivant ; la pralidoxime, réactivateur des cholinestérases inhibées par les neurotoxiques.

### 2. Indication

Traitement d'urgence, sur le terrain, des intoxications par les organophosphorés avec suspicion d'utilisation d'agents neurotoxiques tels que le sarin le VX, le soman et le tabun.

### 3. Protocole(s) d'administration selon la gravité

Chez l'adulte : Injection intramusculaire (après reconstitution de la solution) dans la cuisse à travers les vêtements, dès l'apparition des premiers symptômes d'intoxication, de la dose contenue dans le dispositif.

En cas de persistance des symptômes d'intoxication, l'injection peut être renouvelée une fois uniquement, 15 minutes après la première injection.

### 4. Paramètres d'évaluation de l'efficacité de l'antidote

Diminution des symptômes d'intoxication.

### 5. Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indications autres que celles des molécules isolées, relativisées dans le cadre de ces situations d'urgence exceptionnelles.

### 6. Principaux effets indésirables

- Liés à l'avizafone : Sensation ébrieuse, ataxie - Asthénie, baisse de la vigilance, somnolence - Amnésie antérograde, troubles mnésiques - Réactions paradoxales - Hypotonie musculaire.
- Liés à l'atropine : Epaissement des sécrétions bronchiques - Tachycardie, palpitations - Constipation - Rétention d'urine - Troubles de l'accommodation - Excitabilité - Irritabilité, confusion mentale chez les personnes âgées.
- Liés à la pralidoxime : Troubles visuels - Malaises, vertiges, céphalées - Tachycardie.

### 7. Précautions d'emploi (à relativiser dans ce contexte)

Liées à l'atropine : insuffisance coronarienne, troubles du rythme ventriculaires connus : surveiller la fréquence cardiaque au décours des injections. Liées à l'avizafone : myasthénie.

### 8. Utilisation de l'Ineurop® sur des terrains particuliers

*Grossesse* : En raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation d'Ineurop® est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

*Allaitement* : En raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation d'Ineurop® est possible au cours de l'allaitement.

## Annexe 1 - Propriétés physico-chimiques permettant d'apprécier l'exposition et de moduler la prise en charge des toxiques organophosphorés

Le caractère plus ou moins hydrosoluble du composé est d'importance pour évaluer l'efficacité probable d'une douche lors de la décontamination. Sauf cas très exceptionnel (atmosphère à très forte concentration toxique), face à des vapeurs adsorbées un déshabillage est nécessaire mais le passage dans une structure de décontamination approfondie ne sera généralement pas utile.

Neurotoxiques de guerre (NOP)						
	Agents G				Agents V ou A	
<b>Valeur et Commentaire(s)</b>	<b>Cyclosarin</b> CAS : 329-99-7	<b>Sarin</b> CAS : 107-44-8	<b>Soman</b> CAS : 96-64-0	<b>Tabun</b> CAS : 77-81-6	<b>VX russe ou VR</b> CAS : 159939-87-4	<b>VX</b> CAS : 50782-69-9
<b>Etat physique probable</b>	Liquide volatil	Liquide volatil Le plus volatil (moins que l'eau)	Liquide volatil	Liquide volatil	Liquide très faiblement volatil	Liquide très faiblement volatil
<b>Densité de vapeur</b>	Gaz lourd	Gaz lourd	Gaz lourd	Gaz lourd	Gaz lourd	Gaz lourd
<b>Hydrosolubilité</b>	Faible	Totale	Faible	Modérée	Faible	Faible (soluble < 9,4 °C)
<b>Pouvoir contaminant</b>	<b>Toxiques peu ou non persistants</b> En terrain libre, les vapeurs sont facilement entraînées par le vent. Ces agents sont aisément détruits par hydrolyse.				<b>Toxique persistant</b> Contamine sol, végétation, et matériel, créant un danger de contact et de transfert de contamination, qui peut, persister de plusieurs heures à quelques jours.	

Pesticides organophosphorés (OPP)						
<b>Valeur et Commentaire(s)</b>	<b>Chlorpyrifos (A)</b> CAS : 2921-88-2	<b>Diméthoate (A)</b> CAS : 60-51-5	<b>Fenthion</b> CAS : 55-38-9	<b>Malathion (A)</b> CAS : 121-75-5	<b>Oxydéméton-méthyl</b> CAS : 301-12-2	<b>Parathion</b> CAS : 56-38-2
<b>Etat physique probable</b>	Solide cristallin en émulsions concentrées ou granules	Solide cristallin en émulsions concentrées	Liquide volatil (Formulé en poudres, émulsions concentrées, granules...)	Liquide volatil (suspension huileuse mélangée à l'eau)	Liquide volatil	Liquide volatil (Formulé en poudres, émulsions concentrées, granules...)
<b>Densité de vapeur</b>	Variable selon formulations	-	9,6	11,4	-	10
<b>Hydrosolubilité</b>	Très faible	Faible	Très faible	Faible	Modérée	Très faible
<b>Pouvoir contaminant</b>	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé

(A) Autorisé par la communauté européenne (directive 91/414/EEC).

### Hydrosolubilité (20 °C):

- Modérée : de l'ordre de la centaine de grammes et au-dessus.
- Faible de l'ordre de la centaine de mgL<sup>-1</sup> à dizaine gL<sup>-1</sup>.
- Très faible de l'ordre du mg ou dizaine de mg L<sup>-1</sup>.

## Annexe 2 - Antidotes des toxiques organophosphorés

Hiérarchisation des symptômes	Traitements	Posologies
<b>Formes Mineures</b>  Vapeurs : Myosis, rhinorrhée, discrète bronchoconstriction et sécrétions bronchiques (discrète dyspnée). Liquide (délai d'apparition allant jusqu'à 18 h) Hypersudation locale, fasciculations musculaires locales.	<b>méthylsulfate de pralidoxime</b> Contrathion® (optionnel)	<b>Adulte (pralidoxime base) :</b> 200-400 mg en IV lente ou en IM. <b>Enfant (pralidoxime base) :</b> 20 à 40 mg/kg IV en 15 min.
	<b>sulfate d'atropine</b> (indispensable)	<b>Adulte :</b> 2 mg en IV lente, à renouveler toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à assèchement des sécrétions, levée de la bronchoconstriction et légère tachycardie. Doses suivantes à administrer selon l'état clinique. <b>Enfant :</b> 0,05 à 0,1 mg/kg IV à renouveler toutes les 5 à 10 minutes selon l'état clinique. Dose d'entretien = 0,05 mg/kg/h (uniquement si requis par l'état clinique).
<b>Formes modérées</b>  Vapeurs : <i>Idem formes mineures</i> + bronchoconstriction et sécrétions bronchiques modérées (dyspnée plus marquée +/- toux) +/- céphalées +/- vertiges. Liquide (délai d'apparition allant jusqu'à 18 h) <i>Idem formes mineures</i> + nausées, diarrhées, faiblesse généralisée.	<b>sulfate d'atropine</b>	<i>Idem formes mineures</i>
	<b>méthylsulfate de pralidoxime</b> Contrathion®	<b>Adulte (pralidoxime base):</b> ❖ Dose initiale : 1 g (5 flacons) en IV lente ou en IM (jusqu'à 2 g). ❖ Dose d'entretien = Perfusion de l'ordre de 5-8 mg/kg.h ou réinjection de 200-400 mg à un rythme déterminé en fonction de l'évolution clinique et des données biologiques (activité AChE de préférence si disponible ou BChE) (par exemple toutes les 4 h environ). <b>Enfant (pralidoxime base):</b> ❖ Dose initiale : 20 à 40 mg/kg IV en 15 min. ❖ Dose d'entretien = 10 mg/kg.h. A ajuster selon la clinique et les données biologiques.
	<b>OU</b>	
	<b>sulfate d'atropine</b> <b>chlorhydrate d'avizafone et méthylsulfate de pralidoxime</b> Ineupe®	<b>Adulte :</b> 1 Injection IM dans la cuisse dès l'apparition des premiers symptômes d'intoxication, de la dose contenue dans le dispositif d'Ineupe®. Si persistance des symptômes d'intoxication, l'injection peut être renouvelée une fois <u>uniquement</u> , 15 minutes après la 1 <sup>ère</sup> injection. <b>Enfant : les conditions d'emploi éventuel chez l'enfant ou l'adolescent ne sont pas encore définies.</b>
<b>Formes sévères</b>  Vapeurs : <i>Idem formes modérées</i> + perte de connaissance, convulsions, fasciculations généralisées, paralysie flasque, apnée, mictions et/ou défécations involontaires. Liquide : Perte de connaissance, convulsions, fasciculations généralisées, paralysie flasque, apnée, hypersécrétions généralisées, mictions/défécations involontaires possibles par crises.	<b>sulfate d'atropine</b>	<i>idem formes mineures et modérées</i>
	<b>Traitement initial de la crise:</b> diazépam <b>Traitement de l'état de mal épileptique :</b> clonazépam éventuellement associé <u>ou</u> midazolam <u>ou</u> kétamine+atropine en association avec une benzodiazépine type midazolam	Voir tableaux I et II
	<b>méthylsulfate de pralidoxime</b> Contrathion®	<b>Adulte (pralidoxime base):</b> ❖ Dose initiale : 2 g (10 flacons) en IV lente ou en IM. ❖ Dose d'entretien = Perfusion de l'ordre de 5-8 mg/kg.h ou réinjection de 200-400 mg à un rythme déterminé en fonction de l'évolution clinique et des données biologiques (activité AChE de préférence si disponible ou BChE) (par exemple toutes les 4 h environ). <b>Enfant : idem formes modérées</b>
	<b>OU</b>	
<b>sulfate d'atropine</b> <b>chlorhydrate d'avizafone et méthylsulfate de pralidoxime</b> Ineupe®	<i>Idem formes modérées</i>	

# **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP) DES ANTIDOTES**

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ATROPINE (SULFATE) 1 mg/ml,  
solution injectable**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate  
d'atropine .....1 mg

Pour une ampoule de 1 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir [rubrique 6.1](#).

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Pré-anesthésie: protection des manifestations vagales (bradycardie à l'induction).

Bloc auriculo-ventriculaire ou atrio-ventriculaire.

Dans l'infarctus: prévention et traitement des blocs auriculo-ventriculaires et des bradycardies sinusales.

Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.

Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques et douloureuses des voies urinaires.

Antidote spécifique dans les intoxications aiguës par les anticholinestérasiques (insecticides organo-phosphorés et carbamates) ou par les médicaments parasymphomimétiques ou cholinomimétiques.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Voie Sous-Cutanée ou Intra-Veineuse lente, selon l'indication.

La spécialité doit être administrée sous contrôle médical.

##### **Antispasmodique** (voie SC):

- o chez l'adulte: 0,25 à 1 mg toutes les 6 heures, posologie maximale: 2 mg/ 24 h.
- o chez l'enfant:
  - au-dessus de 6 ans: 0,50 mg en dose unique,
  - entre 2 et 6 ans: 0,25 mg en dose unique.

##### **Médication pré-anesthésique** (voie SC):

- o chez l'adulte: 1 mg,
- o chez l'enfant (de 30 mois à 15 ans): 0,1 mg à 0,5 mg,
- o chez le nourrisson (de 1 à 30 mois): 0,1 mg à 0,3 mg.

**En cardiologie (voie IV lente):** chez l'adulte: 0,5 à 1 mg.

**En cas d'intoxication (voie IV lente):** 2 mg d'emblée, puis 1 mg toutes les ½ heures jusqu'à assèchement des sécrétions bronchiques.

### 4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit pas être administré en cas de: hypersensibilité à l'un des constituants, risque de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques.

en cas d'allaitement ([voir rubrique 4.6](#)).

Ce médicament est généralement déconseillé au cours du dernier trimestre de la grossesse ([voir rubrique 4.6](#)).

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### **Précautions d'emploi**

Utiliser avec prudence en cas de: hypertrophie prostatique, insuffisance rénale et/ou hépatique, insuffisance coronarienne, troubles du rythme, hyperthyroïdie, bronchite chronique (en raison de l'accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques), iléus paralytique, atonie intestinale chez les sujets âgés, mégacolon toxique.

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments au moment de l'emploi.

### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

#### **Associations à prendre en compte**

##### **+ Autres substances atropiniques**

Antidépresseurs imipraminiques, les antihistaminiques H<sub>1</sub> sédatifs, antiparkinsoniens anticholinergiques, disopyramide (antiarythmique de la classe Ia), méquitazine. neuroleptiques phénothiaziniques.

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...

### 4.6. Grossesse et allaitement

#### **Grossesse**

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'atropine dans une seule espèce et à doses très élevées.

En clinique, l'utilisation de l'atropine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'atropine pendant la grossesse.

#### **Allaitement**

Le passage de l'atropine dans le lait maternel peut entraîner un surdosage chez le nourrisson, avec notamment des signes de toxicité neurologique. De surcroît, l'atropine diminue la sécrétion lactée.

En conséquence, si la prise de ce médicament apparaît réellement indispensable, l'allaitement est contre-indiqué.

### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Prévenir les conducteurs de véhicule et les utilisateurs de machine du risque lié aux troubles de l'accommodation.

### 4.8. Effets indésirables

Sécheresse buccale, épaissement des sécrétions bronchiques, diminution de la sécrétion lacrymale, troubles de l'accommodation, tachycardie, palpitations, constipation, rétention d'urine, excitabilité, irritabilité, confusion mentale chez les personnes âgées.

Un ajustement de la posologie peut permettre de diminuer ou de faire disparaître ces effets.

### 4.9. Surdosage

Signes cliniques: sécheresse de la bouche, mydriase, paralysie de l'accommodation, tarissement des sécrétions et surtout tachycardie, agitation, confusion et hallucinations allant jusqu'au délire, dépression respiratoire.

Traitement symptomatique avec surveillance cardiaque et respiratoire, en milieu hospitalier.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**ANTISPASMODIQUE ANTI-CHOLINERGIQUE / PREMEDICATION EN ANESTHESIE / ANTI-ARYTHMIQUE/ ANTIDOTE**

(A: appareil digestif et métabolisme)

(C: système cardio-vasculaire)

#### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non renseignée.

#### 5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

### 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

#### 6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré, eau pour préparations injectables.

#### 6.2. Incompatibilités

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments au moment de l'emploi.

#### 6.3. Durée de conservation

3 ans.

**Après ouverture:** le produit doit être utilisé immédiatement.

#### 6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

#### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml en ampoule bouteille (verre incolore de type I) de 1 ml.

**6.6. Précautions particulières  
d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION  
DE MISE SUR LE MARCHE**

**PLUSIEURS LABORATOIRES :**  
AGUETTANT  
LAVOISIER  
RENAUDIN, ...

---

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE  
DELIVRANCE**

Liste I.

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CONTRATHION 2 %, poudre et solvant pour solution injectable**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### Poudre:

Méthylsulfate de pralidoxime .....3,225 g

(Quantité correspondante en Pralidoxime 2,000 g)

Poudre et solvant pour 100 ml de solution reconstituée.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Intoxication par les dérivés organophosphorés anticholinestérasiques.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Voie intraveineuse en cas d'urgence.

Voie intramusculaire, sous-cutanée, ou voie orale si l'intoxication à traiter ne présente pas de caractère d'urgence.

La solution doit être préparée extemporanément par introduction dans le flacon de poudre de 10 ml de solvant.

#### Chez l'adulte:

Voie intraveineuse (soit sans dilution en injection lente de 1 ml/mn, soit en perfusion après dilution de la solution dans une solution de glucose ou de chlorure isotonique), voie intramusculaire, sous-cutanée:

- lors de la première injection, la posologie habituellement proposée de 200 à 400 mg de pralidoxime, peut être augmentée jusqu'à 2 g en fonction de l'efficacité obtenue;
- une dose d'entretien allant, jusqu'à 400 mg/heure sera maintenue tant que nécessaire.

Voie orale: 1 à 3 g de pralidoxime toutes les 5 heures.

#### Chez l'enfant:

lors de la première injection 20 à 40 mg/kg de pralidoxime suivant la sévérité de l'intoxication et la réponse au traitement;

une dose d'entretien de 10 mg/kg /heure sera maintenue tant que nécessaire.

#### Chez l'insuffisant rénal:

Les doses doivent être réduites chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

#### 4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de: hypersensibilité au pralidoxime.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Mise en garde

L'efficacité de la pralidoxime varie selon les diverses classes d'insecticides organophosphorés.

L'intoxication par les insecticides carbamates anticholinestérasiques ne relève pas d'un traitement par la pralidoxime car la liaison avec l'acétyl-cholinestérase non covalente est de faible énergie et rapidement réversible.

#### Précautions d'emploi

La prise de lait ou de corps gras favorise l'absorption des organophosphorés;

La pralidoxime est d'autant plus efficace qu'elle est administrée peu de temps après l'intoxication.

Elle a peu d'effet si le délai entre l'intoxication et le début du traitement est supérieur à 36 heures.

Les doses doivent être réduites chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

L'atropine est habituellement associée à la pralidoxime, en contrôlant de façon permanente, au cours de ce traitement, l'état de la pupille et de la fréquence cardiaque.

#### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

#### 4.6. Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du pralidoxime lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Malgré cela, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

En raison de l'absence de données du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'allaitement, est à éviter pendant l'utilisation de celui-ci.

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de troubles de la vision attachés à l'emploi de ce médicament.

#### 4.8. Effets indésirables

Troubles de vision: diplopie, vision floue, malaise, vertiges, céphalées, tachycardie.

#### 4.9. Surdosage

La pralidoxime pourrait à dose très élevée, aggraver le bloc neuromusculaire dû à l'organophosphoré.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

#### ANTIDOTE (V: divers)

Pralidoxime: antidote des produits organophosphorés (poisons du système neurovégétatif qui agissent indirectement en inactivant par phosphorylation les enzymes régulatrices de la transmission nerveuse).

La pralidoxime se fixe sur le groupement alkyl-phosphate de la cholinestérase alkyl-phosphorylée et le détache de l'acétyl-cholinestérase qui est ainsi régénérée.

#### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pralidoxime a une faible résorption digestive.

Elle a une faible diffusion au niveau du système nerveux central (l'action est limitée à la régénération des enzymes de la jonction neuromusculaire).

Le métabolisme est hépatique.

L'excrétion tubulaire rénale entraîne une élimination rapide en quelques heures du médicament.

#### 5.3. Données de sécurité préclinique

### 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

#### 6.1. Liste des excipients

Solvant: Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

#### 6.2. Incompatibilités

#### 6.3. Durée de conservation

#### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de la lumière.

#### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore de type II de 15 ml fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyl.

Ampoule bouteille en verre incolore de type I de 10 ml.

#### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

### 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**SOCIETE D'ETUDES ET DE RECHERCHES BIOLOGIQUES**  
53, RUE VILLIERS DE L'ISLE ADAM  
75020 PARIS

### 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

302 525-9: 10 flacons de poudre (verre incolore) + 10 ampoules de solvant (verre incolore) de 10 ml

### 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de l'AMM : 29/09/1997

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**INEUROPE, poudre et solvant pour solution injectable**

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Le compartiment de poudre de la cartouche contient :

- Sulfate d'atropine.....2 mg
- Chlorhydrate d'avizafone.....20 mg
- Méthylsulfate de pralidoxime.....350 mg

A reconstituer dans 2,5 ml d'eau pour préparations injectables contenue dans le compartiment de solvant de la cartouche.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

- Poudre et solvant pour solution injectable.
- Poudre blanche à légèrement jaune.
- Solvant limpide et incolore.

**4. DONNEES CLINIQUES**

**4.1. Indications thérapeutiques**

Traitement d'urgence, sur le terrain, des intoxications par les agents neurotoxiques organophosphorés tels que SARIN, SOMAN, TABUN et VX.

**4.2. Posologie et mode d'administration**

**Ce médicament doit être utilisé sur ordre des autorités compétentes.**

La reconstitution de la solution injectable est réalisée sur ordre des autorités.

Le traitement débute dès l'apparition des premiers symptômes d'intoxication.

**Posologie**

Réservé à l'adulte à partir de 18 ans.

Auto-injection par voie intramusculaire dans la cuisse, dès l'apparition des premiers symptômes d'intoxication, de la dose contenue dans un dispositif.

En cas de persistance des symptômes d'intoxication, l'injection peut être renouvelée une fois UNIQUEMENT, 15 minutes après la première injection.

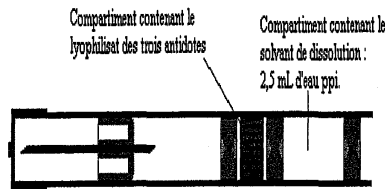
La posologie à utiliser chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique n'est pas connue.

**Mode d'administration**

*Description du dispositif*

L'autoinjecteur est un dispositif contenant dans un compartiment les 3 principes actifs sous forme lyophilisés et dans un autre compartiment le solvant (eau pour préparations injectables ; eau ppi).

Le schéma suivant décrit l'auto-injecteur.

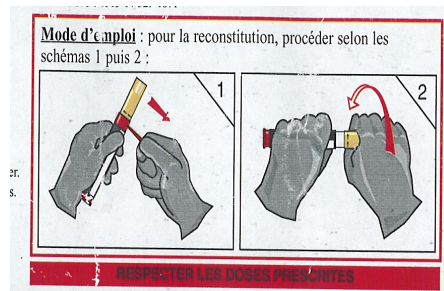


**Mode de reconstitution de la solution et injection**

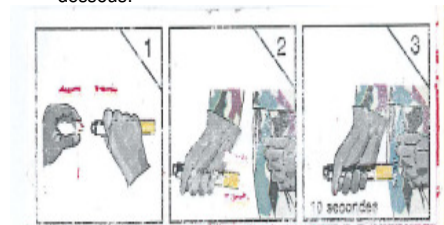
Le dispositif permet la reconstitution de la solution et son injection, en 2 temps successifs.

Premier temps: reconstitution de la solution à injecter.

Elle se fera sur ordre des autorités et/ou dès la notion de menace avérée d'intoxication, par vissage du système, après retrait de la sécurité de reconstitution, selon le schéma ci-joint:



Deuxième temps: injection intramusculaire après retrait de la sécurité d'injection, par pression sur le corps inférieur de l'auto-injecteur mis en contact de la face externe de la cuisse, à travers les vêtements, selon le schéma ci-dessous:



*Note: en cas de risque avéré d'intoxication, sur ordre des autorités, un pré-traitement par pyridostigmine sera démarré par voie orale à raison de 30 mg toutes les 8 heures.*

**4.3. Contre-indications**

Il n'y a pas de contre-indication lorsque les indications sont respectées.

**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'efficacité du traitement est d'autant plus grande que l'injection est effectuée rapidement après les premiers signes d'intoxications (thérapeutique du premier quart d'heure).

Les signes d'intoxications aiguës par les neurotoxiques organophosphorés associent

- un syndrome cholinergique dont le tableau clinique est le suivant :
  - o syndrome muscarinique associant hypersécrétion salivaire et bronchique, sueurs profuses, myosis, bronchospasme, bradycardie,

- hypotension, douleurs abdominales et diarrhées, confusion et convulsions.
- o syndrome nicotinique associant fasciculations musculaires puis paralysie musculaire périphérique et respiratoire.

syndrome central : convulsions, état de mal, coma.  
En l'absence de traitement, l'évolution est fatale par asphyxie.

**Mises en garde**

Ce médicament peut provoquer :

une somnolence, une amnésie et des réactions paradoxales (liées à l'avizafone (benzodiazépine)), des troubles de la vision (liés au pralidoxime ou à l'atropine), des réactions d'hypersensibilité à l'un des trois constituants.

La prise d'alcool ou de médicaments contenant de l'alcool est déconseillée (voir rubrique 4.5).

**Précautions d'emploi**

Des précautions d'emploi doivent être prises dans les cas suivants :

**Liées à l'avizafone :**

- chez le sujet âgé ;
- chez l'insuffisant rénal ou hépatique ;
- chez le sujet présentant des apnées du sommeil.

**Liées à l'atropine :**

- antécédents de glaucome par fermeture de l'angle ;
- rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatique, hypertrophie de la prostate ;
- hyperthyroïdie ;
- insuffisance respiratoire, rénale et/ou hépatique ;
- bronchite chronique ;
- iléus paralytique, atonie intestinale, mégacolon toxique.

**Liées à la pralidoxime :**

chez l'insuffisant rénal et hépatique.

**Néanmoins, dans le contexte d'urgence, seules les précautions d'emploi suivantes sont à respecter :**

**Liées à l'avizafone :** myasthénie.

**Liées à l'atropine :** insuffisance coronarienne, troubles du rythme ventriculaires connus : surveiller la fréquence cardiaque au décours des injections.

**4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

*Lié à l'avizafone*

**Médicaments sédatifs**

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.



**Association déconseillée (voir rubrique 4.4)****+ Alcool**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

**Association faisant l'objet d'une précaution d'emploi****+ Cimétidine**

Avec la cimétidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/j : risque accru de somnolence. Avertir les patients de l'augmentation du risque en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

**+ Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne)**

Variations imprévisibles : les concentrations plasmatiques de phénytoïne peuvent augmenter, avec signes de surdosage, mais aussi diminuer ou rester stables. Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

**+ Stiripentol**

Augmentation des concentrations plasmatiques du diazépam, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et dosage plasmatique, lorsque cela est possible, du diazépam associé au stiripentol.

**Association à prendre en compte****+ Barbituriques**

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

**+ Buprénorphine**

Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

**+ Buspirone**

Risque de majoration des effets indésirables de la buspirone.

**+ Cisapride**

Majoration transitoire de l'effet sédatif du diazépam par augmentation de sa vitesse d'absorption. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

**+ Clozapine**

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

**+ Morphiniques**

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

*Liés à l'atropine*

**Médicaments atropiniques**

Il convient de prendre en compte le risque lié à l'association d'un médicament à action atropinique (imipraminiques, neuroleptiques, phénothiaziniques, antispasmodiques, certains

antihistaminiques H1...) chez un patient traité par anticholinestérasique. Outre la possible diminution de l'effet thérapeutique de ce dernier, l'interruption brutale du traitement atropinique expose au risque de dévoiler alors les effets muscariniques du parasympathomimétique avec symptomatologie de type «crise cholinergique», pouvant se manifester notamment par des convulsions.

**4.6. Grossesse et allaitement****Grossesse**

En raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation d'INEUROPE est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

**Allaitement**

En raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation d'INEUROPE est possible au cours de l'allaitement.

**4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines doivent être prévenus des risques possibles de somnolence et de troubles de l'accommodation.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée.

**4.8. Effets indésirables****Liés à l'avizafone :**

Sensation ébrieuse, ataxie ; Asthénie, baisse de la vigilance, somnolence ; Amnésie antérograde, troubles mnésiques ; Réactions paradoxales (insomnie, cauchemars, irritabilité, agressivité, agitation, troubles du comportement, troubles de la conscience) ; Hypotonie musculaire ; Eruptions cutanées, parfois prurigineuses ; Très rares cas d'augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines ainsi que des cas d'ictères.

**Liés à l'atropine :**

Sécheresse buccale ; Diminution de la sécrétion lacrymale ; Epaissement des sécrétions bronchiques ; Tachycardie, palpitations ; Constipation ; Rétention d'urine ; Troubles de l'accommodation ; Excitabilité ; Irritabilité, confusion mentale chez les personnes âgées.

**Liés à la pralidoxime:**

Troubles visuels : diplopie, vision floue ; Malaises, vertiges, céphalées et tachycardie.

**Liés à la voie d'administration :** possibilité de douleur transitoire au point d'injection.

**4.9. Surdosage**

Le surdosage volontaire ou accidentel est rare, puisque chaque sujet n'aura à sa disposition que 2 dispositifs.

En cas d'hypersensibilité à l'un des composants, le traitement sera symptomatique, en particulier sur le plan respiratoire et cardiovasculaire.

**Symptômes et traitements en cas de surdosage lié à :**

l'avizafone : sommeil profond jusqu'au coma, signes de confusion mentale, léthargie, ataxie, hypotonie, hypotension, dépression respiratoire (le flumazénil est l'antidote),

l'atropine : sécheresse buccale, mydriase, paralysie de l'accommodation, diminution des sécrétions et surtout tachycardie, agitation, confusion et hallucinations allant jusqu'au délire, dépression respiratoire.

la pralidoxime : la pralidoxime à doses très élevées pourrait aggraver le bloc neuromusculaire dû à l'organophosphoré.

**5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES****5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : tous autres médicaments (antidote)

Code ATC : V03AB

L'INEUROPE est un antidote associant trois principes actifs : l'atropine, l'avizafone et la pralidoxime. Il exerce un effet antidote par effet cumulé de l'activité des trois principes actifs associé dans le médicament :

l'atropine, anticholinergique, actif sur les récepteurs muscariniques ; l'avizafone, prodrogue active sous forme de diazépam, anticonvulsivant ; la pralidoxime, réactivateur des cholinestérasés (enzymes régulatrices de la transmission nerveuse) inhibées par les neurotoxiques.

**5.2. Propriétés pharmacocinétiques****Absorption**

*Atropine:* après administration intramusculaire, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 6 minutes en moyenne.

*Diazépam :* après administration intramusculaire d'avizafone (prodrogue), les concentrations plasmatiques de diazépam sont atteintes entre 30 et 60 minutes.

*Pralidoxime:* après administration intramusculaire, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 25 à 60 minutes.

**Distribution**

*Atropine :* distribution tissulaire rapide; passage de la barrière hémato-encéphalique; liaison aux protéines plasmatiques: 44%; passage de la barrière placentaire et dans le lait maternel.

*Diazépam:* volume de distribution de 1 à 2 l/Kg; liaison aux protéines plasmatiques : 95 à 98%.

Passage de la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le plasma et le lait maternel.

*Pralidoxime :* large diffusion dans le compartiment extracellulaire; faible passage de la barrière hémato-encéphalique; non liée aux protéines plasmatiques.

**Métabolisme et élimination**

*Atropine:* métabolisme hépatique; élimination urinaire sous forme inchangée (un tiers) et sous forme de métabolites glucuroconjugués pour le reste; demi-vie d'élimination plasmatique: 2 à 2 heures 30.

**Diazépam:** métabolisme hépatique; excrétion urinaire avec pourcentage négligeable (< 0,1 %) de produit inchangé; demi-vie d'élimination plasmatique : 32 à 47 heures; les deux métabolites principaux sont le desméthyl-diazépam (demi-vie de 30 à 150 heures) et l'oxazépam tous les deux actifs; ces métabolites sont éliminés dans les urines sous une forme inactive glucuroconjuguée. Après administration d'avizafone, seuls les métabolites connus du diazépam sont identifiés.

**Pralidoxime:** métabolisme hépatique; élimination urinaire rapide en quelques heures sous forme inchangée et de métabolites; demi-vie d'élimination plasmatique de 1 à 3 heures.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Les résultats des études de sécurité précliniques, conduites avec l'association des trois principes actifs (ou avec INEUROPE) sur plusieurs espèces animales, à des doses correspondant à 10 fois la dose thérapeutique maximale, ont révélé des effets en relation avec une exacerbation de l'activité pharmacodynamique de chacun des constituants. Aucune toxicité particulière n'a été mise en évidence avec l'association, par rapport aux données disponibles avec chacun des constituants.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Solvant : eau pour préparations injectables.

### 6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### 6.3. Durée de conservation

Pour la cartouche : 2 ans à partir de la fabrication du lyophilisat.

Pour la cartouche conditionnée dans le dispositif médical : 4 ans à partir de la fabrication du lyophilisat.

Après reconstitution : à conserver maximum 6 mois.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température comprise entre +2 et +8°C.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (Polypropylène), la cartouche est conditionnée dans un sachet ; boîte de 1.

Poudre et solvant pour solution injectable en cartouche contenue dans un dispositif médical. Le dispositif est conditionné dans un sachet ; boîte de 1.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A reconstituer sur ordre des autorités et/ou dès la notion de menace avérée d'intoxication.

A utiliser dès apparition des premiers symptômes d'intoxication.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

**PHARMACIE CENTRALE DES ARMEES**  
BP 04 - 45998 ORLEANS ARMEES

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

384 167-4 ou 34009 384 167 4 9 : poudre et solvant en cartouche (Polypropylène) ; boîte de 1

384 168-0 ou 34009 384 168 0 0 : poudre et solvant en cartouche (Polypropylène) contenue dans un dispositif médical ; boîte de 1

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de l'AMM : 05/03/2008

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.