



HAL
open science

Les risques et menaces nucléaire, radiologique, biologique et chimique en France : contribution de la Pharmacie Centrale des Armées

Charles Mizon

► **To cite this version:**

Charles Mizon. Les risques et menaces nucléaire, radiologique, biologique et chimique en France : contribution de la Pharmacie Centrale des Armées. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04505691

HAL Id: dumas-04505691

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04505691v1>

Submitted on 25 Jun 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

ANNEE 2023

N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

MIZON Charles

Né le 22 août 1995 à Reims (51100)

présentée et soutenue publiquement le 26 Mai 2023

LES RISQUES ET MENACES NUCLÉAIRE, RADIOLOGIQUE,
BIOLOGIQUE ET CHIMIQUE EN FRANCE : CONTRIBUTION DE LA
PHARMACIE CENTRALE DES ARMÉES

JURY

Président : Mme la Professeure LAVAUD Catherine
Directeur : M. le Docteur BOURGEOIS Éric
Assesseur : M. le Docteur GODFROY Pierre-Henri

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

ANNEE 2023

N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

MIZON Charles

Né le 22 août 1995 à Reims (51100)

présentée et soutenue publiquement le 26 Mai 2023

LES RISQUES ET MENACES NUCLÉAIRE, RADIOLOGIQUE,
BIOLOGIQUE ET CHIMIQUE EN FRANCE : CONTRIBUTION DE LA
PHARMACIE CENTRALE DES ARMÉES

JURY

Président : Mme la Professeure LAVAUD Catherine

Directeur : M. le Docteur BOURGEOIS Éric

Assesseur : M. le Docteur GODFROY Pierre-Henri

LISTE DES ENSEIGNANTS



2022-2023

M. R. LE NAOUR	DOYEN
MME F. REFFUVEILLE	VICE-DOYEN
M. S. DUKIC	VICE-DOYEN
M. B. FULBERT	VICE-DOYEN ÉTUDIANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. A. BELJEBBAR	CHIMIE ANALYTIQUE
M. O. DEBARGE	DROIT PHARMACEUTIQUE
M. J. DEPAQUIT	PARASITOLOGIE
M. S. DUKIC.....	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
MME F. EDWARDS	PHARMACOTECHNIE
MME S. GANGLOFF	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M. D. GUILLAUME	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. KALTENBACH.....	PHARMACOLOGIE
M. D. JOUET	BIOCHIMIE
MME C. LAVAUD	PHARMACOGNOSIE
M. R. LE NAOUR	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
M. J-M. MILLOT	CHIMIE ANALYTIQUE
M. H. MORJANI	BIOCHIMIE
M. I. NABIEV	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. O. PIOT	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. J-H. RENAULT	PHARMACOGNOSIE
M. D. SOCKALINGUM	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
MME L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO	BOTANIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES ÉMÉRITES

MME M-C. ANDRY.....	PHARMACIE GALENIQUE
---------------------	---------------------

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES

M. A. ALABDULMAGID.....	BOTANIQUE
MME H. BERBER.....	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BOURGUET	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BUACHE.....	BIOLOGIE MOLECULAIRE
MME M. CALLEWAERT.....	PHARMACIE GALENIQUE
MME M. COCHARD.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. COLIN	MICROBIOLOGIE
M. G. COLLIN	BIOLOGIE MOLECULAIRE
M. C. DENHEZ.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME A. FOULEY	TOXICOLOGIE
M. S. GERARD.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. C. GOBINET	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. P. LAMEIRAS.....	CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE ANALYTIQUE
M. B. LAMKHIOUED	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
MME H. MARTY.....	PHARMACOLOGIE
MME C. MILLOT	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME F. REFFUVEILLE.....	MICROBIOLOGIE
M. S. REMY	PHARMACOGNOSIE
M. C. SABY	BIOCHIMIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES (suite)

MME E. SERRUROT-MILLEROT..... TOXICOLOGIE
MME A. TRUSSARDI-REGNIER BIOLOGIE CELLULAIRE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES ÉMÉRITES

M. H. FERTE PARASITOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER

M. B. AZZOUZ..... PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME C. MONGARET PHARMACIE CLINIQUE
M. F. SLIMANO..... PHARMACOLOGIE
MME C. TOURNOIS-HIRZEL HEMATOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M. N. MATHOT..... PHARMACIE OFFICINALE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

MME J. CLARENNE..... PHARMACIE CLINIQUE
MME C. KONECKI..... PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS DU SECOND DEGRÉ

MME S. UMARJIKAR. ANGLAIS
M. F. RANDRIANAMBININTSOA..... PARASITOLOGIE

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

MME A. AL ASSAAD..... CHIMIE ANALYTIQUE
M. C-E. CARTERET..... PHARMACIE GALENIQUE
M. L. DOUDET..... CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME N. MEKARNIA..... PARASITOLOGIE

ADMINISTRATION

MME V. BRULE PINTAUX..... CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS
MME O. DUFOSSE..... CHEF DU SERVICE SCOLARITE
MME A. DE OLIVEIRA..... ACCUEIL SCOLARITE
MME V. GRZESKOWIAK SECRETARIAT DOYEN PHARMACIE
MME E. KREMER..... CONSERVATEUR DE BIBLIOTHEQUE
M. E. DELARBRE--MATHE..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
M. A. FRIHA GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME K. HACHIN GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME S. LINDOR GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME S. VAYEUR..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

REMERCIEMENTS

À la présidente du jury,

Madame Catherine LAVAUD

Professeur des Universités
Responsable du laboratoire de Pharmacognosie
UMR 7312 CNRS-URCA
Faculté de Pharmacie de Reims

Je tiens à vous adresser mes remerciements pour avoir accepté la présidence de cette thèse. C'est un plaisir pour moi de vous compter parmi les membres de ce jury. Ce fut un honneur de vous avoir connu en tant que professeure à la faculté. Merci pour votre engagement et votre générosité auprès des étudiants de la filière officinale. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance.

Au directeur de thèse,

Monsieur Éric BOURGEOIS

Docteur en Médecine Générale

Médecin Réserviste du Service de Santé des Armées

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de m'accompagner tout au long de ce travail.

Grâce à votre implication à la faculté, j'ai pu découvrir la médecine militaire, me donnant ainsi l'envie de rédiger cette thèse.

Ce fut un plaisir de travailler à vos côtés ces derniers mois et d'avoir pu visiter la pharmacie centrale des armées en votre compagnie.

Soyez remercié pour l'amabilité et la disponibilité accordées pour la rédaction de cette thèse.

Au membre du jury,

Monsieur Pierre-Henri GODFROY

Docteur en Pharmacie

Titulaire de la pharmacie Godfroy (Reims)

Maitre de stage agréé

C'est un privilège pour moi de pouvoir vous compter parmi les membres de ce jury.

Ce fut un honneur d'apprendre auprès de vous durant mon stage officinal.

Merci pour votre implication auprès des étudiants, pour les connaissances et l'expérience que vous leur transmettez à la faculté comme au sein de votre officine.

Vos nombreux conseils me sont très utiles pour ma pratique officinale.

À Monsieur François CAIRE-MAURISSIER,
Pharmacien en chef et commandant de la Pharmacie Centrale des Armées,

Je vous remercie de m'avoir accordé de votre temps et de m'avoir ouvert les portes de la Pharmacie Centrale des Armées. Ce fut un honneur pour moi de vous avoir rencontré. La visite de la PCA fut très enrichissante pour l'écriture de ma thèse. J'ai beaucoup apprécié la découverte des locaux et des équipes, accompagné du Pharmacien Damien BEAUVAIS, que je remercie chaleureusement pour la visite.

À Monsieur Michel FAROUAULT,
Assistant médico-administratif de classe exceptionnelle de réserve,
Vice-président de l'ACAPSA, Chargé des expositions, ancien président chargé des recherches,

Je vous remercie de m'avoir apporté votre aide et votre expérience dès le début de mon travail. Votre présentation et visite de l'ACAPSA fut très instructive pour moi.

Merci à toute l'équipe de l'ACAPSA (Autour du Conservatoire des Approvisionnements en Produits de Santé des Armées) pour leur accueil et leur présentation.

À Monsieur Alban BENHESSA,
Docteur en Pharmacie
Pharmacien principal de réserve – Établissement de Ravitaillement Sanitaire des Armées de Marolles (Vitry-le-François)
Titulaire de la pharmacie de la Rhode (Herbitzheim)

Je tiens à vous remercier pour votre aide et pour le temps que vous m'avez accordé. Grâce à vous, j'ai pu découvrir en détail le rôle du pharmacien militaire et ses diverses missions.

À mes proches,

À mes parents, que je ne pourrai jamais assez remercier pour le soutien qu'ils m'apportent dans chacun de mes projets. Merci d'avoir toujours cru en moi et pour tout l'amour que vous me procurez.

À toute ma famille, merci pour votre présence, votre affection et vos encouragements depuis mon plus jeune âge.

À Maëlle, ma moitié, merci de m'accompagner au quotidien et de faire de moi la meilleure version de moi-même. Merci pour ton aide précieuse pour ce travail et pour tes nombreuses relectures !

À ma belle-famille, merci pour votre soutien et pour votre accueil chaleureux.

À mes amis, merci pour votre présence et pour tous les bons moments partagés ensemble depuis des années. De nos soirées foot aux soirées pharma, des révisions à la BU jusqu'aux salles d'examens, ces moments resteront gravés à jamais !

J'espère que vous serez fiers de ce travail et je vous aime.

Les opinions exprimées dans cette thèse n'engagent que son auteur et en aucun cas
l'UFR de Pharmacie de Reims.

INTRODUCTION

Les risques et menaces Nucléaire, Radiologique, Biologique et Chimique (NRBC) appartiennent aux menaces dites non conventionnelles. Ce sont des « armes de destruction massive provoquant des pertes matérielles ou humaines très supérieures à celles causées par les armes classiques » (1). Elles s'opposent aux armes conventionnelles, qui sont définies comme des « armes classiques conformes aux conventions internationales régissant les guerres (La Haye, Genève, etc.) » (2).

Historiquement, des moyens non conventionnels ont été utilisés dès le VI siècle avant J-C. On peut citer la pollution de puits à l'aide d'ergot de seigle, le catapultage de pestiférés ou encore l'utilisation de « feu grégeois » (3). Néanmoins, le tournant historique intervient lors de la Première Guerre mondiale, avec l'utilisation d'arme chimique. Le front devient alors un lieu de développement et d'essai de ces nouvelles armes. Les militaires français chargent les pharmaciens (civils et militaires) d'identifier les gaz utilisés par l'ennemi grâce à leur compétence de chimiste. Les pharmaciens ont alors permis de mettre au point des contre-mesures de protection, parfois encore applicables aujourd'hui. Ils ont ainsi joué un rôle central dans la découverte de ces nouvelles menaces (4,5).

Depuis, l'utilisation d'armes non conventionnelles n'a pas cessé. La Guerre froide a engendré un développement NRBC. Dans ce contexte, les armes chimiques ont été de nouveau utilisées jusqu'à la guerre du golfe à la fin du XXème siècle (6). Le début des années 90 a été marqué par la chute du bloc soviétique et par la ratification de nombreux traités de non-prolifération des armes NRBC. Cela a provoqué un désintérêt pour la défense et la recherche affectées aux NRBC (7).

La menace terroriste NRBC s'ajoute aux menaces classiques. Les attentats du 11 septembre 2001 et les attaques aux lettres empoisonnées par l'agent du charbon ont marqué un tournant dans la prise de conscience de la menace terroriste (6).

Depuis une quinzaine d'années, on assiste à une aggravation constante des menaces NRBC. On peut citer par exemple l'utilisation d'arme chimique durant la guerre civile en Syrie, le développement nucléaire Iranien ou encore les essais nucléaires en Corée du Nord. Ces événements rappellent la nécessité de rester constamment vigilant en matière de défense NRBC.

C'est pour ces raisons que la Pharmacie Centrale des Armées (PCA) développe des contre-mesures médicales spécifiques aux risques et menaces NRBC.

Ainsi dans un premier temps, nous allons développer les risques et les menaces NRBC, leurs spécificités et leurs dangers. Dans un second temps, nous allons présenter la PCA, son statut et ses missions. Pour finir, nous détaillerons les contre-mesures développées par la PCA pour la défense NRBC.

1. LES RISQUES ET MENACES NRBC : NUCLEAIRE, RADIOLOGIQUE, BIOLOGIQUE ET CHIMIQUE

La fin de la Guerre froide et la dissolution du bloc soviétique ont diversifié les menaces NRBC (8).

Il existe une différence entre les risques et les menaces NRBC : (8)

- Risques NRBC : dangers potentiels dont le déclenchement est non intentionnel. Il peut provenir d'une erreur humaine ou d'une catastrophe naturelle (par exemple, l'explosion de l'usine AZF à Toulouse ou l'accident nucléaire de la centrale de Fukushima).
De plus, les conflits en zone urbaine augmentent les risques d'accidents technologiques et industriels, comme actuellement dans les zones de combat autour de la centrale nucléaire de Zaporijjia en Ukraine.
- Menaces NRBC : font suite à une volonté d'utilisation malveillante et intentionnelle d'armes non-conventionnelles NRBC.
Par principe, tout État non allié de la France doté et capable de maîtriser ces armes est une menace potentielle pour la Nation. Les services de renseignement restent vigilants quant à la possible utilisation d'armes non-conventionnelles par des groupes terroristes (notamment chimiques).

Ces origines diverses rendent les risques et menaces NRBC difficilement prévisibles. Ainsi l'État prévoit des dispositifs d'actions et s'assure d'avoir toujours à sa disposition des contre-mesures médicales (9).

1.1. Les risques et menaces Nucléaires et Radiologiques (10)

La découverte des rayonnements ionisants (rayons X en 1895 par Röntgen et radioactivité en 1896 par Becquerel) a permis son utilisation par le corps médical, dans la recherche, l'industrie et également à des fins militaires.

La Seconde Guerre mondiale a marqué la naissance de la menace nucléaire. En 1945, les États-Unis utilisent la bombe A (à fission) sur les villes japonaises d'Hiroshima et de Nagasaki. Au milieu des années 80, le premier accident nucléaire civil (classé au niveau 7 par l'INES) à la centrale de Tchernobyl a frappé l'Europe. Source de puissance, l'énergie atomique peut représenter un risque pour la nation par négligence (3).

Des États comme l'Iran ou la Corée du Nord poursuivent leurs activités de recherche nucléaire à application militaire. Ces programmes fragilisent l'équilibre établi jusqu'ici par les traités internationaux de non-prolifération.

La puissance de l'énergie atomique se fait par l'émission de rayonnements ionisants. Un rayonnement est dit ionisant lorsqu'il apporte une énergie suffisante pour arracher un ou des électron(s) à un atome. Ces rayonnements sont des particules (alpha ou beta) ou des ondes électromagnétiques (photons X ou gamma).

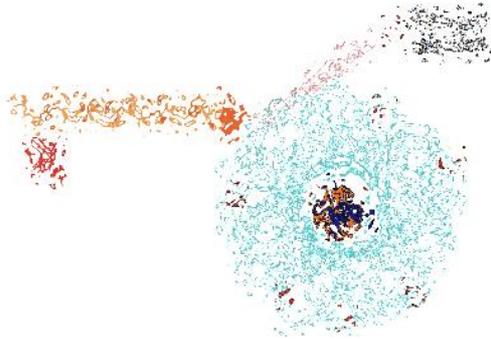


Figure 1: Schéma représentant l'arrachement d'un électron à la suite de l'apport d'énergie par un rayonnement ionisant (11)

Pour rappel, un atome est constitué d'un noyau (composé de neutrons et de protons (+)) autour duquel gravitent des électrons (-).

Ces rayonnements ionisants peuvent être issus de la radioactivité (naturelle ou artificielle), provenir des activités utilisant l'énergie atomique (réacteurs et armes nucléaires) ou encore des générateurs électriques.

1.1.1. Nucléaire

1.1.1.1. Les risques nucléaires (12)

Le risque nucléaire est la conséquence d'un évènement aboutissant à une exposition d'éléments radioactifs.

Ce risque peut se produire lors d'un accident de transport de matières radioactives par voies ferrées, routières ou aériennes. Il peut se manifester lors de l'utilisation de radioéléments dans le secteur médical ou dans l'industrie. Il peut également survenir lors d'un dysfonctionnement d'une installation nucléaire, entraînant un rejet d'éléments radioactifs à l'extérieur de l'enceinte.

L'Agence Internationale pour l'Énergie Atomique (AIEA) a conçu une échelle de gravité des incidents et accidents (échelle INES) graduée de 1 à 7.

TABLEAU I : Échelle de gravité INES (13)

Niveau 1	Anomalie	Incident
Niveau 2	Incident	
Niveau 3	Incident grave	
Niveau 4	Accident n'entraînant pas de risque important hors du site	Accident
Niveau 5	Accident entraînant un risque hors du site	
Niveau 6	Accident grave	
Niveau 7	Accident majeur	

Actuellement, 2 évènements sont classifiés niveau 7 dans le monde : Tchernobyl (en 1986) et Fukushima (en 2011). En France, on compte une centaine d'incidents de niveau 1 chaque année et on recense 2 accidents de niveau 4 (tous les deux à Saint-Laurent-des-Eaux).

La France possède 56 réacteurs en 2022, répartis dans 18 centrales nucléaires exploitées par l'entreprise EDF, comme l'illustre la figure suivante (14).

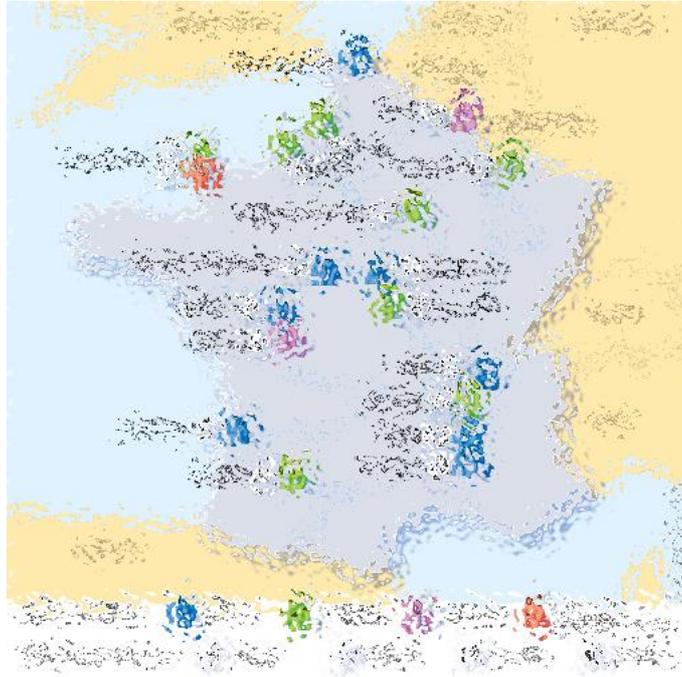


Figure 2 : Carte de France des réacteurs nucléaires en exploitation par EDF en février 2022 (14)

⇒ Cas particulier : accident dans une installation nucléaire entraînant le rejet d'éléments radioactifs (15)

Une alerte nucléaire est déclenchée lorsqu'un évènement dans une installation est susceptible de rejeter des éléments radioactifs. La sirène diffuse un signal national d'alerte. Ce signal est commun à tout type de risque (son de trois séquences d'1 minute et de 41 secondes) et il est déclenché par le maire sur ordre du préfet du département.

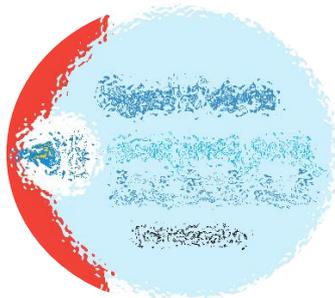


Figure 3 : Signal d'alerte caractéristique émis pour alerter la population (15)

Les 6 réflexes pour bien réagir en début d'alerte sont (15) :

- 1- Se mettre rapidement à l'abri dans un bâtiment en dur (fermer portes, fenêtres et couper la ventilation),
- 2- Se tenir informé des gestes et consignes de protection par les pouvoirs publics diffusés par la radio, la télévision et le site internet de sa préfecture,
- 3- Rester à l'abri. À l'école, les enfants sont mis à l'abri par les enseignants,
- 4- Ne pas saturer les réseaux de communication, nécessaires à l'organisation des secours,
- 5- L'iode stable doit être pris immédiatement et uniquement à la demande du préfet,
- 6- Se préparer à une éventuelle évacuation (se munir de ses papiers personnels, traitements médicaux, vêtements, nourriture et boisson).

Fin d'alerte lorsqu'il n'y a plus de danger. La sirène émet un signal continu de 30 secondes.

1.1.1.2. Menaces nucléaires

Les menaces nucléaires se manifestent par une action militaire (bombe à fission et fusion) ou par une menace terroriste (attaque d'une installation nucléaire civile ou militaire). Il n'existe aucun cas connu de terrorisme nucléaire, mais les accidents de Tchernobyl et Fukushima révèlent les conséquences qu'aurait un attentat sur une centrale nucléaire française.

Actuellement, le conflit russo-ukrainien fait resurgir ces craintes avec la suspension du traité Russo-Américain (nommé New-start) le 21 février dernier (16).

Il existe deux types de bombes nucléaires (17,18) :

- Fission (bombe A) : elle repose sur une réaction en chaîne non contrôlée (une fission en engendre plusieurs autres) libérant une quantité d'énergie très importante. Elles ont été employées à Hiroshima et Nagasaki en 1945.
- Fusion (bombe H) : plus complexe que la fission, la fusion est la réunion de deux noyaux légers (deutérium et tritium) en un unique noyau d'hélium. Elle libère une quantité d'énergie considérable. Cette réaction n'est réalisable que sous des pressions et des températures importantes. Pour retrouver ces conditions, on utilise une petite bombe à fission qui sert d'amorce à la réaction de la fusion. Les bombes à fusion nucléaire sont beaucoup plus puissantes que celles à fission.

À la suite d'une explosion nucléaire, les dommages sont essentiellement dus aux effets mécaniques et lumino-thermiques engendrant un très grand nombre de victimes. Les effets radiatifs (estimés à 15% de l'énergie dissipée lors de l'explosion) sont à minimiser par rapport aux dégâts de l'explosion en elle-même. De plus l'explosion entraîne la destruction et la désorganisation des services de secours impactant la prise en charge des victimes.

1.1.1.3. Les conséquences d'une exposition aux radiations (3,10)

TABLEAU II : Conséquences à la suite d'une exposition aux radiations nucléaires

Conséquences humaines	Contamination de l'air et de l'environnement par les éléments radioactifs : <ul style="list-style-type: none"> - Irradiation externe de la population, - Irradiation interne par inhalation ou ingestion (rayonnement à l'intérieur des cellules des organes sur lesquels les éléments sont fixés). À long terme : <ul style="list-style-type: none"> - L'exposition la plus importante est liée à l'alimentation contaminée, - Augmentation significative de l'incidence des cancers de la thyroïde.
Conséquences environnementales	<ul style="list-style-type: none"> - Destruction et contamination de la flore, des cultures et des sols (parfois irréversible), - Atteinte de la faune (effets similaires aux Hommes) : risques de contaminations ultérieures chez la population, - Évacuation importante de la population locale et interdiction d'accès sur le site pollué durant plusieurs années.
Conséquences économiques	Dépenses importantes : <ul style="list-style-type: none"> - Réfection du site contaminé, - Coûts de santé publique.

1.1.1.4. Les effets physiologiques d'une exposition aux radiations sur l'Homme (10,11)

Les rayonnements ionisants issus de la radioactivité interagissent avec les cellules de l'organisme. Ils induisent des lésions radio-induites sur l'ADN et affectent également leur réparation.

Il existe une proportionnalité entre la concentration d'énergie reçue et l'apparition d'effets pathologiques, on parle d'effets :

- déterministes : seuil au-delà duquel les effets apparaissent obligatoirement. L'apparition est généralement précoce (quelques heures à plusieurs mois après l'irradiation). En cas d'irradiation localisée, les conséquences sont fonctionnelles. En cas d'irradiation générale, le pronostic vital est mis en jeu,
- stochastiques (ou effets aléatoires) : considérés comme des effets sans seuil. Leurs apparitions sont retardées et aléatoires. La gravité est indépendante de la dose, mais la probabilité d'apparition dépend de cette concentration (effets génétiques et cancérogènes).

Il existe 3 formes d'exposition aux rayonnements ionisants (représentées dans le schéma page suivante).

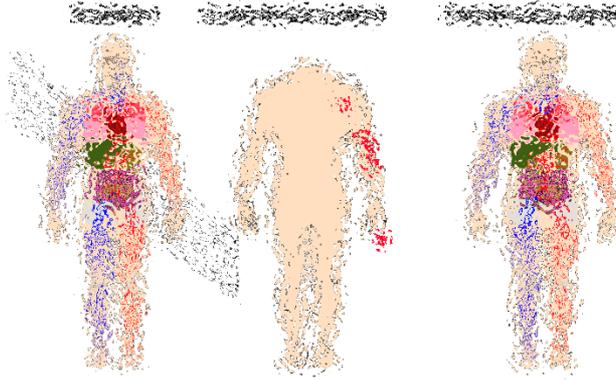


Figure 4 : Illustration des trois expositions possibles aux rayonnements ionisants (3)

TABLEAU III : Les différentes expositions aux rayonnements ionisants

Irradiation	Source du rayonnement ionisant à distance de l'organisme qui le touche directement ou indirectement. Cesse une fois que l'organisme n'est plus exposé à la source. <u>Exemple</u> : diagnostic médical par radiographie ou scanner.
Contamination externe	Contact direct ou retombée de radioéléments (non scellée) se déposant sur la peau et les phanères. Se poursuit tant qu'il n'y a pas de décontamination externe. <u>Exemple</u> : nuage et retombée d'éléments radioactifs dans le périmètre d'un site nucléaire.
Contamination interne	Pénétration de radioéléments dans l'organisme par voies digestive, respiratoire, transcutanée ou plaie cutanée. Perdure jusqu'à l'élimination des radioéléments. <u>Exemple</u> : ingestion ou inhalation d'éléments radioactifs par l'alimentation ou la respiration.

1.1.2. Radiologique (7)

Les rayonnements ionisants issus de la radiologie sont obtenus par un apport d'énergie en quantité suffisante à la matière. C'est sur ce principe qu'on retrouve les générateurs de rayons X ou les accélérateurs de particules.

Les dangers radiologiques sont l'irradiation par une source ionisante (par exemple un tube à rayon X) ou la contamination par de la matière radioactive dispersée (par exemple une bombe sale). Ils aboutissent à des conséquences semblables à des brûlures sur l'organisme en exposition aiguë et des effets cancérogènes en chronique. Une contamination lors d'un scanner ou par une source ionisante non scellée est très peu probable en France.

La menace radiologique se manifeste essentiellement par une bombe sale, composée d'une charge pyrotechnique de dispersion entourée de matériaux radioactifs. Le but primaire n'est pas de détruire par l'explosion mais de contaminer un périmètre de population par inhalation de particules radioactives (sous forme de poussière). Leur importance est dépendante de la position de la victime par rapport à l'emplacement de la bombe.

1.1.3. Contre-mesures nucléaires et radiologiques (3,8,19)

La prise en charge thérapeutique des victimes diffère : les victimes peuvent être irradiées ou contaminées.

- Traitement des irradiés : basé sur des mesures non spécifiques par un traitement symptomatique.
Lors d'une irradiation globale, la prise en charge consiste en une réanimation médicale (correction des troubles hydro-électrolytiques et de la défaillance multi-viscérale) et en une compensation de l'aplasie médullaire (polytransfusions d'éléments figurés du sang et de facteurs de croissance).
Lors d'une irradiation partielle, la prise en charge est assimilée à celle des brûlures radiologiques.
- Traitement des contaminés :
 - Contaminés externes : mesures non spécifiques de décontamination. Il a pour objectif d'éliminer les radioéléments déposés sur les téguments, afin de réduire la dose locale et d'empêcher l'auto-contamination interne. Très récemment, la PCA a conçu un gel de Ca-DTPA. En cas d'essais concluants, cette forme en gel entrerait dans le protocole du traitement spécifique de la contamination externe.
 - Contaminés internes : il a pour objectif de diminuer le temps de séjour des radioéléments dans l'organisme. L'antidote va diluer, chélater, insolubiliser, accélérer le transit digestif ou saturer les organes de dépôts.

Le traitement des contaminations internes doit suivre 2 règles :

- Être administré le plus tôt possible pour avoir une efficacité maximale. Il est régulièrement administré sur simple suspicion en pratique, car le délai de confirmation de contamination peut être important.
- N'est pas prioritaire dans le cas d'une urgence médico-chirurgicale.

Les thérapeutiques pour les contaminations internes sont nombreuses, liées au radioélément responsable. La liste des traitements disponibles est détaillée dans le tableau qui suit.

TABLEAU IV : Liste des antidotes selon le radionucléide contaminant (19)

RADIONUCLEIDES	ANTIDOTES	STATUT
Américium (^{241}Am)	Ca-DTPA	AMM
Antimoine (^{122}Sb , ^{124}Sb , ^{125}Sb)	DMSA ou BAL	
Arsenic (^{76}As)	DMSA ou BAL	AMM (BAL)
Bismuth (^{207}Bi , ^{210}Bi)	BAL ou DMSA	
Cadmium (^{109}Cd)	BAL ou DMSA	
Californium (^{252}Cf)	Ca-DTPA	
Cérium (^{139}Ce , ^{141}Ce , ^{144}Ce)	Ca-DTPA	ATU (France) et AMM (USA)
Césium (^{134}Cs , ^{137}Cs)	Bleu de Prusse	
Chrome (^{51}Cr)	Ca-DTPA ou Déféroxamine	
Cobalt (^{57}Co , ^{58}Co , ^{60}Co)	Ca-DTPA	AMM
Cuivre (^{64}Cu , ^{67}Cu)	Ca-EDTA ou Pénicillamine	AMM (Pénicillamine)
Curium (^{242}Cm , ^{244}Cm)	Ca-DTPA	AMM
Erbium (^{169}Er)	Ca-DTPA	
Europium (^{152}Eu , ^{154}Eu , ^{156}Eu)	Ca-DTPA	
Fer (^{52}Fe , ^{55}Fe , ^{59}Fe)	Ca-DTPA ou Déféroxamine	AMM
Gallium (^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga)	Ca-DTPA	
Indium (^{111}In , $^{115\text{m}}\text{In}$)	Bleu de Prusse	
Iode (^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{132}I)	Iodure de potassium (pas chélateur)	AMM
Iridium (^{192}Ir)	Ca-DTPA	
Lanthane (^{140}La)	Ca-DTPA	
Manganèse (^{52}Mn , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{54}Mn)	Ca-DTPA ou Déféroxamine	
Mercure (^{197}Hg , ^{203}Hg)	DMSA ou BAL	AMM
Nickel (^{63}Ni , ^{65}Ni)	DMSA ou BAL	
Or (^{198}Au)	DMSA ou BAL	AMM (BAL)
Plomb (^{210}Pb)	Ca-EDTA ou DMSA + BAL	AMM
Plutonium (^{238}Pu , ^{239}Pu , ^{240}Pu)	Ca-DTPA	AMM
Polonium (^{210}Po)	DMSA ou BAL	
Praséodyme (^{143}Pr , ^{144}Pr)	Ca-DTPA	
Prométhéum (^{147}Pm)	Ca-DTPA	
Rubidium (^{84}Rb , ^{86}Rb , ^{88}Rb)	Bleu de Prusse	
Ruthénium (^{103}Ru , ^{106}Ru)	Ca-DTPA	
Samarium (^{153}Sm)	Ca-DTPA	
Scandium (^{46}Sc , ^{47}Sc)	Ca-DTPA	
Thalium (^{201}Tl , ^{204}Tl)	Bleu de Prusse	ATU (France) et AMM (USA)
Thorium (^{232}Th)	Ca-DTPA	

Uranium (^{235}U , ^{238}U)	Pas de traitement chélateur	
Ytterbium (^{169}Yb)	Ca-DTPA	
Yttrium (^{90}Y)	Ca-DTPA	
Zinc (^{65}Zn)	Ca-DTPA	
Zirconium 95 (^{95}Zr)	Ca-DTPA	

Néanmoins, ces antidotes ont des effets indésirables et leurs efficacités ne sont pas toujours démontrées. Les traitements reconnus comme efficaces sont le Ca-DTPA et l'iode stable, tous deux produits par la PCA.

1.2. Les risques et menaces Biologiques (3,20,21)

L'arme biologique la plus célèbre a été utilisée en 1978 par les services secrets bulgares lors de l'assassinat de Georgi Markhov. Empoisonnement à l'aide de la pointe d'un parapluie dont l'embout était imprégné de ricine. Dans ce domaine, l'URSS avait réussi à militariser de nombreux agents bactériens et viraux avec son programme Biopreparat. C'est à cette période que s'est produit un accident au laboratoire « complexe 19 » à Sverdlovsk en 1979. Il déclencha une épidémie de charbon pulmonaire tuant officiellement 68 personnes (plus de 600 personnes selon les estimations d'experts indépendants).

La menace biologique peut être issue d'agents infectieux vivants ou non (bactéries, virus, parasites), issus du règne animal, végétal ou microbien (toxines microbiennes, animales, végétales). Elle peut être utilisée dans un but militaire ou terroriste et a pour cible les populations.

Les effets des armes biologiques sont très variables selon l'agent employé et la durée d'incubation. Elles peuvent engendrer des pertes humaines importantes, désorganiser le système de santé et surtout avoir impact psychologique important. Elles peuvent également impacter la chaîne agroalimentaire en attaquant les cultures et le bétail, entraînant des famines.

Pour qu'un agent biologique soit considéré comme une arme, il faut qu'il présente certaines particularités réparties en 11 critères (définis en 1949 par Théodore Rosebury) :

- un seuil infectieux bas,
- une grande virulence,
- un pouvoir pathogène stable (fabrication, stockage et transport),
- une période d'incubation rapide,
- une faible contagiosité pour éviter l'effet boomerang contre l'attaquant,
- une absence de thérapeutique (vaccin, antibiothérapie ou immunité naturelle),
- une résistance face aux antibiotiques,
- une stabilité pour l'aérosolisation,
- une résistance dans l'environnement extérieur (chaleur, lumière, explosion...),
- une facilité de transport,
- et une production à grande échelle et à faible coût.

Dans le cadre du bioterrorisme, les agents biologiques présentent comme avantage une facilité d'obtention et une production peu coûteuse, pouvant causer une mortalité élevée. De plus, il existe une difficulté pour identifier les auteurs car l'apparition des symptômes est retardée. Ils engendrent également un impact psychologique sur la population avec une anxiété générale.

TABLEAU V : Classification des agents biologiques (21)

Catégorie A	<p>Dissémination facile avec mortalité élevée, provoquant de la panique et des perturbations :</p> <ul style="list-style-type: none"> - agent du charbon (<i>Bacillus anthracis</i> = anthrax), - agent de la peste (<i>Yersinia pestis</i>), - Fièvre Virale Hémorragique (FVH), - virus de la variole...
Catégorie B	<p>Dissémination moins facile avec une morbidité et une mortalité modérées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entérotoxines B de staphylocoque aureus, - Toxine epsilon de clostridium perfringens, - <i>Coxiella burnetii</i>, - <i>V. cholerae</i>, - <i>Brucella</i> sp, - <i>Shigella</i>
Catégorie C	<p>Pathogènes émergents mais avec un risque limité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fièvres hémorragiques à tiques, - Encéphalites à tiques, - virus Nipah.

La quasi-totalité des tentatives de bioterrorisme connues actuellement a eu recours à des agents bactériens (*B. anthracis*, *Y. pestis*) ou à des toxines (toxine botulique, ricine). C'est pour ces raisons que nous allons principalement détailler ces dernières.

1.2.1. Agents bactériens (21)

TABLEAU VI : Présentation des agents bactériens

<u>Bacillus anthracis</u> = agent du charbon = anthrax	Transmission intentionnelle par voie aérienne (aérosol) ou par voie digestive en contaminant des aliments (spores). Aucune transmission interhumaine de la maladie du charbon.	
	Symptômes suite à l'inhalation	Infection généralisée avec localisation pulmonaire. Incubation de 2 à 7 jours, apparition d'une toux sèche évoluant brutalement en détresse respiratoire avec dyspnée, cyanose et coma.
	Symptômes suite à l'ingestion	Symptômes d'une gastro-entérite aiguë (diagnostic difficile). Incubation variant d'1 à 7 jour(s), développement d'une lésion œdémateuse de la muqueuse intestinale, évoluant en perforation digestive et en syndrome septicémique.
<u>Yersinia pestis</u> = agent de la peste	Plusieurs formes de pestes existent, dont la plus susceptible d'être militarisée est la peste pulmonaire. Transmission sous forme d'aérosol pour une dispersion rapide et massive. Très contagieuse : l'individu infecté propage une quantité importante de bacilles par expectoration.	
	Symptômes	Incubation rapide allant d'1 à 4 jour(s). Apparition des symptômes brutale (fièvre, frissons, myalgies et céphalée). Foyer d'infection pulmonaire, signes respiratoires symptomatiques : toux sanglantes « en sirop de framboise » caractéristique, dyspnées et douleurs thoraciques.
	Si aucun traitement spécifique n'est administré, la mort survient en 2 à 4 jours après le début des symptômes, par détresse respiratoire aiguë.	

1.2.2. Toxines (21)

Elles sont considérées comme des armes biologiques majeures grâce à leur facilité de production et à leur efficacité redoutable.

TABLEAU VII : Présentation des toxines

Toxines botuliques	<p>Botulisme : maladie engendrée par une neurotoxine très puissante, provoquant une affection du système nerveux se manifestant par des paralysies flasques.</p> <p>Intoxication par ingestion d'aliments ou d'eau contaminés (toxi-infection alimentaire). Dans le cadre du bioterrorisme, la forme aérosol doit être envisagée.</p>	
	Symptômes	<p>Apparaissent en quelques heures à quelques jours selon la dose.</p> <p>Premiers signes neurologiques avec atteinte des nerfs crâniens, provoquant : lésions oculaires, dysarthrie, dysphonie et dysphagie, accompagnés d'une gastro-entérite.</p> <p>Dans un second temps : paralysie flasque descendante et symétrique pouvant évoluer en insuffisance respiratoire mortelle.</p>
	<p>Considérée comme le plus dangereux des poisons biologiques connus. La DL₅₀ (= dose létale médiane) par voie aérienne est estimée à 3 ng/kg chez l'homme.</p> <p>Comme chacune des toxines, il n'y a aucune contamination interhumaine.</p>	
Ricine	<p>Toxine contenue dans les graines de ricin, entraînant la mort cellulaire des tissus de l'organisme par blocage de la synthèse protéique.</p> <p>Intoxication par ingestion d'eau, d'aliments contaminés ou par aérosol de ricine liquide.</p>	
	Symptômes	<p>Surviennent très rapidement en 4 à 8 heures, signes variables selon la porte d'entrée de la toxine.</p> <p>Par aérolisation, symptômes respiratoires avec toux, dyspnée, encombrement bronchique et œdème alvéolaire pouvant aboutir en détresse respiratoire et une hypoxémie mortelle en 36 à 72h.</p>
	<p>La dose mortelle pour l'homme serait estimée à 1 à 3 mg/kg.</p> <p>Réputée par son emploi dans l'affaire du parapluie Bulgare.</p>	

1.2.3. Agents viraux (21)

Comparés aux bactéries, les agents viraux sont plus complexes à obtenir et à manipuler.

TABLEAU VIII : Présentation des agents viraux

Virus de la variole	Officiellement éradiquée depuis 1980, la population française n'est donc plus vaccinée depuis 1984. L'utilisation délibérée du virus présente une menace majeure pour tous les Français nés après 1979.	
	Transmission	Inhalation de gouttelettes ou contact cutané avec des lésions d'un infecté. Contagiosité importante obligeant un isolement strict. Maladie éruptive potentiellement mortelle, dont le réservoir est strictement humain. Virus inactivé par les antiseptiques et désinfectants.
	Symptômes	Incubation longue (environ 2 semaines) Premier temps : syndrome pseudo-grippal, fièvre élevée, rachialgies. Au 3 ^{ème} jour : exanthème débutant par la face, puis par la partie supérieure du tronc avant de se généraliser sur tout le corps. Les éruptions touchent la paume des mains et la plante des pieds (différent de la varicelle).
	Estimation de létalité élevée (1,5 % chez les vaccinés et 30 à 50% chez les non vaccinés). Cela représente environ plus de 36 millions de Français nés après 1980 et autant de victimes potentielles (22).	
Virus des fièvres hémorragiques (FHV)	Ensemble de maladies dues à différents virus, qui ont pour point commun un tableau clinique fébrile et des épisodes hémorragiques. L'un des FHV le plus réputé est Ebola, virus à ARN simple de la famille des filoviridae.	
	Transmission	Contamination initiale de l'homme par ingestion de « viande de brousse » ou lors de contact avec des singes infectés. Transmission interhumaine par contact avec du sang et liquides biologiques.
	Symptômes	Semblables à une grippe, la dengue ou le paludisme. Altération de l'état général et manifestations hémorragiques. Létalité estimée à 70-80% due à une extravasation plasmatique avec défaillance multiviscérale.
	L'armée française a une expérience récente, notamment en Guinée, lors d'opérations de défense biologique où sévissait le virus Ebola. Les retours de ces opérations permettront une amélioration de la prise en charge pour le futur (7).	

Quelques réserves sont à émettre quant à l'utilisation d'armes biologiques. En effet, elles ne se résument pas à un simple agent pathogène. Elles doivent aussi inclure une technique de dispersion efficace (vecteur) qui doit potentialiser ses effets sans inactiver l'agent. On peut citer plusieurs difficultés rencontrées : (21)

- Contamination par voie respiratoire efficace (atteinte des alvéoles pulmonaires). Elle impose la dispersion en particules d'un agent biologique d'un diamètre compris entre 1 et 5 micron(s). Des particules trop petites seraient facilement dispersables, empêchant d'atteindre des doses infectantes. Inversement, des particules trop grandes sédimenteraient trop rapidement et tomberaient au sol, sans atteindre les alvéoles pulmonaires,
- Dispersion d'agents biologiques dans les canalisations d'eau potable. Elle serait inefficace pour 2 raisons : l'agent serait trop dilué pour être pleinement efficace et la chloration de l'eau rendrait l'agent inactif (au moins partiellement),
- Dispersion pyrotechnique pour répandre un agent biologique : l'explosion détruirait la majeure partie de ce dernier dès les premières secondes par le choc thermique.

Pour des structures légères comme le bioterrorisme, il est difficile de mettre au point et d'optimiser un agent biologique avec une vectorisation efficace. Cela nécessite des moyens financiers importants, une expérience et une maîtrise de techniques particulières.

Les grandes épidémies, marquantes par leurs ampleurs et leurs conséquences, laissent imaginer ce qu'engendrait une utilisation militarisée d'un agent biologique. La pandémie de la COVID-19, faisant plus de 6 millions de morts dans le monde, montre l'impact sur la déstabilisation des organisations publiques, notamment dans le domaine de la santé (23).

1.2.4. Contre-mesures des agents biologiques (24–30)

1.2.4.1. Traitements probabilistes avant l'identification de l'agent pathogène

Dans ce contexte particulier, le choix du médicament, de sa posologie et de la durée du traitement peut différer de l'AMM validée. Par conséquent, il est obligatoire de connaître les contre-indications et les interactions médicamenteuses de chaque médicament.

Une décontamination doit s'appliquer le plus rapidement possible, notamment après une exposition à un agent sous forme d'aérosol. Le protocole est le suivant :

- se laver les mains,
- se déshabiller et placer les vêtements dans un sac étanche. Ils seront incinérés et les objets de valeur seront décontaminés,
- prendre une douche avec un savon, sans eau chaude et sans frotter. En cas d'exposition cutanée visible, laver la zone avec une solution antiseptique avant de se doucher.

Tableau IX : Traitements probabilistes après exposition à un agent biologique

TRAITEMENT ORAL	Traitement au choix de première intention : <ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacine 1g/jour en 2 prises, - Ofloxacine 800mg/jour en 2 prises - Lévofloxacine 500mg en 1 prise 2 ^{nde} intention : Doxycycline 200mg/jour en 2 prises
TRAITEMENT PARENTERAL	Traitement de première intention : <ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacine IV 400 mg toutes les 12 heures - Ou Ofloxacine IV 400 mg toutes les 12 heures - Ou Lévofloxacine IV 500 mg une fois par jour 2 ^{nde} intention : Doxycycline IV 200mg par jour

Les moyens spécifiques disponibles sont des traitements antibiotiques et antiviraux, ou l'immunoprophylaxie (vaccins).

1.2.4.2. Traitements après identification de l'agent pathogène

Tableau X : Traitements après identification selon l'agent biologique

AGENTS	TRAITEMENTS
CHARBON (ANTHRAX)	<ul style="list-style-type: none"> - Effectuer une décontamination : les spores de <i>Bacillus anthracis</i> se retrouvent dans les narines, la peau et les cheveux. Risque de contamination secondaire (si les spores sont remises en suspension) - Après l'exposition avérée : traitement relais recommandé par Doxycycline à 200 mg/jour en 2 prises (1^{ère} intention) ou Amoxicilline à 3 g/jour en 3 prises (2nd intention) pendant 8 semaines, après isolement de la souche et évaluation de sa sensibilité
PESTE	<p>Poursuite du traitement prophylactique par fluoroquinolone en 1^{ère} intention ou par Doxycycline ou Bactrim® en 2nd intention pendant 7 à 10 jours.</p> <p>En cas de situations cliniques sévères, association avec un aminoside (streptomycine, gentamicine) envisagée.</p>
RICINE	<p>Traitement par anticorps monoclonal par nébuliseur. Les anticorps se fixent spécifiquement à la ricine pour l'inhiber. Administration dans les 6h après l'intoxication pour être efficace.</p> <p>Projet financé par la direction générale de l'armement avec l'aide de l'IRBA, en collaboration avec l'INSERM (spécialisé en biomédicaments par voie respiratoire).</p>
FHV (EBOLA, ...)	<p>Hospitalisation avec mesures d'isolement.</p> <p>Identification et surveillance des sujets contacts (classés selon le niveau de risque).</p> <p>Traitement symptomatique, Ebola échappe actuellement à tout traitement antiviral.</p>

VARIOLE	Traitement prophylactique	Vaccin disponible : permettrait de vacciner l'ensemble de la population. Chez les sujets exposés, l'administration du vaccin dans les 4 jours suivant l'exposition pourrait atténuer la sévérité voire prévenir la maladie.
	Traitement curatif	Pas de traitements médicaux. Le Cidofovir pourrait être utilisé dans le traitement des complications cutanées et neurologies. L'Augmentin ou la Pyostacine pourraient être utilisés dans le traitement des complications infectieuses cutanées.
TOXINE BOTULIQUE	Admission en service de réanimation avec surveillance cardiaque et respiratoire. Traitement spécifique : immunoglobulines anti-botuliques heptavalantes et divalentes, en l'absence de vaccin à ce jour.	

⇒ Cas particulier de la variole (31,32)

En France, la vaccination antivariolique est suspendue pour la primovaccination depuis 1979. Les rappels ont été arrêtés en 1984 (Loi 84-404 du 30 mai 1984). Cependant, en cas de résurgence de la maladie, il existe un stock stratégique d'État piloté par Santé publique France. Ce stock est composé des vaccins vivants (forme atténuée de la vaccine) de 1^{ère} et de 3^{ème} génération :

- 1^{ère} génération : vaccin de l'institut vaccinal (Dr Pourquier) et le vaccin variolique (Sanofi-Pasteur). Ce sont des vaccins vivants réplicatifs composés de la vaccine, produite sur peau de veaux ou de moutons. Ils induisent de nombreux effets indésirables graves et ne sont donc plus produits. Les stocks sont composés de plusieurs millions de doses fabriquées dans les années 70-80. Elles sont très stables dans le temps et sont régulièrement contrôlées par l'ANSM. Les lots ne répondant plus aux conditions de stabilité et de qualité sont éliminés et remplacés progressivement par des vaccins de 3^{ème} génération.
- 3^{ème} génération : vaccins non réplicatifs (Imvanex[®] / MVA-BN[®]). Ils sont produits par le laboratoire danois Bavarian Nordic[®]. Ils disposent d'une AMM européenne contre la variole depuis 2013 et contre la variole du singe (Monkeypox) depuis 2022. Ils sont également commercialisés outre-Atlantique sous le nom de Jynneos[®] aux États-Unis et d'Imvamune[®] au Canada. Ils sont fabriqués à base du virus vivant atténué de la vaccine Ankara, ce qui l'empêche de se répliquer. Ce vaccin est plus sûr et assure une immunogénicité identique aux vaccins réplicatifs de 1^{ère} génération.

Les doses sont stockées au sein de sites nationaux, dont les localisations sont confidentielles. En cas de besoin, les vaccins seront acheminés en urgence vers les hôpitaux français sous la responsabilité du ministère de la santé. Le choix des établissements hospitaliers appartient à chaque préfet de département.

1.3. Les risques et menaces Chimiques (3,33)

Le XX siècle a été marqué par l'utilisation massive des armes chimiques. Lors de la Première Guerre mondiale, l'Empire allemand a développé des armes à base de chlore et de phosgène. La première attaque massive au gaz de combat, le dichlore (Cl_2), a eu lieu en avril 1915. Cette offensive marque le début de l'emploi d'armes chimiques létales et des contre-mesures NRBC, encore présentes de nos jours. Ces gaz létaux employés sont les gaz suffocants (dichlore Cl_2 , phosphène COCl_2) et les gaz vésicants (ypérite $(\text{ClC}_2\text{H}_4)_2\text{S}$) (4,5).

En 1993, les États ratifient la convention de Paris sur l'interdiction des armes chimiques (CIAC). Selon les estimations internationales, 97% des munitions déclarées, soit 70 000 tonnes, ont été détruites. Malgré ces conventions, leurs emplois se poursuivent, comme lors du printemps arabe en Syrie pour réprimer la révolution. De plus, la Russie et la Chine sont soupçonnées de développer de nouvelles armes dans un contexte géopolitique de plus en plus tendu.

Ainsi, le recours à ces armes non conventionnelles est désormais réel (7).

Les situations pouvant aboutir à des risques ou des menaces chimiques en France sont :

- les conflits armés : dans le contexte d'un conflit ouvert, une nation belligérante pourrait utiliser des armes chimiques contre les forces armées françaises,
- La menace terroriste : à l'image des attentats au sarin dans le métro de Tokyo en 1995,
- les risques lors de la découverte d'anciennes munitions de la Première Guerre mondiale : notamment dans le Nord-Est de la France. Les démineurs font environ plus d'un millier d'opérations de déminage chaque année, dont certaines interventions sur des munitions chimiques,
- les risques industriels : peuvent survenir suite à une rupture d'un réservoir de produits combustibles, d'une fuite de gaz toxique, d'un incendie de produits phytosanitaires et d'engrais ou à la suite d'une déflagration de matières explosives.

1.3.1. Toxiques chimiques industriels

Les accidents chimiques industriels touchent dans 77 % des cas les installations fixes et dans 23% des cas le transport des produits chimiques. Les risques sont de plus en plus importants, causés par la proximité et par l'exposition croissante de la population à la pollution issue des sites industriels. Les accidents provoquent le plus souvent des émissions de vapeurs ou de fumées toxiques dans l'atmosphère ou des contaminations d'eaux par écoulement de toxiques liquides. Les produits les plus souvent retrouvés sont le chlore, les herbicides, les gaz naturels, les hydrocarbures, les acides, l'ammoniac...

Les installations les plus sensibles sont les installations classées Seveso (usines de production d'énergie, usines de chimie de synthèse, sites de traitement ou de retraitement des produits industriels, raffineries et dépôts d'hydrocarbures).

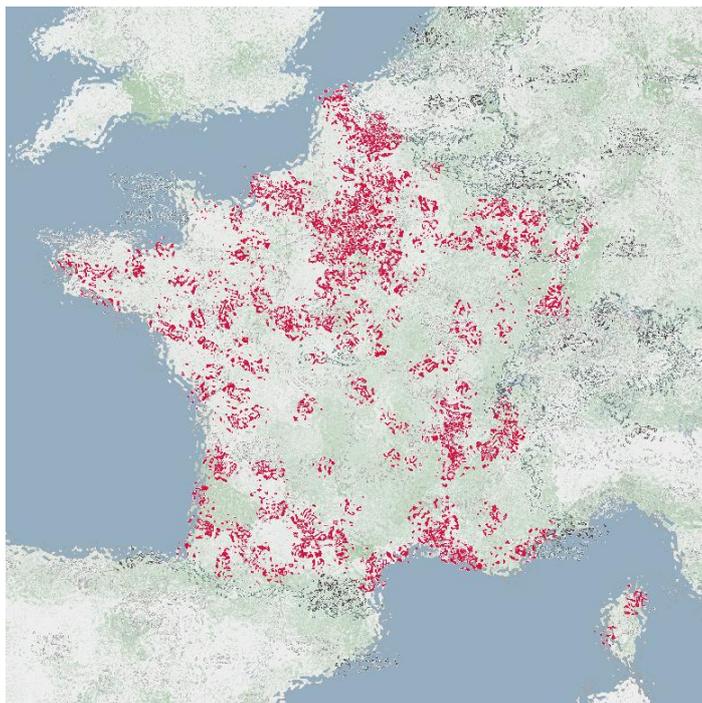


Figure 5 : Carte de France des sites classés Seveso (34)

Chacun de ces sites produit ou stocke des matières dangereuses. Ils représentent un risque pour la population en cas d'accident (exemple de l'explosion de l'usine AZF à Toulouse en 2001 ou de l'incendie de Lubrizol à Rouen en 2019).

1.3.2. Toxiques chimiques de guerre (33)

Les effets des armes chimiques sont dépendants de l'agent utilisé. Ils peuvent provoquer une incapacité plus ou moins longue, des blessures, voir engendrer la mort.

TABLEAU XI : Classement des armes chimiques en fonction de leur conséquence sur l'organisme

Agents létaux	Neurotoxiques Organophosphorés (NOP)	Tabun
		Sarin
		Sarin cycloxylique
		Soman
		VX
		Novitchok
	Vésicants	Ypérites
Suffocants	Phosgène	
	Chlore	
Agent incapacitant	LSD 25	
Agents neutralisants	Lacrymogènes	
	Sternutatoires	

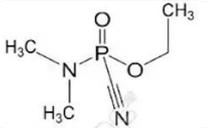
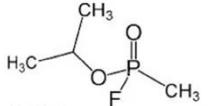
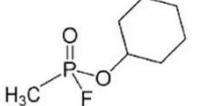
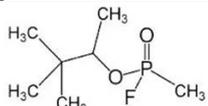
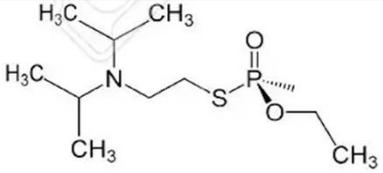
L'agent incapacitant psychique cible le système nerveux central (SNC). Les agents neutralisants affectent uniquement les performances physiques. Dans notre travail, nous développerons uniquement les agents létaux.

1.3.2.1. Les Neurotoxiques organophosphorés (NOP) (33,35)

Les NOP sont des toxiques chimiques létaux qui agissent sur les synapses nerveuses et neuromusculaires. Parmi l'arsenal chimique militaire, les NOP sont les armes les plus dangereuses.

La structure chimique des NOP de guerre est très proche de celle des insecticides (POP) dont ils sont issus. Ils sont classés en trois groupes : les agents G, les agents V et les agents A. Ils présentent une très forte affinité pour les cholinestérases (1 000 à 10 000 fois supérieure à celle des insecticides).

TABLEAU XII : Présentation des agents neurotoxiques organophosphorés

Les agents G	Esters de dérivés des acides fluorophosphonique ou phosphoramidique		
	GA = Tabun	diméthyl-phosphoramido-cyanidate d'éthyle	
	GB = Sarin	méthyl-fluoro-phosphonate d'isopropyle	
	GF = Sarin cycloxylique	méthyl-fluoro-phosphonate de cyclohexyle	
	GD = Soman	méthyl-fluoro-phosphonate de pinacolyle	
Ils sont à l'état liquide à température ambiante. Purs, ils sont inodores et incolores et ont la propriété de pénétrer et de traverser la plupart des matériaux (vêtements, cuirs, bois, vernis, caoutchoucs, peintures...).			
Les agents V	Esters organiques de l'acide thiophosphonique		
	Ils sont liquides, d'aspect huileux et donc peu solubles dans l'eau. Ils sont considérés comme persistants par leur résistance à l'hydrolyse et leur volatilité faible. L'agent VX est très toxique, la porte d'entrée dans l'organisme est essentiellement par voie percutanée. Sa toxicité est telle qu'une gouttelette déposée sur la peau d'un homme peut le tuer.		

<p>Les agents A</p>	<p>Également appelés Novitchok. Les agents A-230, A-232 et A-234 sont développés par l'URSS dans les années 70-80. Ils peuvent être liquide, en gel ou en poudre. Ce sont les agents NOP les plus toxiques (5 à 10 fois plus toxique que le VX et le Soman). Ils ont été utilisés dans plusieurs tentatives d'assassinat (Sergueï Skripal en 2018 et d'Alexeï Navalny en 2020).</p>	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{P}-\text{O}-\text{N}=\text{C} \begin{array}{l} \text{X} \\ \text{X} \end{array} \\ \\ \text{R} \end{array} $ <p><i>Formule chimique supposée</i></p>
---------------------	--	---

Pour rappel, le système nerveux autonome est composé du système sympathique et parasympathique. Le système sympathique prépare l'organisme à réagir en cas de stress ou d'urgence, pour combattre ou fuir. Le système parasympathique contrôle les processus physiologiques pendant les situations ordinaires (36).

Par leur caractère lipophile, les NOP franchissent facilement les barrières biologiques de l'organisme. Ils inhibent les cholinestérases (par phosphorylation de leur site actif), se fixent de façon covalente et enrayent ainsi la réaction d'hydrolyse de l'acétylcholine (33,37).

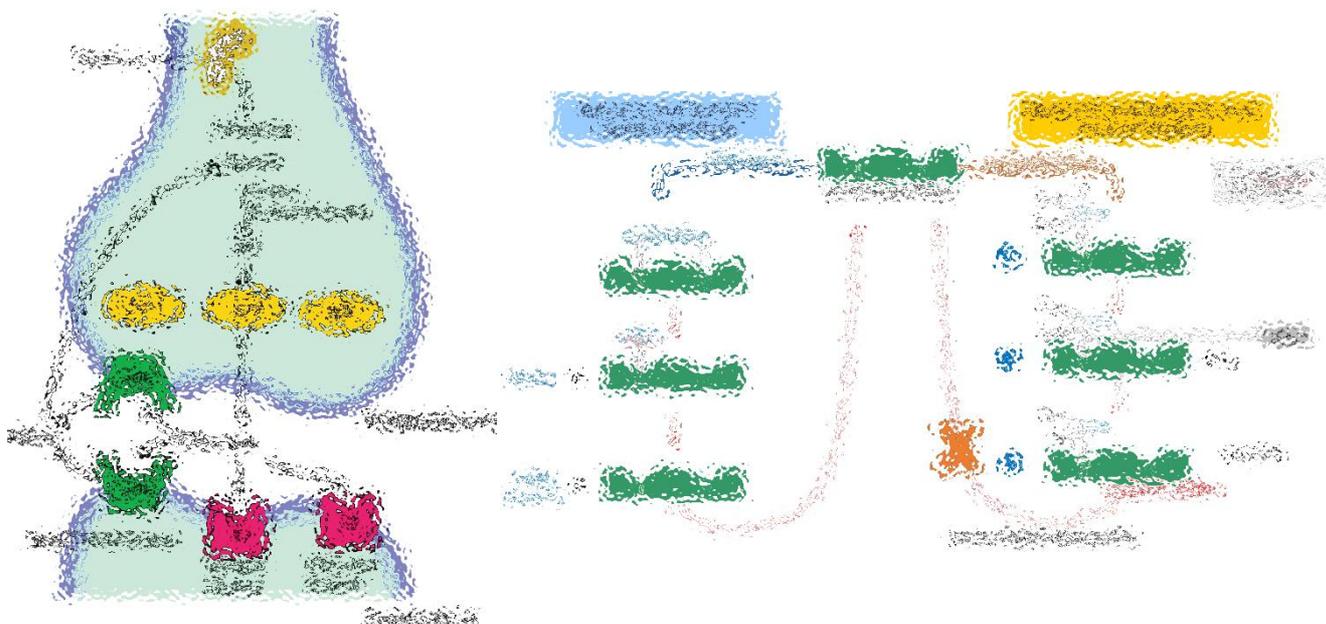


Figure 6 : Schéma du fonctionnement d'une synapse saine (à gauche) et d'une synapse en présence d'organophosphoré (à droite) (37)

L'inhibition des cholinestérases empêche la dégradation de l'acétylcholine et entraîne une accumulation de cette dernière au niveau des synapses du système nerveux autonome, de la plaque motrice et du SNC. On estime que l'activité des cholinestérases est diminuée de 70 à 80 % (33,37).

Cette accumulation entraîne la saturation des récepteurs (muscariniques et nicotiniques) en acétylcholine, provoquant plusieurs effets :

- effets muscariniques : par stimulation des récepteurs muscariniques, situés au niveau des terminaisons des fibres postganglionnaires du système parasympathique. La stimulation continue des récepteurs par l'excès d'acétylcholines provoque : une contraction des muscles lisses (œil, bronches et intestin), entraînant un bronchospasme, des spasmes gastro-intestinaux et myosis. Elle provoque une hypersécrétion des glandes (lacrymales, salivaires et sudorales) et une hypersécrétion bronchique. Elle crée une hypotension par vasodilatation et une bradycardie, pouvant déclencher un arrêt cardiaque,
- effets nicotiniques : par stimulation des récepteurs nicotiniques situés dans les synapses neuromusculaires des muscles striés. Elles sont localisées au niveau des synapses ganglionnaires du système nerveux autonome et dans les médullosurrénales. La stimulation continue des récepteurs par l'excès d'acétylcholine entraîne une mydriase, accompagnée d'une tachycardie et d'une hypertension artérielle résultant de la stimulation des glandes surrénales. Elle est caractérisée par de petites contractions musculaires involontaires (fasciculations musculaires) et des crampes. Ces contractions évoluent en une paralysie flasque des muscles striés et en arrêt respiratoire.
- syndrome central : les agents NOP provoquent la libération importante de glutamate dans le SNC. Cela entraîne des crises épileptiques, aboutissant à un état de mal intense et prolongé, engendrant des séquelles cérébrales graves si elles ne sont pas stoppées rapidement.

Ainsi, la gravité des signes cliniques est dépendante de la dose absorbée et de la voie de pénétration du toxique.

Les expositions à de faibles doses de NOP entraînent des myosis et rhinorrhées. Lorsque les doses sont plus conséquentes, ils provoquent en quelques secondes une paralysie du diaphragme et des centres respiratoires. Ces paralysies entraînent une perte de conscience, un syndrome convulsif intense (causant des lésions irréversibles sur le SNC) et engendrent le décès en 5 à 10 minutes par asphyxie.

C'est le cas de l'assassinat par du VX liquide aspergé au visage du demi-frère de Kim-Jung-Un à Singapour en 2017.

1.3.2.2. Les vésicants (33)

Les vésicants sont des agents chimiques létaux persistants, massivement utilisés lors de la Première Guerre mondiale. Au contact de la peau, ils engendrent des vésications, brûlures, nécroses, ainsi qu'une toxicité générale. Les principaux vésicants sont l'ypérite au soufre ou l'ypérite à l'azote.

L'ypérite ou « gaz moutarde » est à l'état liquide, plutôt huileux, incolore ou légèrement jaunâtre. Plus dense que l'air, il génère rapidement des vapeurs rappelant des odeurs de moutarde ou d'ail. Dans ces deux états, il est toxique car les vapeurs franchissent la barrière cutanée. Sa persistance est due à la formation de micelles insensibles à l'hydrolyse. Les ypérites ont un pouvoir pénétrant pour tous les matériaux (vêtements, cuirs, gants chirurgicaux en latex, bois) en quelques minutes, ce qui nécessite une intervention de décontamination rapide. Sous forme liquide, la DL50 de l'ypérite est de 100 mg/kg.

Les mécanismes d'action ne sont pas déterminés. L'ypérite touche la division cellulaire par inhibition des mitoses. Il provoque l'hydrolyse des phospholipides et engendre des cassures des brins d'ADN.

TABLEAU XIII : Présentation de la symptomatologie de l'intoxication à l'ypérite (33)

	SIGNES CLINIQUES
VOIES OPHTALMIQUES	Délai d'apparition en quelques heures : larmoiement, sensation de brûlure, picotements (premiers effets ressentis aux yeux car ils sont très sensibles aux vapeurs)
VOIES RESPIRATOIRES	Délai d'apparition dépendant de la concentration, toux productive, alvéoles touchées : dyspnée, œdème pulmonaire et hémorragies alvéolaires. Décès par asphyxie mécanique en 24h ou décès retardé par broncho-pneumonie chimique secondaire ou par surinfection en 4 à 10 jours
VOIES CUTANÉES	3 phases : - érythème, prurit intense et œdème. - le lendemain : vésications évoluant en phlyctènes - nécrose de l'épiderme et du derme sujet aux infections
INTOXICATIONS GENERALISÉES = EFFETS SYSTEMIQUES	
VOIES DIGESTIVES	Œdème évoluant en nécrose de la muqueuse, œsophagite, gastrite et diarrhées sanglantes
HEMATOPOÏÈSE	Effets semblables à une irradiation. Inhibition de la prolifération des cellules souches de la moelle osseuse et du tissu lymphoïde. Pronostic vital péjoratif si leucopénie
SNC	Apparaissent en quelques heures et perdurent plusieurs jours : effets cholinergiques (myosis, nausées et vomissements, tremblements...) et état de malaise, anxiété, dépression...

Ainsi, l'intoxication par les vésicants représente un risque infectieux à court terme, un risque hématopoïétique à moyen terme et des risques cancérogènes et tératogènes à long terme. La mortalité globale est estimée à moins de 5%. Cependant, il est difficile d'imputer ces expositions aux décès à long terme.

1.3.2.3. Les suffocants (33)

Les agents chimiques suffocants sont des toxiques largement employés durant la Première Guerre mondiale. Ils sont issus de produits industriels chimiques. Bien qu'interdits, les suffocants sont utilisés à des fins militaires, tels que le phosgène, le diphosgène et le chlore.

Il y a également un risque pour la population vivant à proximité de site industriel de production de phosgène (par exemple l'usine Vencorex à Grenoble) (38).

Le phosgène (COCl_2) est un gaz incolore avec une odeur se rapprochant du foin frais. Il est responsable de 80% des décès par armes chimiques lors du premier conflit mondial. Le phosgène devient toxique à une concentration de $8\text{mg}/\text{m}^3$ et son seuil de détection par l'odorat est de $22\text{mg}/\text{m}^3$, ce qui en fait un danger silencieux à faible concentration. Il atteint rapidement les alvéoles pulmonaires. Il provoque des réactions d'acylations au niveau de la barrière « air-sang » qui entraînent une altération des membranes. Cette altération permet le passage de liquide des capillaires vers les alvéoles et l'épithélium interstitiel, submergeant la capacité de drainage lymphatique.

Le phosgène est l'agent le plus caractéristique des suffocants. Ainsi, on peut transposer son mécanisme d'action, ses symptômes et ses traitements au diphosgène et au chlore.

Les suffocants pénètrent dans l'organisme par les voies respiratoires et entraînent des irritations et des œdèmes. La toxicité est dépendante de la dose absorbée. La symptomatologie comprend trois phases, détaillées dans le tableau suivant.

TABLEAU XIV : Les trois phases cliniques suite à l'intoxication par des suffocants

PHASE DE PENETRATION	Premiers signes (bénins) : irritation oculaire et larmolement, toux irritative avec sensation d'oppression.
PHASE D'INTERVALLE LIBRE	Intervient rapidement et correspond à l'accumulation de liquide dans les alvéoles. À l'auscultation : crépitements dans les poumons qui s'intensifient. Pronostic vital péjoratif si OAP dans les premières heures
PHASE D'ŒDEME AIGU DES POUMONS (OAP)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoxie et cyanose. Présence de liquide dans les poumons entraînant une hypovolémie et une hypotension, provoquant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) terminal. L'intoxiqué se noie dans son liquide plasmatique. - S'il survit à l'OAP, résorption progressive de l'œdème améliorant le pronostic vital. Mais séquelles de fibrose pulmonaire

1.3.3. Contre-mesures des agents chimiques

L'objectif premier est l'extraction des victimes de la zone d'intoxication. Le second est de procéder à leur décontamination. Celle-ci est adaptée selon l'état clinique de la personne. Un traitement symptomatique d'urgence est à instaurer pour éviter la défaillance multiviscérale. Les troubles respiratoires sont récurrents, la ventilation ou l'intubation pour une oxygénothérapie peuvent être nécessaires (39).

Exemple d'une prise en charge par l'armée d'un blessé par contamination chimique (3) :

Une primo-décontamination d'urgence est réalisée à l'aide d'un lot de décontamination interventionnelle (LDI) dans le but de limiter la mortalité. Un LDI est composé : d'un lot de décontamination (gants poudreux, douches...), de médicalisation (AIBC Ineurope®...) et d'oxygénation/ventilation. Ensuite, une décontamination approfondie est réalisée à l'aide d'une Unité Médicale de Décontamination des Armées (UMDA).

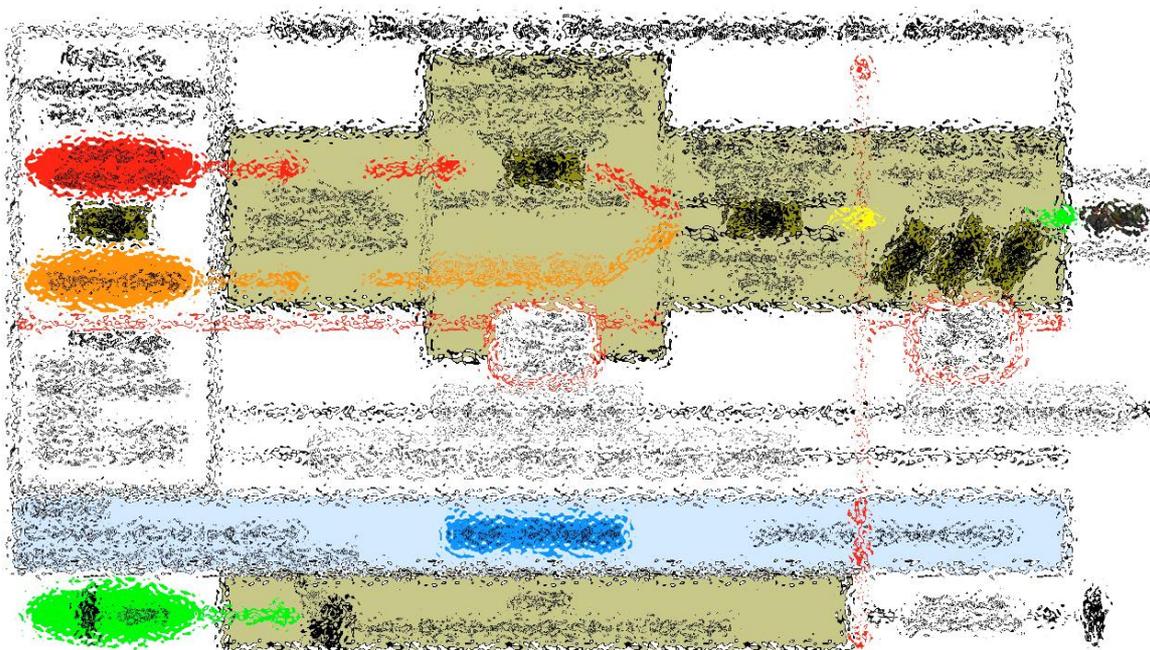


Figure 7 : Schéma d'une unité médicale de décontamination des armées (3)

L'UMDA est articulée sur le principe de la marche en avant (du sale vers le propre). Elle est composée : d'un poste de médicalisation spécial NRBC, de déshabillage, d'une douche et d'un poste pour la reprise des soins. Elle est polyvalente et peut accueillir les blessés contaminés chimiques, biologiques et radiologiques.

L'UMDA est utilisée dans les missions des forces armées sous menace NRBC. Elle pourrait également être utilisée pour des missions de service public (plans gouvernementaux) (3).

TABLEAU XV : Protocoles de traitement selon l'agents toxiques chimiques impliqués (40–42)

NOP	Prétraitement	Pyridostigmine : carbamate, inhibiteur réversible des cholinestérasés
	Traitement symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> - Détresse respiratoire (priorité thérapeutique) : oxygénothérapie au masque ou par ventilation après intubation, - Crises convulsives : benzodiazépine (diazépam IV lente à 10 ou 20 mg)
	Antidotes	<ul style="list-style-type: none"> - Sulfate d'atropine 1 mg/mL : blocage des récepteurs cholinergiques = anticholinergique (agit sur le syndrome muscarinique, empêchant le bronchospasme) Posologie : 2 mg en IV lente - Ineurope® : antidote spécifique dans l'intoxication aiguë par les anticholinestérasiques - Pralidoxime : « oxime réactivation cholinestérasés » = hydrolyse la liaison enzyme-NOP
SUFFOCANTS	Pas d'antidote validé à ce jour	
	Traitement symptomatique <i>(prise en charge non spécifique)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Extraire les victimes de l'atmosphère contaminée et les déshabiller, - Rincer les yeux pendant 15 mins si symptômes oculaires, traiter les lésions cutanées comme des brûlures thermiques, - Oxygénothérapie pour éviter l'installation de l'OAP, - Corticoïdes CI (leur rôle immunosuppresseur favorise une infection 2nd)
YPERITE VESICANT	Pas d'antidote validé à ce jour	
	Traitement symptomatique <i>(prise en charge non spécifique)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Extraire les victimes de l'atmosphère contaminée et les déshabiller, - Utilisation de gant poudreux dans la décontamination militaire. Alternative avec de la farine ou du talc, - Rincer les yeux pendant 15 mins si symptômes oculaires, traiter les lésions cutanées comme des brûlures thermiques, - Oxygénothérapie, - Effets systémiques : antibiothérapie des complications infectieuses.

Ainsi, tous les agents cités précédemment ont des propriétés différentes (détaillées dans le tableau XVI). En composant avec les différents paramètres, la défense NRBC élabore des plans gouvernementaux spécifiques à chaque menace :

- Plan Piratox : menaces utilisant des produits chimiques militaires ou industriels,
- Plan Piratome : menaces nucléaires (arme nucléaire improvisée) ou radiologiques (bombe sale),
- Plan Biotox : menaces utilisant des agents infectieux (bactéries, virus) et des toxines.

Ces plans sont conçus à partir de scénarios multiples et prévoient les étapes à suivre pour gérer les situations de crise. Ils sont classifiés « confidentiel défense » (8).

TABLEAU XVI : Comparaison des différents agents NRBC selon différents paramètres (8)

Type d'agent ou d'engin	Chimique	Biologique	Radiologique	Nucléaire	Toxique industriel
Impact Surfaccique	Relativement restreinte	Potentiellement Vaste	Relativement restreinte	Vaste	Fonction de la quantité
Facilité de détection	Difficile sans instruments spécialisés	Très difficile	Possible avec instruments spécialisés	Signature caractéristique	Possible avec instruments spécialisés
Délai d'identification	De quelques secondes à quelques minutes	De quelques minutes à plusieurs jours	De quelques minutes à plusieurs heures	Instantanément	De quelques secondes à quelques minutes
Délai entre l'exposition et les premiers effets	De quelques secondes à plusieurs heures	De quelques heures à plusieurs jours. En quelques secondes pour certaines toxines.	Fonction de la dose absorbée	Immédiat pour le souffle et la chaleur. Fonction de la dose absorbée pour les radiations	De quelques secondes à plusieurs minutes
Traitement médical	Traitement efficace pour certains agents	Efficacité des mesures de prévention pour certains agents. Traitement efficace pour certains agents.	Fonction de la dose équivalente	Fonction des blessures et de la dose équivalente	Traitement efficace pour certains agents
Cinétique	Rapide	Lente	Rapide	Extrêmement rapide	Rapide

Aujourd'hui, les menaces NRBC sont toujours présentes par l'intermédiaire des nations qui n'ont pas ratifié les accords internationaux ou par les groupes terroristes. De plus, les risques de catastrophes naturelles (provoquant par exemple l'accident nucléaire de Fukushima) ou les erreurs humaines (comme l'explosion de nitrate d'ammonium à Beyrouth) engendrent des risques NRBC non prévisibles.

Pour ces raisons, la défense NRBC doit constamment se tenir en alerte. Elle est essentielle à la sécurité de la Nation.

2. LA PHARMACIE CENTRALE DES ARMÉES

2.1. Généralités

2.1.1. Historique (6,43)

L'ancêtre de la PCA a été fondé en 1794 à Paris, après la bataille de Valmy (Marne), par l'influence des pharmaciens militaires PARMENTIER et BAYEN. Un décret de la convention nationale approuve la création « d'un magasin de médicaments simples et un laboratoire où l'on prépara les médicaments composés ».

En 1931, l'établissement quitte Paris pour être transféré au fort de Vanves en banlieue parisienne. Puis, quarante ans plus tard, elle est transférée à Chanteau, au nord d'Orléans. Deux années après ce transfert, en 1973, la structure prend son nom actuel : la Pharmacie Centrale des Armées, dite la PCA.

Dans les années 90, les pouvoirs publics ont la volonté de faire intégrer la santé militaire dans le cadre public, avec notamment la création d'hôpitaux civils et militaires. Les structures de santé militaire doivent répondre aux conformités du code de la santé publique. De ce fait, ces dispositions s'appliquent à la PCA (article 24 L.595-2 du code de la santé publique). Cette loi a pour conséquence l'obtention du statut d'établissement pharmaceutique de production pour la PCA. Ainsi, elle est soumise à l'inspection par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM).

En 2002, la PCA intègre ses nouveaux locaux, conçus pour répondre aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (article L5124-8). Cette mutation n'est pas sans conséquence, la PCA a abandonné la production de plus de la moitié de ses spécialités (environ 70 produits fabriqués dans les années 90 à 30 produits aujourd'hui).

Durant deux siècles d'existence, la PCA s'est distinguée dans la conception de spécialités répondants aux besoins spécifiques des armées.

2.1.2. Présentation de la PCA (44–47)

La PCA s'étend sur une surface de 8 000m² à Fleury-les-Aubrais (45 400) au nord d'Orléans. C'est un établissement spécialisé du service de santé des armées (SSA), appartenant au ministère de la défense. Par son statut, la PCA est le seul établissement pharmaceutique de production étatique aussi bien en France qu'en Europe (48).

Elle est membre de la chaîne du ravitaillement sanitaire. Elle est sous subordination de la DAPSA, qui pilote l'ensemble de cette chaîne de ravitaillement. C'est cette dernière qui planifie un programme de fabrication pour assurer le respect des délais et des quantités de production.

Les missions principales de la PCA sont la fabrication et le développement de médicaments pour les besoins sanitaires des forces armées et pour les besoins spécifiques en santé publique (plans gouvernementaux Biotox, Piratox, Piratom, Grippe...).

Les activités de la PCA sont structurées autour de 4 départements : le département de production, le département du contrôle analytique, le département des affaires réglementaires et de la pharmacovigilance (administration) et le département de l'assurance qualité, comme l'illustre la figure 8 ci-jointe.

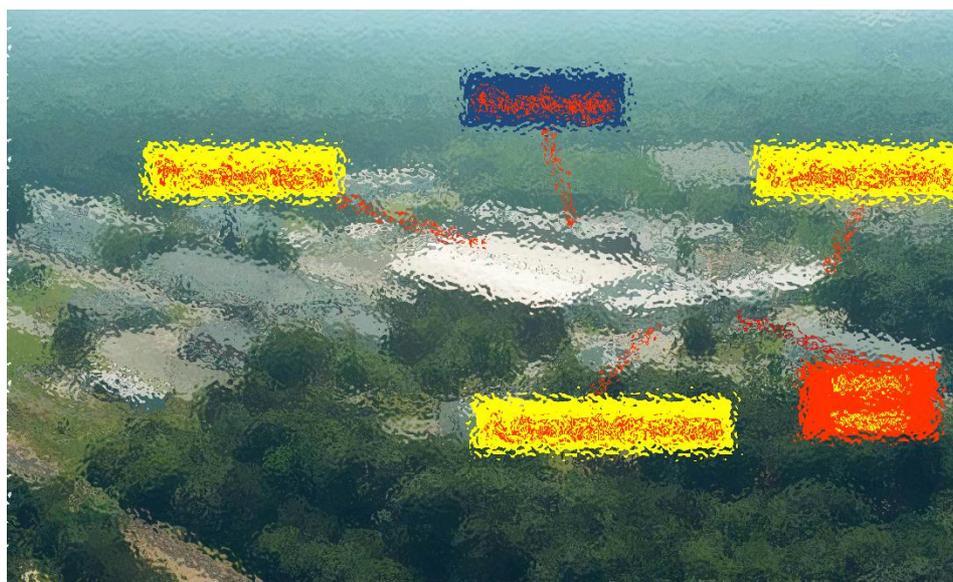


Figure 8 : Vue aérienne de la PCA au camp militaire de Chanteau (6)

Chacun de ces départements est placé sous la responsabilité d'un pharmacien militaire.

La PCA compte environ 120 employés exerçant une douzaine de métiers différents. Ils sont issus du ministère de la défense, dont 15 % de pharmaciens militaires et 85 % de civils, notamment des opérateurs de fabrication et des techniciens de laboratoire.

2.1.2.1. Département de production

L'armée française s'est dotée de son propre établissement pharmaceutique de production. Sa principale mission est de développer et fabriquer des médicaments spécifiques et adaptés aux besoins des armées. Ces derniers peuvent être :

- Spécifiques par leur nature, on parle de médicaments « spécifiques par destination », par exemple : les antidotes.
- Inversement, ils peuvent être « spécifiques par présentation ». Ces médicaments sont destinés à l'usage par les forces militaires. Ils ont une forme adaptée au contexte opérationnel, souvent extrême (urgence vitale, climat extrême...). Par exemple, la forme uniject[®] permettant une auto-injection.

Certaines spécialités sont retrouvées dans la trousse individuelle du combattant (TIC) pour une prise en charge immédiate du blessé avant l'évacuation par les équipes médicales.

Les domaines concernés par la fabrication des médicaments sont : la défense NRBC, la gestion du risque hémorragique, de l'antalgie et le maintien de l'état de vigilance des forces armées.

De plus, elle assure la confection de médicaments non spécifiques (assimilables à des médicaments génériques) afin d'avoir une autonomie totale. Cette production permet de ne pas dépendre des laboratoires civils en cas de ruptures, pour subvenir aux besoins des forces armées.

Afin d'assurer cette production, elle est dotée d'équipements de haut standard pharmaceutique. Le plateau technique et industriel possède des capacités de production en évolution constante. Il permet de fabriquer pratiquement toutes les formes pharmaceutiques actuellement disponibles sur le marché.

On dénombre une trentaine de références pharmaceutiques sous 12 formes différentes (comprimés, gélules, ampoules injectables, poches injectables...), répartis sur les 10 lignes de production. Ces lignes de fabrication et de conditionnement sont réparties sur 4 000 m² dont 1 500 m² en zone à atmosphère contrôlée. Les médicaments peuvent disposer d'une AMM ou non.

En complément de son statut d'établissement de production, la PCA a un statut de pharmacie à usage intérieur (PUI). Ce statut lui permet de concevoir les préparations hospitalières et les produits officinaux dispensés dans les Hôpitaux d'Instructions des Armées (HIA), les Centres Médicaux des Armées (CMA) et les Unités Mobiles Opérationnelles (UMO).

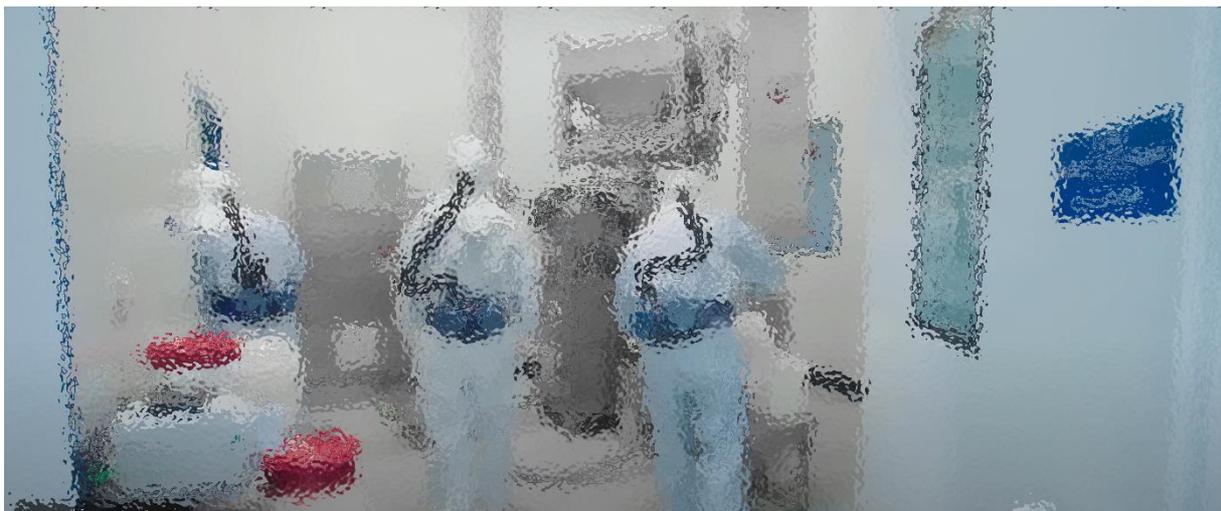


Figure 9 : Opérateurs exerçant sur une chaîne de production de comprimés à la PCA (6,49)

2.1.2.2. Département du contrôle analytique et département d'assurance qualité

La PCA possède un plateau technique de laboratoire de contrôle qualité. Elle dispose des derniers équipements analytiques qui garantissent le contrôle de la qualité et de la stabilité des médicaments produits.

Les équipes de développement sont intégrées dans chaque département de production et de contrôle qualité. Cette contiguïté permet le respect des bonnes pratiques de fabrication et le contrôle du produit tout au long de sa fabrication et jusqu'à sa libération. Elles veillent également à la conformité de l'environnement des périmètres de production (air, surface et eau) et s'assurent de la conformité des locaux, de la qualification du personnel et des équipements.

Ces contrôles sont microbiologiques et physico-chimiques. Ils sont pratiqués sur les matières premières, les conditionnements et les produits finis. Les équipes développent de nouvelles techniques analytiques en adéquation avec les nouveaux médicaments.

2.1.2.3. Département des affaires réglementaires et de la pharmacovigilance

Le bureau des affaires réglementaires est sous la responsabilité de 3 pharmaciens. Il permet de structurer les plans de développement dans la perspective de l'obtention de l'AMM et de recueillir les retours d'expériences médicales (pharmacovigilance).

Ainsi, la proximité dans les 4 différents départements facilite les interactions et la rapidité du passage d'un lot pilote jusqu'au lot de taille industrielle.

2.1.2.4. Un secteur tourné vers la recherche (44)

En plus de sa capacité de production, une partie de l'activité de la PCA est consacrée à la recherche et au développement de nouvelles spécialités ou de nouvelles présentations.

La PCA possède un laboratoire de développement galénique qui permet d'adapter la formulation et la présentation des produits, d'optimiser leur stabilité et d'obtenir une voie compatible avec l'administration envisagée (médicament « spécifique par présentation »). C'est le cas du développement galénique d'un gel DTPA expérimenté depuis 2016 et produit depuis février 2023, à la suite du retour d'expérience de l'accident nucléaire de Fukushima (9).

La dynamique d'innovation et le développement de la PCA est alimentée des retours d'expérience des équipes médicales en opérations extérieures (OPEX), des travaux de l'IRBA (Institut de Recherche Biomédicale des Armées) ou des partenaires industriels. De nouveaux axes de développement sont recherchés afin d'élargir la palette des contre-mesures médicales. Actuellement, de nouvelles spécialités sont en phase de développement, visant l'amélioration des soins et l'augmentation des

chances de survie des combattants. Toutes ces innovations sont placées sous le « secret défense ».

La PCA permet donc un accès constant aux médicaments les plus adaptés face aux menaces NRBC connues ou émergentes.

2.1.3. Le pharmacien militaire au sein de la PCA (50–52)

Le pharmacien est présent au sein de l'Armée pour assurer des activités pharmaceutiques dans les établissements du SSA, tel que la PCA. Ils apportent leurs expertises et leurs conseils dans divers domaines (dont le NRBC, la toxicologie...). Ils peuvent également être déployés en OPEX pour diriger les Unités de Distribution de Produit de Santé (UDPS).

Leur statut est particulier et diffère des pharmaciens civils. Les pharmaciens militaires présentent des dispositions relatives aux professionnels de santé militaire (art L4061-1 à 4061-5 du CSP). Par souci d'indépendance, le pharmacien militaire a le statut de pharmacien des armées. Il est donc sous la direction des armées, avec sa propre déontologie (décret n°2008-967 du 16 septembre 2008) et ses propres règles disciplinaires et professionnelles (code de la défense, art L4137-1 et L4137-2 du code de la défense). Ils ne sont pas inscrits à l'ordre des pharmaciens (art L4061-1 du CSP). De ce fait, un pharmacien militaire ne peut pas réaliser un remplacement en officine.

Ces praticiens peuvent être « pharmacien responsable » dans les établissements pharmaceutiques de fabrication (comme la PCA) et de distribution (ERSA), ou « pharmacien gérant » dans les PUI des Hôpitaux d'Instructions des Armées (HIA).

Depuis juin 2015, le pharmacien en chef François CAIRE-MAURISIER est le directeur et le pharmacien responsable de la PCA. Il dirige l'ensemble des pharmaciens militaires ou civils sous contrat (responsable de production des produits stériles ou non stériles, de l'assurance, du contrôle qualité...). Il a sous sa responsabilité la totalité des opérations pharmaceutiques en fabrication.

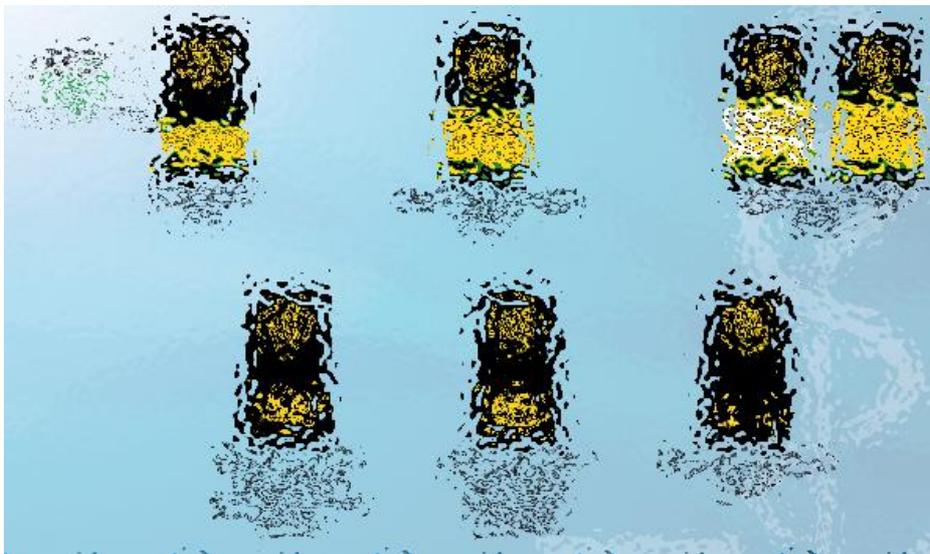


Figure 10 : Schéma représentant les grades des pharmaciens et leur évolution (53)

2.2. Place de la PCA au sein du Service de Santé des Armées (SSA)

Le SSA est dirigé depuis le 31 octobre 2020 par le directeur central du service de santé des armées (DCSSA) Philippe ROUANET DE BERCHOUX (médecin général des armées), lui-même sous l'autorité du chef d'état-major des armées.

La principale mission du SSA est le soutien médico-chirurgical des forces armées françaises sur le territoire national et lors des OPEX. De plus, il contribue à la santé publique et à la mise en œuvre des plans gouvernementaux de gestion des risques NRBC (54,55).

Figure 11 : Carte de France présentant les établissements du SSA (56)

Le SSA intervient lors des crises exceptionnelles, par exemple (54,55) :

- les attentats de Paris le 13 novembre 2015 et de Nice en 2016,
- les catastrophes environnementales d'Haïti ou de Fukushima,
- les crises sanitaires comme Ebola et la COVID-19.

Exemple de l'intervention du SSA lors de la crise de la COVID-19 (chiffres datant du 15 octobre 2021) (57) :

- Opération Résilience lancée le 25 mars 2020, avec 1 235 missions (sanitaires, logistiques, protections, vaccinations) menées pour lutter contre la propagation de la Covid-19,
- 20 669 patients hospitalisés dans les HIA, dont 2 015 placés en réanimation,
- 250 patients transférés en urgence par moyen aérien, terrestre et maritime,
- participation à la vaccination nationale avec 1 324 910 doses injectées,
- fabrication par la PCA de gels hydroalcoolique et d'antiviraux,
- mise en place d'une structure lourde de réanimation à Mulhouse (68) venant en aide à l'hôpital saturé, avec 306 patients covid-19 accueillis dans les moyens militaires déployés des armées (Mulhouse, Mayotte, Guadeloupe, Martinique, Guyane).

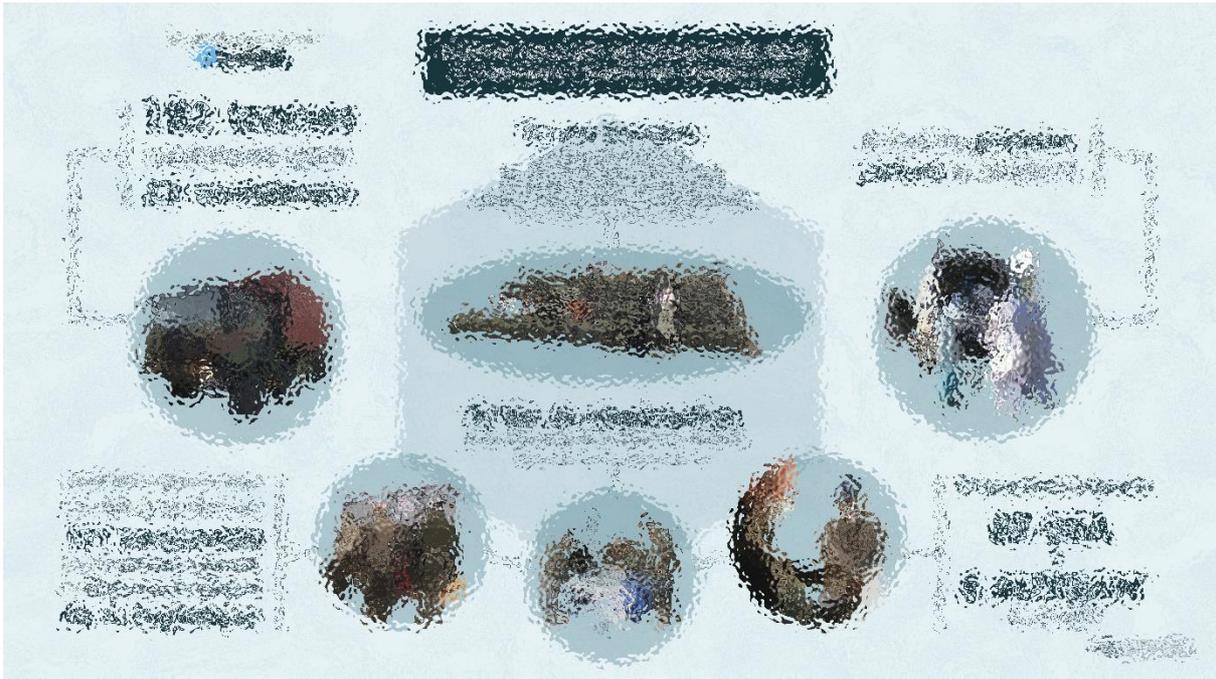


Figure 12 : Élément militaire de réanimation du SSA déployé à Mulhouse en 2020 (58)

Le SSA est organisé en 5 branches : hôpitaux (HIA), CMA, Formation (école du val de Grace et école de Lyon-Bron), un centre de recherche (IRBA) et le ravitaillement sanitaire. Le ravitaillement sanitaire (RAVSAN) permet l'approvisionnement des établissements des armées grâce à ses pharmaciens (47,59).

Pour mener ses missions, la branche du RAVSAN s'organise autour de 5 établissements, qui sont :

- la Direction des Approvisionnements en Produits de Santé (DAPSA),
- l'Établissement Central des Matériels du Service de Santé des Armées (ECMSSA),
- la Pharmacie Centrale des Armées (PCA),
- les deux Établissements du Ravitaillements de Santé des Armées (ERSA), dont un situé à Vitry le François (Marolles).

Ces deux derniers sont des établissements à statut pharmaceutique.

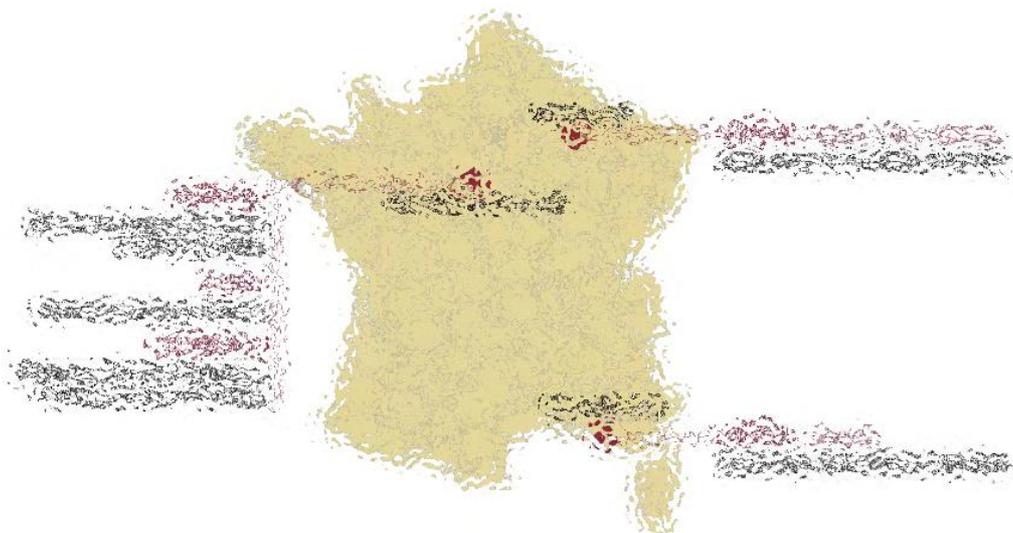


Figure 13 : Carte de France des 5 principaux établissements du RAVSAN (60)

Les missions du RAVSAN sont :

- prévoir les stocks, le budget et anticiper les besoins,
- réaliser les achats aux fournisseurs civils ou fabriquer les médicaments spécifiques des forces armées par la PCA,
- stocker les articles fabriqués chez les 2 ERSA (pharmaceutique) et chez l'ECMSSA (non pharmaceutique),
- distribuer les médicaments, le matériel technique et les produits sanguins labiles en France (CMA, HIA,...) et à l'étranger (UDPS Opex),
- éliminer tous les périmés, les produits en excédent ou inutilisés.

2.2.1. La Direction des Approvisionnements en Produits de Santé (DAPSA) (59,61)

La DAPSA est dirigée par un pharmacien officier général. Elle est organisée en 3 divisions : la division du ravitaillement sanitaire opérationnel, la division achats-finances santé et la division appui-métier.

Elle est responsable des achats des produits de santé. Elle s'approvisionne, selon le code des marchés publics, auprès des laboratoires pharmaceutiques ou des entreprises biomédicales. Elle peut également s'approvisionner auprès de la PCA.

Ses missions sont de coordonner et diriger le ravitaillement sanitaire auprès des 8 HIA, les 16 CMA et inter-armées en France et outre-mer. Elle s'occupe également du ravitaillement en OPEX (Figure 14). Cela s'opère à l'aide de 4 autres établissements (la PCA, les 2 ERSA et l'ECMSSA). Les établissements sont ainsi approvisionnés en médicaments, en dispositifs médicaux, en réactifs de biologie et en divers matériels (de la pile jusqu'au scanner).

Lorsque le besoin en ravitaillement provient d'une commande d'un établissement comme les HIA, CMA ou UDPS, on parle de ravitaillement en flux tirés. Lorsque la demande est anticipée, provenant directement de la DCSSA (programme d'équipement ou mise à jour de dotation par exemple), on parle de ravitaillement en flux poussés.

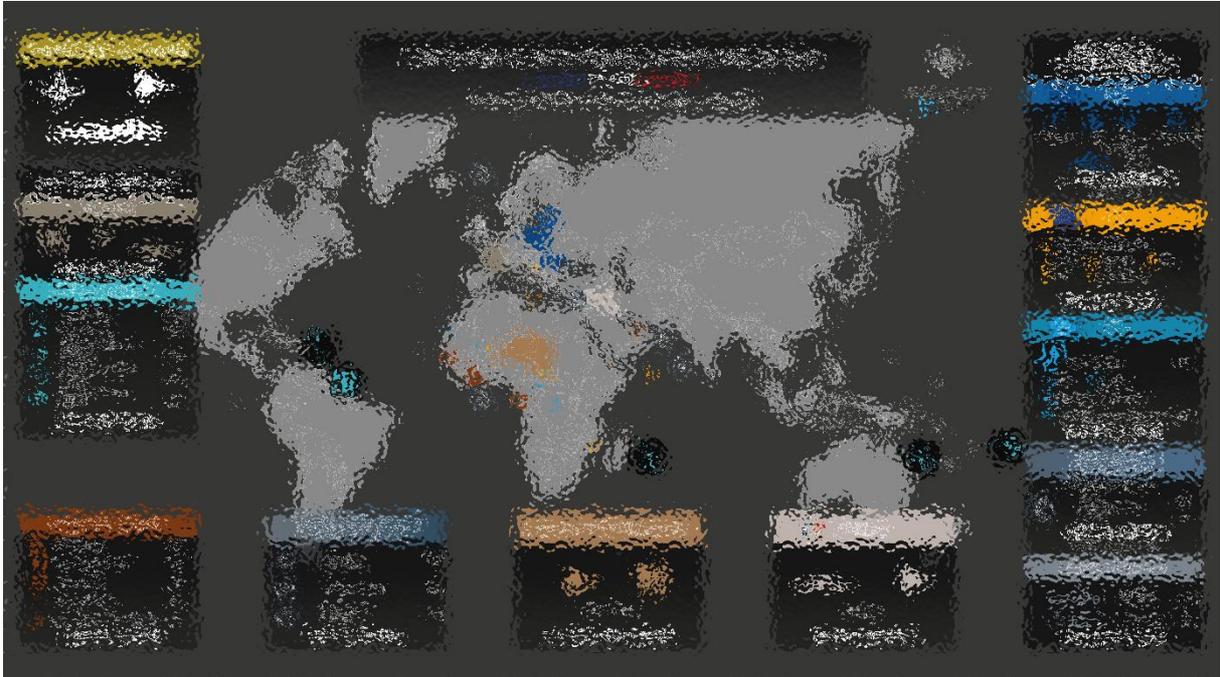


Figure 14 : Carte des engagements des Armées françaises en OPEX en février 2023 (62)

La France est riche de ses DROM-COM. Elle assure sa souveraineté territoriale et maritime en déployant constamment ses forces hors métropole.

Le ravitaillement sanitaire, mené par la DAPSA, a pour mission d'organiser l'approvisionnement de l'ensemble des camps militaires français en outre-mer (UDPS outre-mer) et en opérations extérieures (UDPS Opex). L'ensemble des troupes représentent environ 30 000 militaires français engagés dans le monde (62).

2.2.2. L'Établissement Central des Matériels du Service de Santé des Armées (ECMSSA) (59)

L'ECMSSA est un site d'ingénierie biomédicale, où sont pratiqués : la maintenance des matériels de santé, la formation des techniciens, le ravitaillement hors pharmaceutique (pièces détachées...). Elle possède également des ateliers de production (imprimerie, dispositifs de correction de vue...).

2.2.3. L'Établissement de Ravitaillement de Santé des Armées (ERSA) (59)

Il en existe 2 en France, chacun ayant le statut d'établissement pharmaceutique de distribution :

- L'ERSA de Marolles - Vitry le François (51 300)
- L'ERSA de Marseille (13 014)

Ce sont des plateformes de stockages recevant les productions de la PCA et les commandes passées par la DAPSA auprès des autres laboratoires.

Leur rôle est la distribution en masse. Tout comme le grossiste, ils obéissent aux règles des bonnes pratiques de distribution en gros. Par son statut, les ERSA sont soumis au contrôle de l'ANSM. Leurs missions sont :

- ravitaillement sanitaire des CMA, HIA, UDPS - OPEX et Outre-mer,
- constitution et entretien des Unités Médicales Opérationnelles,
- maintenance et dépannage d'appareils biomédicaux (exemple : pousse-seringue électrique ou moniteur).

2.3. Production de médicament

La PCA fabrique des médicaments spécifiques aux forces armées. Elle est également autorisée par l'ANSM à fabriquer des médicaments répondant à des besoins spécifiques auprès de la population française, tel que l'iodure de potassium. Parmi ces médicaments, certains sont destinés à la défense NRBC.

Les contre-mesures spécifiques aux risques NRBC (tel que l'Ineuropé[®], le Ca-DTPA, ...) seront détaillées dans la partie III.

À l'inverse, les médicaments non spécifiques aux risques NRBC fabriqués actuellement par la PCA, on peut citer les produits suivants :

- La caféine
- La morphine
- Le chlorure de Sodium
- Le Dextusil
- La pommade cicatrisante
- La crème analgésique
- Les compresses d'alcool 70°
- Le talc
- Les solutés de réhydratation
- ...

2.3.1. Caféine (63,64)

Pour lutter contre la fatigue, engendrant une altération de la vigilance et des performances, la PCA fabrique des comprimés de caféine.

Celle-ci permet le maintien de l'état de vigilance et le rétablissement des performances dégradées par la fatigue et les perturbations des rythmes veille/sommeil en situation militaire opérationnelle. Elle est également employée chez les pilotes de chasse lors des vols nocturnes ou de longues durées et par les troupes au sol lors des longues marches.



Figure 15 : Photographie d'un flacon de caféine LP 300 mg (63)

TABLEAU XVII : Présentation de la spécialité caféine LP 300 mg

Médicament	Caféine
Dosage	300 mg de caféine
Forme	Comprimés à libération prolongée (LP)
Classe thérapeutique	Stimulant
Indication	Fatigue passagère avec baisse de la vigilance consécutive à un manque de sommeil
Posologie	<ul style="list-style-type: none"> - 1 comprimé (cp) toutes les 12h sans dépasser 2 cp/jour, - Traitement limité à 5 jours consécutifs, - Comprimé à avaler avec un peu d'eau.
Interactions	APEC : chez les personnes présentant des troubles cardiaques, HTA, insomnie...
Effets-indésirables	<p>EI éventuels liés à la consommation de café (tachycardie, tremblement, effet diurétique) non-observés après la prise de caféine LP → avantage de cette forme galénique : absence d'EI habituellement rencontrés lors de la prise de café (type espresso).</p> <p>Peuvent être majorés chez la femme sous contraception oestroprogestative</p>

Surveillance clinique	Surveillance de l'état général, de l'apparition d'EI et de l'efficacité sur la vigilance
Grossesse	Dose journalière : 200 mg maximum par jour
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteur de la phosphodiesterase (enzyme responsable de l'inactivation de l'AMPc). L'accroissement du taux d'AMPc intracellulaire joue le rôle de médiateur responsable des principales actions pharmacologiques de la caféine, - La caféine stimule l'ensemble du SNC et les centres respiratoires. Peut entraîner une vasoconstriction des vaisseaux cérébraux et présente des effets au niveau des systèmes cardiovasculaire, respiratoire et gastro-intestinal, - Agit au niveau des muscles squelettiques, du flux sanguin rénal, de la glycogénolyse et de la lipolyse, - Permet le maintien d'un taux de caféine plasmatique pendant 6h au minimum.
Remarques	<ul style="list-style-type: none"> - La caféine seule ne dispose pas d'AMM et n'est pas considérée comme un médicament. Cependant, la PCA en fabrique pour ses forces afin de lutter contre la fatigue - Avant son utilisation en mission, il est nécessaire de faire un essai hors activité opérationnelle - En pratique : prise de caféine possible après autorisation des commandements, nécessite une prescription médicale individuelle du médecin des Armées et le consentement du patient - Veiller à limiter passagèrement la consommation de boissons caféinées - Dosage à 300 mg → meilleur ratio efficacité/sécurité (même efficacité à 300mg qu'à 600mg)

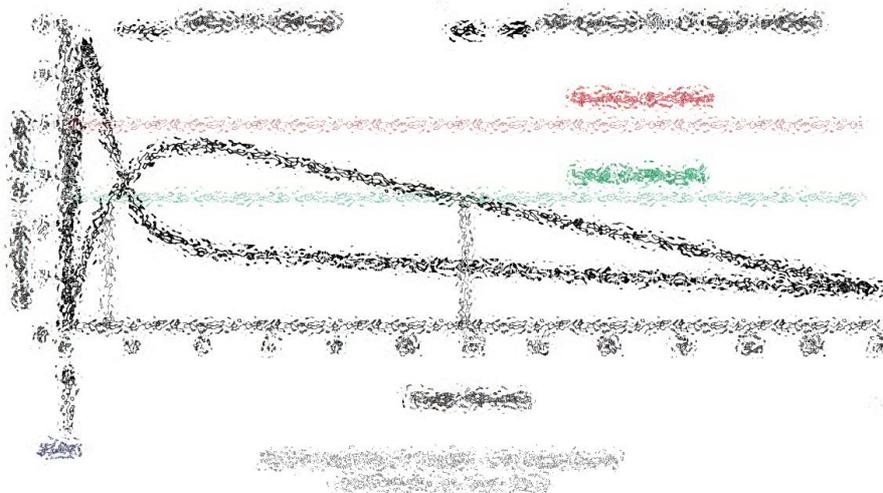


Figure 16 : Graphique comparant la prise de caféine 300 mg LP face à un café espresso (64)

2.3.2. Morphine uniject® (59,65)

C'est un dispositif polyvalent, efficace pour traiter la douleur aiguë par injection sous-cutanée de morphine. Il est non spécifique dans sa composition, mais l'est dans sa présentation. Cette forme permet de traiter rapidement de nombreux blessés, qui peuvent s'auto-injecter la morphine en l'absence de médecin ou d'infirmier.

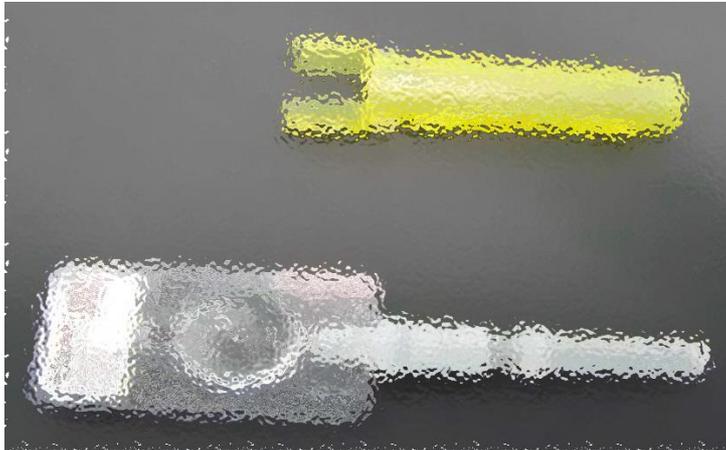


Figure 17 : Photographie de morphine uniject® 10 mg (59)

La présentation uniject® (ou syrette) est spécifique et adaptée à une utilisation sur les terrains d'opération. C'est un système d'injection tout en un, sans seringue pour les injections intramusculaires ou sous-cutanées.

Il a l'avantage de prendre peu de place, d'être facilement transportable, d'être résistant aux chocs et d'être facile d'utilisation pour les non-professionnels de santé. La dose est prête à l'emploi, au bon dosage, permettant de gagner du temps et de réduire les manipulations (étant sources d'erreurs).

Néanmoins, cette présentation ne peut contenir qu'un volume de 0,5 mL, 1 mL ou 2 mL.

La PCA produit deux spécialités sous la présentation uniject® : la morphine et l'atropine.

Cette présentation est également retrouvée dans les programmes de vaccination dans les pays en développement (vaccins pentavalent, Tétanos, Hépatite A et B). Elle permet la livraison de vaccins dans le monde entier (25% moins volumineux et 45% plus léger qu'une seringue), une utilisation simplifiée et non réutilisable, permettant une protection contre le réemploi inapproprié d'aiguilles usagées (66).

TABLEAU XVIII : Présentation de la spécialité Morphine uniject® (67,68)

Médicament	Morphine uniject®
Dosage	10 mg de morphine
Forme	Dispositif d'auto-injection ou syrette
Classe thérapeutique	Antalgique de palier III
Indication	Prise en charge des douleurs intenses du blessé de guerre non hémorragique et non choqué
Posologie	<p>Pas de dose maximale, adapter la posologie selon les effets indésirables (variable d'un individu à un autre)</p> <p>Utilisation d'une syrette en sous-cutanée (S/C) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - injection à réaliser dans le gras du ventre, dos, cuisse. Simple à réaliser, même en l'absence du médecin ou de l'infirmier, par un équipier ou le blessé lui-même, - deuxième injection envisageable si la douleur persiste après 30 minutes et si le pouls radial est perçu, - troisième injection possible si le pouls radial est perçu et si la douleur est supérieure à 2 sur l'échelle verbale simple après 30 mins (65).
Contre-indications	HS (hypersensibilité), insuffisances respiratoire et hépatocellulaire, agonistes-antagonistes morphiniques (naltrexone), intoxication alcoolique aiguë
Interactions	<p>Déconseillées : alcool, phloroglucinol</p> <p>APEC : analgésiques morphiniques mineurs, antitussifs opiacés, autres médicaments sédatifs et dépresseurs du SNC, anticholinestérasiques</p>
Effets-indésirables	Dépression respiratoire, sédation, confusion mentale, bradycardie, dépendance physique et psychique, nausées, constipation...
Surveillance clinique	Hypovolémie, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire
Grossesse (G) Allaitement (A)	<ul style="list-style-type: none"> - G : possible - A : possible en dose unique, suspendre l'allaitement si administration répétée
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> - Analgésique majeur, agoniste opioïde pur des récepteurs μ, - Effets antalgique dose-dépendant, sans plafonnement de l'action antalgique - Dépression des centres respiratoires et de la toux, augmentation du tonus des sphincters musculaires lisses, bronchoconstriction, myosis...

Remarques	<ul style="list-style-type: none"> - Equivalences : 10 mg IV = 15 mg S/C = 30 mg VO - Marquage de l'emploi de la morphine (dose et heure(s)) au feutre directement sur le front du blessé, - La morphine est un stupéfiant imposant une traçabilité rigoureuse par le pharmacien : <ul style="list-style-type: none"> ○ En OPEX, 2 syrettes sont mises à disposition de manière individuelle au combattant dans sa TIC. Le pharmacien contrôle leur présence, ○ De retour en France, remise individuelle des TIC avec contrôle de la présence des 2 syrettes. Si l'une d'entre elles est absente : ouverture d'un compte-rendu de perte ou d'utilisation. - Voie IV réservée aux équipes médicales et voie IM non recommandée (résorption imprévisible pouvant aboutir à un surdosage brutal), - Signes de surdosage : dépression respiratoire, myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma profond.
-----------	---

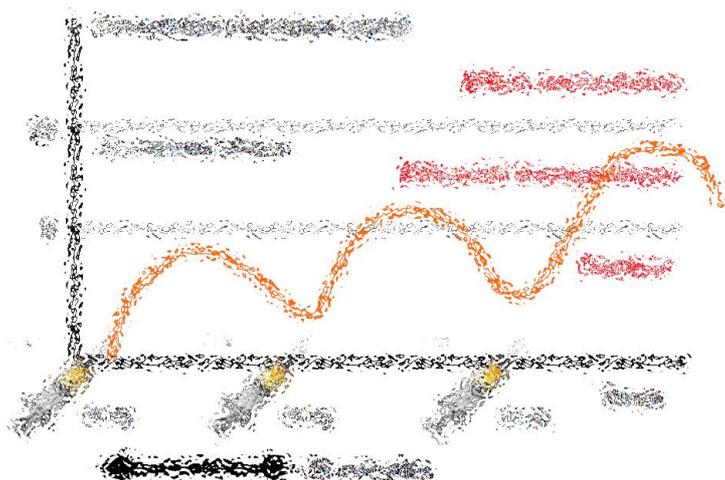


Figure 18 : Schéma du protocole d'injection de la morphine (65)

2.3.3. Chlorure de sodium (69)

Les poches de chlorure de sodium (NaCl) produites par la PCA ont la particularité d'être concentrées à 7,5 %.



Figure 19 : Photographie d'une poche de NaCl à 7,5% (59)

TABLEAU XIX : Présentation du Chlorure de sodium dosé à 7,5 % (70)

Médicament	Chlorure de sodium à 7,5 %
Dosage	7,5 % de NaCl
Forme	Poche de 250 mL à 1L
Classe thérapeutique	Solution pour perfusion hypertonique
Indications	Compensation du choc hémorragique, hypovolémie
Posologie	En IV (intraveineuse)
Contre-indications	HS, hyperchlorémie, hypernatrémie, rétention hydrique, rétention hydrosodée
Effets-indésirables	Trouble de l'état générale, œdèmes
Surveillance clinique	Dosage plasmatique, surveillance cardiovasculaire, rénale et pulmonaire
Grossesse Allaitement	G : administration possible A : pas de données cliniques
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> - Remplissage vasculaire, réanimation suite à un choc hémorragique - Effets bénéfiques et prolongés sur la perfusion tissulaire et la vasoconstriction
Remarque	Traitement d'urgence

2.3.4. Dextussil (71,72)

Le Dextussil est un sirop contre la toux sèche à base de dextrométhrophane, qui est un dérivé morphinique antitussif d'action centrale.



Figure 20 : Photographie de dosettes en unidose de sirop Dextussil à 30 mg/15 mL (6,59)

TABLEAU XX : Présentation de la spécialité Dextussil

Médicament	Dextussil
Dosage	30 mg/15 mL de dextrométhrophane
Forme	Sirop en unidose
Classe thérapeutique	Antitussif d'action centrale (opiacé)
Indication	Toux sèche
Posologie	<ul style="list-style-type: none"> - 15 mL 4 fois par jour, en respectant 4 heures entre 2 prises - Adulte > 15 ans - Prise en dehors des repas, sur la période la plus courte possible
Contre-indications	HS, insuffisance respiratoire, asthme, agonistes-antagonistes morphiniques
Interactions	Déconseillée : alcool, APEC : autres morphiniques et antitussifs opiacés, dépresseurs du SNC (majoration des effets sédatifs)
Effets-indésirables	Sédation, somnolence, vertige, dépendance (surdosage), constipation, bradypnée, nausées
Surveillance clinique	En cas d'insuffisance hépatique
Grossesse Allaitement	G : à éviter A : CI → passage dans le lait maternel
Mécanisme d'action	Dextrométhorphane : dérivé 3-méthoxy du lévorphanol, ayant une propriété antitussive
Remarques	<ul style="list-style-type: none"> - Substance active retrouvée dans le Tussidane® en officine. - Vigilance niveau 1 pour la conduite - À dose thérapeutique : pas de dépression respiratoire, ni accoutumance, ni toxicomanie

2.3.5. Autres

- Compresse d'alcool à 70° :

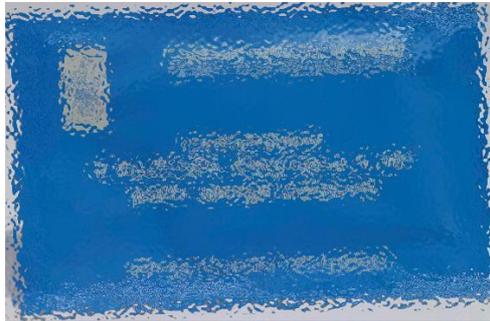


Figure 21 : Photographie d'une compresse d'alcool à 70° (6)

Les compresses sont composées d'alcool éthylique dosé à 70° et sont utilisées pour aseptiser la peau.

- Pommade cicatrisante :

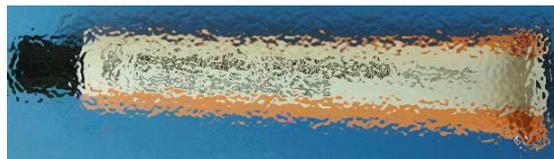


Figure 22 : Photographie d'un tube de pommade cicatrisante vitaminée (6)

C'est une pommade protectrice et cicatrisante, contenant de la vitamine A (retinol) et de l'huile de foie de morue. Elle est utilisée dans le traitement d'appoint des brûlures superficielles peu étendues et aide aussi à l'accélération de la cicatrisation d'une plaie.

3. LES CONTRE-MESURES NRBC PRODUITES PAR LA PCA

La défense NRBC regroupe toutes les actions et les capacités dont l'objectif est de protéger la population et les Armées contre les menaces NRBC. Cette défense est constamment en activité. Elle s'applique sur les théâtres d'opération et sur le territoire national (7).

Cette défense s'appuie sur 5 piliers (7,8) :

- la détection et l'identification,
- la protection individuelle et collective,
- la décontamination humaine et matériel,
- les contre-mesures médicales,
- la gestion du risque.

Le SSA, notamment grâce à la PCA, apporte toute son expertise au ministère des Armées dans le secteur des contre-mesures médicales. Il organise l'entretien et le renouvellement des stocks stratégiques permettant la défense NRBC. Il s'appuie sur des structures comme l'IRBA et la PCA qui collaborent dans la recherche et le développement de nouvelles thérapeutiques.

La PCA conçoit des médicaments spécifiques aux besoins opérationnels en médecine de guerre. Elle produit également des spécialités couvrant les besoins du soutien médical face aux agents NRBC. Ces derniers seront développés en détails dans cette partie (7).

3.1. Contre-mesures Nucléaires et Radiologiques

Les antidotes nucléaires et radiologiques fabriqués spécifiquement par la PCA sont :

- le DTPA, dosé à 40 mg : utilisé en cas de contamination par des radionucléides de plutonium, d'américium et de curium.
- le Ca-DTPA, dosé à 250 mg/mL : utilisé en cas de contamination par des radionucléides de plutonium, d'américium et de curium.
- le Ca-DTPA sous forme de gel : nouveauté en cours de développement,
- l'Iodure de potassium : en prévention de l'accumulation d'iode radioactif au niveau de la thyroïde.

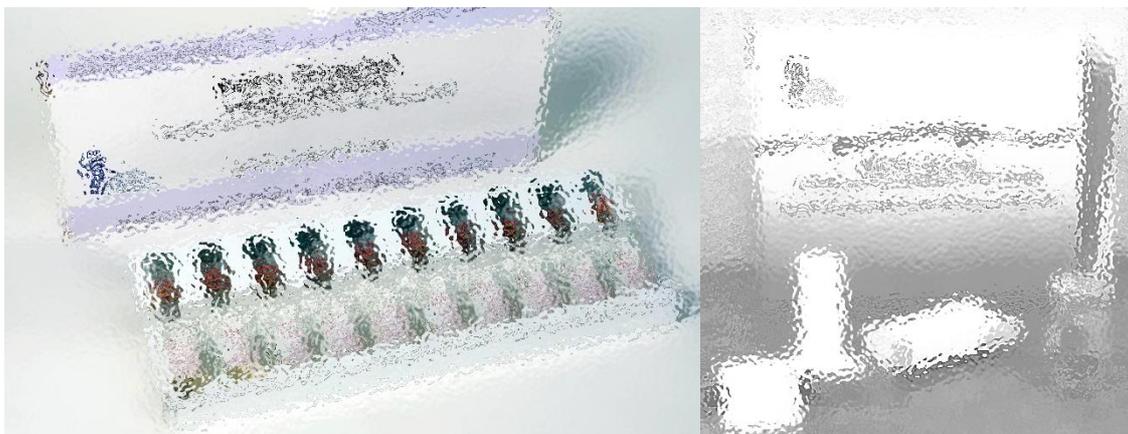
3.1.1. Ca-DTPA (73–75)

Figure 23 : Ampoules de DTPA 250 mg/mL en solution injectable (à gauche) (6) et DTPA en poudre pour inhalation de 40 mg (à droite) (59)

TABLEAU XXI : Présentation des spécialités de Ca-DTPA

Médicament	Ca-DTPA (acide diéthylène triamine penta acétique)
Dosages	2 formes : - ampoules dosées à 250 mg/mL - DTPA 40 mg en poudre pour inhalation
Formes	Ampoules injectables ou gélules pour inhalation pour turbo-inhalateur
Classe thérapeutique	Antidote chélateur
Indication	Traitement des contaminations internes par cations bi- ou trivalents (exemple : le plutonium, l'américium, le thorium, le chrome, le cobalt, le fer, l'yttrium, le curium, ...)
Posologie	- 0,5 g à 1 g par administration en une prise journalière sur une courte durée (âge > 12 ans) - Administration intraveineuse lente ou par perfusion - Plus efficace lorsqu'il est administré le plus tôt possible après contamination
Contre-indications	HS, asthme (PE)
Effets-indésirables	Altération de l'état général (AEG), fièvre, céphalées, prurit, urticaire, toux, gêne respiratoire, nausées et vomissements, crampes musculaires...
Surveillance clinique	Chez l'asthmatique
Grossesse Allaitement	G : administration à éviter A : CI absolue

Mécanisme d'action	Le Ca-DTPA augmente l'élimination des éléments radioactifs par chélation. Ces complexes sont éliminés dans les urines
Remarques	<p>Les retours d'expérience des incidents nucléaires ont montré un manque de moyen de décontamination externe, notamment dans les secteurs dépourvus d'eau non contaminée ou lorsque la peau est lésée.</p> <p>Face à cette problématique, la PCA démarre en 2016 des recherches sur la formulation galénique et la stabilité d'un gel de Ca-DTPA.</p> <p>L'efficacité du gel a été testée sur un modèle de peau saine. Les résultats ont été concluants et ont permis le développement préclinique et clinique du gel pour l'obtention d'une AMM dans le traitement de la décontamination du plutonium. Cette AMM permettra d'améliorer la prise en charge des victimes radiocontaminés (militaires ou civiles)</p>

3.1.2. Iodure de potassium (76,77)

Ce médicament est fabriqué depuis plus de 30 ans à la PCA. Dans un premier temps, il a été conçu pour répondre à un besoin historique de l'entreprise française EDF. Dans un second temps, il a été mis à disposition de la population pour répondre à un besoin de santé publique en cas d'accident nucléaire.

Au début de sa fabrication, l'iodure de potassium avait un dosage initial à 130 mg (obtention d'une AMM en 1997). Puis, il a évolué en comprimé quadrisécable de 65 mg (AMM en 2009) (6).

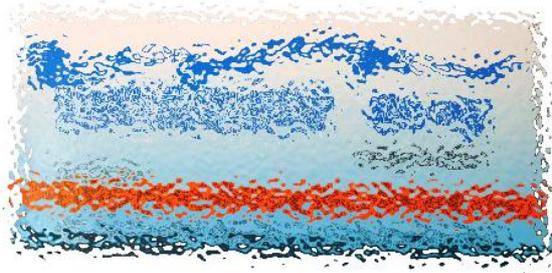


Figure 24 : Boite de 10 comprimés d'iodure de potassium dosés à 65 mg (6)

L'iode est un oligo-élément naturel. Il est indispensable au bon fonctionnement de la thyroïde. On le retrouve dans l'eau et les aliments (viande, poisson, fruit...), tel que l'iode 127.

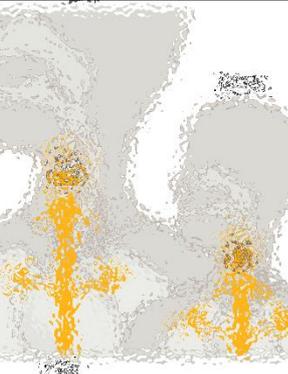
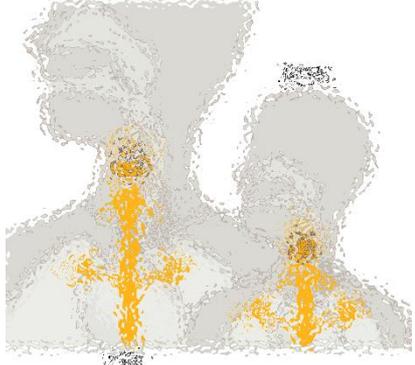
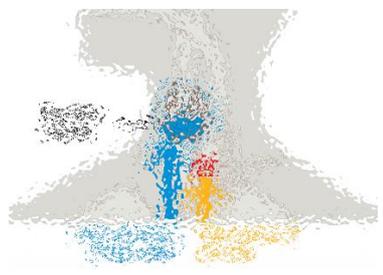
Lors d'un accident nucléaire, l'iode issu de l'intérieur du réacteur peut être libéré dans l'environnement, on parle d'iode radioactif (iode 131). La glande thyroïde ne fait pas de distinction entre l'iode stable et l'iode radioactif. L'iode radioactif, qu'il soit respiré ou ingéré, se fixe sur la glande thyroïdienne engendrant une augmentation du risque de cancer, notamment chez les jeunes. La prise d'iode stable, avant une exposition à l'iode 131, permet de saturer la thyroïde et empêche la glande de fixer les éléments radioactifs à l'origine des troubles (hypothyroïdie, cancer de la thyroïde) (78,79).

TABLEAU XXII : Présentation de la spécialité Iodure de potassium

Médicament	IODURE DE POTASSIUM
Dosage	65 mg d'iodure de potassium
Forme	Comprimés quadri-sécables et solubles
Classe thérapeutique	Antidote
Indication	Prévention de la fixation d'iode radioactif (Iode 131) sur la thyroïde, en cas de contamination accidentelle par des éléments radioactifs d'une installation nucléaire
Posologies <i>(sauf instructions contraires des autorités compétentes)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Enfant de > 12 ans et adulte : une prise de 130 mg d'iodure de potassium par jour (soit 2 comprimés de 65 mg), • Enfant de 36 mois à 12 ans : une prise unique de 65 mg d'iodure de potassium (soit 1 comprimé) • Nourrisson de 1 à 36 mois : une prise unique de 32,5 mg d'iodure de potassium (soit ½ comprimé) • Nouveau-nés < 1 mois : une prise unique de 16 mg d'iodure de potassium (soit ¼ de comprimé) <p>Les comprimés peuvent être dissous dans une boisson (eau, lait ou jus de fruit) pour atténuer le goût métallique. Dans ce cas, la solution obtenue doit être administrée immédiatement.</p> <p>Durée du traitement variable d'une prise unique à une prise quotidienne pendant 7 jours maximum en fonction des caractéristiques de l'accident.</p>
Contre-indications	<p>CI : HS, maladies auto-immunes rares (dermatose et vascularite), patient allergique à l'iode et patient ayant une ablation totale de la thyroïde.</p> <p>Dans ces situations, il est nécessaire de se renseigner auprès de son médecin traitant.</p>
Interactions	<p>Compatible pour les patients sous Levothyrox®</p> <p>PE avec les antiacides (baisse de l'absorption, décaler la prise de 2h minimum) et en cas de goitre (hyperthyroïdie)</p>
Effets-indésirables	<p>- Extrathyroïdiens : troubles digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs), éruptions cutanées bénignes rares, HS (lésions cutanées hémorragiques, fièvre, arthralgies, œdème de Quincke, dyspnée... → exceptionnels)</p> <p>- Thyroïdiens : suite à une administration prolongée : T3 et T4 diminuent, TSH augmente, hyperthyroïdie, goitre</p>
Surveillance clinique	Recommandée par le médecin traitant

Grossesse Allaitement	<p>La grossesse et l'allaitement ne sont pas des CI :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Femmes enceintes prioritaires (surveillance échographique du fœtus jusqu'à la fin de la grossesse et suivi de la fonction thyroïdienne de l'enfant), - Traitement durant l'allaitement le plus court possible car l'iodure de potassium se concentre dans le lait (pas de problème en cas d'administration unique)
Remarques	<ul style="list-style-type: none"> - Conservation des comprimés d'iode dans l'emballage d'origine, dans un lieu facile à mémoriser, à une température < 25°C et à l'abri de l'humidité, hors de la portée des enfants, - Prise uniquement sur instruction des autorités compétentes, - Protection presque absolue si la prise se fait dans les 12h précédent l'exposition au nuage radioactif, - En priorité : distribution d'iode au moins de 40 ans (car le risque cancérigène est plus grand chez les sujets les plus jeunes), - Évacuation prioritaire des zones contaminées des femmes enceintes ou allaitantes et des enfants < 12 ans, - Possibilité de donner aux chiens et chats ¼ ou ½ comprimés d'iode selon la taille de l'animale, - Depuis novembre 2021, le laboratoire Serb® dispose également d'une AMM.

TABLEAU XXIII : Mécanisme d'action de la protection de la thyroïde (78)

<p>INHALATION D'IODE RADIOACTIF</p>	<p>Une partie est expectorée, l'autre partie pénètre dans les poumons avant de passer dans le sang sous forme gazeuse</p>	
<p>INGESTION D'IODE RADIOACTIF</p>	<p>L'iode est avalé, passe la barrière intestinale et arrive dans le sang en 2h</p>	
<p>FIXATION DE L'IODE RADIOACTIF SUR LA THYROÏDE</p>	<p>Dans la circulation sanguine, l'iode radioactif se dirige en priorité vers la thyroïde par des transporteurs spécifiques. Une fois fixé, il endommage l'ADN, ce qui augmente le risque de cancer (incidence en fonction de la quantité reçue)</p>	
	<p>Remarque : chez l'adulte, la quantité d'iode fixé sur la glande est de 25 à 30%. À exposition égale chez l'enfant, le taux de fixation est plus important, car la taille de la glande est plus petite</p>	
<p>SATURATION PAR L'IODE STABLE</p>	<p>L'iode stable inactive les transporteurs pendant 24 à 48h et assure une protection pendant au moins 24h. Il prévient le risque de cancer de la thyroïde</p>	

L'OMS et AIEA ont transmis des préconisations en cas d'accident nucléaire. Ils recommandent la distribution de comprimés d'iodure de potassium en cas de rejet d'iode radioactif dans l'environnement pour protéger les populations. En France, deux dispositifs complémentaires répondent à ces préconisations (80,81) :

- « Le plan particulier d'intervention » :
 - Depuis 1997, le gouvernement met à disposition des comprimés d'iodure de potassium pour la population résidant dans une zone de 10 km autour d'une installation nucléaire. Les campagnes de distribution sont réalisées tous les 5 ans (2000, 2005, 2009 et 2016), bien que les comprimés d'iode stable périssent après 10 ans.
 - En 2019-2020, le rayon de distribution passe de 10 à 20 km autour des sites nucléaires. En France, 2 200 000 personnes dont 1 800 écoles sont concernées (exemple en annexe N°1).
- « le plan ORSEC iode » : pour la population vivant en dehors du périmètre des 20 km, l'État constitue un stock et une planification de distribution des comprimés d'iode stable. Dans ce cas, le préfet organise, avec le soutien des maires des communes, les modalités de mise à disposition des comprimés. Par exemple, en 2011 pour la Marne (51) la dotation prévue était de 600 000 comprimés (82).

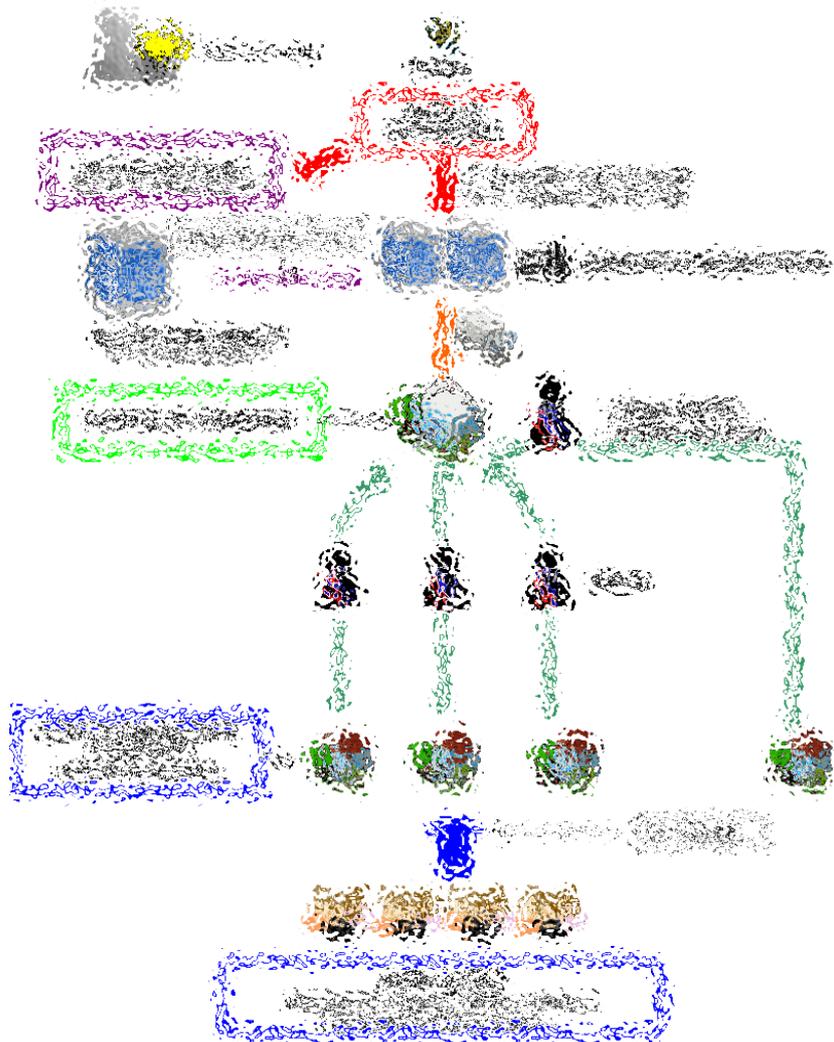


Figure 25 : Chaîne de distribution d'iodure de potassium (81)

Lors d'un accident nucléaire, l'iodure de potassium ne protège pas des autres émanations radioactives (comme le césium 134, le césium 137, les gaz rares...). Pour ces raisons, des mesures complémentaires sont à appliquer (mise à l'abri, restrictions alimentaires, évacuations...).

Rôle du pharmacien en officine dans le périmètre d'une installation nucléaire (83) :

- L'officine s'approvisionne en iodure de potassium auprès de son grossiste-répartiteur habituel, qui lui se fournit auprès de la PCA. La quantité doit être suffisante pour couvrir toutes les dotations aux habitants dans le rayon des 20 km,
- Les riverains de cette zone reçoivent un courrier contenant un bon de retrait pour leurs comprimés, ainsi que des informations en cas d'accident (exemple de courrier en annexe N°2),
- Le pharmacien saisit le code personnel ou flashe le QR code présent sur le bon de retrait. Cette étape permet de vérifier si la personne n'a pas déjà récupéré sa dotation. Il détermine ensuite le nombre de comprimés nécessaires au foyer du patient. Pour les nouveaux habitants, il est possible de retirer des comprimés d'iode stable en dehors des campagnes de distribution. Pour cela, il est nécessaire de se signaler en mairie et de se présenter à la pharmacie munie d'un justificatif de domicile,
- Lors d'une crise, le pharmacien doit afficher dans son officine les recommandations médicales et participer à l'information des populations. Il se concerta avec le maire pour l'organisation de la distribution des comprimés. Il doit également informer le 15 de tous symptômes susceptibles d'être liés à cette situation.

Durant la campagne de distribution de 2016-17, le taux de retrait par les établissements scolaire s'élevait à 96%, 51% pour les particuliers et 38% chez les entreprises. Les principaux motifs de non-retrait étaient le déni de l'accident (« surconfiance » des installations) ou le fatalisme.

Lorsque les comprimés sont périmés, il faut les retourner en pharmacie. Ils seront éliminés par l'organisme Cyclamed. Le renouvellement des stocks départementaux est piloté par l'agence de santé publique France avec les grossiste-répartiteurs.

3.2. Contre-mesures Chimique

La menace d'emploi d'arme chimique touche non seulement les militaires, mais également la population civile. Les neurotoxiques de guerre sont les armes chimiques les plus redoutées, comme le sarin employé durant l'attentat de Tokyo. Par conséquent, les Armées se sont dotées de traitements spécifiques d'urgence, fabriqués par la PCA (84).

Les antidotes fabriqués spécifiquement par la PCA contre les NOP sont :

- L'Ineupe®
- L'Atropine seule
- Le Pyridostigmine 30mg (préventif)

3.2.1. Ineupe® (84–86)

C'est un Auto-Injecteur Bicompartimental (AIBC), nommé Ineupe® ou encore « traitement du premier quart d'heure ». Il est le fleuron de la PCA. Il est constitué de 3 antidotes permettant de contrer les effets des intoxications par les agents NOP de guerre.



Figure 26 : Photo d'un AIBC Ineupe® (6)

La conception est confiée en 2001 à la PCA, en collaboration avec l'IRBA. L'utilisation est initialement destinée aux militaires. Elle est élargie à la population suite aux attentats du 11 septembre 2001 et à la réfection des plans gouvernementaux Piratox.

L'atropine en solution n'est pas stable. Cela a encouragé le développement de la technique de lyophilisation, qui permet le mélange des 3 substances actives et ainsi leur stabilité. Les essais cliniques débutent en 2004 et son rapport bénéfice/risque est jugé favorable. Le dossier d'AMM est validé par l'Afssaps (anciennement l'ANSM) en 2008 dans l'indication « traitement d'urgence, sur le terrain, des intoxications par les agents neurotoxiques organophosphorés » (84).

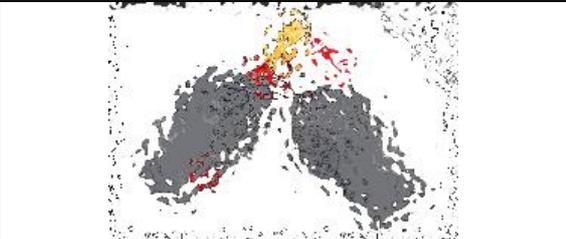
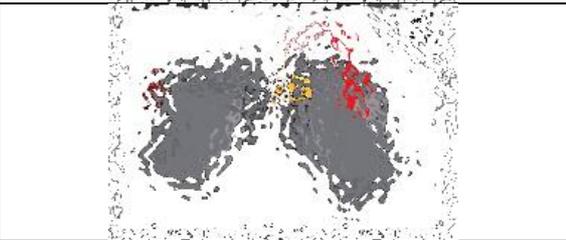
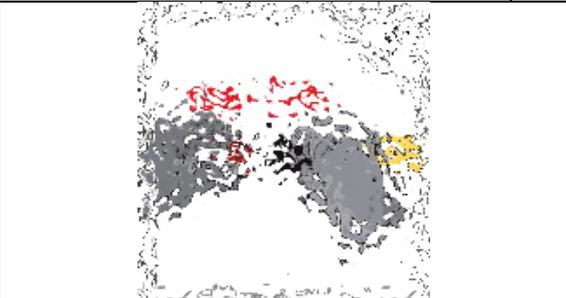
Pour ce travail, l'Ineupe® a reçu le prix Galien en 2005 dans la catégorie de la recherche pharmaceutique (6).

TABLEAU XXIV : Présentation de la spécialité Ineurope®

Médicament	INEUROPE®
Dosage	<ul style="list-style-type: none"> - Atropine Sulfate : 2 mg - Avizafone Chlorhydrate : 20 mg - Pralidoxime Methylsulfate : 350 mg
Forme	Poudre et solvant pour solution injectable : auto-injecteur (<i>poudre blanche à légèrement jaune, solvant limpide et incolore</i>)
Classe thérapeutique	Antidote
Indication	Traitement d'urgence des intoxications par les agents neurotoxiques organophosphorés sur le terrain.
Posologie	<ul style="list-style-type: none"> - Auto-injection par voie intramusculaire (dans la cuisse) de la dose contenue dans le dispositif, dès l'apparition des 1^{ers} symptômes d'intoxication, - En cas de persistance des symptômes : seconde injection pratiquée 15mins après la première, - Les 2 injections permettent une couverture thérapeutique pendant 30 à 40 minutes, période nécessaire pour atteindre le poste de secours.
Contre-indications	< 18 ans, HS
Interactions	Déconseillées : alcoolisme chronique ou autre traitement contenant de l'alcool, médicaments sédatifs, APEC : buprénorphine, buspirone, clozapine, morphiniques... PE : phénytoïne, médicaments atropiniques.
Effets-indésirables	AEG, fièvre, malaise, troubles nerveux, agitation, agressivité, irritabilité, insomnie, cauchemar, éruption cutanée, érythème, sécheresse cutanée et nasale, prurit, troubles de la vision, atteinte hépatique...
Surveillance clinique	Cardiaque, hépatique (dosage ALAT, ASAT), rénale, hormonale (hyperthyroïdie)
Grossesse Allaitement	Administration possible en raison de la mise en jeu du pronostic vital
Mécanismes d'action	<ul style="list-style-type: none"> - Atropine : lutte contre le syndrome muscarinique et nicotinique en bloquant les récepteurs cholinergiques - Pralidoxime : réactivateur de l'acétylcholine estérase - Avizafone (prodrugue du diazépam) : traitement des convulsions

Présentation du dispositif d'injection	 <p><i>Figure 27 : Schéma d'un AIBC Ineurope® en coupe transversale (59)</i></p> <p>Contenu dans l'un des compartiments : 3 principes actifs (sous forme lyophilisée) et dans le second : 2,5 mL d'eau pour préparation injectable (solvant). Conservation (avant reconstitution) : 5 ans à partir de la fabrication du lyophilisat. Lyophilisat à reconstitution immédiate, se conserve 6 mois après reconstitution.</p>
Remarque	<ul style="list-style-type: none"> - Chaque soldat (dans une zone à risque ou potentiellement à risque) possède une boîte de Pyridostigmine et 2 AIBC d'Ineurope® dans leur TIC, - Pour une utilisation hors contexte militaire, il est nécessaire d'obtenir une AMM, - Une évolution de la seringue est envisagée en remplaçant le pralidoxime par du chlorure d'asoxime (Hi-6) : oxime moins sensible au vieillissement de la cholinestérase (84).

TABLEAU XXV : Phase de reconstitution et d'injection de l'Ineupe® (87)

PHASE DE RECONSTITUTION (s'effectue sur ordre des autorités et/ou lors d'une menace avérée d'intoxication)	
1 ^{ère} étape : retirer la bague de sécurité de reconstitution	
2 ^{ème} étape : visser le corps inférieur dans le sens des flèches jusqu'en butée 3 ^{ème} étape : noter la date de reconstitution (conservation limitée à 6 mois)	
PHASE D'INJECTION (dans la face externe de la cuisse en intramusculaire, à travers les vêtements)	
1 ^{ère} étape : retirer la sécurité d'injection	
2 ^{ème} étape : appliquer fermement l'extrémité crantée de l'auto-injecteur à 90° de la cuisse 3 ^{ème} étape : maintenir en place 10 secondes pour une bonne distribution	

3.2.2. Atropine sulfate (88,89)

Longtemps réservée aux Armées, l'atropine est maintenant à la disposition des hôpitaux et des services d'urgence en cas d'attaque aux NOP.

En effet, dans le cadre de la conférence internationale COP 21 à Paris en décembre 2015, l'État a décidé la mise à disposition de sulfate d'atropine aux services d'urgence (SMUR, pompiers...) en prévention d'éventuelles attaques chimiques (plan Piratox) (90).

Auparavant, l'atropine était produite en ampoule de 5 mL contenant chacune 1 mg d'antidote. Désormais, grâce à la PCA et à elle seule, les ampoules sont disponibles en conditionnement de 40 mg/20mL, permettant d'initier le traitement de 20 victimes. Celui-ci facilite ainsi le travail des urgentistes et rend plus efficace leur intervention. En effet, en cas d'attaque, les victimes se font injecter des doses de 2mg d'atropine toutes les 5 minutes jusqu'à la disparition des symptômes (91).



Figure 28 : Ampoules (à gauche) et uniject® (à droite) d'atropine sulfate (6)

Tableau XXVI : Présentation de la spécialité Sulfate d'Atropine

Médicament	SULFATE D'ATROPINE
Dosage	2 mg/mL de sulfate d'atropine
Forme	Ampoule (5mL, 10mL, 20mL) ou syrette à 2 mg/mL
Classe thérapeutique	Antidote aux organophosphorés, anticholinergique
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des intoxications par anticholinestérasique, parasymphomimétique, organophosphoré - Utilisation préventive contre les gaz de combat organophosphorés
Posologies	Adulte : 2 mg/administration en IV ou IM Enfant : 0,05 à 0,1 mg/kg/administration
Contre-indications	HS, glaucome à angle fermé, rétention urinaire, trouble urétrorostatique, myasthénie
Interactions	APEC : autres médicaments anticholinergiques (antihistaminiques H1, antiparkinsoniens, nefopam...)
Effets-indésirables	Anticholinergiques dose dépendant : mydriase, rétention urinaire, constipation, sécheresse buccale, tachycardie...
Surveillance clinique	Des EI
Grossesse Allaitement	G : administration possible uniquement si nécessaire A : CI
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> - Blocage des récepteurs muscariniques au niveau des synapses postganglionnaires par l'atropine (qui est un antagoniste compétitif de l'acétylcholine), - Évite la contraction des muscles lisses (empêchant un bronchospasme), la sécrétion des glandes externes et la bradycardie, pouvant entraîner un arrêt cardiaque
Remarques	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de tachycardie si injection IV trop rapide, - Forme en uniject® pour être utilisée dans les opérations en urgence (militaires), - Forme en ampoule pour être administrée à un grand nombre de victimes (civiles).

3.2.3. Pyridostigmine (92,93)

Employée avant l'intoxication, elle améliore l'efficacité des traitements comme l'atropine-pralidoxime après une intoxication au Soman ou Tabun. En revanche, elle n'a pas d'influence dans les intoxications au Sarin ou au VX, car les cholinestérases peuvent être réactivées par la pralidoxime (40).

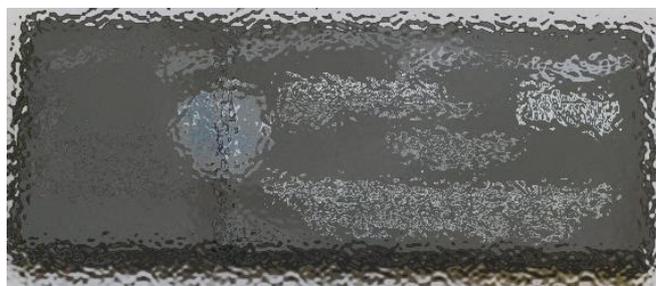


Figure 29 : Boite de Pyridostigmine (6)

Tableau XXVII : Présentation de la spécialité Pyridostigmine

Médicament	Pyridostigmine
Dosage	30 mg bromure de pyridostigmine
Forme	Comprimés
Classe thérapeutique	Antidote
Indication	Traitement de prévention de l'intoxication aux NOP
Posologie	<ul style="list-style-type: none"> - 1 cp/prise 3x/jour (8h entre chaque prise), pendant 10 à 14 jours maximum - Efficacité maximale : après la 3^{ème} prise, soit la 16^{ème} heure
Contre-indications	< 18 ans, HS, obstruction des voies digestive ou urinaires, maladie de Parkinson, asthme...
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> - Déconseillées : bêtabloquants, médicaments torsadogènes - APEC : bradycardisants, atropiniques - PE : médicaments morphiniques et opiacés
Effets-indésirables	Troubles de la vision (diplopie, vision floue, myosis), malaise, vertiges, céphalées, tachycardie, bradycardie, diarrhées, hypersécrétion générale...
Surveillance clinique	Suivi cardiaque
Grossesse Allaitement	G : administration possible selon le bénéfice/risque (surveillance du nouveau-né) A : pas de données cliniques

Mécanisme d'action	<p>C'est un carbamate, anticholinestérasique d'action courte. La pyridostigmine inhibe 30% des cholinestérasés, empêchant l'accessibilité à certains NOP de manière transitoire.</p> <p>Elle ne passe pas la barrière hémato-méningée et n'agit que sur les cholinestérasés périphériques. Elle n'empêche donc pas les troubles neurologiques ou les crises épileptiques suite à l'intoxication par les NOP.</p>
Remarques	<ul style="list-style-type: none">- Présente dans la TIC du combattant- La prise de Pyridostigmine ne se fait que sur ordre du commandement militaire.- De nombreux EI lui ont été imputés et médiatisés illégitimement sous le nom de « syndrome de la guerre du golfe »

3.3. Contre-mesures Biologique

La PCA fabrique spécifiquement contre le risque biologique :

- La doxycycline 100 mg (antibiotique)
- L'oseltamivir 30 mg (antiviral)

3.3.1. Doxycycline (94,95)

La doxycycline est un antibiotique fabriqué par la PCA sous forme de comprimé, conditionné en flacon ou en tablette.

Le choix de cet antibactérien est dû à sa polyvalence. La doxycycline est un antibiotique à spectre large, que l'on retrouve dans la plupart des protocoles prophylactiques et thérapeutiques. Elle joue un rôle essentiel dans les activités des Armées. Cette importance stratégique a conduit l'Armée à devenir autosuffisant pour ne dépendre d'aucun laboratoire privé.



Figure 30 : Photographie d'un flacon de doxycycline (6)

Tableau XXVIII : Présentation de la spécialité doxycycline

Médicament	Doxycycline
Dosage	100 mg de chlorhydrate de doxycycline
Forme	Comprimés
Classe thérapeutique	Antibiotique systémique (famille des tétracyclines)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des bactéries sensibles à la doxycycline : bacille du charbon, chlamydia, mycoplasme, gonocoque, haemophilus influenzae, syphilis, cholera... - Chimio prophylaxie du paludisme
Posologies	<ul style="list-style-type: none"> - De 100 mg à 600 mg selon l'infection - Prendre pendant les repas - Ne pas s'allonger pendant l'heure qui suit la prise des comprimés (risque d'ulcération de l'œsophage)
Contre-indications	< 8 ans, HS, rétinoïdes, vitamine A et insuffisance hépatique
Interactions	<p>Déconseillée : zinc</p> <p>PE : exposition au soleil (photosensibilisation), inducteurs enzymatiques (augmenter la posologie), topiques gastro-intestinaux (2h minimum entre les prises), antivitamines K, atovaquone...</p>
Effets-indésirables	Cutanés (photosensibilisation, rash), digestifs (nausée, gastralgie, diarrhées, candidose), hypertension intracrânienne
Grossesse Allaitement	G : CI absolue à partir du 2 ^{ème} trimestre A : CI absolue
Mécanisme d'action	Antibiotique bactériostatique à spectre large : diffusion intracellulaire et extracellulaire (sauf SNC et articulations)
Remarques	<ul style="list-style-type: none"> - Médicament également disponible en pharmacie d'officine - Utilisée par l'armée française comme antipaludéen en OPEX. La Malarone n'est pas utilisée en prophylaxie du paludisme, car son utilisation est limitée à 3 mois. Or, les missions en OPEX sont plus longues.

3.3.2. Oseltamivir (96,97)

L'oseltamivir répond à un besoin de santé publique. Sa fabrication se fait uniquement à la demande du ministère de la Santé (Direction Générale de la Santé). Il est fabriqué à partir de la poudre achetée au laboratoire Roche, qui fabrique son équivalence sous le nom de Tamiflu®.

L'oseltamivir et le Tamiflu® ont la même indication, ils ne diffèrent que par leur concentration et leur présentation : 30 mg pour les comprimés fabriqués par la PCA, 75 mg pour les gélules du laboratoire Roche.

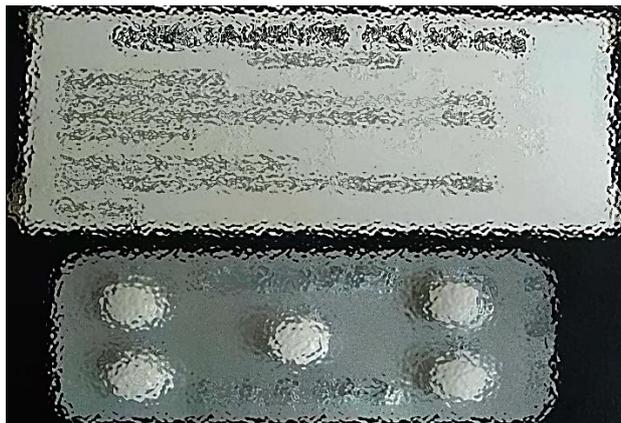


Figure 31 : Photographie d'une boîte d'Oseltamivir (6)

Tableau XXIX : Présentation de la spécialité Oseltamivir

Médicament	Oseltamivir PG 30mg
Dosage	30 mg de phosphate d'oseltamivir
Forme	Comprimés
Classe thérapeutique	Antiviral systémique (influenza virus)
Indication	Traitement de la grippe (curatif et préventif)
Posologies	<ul style="list-style-type: none"> • Enfants > 40 kg et adultes : 150 mg par jour en 2 prises pendant 5 jours • Enfants de 23 à 40 kg : 120 mg par jour en 2 prises pendant 5 jours • Enfants de 16 à 23 kg : 90 mg par jour en 2 prises pendant 5 jours • Nourrissons de 1 an et < 16 kg et enfants < 16 kg : 60 mg par jour en 2 prises pendant 5 jours
Contre-indication	HS
Effets-indésirables	Douleurs abdominales, nausée, vomissements, diarrhées, trouble de l'état général, agitation, céphalées...

Surveillance clinique	Biologique (immunodéprimés, insuffisants rénaux) et cardiaque
Grossesse/Allaitement	Administration que si nécessaire
Mécanisme d'action	Le phosphate d'oseltamivir est la prodrogue du carboxylate d'oseltamivir (métabolite actif). Il est un inhibiteur sélectif des neuraminidases du virus grippaux A et B (glycoprotéines de surface). La neuraminidase permet au virus de pénétrer dans les cellules et de libérer les particules virales nouvellement formées dans l'organisme.
Remarques	<ul style="list-style-type: none"> - L'oseltamivir ne dispose pas d'une AMM (autorisation dérogatoire, article L3131-1 CSP (6)), contrairement au Tamiflu® 75 mg du laboratoire Roche, - Pour garantir son indépendance et éviter tout risque de pénurie, la France constitue des stocks en cas d'éventuelle pandémie grippale : <ul style="list-style-type: none"> ○ 80 millions de comprimés en mai 2009 en prévention de la pandémie grippal H1N1, ○ 25 millions de comprimés produits en un temps record de 3 semaines par les équipes de la PCA sur ordre du gouvernement au début de la crise de la COVID. Finalement, la stratégie vaccinale a été priorisée, - Récemment, l'efficacité du Tamiflu® est remis en question dans les cas de gripes.

CONCLUSION

Depuis sa création, la Pharmacie Centrale des Armées est indispensable dans la défense Nucléaire, Radiologique, Biologique et Chimique. Grâce à son statut d'établissement pharmaceutique de production, elle est unique en Europe. Elle axe son développement sur des contre-mesures médicales destinées à la fois aux besoins spécifiques des forces armées, ainsi qu'aux besoins non spécifiques de la population. Les plans gouvernementaux de sécurité sanitaire sollicitent de plus en plus l'expertise de la PCA dans le cadre de la santé publique. Par sa polyvalence, elle a également la capacité d'adapter rapidement ses lignes de production pour répondre aux besoins de l'État et ainsi réagir aux situations de crise.

Parmi l'ensemble de sa production, une partie contribue à la défense NRBC. La PCA maîtrise la fabrication de 12 formes de présentation galénique différentes, allant de l'atropine en forme uniject[®] aux antidotes de dernière génération, tel que l'auto-injecteur Ineurope[®]. Elle est donc un acteur essentiel dans les contre-mesures NRBC, comme l'illustre le schéma suivant.

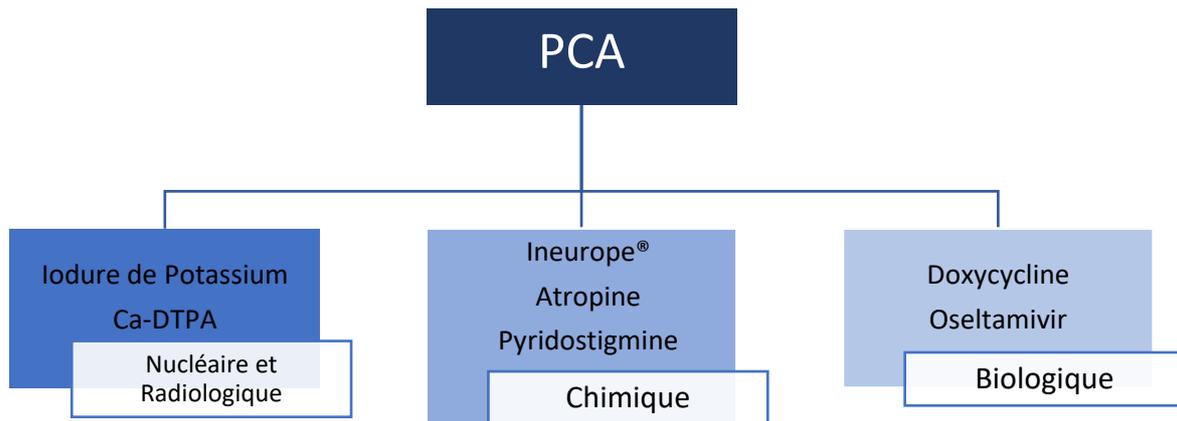


Figure 32 : Production de la PCA contribuant à la défense NRBC

L'État s'appuie sur l'expérience de la PCA pour garantir son indépendance dans le secteur pharmaceutique et permettre de concourir à la résilience de la Nation.

Les dix prochaines années seront un tournant majeur dans la défense NRBC en France. Le conflit Russo-Ukrainien aux portes de l'Europe et l'hypothèse d'un conflit en 2030, témoignent de la recrudescence des tensions entre les Nations. Par conséquent, les menaces de recours aux armes non conventionnelles s'intensifient.

Dans ce climat de tension et en vue des organisations de grands événements sportifs en France (comme la coupe du monde de rugby en 2023 et les jeux olympiques de Paris en 2024), la direction générale de l'armement du ministère des Armées a lancé en 2021 le programme CINABRE. Son budget s'élève à 2 milliards d'euros sur la période allant de 2023 à 2029. Ce plan a pour objectif d'augmenter les capacités de la France concernant la défense NRBC, avec l'acquisition de matériels de dernières technologies. Par ailleurs, une partie de ce budget est alloué à la modernisation de la PCA et à la recherche de thérapeutiques innovantes. Ce programme témoigne ainsi de la prise de conscience des menaces NRBC et de la place unique de la PCA dans la stratégie de défense.

LISTE DES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Larousse. Définition : arme, armes [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/arme/5281>
2. Le Monde diplomatique. Qualifier les armes : armes conventionnelles, non conventionnelles, stratégiques, tactiques [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.monde-diplomatique.fr/2018/03/A/58476>
3. Bylicki O. Le SSA en ambiance NRBC [Document procuré en novembre 2020 par l'UFR pharmacie, 51 rue Cognacq-Jay, 51100 REIMS].
4. Renaudeau C. Premières attaques chimiques. Médecine & Armées. févr 2017;45(1):3-63.
5. Ministère des Armées. Forum : les 100 ans de la Défense NRBC [Internet]. [cité 24 févr 2023]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=z_-vTMzoGHk
6. Favaro P. Les apports de la pharmacie centrale des armées face au risque terroriste NRBC [Document procuré en mars 2017 par l'ACORAM (Association des Officiers de Réserve de la Marine Nationale), 3 blvd Victor Hugo, 30039 NÎMES].
7. Assemblée nationale. Rapport d'information déposé par la commission de la défense nationale et des forces armées en conclusion des travaux d'une mission d'information sur la défense NRBC [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion_def/115b5112_rapport-information
8. Buisson Y, Cavallo JD, Kowalski JJ, Tréguier JY. Les risques NRBC, savoir pour agir. Montrouge, France: X.Montauban; 2004. 252 p.
9. Amabile JC. Le risque nucléaire et radiologique. Actu Santé. juill 2021;46(161):23-35.
10. Buisson Y, Cavallo JD, Kowalski JJ, Tréguier JY. Risque nucléaire et radiologique. In: Buisson Y, Cavallo JD, Kowalski JJ, Tréguier JY. Les risques NRBC, savoir pour agir. Montrouge, France: X. Montauban; 2004. p. 6-32.
11. Cancer Rose. Qu'est-ce que la radiotoxicité ? [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <https://cancer-rose.fr/2018/11/03/quest-ce-que-la-radiotoxicite/>
12. DDRM (Dossier Départemental des Risques Majeurs) des Vosges. Les risques technologiques : le risque nucléaire [Internet]. [cité 01 févr 2023]. Disponible sur: https://www.vosges.gouv.fr/contenu/telechargement/13160/104743/file/11_Risque_nucleaire_DDRM2021.pdf
13. IRSN (Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire). L'échelle INES (International Nuclear Event Scale) [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Installations_nucleaires/La_surete_Nucleaire/echelle-ines/Pages/sommaire.aspx#.Y9qahezMKLo
14. IRSN (Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire). Le parc des réacteurs nucléaires français [Internet]. Image 1 : Carte géographique des réacteurs EDF en exploitation. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Installations_nucleaires/Les-centrales-

nucleaires/reacteurs-nucleaires-France/Pages/0-sommaire-parc-reacteurs-nucleaires-France.aspx#.Y9fbl-zMLPg

15. ASN (Autorité de Sureté Nucléaire). Les 6 réflexes pour bien réagir en cas d'alerte nucléaire [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur : <https://www.asn.fr/l-asn-informe/videos-de-l-asn/les-6-reflexes-pour-bien-reagir-en-cas-d-alerte-nucleaire>
16. Le Monde. Guerre en Ukraine : Poutine suspend la participation de son pays à New Start, le dernier traité russo-américain de désarmement nucléaire. [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/international/article/2023/02/21/la-fin-de-new-start-dernier-traite-russo-americain-de-desarmement-nucleaire_6162768_3210.html
17. Sénat. Rapport n° 179 : l'évaluation de la recherche sur la gestion des déchets nucléaires à haute activité. Tome II : les déchets militaires [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/o97-179/o97-1792.html>
18. Futura sciences. Bombe H et bombe A : quelles sont les différences ? [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sciences/questions-reponses/atome-bombe-h-bombe-sont-differences-7826/>
19. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Fiche Piratome n°1 : principes de traitements et choix des antidotes [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c60c4810461a9b1bb82c09838cfddb61.pdf
20. Sénat. Le risque épidémique [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r04-332-1/r04-332-18.html>
21. Buisson Y, Cavallo JD, Kowalski JJ, Tréguier JY. Risque biologique. In: Buisson Y, Cavallo JD, Kowalski JJ, Tréguier JY. Les risques NRBC, savoir pour agir. Montrouge, France: X. Montauban; 2004. p. 34-67.
22. INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques). Population par sexe et groupe d'âges [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>
23. Santé publique France. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
24. INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale). Bioterrorisme : un antidote contre la ricine [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/bioterrorisme-antidote-contre-ricine/>
25. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Fiche Biotox n°3: peste [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f107e465449b9a9f9f34b7c161fc1791.pdf
26. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Fiche Biotox n°1 : conduite à tenir en situation d'urgence avant identification de l'agent pathogène responsable [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur:

https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4ebd67ec1945c9308fc4342f44db8703.pdf

27. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Fiche Biotox n°2 : charbon [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6f1564a9a9f6428dcf2fe2eb7644f89a.pdf

28. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Fiche Biotox n°6 : agents des fièvres hémorragiques virales [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1f5b13f70ad686a0f06a719c39af179f.pdf

29. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Fiche Biotox n°7 : variole [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bb3da7fdb5614350cc875ec6b7403f48.pdf

30. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Fiche Biotox n°8 : toxine botulique [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2b61556c597c31a1f9323c24679cbd49.pdf

31. HAS (Haute Autorité de Santé). Doctrine vaccinale de lutte contre les orthopoxvirus [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/doctrine_vaccinale_de_lutte_contre_les_orthopoxvirus_recommandation.pdf

32. Ministère de la Santé et des Solidarités. Plan national de réponse à une menace de variole [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_variole_2006-2.pdf

33. Buisson Y, Cavallo JD, Kowalski JJ, Tréguier JY. Risque chimique. In: Buisson Y, Cavallo JD, Kowalski JJ, Tréguier JY. Les risques NRBC, savoir pour agir. Montrouge, France: X. Montauban; 2004. p. 68-97.

34. Ministère des Armées. Cartes des installations classées « Seveso Haut » [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/reuses/cartes-des-installations-classees-seveso-haut/>

35. Manuels MSD. Armes chimiques neurotoxiques : lésions et intoxications [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/l%C3%A9sions-et-intoxications/armes-de-destruction-massive/armes-chimiques-neurotoxiques>

36. Manuels MSD. Présentation du système nerveux autonome [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/troubles-du-syst%C3%A8me-nerveux-autonome/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-nerveux-autonome>

37. Serrurot É. Intoxications par les organophosphorés et les carbamates [Document procuré en novembre 2019 par l'UFR pharmacie, 51 rue Cognacq-Jay, 51100 REIMS].

38. Grenoble Chemical Park. Productions [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.grenoble-chemicalpark.com/productions/>
39. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Introduction aux fiches Piratox et Piratome [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Biotox-Piratox-Piratome/Fiches-Piratox-Piratome-de-prise-en-charge-therapeutique/\(offset\)/4](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Biotox-Piratox-Piratome/Fiches-Piratox-Piratome-de-prise-en-charge-therapeutique/(offset)/4)
40. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Fiche Piratox n°4 : organophosphorés : neurotoxiques de guerre et pesticides [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d4e62a774df81ff16786bd41dca40744.pdf
41. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Fiche Piratox n°5 : suffocants et phosphine [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/597898206df7ff8272d2db67981cd8c6.pdf
42. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Fiche Piratox n°6 : ypérite et autres moutardes vésicantes [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d62ed6e00a5a870546dc5ebf802fba6.pdf
43. Ministère de la défense. Dossier de presse : La Pharmacie Centrale des Armées (PCA) [Document procuré en février 2023 par La Pharmacie Centrale des Armées, PCA TSA 30 004 - 45 404 Fleury les Aubrais cedex].
44. Ministère des Armées. Connaissez-vous le rôle de la pharmacie centrale des armées ? [Internet]. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=P5JIJR7UNIs&t=1s&ab_channel=Servicedesant%C3%A9desarm%C3%A9es
45. Ministère des Armées. Ce que vous devez savoir sur la pharmacie centrale des armées [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.defense.gouv.fr//sante/actualites/ce-que-vous-devez-savoir-pharmacie-centrale-armees>
46. Pech A, Buret D. La pharmacie centrale des armées, d'hier à aujourd'hui. Actu Santé. sept-oct 2009;(113):17.
47. Ministère des Armées. Ravitaillement sanitaire [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur : <https://www.defense.gouv.fr//sante/expertises-du-ssa/ravitaillement-sanitaire>
48. Hecketsweiler C. Visite de la Pharmacie centrale des armées [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/economie/portfolio/2018/03/31/visite-de-la-pharmacie-centrale-des-armees_5279091_3234.html#:~:text=La%20Pharmacie%20centrale%20des%20arm%C3%A9es%20\(PCA\)%2C%20situ%C3%A9e%20%C3%A0%20Chateau,radiologiques%2C%20biologiques%2C%20et%20chimiques](https://www.lemonde.fr/economie/portfolio/2018/03/31/visite-de-la-pharmacie-centrale-des-armees_5279091_3234.html#:~:text=La%20Pharmacie%20centrale%20des%20arm%C3%A9es%20(PCA)%2C%20situ%C3%A9e%20%C3%A0%20Chateau,radiologiques%2C%20biologiques%2C%20et%20chimiques)

49. Pharmacie centrale des armées. La Pharmacie centrale des armées : un établissement spécialisé de production pharmaceutique [Document procuré en février 2023 par La Pharmacie Centrale des Armées, PCA TSA 30 004 - 45 404 Fleury les Aubrais cedex].
50. Ministère des Armées. Portrait du pharmacien en chef François, directeur de la PCA [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.defense.gouv.fr/sante/actualites/portrait-du-pharmacien-chef-francois-directeur-pca>
51. Grelaud G. L'exercice pharmaceutique dans les armées : quelles spécificités ? : séance du 26 mai 2021 de l'Académie nationale de pharmacie [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/20210526_ANP_Specificites_exercice_pharmaceutique_dans_les_armees.pdf
52. Ordre National des Pharmaciens. Pharmacien militaire [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: https://www.lesmetiersdelapharmacie.fr/wp-content/uploads/2020/10/FicheMetier_Militaire.pdf
53. Ministère des Armées. Grades et galons du Service de santé des armées [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.defense.gouv.fr//sante/mieux-nous-connaître/grades-galons-du-service-sante-armees>
54. Ministère des Armées. Les chiffres clés du SSA [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.defense.gouv.fr//sante/mieux-nous-connaître/service-sante-armees/chiffres-cles-du-ssa>
55. Ministère des Armées. Présentation du SSA [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.defense.gouv.fr//sante/mieux-nous-connaître/service-sante-armees/presentation-du-ssa>
56. Service de santé des armées. Établissements du service de santé des armées [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur : https://www.defense.gouv.fr/sites/default/files/sante/CARTE%20SSA%20V4_29_04.pdf
57. Ministère des Armées. Les chiffres clés de la défense [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.defense.gouv.fr/sites/default/files/ministere-armees/Chiffres%20cl%C3%A9s%20de%20la%20D%C3%A9fense%202021%20FR%20%28pdf%20version%20fran%C3%A7aise%29.pdf>
58. Sénat. Suivi de l'action du service de santé des armées pendant la crise sanitaire [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r19-501/r19-5010.html>
59. Benhessa A. Rôle et missions du pharmacien militaire [Document procuré en décembre 2020 par l'UFR pharmacie, 51 rue Cognacq-Jay, 51100 REIMS].
60. BCISSA (Bibliothèque Centrale Internet du Service de Santé des Armées). Researchgate [Internet]. Image 1 : Représentation géographique des établissements du ravitaillement sanitaire. [cité 24 févr 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Repartition-geographique-des-etablissements-du-ravitaillement-sanitaire-BCISSA-Mise-a_fig4_323769784
61. Arrêté du 19 février 2008 fixant les attributions, l'organisation et le fonctionnement de la direction des approvisionnements en produits de santé I

Legifrance [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000018209586/2022-03-20#:~:text=La%20direction%20des%20approvisionnements%20en%20produits%20de%20sant%C3%A9%20est%20charg%C3%A9e,du%20minist%C3%A8re%20de%20la%20d%C3%A9fense>

62. Ministère des Armées. Opérations internationales : principales opérations des armées françaises [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.defense.gouv.fr/operations/operations>

63. Service de Santé des Armées. RETEX caféine LP 300mg DETAIR Souda Avril à Octobre 2011 [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: https://www.soframas.asso.fr/images/soframas/presentations/cafeine_LP_Gras.pdf

64. Beaumont M. Gestion de la vigilance au poste de travail : intérêt de la caféine à libération prolongée. Med. Sommeil. sept 2006;3(9):19-24.

65. CITeRA (Centre d'Instruction aux Techniques de Réanimation de l'Avant), HIA (Hôpital d'Instruction des Armées) Desgenettes. Manuel de prise en charge d'un blessé de guerre. Chapitre 15 : La douleur du blessé de guerre [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/La_douleur_du_blesse_de_guerre.pdf

66. Becton Dickinson Worldwide. BD Uniject™ auto-disable pre-fillable injection system [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://drugdeliverysystems.bd.com/products/prefillable-syringe-systems/vaccine-syringes/uniject-auto-disable-pre-fillable-injection-system>

67. VIDAL. Substance active : morphine [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/morphine-5636.html>

68. Thériaque. Morphine chlorure 10mg/ml inj amp 1ml : Monographie spécialité [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?id=22468&type=SP&popup=1&imprimer=1&info%5B%5D=COMPO&info%5B%5D=CLASS&info%5B%5D=GENE&info%5B%5D=CHOIX&info%5B%5D=ADMIN&info%5B%5D=CONSV&info%5B%5D=INDIC&info%5B%5D=NON_INDIC&info%5B%5D=POSO&info%5B%5D=C_INDI C&info%5B%5D=PREC_EMP&info%5B%5D=N_C_INDIC&info%5B%5D=INTER&info%5B%5D=GROSSESSE&info%5B%5D=CONDUITE&info%5B%5D=EFFET

69. Riou B, Carli P. Chlorure de sodium hypertonique et choc hémorragique. Ann Fr Anesth Reanim. janv 1990;9:536-546.

70. Thériaque. Sodium chlorure PCA 0,9% sol inj 1L : Monographie spécialité [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?id=22479&type=SP&popup=1&imprimer=1&info%5B%5D=COMPO&info%5B%5D=CLASS&info%5B%5D=GENE&info%5B%5D=CHOIX&info%5B%5D=ADMIN&info%5B%5D=CONSV&info%5B%5D=INDIC&info%5B%5D=NON_INDIC&info%5B%5D=POSO&info%5B%5D=C_INDI C&info%5B%5D=PREC_EMP&info%5B%5D=N_C_INDIC&info%5B%5D=INTER&info%5B%5D=GROSSESSE&info%5B%5D=CONDUITE&info%5B%5D=EFFET

71. VIDAL. Substance active : Dextrométhorphane [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dextromethorphan-1221.html>

72. Thériaque. Dextrométhorphanne 1,5mg/ml buv 250ml : Monographie spécialité [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?id=35559&type=SP&popup=1&imprimer=1&info%5B%5D=COMPO&info%5B%5D=CLASS&info%5B%5D=GENE&info%5B%5D=CHOIX&info%5B%5D=ADMIN&info%5B%5D=CONSV&info%5B%5D=INDIC&info%5B%5D=NON_INDIC&info%5B%5D=POSO&info%5B%5D=C_INDI&info%5B%5D=PREC_EMP&info%5B%5D=N_C_INDIC&info%5B%5D=INTER&info%5B%5D=GROSSESSE&info%5B%5D=CONDUITE&info%5B%5D=EFFET
73. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Fiche Piratome n°4 : Ca-DTPA [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/95fa0049adf d7ec1ba6dc888da7c9a9d.pdf
74. VIDAL. Substance active : acide pentétique [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-pentetique-19095.html>
75. Thériaque. CA-DTPA 250 mg/ml sol inj amp 4 ml : Monographie spécialité [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=34066>
76. VIDAL. Iodure de potassium : pharmacie centrale des armées 65 mg cp séc [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/iodure-de-potassium-pharmacie-centrale-des-armees-65-mg-cp-sec-92392.html>
77. Thériaque. Potassium iodure PCA 65mg cpr : Monographie spécialité [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=25222>
78. IRSN (Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire). Ce qu'il faut savoir sur les comprimés d'iode stable [Internet]. [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/accident-radioprotection-sante/situation-urgence/Pages/idees-recues-iodure-stable.aspx#.Y33W9OzMJH0>
79. CLIN (Commission Locale d'Information sur le Nucléaire). La campagne complémentaire de distribution des comprimés d'iode [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.clin76.fr/la-campagne-complementaire-de-distribution-des-comprimes-diode/>
80. Préfecture de l'Ain. ORSEC. Disposition spécifique : distribution comprimés d'iode (hors zone PPI) [Document procuré en février 2023 par la préfecture de l'Ain, 45 Av. Alsace Lorraine, 01012 Bourg-en-Bresse].
81. Préfecture de la Gironde. ORSEC IODE dispositions générales : plan départemental de gestion et de distribution des comprimés d'iode stable [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.gironde.gouv.fr/contenu/telechargement/62832/419717/file/2022-09-05+Plan+d%c3%a9partemental+iode+Gironde.pdf>
82. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, Ministère des solidarités et de la cohésion sociale. Circulaire interministérielle DGS/DUS n°2011-340 et DSC n°2011-64 du 11 juillet 2011 relative au dispositif de stockage et de distribution des comprimés d'iodure de potassium hors des zones couvertes par un plan particulier d'intervention [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-09/ste_20110009_0100_0052.pdf

83. Ordre National des Pharmaciens. Campagne de distribution d'iode [Internet]. [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Campagne-de-distribution-d-iode>
84. Besse Bardot I, Clair P, Franck L, Lallement G, Libert N, Rousseau JM. Intérêt de la seringue Ineurope® devant une intoxication par neurotoxique de guerre. *Ann Fr Anesth Réanimation*. mai 2009;28(5):482-8.
85. VIDAL. Substance active : ineurope [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ineurope-pdre-solv-p-sol-inj-85628.html>
86. Thériaque. Ineurope pdr + sol inj cart : Monographie spécialité [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=34797>
87. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Ineurope : Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0165130.htm>
88. VIDAL. Substance active : atropine [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/atropine-431.html>
89. Thériaque. Atropine PCA 2mg/ml sol inj AB 20ml : Monographie spécialité [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=34803>
90. Légifrance. Journal officiel n° 0265 du 15/11/2015 [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=3UyUYgziLVFYcq3Wb3NK892zup93l6QTVIORDQLksWk=>
91. Dorandeu F. Actualités des réponses médicales aux menaces chimiques. *Médecine & Armées*. juin 2018;46(3):239-246
92. VIDAL. Substance active : pyridostigmine bromure [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pyridostigmine-bromure-4148.html>
93. Thériaque. Pyridostigmine PCA 30 mg cpr : Monographie spécialité [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=36801>
94. Thériaque. Doxycycline PCA 100 mg cpr : Monographie spécialité [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=38280>
95. VIDAL. Substance active : Doxycycline [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/doxycycline-1316.html>
96. VIDAL. Substance active : Oséltamivir [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/oseltamivir-21893.html>
97. Thériaque. Oseltamivir pg 30mg cpr : Monographie spécialité [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=24820>
98. Ministère de l'intérieur. Les bons réflexes en cas d'accident à la centrale nucléaire de Chooz [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.edf.fr/sites/default/files/contrib/groupe-edf/producteur-industriel/carte->

des-implantations/centrale-chooz/surete-et-environnement/plaquette_ppi-chooz-pap.pdf

99. Ministère de l'intérieur. Les bons réflexes en cas d'accident à la centrale nucléaire de Nogent sur Seine [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: https://ccprs.fr/sites/default/files/2021_10_30_plaquette_ppi_cnpe_1.pdf

100. Ministère de l'intérieur. Les bons réflexes en cas d'accident à la centrale nucléaire de Cattenon [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.moselle.gouv.fr/contenu/telechargement/20783/144410/file/PLAQUETTE+CONSIGNES+-+PPI+CNPE+CATTENOM+\(2021\).pdf](https://www.moselle.gouv.fr/contenu/telechargement/20783/144410/file/PLAQUETTE+CONSIGNES+-+PPI+CNPE+CATTENOM+(2021).pdf)

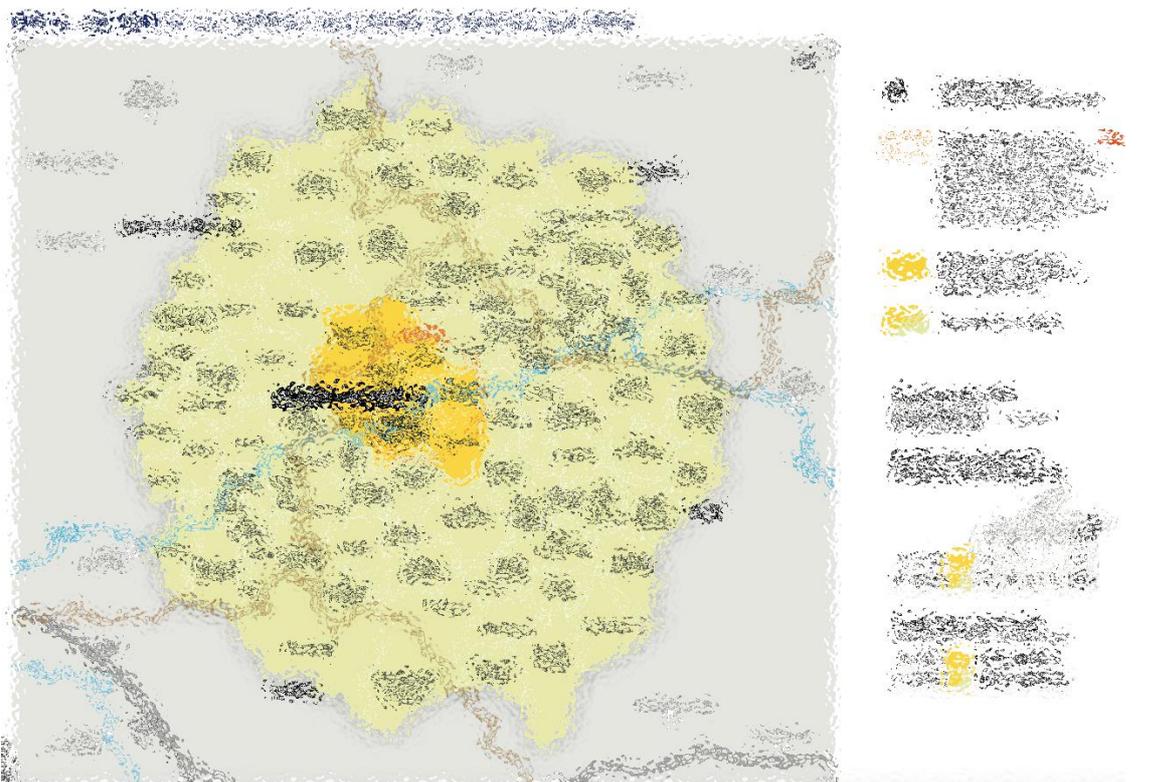
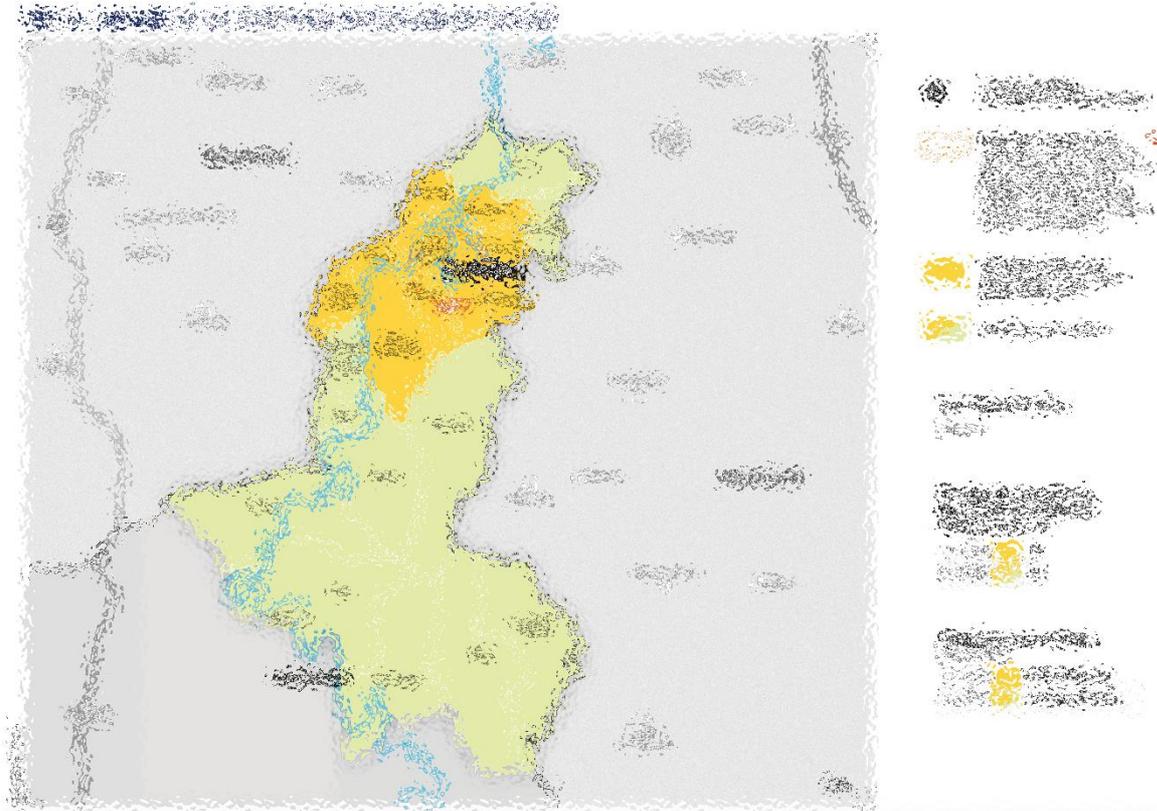
101. Autorité de sûreté nucléaire. Comprimés d'iode [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/l-asn-informe/actualites/comprimes-d-iode-rendez-vous-chez-votre-pharmacien-!>

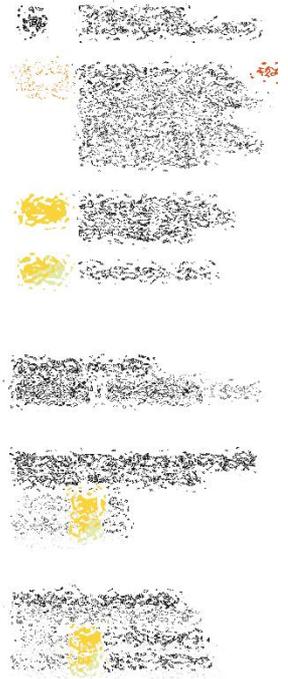
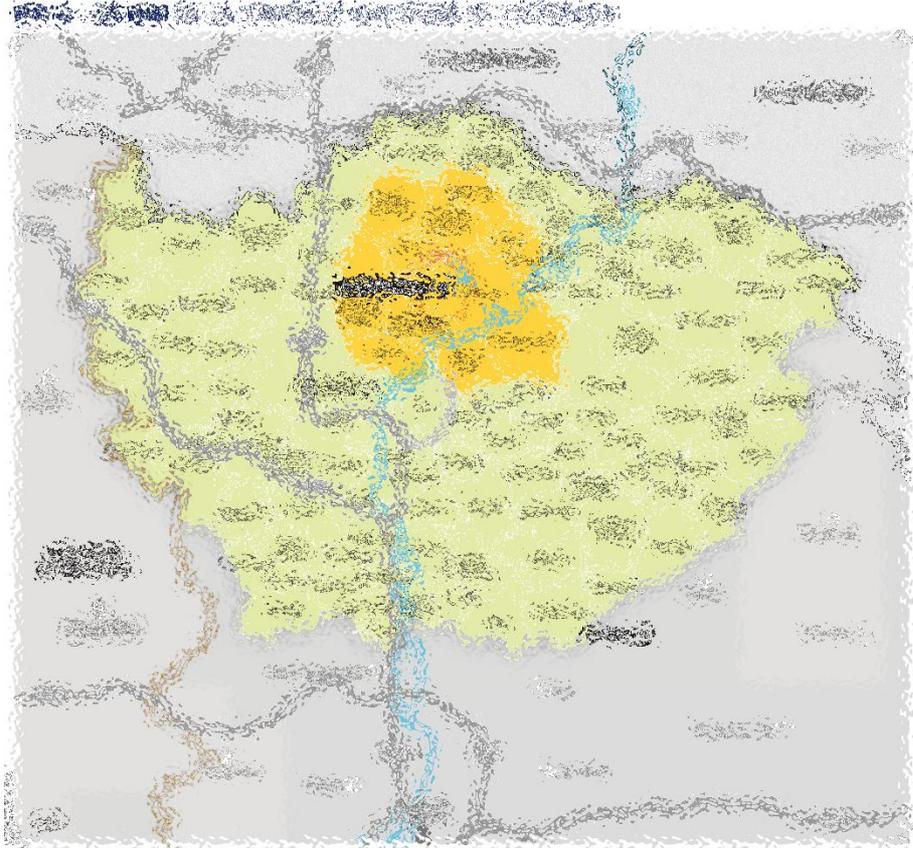
TABLE DES ABRÉVIATIONS

AIEA : Agence Internationale de l'Énergie Atomique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
APEC : A Prendre En Compte
CI : Contre-Indication(s)
CMA : Centres Médicaux des Armées
COP 21 : Conférence des Parties 21^{ème} édition
CSP : Code de Santé Publique
DAPSA : Direction des Approvisionnements en Produits de Santé des Armées
DCSSA : Directeur Central du Service de Santé des Armées
ECMSSA : Établissement Central du Matériel du Service de Santé des Armées
EI : Effet-Indésirable(s)
ERSA : Établissement de Ravitaillement Sanitaire des Armées
HS : Hypersensibilité
HIA en EHCM : Hôpital d'Instruction des Armées
INES : International Nuclear Event Scale (échelle internationale des évènements nucléaires et radiologiques)
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRBA : Institut de Recherche Biomédicale des Armées
LDI : Lot de Décontamination Interventionnelle
LP : Libération Prolongée
NOP : Neurotoxiques Organophosphorés
NRBC : Nucléaire, Radiologique, Biologique et Chimique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OPEX : Opération Extérieur
ORSEC : Organisation de la Réponse de Sécurité Civile
PCA : Pharmacie centrale des Armées
PE : Précaution d'Emploi
PUI : Pharmacie à Usage Intérieure
RAVSAN : Ravitaillement Sanitaire
SMUR : Structures Mobiles d'Urgence et de Réanimation
SSA : Service de Santé des Armées
TIC : Trousse Individuelle du Combattant
UDPS : Unités de Distribution de Produits de Santé
UMDA : Unité Médicale de Décontamination des Armées

ANNEXES

Annexe n°1 : Schéma représentant les cartes du PPI autour de la centrale nucléaire de CHOOZ dans les Ardennes (08), de NOGENT-SUR-SEINE dans l'Aube (10) et de CATTENOM dans la Moselle (57) (98–100).





Annexe n°2 : bon de retrait de comprimés d'iodure de potassium (101)



**BOÎTE À RETIRER
CHEZ VOTRE PHARMACIEN**

Paris, le

Madame, Monsieur,

Vous êtes riverain(e) d'une centrale nucléaire. EDF, en tant qu'exploitant, est responsable de la sûreté de son installation et doit en assurer le bon fonctionnement. Pour sa part, l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) contrôle le respect de la réglementation par l'exploitant et procède à des inspections régulières. Si tout est mis en œuvre pour prévenir un accident, le devoir des pouvoirs publics est néanmoins d'envisager une telle éventualité.

Si un accident survenait, des actions de protection seraient décidées par le préfet agissant en qualité de directeur des opérations de secours. Si des iodures radioactifs étaient rejetés dans l'environnement, l'ingestion de comprimés d'iode stable serait alors un des moyens de vous protéger.

En 2005, une distribution préventive de comprimés d'iode stable a été organisée pour les habitants résidant dans la zone des 10 km autour de la centrale nucléaire EDF. **Les pouvoirs publics ont demandé à EDF d'organiser une nouvelle distribution. Vous êtes invité(e) à retirer gratuitement, dès à présent et jusqu'au 30 novembre 2009, sur présentation du bon de retrait ci-dessous, les comprimés préparés à votre intention** dans une des pharmacies citées au dos de ce courrier.

Votre pharmacien vous donnera toute l'information nécessaire relative à l'attribution et à la prise de ce médicament. Profitez de cette occasion pour lui restituer votre ancienne boîte de comprimés d'iode.

Vous trouverez également, ci-joint, un dépliant d'information sur l'iode et ses conditions d'utilisation. Des informations complémentaires sur les actions de protection des populations en cas de situation d'urgence nucléaire sont disponibles sur le site www.asn.fr

Enfin, vous trouverez, ci-joint, un document d'information relatif au contrôle de la sûreté nucléaire et de la radioprotection de la centrale nucléaire dont vous êtes riverain(e).

Les pouvoirs publics ont souhaité vous associer à cette importante action de prévention des risques sanitaires et faire appel à votre responsabilité. **Nous vous demandons de bien vouloir contribuer à son efficacité en retirant, dans le délai indiqué, ces comprimés d'iode chez votre pharmacien. D'avance nous vous en remercions.**

Nous vous prions d'agréer Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Le Préfet, directeur
de la Sécurité civile
Alain PERRET

Le Directeur général
de la Santé,
Didier HOUSSIN

Le Président de l'Autorité
de sûreté nucléaire,
André-Claude LACOSTE

Le Président du Conseil
national de l'ordre des
pharmaciens,
Jean PARROT

BON DE RETRAIT (à détacher et à remettre à votre pharmacien).

A REMPLIR PAR LE PHARMACIEN

Commune de résidence

Nombre de
personne(s)

Nombre de
boîte(s) remise(s)

Foyer (particuliers)

Entreprise, collectivité
ou association...

Cachet
obligatoire
du pharmacien

Nom :

Prénom :

Nom de l'organisme :

Adresse :

Commune :



Distribution
de comprimés
d'iode

autour de la centrale nucléaire de

TABLES DES ILLUSTRATIONS

1) LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : Échelle de gravité INES (13)	3
TABLEAU II : Conséquences à la suite d'une exposition aux radiations nucléaires	6
TABLEAU III : Les différentes expositions aux rayonnements ionisants	7
TABLEAU IV : Liste des antidotes selon le radionucléide contaminant (19)	9
TABLEAU V : Classification des agents biologiques (21)	11
TABLEAU VI : Présentation des agents bactériens	12
TABLEAU VII : Présentation des toxines	13
TABLEAU VIII : Présentation des agents viraux	14
Tableau IX : Traitements probabilistes après exposition à un agent biologique	16
Tableau X : Traitements après identification selon l'agent biologique	16
TABLEAU XI : Classement des armes chimiques en fonction de leur conséquence sur l'organisme	19
TABLEAU XII : Présentation des agents neurotoxiques organophosphorés	20
TABLEAU XIII : Présentation de la symptomatologie de l'intoxication à l'ypérite (33)	23
TABLEAU XIV : Les trois phases cliniques suite à l'intoxication par des suffocants ...	24
TABLEAU XV : Protocoles de traitement selon l'agents toxiques chimiques impliqués (40-42)	26
TABLEAU XVI : Comparaison des différents agents NRBC selon différents	27
TABLEAU XVII : Présentation de la spécialité caféine LP 300 mg	38
TABLEAU XVIII : Présentation de la spécialité Morphine uniject® (67,68)	41
TABLEAU XIX : Présentation du Chlorure de sodium dosé à 7,5 % (70)	43
TABLEAU XX : Présentation de la spécialité Dextussil	44
TABLEAU XXI : Présentation des spécialités de Ca-DTPA	47
TABLEAU XXII : Présentation de la spécialité Iodure de potassium	50
TABLEAU XXIII : Mécanisme d'action de la protection de la thyroïde (78)	52
TABLEAU XXIV : Présentation de la spécialité Ineurop®	56
TABLEAU XXV : Phase de reconstitution et d'injection de l'Ineurop® (87)	58
Tableau XXVI : Présentation de la spécialité Sulfate d'Atropine	60
Tableau XXVII : Présentation de la spécialité Pyridostigmine	61
Tableau XXVIII : Présentation de la spécialité doxycycline	64
Tableau XXIX : Présentation de la spécialité Oseltamivir	65

2) LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma représentant l'arrachement d'un électron à la suite de l'apport d'énergie par un rayonnement ionisant (11)	3
Figure 2 : Carte de France des réacteurs nucléaires en exploitation par EDF en février 2022 (14)	4
Figure 3 : Signal d'alerte caractéristique émis pour alerter la population (15)	4
Figure 4 : Illustration des trois expositions possibles aux rayonnements ionisants (3) 7	
Figure 5 : Carte de France des sites classés Seveso (34)	19
Figure 6 : Schéma du fonctionnement d'une synapse saine (à gauche) et d'une synapse en présence d'organophosphoré (à droite) (37)	21
Figure 7 : Schéma d'une unité médicale de décontamination des armées (3)	25
Figure 8 : Vue aérienne de la PCA au camp militaire de Chateau (6)	29
Figure 9 : Opérateurs exerçant sur une chaîne de production de comprimés à la PCA (6,49)	30
Figure 10 : Schéma représentant les grades des pharmaciens et leur évolution (53)	32
Figure 11 : Carte de France présentant les établissements du SSA (56)	33
Figure 12 : Élément militaire de réanimation du SSA déployé à Mulhouse en 2020 (58)	34
Figure 13 : Carte de France des 5 principaux établissements du RAVSAN (60)	35
Figure 14 : Carte des engagements des Armées françaises en OPEX en février 2023 (62)	36
Figure 15 : Photographie d'un flacon de caféine LP 300 mg (63)	38
Figure 16 : Graphique comparant la prise de caféine 300 mg LP face à un café	39
Figure 17 : Photographie de morphine uniject® 10 mg (59)	40
Figure 18 : Schéma du protocole d'injection de la morphine (65)	42
Figure 19 : Photographie d'une poche de NaCl à 7,5% (59)	43
Figure 20 : Photographie de dosettes en unidose de sirop Dextussil à 30 mg/15 mL (6,59)	44
Figure 21 : Photographie d'une compresse d'alcool à 70° (6)	45
Figure 22 : Photographie d'un tube de pommade cicatrisante vitaminée (6)	45
Figure 23 : Ampoules de DTPA 250 mg/mL en solution injectable (à gauche) (6) et DTPA en poudre pour inhalation de 40 mg (à droite) (59)	47
Figure 24 : Boîte de 10 comprimés d'iodure de potassium dosés à 65 mg (6)	49
Figure 25 : Chaîne de distribution d'iodure de potassium (81)	53
Figure 26 : Photo d'un AIBC Ineurope® (6)	55
Figure 27 : Schéma d'un AIBC Ineurope® en coupe transversale (59)	57
Figure 28 : Ampoules (à gauche) et uniject® (à droite) d'atropine sulfate (6)	59
Figure 29 : Boîte de Pyridostigmine (6)	61
Figure 30 : Photographie d'un flacon de doxycycline (6)	63
Figure 31 : Photographie d'une boîte d'Oseltamivir (6)	65
Figure 32 : Production de la PCA contribuant à la défense NRBC	67

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
1. LES RISQUES ET MENACES NRBC : NUCLEAIRE, RADIOLOGIQUE, BIOLOGIQUE ET CHIMIQUE	2
1.1. Les risques et menaces Nucléaires et Radiologiques (10)	2
1.1.1. Nucléaire	3
1.1.2. Radiologique (7)	7
1.1.3. Contre-mesures nucléaires et radiologiques (3,8,19)	8
1.2. Les risques et menaces Biologiques (3,20,21)	10
1.2.1. Agents bactériens (21)	12
1.2.2. Toxines (21)	13
1.2.3. Agents viraux (21)	14
1.2.4. Contre-mesures des agents biologiques (24–30)	15
1.3. Les risques et menaces Chimiques (3,33)	18
1.3.1. Toxiques chimiques industriels	18
1.3.2. Toxiques chimiques de guerre (33)	19
1.3.3. Contre-mesures des agents chimiques	25
2. LA PHARMACIE CENTRALE DES ARMÉES	28
2.1. Généralités	28
2.1.1. Historique (6,43)	28
2.1.2. Présentation de la PCA (44–47)	28
2.1.3. Le pharmacien militaire au sein de la PCA (50–52)	32
2.2. Place de la PCA au sein du Service de Santé des Armées (SSA)	33
2.2.1. La Direction des Approvisionnements en Produits de Santé (DAPSA) (59,61)	35
2.2.2. L'Établissement Central des Matériels du Service de Santé des Armées (ECMSSA) (59)	36
2.2.3. L'Établissement de Ravitaillement de Santé des Armées (ERSA) (59)	37
2.3. Production de médicament	37
2.3.1. Caféine (63,64)	38
2.3.2. Morphine uniject® (59,65)	40
2.3.3. Chlorure de sodium (69)	43
2.3.4. Dextussil (71,72)	44
2.3.5. Autres	45
3. LES CONTRE-MESURES NRBC PRODUITES PAR LA PCA	46
3.1. Contre-mesures Nucléaires et Radiologiques	46
3.1.1. Ca-DTPA (73–75)	47
3.1.2. Iodure de potassium (76,77)	49
3.2. Contre-mesures Chimique	55
3.2.1. Ineurope® (84–86)	55
3.2.2. Atropine sulfate (88,89)	59
3.2.3. Pyridostigmine (92,93)	61
3.3. Contre-mesures Biologique	63
3.3.1. Doxycycline (94,95)	63
3.3.2. Oseltamivir (96,97)	65
CONCLUSION	67

MIZON Charles – Les risques et menaces Nucléaire, Radiologique, Biologique et Chimique en France : contribution de la Pharmacie Centrale des Armées

Thèse d'exercice : Pharmacie : Reims : 2023

RESUME

Les risques et menaces NRBC (Nucléaire, Radiologique, Biologique, Chimique) sont en recrudescences, malgré la ratification de nombreux traités de non-prolifération. Pour ces raisons, il est nécessaire de mettre en place une défense NRBC. L'État s'appuie sur les expertises de la Pharmacie Centrale des Armées (PCA) pour garantir son indépendance dans le secteur pharmaceutique et pour développer des antidotes face à ces menaces.

La PCA est un établissement pharmaceutique de production, situé sur le camp militaire de Chateau à Fleury-les-Aubrais. Elle est l'un des membres du ravitaillement sanitaire du Service de Santé des Armées. Elle produit des spécialités spécifiques aux besoins des forces armées ou non spécifiques pour les besoins de la population française.

La PCA maîtrise la fabrication de 12 formes de présentation galénique différentes. Elle est experte dans la conception d'antidote dans le domaine NRBC, comme le Ca-DTPA, le sulfate d'Atropine, la Pyridostigmine et la Doxycycline. Son fleuron est l'auto-injecteur Ineurope®, avec lequel elle obtient le prix Galien dans le domaine de la recherche pharmaceutique.

Parallèlement, elle est consultée pour la mise en place de plans gouvernementaux de défense. Elle fabrique des comprimés d'Oseltamivir en prévention de pandémie grippale. Elle produit également des comprimés d'Iodure de potassium, distribués par les officines à la population en cas de rejet d'iode radioactif.

Ainsi, par son expertise et son rôle, la PCA est un élément essentiel dans la stratégie de défense NRBC en France.

MOTS-CLES (MeSH)

- Service de santé des armées (Military Health Services)
- Santé militaire (Military Health)
- Médecine militaire (military medicine)
- Antidotes (antidotes)
- Armes de destruction massive (weapons of mass destruction)

JURY

Président : Mme la Professeure LAVAUD Catherine
Directeur : M. le Docteur BOURGEOIS Éric
Assesseur : M. le Docteur GODFROY Pierre-Henri