



ENCORE RATÉ ...



AMOUFLÉ



L'UTILISATION DU GAZ LACRYMOGENE CS : SES EFFETS TOXIQUES A PLUS OU MOINS LONG TERME

Alexander
Samuel



DOSSIER D'INFORMATION 30 A

L'UTILISATION DU GAZ LACRYMOGENE CS SES EFFETS TOXIQUES A PLUS OU MOINS LONG TERME

Alexander SAMUEL

Docteur en Biologie

André PICOT

Directeur de recherche honoraire du CNRS, Expert français honoraire auprès de l'Union européenne pour les Produits chimiques en Milieu de Travail (SCOEL, Luxembourg), Président de l'Association Toxicologie Chimie de Paris (ATC-Paris)

En collaboration avec :

Dr. **Josiane Clépier** (Aide à la Rédaction),
Dr. **Christiane Blondin** (Données Ophtalmologiques),
Dr. **Renaud Fiévet** (Etude du Métabolisme),
Dr. **Jaïs Adam-Troïan** (Conclusion),
Julien Chaize (Aspects Historiques),

Préface de Sébastien Nadot, Député de la Haute-Garonne



+33 6 01 93 20 41

alexander.samuel@laposte.net

+ 33 6 10 82 44 21

andre.picot@gmail.com**Coordonnateurs**

André Picot
Président de l'ATC
Toxicochimiste

Jean Ducret
ATC
Physicochimiste

Association Toxicologie-Chimie

9 bis rue Gérando, 75009 Paris – France
07 85 15 72 51
atc@atctoxicologie.fr
<http://www.atctoxicologie.fr>

Contact ATC

Bruno Van Peteghem
atc@atctoxicologie.fr
+33 6 73 37 71 08

L'UTILISATION DU GAZ LACRYMOGENE CS

SES EFFETS TOXIQUES A PLUS OU MOINS LONG TERME

Table des matières

Préface.....	5
1 L'Origine des Gaz lacrymogènes et leur Emploi	11
A) Les Armes chimiques depuis la Première Guerre mondiale	11
B) Histoire des Grenades lacrymogènes en France	15
C) Les Grenades lacrymogènes, utilisées aujourd'hui en France	20
2 Quelle est la Structure de l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile, principal Constituant du Gaz CS ?	23
3 Quelques Généralités sur les Effets irritants du Gaz CS	26
A) L'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile, une Structure originale.....	26
B) Le Porteur de l'Activité irritante : le Groupement Benzilidènemalonitrile	26
C) Par quels Mécanismes, le Toxicophore « Benzylidènemalonitrile » exerce-t-il ses Activités irritantes et toxiques ?	27
4 Comment perçoit-on la Douleur, liée à un Etat irritant ?.....	34
A) Notions générales sur la Douleur.....	34
B) Le Concept de Nocicepteur	37
C) L'Intervention de l'Ankyrine.....	38
D) Mécanisme biochimique de l'Action du Gaz CS.....	39
E) L'Action physiologique du Gaz CS	41
F) Impact du Gaz CS sur diverses Populations.....	42
5 Métabolisation des Principaux Composants du Gaz lacrymogène CS	46
A) L'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile	46
B) Chlorure de potassium	63
C) Résines Epoxy	64
D) Acide maléique	65
E) 4,7-Methanoisobenzofuran-1,3-dione (Nadic Méthyl Anhydride)	65
6 Conséquences biochimiques sur l'Organisme, du Gaz CS	66
A) Blocage de la Chaîne respiratoire	67
B) Stress oxydatif (Agression oxydante)	69
C) Carbamylation	72
D) Métaux.....	73

E) Métabolisme	74
F) Antagonisme.....	77
7 Effets indirects du Gaz lacrymogène CS	80
A) Effets toxiques caractéristiques	81
B) Discussion sur des Evénements pathologiques inattendus survenus chez des Personnes impactées par le Gaz CS	92
C) Effets sur l'Environnement.....	95
8 Conclusion	97
ANNEXE : EFFETS DIRECTS DU GAZ CS SUR LA SANTE.....	121
A) La Peau	121
B) Les Yeux.....	132
C) La Voie respiratoire	137
D) Effets Gastro-intestinaux	144
E) Effets Cardiovasculaires	145
F) Cancérogenèse	147
G) Létalité	148

Préface

Partir du réel.

Sébastien Nadot, député de la Haute-Garonne, titulaire d'un doctorat de l'EHESS Paris.

11 janvier 2020, semaine 61 du mouvement des « Gilets jaunes ».

Les manifestants se sont donné rendez-vous dans le centre-ville de Toulouse. Après quelques heures de déambulation, certains se retrouvent place Saint-Georges. Les policiers qui les suivent jettent alors des grenades de gaz lacrymogène dans leur direction. A quelques mètres derrière les manifestants se trouve un espace de jeux avec des enfants. Très vite le gaz se propage sans épargner toboggans et tourniquets. Prise au dépourvu, une maman affolée avec un enfant en poussette quitte la zone à la hâte. Apeurée, une petite fille pleure, figée debout. Un policier se dirige alors vers elle pour l'évacuer de la place. En bon père de famille, il la prend dans ses bras, tente de la rassurer et l'éloigne rapidement des dernières fumées blanchâtres.

Les exemples de « dommages collatéraux » dans l'usage de grenades lacrymogènes ces deux dernières années sont légion en France. Impossible d'évaluer le nombre de personnes exposées à ces gaz, qu'il s'agisse des participants à un rassemblement illégal, de ceux qui exercent l'un de leur droit fondamental à manifester sans excès ou des « badauds » pris au piège des hasards d'un affrontement entre forces de l'ordre et manifestants, jusqu'à ces enfants innocents.

L'usage de gaz lacrymogène a connu un essor considérable en France ces derniers mois. Est-ce dangereux ?

De mai 68 - où l'imaginaire renvoie à un mouvement pacifique alors que les chercheurs s'accordent à dénombrer 7 morts - au mouvement des Gilets jaunes débuté en 2018, une histoire de l'usage du gaz lacrymogène s'est bâtie, avec en toile de fond des phénomènes de violence. Dans cette période, la doctrine du maintien de l'ordre a connu une forte inflexion à la mort de Malik Oussekine, en 1986 : la stratégie devient celle de l'évitement des heurts physiques, la limitation des risques humains, faisant en contrepartie peu de cas des dégâts matériels. Les techniques de dispersion des manifestants – en particulier les usages de lacrymogènes – sont donc devenues essentielles.

Aujourd'hui, les formes non homogènes ni encadrées des manifestations des Gilets jaunes, doublées d'une ultra-médiatisation via les réseaux sociaux, ont fait voler en éclat les méthodes de maintien de l'ordre relativement stabilisées depuis plus de 30 ans.

L'usage de gaz lacrymogène est-il encore adapté ?

Je suis député, « représentant de la Nation », précise la Constitution. Comme des millions de Françaises et de Français, je m'interroge depuis les premières secousses du mouvement des Gilets jaunes. Des actions violentes de manifestants, il y en a eu, beaucoup, beaucoup trop. Jamais acceptables. Pour y répondre, les forces de l'ordre, parfois en grande difficulté, ont usées de stratégies diverses reposant sur la théorie de Max Weber : l'Etat dispose du monopole de la violence légitime. La doctrine du sociologue allemand a même eu droit à une cure de jouvence lorsque le juge des référés du Conseil d'Etat a refusé, le 1er février 2019, d'interdire le recours par les forces de l'ordre, lors de manifestations, aux lanceurs de balle de défense (LBD), armes non létales controversées. Le juge concèdera à cette occasion que leur usage « a certes provoqué des blessures, parfois très graves, sans qu'il soit établi que toutes les victimes se trouvaient dans les situations justifiant cet usage ». Mais, cette décision, au lieu de changer la donne, sanctuarise en quelques sortes les risques du « métier de

manifestant ». Gardes-à-vues « préventives », LBD, grenade de désencerclement, canons à eau et gaz lacrymogènes, utilisés selon les procédures en vigueur, doivent donc continuer à sauver l'ordre public. Le Conseil d'État s'est borné jusqu'ici à constater que le monopole de la violence légitime appartenait toujours à l'État. Sur les méthodes et les outils, rien.

La mort du toulousain Rémi Fraisse, dans la nuit du 25 au 26 octobre 2014, à Sivens, provoquée par le tir de grenade d'un gendarme n'a pas davantage permis de faire évoluer la réflexion. Selon la justice (non lieu confirmé par la cour de cassation le 7 mai 2019), le gendarme ayant lancé la grenade meurtrière avait respecté les règles de procédures en vigueur en telle situation. Le préfet du Tarn, disposant du pouvoir de coordination des forces de gendarmerie n'a jamais été entendu par les juges : l'occasion a été perdue de confronter la doctrine et les outils du maintien de l'ordre avec leurs conséquences. Un manifestant pacifique peut donc trouver la mort, dans le système actuel de maintien de l'ordre public, sans que la justice n'ait à sévir.

L'usage de grenades lacrymogènes peut-il encore être nécessaire après cela ?

La question de l'usage du gaz lacrymogène prend encore davantage d'acuité avec la mort de Zineb Redouane, 80 ans, atteinte par une grenade lacrymogène à la fenêtre de son appartement marseillais, lors d'une manifestation de « Gilets jaunes » en décembre 2018. De même, les conditions de la mort à Nantes de Steve Maia Caniço, en juin 2019 qui font l'objet de plusieurs enquêtes – notamment celle du défenseur des droits ainsi que l'enquête judiciaire pour « homicide involontaire » en cours d'instruction - interrogent également alors que 33 grenades lacrymogènes ont été envoyées en moins de 20 minutes par les forces de l'ordre en cette fin de soirée de Fête de la Musique.

Si les événements récents ont eu quelques répercussions, l'arrêt de l'utilisation de la grenade OF F1 qui a tué Rémi Fraisse, puis début 2020 du modèle GLI-F4 qui l'avait remplacée, n'ont pas mis fin au problème : la grenade GM2L a désormais les faveurs du ministère de l'intérieur et le gazage reste toujours d'actualité. Les pouvoirs publics semblent jusqu'ici vouloir ignorer la gravité du gaz lacrymogène.

Le principe de précaution n'est pas un principe du maintien de l'ordre ?

Avec cinquante ans d'utilisation derrière lui, plusieurs drames récents qui lui sont directement liés et un stock d'images sur les réseaux sociaux de manifestants, parfois de badauds, piégés dans ses fumées blanchâtres, on pourrait imaginer qu'une documentation scientifique complète consacrée aux effets du gaz lacrymogène est accessible. En fait, non.

Jusqu'ici rien n'était véritablement documenté en France sur le sujet. Aussi, ce rapport sur la chimie du gaz lacrymogène, l'histoire de ses usages et de ses effets, vient d'abord combler cet étonnant vide.

L'approche est scientifique. Ce qu'elle met en évidence va-t-elle révolutionner la doctrine du maintien de l'ordre en France ? Au moment où les avertissements scientifiques du GIEC sur le réchauffement climatique ne sont pas entendus d'une majorité de décideurs, l'enjeu est ni plus ni moins de mesurer si les politiques sont totalement réfractaires aux enseignements des travaux scientifiques. L'interrogation est profonde, plurielle et démocratique. Le conservatisme politique absolu est-il la réponse aux bouleversements que connaît aujourd'hui notre société de l'image et du numérique ? Et si la science n'est pas un outil d'aide à la décision des politiques, sur quoi ces derniers fondent-ils leurs choix ?

En plus des effets biologiques, détaillés dans ce rapport, les usages du gaz lacrymogène ont probablement des effets psychologiques qu'il faudrait évaluer. Scènes vécues, scènes vues sur les réseaux sociaux, les effets délétères sont à considérer.

Le droit de manifester, cette liberté constitutionnellement garantie et reconnue comme une liberté fondamentale élémentaire dans toute démocratie, vient parfois se fracasser sur les impératifs du maintien de l'ordre, c'est-à-dire la sécurité, un autre droit fondamental. A quel prix ?

Au 21ème siècle, dans un pays comme la France, le simple fait que des enfants puissent être exposés à des gaz lacrymogènes à la toxicité démontrée n'est-il pas suffisant pour les interdire ? La lecture de ce rapport apporte nombre de réponses aux questions qui se posent. Ce n'est pas de controverses dont il s'agit ici mais bien de mettre en débat un épineux sujet à la lumière de données scientifiques.

Le 29 mai 1968, le Préfet Grimaud avait averti les forces de l'ordre : « Frapper un manifestant tombé à terre, c'est se frapper soi-même en apparaissant sous un jour qui atteint toute la fonction policière. » Pour le député que je suis actuellement, une République qui en vient à gazer ses propres enfants, s'abîme elle-même, et ce sont vraisemblablement ses principes démocratiques tout entier qu'elle atteint.

Note :

Les images de ce dossier sont issues des publications citées dans les références, ou sont des créations des auteurs du dossier. L'utilisation des images de grenades s'est faite avec l'accord du collectif Désarmons-les [1] et de Hervé Hyvernât [3].

Résumé

De tout temps, l'Homme a utilisé des Armes à base de Produits chimiques. L'Histoire a retenu qu'en l'An 459 avant notre Ere, durant le Siègle de Platée, les Spartiates auraient fait bruler sous les Murs de la Ville, un Mélange de Soufre et de Poix, en vue d'asphyxier les Habitants... mais on ignore le Résultat !

C'est durant la première Guerre mondiale de 14-18, que les Français et les Allemands se déchaîneront dans l'Utilisation des Gaz de Combat, aux Effets destructeurs de plus en plus importants.

Beaucoup moins agressifs, les Gaz irritants dits lacrymogènes, firent leur Apparition dès la Fin de cette Guerre meurtrière.

Ce n'est qu'en 1959 dans les colonies Britanniques, puis en 1961 par l'Armée américaine [8], que fut sélectionné l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile dit Gaz CS qui avait été synthétisé par deux Chimistes britanniques, Corson et Stoughton [9].

Le Gaz CS, fut retenu pour son puissant Pouvoir irritant, mais aussi à cette Epoque, comme ayant une Toxicité modérée.

La Particularité chimique du Gaz CS, est de présenter dans sa Structure un Enchaînement peu courant, Benzylidènemalonitrile.

En fait, que se cache-t-il, sous ce Nom étrange, du reste ignoré par beaucoup de Chimistes ?

Peut-on imaginer que ce Groupement réactif du Gaz CS, renferme 2 Fonctions Cyanées dénommées Nitriles ($R-C\equiv N$)... Par contre tout le Monde sait que le Cyanure ($N\equiv C^-$), ce n'est pas bon pour la Santé, même à Faible Dose !

Ceci est tellement vrai, que dès 1997, la Convention de Genève interdit l'Usage de ce Gaz lacrymogène en Temps de Guerre [10]... en Temps de Paix, pas besoin de Règlementation !

Pourquoi l'Association Toxicologie-Chimie (ATC-Paris) s'est-elle intéressée à ce Gaz CS abondamment utilisé en France... mais aussi en Syrie, au Chili,... ?

Simplement, car nous avons été sollicités par Alexander Samuel, un Professeur de Mathématiques/Physique/Chimie de la Région Niçoise, qui venant d'écrire un Document de Synthèse sur ce Gaz et qui voulait un Avis scientifique en Toxicochimie, sur ce Gaz.

Autrefois, l'ATC avait été sollicitée pour préparer deux Fiches Résumées ToxicocotoxicoChimiques (FRTEC), sur le Gaz CS [11] et sur la Capsaïcine [12], une Molécule naturelle extraite du Poivre de Cayenne, mais tout aussi redoutable que le CS pour la Santé... un "charmant Duo", souvent utilisé ensemble.

En tant qu'Association, formée de Scientifiques reconnus, l'ATC se devait d'aider cet "Enseignant curieux"... Nos Domaines de compétence, Réactivité chimique, Métabolisation, Etude des Processus impliqués en Toxicologie... pouvaient être utiles pour appréhender les "Mystères scientifiques" concernant le Gaz CS.

Que sait-on sur cette Molécule aux Propriétés décrites avec "discrétion" dans la Littérature Internationale ?

Lorsqu'une Grenade CS explose dans l'Air, le Gaz CS, connu pour sa forte Réactivité chimique, va immédiatement agresser les Organismes vivants : c'est un Effet toxique direct.

Le Gaz CS, en tant que Molécule décrite comme un Irritant puissant, serait donc un Toxique direct.

Si ceci est exact, le CS se comporte comme les autres Produits organiques, renfermant une Structure de type Chlorobenzène, dont le Chlorobenzène (Fiche FRTC n°23) lui-même et qui sont en général tous classés irritants.

Or la Littérature, affirme que le Produit anhydre (exempt d'Eau) est peu Irritant [13].

De plus, de par sa Structure possédant un Enchaînement Benzylidènemalonitrile très réactif, l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile (CS) en présence d'Eau, apportée par l'Humidité ambiante, rapidement va se scinder en deux Molécules, celles-ci, possédant une Propriété commune... un Effet irritant puissant... Le 2-Chlorobenzaldéhyde, étant classé par l'Union européenne "corrosif", peut se prévaloir d'être plus efficace que le Malonitrile pour agresser les Organismes vivants... un bien douloureux Constat ! ... mais passé totalement sous Silence dans la Littérature !

Classiquement, il s'agit toujours d'une Toxicité aigüe, mais due à une Action indirecte entre l'Eau et l'Enchaînement Benzylidènemalonitrile. Le Gaz CS doit donc être rangé dans les Protoxiques.

Ce qui est recherché pour le Gaz CS, c'est d'Irriter au Maximum, afin de rendre l'Atmosphère irrespirable, dans les Lieux où il est répandu.

Les Mécanismes, mis en Application dans le Développement de la Douleur, liés à l'Effet irritant ont été détaillés dans notre Document.

Un Point positif, l'Utilisation des Gaz lacrymogènes, comme le CS et surtout la Capsaïcine, ont permis des avancées essentielles dans le Domaine de la Douleur... rien n'est totalement inutile!

Par contre, cela devient beaucoup plus compliqué pour expliquer les Effets à Moyen et Long Terme, qui très longtemps, ont été soigneusement ignorés !

Dès 1987 [14], on sait que le Gaz CS libère du Cyanure et ceci à partir du Malonitrile, dont la Structure possède deux Fonctions cyanées ($R-C\equiv N$).

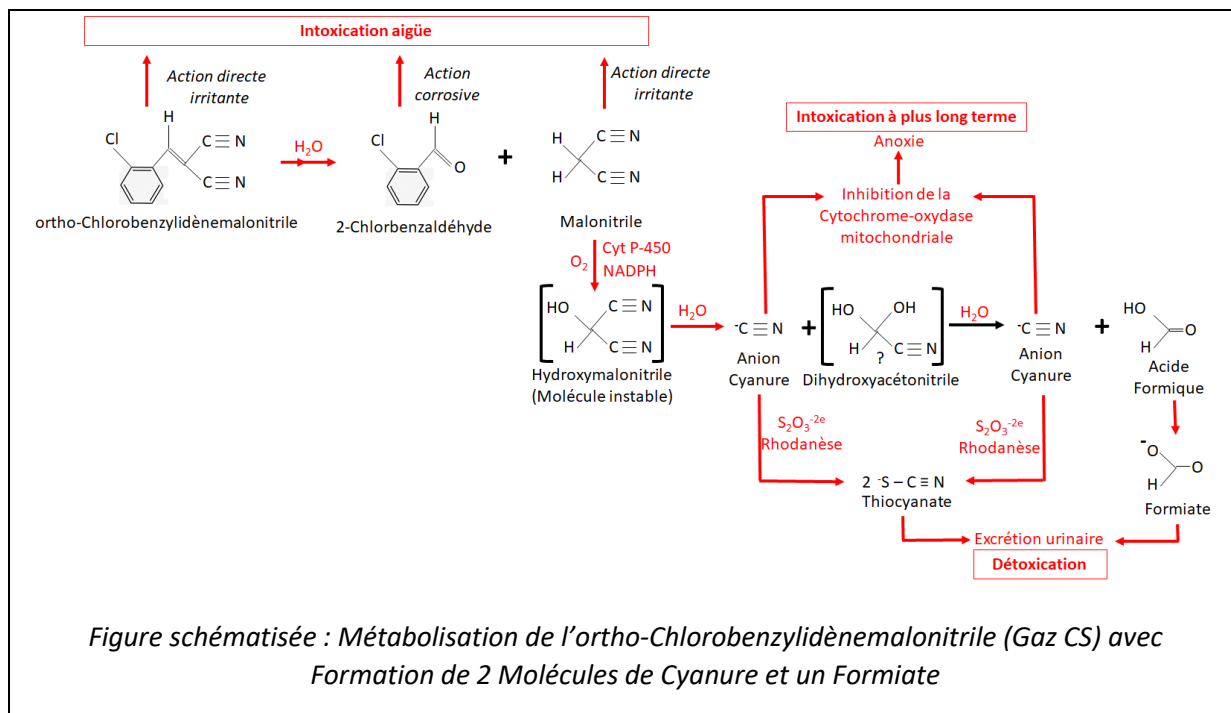
A partir de cette Date, les Chercheurs admettent, parfois avec réticence, que le Gaz CS forme bien par Oxydation biologique du Malonitrile, une Molécule de Cyanure ($N\equiv C$).

Mais alors, Quid de la seconde Fonction cyanée présente dans le Malonitrile ?

Curieux, l'ATC, l'a recherché et facilement trouvé... il suffit d'écrire correctement le Mécanisme complet de Métabolisation du Malonitrile, comme indiqué sur la Figure schématisée ci-après.

Très simplement, le Malonitrile après Oxydation, suivie de deux Hydrolyses, va libérer les deux Cyanures.

Ultérieurement, par suite de sa Toxicité extrême, l'Anion Cyanure ($\text{N}\equiv\text{C}^-$), est rapidement neutralisé, en présence d'une Enzyme spécifique, la Rhodanèse, qui utilise du Thiosulfate (un Sel soufré, présent dans l'Organisme). Il se forme du Thiocyanate ($\text{N}\equiv\text{C}-\text{S}^-$) rapidement éliminé par Voie urinaire et dont le Dosage est très utile, pour suivre une intoxication au Cyanure.



Comme nous l'avons déclaré dans le Document de ce Travail collectif, auquel l'ATC est très fière d'avoir participé, nous espérons sincèrement que cela sera utile pour toutes les Personnes intéressées.

En particulier, notre Approche scientifique devrait servir à tous ceux qui interviennent pour faire interdire définitivement ces Armes de destruction, qui ne sont pas dignes de notre Société moderne... C'est un Impératif urgent [15].

Bien entendu, nous avons conscience que la Mise au Point de telles Armes, ne sert pas à la Gloire de certains Chimistes, pourtant très célèbres ! [16]*

Pour l'ATC, il est essentiel que la Chimie reste uniquement au Service de tous, en préservant au mieux notre Environnement si menacé.

Chevreuse, le 3 Août 2020

André Picot

Toxicochimiste

*Ainsi Fritz Haber, prix Nobel de Chimie en 1918, a dans les années 1920-1926, conçu et breveté la Stabilisation du Cyanure d'hydrogène [HCN] sous forme de Zyklon B, mis en application dans les Camps de Concentration nazis.

L'UTILISATION DU GAZ LACRYMOGENE CS

SES EFFETS TOXIQUES A PLUS OU MOINS TERME

1 L'Origine des Gaz lacrymogènes et leur Emploi

A) Les Armes chimiques depuis la Première Guerre mondiale

La première Utilisation d'Armes chimiques a eu lieu lors de la Première Guerre mondiale, au Cours de laquelle des Gaz de combat ont été développés et mis en œuvre massivement. Au fil de la Guerre, ceux-ci ont été améliorés avec la Recherche d'Effets irritants, dont lacrymogènes, irritants, vésicants ou toxiques ([Tableau 1](#)).

Les principaux Eléments chimiques composant les Gaz de combat à cette Epoque, pour la Partie minérale sont l'Azote, le Chlore, le Brome, l'Arsenic... Dans le Cas des Composés organiques, en général, le Squelette hydrocarboné possède un Noyau aromatique* benzénique, mais il y a de nombreuses Exceptions, uniquement aliphatiques** (Ypérite...).

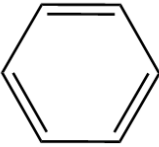
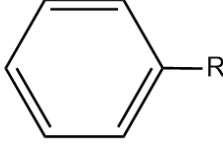
Selon la nature de la Molécule chimique, on peut faire la différence entre [17] :

Organique / Inorganique
 Volatile / Non volatile
 Réactif / Non Réactif
 Origine biologique / synthétique

Pour classer de façon plus détaillée les Armes chimiques, il faut être capable de distinguer d'une part les Effets irritants, des Effets liés à la Toxicité propre de ces Molécules. Ces Effets toxiques peuvent être très spécifiques, ne faisant intervenir qu'une Voie métabolique donnée ou au contraire impacter plus largement un grand nombre de Cibles, affectant en totalité un Organisme [18]. Généralement, l'impact des Effets sur la Santé des Produits chimiques, peut être très important.

En ce qui concerne une Arme chimique, ses Effets peuvent être Irritants, Incapacitants et parfois létaux. Evidemment, les Frontières entre ces différentes Catégories d'Effets ne sont pas toujours très bien délimitées et des Effets multiples peuvent s'additionner entraînant des Effets de synergie, souvent aggravants.

Le Squelette général de la plupart des Composants majoritaires d'un Gaz lacrymogène est le suivant :

Squelette				Substituants à base
$ \begin{array}{c} R_2 \\ \\ R_1 - C - R_3 \\ \\ R_4 \end{array} $	$ \begin{array}{c} H \\ \\ H - C - H \\ \\ H \end{array} $			- d'Azote N - de Chlore Cl - de Brome Br - d'Arsenic As - ...
Alcane	Méthane	Benzène	Noyau aromatique monosubstitué	

* Un Noyau aromatique, correspond à une Structure Hydrocarbonée cyclique à 6 Atomes de Carbone. Le Benzène, Composé cyclique à 6 Atomes de Carbone et 6 Hydrogènes, avec trois Double-liaisons, est le premier Terme de cette Famille d'Hydrocarbures aromatiques, aussi dénommés les Arènes.

** Un Hydrocarbure aliphatique, aussi connu sous le nom d'Alcane, est aussi constitué de Carbone et d'Hydrogène, mais sa Structure peut être linéaire, ramifiée ou cyclique. Le Méthane (CH₄) est l'Alcane le plus simple, possédant un seul Atome de Carbone.

Nom de l'Agent Irritant, Lacrymogène ou Toxique	Première utilisation	Type	Utilisé par
Bromure de xylyle	1914	Lacrymogène, toxique	A et E
Bertholite (Chlore)	1915	Corrosif, irritant pour les Poumons	A et E
Phosgène	1915	Corrosif, irritant pour les Poumons, toxique	A et E
Bromure de benzyle	1915	Lacrymogène	E
Chloroformiate de chlorométhyle	1915	Irritant pour les Yeux, les Poumons et la Peau	A et E
Diphosgène	1916	Très irritant, provoque des Brûlures	A et E
Chloropicrine	1916	Irritant, lacrymogène, toxique	A et E
Chlorure stannique (SnCl ₄)	1916	Très irritant, provoque des Brûlures	A
Iodoacétate d'éthyle	1916	Lacrymogène, toxique	A
Bromoacétone	1916	Lacrymogène, irritant	A et E
Bromométhyl éthyl cétone	1916	Lacrymogène, irritant	E
Acroléine	1916	Lacrymogène, toxique	A
Cyanure d'hydrogène (H-C≡N) (Acide cyanhydrique dit Acide prussique)	1916	Toxique, provoque l'Asphyxie	A
Sulfure de dihydrogène (H ₂ S)	1916	Irritant, très toxique	A
Adamsite (Organo-arsine)	1917	Irritant, lacrymogène	E
Chlorure de benzyle	1917	Irritant, lacrymogène	E
Gaz moutarde (Sulfure de Bischloroéthyle) dit Ypérite	1917	Vésicant, irritant pour les Poumons	A et E
Ether-oxyde de Bischlorométhyle	1918	Irritant, peut perturber la Vision	E
Éthyl dichloroarsine (Organo-arsine)	1918	Vésicant	E
N-Ethylcarbazole	1918	Irritant	E

Tableau 1 : Gaz de combat utilisés lors de la Première Guerre mondiale [19, 20],

A : par les Alliés

E : par les Empires Centraux.

En ce qui concerne les Armes létales ou potentiellement létales, on distingue :

- les Effets neurotoxiques, principalement par inhibition de l'Acétylcholinestérase (Enzyme du Système nerveux) : Tabun, Sarin, Soman, VX. Certains autres Neurotoxiques comme la Saitoxine, la Toxine botulique, ou la Nicotine (Alcaloïde, Agoniste de l'Acétylcholine), qui sont d'Origine biologique, ont des Mécanismes d'action différents.
- les Effets hématologiques : surtout l'Arsenic qui entraîne des Hémolyses [21], on y classe parfois à tort le Cyanure d'hydrogène (Acide cyanhydrique : HCN) et le Monoxyde de carbone (CO), qui agissent plutôt sur la Chaîne respiratoire et le Transport du Dioxygène (O₂).
- les Effets directs sur les Voies respiratoires dont les Poumons : Phosgène et Diphosgène, libérant par Hydrolyse de l'Acide chlorhydrique, entraînant des Brûlures importantes au niveau des Poumons, mais aussi de la Peau, en cas de Contact cutané [22] et le Cyanure d'hydrogène (Acide cyanhydrique).
- les Effets sur la Peau et les Muqueuses : Gaz moutarde (Ypérite) et Phosgène oxime, qui induisent un Stress oxydatif [23], endommagent les Lipides insaturés, les Protéines et l'ADN entraînant une Apoptose cellulaire [24] avec destruction de la Membrane cellulaire [25].

La Lewisite est un Composé organo-arsénié, qui a des Effets toxiques similaires [26].

- Le Stress oxydatif ou Agression oxydante, est un Mécanisme impliqué dans de nombreux Processus toxiques qui libère des Entités chimiques fortement oxydantes, dites ROS.
- les Atteintes mitochondriales impactent la Respiration cellulaire : Monoxyde de carbone (CO) bloquant à la fois le Transport du Dioxygène (O₂) et la Chaîne respiratoire [27], Cyanure d'hydrogène (Acide cyanhydrique) et Chlorure cyanurique, bloquant la Chaîne respiratoire au niveau du Fer(III) ferrique de la Cytochrome c oxydase [28].
- d'autres Effets cellulaires : Ricine, qui bloque la Production de Protéines spécifiques [29], Anthrax provoquant l'Apoptose* cellulaire [30], Tétroxyde d'osmium (OsO₄) très irritant, pouvant endommager la Membrane cellulaire [31], surtout des Nerfs.

Quelques Incapacitants :

- Tranquillisants : Carfentanil, Isoflurane, et Benzylate de 3-Quinuclidinyle, notamment utilisés à Moscou, lors de la Prise d'Otages de 2002 [32].
- Hallucinogènes : LSD qui ne s'est pas montré assez efficace en application militaire [33].
- Vomitifs : Diphénylaminechlorarsine (DM) et Diphénylchloroarsine, Principes à base d'Arsenic, qui peuvent entraîner à forte Dose, le Décès [34].

Quelques Irritants :

- Lacrymogènes : Alpha Chloroacétophénone (CN), ortho-Chlorobenzylidenemalonitrile (CS) et Oléorésine Capsicum (OC), sont les principaux Agents lacrymogènes utilisés. Plus rarement, la Dibenzoxazépine (CR) peut être appliquée. Un Dérivé de l'OC, le Nonivamide (PAVA aussi dénommé Pelargonic Acid VANillylamide), a été récemment développé.
- Quelques Malodorants, essentiellement les Organosoufrés réduits : les Thiols autrefois dénommés Mercaptans [35].

Les Formules des Molécules décrites, ont été regroupées dans la [Figure 1](#). On y reconnaît, outre les Neurotoxiques et Composés chimiques à Structure complexe, quelques Familles de Molécules ayant des Groupements actifs à base de Chlore, de Brome, d'Arsenic, d'Enchaînement benzylique (-CH₂-R), mais aussi pouvant posséder des Groupements azotés (en particulier avec des Fonctions Cyanés (Nitriles)) ...

Les Gaz lacrymogènes, s'inscrivent dans ces Catégories d'Armes chimiques et l'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile qui est un des rares Composés ayant au moins trois Groupements actifs : un Groupement benzylidène retrouvé dans certains Gaz lacrymogènes, un Atome de Chlore et surtout deux Groupements cyanés (Nitriles). Sa Toxicité sera étudiée dans le Chapitre suivant.

* Mort cellulaire programmée, une cellule entrant en Apoptose va déclencher un ensemble de Processus aboutissant à sa propre Destruction.

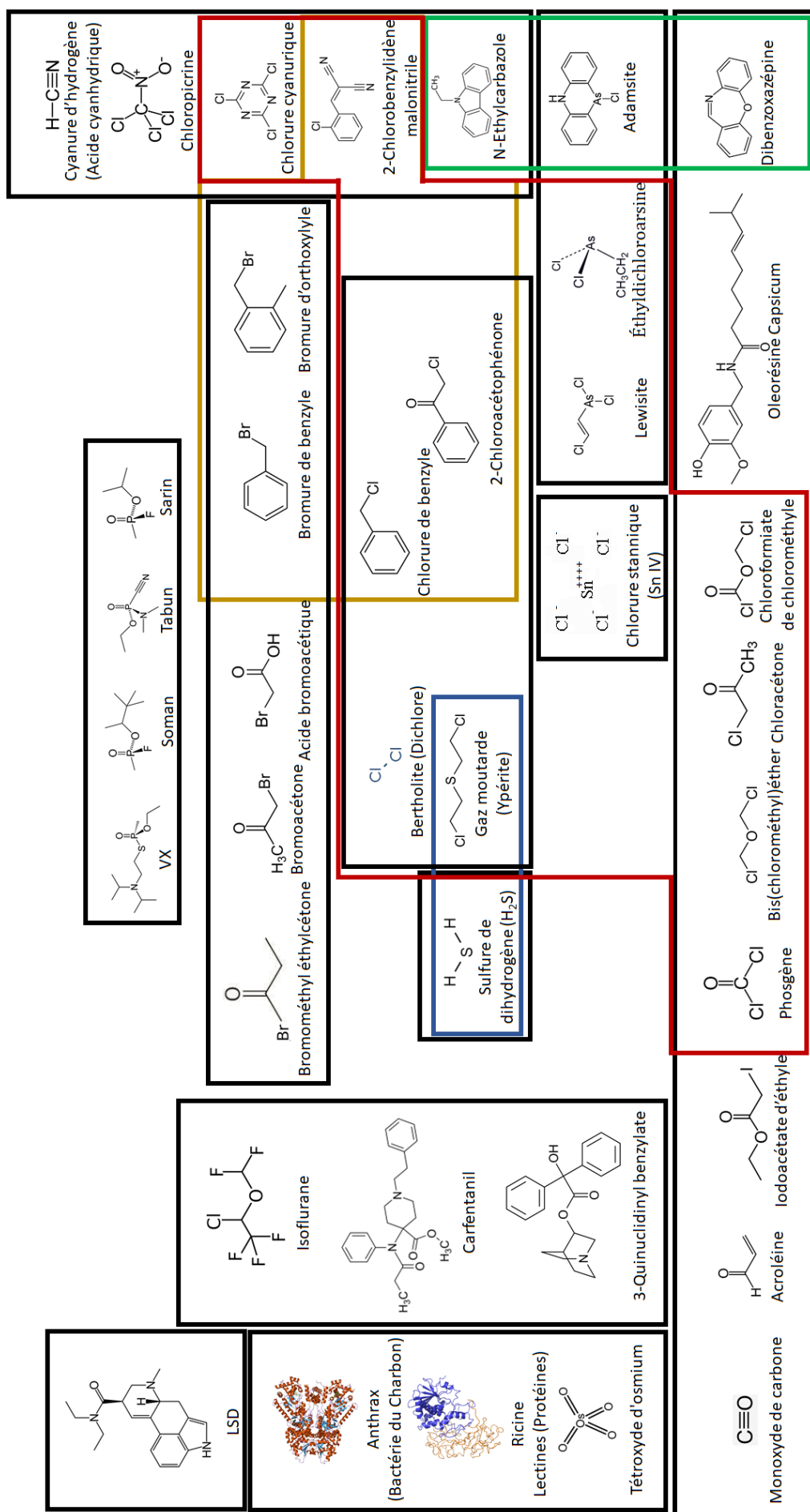


Figure 1 : Molécules utilisées comme Armes chimiques, regroupées selon leurs Groupements réactifs.

L'ensemble de ces Armes chimiques, a fait l'Objet d'une Interdiction dans le Cadre d'une Application militaire lors de la Convention de Genève de 1993 [36]. Son Utilisation la plus connue, reste sans doute par l'Armée américaine durant la Guerre du Vietnam [37, 38].

L'emploi de ce Gaz CS en France est un Cas particulier, ce Gaz étant ailleurs déployé principalement dans les Situations d'Émeute, en particulier les plus violentes (Bloody Sunday en Irlande, le Printemps arabe en Égypte, la Bataille de Seattle aux États-Unis, les Manifestations anti-G7 à Gênes en Italie...).

Une Étude récente portant sur l'Année 2017, indique qu'aux États-Unis, seul 0,2% des Cas d'hospitalisation suite à une Exposition aux Gaz lacrymogènes concerne le CS, alors que la grande Majorité des Cas est liée aux Gaz Oléorésine Capsicum (OC) et à l'Alpha Chloroacétophénone (CN), ce qui confirme bien qu'il est très peu utilisé dans le cadre du Maintien de l'ordre, dans ce Pays [39].

B) Histoire des Grenades lacrymogènes en France

La Grenade suffocante Mle 1914 ([Figure 2](#)), fait son apparition dans le Contexte de la Première Guerre mondiale

Elle contient deux Parties soudées à l'Étain, faites en Feuilles de Laiton, qui furent doublées en Fer et en Plomb, suite à l'Effet corrosif du Produit lacrymogène. Son Système d'allumage est à friction, à Poudre noire. Son Poids était de 450 grammes, dont 250 grammes d'Ether bromacétique ou de Chloracétone.



Figure 2 : Grenade Mle 1914

Cette Grenade fut un grand Succès et donna naissance entre autre aux premières Protections pour les Yeux.

Puis en 1915 une nouvelle Création vit le jour, proposée par le Directeur de l'Institut Pasteur de l'Époque, le docteur Roux. Cette nouvelle Grenade, créée par un de ses Chefs de service, Gabriel Bertrand, Pharmacien et Chimiste, fut la Grenade Mle 1915 « Bertrand N°1 » puis en 1916 la Grenade Mle 1916 « Bertrand N°2 » ([Figure 3](#)).



Figure 3 : Grenade « Bertrand »

Constituée de 6 Ecailles de Fonte percées d'un Trou central liées par du Fil de fer et scellé par du Plomb, l'ensemble entourant une Ampoule de Liquide lacrymogène, composé d'Ether bromacétique ou de Chloracétone. Son poids est de 200 grammes dont 25 grammes d'Ether bromacétique (ou de Chloracétone) pour la numéro 1 et de 400 grammes dont 50 grammes de Chloracétone pour la numéro 2.

Au vu de l'Efficacité et du grand Succès de ces Grenades (10 000 Grenades modèle 1914 expédiées sur le Front le 17 mars 1914 et 1 100 000 Grenades modèle 1914 et 1916 produites entre le 1^{er} juillet et le 17 novembre 1918, une nouvelle Grenade suffocante Mle 1916 a vu le jour ([Figure 4](#)).



Figure 4 : Grenade Mle 1916

Avec son Corps uniquement métallique, ce Modèle dérivé de la Mle 1914 reçoit un nouveau Bouchon allumeur à percussion ou automatique et non à frotter, pour ajouter à sa Maniabilité. Il a un poids de 400 g dont 200 g d'Acroléine.

L'entre-deux Guerres, ne connut pas de nouvelles Créations, ni d'ailleurs la deuxième Guerre mondiale. On observe le Développement et l'Amélioration des Grenades "lacrymogènes" existantes, mais peu d'Informations sont accessibles sur leur Utilisation. Néanmoins, nous savons, à partir des Recherches sur les Gaz ou les Liquides toxiques, que la Fabrication de ces Grenades n'a jamais arrêté, tout en améliorant leurs Performances.

Les Produits développés et utilisés, sont alors la CN (2-Chloroacétophénone), le CND ou le CN2D (mélange de 2-Chloroacétophénone et d'Adamsite) ainsi que le CS (ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile). Le Toxique CS fut développé dès 1928 en Angleterre, par les Chimistes Corson et Stoughton [9] et est toujours utilisé aujourd'hui. Le CB est l'Ancêtre du CS en France, Composé de la même Molécule.



Figure 5 : Grenade Mle 1951

Après-guerre, la Grenade lacrymogène Mle 1951 en Acier ([Figure 5](#)), Assemblée par sertissage, d'un Diamètre de 59 mm dont le Poids total est de 315 grammes avec un Chargement composé de 80 grammes de Produit lacrymogène CN2D ou CND, est équipée d'un Bouchon allumeur automatique, développé en 1935 avec un Détonateur retard de 2 Secondes. Elle fut utilisée pendant la Guerre d'Algérie, suivie par la Grenade lacrymogène Mle 1959 ([Figure 6](#)). Celle-ci est en Fer blanc avec un Fond serti. Son Poids total est de 255 grammes avec un Chargement, composé de 80 grammes de Produit lacrymogène CN2D ou CND ou CB.



Figure 6 : Grenade Mle 1959

Elle est amorcée au moyen d'un Bouchon-allumeur automatique Mle 1935, à Détonateur avec retard de 2 secondes et fut également utilisée pendant la Guerre d'Algérie, le controversé Gaz CB est en fait l'ancêtre du Toxique CS, que nous connaissons aujourd'hui.

En 1964, une nouvelle Grenade lacrymogène Mle 1964 est développée. Une des premières Grenades propulsées ([Figure 7](#)) fut développée à la fin de la Guerre d'Algérie et sera également utilisée lors des "Événements de Mai 68". Elle est composée du Toxique CB dont le

Poids, ainsi que celui de ses Composants, resteront secrets. C'est le Point de départ du Secret d'Etat, sur cette Arme de guerre.



Figure 7 : Grenade Mle 1964 et son propulseur

Ces Grenades furent de moins en moins utilisées en Guerre, car considérées comme trop Toxiques et donc trop dangereuses. Fait paradoxal, une Application civile fut cependant maintenue. La Suite de son Développement, donna naissance à la Grenade Lacrymogène F1 (Lac F1, [Figure 8](#)).



Figure 8 : Grenade Lac F1

Cette Grenade, commence à ressembler de plus en plus à ce que l'on connaît de nos Jours, composée d'un Bouchon allumeur type F8/F10, d'un Poids de 380 grammes, dont 170 grammes de CB avec une efficacité due à la Persistance et au Déplacement du nuage de Gaz lacrymogène. Très dépendante des Conditions atmosphériques, elle devint l'Arme de prédilection avec le "Bâton" utilisée contre les Contestations sociales, dont celles de "Mai 68". Dans la continuité de l'Adaptation à l'Utilisation contre les Civils, la Grenade lacrymogène MF2 ([Figure 9](#)) fut développée. Produite dès 1975, les premiers Marquages réglementaires firent

leur apparition. Ceux-ci indiquent « gr » pour Grenade, « lac » pour Lacrymogène, le Type de Grenade « MF2 » mais aussi leur Contenu : CB ou CS.



Figure 9 : Grenade MF2

En 1980 la Grenade lacrymogène F2 ([Figure 10](#)) n'existe plus qu'avec du Gaz toxique CS, mais les Charges et les Poids, ne sont pas communiqués. Une Opacité, apparaît au fil du temps sur la Composition exacte des Grenades lacrymogènes [3]... Cela devient un Secret d'Etat.



Figure 10 : Grenade F2

C) Les Grenades lacrymogènes, utilisées Aujourd'hui en France

De nos jours, les Grenades lacrymogènes, sont produites principalement par deux Entreprises en France. Il s'agit de Nobel Sécurité ([Figure 11](#)) et de la société S.A.E. Alsetex ([Figure 12](#)) [1].

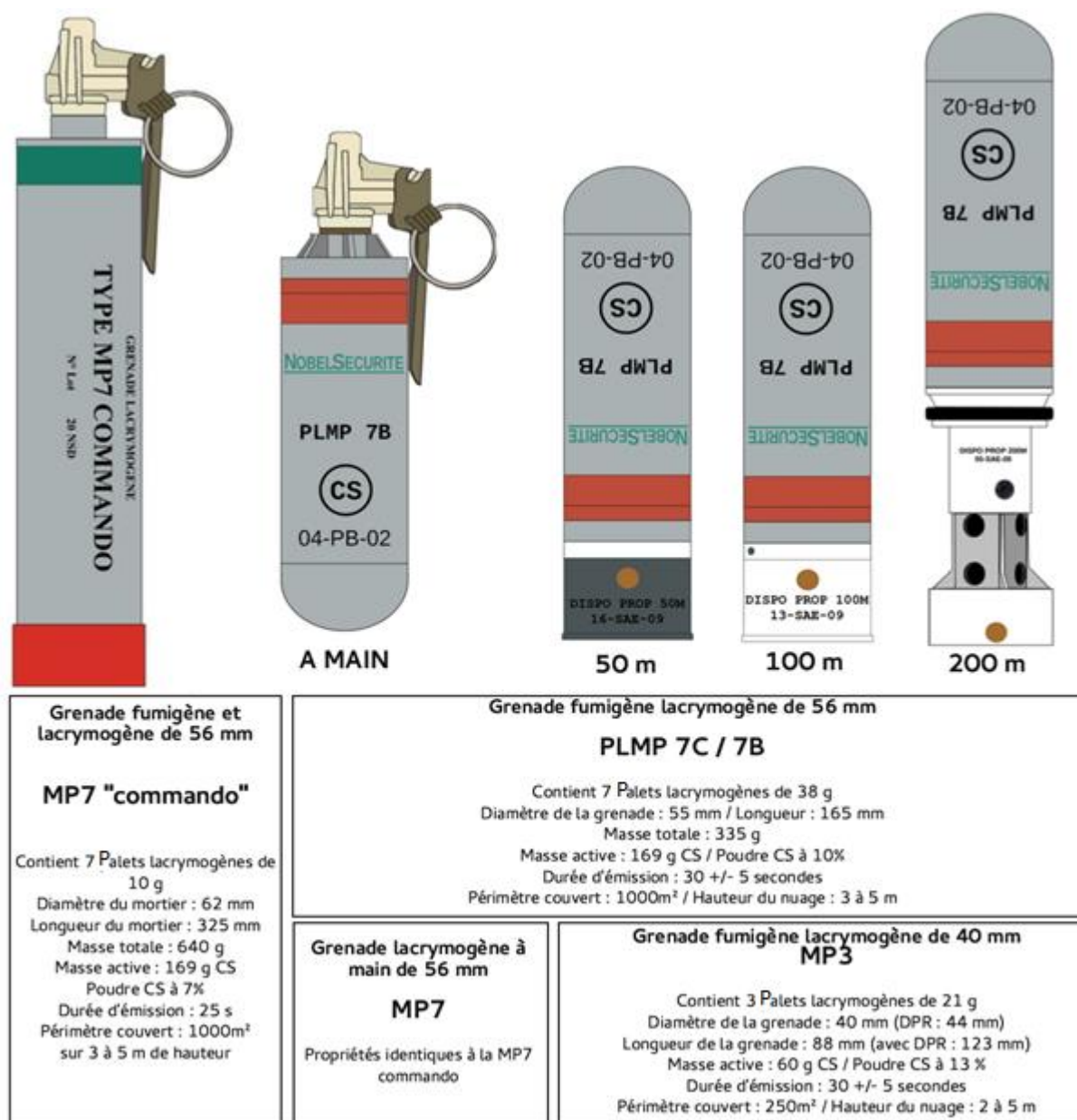


Figure 11 : Grenades lacrymogènes de la Gamme Nobel Sécurité

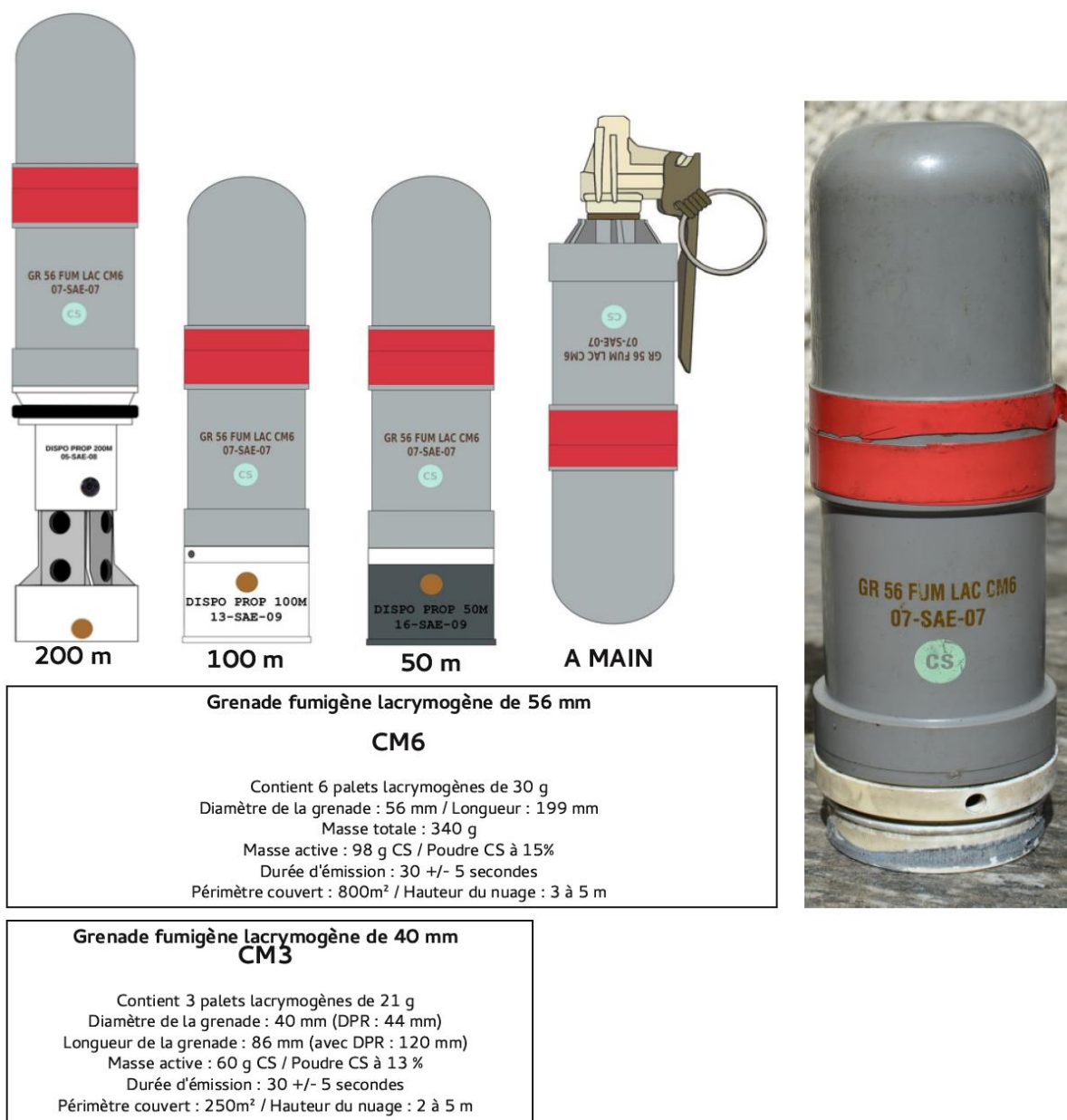


Figure 12 : Grenades de la gamme S.A.E. Alsetex

L'utilisation du CS est différente, selon que ce soit pour une Application militaire ou civile. De ce fait, le CS2 correspond à la première variante de CS, le CS1, microencapsulé et siliconé, distribuée avec de l'Hexaméthylsilazane comme Solvant. Le CS1 ne persiste que deux semaines dans l'Environnement et est adapté à l'utilisation civile alors que le CS2 a une plus forte résistance aux Conditions environnementales et peut persister bien plus longtemps. Il est destiné aux fins militaires d'après le Ministère de la défense américain [40]. Une autre utilisation du CS dans un petit pistolet a été développée, mais celle-ci a causé de très graves Blessures à l'Œil et son étude en Milieu animal comme chez l'Homme ont montré de fortes inquiétudes, limitant son Utilisation [41]. L'usage des différents Agents lacrymogènes sous forme de Spray est bien documenté ([Tableau 2](#)) [42].

Nom courant	Type	Solvant	Propulseur
MACE	CN	Kérosène 1,1,1-Trichloroéthane	Fréon 113
Paralyzer	CS	Dichlorométhane (Chlorure de méthylène)	Diazote
PIS	CS	Méthylisobutylcétone (MIBK)	Diazote
SPAD	CR	PEG300 50% Eau	Diazote
Cap-Stun	OC	Isopropanol	Isobutane / Propane
Punch II	OC	Isopropanol	Isobutane
Sabre 5.5	OC	Secret	Dimel 134a/P
Sabre	OC/CS	Secret	Dimel 134a/P
Guardian	OC		
Cap-Tor	PAVA	Eau/Ethanol	Diazote

Tableau 2 : Différents types de Sprays lacrymogènes, vendus dans le Commerce

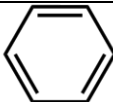
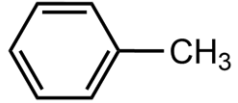
La Méthylisobutylcétone (MIBK) sera ultérieurement présentée plus en détail, car son Action s'additionne aux Effets directs du Gaz lacrymogène. Le Dichlorométhane (CH_2Cl_2), est métabolisé en Monoxyde de carbone et peut entraîner une Intoxication, avec une Saturation à 20,4% de l'Hémoglobine, ce qui a nécessité un Traitement au Dioxygène sous pression [43].

En 1998, le Spray CS est extrêmement concentré en France, atteignant en Aérosol 5% de CS, alors qu'il n'est que de 1% aux Etats-Unis. Le Spray français délivre un Volume de 5 ml alors que le Spray américain ne délivre qu'un Volume de 1 ml. Ainsi, le Spray de fabrication française est 25 fois plus concentré que le Spray de Conception américaine. C'est dans ce Contexte, qu'un Document de travail du Parlement Européen en 1998, a pointé du doigt la France. En effet, il y est indiqué que dans le But de masquer la Dangerosité du Gaz CS, la Gendarmerie française, ne gardait volontairement pas de Traces ou de Rapports concernant son Emploi. De plus, S.A.E Alsetex, a exporté en Angleterre du Gaz CS surdosé sans respecter la limite de 5%, laquelle peut entraîner des Kératites [44]. Le Royaume-Uni, ayant immédiatement déployé ces Gaz sans les tester, ne s'est donc pas retourné contre la Société française [45].

Récemment en France, on a pu amplement constater les Effets toxiques sur les Populations exposées au Gaz CS des Grenades lacrymogènes.

2 Quelle est la Structure de l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile, principal Constituant du Gaz CS ?

C'est un Produit chimique organique (qui est à Base de Liaisons Carbone-Hydrogène : C-H) dont la Structure développée possède un Noyau aromatique (donc de la Famille des Monoarènes, dont le Benzène est le premier Constituant) avec une Chaîne latérale à un Atome de Carbone (que l'on retrouve dans le Toluène, le premier Composé de la Famille des Alkylarènes).

	Benzène
	Toluène

A partir du Groupement Méthyle (-CH₃) du Toluène, par perte de deux Atomes d'Hydrogène, on obtient un Groupement fonctionnel, dénommé Benzylidène ([Figure 13](#)).

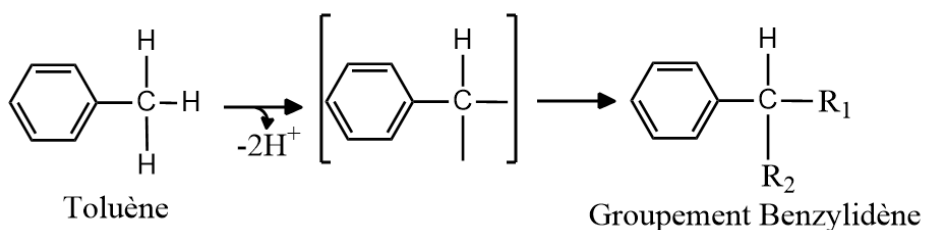


Figure 13 : Passage du Toluène au Groupement Benzylidène

Pour synthétiser une Molécule, présentant un Groupement Benzylidène, on peut faire appel à la Réaction de Condensation, découverte en 1894 par Emil Knoevenagel.

Dans la Réaction de Knoevenagel, on condense un Composé à Méthylène actif ($\text{R}_1\text{-CH}_2\text{-R}_2$) avec un Composé carbonylé (Aldéhyde ou Cétone).

Ainsi, en Milieu alcalin, le Benzaldéhyde se condense avec l'Acétone et on obtient comme le schématise la [Figure 14](#), de la Benzylidèneacétone.

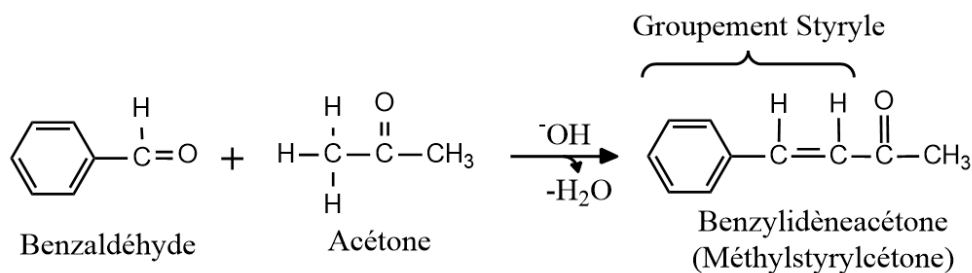


Figure 14 : Synthèse de la Benzylidèneacétone, par Condensation de Knoevenagel entre le Benzaldéhyde et l'Acétone

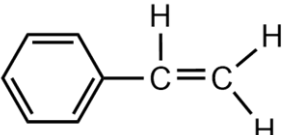
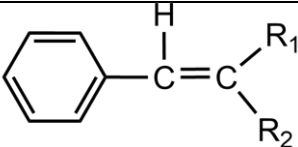
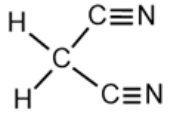
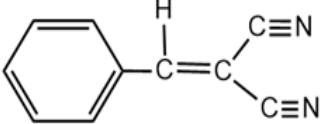
La Benzylidèneacétone, est une Cétone aromatique stable dans l'Eau (non hydrolysable), non toxique à odeur de Trèfle, que l'on utilise en Parfumerie... rien à voir avec le CS ... un puissant Toxique.

La Partie réactive de cette Molécule, que l'on va retrouver dans l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile, comprend le Groupement Benzylidène, qui se lie à un Enchaînement à un Atome de Carbone, grâce à une Double-liaison.

On rencontre, un tel Enchaînement dans le Styène (Phényléthylène...), le Monomère dont la Polymérisation conduit au Polystyrène.

A partir du Styène, la Substitution de ces deux Hydrogènes terminaux, conduit à un Enchaînement, que l'on peut rattacher à un Groupement « Styryle ».

Ce dernier constitue la Partie réactive de la Molécule du Gaz CS et ceci après Remplacement de ses deux Hydrogènes terminaux par deux Fonctions Cyanées, dénommées Nitriles ($R-C\equiv N$). Ainsi constitué, ce Groupement se nomme « Malonitrile » et correspond à la Partie réactive du Benzylidènemalonitrile.

$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	Groupement Méthyle
	Styrène
	Groupement Styryle disubstitué
	Malonitrile
	Benzylidènemalonitrile

Pour augmenter encore le Pouvoir irritant de cet Enchaînement benzylidènemalonitrile, un Atome d'Hydrogène est remplacé en Position 2 (dite Position ortho) sur le Noyau aromatique, par un Atome de Chlore au pouvoir électroattracteur.

Certaines Publications [46-49], affirment que le Pouvoir irritant du Gaz CS, vient de cet Atome de Chlore, qui par Biotransformation, libère de l'Acide chlorhydrique (H^+Cl^-) !

En réalité, la Liaison Carbone-Chlore fixée sur un Noyau aromatique, est en général extrêmement stable et non réactive, ce qui fait que les Composés aromatiques organochlorés sont insensibles aux Dégradations chimique et biochimique, touchant l'Atome de Carbone lié au Chlore... c'était donc une mauvaise Piste !

Avec ce Type de Réaction de Métabolisation, durant la Biotransformation de la Partie aromatique de la Molécule CS, tant dans l'Organisme que par les Microorganismes environnementaux, l'Atome de Chlore sera toujours conservé et se retrouvera dans les Produits finaux de Biotransformation dénommés Métabolites, ce qui du reste facilitera leur Identification ([Figure 36](#)).

Avant Lecture de ce Document, qui va renvoyer à un Langage un peu spécialisé en Chimie, il nous a semblé intéressant, de faciliter votre Voyage dans ce Monde obscur et mystérieux des Armes chimiques que, il ne faut pas l'oublier, le Monde civilisé doit fermement bannir.

Notre but est de vous montrer pourquoi cette Molécule, se nomme ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile. Et ce qui nous paraît encore plus intéressant, c'est de vous aider à comprendre pourquoi une telle Structure, sera douée de Propriétés immédiates irritantes. Mais aussi, qu'à plus long terme, cette Molécule de Structure un peu étrange, prise en charge par les Organismes vivants, va libérer deux Molécules de Cyanure... dont tout le Monde peut imaginer les Effets néfastes sur la Santé !

Reste à passer, dans cette [Figure 15](#), à la Pratique, en partant de l'Ancêtre Benzène, pour arriver à l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile (la Structure encadrée) et surtout en imaginant que c'est d'emblée, une Molécule peu sympathique... ce que nous allons bientôt découvrir !

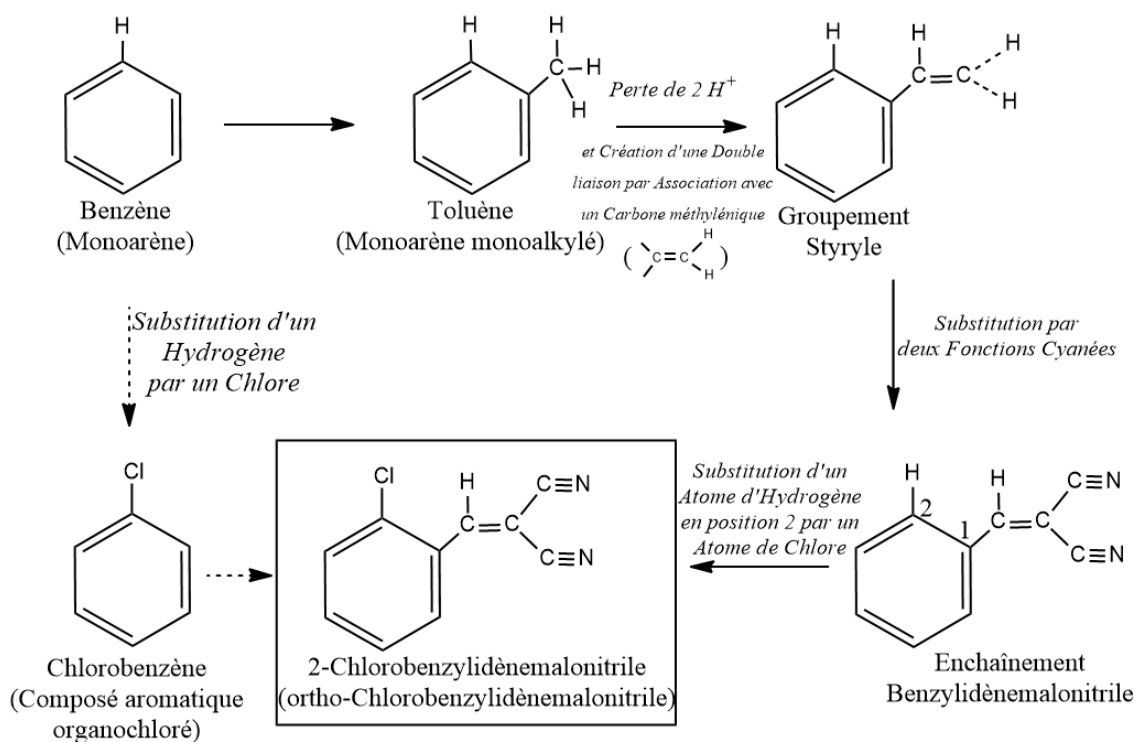


Figure 15 : Pourquoi l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile se cache-t-il sous ce Nom ?

Maintenant, c'est à vous de nous dire si ce Préambule, vous aura été utile... car la Suite va peut-être vous irriter ? ... ce qui est normal, pour le principal Constituant des Grenades lacrymogènes CS !

3 Quelques Généralités sur les Effets irritants du Gaz CS

Pour bien comprendre, comment un Produit chimique est un Irritant, il est indispensable de s'appuyer sur trois Critères essentiels :

- la Connaissance de sa Structure.
- l'Identification de la Fonction chimique, ou du Groupement réactif, porteur de l'Activité irritante.
- la Mise en évidence du ou des Médiateurs biochimiques, qui sont impliqués dans le Processus cellulaire, par l'intermédiaire de Récepteurs spécifiques.

A) L'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile, une Structure originale

Dans le Chapitre précédent, nous avons décrypté pourquoi, ce Composé majoritaire du Gaz CS, se nomme ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile... un vrai Casse-tête, même pour des Chimistes confirmés !

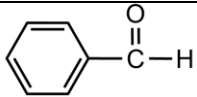
Pour simplifier, il s'agit d'une Molécule organochlorée, de Taille moyenne, formée d'un Noyau aromatique (un Cycle hexagonal, possédant trois Double-liaisons), avec une Chaîne latérale aliphatique à deux Atomes de Carbone (que l'on retrouve dans le Styrène, voir la Formule page 20).

Ce qui fait l'Originalité (tant structurale, que son Impact néfaste sur la Santé !) de cette Molécule, c'est la Substitution des deux Hydrogènes terminaux du Groupement Styryle, par deux Fonctions cyanées.

Les Formules se trouvent à la [page 20](#).

B) Le Porteur de l'Activité irritante : le Groupement Benzilidènemalonitrile

Pour synthétiser une Molécule possédant un Enchaînement Styryle, les Chimistes partent du Benzaldéhyde, un Aldéhyde aromatique, qui peut se condenser avec des Cétones, des Amines... C'est la Réaction de Condensation de Knoevenagel.

	Benzaldéhyde
$R_1-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_2$	Cétone
$Ar-NH_2$	Amine aromatique primaire (Arylamine primaire)

Comme indiqué antérieurement sur la [Figure 14](#), la Condensation du Benzaldéhyde avec l'Acétone, selon la Réaction de Knoevenagel, conduit à la Benzylidèneacétone, une Molécule de base pour diverses Synthèses organiques.

Si maintenant on condense le Benzaldéhyde avec le Malonitrile, avec Formation du Benzylidènemalonitrile, on obtient une Molécule irritante, qui après Pénétration dans l'Organisme, sous l'Action de l'Eau, libère progressivement ses deux Fonctions cyanées... et chacun le sait, le Cyanure « c'est pas bon pour la Santé » ([Figure 16](#)).

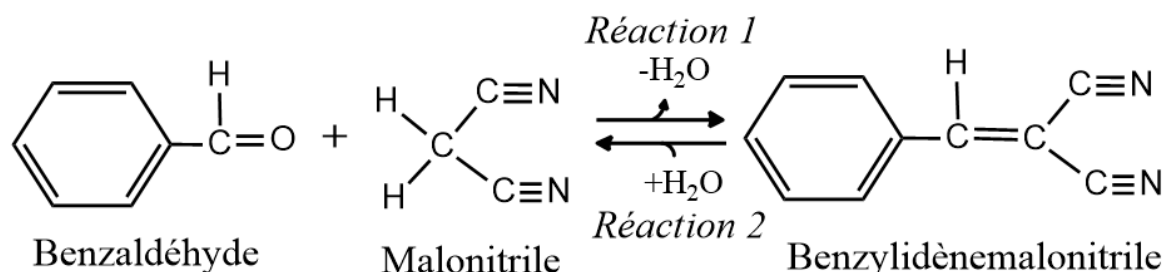


Figure 16 : Synthèse du Benzylidènemalonitrile par Condensation du Benzaldéhyde, avec le Malonitrile
Réaction 1 : Condensation de Knoevenagel
Réaction 2 : Hydrolyse dite de rétro-Knoevenagel

Cette Réaction est réversible et dans la Réaction inverse correspondant à l'Addition d'une Molécule d'Eau au Benzylidènemalonitrile (Réaction 2) dite de rétro-Knoevenagel, libérant du Malonitrile, il a été montré que la Présence d'un Atome de Chlore en position 2 sur le Noyau aromatique, accélère cette Réaction et augmente le Pouvoir irritant de cette Molécule de Gaz CS ([Figure 15](#)).

En résumé, l'Enchaînement Styryle présent dans la Molécule active du Gaz CS, est potentiellement porteur de l'Activité irritante, qui elle-même semble surtout liée à la Réactivité du Malonitrile. En fait cette Irritation peut d'emblée apparaître avec la Molécule initiale d'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile, comme on le verra ultérieurement.

Par ailleurs, comme cela sera décrit ultérieurement, une fois formé dans l'Organisme, le Malonitrile est pris en charge par un Complexe enzymatique oxydant, qui va libérer progressivement les deux Cyanures ($\text{N}\equiv\text{C}^-$) terminaux, porteurs de la Toxicité à plus ou moins long terme du Gaz CS.

Dans l'Approche toxicochimique, que nous avons proposée dès 1989 [50], nous dénommons « Toxicophores », de tels Groupements chimiques potentiellement porteurs de la Toxicité d'une Entité chimique donnée.

Des Etudes ultérieures, de Relations Structure-Activité toxique [51, 52], ont mis en évidence que dans la Famille des « Benzylidènemalonitriles », la Molécule qui a été retenue pour ses puissantes Propriétés irritantes, qui seront mises en Application dans la Recherche d'Armes antiémeutes lacrymogènes, est celle qui est substituée sur le Noyau aromatique en Position 2 (ortho) par un Atome de Chlore... la Molécule active du gaz CS.

Une belle Carrière... mais « dans les Larmes », s'ouvre pour l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile !!

C) Par quels Mécanismes, le Toxicophore « Benzylidènemalonitrile » exerce-t-il ses Activités irritantes et toxiques ?

En Toxicochimie, un Produit chimique que l'on pense « sans intérêt » pour un Organisme vivant, se nomme Xénobiotique (Etranger à la Vie).

Pour s'en débarrasser l'Organisme, dans un premier temps, va le stocker dans un Compartiment peu réactif (Graisses, Os...).

En fait, le plus souvent, comme il s'agit d'un Xénobiotique soluble dans les Graisses (dit liposoluble), il va le modifier chimiquement pour le rendre soluble dans l'Eau, ce qui va permettre à l'Organisme de l'éliminer grâce aux Reins par les Urines et ceci sous Forme de Métabolites.

En général, ses Métabolites peuvent être caractérisés et dosés. Ce sont des Indicateurs biologiques, extrêmement importants, pour connaître la Quantité de Produits chimiques, ayant pénétré dans l'Organisme et qui sera éliminée par cette Voie urinaire.

Ainsi dans le Cas de l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile, sa Partie aromatique, porteuse de l'Atome de Chlore, aboutira à l'Élimination de différents Métabolites et ceci à des Concentrations variables, liées à la Voie de Détoxication empruntée ([Figure 41](#)).

En ce qui concerne les deux Fonctions Nitrile ($R-C\equiv N$), elles vont libérer deux Molécules d'Anion cyanure ($N\equiv C\text{I}^-$), qui seront immédiatement et totalement transformées en Anion thiocyanate ($N\equiv C-S\text{I}^-$) non toxique, que l'on va pouvoir facilement doser dans les Urines.

Ce Processus, va être développé plus en détail dans le Chapitre 5.

La [Figure 17](#) ci-après, résume cette Approche appliquée à un Produit liposoluble, comme l'est l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile (CS).

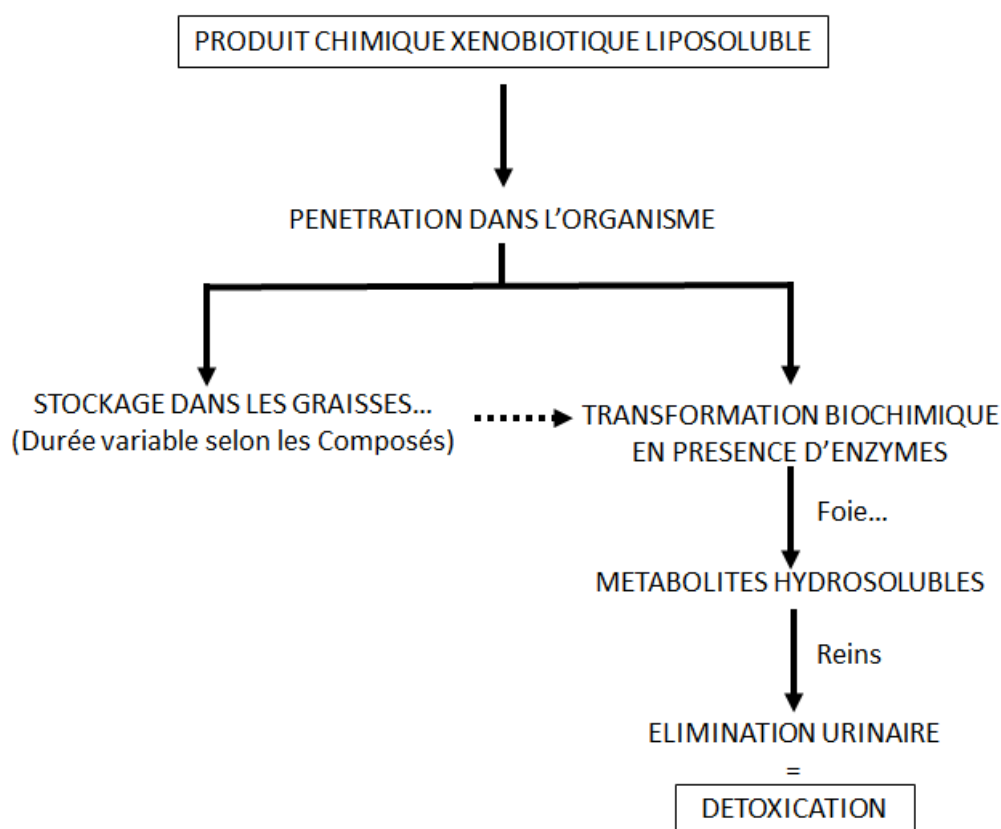


Figure 17 : Destinée bénéfique d'un Xénobiotique liposoluble dans l'Organisme

En ce qui concerne les Processus, qui vont aboutir à une Intoxication à plus ou moins long Terme, trois Voies sont possibles :

C.1) La Voie 1 : L'Action directe

C'est la plus simple et la plus rapide. Elle s'appuie sur la Réactivité chimique propre du Composé lui-même, qui est donc un Toxique direct.

Ainsi de par sa Structure, le Gaz CS possède un Enchaînement « Benzylidènemalonitrile » porteur de son Pouvoir irritant, lequel, est en général lié à un Processus inflammatoire.

Dans le Groupement Benzylidènemalonitrile ([Figure 15](#)), le Carbone relié au Noyau aromatique, de par son Activité attractive d'Electrons (dite Electrophile), va attirer les Composés renfermant une Fonction nucléophile... laquelle va apporter des Electrons... nos Excuses pour les Chimistes ! ... car souvent les non-Chimistes, peinent avec ces Valses d'Electrons !

D'un point de vue très général, le Mécanisme chimique impliqué dans cette Réactivité particulière de l'Enchaînement "Benzylidènemalonitrile", est très intéressant et devrait particulièrement interpeller les Chimistes organiciens curieux !

Les quelques Rares Publications, qui se sont intéressées à la Nature du Mécanisme impliqué dans l'Attaque de la Double-liaison du Groupement "Benzylidènemalonitrile" du Gaz CS, par un Agent nucléophile ($Z:\ominus$, qui apporte un Doublet électronique) par exemple l'Eau ($H-\ddot{O}-H$), grâce à son Anion hydroxyde ($H-\ddot{O}:\ominus$), qualifient en général cette Réaction de Substitution nucléophile (S_N) !

Or une Substitution nucléophile, entraîne obligatoirement une Rupture de liaison, suite à l'Attaque, au niveau d'un Atome de Carbone, d'une Molécule, qui renferme un Groupement attracteur d'Electrons et qui ne demande qu'à rompre sa Liaison avec le reste de la Molécule... C'est une « Séparation à l'Amiable » !

Le Groupement partant ($\overset{\curvearrowright}{X}$) emporte avec lui son Doublet, c'est un Départ nucléofuge : D_N ($R-\overset{\curvearrowright}{X} \rightarrow R^+ + X:$).

Au final, ce Type de Substitution, entraîne donc, la Rupture d'une Liaison covalente ($R-\overset{\curvearrowright}{R}$) comme l'indique la [Figure 18](#).

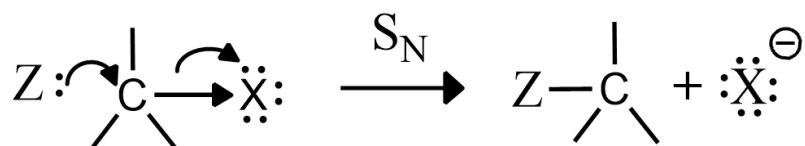


Figure 18 : Mécanisme réactionnel, impliqué dans une Substitution nucléophile

Dans cette Réaction, une Entité chimique riche en Electron $Z:$ (dite Nucléophile), attaque une Molécule organique portant un Carbone qui possède un Groupement partant électroattracteur ($\overset{\curvearrowright}{X}$) et dont le Départ va entraîner, que le Carbone porteur du Groupement partant va devenir avide d'Electrons (Electrophile)... une Gymnastique chimique pas évidente. Qu'en pensez-vous ?

En fait, rien de tel dans l'Attaque de la Double Liaison du Groupement "Benzylidènemalonitrile", par une Entité chimique nucléophile ($Z:$), par exemple par l'Anion hydroxyde ($H-\ddot{O}:\ominus$), apporté par une Molécule d'Eau ($H-\ddot{O}-H$).

En réalité, il s'agit dans ce Cas, d'une Addition nucléophile (A_N) [53], que l'on peut schématiser sur la [Figure 19](#).

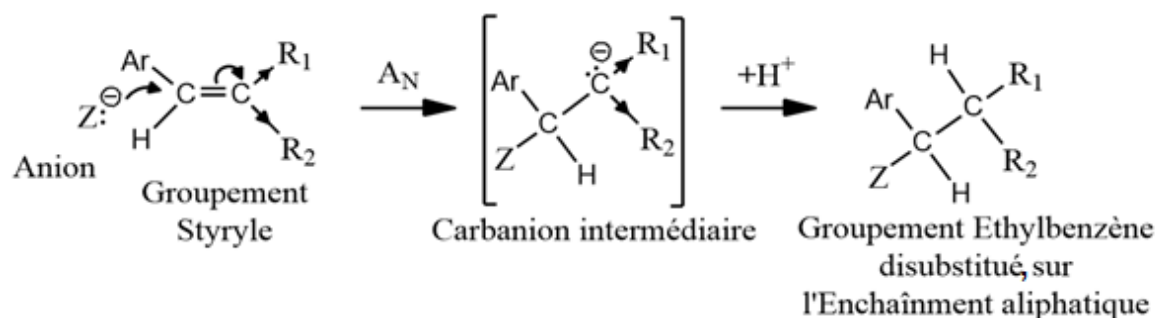


Figure 19 : Addition nucléophile (A_N) d'un Anion, sur la Double-liaison d'un Groupement Styryle, comme dans le Benzylidènemalonitrile

Dans le Cas du 2-Chlorobenzylidènemalonitrile présent dans le Gaz CS, l'Addition nucléophile sur la Double liaison du Groupement Styryle, est facilitée par la Présence de deux Fonctions Cyanées ($R \rightarrow C \equiv N$), fortement attractrices et qui vont rendre le Carbone qui les porte très Electrophile, c'est-à-dire avide d'Electrons... rien de plus simple !

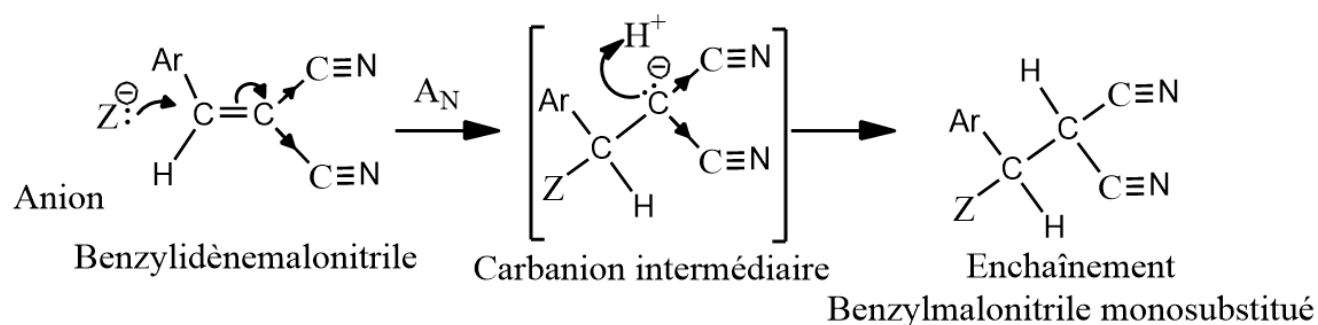


Figure 20 : Réactivité du Groupement Benzylidènemalonitrile, en présence d'un Nucléophile ($Z:^-$)

Ce type d'Addition nucléophile, sur un Groupement "Benzylidènemalonitrile", va jouer un Rôle primordial en Milieu biologique, constitué chez l'Homme surtout d'Eau (en Moyenne 75%), mais aussi formé par de nombreuses Molécules actives, possédant des Fonctions nucléophiles puissantes.

En Milieu biologique, la Fonction nucléophile la plus réactive, sera portée par un Atome de Soufre,

sous forme réduite, tel que dans la Fonction Thiol (autrefois dénommée Mercaptan) :

$$R-\ddot{S}-H$$

qui

sous sa Forme dissociée réactive s'écrit

$$R-\ddot{S}:^- \quad H^+$$

Au Niveau cellulaire, les Molécules soufrées réduites, les plus courantes sont, de la plus petite* aux plus grosses** :

$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ ^-\text{OOC}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{S}^-\text{H}^+ \\ \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$	La Cystéine, un Acide aminé essentiel sous sa forme ionisée
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COO}^- \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{COO}^- \qquad \qquad \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \qquad \qquad \qquad \text{S}^-\text{H}^+ \end{array}$	Le Glutathion, un Tripeptide, très impliqué dans les Processus de détoxication
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH} \\ \quad \quad \\ \text{SH} \quad \text{SH} \end{array} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O})\text{OH}$	L'Acide α -Dihydrolipoïque, Coenzyme à 8 Atomes de Carbone, retrouvé dans des Enzymes impliquées dans le Transfert de Groupement Acyle ($\text{R}-\text{C}(=\text{O})$)
$\text{Pr}-\ddot{\text{S}}-\text{H}$	Protéines renfermant de la Cystéine

L'Attaque de la Fonction Thiol, au niveau du Carbone électrophile du Groupement « Benzylidènemalonitrile » est schématisée dans la [Figure 21](#).

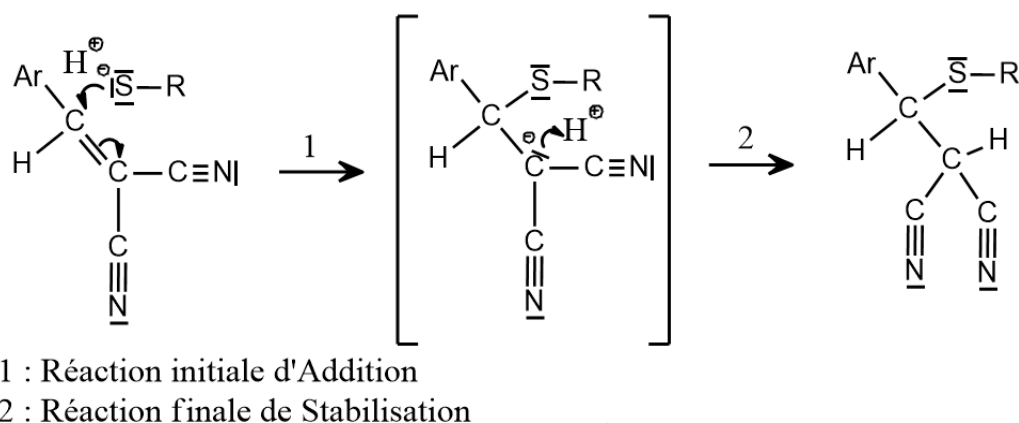


Figure 21 : Addition d'une Molécule à Fonction Thiol ($\text{R}-\ddot{\text{S}}-\text{H}$), sur un Groupement Benzylidènemalonitrile

Or, comme nous l'avons précisé précédemment , contrairement à ce qui est décrit dans la Majorité des Publications [54-56], ce Type de Réaction n'est donc pas une Substitution nucléophile (S_N), mais une Addition nucléophile (A_N), un Doublet de l'Atome de Soufre, attaquant le Carbone déficient de la Double-liaison éthylénique.

Encore, nos Excuses aux non-Chimistes et Bravo d'avoir résisté à la Lecture de ce Chapitre un peu polémique quant aux Mécanismes réactionnels proposés, mais dont le But était simplement de montrer que la Molécule CS, est vraiment, dès le Départ très agressive. En effet elle se paye le Luxe, d'attirer à elle, les plus efficaces Molécules de Défense de l'Organisme, en particulier les Composés soufrés réduits, comme par exemple le Glutathion réduit ($\text{G}-\ddot{\text{S}}-\text{H}$)... C'est vraiment du Vice, car cela va épuiser l'Organisme, en le privant en partie de ses Moyens de défense !

C.2) La Voie 2 : L'Addition préalable d'une Molécule d'Eau sur le CS

Comme dit précédemment, notre Organisme est pour l'essentiel constitué d'Eau (75%), une Molécule chimique réactive, capable par divers Mécanismes (Hydrolyse, Hydratation...), de modifier les Composés, qui sont instables en Milieu aqueux.

* Molécule ayant le Poids moléculaire, le plus petit

é chimique

** Molécule ayant le Poids moléculaire, le plus élevé

et ceci par

Fixation d'une Molécule d'Eau, sur la Double-liaison de l'Enchaînement « Benzyldènemalonitrile » ([Figure 31](#)).

Ce Type de Réaction est une Hydratation et peut être spontanée, ou peut-être catalysée par une Enzyme, autrefois dénommée Hydratase.

Dans cette Famille enzymatique, peu connue, on trouve par exemple la Fumarase du Cycle de Krebs, qui permet l'Hydratation de la Double liaison de l'Acide fumarique, avec Formation d'Acide malique et ceci par Fixation stéréospécifique de la Molécule d'Eau sur la Liaison éthylénique : [Figure 22](#).

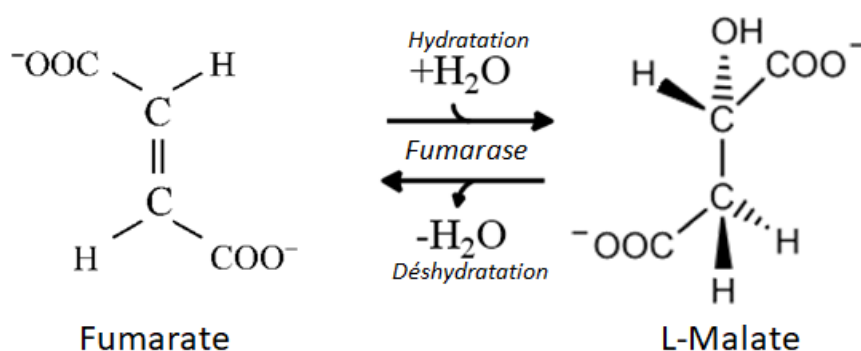


Figure 22 : Réversibilité de la Réaction d'Hydratation du Fumarate en L-Malate, en présence de Fumarase

Actuellement, les Hydratases, sont classées dans la Famille des Hydrolyases... la Fumarase devenant la L-Malate hydrolyase.

A notre connaissance, dans le Cas de l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile, aucun Système enzymatique n'a été décrit et il est donc vraisemblable que cette Réaction est certainement spontanée... sauf Démonstration ultérieure du contraire !

En effet, le Temps de demi-vie, du Gaz CS en Milieu biologique apparaît extrêmement court, de l'Ordre de quelques Secondes.

C.3) La Voie 3 : L'Intervention enzymatique pour transformer un Protoxique en Toxique ultime

Dans cette Voie, l'Organisme intervient dans le Processus toxique, grâce à ses Systèmes enzymatiques impliqués dans les Réactions de Métabolisation... Dans ce Cas, le Produit chimique n'est pas directement toxique et est considéré comme un Protoxique.

Ainsi le Gaz CS au Niveau de son Produit d'hydrolyse, le Malonitrile, est rapidement pris en charge par un Complexe enzymatique, selon toute vraisemblance à base de Monooxygénases à Cytochrome P-450.

Celles-ci à partir d'une Liaison C-H, y insèrent, comme énoncé précédemment un Atome d'Oxygène, en provenance du Dioxygène ($\cdot\text{O}-\text{O}\cdot$) et forment ainsi un Alcool. La [Figure 23](#), schématise ce type de Réaction.

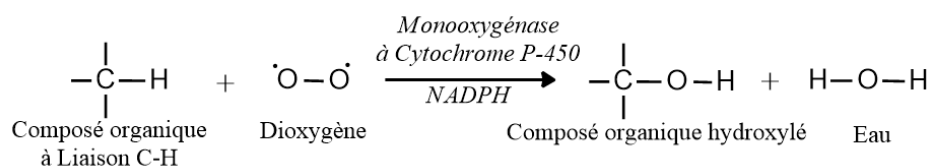


Figure 23 : Oxydation d'une Liaison C-H en présence d'une Monoxygénase à Cytochrome P-450*

Comme cela va être développé ultérieurement ([Chapitre 5](#)), le Malonitrile, va être oxydé en Hydroxymalonitrile, qui par la suite va libérer une, puis deux Molécules de Cyanure ([Figure 33](#)).

La [Figure 24](#) résume les trois Voies, qui peuvent aboutir à un Processus d'Intoxication, que ce soit à court ou à plus ou moins long Terme.

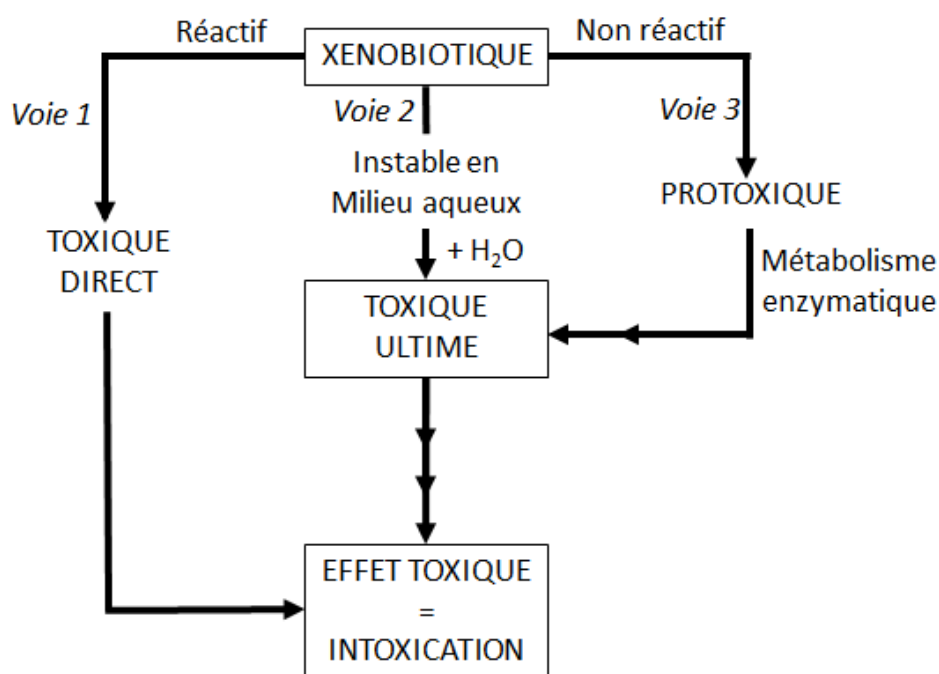


Figure 24 : Les Trois Voies, aboutissant à un Processus d'Intoxication aigu, ou à plus ou moins long Terme.

En général, les Xénobiotiques présentant une Toxicité aigüe, empruntent la Voie 1, voire la Voie 2... Ce qui est le cas de l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile, dans son Action irritante immédiate.

Par contre, dans les Intoxications à plus ou moins long Terme, la Voie 3 sera privilégiée... mais il y a toujours des exceptions !

Ainsi à partir du Gaz CS, la Libération de deux Molécules de Cyanure par Molécule de CS, va emprunter cette Voie 3, qui devra obligatoirement impliquer une Métabolisation préalable.

*Les Monoxygénases à Cytochrome P-450 sont des Complexes multienzymatiques, présents dans de nombreux Organismes vivants. Leur Groupement actif est un Cytochrome : une Porphyrine (une Structure tétrapyrrolique), dont l'Atome métallique central est le Fer, comme dans l'Hémoglobine. Par exemple, le Cytochrome P-450 (P-450, car c'est un Pigment qui absorbe à 450 nm), en présence de Dioxygène ($\cdot\text{O}-\text{O}\cdot$) et d'un Donneur d'Electrons, le NADPH, peut rompre une Liaison covalente C-H d'un Hydrocarbure et former par insertion d'un seul Atome d'Oxygène un Alcool (R-O-H), d'où le nom de Monoxygénase

4 Comment perçoit-on la Douleur, liée à un Etat irritant ?

A) Notions générales sur la Douleur

La Douleur est une Sensation désagréable, associée à un Dommage réel ou potentiel.

Ce sont des Récepteurs à la Douleur, dits « Nocicepteurs », qui vont répondre aux Stimulations pouvant affecter l'Organisme et transmettre l'Information à la Moëlle épinière, où des Neurones secondaires vont acheminer l'Information jusqu'au Cerveau, avec comme Etape intermédiaire le Thalamus* [57].

Avant cette Présentation sur la Douleur, comme précédemment, nous vous proposons, surtout pour les non-Biologistes, une rapide Description concernant le Chef d'orchestre du Système nerveux, le Neurone ([Figure 24](#)).

Les Neurones, sont des Cellules nerveuses, très distinctes des autres Cellules de l'Organisme et dont la Taille peut être très variable (allant chez l'Homme, de quelques centaines de Micromètres à parfois plus d'un Mètre, par exemple dans le Nerf sciatique).

Comme les autres Cellules, les Neurones sont limités par une Enveloppe protectrice, la Membrane plasmique, constituée d'une double Couche phospholipidique, dans laquelle sont insérées de nombreuses Protéines, aux Activités très diverses (structurale, catalytique, de communication...).

Cette Membrane plasmique, délimite le Cytoplasme, Solution aqueuse particulière, dans laquelle baignent divers Organites (Noyau, Mitochondries...), ainsi que le Réticulum endoplasmique, le Cytosquelette...

Certains Organites sont spécifiques des Neurones, comme les Corps de Nissl, un Agrégat de Ribosomes, dont on ignore encore le Rôle réel.

A partir de leur Corps cellulaire (le Soma), les Neurones émettent de nombreux Prolongements très fins, les Dendrites, qui reçoivent les Signaux électriques (via le Potentiel d'action) et chimiques (portés par les Neuromédiateurs).

Par ailleurs, du Corps neuronal, part un Prolongement plus ou moins long, l'Axone, en général entouré d'une Gaine phospholipidique, la Myéline, ce qui va constituer la Fibre nerveuse. Cette Gaine de Myéline sera amincie au niveau du Nœud de Ranvier**, laissant l'Axone à nu sur ce Nœud et permettant au Signal électrique de transiter de Nœud en Nœud, plutôt que de devoir parcourir tout l'Axone, accélérant son Transit. Cette Gaine est constituée de Cellules appelées Cellules de Schwann.

L'Axone peut contacter des Dendrites*** d'autres Neurones, mais aussi des Cellules musculaires et ceci au niveau de Synapses.

En effet, une autre Spécificité du Système nerveux est la présence de Synapses, qui correspondent à l'Espace séparant deux Neurones (Fente d'environ 20 Nanomètres) et par lesquelles transite l'Information, grâce à divers Neuromédiateurs, qui possèdent des Récepteurs spécifiques.

* Le Thalamus est une Zone de Substance grise, située à la base du Cerveau, de part et d'autre du 3ème Ventricule. Il régule le Sommeil, la Vigilance, la Conscience...

** Le Nœud de Ranvier est un Amincissement de la gaine de Myéline entourant les Axones des Nerfs, permettant d'accélérer la Transmission du Signal nerveux.

*** Les Dendrites sont les Prolongements des Corps cellulaires des Neurones

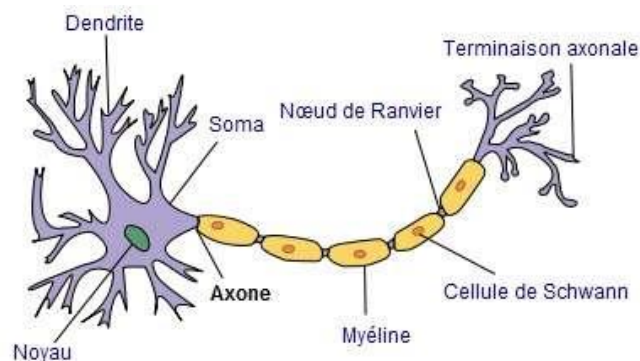


Figure 25 : Schéma d'un Neurone

Très schématiquement, le Système nerveux rassemble :

- Le Système Nerveux central (SNC), constitué du Cerveau, du Cervelet, du Bulbe rachidien et de la Moëlle épinière
- Le Système Nerveux périphérique (SNP), avec des Nerfs partant de la Moëlle épinière, vers tout le Corps.
- Le Système Nerveux sympathique et parasympathique, dit Système neurovégétatif.

Le Cerveau, est l'Organe central interprétant les Signaux sensoriels qui lui parviennent, c'est là qu'une Perception désagréable sera associée à l'Information sensorielle, acheminée par les Neurones, transmettant l'Information de la Perception d'une Agression extérieure.

On peut classer les Douleurs en trois Catégories : chimique, mécanique et thermique. Les Neurones capables de percevoir ces Signaux, font partie du Système Nerveux périphérique (SNP).

Une fois que l'une de ces Douleurs est perçue par les Terminaisons nerveuses d'un Nocicepteur, l'information va parcourir la Fibre nerveuse de cette longue Cellule, jusqu'à atteindre la Corne dorsale* de la Moëlle épinière. Les Corps cellulaires de ces Fibres comprenant le Noyau et ce qui l'entoure (le Péricaryon) se regroupent pour former un Ganglion appelé Ganglion spinal, situé juste en amont de la Moëlle épinière. C'est dans la Corne dorsale que l'Ensemble des Fibres nerveuses de l'Organisme vont remonter au Cerveau, constituant avec ce dernier, le Système Nerveux central.

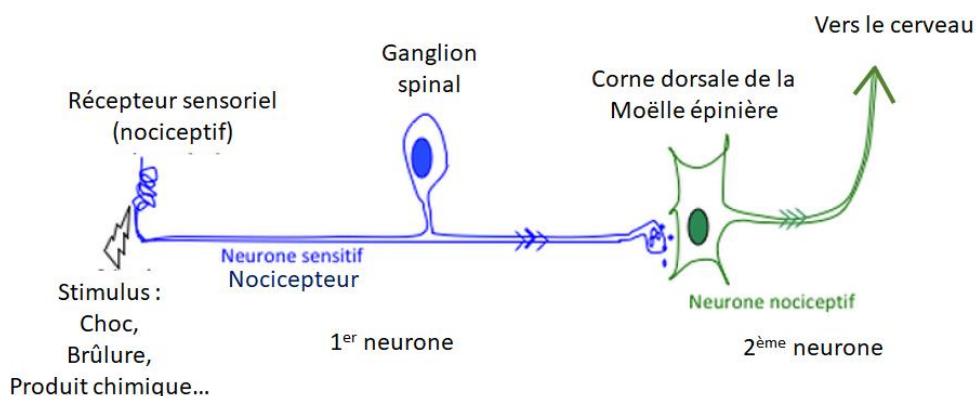


Figure 26 : Voie de transmission du Signal de la Douleur

*La Corne dorsale, constitue la Partie postérieure de la Substance grise de la Moëlle épinière. C'est là que l'Ensemble des Fibres nerveuses de l'Organisme, va remonter au Cerveau constituant avec ce dernier le Système Nerveux central (SNC).

Une Synapse permet la Liaison entre le premier Neurone, le Nocicepteur, et le second Neurone, qui va parcourir la Moëlle épinière pour rejoindre le Thalamus ([Figure 26](#)). Comme signalé précédemment, ce dernier est situé à la Base du Cortex cérébral*. Il sert de Point de Relais pour les Signaux qui remontent au Cerveau (Afférences sensibles) et qui seront alors analysées par ce dernier. Du Thalamus, une autre Synapse, permet de transmettre le Signal, à un troisième Neurone, acheminant le Signal au Cortex cérébral ([Figure 27](#)).

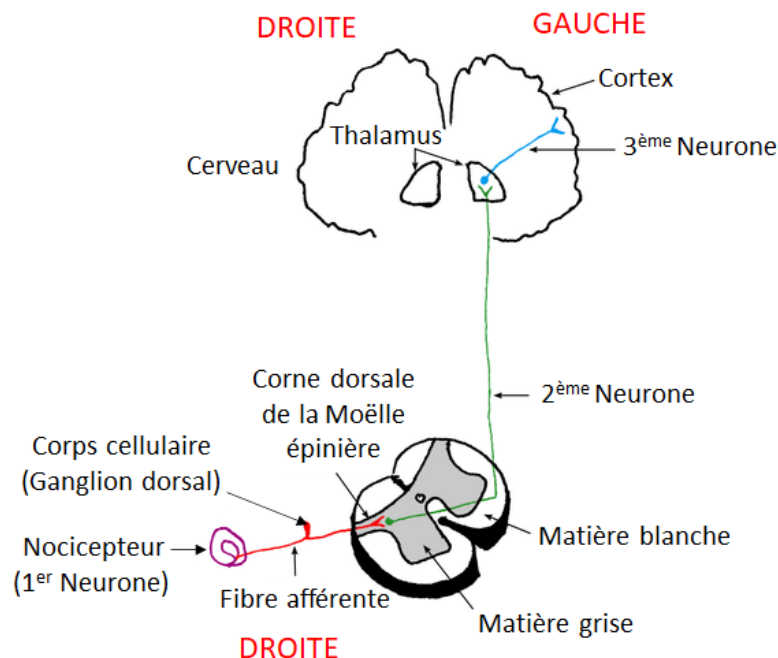


Figure 27 : Le Système de Perception de la Douleur, grâce à la Coopération de Trois Neurones.

Les Nocicepteurs sont des Cellules, dont les Corps cellulaires se regroupent pour former des Ganglions. On va donc trouver des Ganglions dorsaux en amont de la Moëlle épinière pour les Neurones sensoriels du Corps de l'Organisme et des Ganglions trijumeaux primaires sensoriels, pour ce qui concerne la Tête.

Certaines Protéines membranaires, présentes dans les Neurones, jouent un Rôle essentiel pour les Processus biologiques et se nomment des Récepteurs, lesquels vont fortement intervenir dans la Perception de la Douleur et ceci grâce à des Messagers, les Neuromédiateurs**. Certains de ces Récepteurs traversent la Membrane plasmique : ce sont des Protéines canaux.

Elles vont permettre le Passage préférentiel de diverses Entités chimiques essentielles au bon Fonctionnement cellulaire (Ions, Molécules biologiques ...).

*Le Cortex cérébral, est la Partie la plus externe du Cerveau et est constitué de Réseaux neuronaux, très malléables, qui sont fortement influencés par des Facteurs extérieurs (Environnement...)

**Les Neuromédiateurs, sont des Composés chimiques organiques libérés par les Neurones permettant de transmettre une Information à d'autres Neurones, notamment au niveau des Synapses. L'Acétylcholine est le Neuromédiateur le plus connu, jouant un Rôle dans la Mémoire et l'Apprentissage, mais aussi dans la Contraction musculaire. La Sérotonine est un Neuromédiateur impliqué dans les Voies de Transmission et de Contrôle de la Douleur. Les Catécholamines sont sécrétées en Réaction à la Douleur et augmentent l'Etat de Stress.

Les Terminaisons nerveuses des Neurones sensibles à la Douleur chimique (Chémosenseurs) sont extrêmement fines et difficiles à étudier.

En ce qui concerne les Récepteurs, ils sont présents dans ces Neurones (qui ont été décrits précédemment). Dans le Cas des Protéines canaux, en l'Absence d'une Molécule spécifique qui va interagir avec elles (leur Ligand*), resteront fermées. Par contre, lors de leur Fonctionnement, dès que, par exemple un Neurotransmetteur, va interagir, elles vont s'ouvrir et ainsi permettre l'Entrée ou la Sortie de certains Elements chimiques dans la Cellule ([Figure 28](#)).

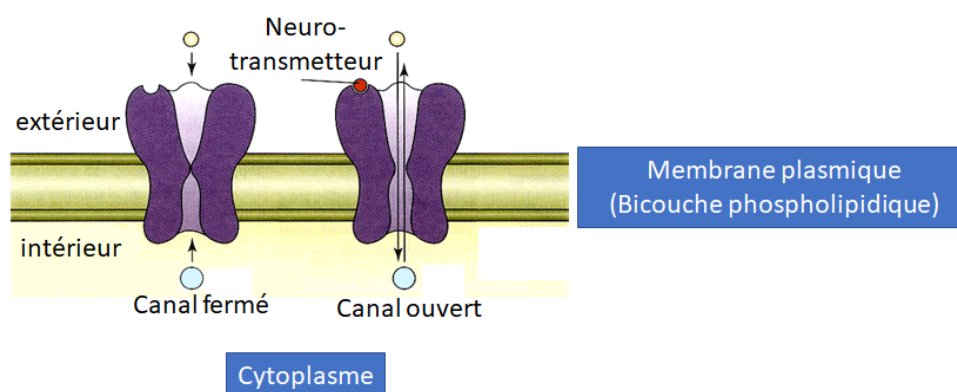


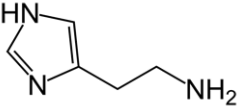
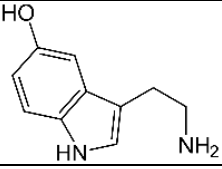
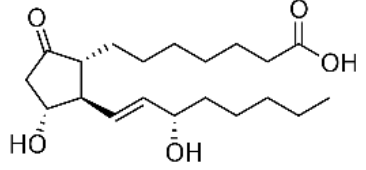
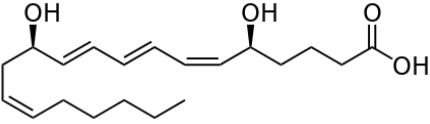
Figure 28 : Fonctionnement, dans une Cellule neuronale, d'un Récepteur, type Protéine canal

B) Le Concept de Nocicepteur

Les Nocicepteurs sont des Neurones, aux très fines Terminaisons nerveuses, dont la Stimulation va entraîner une Sensation de Douleur.

Plusieurs Molécules sont capables, soit de les rendre plus sensibles, soit de les stimuler directement : Cation Potassium (K^+), Histamine et Sérotonine probablement issues de Tissus endommagés ou de la Présence anormale de Globules rouges.

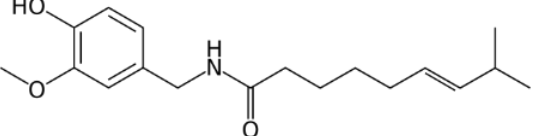
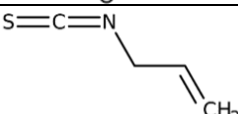
D'autres Molécules sont synthétisées grâce à l'Activité d'Enzymes, stimulées lors de Dommages tissulaires : Bradykinine (Polypeptide de Séquence Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg), Prostaglandines et Leucotriènes [58, 59], dont on donne ci-dessous la Formule de Représentants types .

	Histamine
	Sérotonine
	Exemple de Prostaglandine (PGE_1)
	Exemple de Leucotriène (LTB_4)

*Un Ligand est un Atome, un Ion ou une Molécule portant des Fonctions chimiques lui permettant de se lier à un ou plusieurs Atomes ou Ions. Ici le Ligand se lie à un Ion du Canal pour l'ouvrir.

Le Fonctionnement des Nocicepteurs, fait intervenir des Canaux ioniques et notamment ceux de la Famille du Potentiel Récepteur Transitoire « TRP », des Canaux impliqués dans les Flux d'Ion Calcium (Ca^{2+}) [60, 61].

Deux des Récepteurs les plus Importants dans la Perception de la Douleur, sont les Canaux TRPA1, Canal TRP à Ankyrine et TRPV1, Canal TRP vanilloïde [62]. Ces deux Canaux sont sensibles à différents Ligands, notamment la Capsaïcine* pour le TRPV1 ou l'Isothiocyanate d'allyle pour le TRPA1 et sont également sensibles à la Température. De ce fait ils vont après Stimulation, s'ouvrir pour laisser passer un Flux calcique.

	Capsaïcine*
	Isothiocyanate d'allyle**

Toutes les Cellules renferment le même Génome, mais elles ne vont pas exprimer l'Ensemble des Gènes, qui y sont inscrits.

L'Identité d'une Cellule dépend donc des Gènes qu'elle exprime et une Cellule du Foie, n'exprimera pas les mêmes Gènes, par exemple qu'une Cellule musculaire.

Les Récepteurs TRPA1 et TRPV1, n'échappent pas à cette Règle. Présents au niveau de la Peau et des Yeux, d'où l'Effet irritant des Molécules qui les lient au niveau de ces Tissus, ces Canaux peuvent entraîner localement une Inflammation, lorsqu'ils sont activés, grâce à leur Expression dans les Chondrocytes*** et dans le Disque intervertébral**** [63, 64].

Ces deux Récepteurs sont également présents au niveau des Voies respiratoires, où ils jouent un Rôle essentiel dans le Déclenchement de la Toux. En effet, leur Stimulation entraîne un Réflexe essentiel permettant d'éliminer les Molécules toxiques, qui voudraient atteindre les Poumons [65].

C) L'Intervention de l'Ankyrine

Des Canaux ioniques, présents dans la plupart des Cellules, sont responsables de la Nociception. Parmi ceux-ci, le Canal ionique d'Ankyrine 1 du Potentiel Récepteur transitoire (TRPA1), est un Canal responsable de la Perception d'un Irritant chimique. Il détecte également les Contraintes mécaniques, car il renferme quatorze Domaines Ankyrine, une Protéine liée au Cytosquelette d'Actine***** / Spectrine***** de la Cellule.

Ainsi, ce Récepteur dispose d'une certaine Elasticité et est capable de détecter les Déformations de la Cellule par Contrainte mécanique. Ces Cellules possèdent un Cytosquelette, formé d'Actine et de Spectrine. Lorsqu'elles subissent une Pression, grâce à l'Interaction avec ces Domaines Ankyrine, cette dernière peut être transmise au Récepteur TRPA1, grâce à l'Interaction avec ses Domaines Ankyrine.

* La Capsaïcine est un Principe actif isolé du Poivre de Cayenne, du Paprika... douée d'un Fort pouvoir Irritant

** L'Isocyanate d'allyle est le Principe actif de la Moutarde, très Irritant, utilisé par fois comme Gaz de combat

*** Les Chondrocytes sont des Cellules conjonctives, à l'Origine des Cartilages des Articulations des Os.

**** Le Disque intervertébral est le Cartilage, présent entre les Vertèbres de la Colonne vertébrale.

***** L'Actine est une Protéine globulaire contractile, présente dans toutes les Cellules eucaryotes et constitue entre autres les Microfilaments du Cytosquelette (la Charpente d'une Cellule).

***** La Spectrine, permet l'accrochage du Microfilament d'Actine à la Membrane plasmique.

C'est notamment le Cas pour le Fonctionnement du Système auditif et ceci au niveau de l'Oreille interne, où ces Récepteurs sont exprimés [66].

D) Mécanisme biochimique de l'Action du Gaz CS

Structuellement, la Molécule d'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile, Composant le Gaz CS, possède sur son Noyau benzénique en Position 2 (dite « ortho »), un Atome de Chlore que l'on retrouve dans diverses Molécules lacrymogènes organochlorés.

Surtout, en présence d'Eau, la Molécule CS, grâce à son Enchaînement Benzylidènemalonitrile, va libérer d'une part du Malonitrile (Formule au [Chapitre 2](#)) et d'autre part du 2-Chlorobenzaldéhyde toutes deux très irritantes. Le 2-Chlorobenzaldéhyde (Formule au [Chapitre 5](#)), a une Structure qui renferme un Halogène en position 2 (ortho) de la Fonction Aldéhyde aromatique et qui est également connu pour ses Propriétés lacrymogènes [67].

L'Action physiologique du Solide contenu dans les Aérosols, le Gaz CS, qui renferme un Groupement BenzylidèneMaloNitrile (BMN), a été utilisé dans des Essais « historiques » sur des Volontaires humains. Le groupement BMN active le Canal ionique de l'Ankyrine 1 du Potentiel Récepteur transitoire humain (hTRPA1). Ce dernier est localisé dans la Membrane phospholipidique des Neurones nocicepteurs. Ceci suggère que l'Irritation entraînée par le plus puissant de ces Composés, résulte de l'Activation de ce Canal [68, 69].

A titre de Modèle, le Schéma ci-dessous, met en évidence, comment la Molécule d'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile (CS), est inactivée au niveau de son Enchaînement réactif Benzylidènemalonitrile, en présence de l'Ester méthylique de la N-Acétyl cystéine*.

En ce qui concerne le Type de Réaction chimique, ce Mécanisme a été précisé sur la [Figure 18](#),

impliquant une Molécule possédant une Fonction Thiol ($\text{R}-\ddot{\text{S}}-\text{H}$), sur un Groupement

"Benzylidènemalonitrile" ($\text{Ar}-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{CN})_2$), présent dans la Molécule du Gaz CS.

La [Figure 29](#), montre comment réagit la Double liaison du Groupement Benzylidènemalonitrile, par Attaque d'un Doublet (Ensemble de deux Electrons) de l'Atome

de Soufre de la Fonction Thiol ($\text{R}-\ddot{\text{S}}-\text{H}$) de l'Ester méthylique de la N-acétylcystéine. Cette Modification structurale essentielle, va entraîner l'Inactivation au niveau du Site actif du Récepteur du Canal ionique de l'Ankyrine 1.

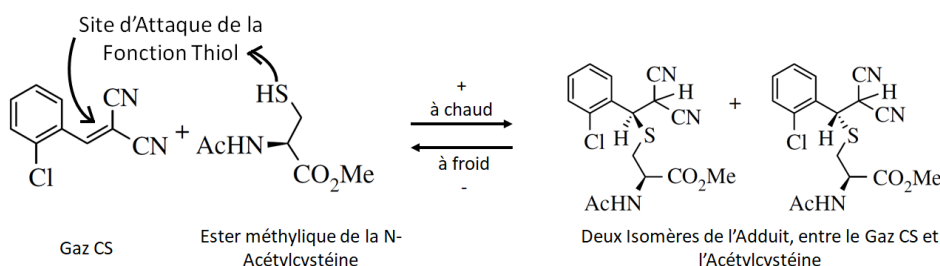
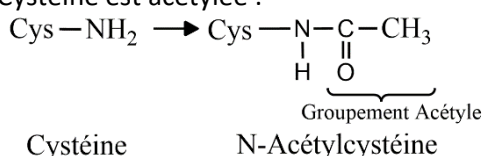


Figure 29 : Action de l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile, sur l'Ester méthylique de la N-Acétylcystéine

*La Cystéine (Cs) est un Acide aminé soufré, qui possède une Fonction Thiol ($-\ddot{\text{S}}-\text{H}$). Dans l'Acétyl-cystéine, la Fonction Amine primaire de la Cystéine est acétylée :



Par ailleurs, il faut remarquer que, ce Récepteur est activé par la Chaleur et inactivé par le Froid.

En Résumé, le Canal ionique TRPA1, est un Récepteur des Irritants des Neurones nociceptifs, impliqués dans la Perception de la Douleur chez l'Homme [70] et l'est probablement aussi pour les Espèces animales apparentées [71].

Il s'est révélé comme un Signal d'Alarme précoce du Système de protection contre les Produits chimiques potentiellement nocifs, pénétrant dans le Corps et fait partie des divers Réflexes défensifs : Larmoiement, Eternuement, Toux et Irritation de la Peau.

Les Benzylidènemalonitriles (BMN) solides, ainsi que d'autres Irritants chimiques solides, agressent les Etres vivants (Humains, Animaux...), ce qui pourrait être lié d'une part à l'Action propre des divers Solvants, utilisés pour dissoudre les Agents actifs mais surtout à la Réactivité de la fonction Benzylidènemalonitrile, avec les Fonctions Thiols des Protéines. En effet, celles-ci réagissent fortement avec diverses Fonctions nucléophiles (SH, NH₂...), que l'on va rencontrer dans de nombreuses Protéines (Transporteurs, Enzymes...), des Peptides...

A partir de ces Considérations biochimiques, les Relations Structure-irritation des BMN, ainsi que les Mécanismes mis en jeu, peuvent être rationalisés.

Il a été observé qu'au départ, il était essentiel de solubiliser dans l'Eau les BMN, ce qui va entraîner immédiatement une Irritation. Ceci s'appuie sur le Fait, que par exemple le CS anhydre, irrite peu la Peau humaine [13]. De ce fait, l'Agression de la Peau par le Gaz CS, est surtout ressentie en présence d'Humidité et s'intensifie en cas de Transpiration, de Larmoiement ou de Rhinorrhée [13, 72, 73].

Les Symptômes peuvent apparaître de manière répétée, après une Exposition cutanée par mouillage [74] pendant 24 heures maximum, bien que la diminution de l'Agression, se fait au fil du temps.

En Biochimie, il est classique de mesurer des Constantes de Réaction. En effet, une Réaction chimique est souvent réversible et parfois les Liaisons entre les Molécules, ne se font que temporairement à l'Echelle individuelle. La Quantité de Molécules présentes, les Enzymes et les Paramètres physicochimiques vont influencer la Force de ces Interactions et donc l'Intensité d'une Stimulation. En général, on manque de Données précises sur la Constante de la Réaction entre les BMN et leur Récepteur, ce qui est le Cas lors de l'Activation du Canal ionique d'Ankyrine 1. On peut imaginer qu'il existe un Mécanisme capable de désactiver le Canal, car l'Irritation entraînée par les BMN physiologiquement actifs, disparaît en moins de 10 Minutes une fois que, par exemple, l'Homme a quitté la Zone contaminée et qu'aucun Dommage permanent, n'est évident [72].

L'Etude de l'Action des BMN devrait permettre de mieux comprendre, ce qu'est la Douleur ressentie. Cette Douleur est perçue immédiatement, se poursuit pendant l'Exposition avec une Intensité proportionnelle à la Concentration en BMN, puis disparaît peu de temps après la fin de l'Exposition. Elle recommence à la suite d'une nouvelle Exposition, qui serait

suffisamment longue ou répétée, mais s'estompe, ou est tolérée [72] (ce qui suggère une Désensibilisation).

L'Activation des Récepteurs hTRPA1, dans les différentes Régions tissulaires affectées, est présumée provoquer des Réponses physiologiques variables, dont la Perception de la Douleur...

Ces Données expérimentales, devraient aider à la Recherche de Moyens de Lutte contre la Douleur, impliquant le Récepteur hTRPA1, ainsi que les Symptômes qui lui sont liés : Larmolement, Eternuements, Toux et Irritation de la Peau.

Une Possibilité de Traitement de ces Symptômes, pourrait s'appuyer sur la Corrélation, entre l'Activation du Canal ionique hTRPA1 et les Effets physiologiques, qui s'en suivent.

E) L'Action physiologique du Gaz CS

Le Gaz lacrymogène CS est un Irritant, qui agit sur les Yeux, le Nez, la Bouche, la Peau et tout le Système respiratoire [54].

Une Série de 597 « Demandes de Renseignements » de Patients en 1997 au « Poisons Information Service » de Londres, concernant les Gaz CS et CN a été rapportée. Leurs Analyses ont révélé que les Symptômes observés sur 454 Personnes (76%), sont apparus dans les six Heures suivant l'Exposition et 143 Personnes (24%) après six Heures. 11% de ces derniers ont été examinés plus de 36 Heures après l'Exposition. Il y avait significativement plus de Symptômes cutanés et gastro-intestinaux après six Heures Post-exposition, par rapport aux six premières Heures après Exposition. Ceci met bien en évidence des Effets agressifs retardés, suite à une Exposition au Gaz CS ([Tableau 3](#)) [75].

Effet clinique rapporté	Dans les 6 Heures	Nombre (%)	Après 6 Heures	Nombre (%)	Différence de proportion p-value (IC 95%)
Oculaire	Irritation, larmolement	191 (32)	Irritation, abrasion cornéenne	215 (36)	0,2 (-0,05 à 0,4)
Dermique	Eruption, irritation, érythème, dermatite	54 (9)	Cloques, bulles, eczéma, œdème	203 (34)	< 0,0001 (0,15-0,30)
Respiratoire	Toux, souffle coupé	30 (5)	Toux, souffle coupé	24 (4)	0,37 (0,02 – 0,11)
Neurologique	Maux de tête, étourdissement	60 (10)	Maux de tête, étourdissement	42 (7)	0,02 (-0,09 à 0,4)
Cardiaque	Tachycardie, hypotension	24 (4)	Douleur thoracique	36 (6)	0,26 (-0,04 à 0,14)
Gastro-intestinal	Irritation buccale, vomissements	42 (7)	Irritation buccale, vomissements	66 (11)	< 0,0001 (0,04 à 0,14)
Aucun		48 (8)		6 (1)	
Effets non indiqués		119 (20)		3 (0,5)	
Autres		30 (5)		3 (0,5)	

Tableau 3 : Effets rapportés par 597 Patients au « Poisons Information Service » de Londres (1997)

Une autre Revue de 31 Etudes dans 11 Pays a été réalisée, portant sur 5 131 Personnes blessées, dont deux qui sont décédées et avec 58 qui ont subi une Invalidité permanente. Sur l'Ensemble des 9261 Blessures, 8,7% étaient graves et ont requis une Prise en charge médicale professionnelle, tandis que 17% étaient modérées et 74,3% étaient mineures. Des Blessures graves sont survenues dans toutes les Parties du corps, avec la majorité des Blessures touchant la Peau et les Yeux ([Figure 30](#)).

Le Mode d'emploi de ces Gaz lacrymogènes pose un Problème, notamment lorsqu'ils sont utilisés trop abondamment, dans de mauvaises Conditions environnementales, pendant une Durée de temps trop longue et surtout dans des Espaces clos. Les Projectiles lacrymogènes ont causé 231 Blessures, avec 63 (27%), qui étaient des Blessures graves, notamment à la Tête, causant entre autre la Perte de la Vision [76].

F) Impact du Gaz CS sur diverses Populations

F-1) Expositions animales

En Expérimentation animale, l'Exposition au Gaz CS entraîne une Irritation de la Peau [77], une Réaction inflammatoire au niveau des Yeux, provoquant un Larmolement, une Blépharite, une Irritation conjonctivale ou des Kératites [78]. On peut aussi observer des Hépatites [79], des Gastroentérites [80], ainsi qu'une Vasodilatation cardiaque, liée à la Libération de Bradykinine [55, 81].

A très forte Dose, les Effets sur les Poumons étaient beaucoup plus marqués, impliquant une Hémorragie, une Congestion voire un Œdème pulmonaire (OAP) [79, 82], ce qui peut entraîner le Décès. Dans ces mêmes Etudes, les Organes tels que les Reins, le Foie ou la Rate, pouvaient également présenter des Signes de Congestion, ou de Nécroses.

Il semble que chez le Rat, il n'y ait aucune Relation entre le Gaz CS et une Interaction avec son Génome [83]. Cependant, des Etudes sur des Lignées cellulaires, ont montré que le Gaz CS peut entraîner des Cassures au niveau de l'ADN [84, 85], mais aussi endommager les Protéines nucléaires [86-92]. Des Effets mutagènes, ont été confirmés sur une Lignée cellulaire spécifique [93]. Ces Résultats n'ont cependant pas pu être confirmés chez des Souris ou des Rats [84], même si une Etude a montré, avec de fortes Doses de Gaz CS, une légère Augmentation des Carcinomes [94]. De ce fait, les Effets génotoxiques du Gaz CS restent à démontrer et par ailleurs à notre sens, il pourrait plutôt s'agir d'Effets épigénétiques.

F-2) Expositions militaires

L'Exposition de Militaires américains, lors de la Guerre du Vietnam, a mis en évidence des Erythèmes, Dermatitis et Bulles au niveau de la Peau. Des Brûlures au premier et au second Degré pouvaient apparaître [95]. Des Etudes dans des Bases militaires, ont permis d'étudier les Paramètres déclenchant ces Symptômes et ceci avec plus de Précision : l'Humidité, la Température et la Couleur de Peau des Soldats influençaient l'Apparition de ces derniers [74]. Sur les Yeux, les Etudes se sont limitées à des Expositions à des Doses plutôt faibles et prolongées, indiquant que les Effets étaient réversibles et peu importants, avec dans le Pire des Cas, des Conjonctivites [96].

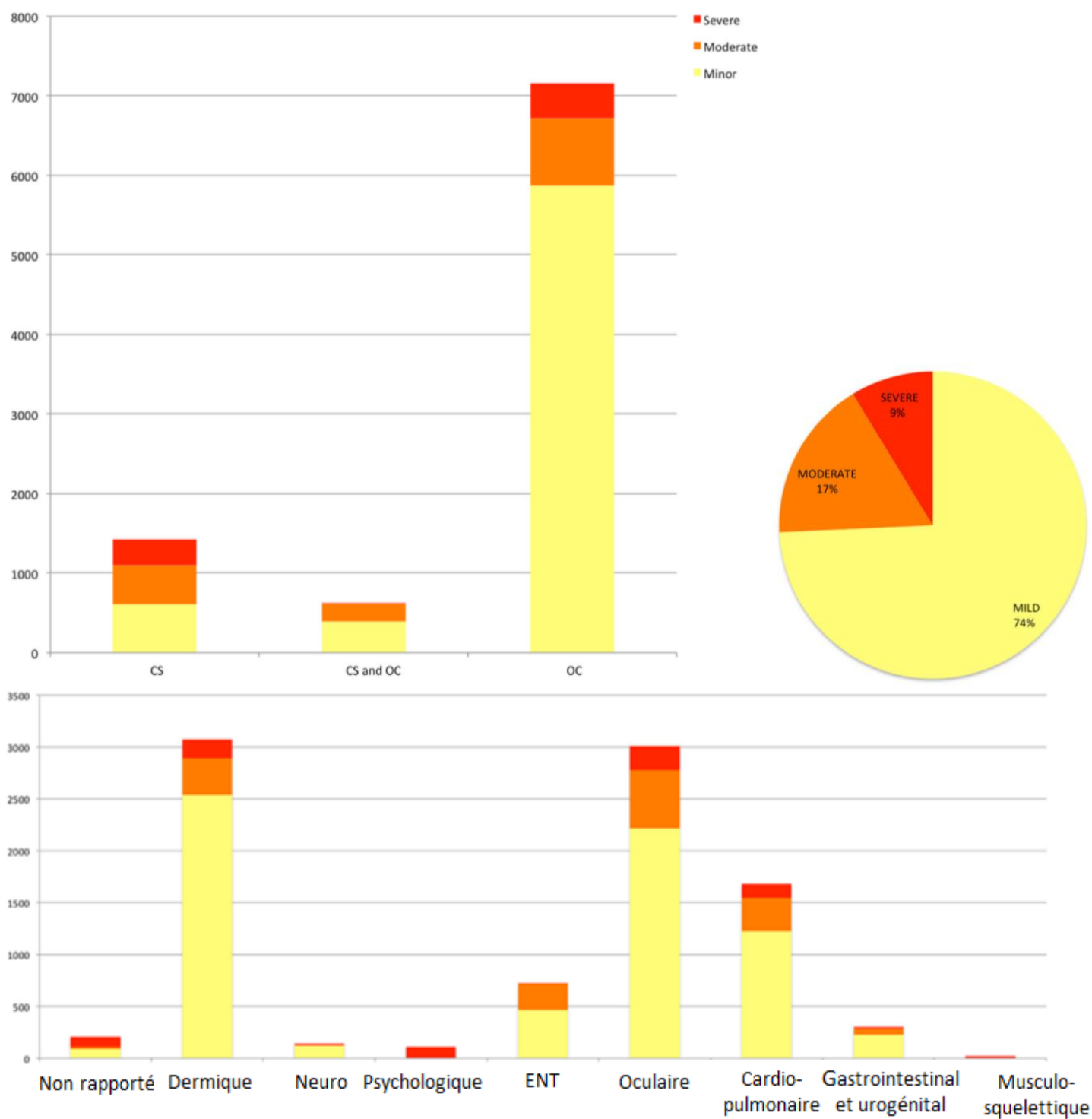


Figure 30 : Revue des 9261 Blessures documentées, suite à l'Utilisation de Gaz lacrymogène OC ou CS, avec des Effets légers, modérés ou sévères, sur différents Organes ou Systèmes biologiques.

Au niveau Gastro-intestinal, à faible dose, les Expositions n'ont entraîné que des Nausées et très rarement des Diarrhées.

La Tension artérielle, était quant à elle légèrement plus élevée, au moment et peu après Exposition [73].

Lors d'Entraînements militaires, les Expositions à de plus fortes Doses, ont entraîné des Symptômes respiratoires comme de la Toux, de la Dyspnée, des Hémoptysies* avec des Infiltrats visibles en Radiographie. Dans les Cas les plus graves, des Symptômes respiratoires ont persisté pendant plusieurs Mois [97, 98]. De plus, les Militaires qui s'exposent à ce Gaz lacrymogène CS, ont des Risques de Problèmes accrus de Santé, touchant tout le Tractus respiratoire : Sinusite, Irritation de la Gorge, Toux, Rhinopharyngite, Bronchite et même une plus forte Probabilité d'être infecté par les Virus de la Grippe et par divers Microorganismes [99, 100]. Un suivi plus détaillé des Soldats, effectuant un Entraînement militaire, avec Exposition au Gaz lacrymogène CS a été réalisé [101].

Les Atteintes respiratoires, comme l'Oppression thoracique, la Dyspnée à l'Effort, la Dyspnée sur Terrain plat, la Toux hivernale, la présence de Mucosités hivernales et une grande Fatigue, étaient près de 2 à 2,5 fois plus élevées chez les Sujets exposés au Gaz lacrymogène, lors d'Entraînements en « Mask Confidence Training » (MCT**). De plus, les Sujets exposés aux Gaz lacrymogènes, présentaient un Risque de Bronchite chronique plus élevé [101].

Au Niveau cardiaque, le Rythme cardiaque semble augmenté lors de l'Expositions au Gaz CS [102]. Il est à noter que deux Cas d'Infarctus cardiaque, ont été décrits, lors de ces Entraînements [103].

F-3) Expositions en Milieu Policier

Les Officiers de police exposés au Spray CS, ont développé des Symptômes tels que des Dermatitis, pouvant aller jusqu'à une Leucodermie*** défigurante, en Liaison avec des Allergies de contact [104]. Ils se sont également plaints d'Injections conjonctivales et parfois cornéennes, d'Erosions épithéliales ponctuelles et d'une Atteinte oculaire sèche [105].

Certains Officiers, se sont retournés contre leur Gouvernement [106]. Une Exposition accidentelle, dans un Centre commercial du Tennessee, a provoqué chez des Officiers de Police, Larmolement, Brûlures de la Peau et des Yeux, Rhinorrhée, Toux et Dyspnée [107].

F-4) Expositions touchant des Civils ou des Manifestants

Des Expositions de Civils ou de Manifestants au Gaz lacrymogène CS, ont été rapportés à travers le Monde. Au niveau de la Peau, on observe surtout des Dermatitis de contact, pouvant être associées à des Kératites, des Vésiculations, ou des Bulles. Ceci a été observé à Séoul [48], en France [108], en Finlande [109], au Royaume-Uni [110]...

Dans le Cadre d'Émeutes dans une Prison à Hong Kong, ce sont plusieurs Centaines de Personnes, qui ont été atteintes avec des Dermatitis et des Brûlures, allant du premier au troisième Degré [111, 112]. Lors de ces Expositions, il a été décrit des Cas de Nausée, de Vomissement, de Diarrhée et d'Hématémèse****.

*Crachat à base de Sang, en provenance de l'Appareil respiratoire.

**Entraînement au cours duquel le Soldat apprend à faire Confiance à son Masque en le gardant dans une Salle emplie de Gaz lacrymogène pendant quelques Minutes, avant de le retirer pour en ressentir les Effets.

*** Maladie de Peau, caractérisée par une Perte durable ou une Absence congénitale de Pigmentation...

****Rejet de Sang rouge par la Bouche, lié souvent à une Hémorragie au Niveau de l'Estomac.

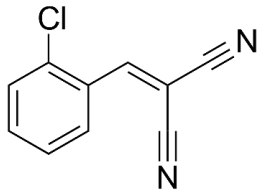
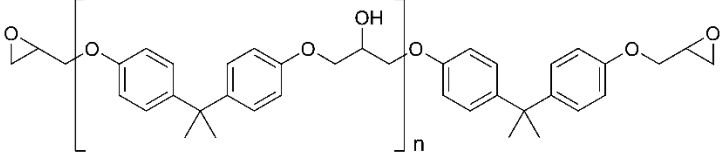
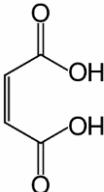
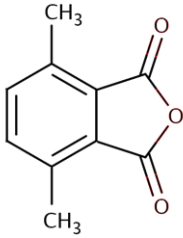
Des Cas plus graves que ceux étudiés en Milieu contrôlé, ont été rapportés au Niveau des Yeux, surtout lorsque le Spray ou la Grenade lacrymogène, était tiré à courte Distance. Dans le pire des Cas, on pouvait observer une Perforation de la Cornée [113-116], voire une Perte de Vue.

Les Voies respiratoires sont aussi très souvent atteintes, avec une Oppression thoracique, un Bronchospasme, une Anomalie spirométrique [117, 118] et dans les Cas les plus graves des Infiltrations visibles en Radiographie [119]. Le Gaz CS, peut entraîner un Syndrome Réactif de Dysfonctionnement des Voies respiratoires ou des Atteintes hépatiques [120, 121]. Chez les Civils, deux Cas d'Infarctus du Myocarde, lié au Gaz CS, ont été décrits dans la Littérature scientifique [122, 123].

... En un Mot, le Gaz CS, n'est pas bon pour la Santé !

5 Métabolisation des Principaux Composants du Gaz lacrymogène CS

Bien que la Composition détaillée du Gaz lacrymogène produit et utilisé en France actuellement ne soit pas rendue publique, des Informations concernant la Production de ces Armes chimiques existent. La principale Composition connue, implique l'utilisation de 45% d'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile, 30% de Chlorure de potassium, 14% de Résine Epoxy, 7% d'Acide maléique, Anhydre et 3% de 4,7-Méthanoisobenzofuran-1,3-dione plus connue sous l'Appellation Anhydride 4,7-Diméthylphtalique [124].

ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile (CS)	
Chlorure de potassium	KCl
Résine Epoxy (Polymère)	
Acide maléique (anhydre)	
4,7-Méthanoisobenzofuran-1,3-dione ou Anhydride 4,7-Diméthylphtalique	

Le Métabolisme de chacun de ces Composés sera étudié séparément, mais l'Etude principale portera sur l'Analyse du CS lui-même. Dans ce chapitre, les Effets de certains des autres Composants seront brièvement pris en considération.

A) L'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile

A.1) Première Etape de la Métabolisation de l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile

La Molécule principale composant le Gaz CS est l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile. Cette Molécule qui est pratiquement insoluble dans l'Eau (avec une Demi-vie de 14 minutes à 25°C à pH 7,4), est par contre soluble dans les Graisses et peut pénétrer dans l'Organisme par la

Peau [55] mais aussi par la Voie respiratoire ou par le Système gastro-intestinal [125]. Dans le Sang et dans les autres Liquides biologiques, le 2-Chlorobenzylidènemalonitrile, réagit avec l'Eau, selon une Réaction dite de rétro-Knoevenagel, libérant du 2-Chlorobenzaldéhyde et du Malonitrile [126] ([Figure 31](#)), dont la Demi-vie est de 5 secondes [125]. Ceci rend très aléatoire sa mise en évidence *in situ*.

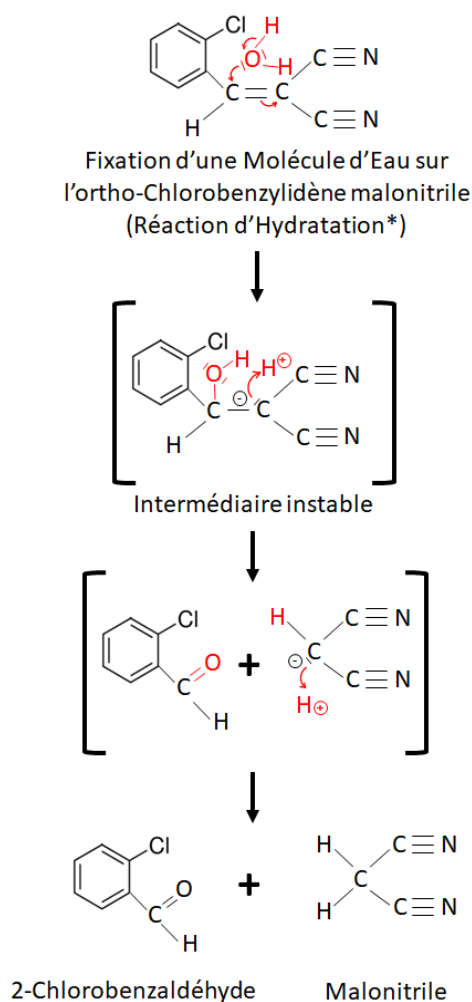
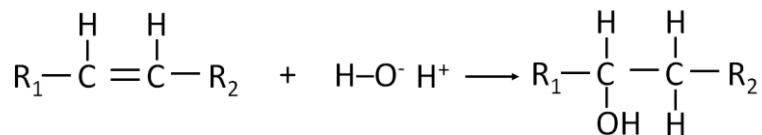
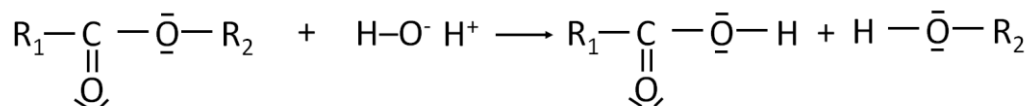


Figure 31 : Hydratation de l'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile
Cette Réaction d'Hydratation (et non d'Hydrolyse) dite de rétro-Knoevenagel est réversible
comme l'indique la [figure 15](#)

* Une Réaction d'Hydratation correspond à la Fixation d'une Molécule d'Eau, par Exemple sur une Double-liaison, sans Rupture de celle-ci.



Par contre dans une Réaction d'Hydrolyse, par Exemple d'une Fonction Ester, la Fixation d'une Molécule d'Eau entraîne la Rupture de la Liaison C - O, avec Formation d'une Fonction Alcool et d'une Fonction Acide carboxylique.



A.2) Comment se métabolise le Malonitrile ?

Dès 1979, André Picot, dans un Document du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), intitulé « Aspect biochimique de la Toxicité de diverses Substances chimiques » [2], émettait l'Hypothèse que les Nitriles ($R-C\equiv N$), dont leur plus simple Représentant, l'Acétonitrile ($CH_3-C\equiv N$), était métabolisé par Oxydation d'une Liaison C-H (vraisemblablement catalysée par une Monoxygénase à Cytochrome P-450). Le Composé intermédiaire formé, un

α -Hydroxynitrile dénommé Cyanhydrine ($\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ R_1-C-C\equiv N \\ | \\ O-H \end{array}$) est généralement instable. En effet, la Cyanhydrine s'hydrolyse ultérieurement en libérant une Molécule d'Anion cyanure ($N\equiv C^-$) et

un Composé carbonylé ($\begin{array}{c} O \\ || \\ R_1-C-R_2 \end{array}$).

Dans l'Exemple de l'Acétonitrile, il avait été émis l'Hypothèse qu'il se formait du Formaldéhyde ($\begin{array}{c} O \\ || \\ H-C-H \end{array}$) (Figure 32).

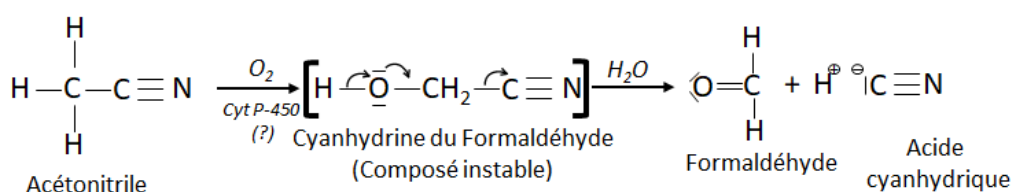


Figure 32 : Hypothèse sur la Métabolisation de l'Acétonitrile par Oxydation en présence de Cytochrome P-450 [2]

En 1985, deux Chercheurs japonais, H. Tanii et K. Hashimoto [6], proposent que les Dinitriles type Malonitrile, par Métabolisation, sont hydroxylés, au niveau d'une liaison C-H en α d'un Groupement cyané en formant une Cyanhydrine intermédiaire, celle-ci va spontanément se scinder par Hydrolyse en libérant l'Acide cyanhydrique ($H-C\equiv N$) et un Composé carbonylé, qui ne semble pas avoir été isolé ni caractérisé.

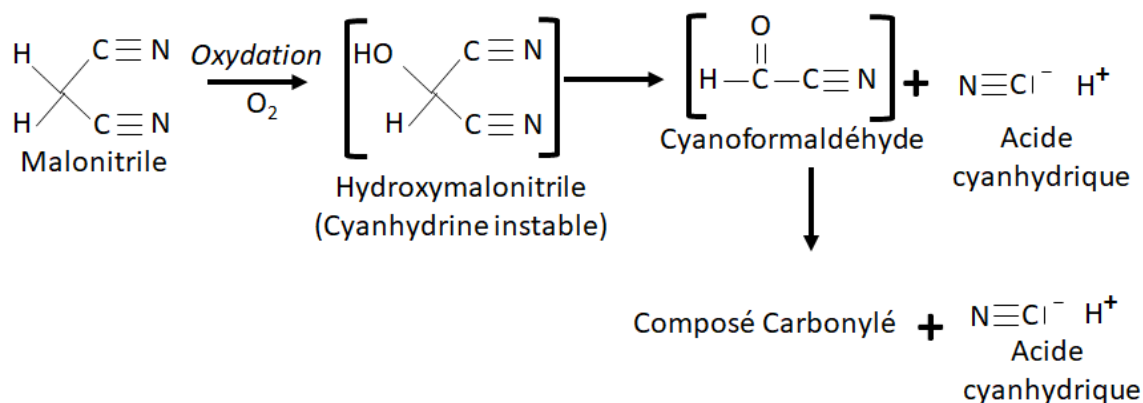


Figure 33 : Hypothèse de H. Tanii et K. Hashimoto [6] sur la Métabolisation du Malonitrile en Acide cyanhydrique et un Composé organique à Fonction Carbonyle

Dans une récente Publication des Chercheurs Sud-coréens [127] en Octobre 2019 dans la Revue Analytica Chimica Acta, propose que le Malonitrile en présence d'Eau, libère une Molécule de Cyanure et de l'Hydroxyacétonitrile. Ce dernier en présence d'Eau libère la seconde Molécule de Cyanure et de l'Hydrate de Formaldéhyde, la Forme hydratée du Formaldéhyde, connue en France sous le nom de Formol.

Dans cette Hypothèse, de nombreux Points sont en Contradiction avec les Connaissances sur les Mécanismes réactionnels, applicables à ces Réactions. Le Malonitrile est connu pour être modérément soluble dans l'Eau (13,3 g / 100 mL à 20°C) et décrit comme stable en Milieu aqueux.

Il semble très improbable que dans ces Conditions, l'Eau attaque le Malonitrile.

En fait, comme on va le voir ultérieurement ([Figure 34](#)), le Malonaldéhyde doit être oxydé au niveau d'un de ses Hydrogènes méthyléniques ($-\text{CH}_2-$), pour former de l'Hydroxymalonitrile.

Cette Cyanhydrine "potentielle", certainement très instable, devrait libérer facilement une Molécule de Cyanure et un Composé hypothétique à deux Atomes de Carbone. Ce dernier est censé, par Hydrolyse, former une Molécule de Cyanure et de l'Hydrate de Formaldéhyde comme le proposent les Auteurs coréens [127].

Ce Schéma semble séduisant, sauf que le Passage du Malonitrile à l'Hydroxymalonitrile nécessite obligatoirement comme précisé précédemment, non pas l'Intervention d'une Molécule d'Eau, mais une Oxydation enzymatique, comme nous le verrons ci-après ([Figure 34](#)).

Cet Exemple est intéressant, car on s'aperçoit qu'à partir d'une fausse Hypothèse (Formation d'un Composé carbonylé), on peut l'améliorer.... mais, malheureusement, cette Hypothèse continue d'être erronée. La Chimie obéit à des Règles strictes !

Comme H. Tani et K. Hashimoto [6], nous sommes d'accord que la première Etape d'Oxydation du Malonitrile conduit transitoirement à l'Hydroxymalonitrile. Cette Cyanhydrine, certainement très instable, doit s'hydrolyser en libérant une première Molécule d'Anion cyanure ($\text{N}\equiv\text{C}^-$) et un Composé cationique intermédiaire à deux Atomes de Carbone ([Figure 33](#)) [128].

Pour la Suite réactionnelle, alors que les Chercheurs japonais, proposent que le Carbone central du Malonitrile ($\text{R}_1\text{-CH}_2\text{-R}_2$) soit libéré sous forme de Formaldéhyde ($\text{H}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{H}$), nous suggérons, que l'Oxydation finale du Carbone méthylénique ($\text{R}_1\text{-CH}_2\text{-R}_2$) du Malonitrile aboutit en Final plutôt à l'Acide formique. Du Point de vue mécanistique, à partir du Composé cationique intermédiaire à deux Atomes de Carbone, qui théoriquement correspond à un Carbocation hydroxyacétonitrile qui doit, sous l'action de l'Eau, former du Dihydroxyacétonitrile. Cet intermédiaire hypothétique, certainement très instable (semble-t-il non décrit), va se stabiliser en libérant le second Groupement cyané du Malonitrile.

L'Entité organique restante, ne possède plus qu'un seul Atome de Carbone (donc dérivée du Méthane) et pourrait par exemple apparaître sous forme d'un Composé hypothétique, le

Trihydroxyméthane, qui va se stabiliser en éliminant une Molécule d'Eau et former de l'Acide formique. Ce dernier peut être éliminé directement dans les Urines sous forme de Formiate.

$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \equiv \text{C} - \text{C} - \text{C} \equiv \text{N} \end{array}$	Malonitrile
$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \equiv \text{C} - \text{C} - \text{C} \equiv \text{N} \end{array}$	Hydroxymalonitrile
$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{N} \equiv \text{C} - \text{C}^+ - \text{C} \equiv \text{N} \end{array}$	Cation intermédiaire Hydroxymalonitrile
$\left[\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \equiv \text{C} - \text{C} - \text{C} \equiv \text{N} \end{array} \right]$	Composé hypothétique Dihydroxymalonitrile
$\left[\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{C} \equiv \text{N} \\ \\ \text{OH} \end{array} \right]$	Composé hypothétique Dihydroxyacétonitrile
$\left[\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array} \right]$	Composé hypothétique Trihydroxyméthane
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} - \text{C} \\ \\ \text{O} - \text{H} \end{array}$	Acide formique
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} - \text{C} \\ \\ \text{O}^- \end{array}$	Anion formiate

La [Figure 34](#) résume les Voies principales de Métabolisation de l'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile en, d'une part du 2-Chlorobenzaldéhyde et d'autre part, en Malonitrile.

La Biotransformation ultérieure du Malonitrile, conduit selon notre Hypothèse à deux Molécules d'Anion Cyanure et à un Formiate, qui sera éliminé par Voie urinaire. Classiquement, le Formiate peut aussi être Oxydé en Dioxyde de carbone (CO_2), éliminé lors de l'Expiration, ou sous forme d'Hydrogénocarbonate (H-CO_3^-) dans les Urines ([Figure 34](#)).

Il est intéressant de remarquer qu'au Niveau cellulaire, classiquement, l'Anion formiate participe au Cycle des Composés dits à un Atome de Carbone (Composés en C1) et ceci sous forme de « Formiate activé » dans le 10-Formyltétrahydrofolate (Dérivé de l'Acide folique, une Vitamine du Groupe B), qui est impliqué dans la Synthèse des Purines et de la Thymine, Bases nucléiques de l'ADN [129].

Par ailleurs, l'Anion formiate est un Inhibiteur de la Cytochrome oxydase [130], ce qui ne peut qu'accentuer au niveau de la Chaîne respiratoire l'Action anoxigène de l'Anion cyanure.

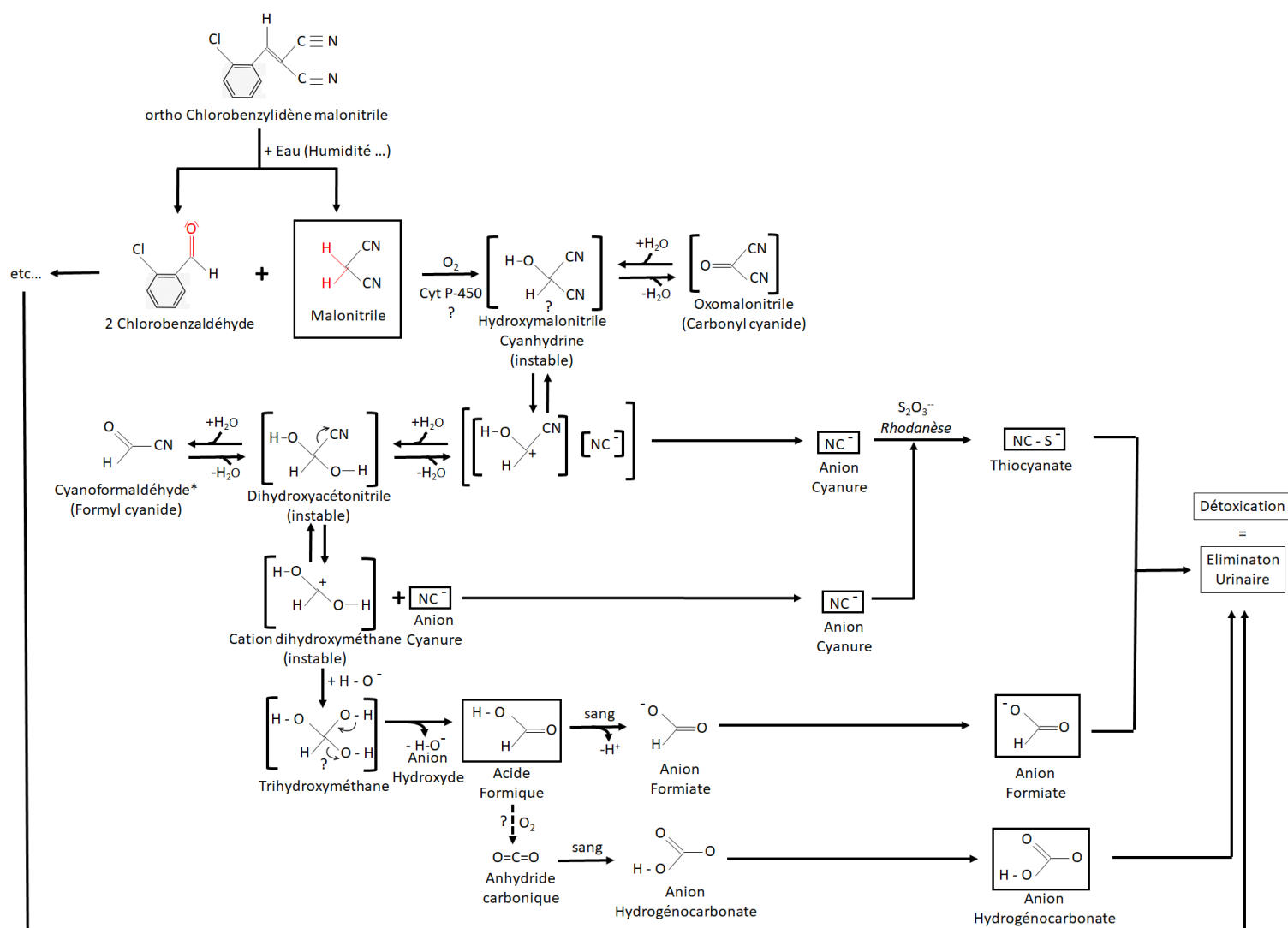


Figure 34 : Principales Voies de Détoxication des Métabolites de l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile

Pour revenir sur notre Hypothèse, concernant la Métabolisation de l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile (CS), il apparaît que les deux Mécanismes réactionnels que nous proposons, ne sont pas totalement en accord avec ceux décrits dans la Littérature internationale.

Ainsi dans l'excellent Ouvrage de référence publié en 2007 par T. Marrs [131], il y est décrit (page 148), qu'au départ, la Molécule CS est attaquée par une Molécule d'Eau au niveau de sa Double liaison éthylénique du Groupement benzylidènemalonitrile, par Hydrolyse selon un Mécanisme classique de type Substitution nucléophile bimoléculaire (SN_2).

Comme nous l'avons indiqué dans la Note en bas de Page sous la [Figure 31](#), une Réaction d'Hydrolyse de type SN_2 , nécessite une Rupture de Liaison entre deux Atomes adjacents, pas compatible avec une Addition d'Eau sur la Double Liaison du CS.

En effet, ce n'est pas le Cas dans une Réaction dite d'Addition, dans laquelle, la Molécule d'Eau se fixe sur chacun des deux Atomes de la Liaison éthylénique, comme indiqué dans la [Figure 31](#).

* Le Cyanoformaldéhyde (Formyl cyanide), a été isolé et caractérisé sous forme gazeuse, phase dans laquelle il réagit avec l'Eau en formant de l'Acide formique et de l'Acide cyanhydrique [4]. A part ses caractéristiques spectrales, on ne dispose pas d'autres informations [7].

Nous espérons, que cette simple Modification « réactionnelle » vous permettra malgré tout de mieux comprendre l'Agressivité de la Molécule d'Eau, vis-à-vis du CS !!

Dans les Etapes ultérieures de Métabolisation du CS, le Malonitrile libéré, va être oxydé en libérant de l'Anion cyanure ($\text{N}\equiv\text{C}^-$) ([Figure 33](#)).

Toujours selon T. Marrs [131], vu les faibles Rendements obtenus en Cyanure, il est raisonnable de penser qu'à partir du Malonitrile, dont la Structure présente deux Groupements cyanés, seul un Reste cyané, est libéré... quid du second ?

Cette Proposition semble étonnante, car si on se réfère simplement au Mécanisme qui semble impliqué dans la Métabolisation du Malonitrile ([Figure 39](#)), il doit libérer théoriquement deux Anions cyanure.

Dans la Littérature internationale, sur le Sujet de la Nature du Produit d'Oxydation du Carbone central méthylénique ($-\text{CH}_2-$), c'est le flou intégral... les plus avancés parlent d'un Composé carbonylé ... alors qu'aucun Métabolite n'a été identifié !

Selon notre Approche, il ne s'agit pas d'un Composé carbonylé à un Atome de Carbone (limité au Formaldéhyde et à son Hydrate), mais plutôt d'un Composé en C1 présentant donc un Degré d'Oxydation supérieur, soit un Acide carboxylique.

Dans ce sens, nous proposons que la Molécule monocarbonée, serait de l'Acide formique, Acide fort, présent en Milieu biologique sous forme de Formiate... mais en Final, tout reste à démontrer !

$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\ddot{\text{O}} \\ \\ \ddot{\text{O}}-\text{H} \end{array}$	Acide formique
$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\ddot{\text{O}} \\ \\ \ddot{\text{O}}^- \end{array}$	Anion formiate

La Destinée du Formiate, peut être très variable, soit une simple Elimination urinaire, soit une Oxydation ultérieure en CO_2 , soit l'Incorporation dans la Biosynthèse de Composés en C1 ([Figure 34](#)).

Comment expliquer ces Différences d'appréciation sur la Libération, à partir du Malonitrile, d'une ou de deux Molécules de Cyanure ?

Il est vraisemblable, que dès que l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile (CS) est en présence des Constituants cellulaires, il est attaqué par les Entités nucléophiles portée par les Molécules biologiques. Ainsi les Protéines et les Peptides possèdent des Fonctions thiolates ($\text{Pr}-\ddot{\text{S}}^-$) fournies par la Cystéine ($\text{Cys}-\ddot{\text{S}}-\text{H}$), mais aussi des Fonctions Amines primaires ($\text{Pr}-\ddot{\text{N}}\text{H}_2$), provenant de la Lysine ($\text{Lys}-\ddot{\text{N}}\text{H}_2$)... ces deux Fonctions nucléophiles très réactives, vont immédiatement réagir avec la Molécule CS !

Actuellement, aucun Adduit protéique de ce type, n'a pu être décrit... ce qui est assez étonnant... à moins qu'il ne soit très instable.

Par ailleurs, parmi les Métabolites minoritaires du CS, il se forme du 2-Chlorodihydrobenzylidènemalonitrile, qui possède toujours deux Groupements cyanés ([Figure 37](#))... de quoi faire aussi diminuer la Quantité de Cyanure, libérable à partir du Malonitrile. Bien entendu, il ne s'agit que de simples Hypothèses, à ultérieurement vérifier, car pour le CS, il reste beaucoup de recherches à poursuivre.

A.3) Mécanisme impliqué dans le Processus d'Intoxication par l'Anion cyanure

Finalement, à partir de l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile (gaz CS), une Oxydation suivie d'Hydrolyse libère théoriquement deux Molécules d'Anion Cyanure. Il est admis que c'est le Cyanure, dont les Systèmes de détoxification sont saturés, qui va bloquer diverses Molécules biologiques, parmi lesquelles la Cytochrome-oxydase de la Chaîne respiratoire mitochondriale, Enzyme terminale qui joue un Rôle essentiel dans la Respiration cellulaire. L'Anion cyanure ($\text{N}\equiv\text{C}^-$) bloque la Cytochrome-oxydase, en se Complexant avec le Cation ferrique (Fe^{3+}) du Cytochrome a_3 , le dernier Coenzyme de la Chaîne respiratoire mitochondriale, inhibant rapidement et totalement la Respiration cellulaire. En Effet, dans le Complexe IV de la Chaîne respiratoire, le Cytochrome a_3 , à base de Cation ferrique, va complexer l'Anion cyanure et ainsi bloquer totalement la Chaîne respiratoire, empêchant la Réduction du Dioxygène en Eau, inhibant toute Libération d'Énergie et entraînant une Anoxie cellulaire ([Figure 35](#)) [132].

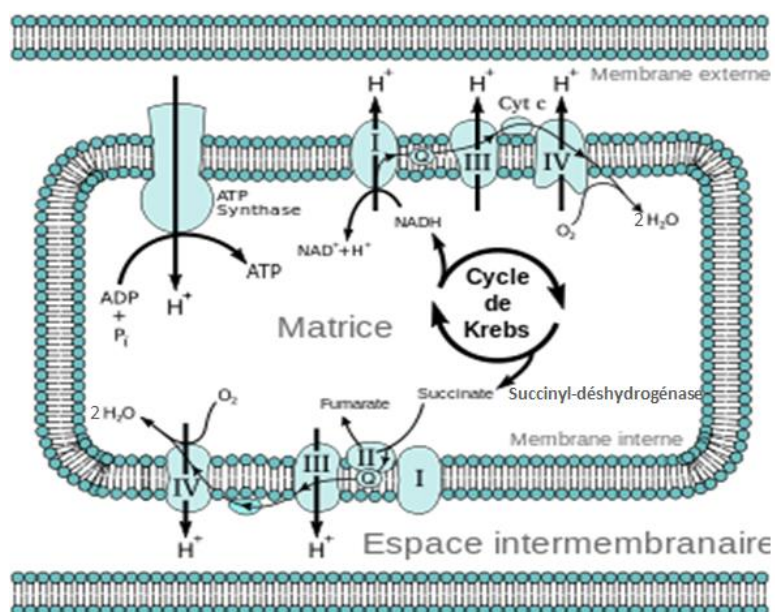


Figure 35 : Chaîne respiratoire : le Cyanure bloque le Complexe IV de la Cytochrome-oxydase
 P_i = Phosphate

L'Organisme est capable de détoxifier le Cyanure, par Fixation d'un Atome de Soufre, apporté par un Thiosulfate ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$) et ceci en présence de la Rhodanèse [133], une Enzyme mitochondriale que l'on retrouve dans la Salive et dans le Foie. Cette Réaction de détoxification conduit ainsi au Métabolite final principal : le Thiocyanate ($\text{N}\equiv\text{C-S}^-$), éliminé après Filtration rénale, dans les Urines.

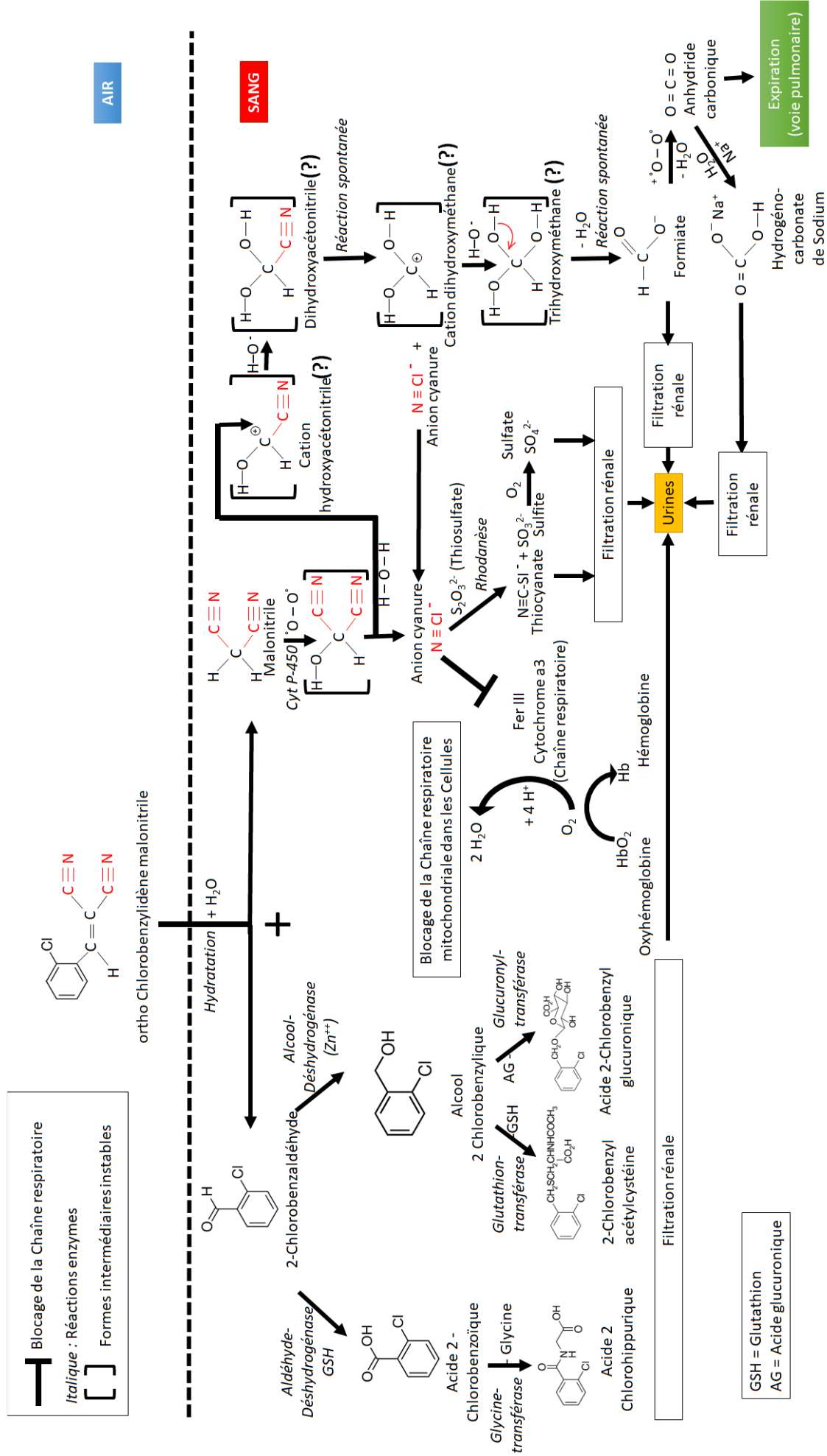


Figure 36 : Métabolisation de l'ortho-Chlorobenzylidène malonitrile en 2-Chlorobenzaldéhyde et en Malonitrile, ultérieurement métabolisé en Acide formique et en deux Molécules d'Anion cyanure.

A.4) Métabolisation du 2-Chlorobenzaldéhyde

Le 2-Chlorobenzaldéhyde, est une Molécule extrêmement agressive, classée par l'Union Européenne (par l'Agence européenne des Produits chimiques, l'ECHA) comme Corrosive, c'est-à-dire détruisant la Matière Vivante.

De ce fait, elle doit, dans l'Organisme être immédiatement neutralisée, grâce à différentes Voies de métabolisation que nous allons développer.

Classiquement, le 2-Chlorobenzaldéhyde, peut emprunter deux Voies métaboliques distinctes [134]. Sa demi-vie est de 15 secondes [125]. Son Oxydation dans le Foie en présence d'Aldéhyde-déshydrogénase forme de l'Acide 2-Chlorobenzoïque, qui conjugué à de la Glycine (l'Acide α -aminé le plus simple), en présence de Glycine-transférase, forme de l'Acide 2-Chlorohippurique, qui représente le Métabolite final majoritaire, après Biotransformation du Gaz CS [14]. Les autres Produits secondaires issus du Métabolisme du Gaz CS en 2-Chlorobenzaldéhyde, empruntent une seconde Voie : la Réduction du 2-Chlorobenzaldéhyde en Alcool-2-Chlorobenzyle et ceci en présence d'Alcool-déshydrogénase ([Figure 36](#)).

A.5) Voie Métabolique minoritaire

Pour le CS, une autre Voie métabolique minoritaire a été décrite. Celle-ci correspond à la Réduction de la Molécule d'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile en ortho-Chlorodihydrobenzylidènemalonitrile (CSH_2), laquelle a une Demi-vie de 660 secondes [125]. L'ortho-Chlorodihydrobenzylidènemalonitrile est détoxifié selon deux Voies métaboliques. Par la première Voie, il est conjugué à la Glycine et forme de la 1-Chlorophénylacétylglycine. Dans la seconde, une Fonction cyanée du Groupement dinitrile ($\text{R-C}\equiv\text{N}$) est partiellement hydrolysée en Amide formant du 2-Chlorophényl-2-cyanopropinamide. Celui-ci est en final, hydrolysé en Acide 2-Chlorophényl-2-cyanopropionique, éliminé dans les Urines.

La 1-Chlorophénylacétylglycine et l'Acide 2-Chlorophényl-2-cyanopropionique sont deux Métabolites urinaires très minoritaires. Cette seconde Voie métabolique a lieu dans le Cytoplasme des Erythrocytes (les Globules rouges), mais également au niveau de l'Estomac et nécessite l'intervention d'une Enzyme NADPH-dépendante [14].

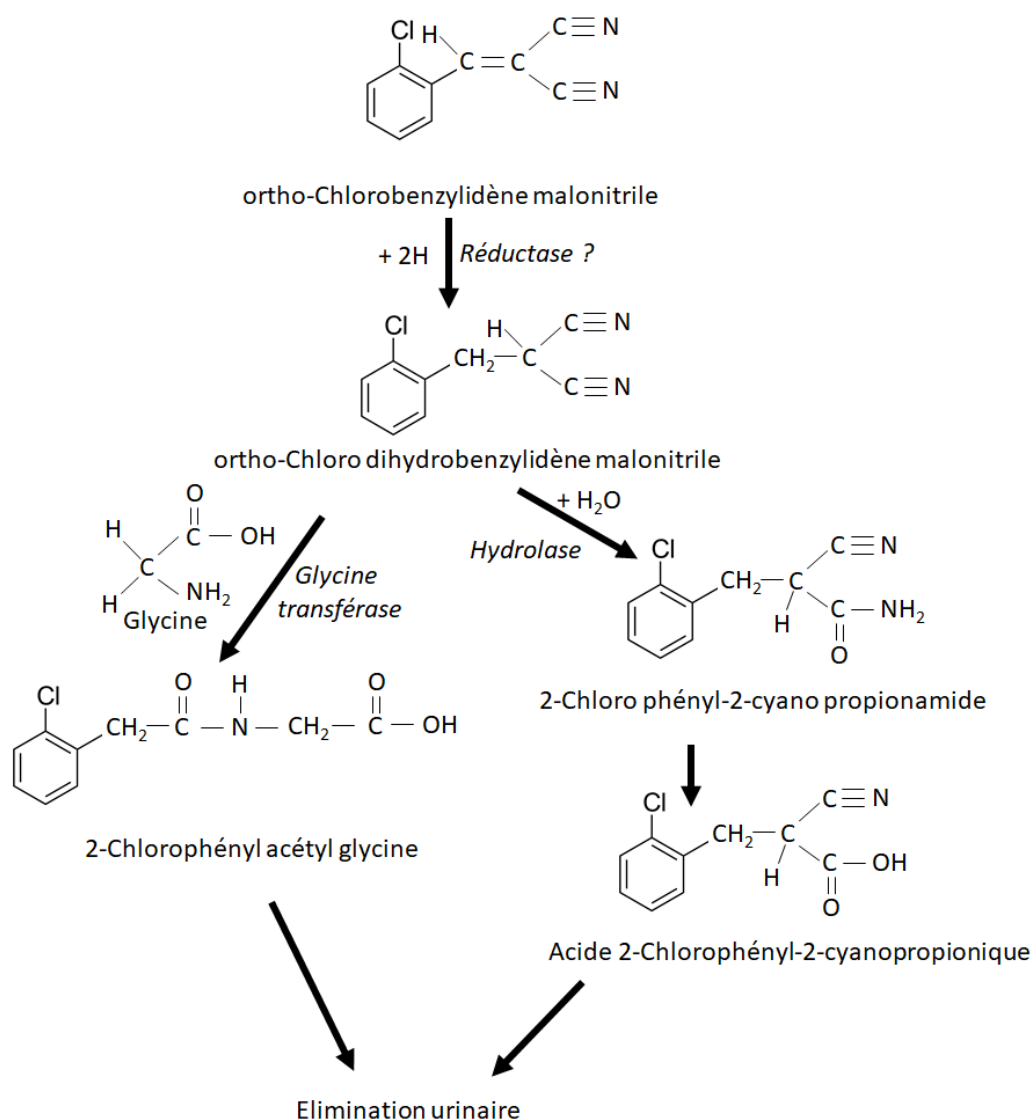


Figure 37 : Voies métaboliques secondaires réductrices du Gaz CS

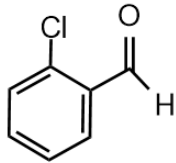
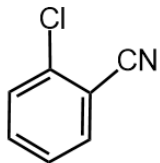
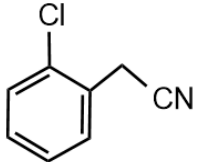
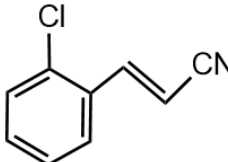
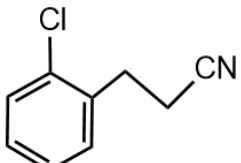
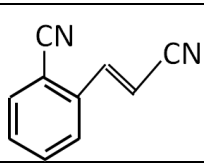
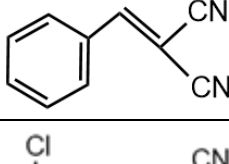
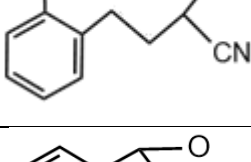
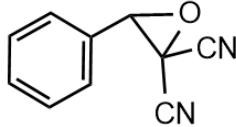
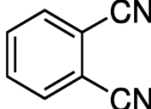
A.6) Produits de Dégradation thermique de l'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile

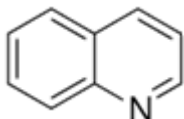
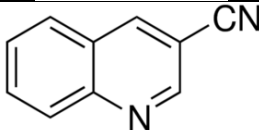
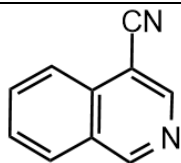
La Dégradation thermique du Gaz lacrymogène CS, a été étudiée extensivement. A des Températures comprises entre 490°C et 625°C, les Molécules libérées sont CO, CO₂, Cl₂, NH₃, N₂O, (NO)_x, C₂H₂ et H₂O [135], mais cette Liste a été complétée plus tard par l'Adjonction d'autres Gaz : CS, CO, CO₂, HCl, HCN [136]. Il est à noter que des Molécules comme l'Acide chlorhydrique (HCl) ou le Cyanure d'hydrogène (HCN), sont directement libérées dans l'Air, à haute Température. Cette présence a été confirmée lorsqu'un Palet* de Lacrymogène a été chauffé à plus de 700°C [137]. Une Etude plus récente s'est spécifiquement intéressée au Cyanure, indiquant que la Quantité de Cyanure libérée, était directement liée à la Température et indiquant qu'il y avait une Libération de Cyanure, dès 100°C. Des Inquiétudes, quant à une Exposition à long terme des Militaires, ont été évoquées [138].

D'autres Produits de Dégradation thermique, ont été mis en évidence [139] : 2-Chlorobenzaldéhyde, 2-Chlorobenzonitrile, Quinoleine, Cyanure de 2-Chlorobenzyle, 1,2-Dicyanobenzene, 3-(2-Chlorophényl)propylnitrile, Isomères cis- et trans- du 2-Chlorocinnamonnitrile, 2,2-Dicyano-3-(2chlorophenyl)oxirane, 2-Chlorodihydrocinnamonnitrile,

*Palet : Petit Objet cylindrique, contenant la Poudre CS dans les Grenades lacrymogènes, permettant de disperser le Produit dans l'Atmosphère.

Benzylidènemalonitrile, Isomères cis- et trans- du 2-Cyanocinnamonitrile, 2-Chlorobenzylmalonitrile, 3-Quinoléinecarbonitrile et 3-Isoquinoléinecarbonitrile. La plupart de ces Produits sont obtenus par des Réarrangements et des pertes de Groupements cyanés et d'Atomes de Chlore.

2-Chlorobenzaldéhyde	
2-Chlorobenzonitrile	
2-Chloro-acétonitrile (Cyanure de 2-Chlorobenzyle)	
2-Chlorocinnamonitrile	
2-Chlorodihydrocinnamonitrile	
2-Cyanocinnamonitrile	
Benzylidènemalonitrile	
2-Chlorobenzylmalonitrile	
2,2-Dicyano-3-(2chlorophenyl)oxirane	
1,2-Dicyanobenzene	

Quinoléine	
3-Quinoléine carbonitrile	
3-Isoquinoléine carbonitrile	

Les Concentrations de Cyanure et d'Acide chlorhydrique, présentes dans une Pièce de 240 m³ ([Figure 38](#)), étaient au-dessus des Niveaux autorisés par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) et le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) américains.



Figure 38 : Dispersion de Gaz CS à Fort Meade, Maryland, en vue de l'Analyse des Produits de combustion

A.7) Les Preuves de la Formation de Cyanure chez l'Homme

La Formation de Cyanure par Métabolisation du Gaz CS, a été très discutée, dès les premières Utilisations de ces Gaz lacrymogènes. En Effet, dès les Années 1950, des Etudes sur le Malonitrile, en Expérimentation animale ont montré sa Métabolisation en Cyanure, puis en Thiocyanate. Par ailleurs l'impact sur le Métabolisme cellulaire, entraîne une Augmentation du taux d'Acide lactique [140], signe d'une Perturbation de la Glycolyse.

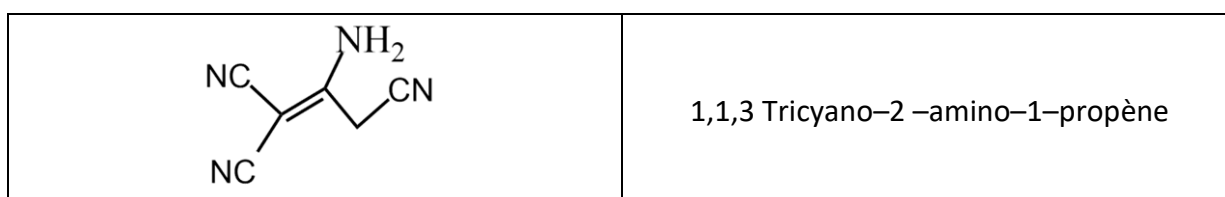
L'Hydratation du CS en Malonitrile, a été mise en évidence également très tôt, dès les Années 1960 et était à cette Epoque assimilée à une Hydrolyse [141]. C'est pour cette raison, que l'Hypothèse d'Effets impliquant le Cyanure sur l'Organisme à partir du Gaz lacrymogène CS, a été postulée dès les Années 1970 [142]. Cette Formation de Cyanure a été confirmée et étudiée de façon très approfondie en Expérimentation animale, dans laquelle les Effets toxiques du CS ont pu être neutralisés, par Addition de Thiosulfate, bloquant l'Action toxique du Cyanure [81]. Des Etudes complémentaires en Expérimentation animale, ont montré, que

par Injection intraveineuse, les Concentrations de Cyanure et de Thiocyanate étaient effectivement augmentées, entraînant un Blocage de la Cytochrome-oxydase [143].

Bien que la Métabolisation du Gaz CS en Expérimentation animale soit bien établie, les Etudes sur l'Homme sont demeurées peu nombreuses.

Il a été cependant possible de confirmer la Voie métabolique, aboutissant à la Formation de Cyanure, en l'étudiant par Etapes successives.

D'une part, une Etude a mesuré les Niveaux d'Acide 2-Chlorohippurique après Exposition brève (6 Minutes) à de faibles Concentrations (2,7 mg/m³) chez des Soldats américains, équipés d'un Masque de protection (M40) [144]. Ce Composé étant formé après Libération du Malonitrile, il est donc intéressant d'étudier la Métabolisation du Malonitrile chez l'Homme. Comme en Expérimentation animale [6, 145], le Malonitrile, chez l'Homme, est métabolisé en Cyanure. Les Mesures de Concentrations en Thiocyanate dans le Sang passant de 1 mg/L à 8 mg/L après injection de 0,7 gramme de Malonitrile, le confirment [146]. De plus, l'Utilisation d'une autre Source potentielle de Malonitrile, le 1,1,3-Tricyano-2-amino-1-propène (U-9189), a permis de mettre en évidence l'Elévation des Concentrations de Thiocyanate dans le Sang ([Figure 39](#)) [147]. Des Observations cliniques sur des Patients Schizophrènes, traités avec du Malonitrile, confirment la Production de Cyanure. Les Symptômes tels que Nausées, Vomissements ou Maux de tête, cessent instantanément, après Administration de l'Antidote, le Thiosulfate de sodium (Na₂S₂O₃) [148].



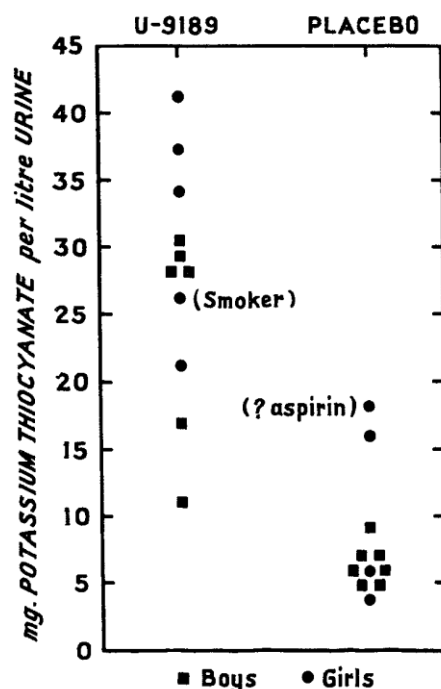


Figure 39 : Mesure de la Concentration en Thiocyanate (mg/L) chez des jeunes Garçons (Boys) ou Filles (Girls) avec un cas de Fumeur (Smoker), après prise d'un Placébo ou d'une Source de Malonitrile (U-9189). Les Concentrations plus élevées de Thiocyanate, retrouvées chez des Filles ayant eu le Placébo, pourraient être dues à la prise d'Aspirine (?aspirin), ce qui pour l'ATC semble étonnant !

Tous ces Eléments permettent, sans conteste de confirmer, que la Voie métabolique majoritaire chez l'Homme, est bien la Libération de théoriquement deux Molécules de Cyanure, par Molécule de Gaz CS ([Figure 40](#)).

Un Calcul a été réalisé, indiquant que pour une Exposition considérée comme intolérable à 10 mg/m³ de CS, pendant une Minute, avec un Volume respiratoire de 20 Litres en une Minute, si l'intégralité du Gaz inhalé est absorbée, on aurait ainsi 0,02 x 10 = 0,2 mg de CS absorbé. La Masse molaire du CS étant de 188 g/mol, la Quantité absorbée, correspondrait à 1,05 µmol. Un seul des deux Groupements Cyanure étant libéré, selon la Littérature disponible de l'Epoque, on considère alors que 1,05 µmol de Cyanure est formé, de Masse molaire 26 g/mol, soit 27,3 µg. Ceci correspond au Cyanure contenu dans une Bouffée de Cigarette de « 30 ml » (volume récupéré dans une seringue), des Années 1970 [149]. Cependant, en pratique, la Dose de CS libérée par une Grenade, n'est pas homogène et une Modification a été proposée, indiquant qu'un Individu situé à 20 ou 30 mètres d'une Grenade, ne pourrait absorber qu'une Dose de 2,1 µmol de Cyanure, soit environ 54,6 µg.

S'appuyant sur le Fait que peu de Métabolites du Gaz CS n'ont été retrouvés, après Exposition d'Hommes sains aux Gaz [150], la Conclusion a été que la Dose de Cyanure était trop faible, puisqu'elle ne correspond qu'à deux Bouffées de Cigarettes de l'Epoque. Les Cigarettes plus récentes étant moins dosées, une Bouffée ne contiendrait que 1 à 2 µg de Cyanure [151] et la Quantité absorbée par une Exposition aux Gaz lacrymogènes, correspondrait donc davantage à celle d'une ou plusieurs Cigarettes.

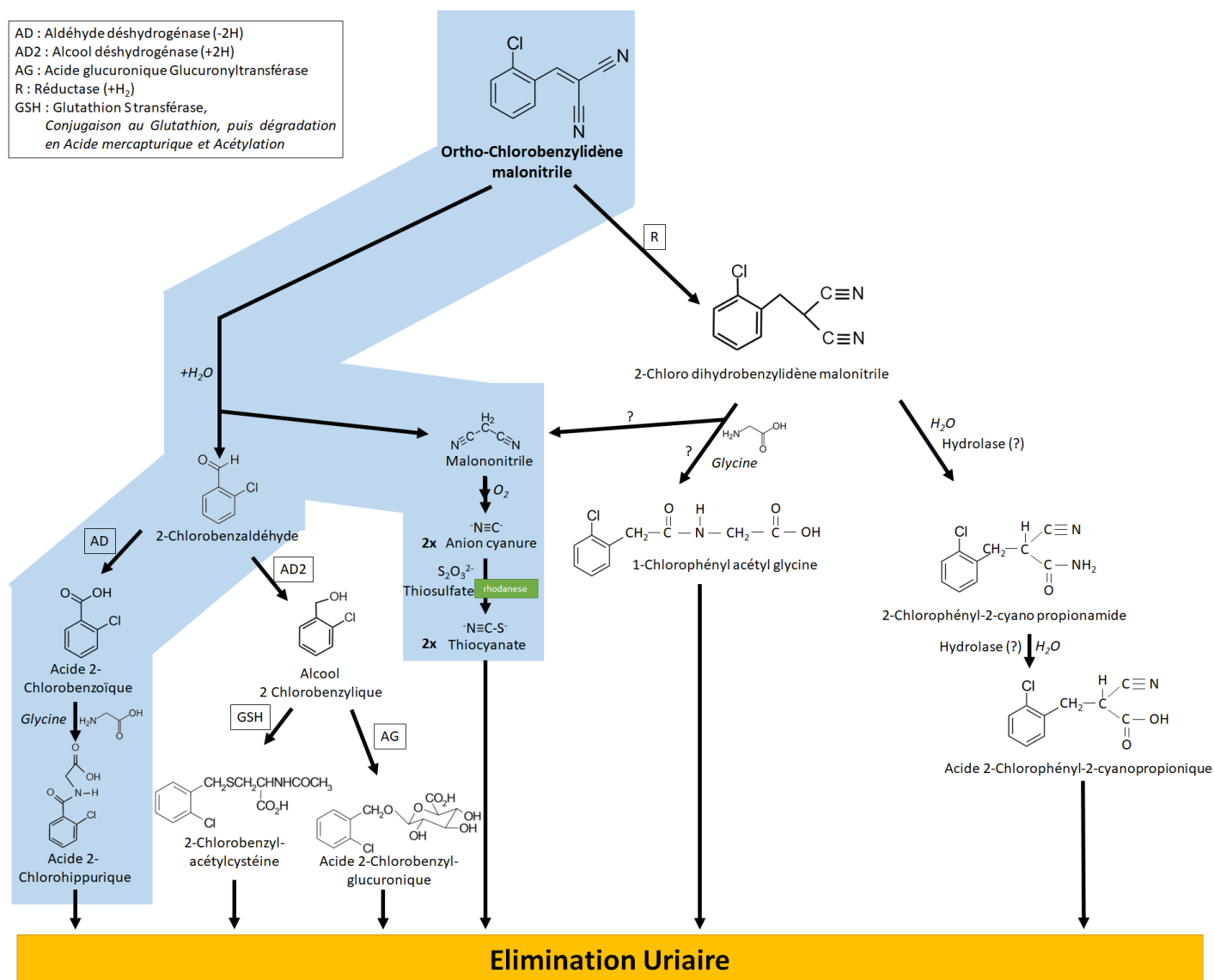


Figure 40 : Voies de Métabolisation du Gaz CS, démontrées en Expérimentation animale. La Voie colorée correspond à la Voie majoritaire, ce qui a été confirmé chez l'Homme.

Par ailleurs, une Etude récente réalisée en Egypte, a montré qu'il n'y avait pas de baisse des Niveaux de Thiocyanate dans le Temps sur 14 Personnes exposées en moyenne 2,8 Minutes aux Gaz lacrymogènes et dont les Concentrations dans le Plasma sanguin ont été vérifiées quelques Heures après Exposition, puis deux Semaines plus tard [152]. Dans cette Etude, la Concentration en Thiocyanate, pour 18 Personnes avait été mesurée au départ et par ailleurs, 4 Personnes ne se sont pas présentées.

Aucune Information sur le Tabagisme de ces Personnes n'a été indiquée. Elles ont été comparées à des Groupes contrôles non-Fumeurs, Fumeurs et gros Fumeurs et leur Concentration en Thiocyanate, était proche de celle des Fumeurs.

Aucune information n'a été donnée sur leurs Habitudes alimentaires, ou sur une nouvelle Exposition aux Gaz lacrymogènes durant les deux Semaines.

A l'inverse, une Etude sur des Soldats américains volontaires, exposés au Gaz lacrymogène CS, a montré que celui-ci était bien absorbé. L'Acide 2-Chlorohippurique a été retrouvé dans les Urines, à un Niveau beaucoup plus élevé que pour une Population non exposée, ou que pour ces mêmes Soldats avant Exposition [144, 153].

Le rapport d'un Cas récent, d'un Employé dans un Centre de Formation de la Police en France, exposé plusieurs Jours à du Gaz CS, lors d'une Livraison de Grenades qui présentaient une légère Fuite, a eu des Symptômes tels que Vomissements, Maux de tête et Irritations cutanées, probablement liés à une Exposition directe au CS, mais également des Symptômes moins courants comme des Vertiges, une Asthénie et une Perte de Poids, conséquente sur le long terme. Ces derniers Symptômes pourraient être liés à une Intoxication chronique au Cyanure [154].

Un Calcul peut être effectué avec les Données du Fabricant, dans le Cas du Décès du jeune Fêtard Steve Caniço, lors de la Fête de la Musique, à Nantes en Juin 2019. On sait qu'au moins 33 Grenades lacrymogènes ont été utilisées, c'était en moins d'une demi-Heure. Ceci indique donc une Durée de 33×30 Secondes, soit 16 Minutes 30 Secondes d'Exposition sur une Période de temps très courte. La Concentration dans le Nuage devait être comprise entre 1,3 et 7 mg/m³. Le même Calcul que précédemment, aboutirait à une Concentration de Cyanure comprise entre 77 µg et 0,32 mg absorbée en moyenne. Si on ajoute la Possibilité de Formation de deux Molécules de Cyanure, plutôt que d'une, il serait donc possible en Théorie, dans ces Conditions d'absorber jusqu'à 0,64 mg.

Il est évident que les Personnes, bloquées à proximité de Palets de Lacrymogène, ont pu absorber des Doses bien plus élevées que celles présentes en moyenne dans le Nuage. Dans la pire des Hypothèses, le Nuage pouvant atteindre une Concentration de 5000 mg/m³, directement à proximité de la Grenade, c'est-à-dire 228 mg de Cyanure, qui auraient été absorbés selon la même Méthode de Calcul et 456 mg, si on tient compte de la Formation à partir du Malonitrile d'une seconde Molécule de Cyanure, ceci étant bien au-delà du Seuil de Mortalité. Sans Analyses exactes des Niveaux de Cyanure dans le Sang, il est impossible d'établir la Quantité exacte de Cyanure ayant été produite. Cependant, le Schéma clinique décrit par les Personnes (Pertes de connaissance, Désorientation, ...), semble indiquer des Concentrations moyennes en Cyanure... pas très compatibles avec une Atmosphère « clean » !

Ce Calcul peut être complété par un autre, utilisant les Concentrations d'Acide 2-Chlorohippurique, retrouvées dans les Urines de Soldats américains exposés au Gaz CS, à une Concentration de 2,7 mg/m³ pendant 6 minutes et portant un Masque, puis 15 secondes sans Masque de protection de type M40 [144]. Dans ces Conditions, le Calcul précédent indique la Production de 0,04 mg de Cyanure. L'Acide 2-Chlorohippurique était présent dans les Urines jusqu'à 24 heures après Exposition et a été quantifié très précisément, avec une Moyenne de 509,3 mg/L, avec un Maximum à 2180 mg/L. Dans cette Voie métabolique, le Malonitrile est libéré et va donc être métabolisé sous forme de Cyanure. Si on considère la Libération d'un

seul Groupement cyané par Molécule d'Acide 2-Chlorohippurique formée, cela correspond à 0,062 mg/L dans les Urines en moyenne ou 0,27 mg/L dans les Urines selon la Valeur maximale. A partir d'un Volume urinaire journalier de 0,8 à 1,5 Litre, cela correspond donc à une Concentration en Cyanure, comprise entre 0,05 et 0,4 mg (entre 0,1 et 0,8 mg si on tient compte de la seconde Molécule de Cyanure libérée par le Malonitrile). Il y aurait donc, en l'absence d'Absorption par la Voie respiratoire (puisque les Soldats sont équipés de Masque), Absorption d'importantes Quantités de Cyanure par la Voie cutanée, plus conséquentes encore que celles absorbées par la Voie respiratoire... cela mérite Réflexion !

Lors d'une Manifestation à Montpellier, en Juin 2019, la Concentration en Cyanure a été mesurée directement dans le Sang des Participants, suite à une Exposition aux Gaz lacrymogènes et ceci grâce au Cyanokit, développé par la Firme Cyanoguard [155]. Trois Prélèvements ont été réalisés dans le Cadre de Manifestations en France. (T0, avant Exposition ; T1, le plus rapidement possible après Gazage : entre 5 et 15 minutes ; et T2, 10 minutes plus tard). Neuf Personnes ont participé à cette Etude, mais au Départ, certains ne se sont pas présentés. Les Résultats sont reportés dans le [Tableau 4](#) [156]. Ils indiquent que le Niveau de Cyanure après Exposition aux Gaz CS, atteint des Niveaux supérieurs au Seuil de dangerosité de 0,5 mg/L. Ces Analyses ont été effectuées, après que leurs Auteurs aient pris connaissance d'une Cinquantaine de Cas de Manifestants, ayant eu un Niveau anormalement élevé en Thiocyanate, dans le Sang ou les Urines.

	T0	T1	T2
1	0		
2	0,125	0,625	0,5
3	0,125	0,75	0,625
4	0,25		
5	N/A	0,75	
6	0,25	0,5	
7		0,625	
8			
9		0,625	

Tableau 4 : Niveaux mesurés de Cyanure dans le Sang (mg/L), avec une Marge d'erreur de 0,125 mg/L, grâce au Cyanokit de la marque Cyanoguard

Les Symptômes décrits par les Manifestants exposés aux Gaz lacrymogènes, correspondent à des Troubles respiratoires, cutanés, oculaires, mais indiquent également une Atteinte secondaire au niveau du Système nerveux central, ce qui serait cohérent avec une Intoxication légère au Cyanure [157]. Ces Effets jusqu'à présent non décrits qui sont apparus, seront également discutés dans le [Chapitre 7](#).

B) Chlorure de potassium

Le Chlorure de potassium (KCl), pris à Dose modérée, est un Sel assez peu toxique, utilisé dans l'Alimentation animale pour réduire la dose de Sodium dans les Sels à base de Chlorure de sodium (NaCl) [158]. Il ne semble guère présenter de Danger comme Constituant des Grenades lacrymogènes, car sa Toxicité est essentiellement par Voie digestive ou Intraveineuse.

C) Résines Epoxy

La Résine Epoxy, est un Polymère utilisé souvent dilué en Solution dans de la Méthylisobutylcétone (MIBC).

L'utilisation de ce Solvant en Angleterre dans les Gaz lacrymogènes, ne semblait pas entraîner de Problème de Santé majeur, car c'est seulement en vidant complètement l'Aérosol, qu'il a été possible d'excéder les Valeurs recommandées de 100 ppm dans 4 Essais sur 18. Ce Composé, en Expérimentation animale, est métabolisé en 4-Hydroxy-2-méthyl-4-pentanone et 2-Méthyl-4-pentanol, qui seront ensuite oxydés et éliminés essentiellement sous forme de Dioxyde de Carbone (CO_2) [159]. Son Elimination chez l'Homme est très rapide et on en retrouve très peu dans les Urines [160]. Une Exposition prolongée durant trois Mois, augmente l'Activité métabolique liée au Cytochrome P-450 [161, 162].

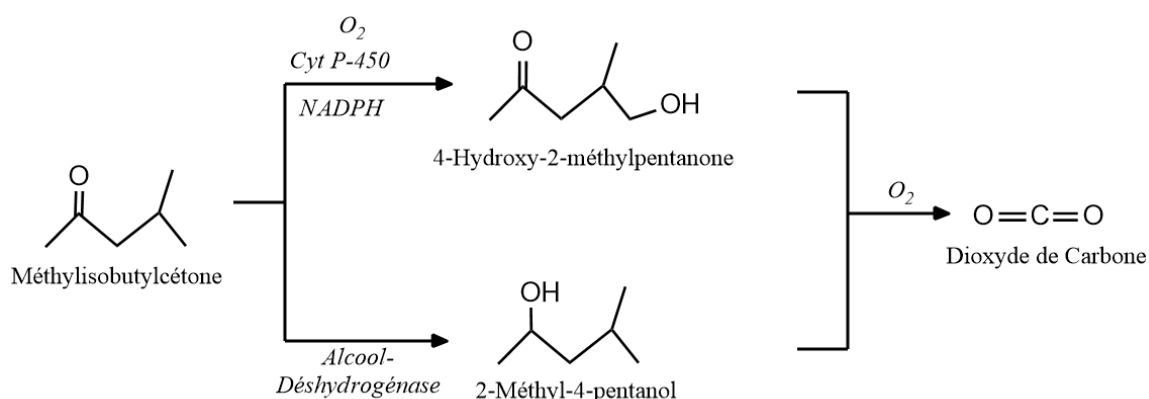


Figure 41 : Métabolisation de la Méthylisobutylcétone (MIBC)

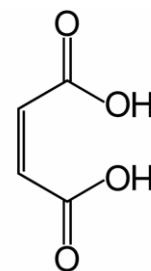
Elle n'est pas très Irritante au niveau de la Peau, mais une Exposition répétée peut entraîner un Assèchement de celle-ci, suite à son Action délipidante. Au niveau des Yeux, les Effets irritants sont également faibles. Une Inhalation répétée, provoque des Atteintes hépatique et rénale, avec une Augmentation de la Masse de ces Organes [159]. Des Doses répétées à partir de 250 mg/kg ou par Inhalation à 4100 mg/m³, peuvent entraîner des Atteintes au niveau du Foie et des Reins [163].

Une Exposition oculaire avec du CS à 7% dans ce Solvant, est la seule Etude de synergie réalisée. Des Effets irritants sévères ont été observés, avec une Opacification de la Cornée, laquelle a disparu après 8 Jours, sans dommages irréversibles [164]. Des Dermatites, ont été observées, 6 Heures après Exposition [165, 166].

Une Etude réalisée en Angleterre, à Porton Down, a indiqué que le Chlorure de méthylène (CH_2Cl_2) est un bien meilleur Solvant pour les Gaz lacrymogènes à base de CS, car il présente moins de Risques, notamment parce qu'il produit des Gouttelettes liquides et non des Particules solides. Néanmoins, le Chlorure de méthylène est classé Cancérogène probable chez l'Homme en 2017 (Classification 2A, du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de Lyon)... ce qui doit inciter à la plus grande Prudence.

D) Acide maléique

L'Acide maléique, est un Diacide organique insaturé qui est totalement métabolisé en Dioxyde de carbone (CO₂), ce qui a été démontré après Marquage au ¹⁴C [167]. Il peut entraîner des Atteintes rénales, notamment en augmentant l'Élimination urinaire du Glucose, des Phosphates et de divers Acides aminés [168]. Cette Atteinte rénale est proche du Syndrome de Fanconi, avec blocage des ATPases Na/K dépendantes et des ATPases H⁺ du Tubule rénal proximal [169, 170].



Acide maléique

A forte Concentration, l'Acide maléique est également Irritant pour les Yeux et selon la Concentration, il peut entraîner une Opacité de la Cornée [171].

L'Acide maléique possède une Activité spermicide et réduit la Fertilité des couples en Expérimentation animale, notamment chez le Hamster, où il empêche la Pénétration de l'Ovocyte par les Spermatozoïdes [172, 173].

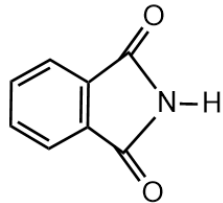
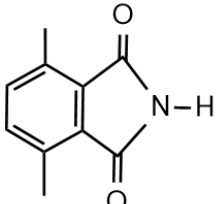
Un Effet génotoxique, mais non mutagène a été également signalé, dont l'Action majeure est de retarder la Synthèse de l'ADN [174].

Beaucoup des Effets de l'Acide maléique, aggravent ceux déjà apparus lors d'Expositions au Cyanure issu du CS, notamment en réduisant la Disponibilité en Acides aminés, par suite de leur Élimination importante dans les Urines. De plus, il a un Effet toxique sur la Cornée.

E) 4,7-Methanoisobenzofuran-1,3-dione (Nadic Méthyl Anhydride) ou Anhydride-4,7-Diméthylphtalique

Cette Molécule est principalement utilisée en Chimie, notamment en Chimiluminescence [175] et pour obtenir des Polymères [176]. Cette Molécule a été très peu étudiée et on ne connaît pas sa Toxicité. Elle provoque des Irritations cutanées, des Voies respiratoires et une sévère Irritation des Yeux.

Il est vraisemblable que son Pouvoir irritant est proche de celui de l'Anhydride phtalique, connu pour son Action agressive sur les Yeux, la Peau et le Tractus pulmonaire.

	Anhydride phtalique
	Anhydride-4,7-Diméthylphtalique

6 Conséquences biochimiques sur l'Organisme, du Gaz CS

Un premier Effet toxique général du Gaz CS sur l'Organisme, est lié à son Activité alkylante, qui correspond à sa Capacité à se fixer, grâce à sa forte Réactivité sur des Molécules biologiques présentant des Sites riches en Electrons : des Sites dits nucléophiles.

Ainsi, l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile peut grâce à ses Propriétés alkylantes, conduire à des Additions nucléophiles, notamment en réagissant sur les Groupements Thiol (SH) portés par les Cystéines des Protéines.

Les principales Cibles soufrées sont le Glutathion sous sa forme réduite (GSH) [177, 178] et les Fonctions Thiol (-SH) des Protéines, dont celles de la Lactate-déshydrogénase.

Une autre Cible biologique est l'[Acide lipoïque](#), Composé présentant deux fonctions Thiol.

L'ensemble des Cibles touchées par ce type de Réactions, est présenté dans le [Tableau 5](#) [55, 81].

Cible de l'Alkylation	Résultat	Système biochimique affecté	Conséquences toxicologiques
Glutathion (GSH)	Déplétion en GSH	Glutathion-peroxydase	Stress oxydatif et Dysfonctionnement métabolique (Peroxydation des Lipides insaturés, entraînant un Dysfonctionnement de la Mitochondrie, Oxydation des Acides nucléiques, aboutissant à des Mutations, Transport réduit du Dioxygène par l'Hémoglobine)
		Glutathion-S-transférases	Détoxification réduite et Production de Métabolites électrophiles réactifs par la Voie des Acides mercapturiques
Fonction Thiol (-SH) d'Enzymes ou d'autres Molécules biologiques soufrées	Inactivation	Transport de la Cystéine	Synthèse protéique, altérée
		Lactate-déshydrogénase	Glycolyse perturbée, Bioénergétique* altérée
		Pyruvate-décarboxylase	Structure protéique modifiée, Toxicité cellulaire non spécifique, Mort cellulaire
	Perte d'Acide lipoïque	Pyruvate-décarboxylase	Baisse de l'Acétyl CoA, entraînant Lipogenèse et Bioénergétique réduites
Acides nucléiques	Inactivation	Acides nucléiques	Mutations, Altérations génétiques

Tableau 5 : Cibles des Substitutions nucléophiles par le CS et leurs Conséquences biologiques

Le Cyanure, a comme principal Effet, le Blocage de la Chaîne respiratoire au Niveau du Cytochrome a3 présent dans la Chaîne respiratoire mitochondriale [179]. Les Conséquences de cette Interaction sont multiples : perte de l'Equilibre ionique, Excitotoxicité et Atteintes cellulaires par des Radicaux libres [180, 181]. Ceci entraîne comme Effets principaux une forte baisse de l'Energie cellulaire, avec un Taux très réduit en Adénosine triphosphate (ATP), une Chute de l'Activité mitochondriale qui entraîne une Production de Lactate, mais aussi la Production d'Espèces réactives du Dioxygène (ROS). De plus on observe une diminution du

*La Bioénergétique comprend une Multitude de Processus cellulaires, comme la Respiration ou les autres Voies du Métabolisme, qui consomment ou produisent de l'Energie, emmagasinée dans les Molécules d'ATP 56

Potentiel Redox de la Cellule par Réduction du taux de Glutathion, de la Glutathion-peroxydase, de la Catalase et des Superoxyde-dismutases (SOD).

Un Impact important sur le Système nerveux central a été décrit [182], pouvant aller jusqu'à la Dégénérescence de certaines Régions du Cerveau [183-185].

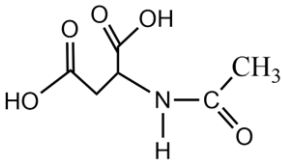
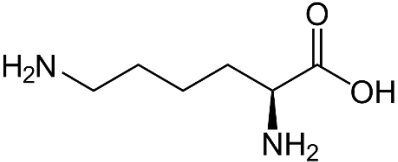
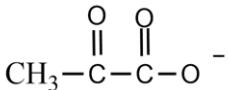
Le Cyanure intervient en activant le Récepteur du N-Méthyl-D-aspartate (NMDA*), bloquant ainsi l'Action de l'Aspartate (un Acide aminé dicarboxylique agissant comme un Neurotransmetteur à Activité antagoniste) et augmente le niveau du Calcium libre (Ca^{++}) [186].

Des Réactions de Carbamylation (Esterification par le CO_2 de la Fonction Amine libre apportée par la Lysine (Lys-NH_2), un Acide aminé essentiel) sont également produites en présence de Cyanure.

Chacun de ces Effets, sera développé dans les Chapitres suivants.

On notera enfin une Approche originale, qui a permis de mettre en évidence la Régulation de l'Expression génique, suite à une Exposition au Cyanure, sur un Modèle animal.

La Pyruvate-déshydrogénase kinase, Enzyme capable de bloquer l'Entrée du Pyruvate dans le Cycle de Krebs, est la principale Enzyme dont l'Expression est modifiée et qui semble avoir un Rôle de Protection dans le Cas d'Intoxication aigüe au Cyanure [187].

	N-Méthyl-D-aspartate
	Lysine
	Pyruvate

A) Blocage de la Chaîne respiratoire

L'Action principale du Cyanure, est de se lier au Fer ferrique (III), présent dans la Cytochrome-c-oxydase du Complexe IV de la Chaîne respiratoire ([Figure 35](#)). Cette Enzyme fut découverte en 1924 par Otto Warburg, qui reçut le prix Nobel de Physiologie et Médecine, en 1931. Son Etude a suscité beaucoup d'intérêt, car elle joue un Rôle clé dans la Production d'Energie, au Niveau de la Cellule. C'est pour cette Raison qu'elle a été étudiée de façon très détaillée, pour comprendre les Mécanismes de son Fonctionnement [188, 189].

Au Niveau cellulaire dans les Mitochondries, une Réduction complète du Dioxygène (O_2) en Eau (H_2O), nécessitant l'Apport de 4 Electrons, est couplée au Transfert de 4 Protons (H^+), par Pompage au Niveau de la Chaîne respiratoire, qui elle-même fonctionne grâce à cette Enzyme, ce qui aboutit à la Production de deux Molécules d'Eau ([Figure 42](#)), avec Libération d'Energie.

Ainsi, le Cyanure, au niveau de la Cytochrome-c-oxydase, se lie à son Fer ferrique (Cation le plus oxydé) et bloque immédiatement cette Réaction fondamentale et vitale pour la Vie cellulaire, ce qui va entraîner en final la Mort de Cellule [190].

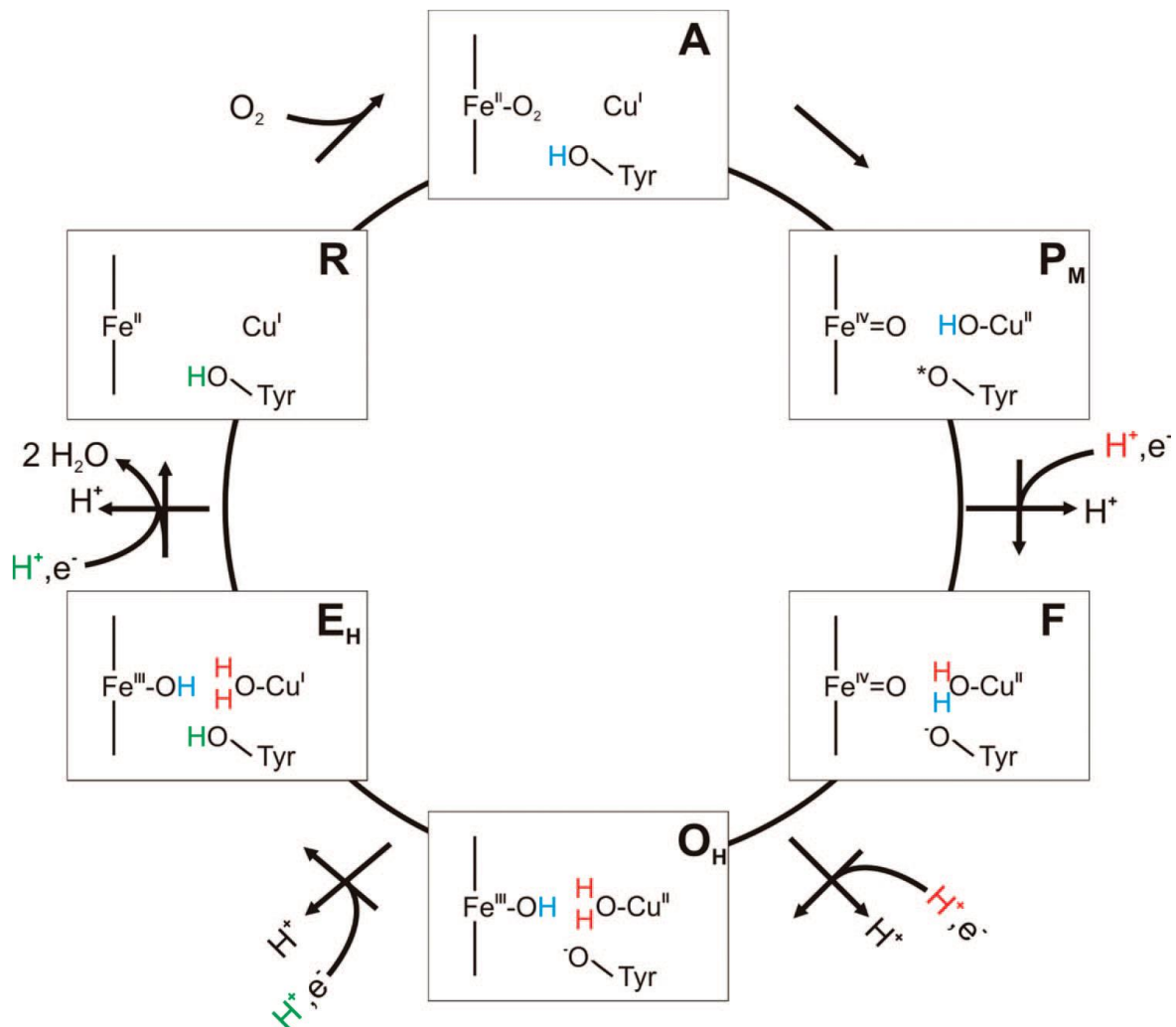


Figure 42 : Réduction du Dioxygène par la Cytochrome-c-oxydase.

R : Etat initial. A : Liaison du Dioxygène sur le Site de liaison. P_M : Rupture de la Liaison O-O du Dioxygène. Les Etapes suivantes (F, O_H, E_H) correspondent, à des Stades successives de Réduction, les deux premiers étant couplés à la Pompe à Protons de type D (riche en Eau et dont la Séquence en Acides aminés, débute par un Acide aspartique D) et les deux derniers à la Pompe à Protons de type K (ayant pour Site actif une Lysine K).

*Tyr = Tyrosine, Acide aminé à fonction Phénol**

<chem>Oc1ccccc1</chem>	Phénol
<chem>Oc1ccc(cc1)CC(N)C(=O)O</chem>	Tyrosine

*Un Phénol est un Composé organique aromatique, possédant une Fonction hydroxyle (Ar-O-H)

L'Inhibition de la Réduction du Dioxygène (O_2) en Eau (H_2O), est proportionnelle à la Concentration mesurée en Cyanure ([Figure 43](#)). Cet Effet du Cyanure peut être bloqué *in vivo*, par l'Action inhibitrice de la Rhodanèse, Enzyme qui lie également le Cyanure lors de son Métabolisme et qui entre en Compétition avec la Cytochrome-c-oxydase, en formant une Liaison irréversible avec le Cyanure [191].

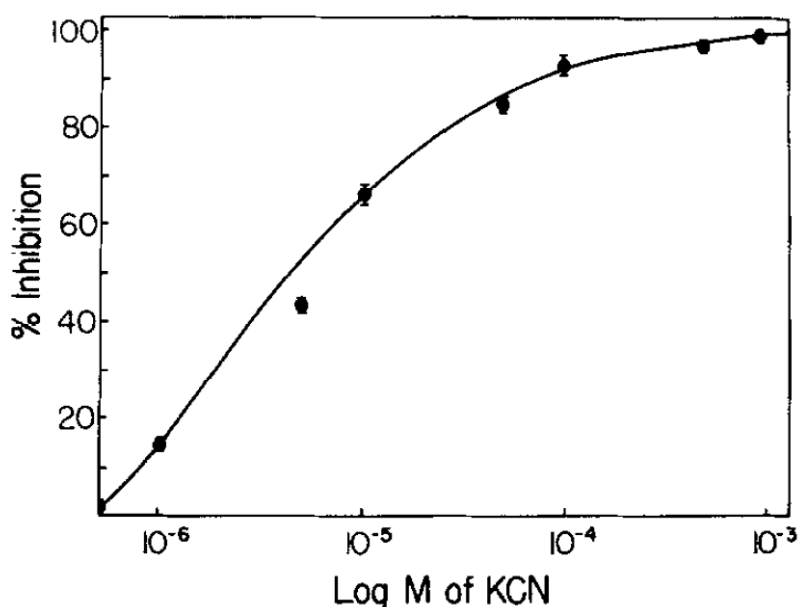


Figure 43 : Pourcentage d'Inhibition de l'Activité de la Cytochrome-c-oxydase, en Fonction de la Concentration en Cyanure de potassium (KCN) ajoutée

Dans le Cas d'une Intoxication aigüe au Cyanure, ce Blocage de la Chaîne respiratoire va donc entraîner un Effet d'Hypoxie (Diminution de la Respiration cellulaire) ou d'Anoxie (Suppression de la Respiration cellulaire), avec augmentation de la Glycolyse anaérobie et Production de Lactate (Métabolite secondaire, caractéristique d'une Respiration anaérobie).

Dans certains Organes comme les Reins ou le Cerveau, un Effet protecteur lié au Monoxyde d'azote ($\cdot NO$), semble permettre de réduire cette Inhibition : par exemple, seule 50% de l'Activité, est inhibée dans les Mitochondries des Cellules nerveuses du Cerveau [192]. Ceci pourrait sans doute expliquer les Transplantations rénales réussies, à partir de Donneurs empoisonnés au Cyanure [193].

$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{C}-\text{O}^- \\ \\ \text{OH} \end{array} $	L-Lactate
$\cdot NO$	Monoxyde d'Azote

B) Stress oxydatif (Agression oxydante)

Le Blocage de la Chaîne respiratoire au niveau du Complexe IV de la Cytochrome-c-oxydase, entraîne l'augmentation d'Espèces réactives du Dioxygène (ROS) [194], responsables essentiels, du Stress oxydatif.

Dans les Reins, un Marqueur de cette Peroxydation lipidique, est le Malonaldéhyde, un Dialdéhyde très réactif, qui est formé à partir de la Peroxydation des Acides gras polyinsaturés, lors d'une Exposition au Cyanure [196].

	Malonaldéhyde
---	---------------

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_1-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_2 \\
 \begin{array}{ccc}
 \text{O}_2 & & \text{O}_2 \\
 | & & | \\
 \text{H} & & \text{H} \\
 | & & | \\
 \text{O}=\text{C} & -\text{CH}_2- & \text{C}=\text{O}
 \end{array} \\
 \text{Malonalaldéhyde}
 \end{array}$$

Le Niveau du Calcium libre (Ca^{++}), dans le Cytoplasme des Cellules neuronales, est également plus élevé, entraînant des Changements morphologiques [198, 199], mais aussi une baisse du pH cytoplasmique [200].

Le Mécanisme impliqué dans les Dommages sur l'ADN n'est cependant pas nécessairement dû à un Stress oxydatif, car *in vitro* en absence d'Agression oxydante, des Atteintes de l'ADN peuvent apparaître, sur des Cellules traitées au Cyanure, notamment par le biais d'un Déficit en un Coenzyme, le Cation Nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) et ceci dans des Cellules en Phase de réplication [203].

* Les Cyclooxygénases sont des Enzymes d'Oxydation, intervenant entre autres dans l'Oxydation de l'Acide arachidonique (Acide gras possédant quatre Double-liaisons) en Prostaglandines (Médiateurs cellulaires au Rôle essentiel dans l'Inflammation)

*** Les Cellules neuronales dopaminergiques, fonctionnent avec des Neuromédiateurs catécholaminergiques (Dopamine, Noradrénaline...)

entraîné la Production d'Espèces réactives du Dioxygène (ROS), c'est au niveau de la Répression de la Famille de Protéines pro-apoptotiques Bcl-2, que le Mécanisme d'Apoptose va se déclencher, cette Action étant modulée par une Protéine, l' « Uncoupling protein-2 » (UCP-2) [204].

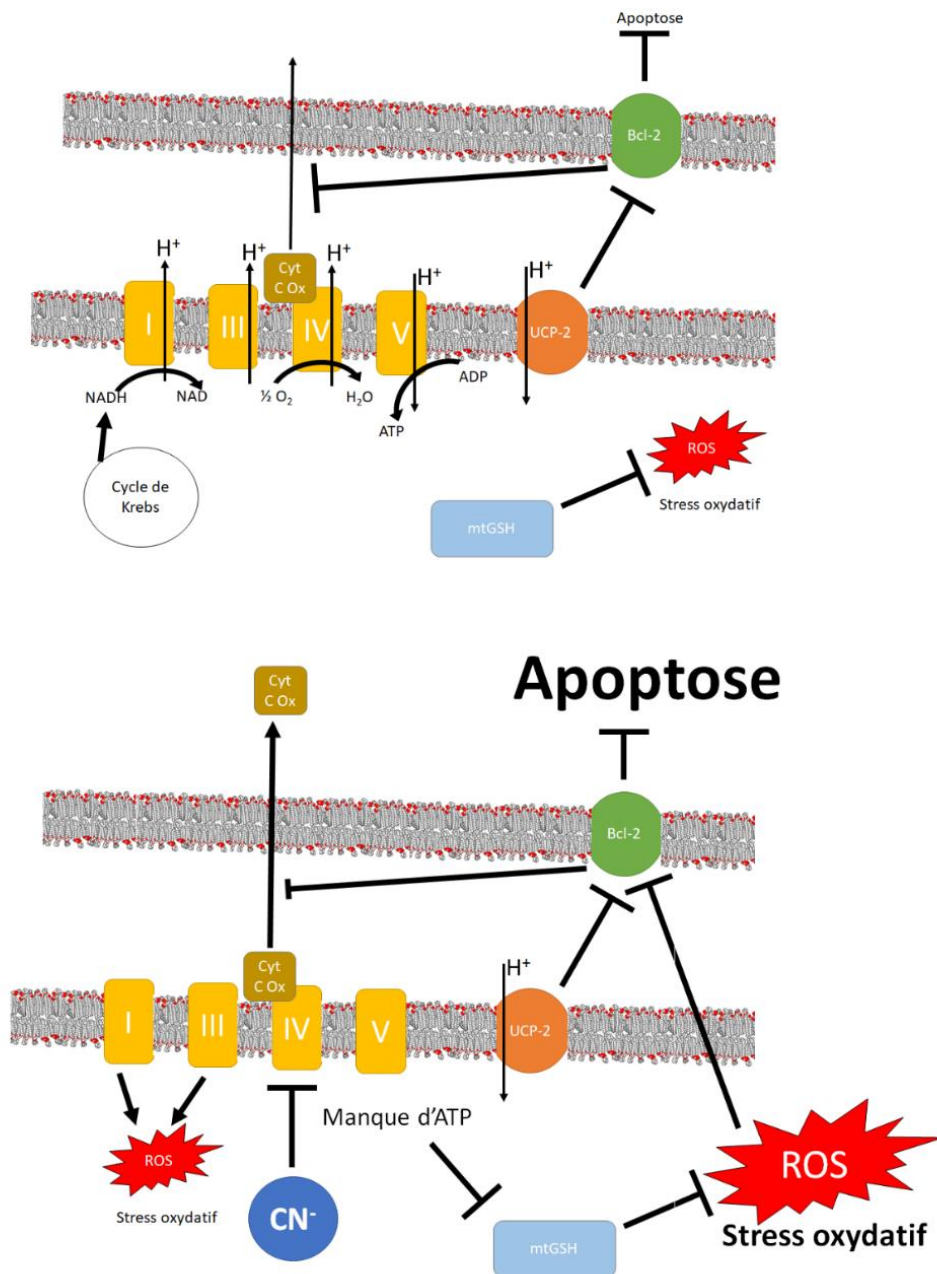


Figure 45 : Mécanisme de l'Apoptose cellulaire, induite par le Cyanure.

Le Blocage de la Chaîne respiratoire, entraîne un déficit en ATP, réduisant la Concentration de GSH (forme réduite du Glutathion) mitochondrial, aggravant ainsi le Stress oxydatif, qui inhibe la Protéine Bcl-2.

La Cytochrome-c-oxydase, peut également traverser la Membrane externe mitochondriale et passer dans le Cytoplasme. Cette Enzyme, va alors entraîner la Production d'Espèces réactives du Dioxygène (ROS), Actrices principales de l'Agression oxydante.

Il est intéressant de noter, qu'au Niveau du Cœur, l'Ischémie provoque également un Stress oxydatif, dû à l'Activité de la Cytochrome-c-oxydase, passée dans le Cytoplasme. Dans ce Cas spécifique, un pré-Traitement par le Cyanure, permet de réduire la Production d'Espèces réactives du Dioxygène (ROS), en bloquant l'Activité de la Cytochrome-c-oxydase, libérée dans le Cytoplasme [205, 206].

C) Carbamylation

Une Exposition à long terme, avec une faible Dose de Cyanure, entraîne une Carbamylation* au Niveau des Protéines, y compris avec l'Hémoglobine [207]. Ceci est mis en évidence par la Production de Thiocyanate (CNS⁻) et de Cyanate (CNO⁻). On peut schématiser ainsi une Réaction de Carbamylation ([Figure 46](#)) :

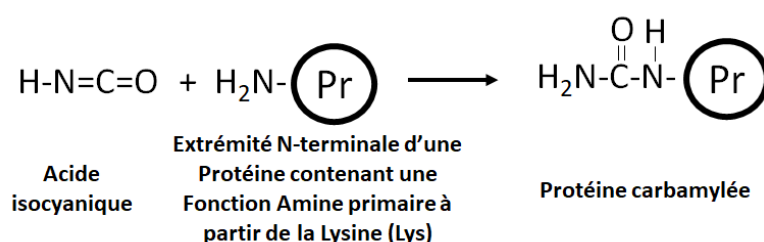
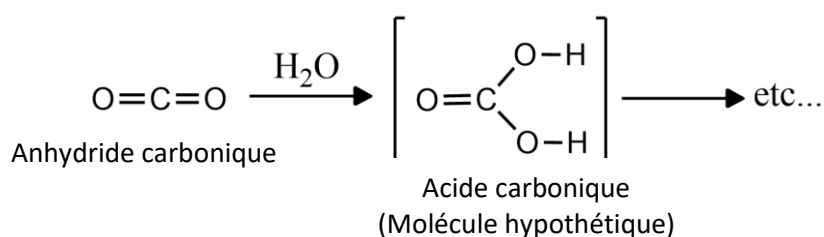


Figure 46 : Carbamylation par l'Acide isocyanique, de Protéines présentant une Fonction Amine primaire, apportée par la Lysine

Cette Carbamylation, modifie le Fonctionnement de la Protéine initiale, ce qui peut avoir des Effets sur la Santé. Les Lysines des Protéines peuvent préférentiellement subir cette Carbamylation sur leur Chaîne latérale comportant une Fonction amine primaire terminale (Pr-NH₂) [208]. Les Personnes atteintes d'Urémie, présentant des Taux élevés d'Urée dans le Sang, subissent également cette Carbamylation sur les Acides aminés circulants [209]. Chez les Patients atteints d'Anémie falciforme (Maladie chromosomique), un Traitement par Administration de faibles Doses de Cyanure, a été préconisé. Mais ce dernier a malheureusement entraîné des Effets sur la Santé, liés à la Réaction de Carbamylation des Protéines de l'Organisme, outre la Perte de Poids par déplétion en Acides aminés essentiels utilisables, observée dans les Maladies rénales [210], des Cataractes et des Polyneuropathies, sont apparues [211].

*Une Réaction de Carbamylation, correspond par exemple à une Estérification de la Fonction Amine primaire (R-NH₂) de la Lysine (Lys-NH₂) par l'Acide carbonique, un Acide hypothétique formé par Hydratation du Gaz carbonique (CO₂) :



En fait, l'Acide carbonique (H₂CO₃), est connu grâce à ses deux Sels, les Hydrogénocarbonates (HCO₃⁻) appelés autrefois les Bicarbonates et les Carbonates (CO₃²⁻), qui sont les Sels les plus stables

La Myéloperoxydase (MPO), une Peroxydase présente surtout dans la Moëlle osseuse, lie le Thiocyanate entraînant la formation de Cyanate ([Figure 47](#)), à l'Origine des Carbamylations de Protéines dans l'Organisme [212].

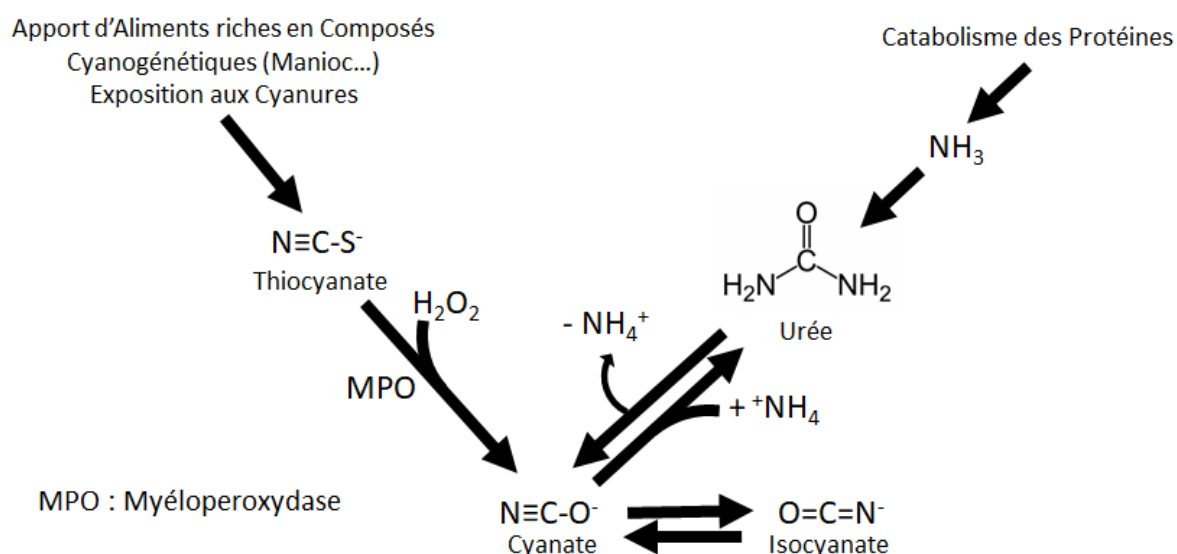


Figure 47 : Formation de Cyanate ou d'Isocyanate, responsables de Carbamylation dans l'Organisme, à partir de Thiocyanate (Réaction catalysée par la Myéloperoxydase), ou à partir d'Urée, issue du Catabolisme des Protéines, hydrolysée en Ammoniac (NH_3).

D) Métaux

Bien que la Nature de la Liaison du Cyanure avec les Métaux, soit très bien connue et exploitée en Milieu industriel et dans diverses Applications technologiques, très peu d'Etudes se sont intéressées à l'Effet de la Présence *in vivo* d'un excès d'Anion Cyanure (CN^-) dans l'Organisme humain, en relation avec la Perturbation de l'Activité physiologique de ces Métaux et non-Métaux essentiels.

Dans l'Etude de la Maladie du Konzo*, le Taux des Eléments minéraux essentiels tels que le Zinc, le Cuivre et le Sélénium, un non-Métal proche du Soufre, sont beaucoup plus faibles, lorsque des Troubles neuromoteurs apparaissent chez les Enfants exposés chroniquement à des Cyanures, suite à une Alimentation trop riche en Manioc [213].

En Expérimentation animale, l'Action du Cyanure sur le Sélénium** a été très bien documentée : il augmente son Excrétion dans les Urines et réduit drastiquement la disponibilité de cet Oligoélément dans l'Organisme, notamment au niveau du Sang, du Foie, des Reins et du Muscle [214], d'où un Déficit de nos Défenses antioxydantes.

Les Niveaux de Zinc et de Cuivre, sont également directement impactés, lors d'Intoxications par l'Anion Cyanure [215, 216].

Des Enzymes contenant des Métaux (Métalloenzymes) sont affectées. Ce sont souvent celles impliquées dans la Réponse à l'Aggression oxydante, comme par Exemple les Superoxyde-dismutases (SOD), rendant l'Organisme plus sensible à un tel Stress [217].

*Maladie du Konzo : Paralysie épidermique induite par une Intoxication chronique au Cyanure, d'Origine alimentaire, touchant des Zones rurales pauvres d'Afrique tropicale ou équatoriale.

**Le Sélénium (Se), est un Oligoélément non-métallique, très impliqué dans la Neutralisation des Entités réactives du Dioxygène (ROS), en particulier du Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), grâce à la Glutathion-peroxydase, dont la Structure renferme du Sélénium.

E) Métabolisme

La Voie métabolique principale de l'Anion cyanure ($\text{N}\equiv\text{C}^-$), est sous la dépendance de la Rhodanèse et conduit à la formation de Thiocyanate, grâce à un Donneur de Soufre, généralement le Thiosulfate ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$) [218]. Cette enzyme est très largement distribuée et ceci en grandes Quantités.

Le Facteur limitant dans une Intoxication aigüe par le Cyanure, sera donc la Disponibilité en Composés soufrés, plutôt que celle de l'Enzyme [191]. Elle a un Rôle protecteur en général contre le Stress oxydatif, y compris dans le Cas de Dommages entraînés par les Radiations [133].

Son Expression est réduite lors de Maladies liées à une Intoxication au Cyanure, comme le Konzo [219]. L'Activité protectrice contre l'Anion Cyanure, est également réduite, lors d'Expositions répétées au Cyanure [220].

La Biotransformation du Cyanure en Thiocyanate, est classique en Cas d'Intoxication au Cyanure et sera décrite dans le Chapitre suivant.

Des Biotechniques pour amplifier cette Voie métabolique ont donc été étudiées, notamment par l'Ajout de Rhodanèse encapsulée [221]. L'enzyme ayant des Activités très variables selon son Polymorphisme dans la Population, une grande variabilité dans la Sensibilité au Cyanure peut exister [222].

Une autre Voie métabolique, est celle de la β -Mercaptopyruvate-sulfurtransférase, qui conduit également au Thiocyanate [218] et ceci selon une Réaction bien décrite ([Figure 48](#)) [223].

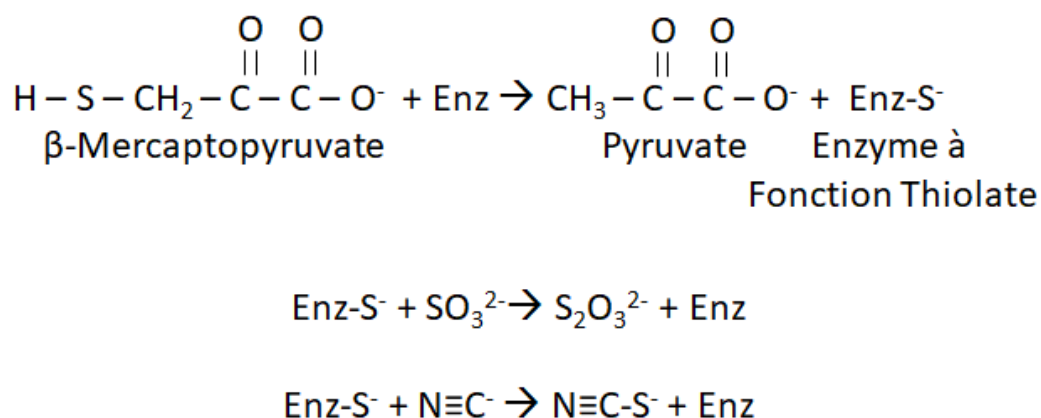


Figure 48 : Interaction entre une Enzyme et le B-Mercaptopyruvate, entraînant la Formation d'une Enzyme à Fonction Thiol

Cette Voie plus minoritaire est très proche de celle de la Rhodanèse et peut, par Formation de Thiosulfate, servir d'Etape intermédiaire pour l'Action de la Rhodanèse.

Une Voie métabolique minoritaire, utilise la Cystine (Cys-S-S-Cys), la Forme oxydante de la Cystéine (Cys-S-H), pour former l'Acide 2-Aminothiazoline-4-carboxylique (ATCA) ([Figure 47](#)).

Le Substrat principal est la Cystine et l'Enzyme responsable de ces Réactions est la Cystathionase γ -Lyase [224]. Bien que ce n'est pas la Voie principale de Détoxification du Cyanure, elle peut influencer favorablement l'Issue fatale d'une Intoxication [225].

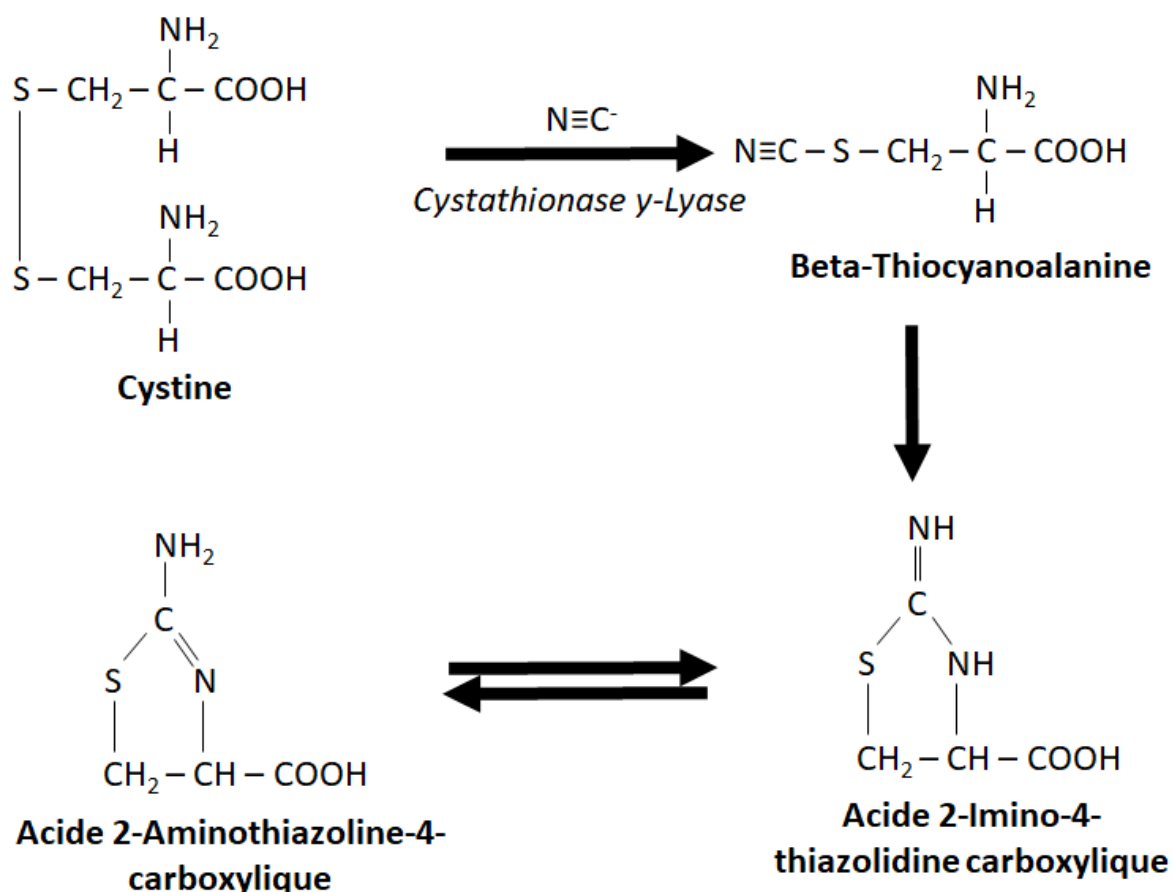


Figure 49 : Voie de détoxification du Cyanure, par la Cystathionase γ -Lyase, à partir d'une Cystine.

La Formation d'Acide 2-Aminothiazoline-4-oxoaminoéthanoïque, est une Voie découverte récemment, passant par une Interaction avec le Glutathion et qui a une demi-Vie légèrement plus longue que celle du Cyanure, de 92,2 minutes. C'est également un Marqueur intéressant, mais qui est très rapidement éliminé de l'Organisme [226].

D'autres Voies métaboliques, ainsi que les Métabolites secondaires formés lors d'une Intoxication aigüe au Cyanure, restent actuellement très peu étudiées.

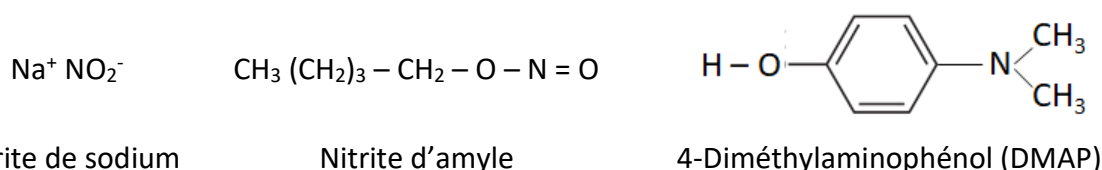
Ainsi le Cyanure, peut se fixer directement sur les Protéines [227] et une Partie peut être éliminée directement par Oxydation (O_2) en Acide fulminique ($\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}^+-\text{O}^-$) rapidement oxydé en CO_2 comme l'indique la [Figure 49](#).

F) Antagonisme

F.1 Formation de Méthémoglobine (MetHb)

Le Cyanure, lie préférentiellement le Fer ferrique Fe^{3+} , présent dans le Cytochrome a3 de la Cytochrome-oxydase, mais également dans la forme minoritaire réduite de l'Hémoglobine : la Méthémoglobine. Cette dernière, a une plus forte Affinité pour le Cyanure [231], mais étant présente de façon très minoritaire, une Voie de détoxification possible, consiste à augmenter le Taux de Méthémoglobine, pour contrer l'Effet du Cyanure. Cette Approche présente le défaut de nécessiter près de 30% de Méthémoglobine, pour traiter 1 mg de Cyanure et ceci chez un Homme de 70 kg avec 150 g/L d'Hémoglobine dans le Sang, ce qui implique une forte diminution du Transport du Dioxygène.

Les Composés utilisés historiquement, sont le Nitrite d'amyle [$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_3 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{N} = \text{O}$] [232] et le Nitrite de sodium ($\text{Na}^+ \text{NO}_2^-$), en Association avec du Thiosulfate [233]. Il s'agit de la première Méthode permettant de contrer les Effets du Cyanure et cette Approche impliquant la Formation de Méthémoglobine a été améliorée dans le Temps grâce à l'Utilisation du 4-Diméthylaminophénol (DMAP) [234]. Cependant cette Molécule présente une certaine Toxicité pour l'Organisme et doit être utilisée en Association avec du Nitrite de sodium, qui lui-même n'est pas dénué de Toxicité (Effet méthémoglobinisant...)



F.2 Formation de Cyanhydrine

L'Anion Cyanure ($\text{N}\equiv\text{C}^-$), étant un Nucléophile puissant, peut interagir avec des Fonctions carbonylées (Aldéhydes, Cétones...), pour former une Cyanhydrine.

Ainsi, l'Utilisation de Pyruvate de sodium a été très utile, de par sa Spécificité, sa faible Toxicité et sa Distribution rapide dans les Tissus exposés au Cyanure ([Figure 51](#)) [235].

Une autre Molécule, dont le Mécanisme d'action passe par la Formation de Cyanhydrine, est l'alpha-Cétoglutarate. Celle-ci présente l'avantage de bloquer dans le Cerveau, l'inhibition de la Cytochrome-oxydase, par le Cyanure [236].

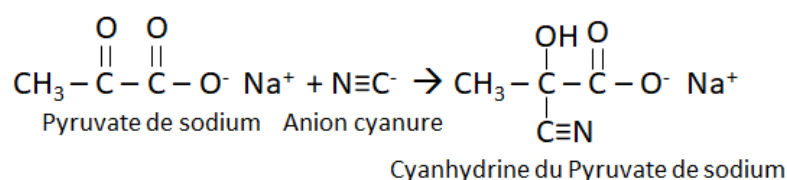
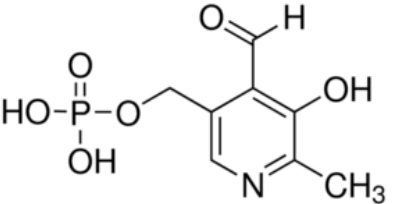
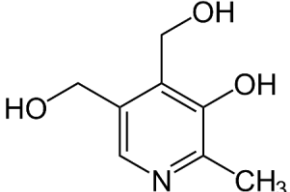


Figure 51 : Action de l'Anion cyanure sur le Pyruvate de sodium

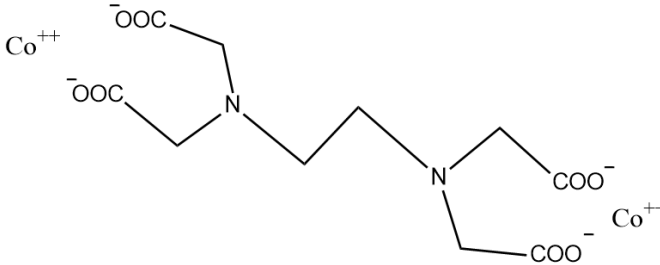
Pour contrer le Stress oxydatif, tout en assurant un Apport suffisant en Cystéine (Cys-SH), l'Addition d'alpha-Cétoglutarate et de N-Acétyl cystéine, a prouvé son Efficacité, d'abord dans un Modèle cellulaire [237], puis chez le Rat [238]. Ensemble, ces Apports permettent à la fois de réduire le Stress oxydatif et de neutraliser le Cyanure.

Le Pyridoxal-5'-phosphate (PLP) a également été utilisé. Il s'agit du Cofacteur de la Pyridoxine, la Vitamine B6, qui permet la Formation de Cyanhydrine et ainsi bloque le Cyanure [239].

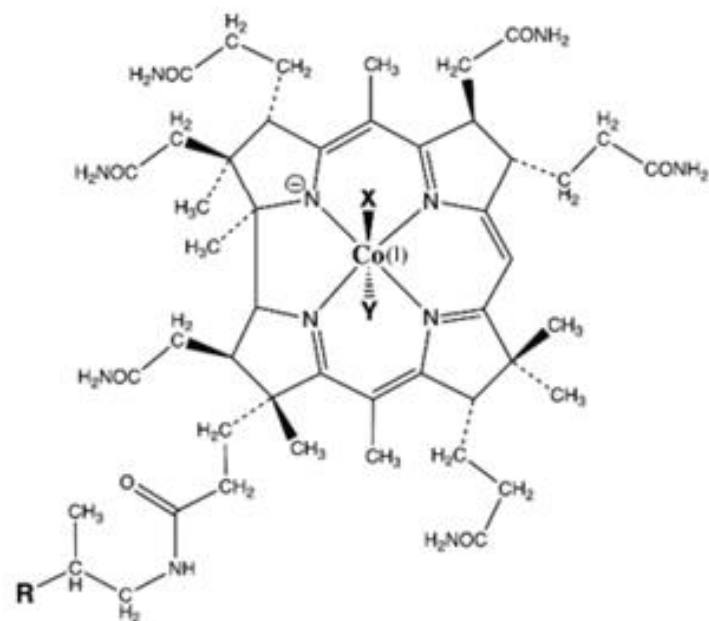
	Pyridoxal-5'-phosphate
	Pyridoxine (Vitamine B6)

F.3 Composés cobaltiques

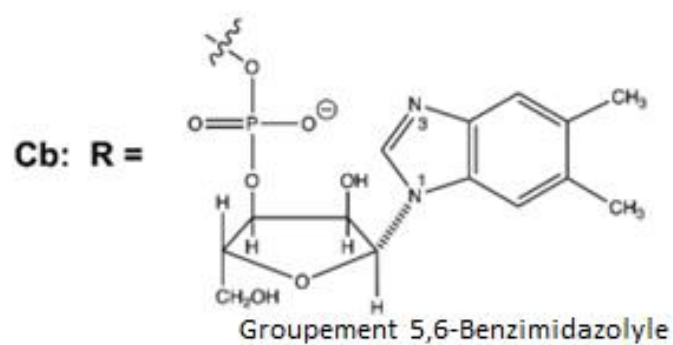
Le Cobalt (Co), possède plusieurs Formes cationiques, Co^+ , Co^{++} , Co^{+++} ... renommées pour leur Capacité à se lier avec différents Ligands et ainsi former des Complexes stables avec le Cyanure [240]. L'un des premiers Composés utilisés, est l'Acide dicobaltéthylènediaminetétracétique (Co_2EDTA). Celui-ci a en excès des Effets cardiotoxiques, provoquant une Hypertension et une Arythmie, en cas d'Administration sans Empoisonnement au Cyanure, ce qui le rend intéressant dans les Cas précis d'Intoxication au Cyanure, liées à des Effets cardiotoxiques [241].

	Acide dicobaltéthylènediaminetétracétique
---	--

La Vitamine B12 native (Hydroxocobalamine), réagit avec le Cyanure pour former de la Cyanocobalamine, mais son Action est moins efficace que le Cobinamide, proche en Structure, mais beaucoup plus instable, car n'ayant pas de Groupement stabilisateur 5,6-Benzimidazolyle [242] ([Figure 52](#)).



Cbi: R = -OH



Cb: R =

Groupement 5,6-Benzimidazolyle

Figure 52 : Cbi : Cobinamide, dont le Squelette est identique à celle de Cb : Cobalamine, avec comme unique différence le Remplacement de la Fonction Alcool (OH) par un Groupement 5,6-Benzimidazolyle

7 Effets indirects du Gaz lacrymogène CS

Dans le Cadre d'une Intoxication au Cyanure à Dose non mortelle, plusieurs Symptômes peuvent apparaître aussi bien au niveau des Système nerveux central et respiratoire, ou encore cardiovasculaire [243-245].

Lors d'Intoxications à long Terme au Cyanure, les Atteintes observées concernent principalement trois Organes : le Cerveau, le Foie et les Reins ([Figure 53](#)).

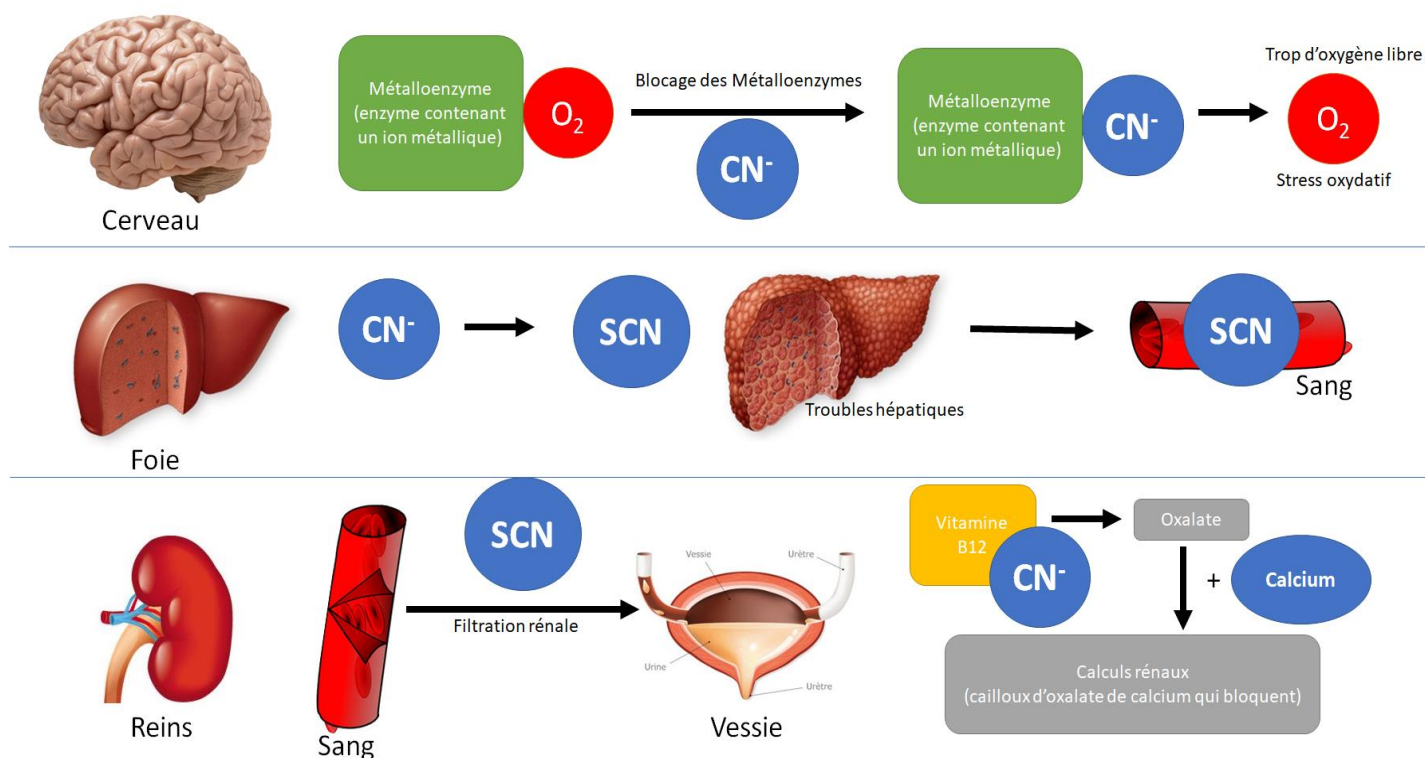


Figure 53 : Dans le Cerveau, le Cyanure provoque des Agressions directement par Stress oxydatif. Dans le Foie, le Cyanure est Métabolisé en Thiocyanate, avec au Niveau cellulaire une Vacuolisation importante. Dans les Reins, le Thiocyanate est éliminé dans les Urines mais l'augmentation du taux d'Oxalate due à l'Action de la Vitamine B12 (Observation liée à un Mécanisme inconnu [5]) peut provoquer par Précipitation d'Oxalate de calcium des Calculs rénaux.

Le Mécanisme impliqué, passe par un Blocage des "Métalloenzymes" (Enzymes dont le Site actif renferme au moins un Métal) [217]. Ceci a pour conséquence d'entraîner un Stress oxydatif [246].

Un traitement possible contre ce Stress oxydatif, serait l'Association d'alpha-Cétoglutarate et de N-acétylcystéine [238].

L'autre Effet classique d'une Intoxication au Cyanure, est la Carbamylation des Protéines, Peptides et Acides aminés circulants, ce qui va avoir des Conséquences néfastes sur tout l'Organisme.

Le Tableau caractéristique d'une Intoxication aiguë au Cyanure, associe classiquement une Hyperpnée, des Palpitations, des Céphalées, des Vertiges, un Etourdissement, le tout pouvant se présenter comme une Attaque de panique et confondre le Diagnostic à ce Stade. Les

Vomissements, la Bradycardie, l'Hypotension, le Coma, les Convulsions et l'Apnée sont des Signes plus tardifs [247]. Une Phase de latence de 15 - 30 minutes à plusieurs Heures, peut être observée après le moment de l'Ingestion, selon qu'il s'agit respectivement des Cyanures alcalins et de Composés cyanogènes comme les Nitriles ou des Glycosides cyanogénétiques qui sont d'Origine naturelle (Manioc...) [248].

Des Symptômes inattendus ont également été rapportés et seront discutés ci-après.

A) Effets toxiques caractéristiques

A.1) Au niveau du Système nerveux central

Les Effets directs sur le Système nerveux central sont proches de ceux d'une Hypoxie, qui correspond au blocage de la Chaîne respiratoire ce qui entraîne un manque de Production d'Énergie sous forme d'ATP dans la Cellule, provoquant Anxiété, Maux de tête, Etourdissements, Vertiges, Confusion, Mydriase, Veines rétinienne brillantes [249-252]... Des Pertes de conscience, des Paralysies, ou un Coma voire la Mort peuvent intervenir selon la Dose de Cyanure, à laquelle l'Individu est exposé [250, 253, 254]. Dans certains Cas, des Psychoses paranoïaques peuvent se déclencher [185]. Le Mécanisme impliqué dans ces Symptômes, passe par un Stress oxydatif avec la Formation d'Espèces réactives du Dioxygène (ROS) [246].

En Expérimentation animale, au niveau du Cerveau, la Matière grise subit des Lésions, de même que la Matière blanche. Les Oligodendrocytes (Cellules Gliales) sont rétrécis et subissent une Pycnose* et les Fibres myélinisées dégénèrent lors d'Expositions aiguës [255, 256]. Ces Effets sont similaires à ceux observés lors d'Expositions à long terme à faible dose : Dégénérescence cellulaire, Démyélinisation et Effets liés à l'Anoxie ont été observés chez le Rat exposé pendant 22 Semaines à de Faibles doses de Cyanure [257]. Une Vacuolisation au niveau du Système nerveux central a été décrite, lors d'Expositions chroniques au Cyanure [258].

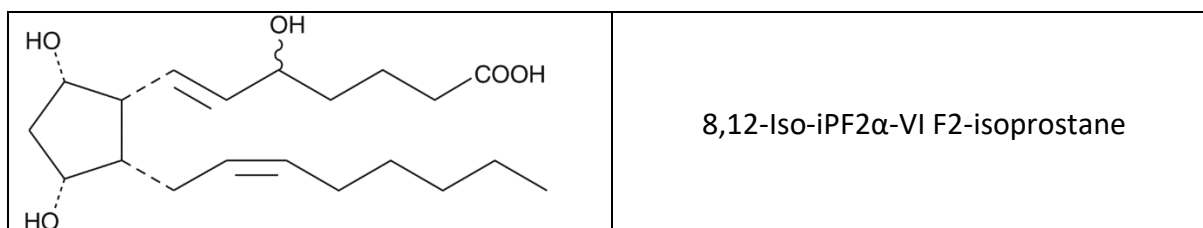
Des Dégradations au Niveau du Système nerveux central après Exposition au Cyanure, ont été retrouvées dans de nombreux Modèles animaux comme l'Agneau [259], le Cheval [260], la Chèvre [261], les Bovins [262], tous nourris au Sorgho. Chez la Souris, le Traitement prolongé avec du Cyanure, a entraîné des Lésions cérébrales principalement au niveau du Cortex et de la Substantia nigra** [263]. Chez le Rat, les Effets d'une Exposition à Long terme avec du Cyanure, impactent principalement le Système nerveux central [264].

Chez l'Homme, on retrouve des Neuropathies chez les Consommateurs de Manioc, apporté par leur Alimentation, lequel durant la Digestion libère du Cyanure, apporté par leur Alimentation [265, 266]. Celles-ci sont associées à une Démyélinisation des Nerfs concernés [267]. De nombreuses Formes de Neuropathies ont été décrites en Association avec une Exposition au Cyanure : Amblyopie Alcool-Tabac [268], Neuropathie rétrobulbaire, Anémie pernicieuse [269], Neuropathie optique de Leber [270] et Neuropathie optique de Cuba [271]. Des Doses assez faibles peuvent entraîner un Coma, c'est par exemple le cas d'un Adolescent ayant ingéré un gramme de Cyanure de potassium [272]. Dans les Cas d'exposition à Long terme liée au Manioc, l'Ataxie neuropathique tropicale a été décrite [273] avec un niveau de Vitamine B12 réduit [274]. Dans les Cas les plus extrêmes, les Atteintes neuronales entraînent

* Une Pycnose est une rétraction du Noyau suite à la Désagrégation d'une Partie de l'ADN.

** La Substantia nigra est un noyau du Système nerveux situé au Niveau du Mésencéphale et du Diencephale sus-jacent

un Konzo, Paralysie présente dans certaines Régions d'Afrique [275], avec comme Marqueur potentiel le niveau de 8,12-Iso-iPF2 α -VI F2-isoprostane qui est alors augmenté [276].



Dans les Expositions plus importantes, des Autolyses ont été observées dans différentes Régions du Cerveau : Ganglion basal, Thalamus, Hypothalamus et Cervelet, avec Apoptose des Cellules gliales dans la Matière blanche [277]. Les Effets sont proches de ceux de la Maladie de Parkinson [183, 278, 279], avec des Atteintes principalement au niveau du Globus pallidus et du Putamen* [280-284], indiquant qu'un Lien entre Intoxication à long terme au Cyanure peut entraîner la Maladie de Parkinson.

A.2) Au Niveau du Tractus respiratoire

La Respiration est affectée lors d'Exposition au Cyanure : dans une première Etape, on observe des Effets accélérant la Respiration, tels que l'Hyperventilation ou la Tachypnée [233, 250, 285-287]. Dans les Cas d'Expositions à plus long terme, c'est de la Dyspnée qui apparaît [251, 252]. Une Dyspnée est également observée dans le Cas d'Ingestion de Cyanure [288-290].

En Expérimentation animale, l'Inhalation à forte Dose provoque une Asphyxie chez le Rat [291] pouvant aller jusqu'à un Œdème pulmonaire chez le Chien [292]. Une Exposition de 30 minutes à 63 ppm provoque une diminution de 50% de la Respiration chez la Souris [293]. En Exposition à long terme, les Effets sur le Système respiratoire, ne sont pas très importants par Inhalation [294], mais une Dyspnée est néanmoins apparue chez le Chien [295]. Dans le Cas d'Ingestion prolongée de Cyanure, les Effets sur le Système respiratoire sont plus marqués : Congestion alvéolaire, Œdème pulmonaire et Activité enzymatique réduite chez le Lapin pour les Superoxyde-dismutases, la Catalase et la Phosphatase alcaline [296]. A très faible Dose, ces Effets sont absents et aucun Effet dû à une Exposition à long Terme n'a été observé [297].

En résumé, les Effets sur le Tractus respiratoire sont donc dans un premier Temps, une Hyperventilation et une Tachypnée, avant apparition d'une Dyspnée ou d'une Apnée dans les Cas les plus extrêmes.

* Partie latérale du Noyau lenticulaire dans le Cerveau, jouant un Rôle dans la Régulation des Mouvements et l'Influence de différents Types d'apprentissages.

A.3) Au niveau du Système cardiovasculaire

Des Etudes à un Stade précoce, ont montré des Troubles dus au Rythme cardiaque [298], qui est diminué dès les premières Minutes ([Figure 54](#)), ce qui a été confirmé dans des Etudes plus récentes [299]. Des Effets, tels que l'Hypotension et des Palpitations, ont été observés à des Doses indéterminées d'Exposition au Cyanure d'hydrogène [250, 287].

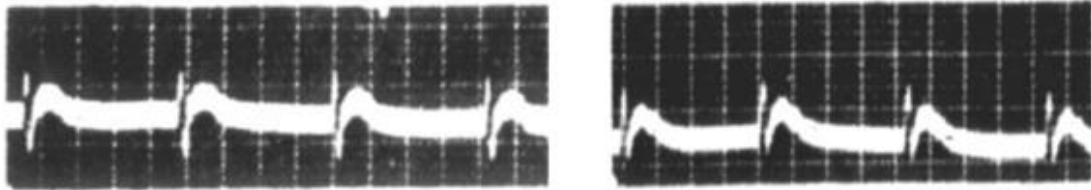


Figure 54 : *Electrocardiogramme d'un Individu intoxiqué au Cyanure. La Vague P est absente, le Segment ST est dévié et la Vague T est modulée. QRS et Vague T sont plus fusionnés et plus raides. Une Vague J peut être observée.*

Au niveau du Système cardiovasculaire, on observe une Réponse en deux Etapes à l'Action toxicodynamique de l'Anion Cyanure. La première Phase précoce entraîne une Hypertension, accompagnée d'une Bradycardie réflexe. Des Arythmies supraventriculaires peuvent compliquer cette première Phase, probable conséquence de la Libération de Catécholamines (des Neurotransmetteurs) endomyocardiques ou systémiques, avec Vasoconstriction sympathique [300]. La Seconde Phase plus tardive correspond à une Phase d'Hypotension artérielle, conséquence d'une Vasoplégie*, d'une Action inotrope négative** du Xénobiotique et d'une Dépression en ATP, le tout accompagné d'une Tachycardie réflexe. Ces deux Phases peuvent se résumer à un Effet inotrope positif transitoire, suivi d'un Effet inotrope négatif [301]. In fine, l'Evolution conduit à une Bradycardie, une Hypotension et une Défaillance myocardique dans un Contexte de Troubles du Rythme ventriculaire, Témoin de la Souffrance myocardique et nodale, conduisant au Collapsus*** et à un Etat de Choc cardiogénique****. Une Caractéristique intéressante de l'Evolution finale, est que le Collapsus peut être associé à une absence de Tachycardie, soit un Etat de choc à Fréquence cardiaque conservée [302, 303].

Les Signes électrocardiographiques rythmiques sont multiples et reflètent la Souffrance hypoxique du Myocarde. Ils peuvent objectiver une Bradycardie sinusale, une Tachycardie ventriculaire, une Fibrillation ventriculaire précédant l'Asystolie et divers Degrés de Blocs atrio-ventriculaires*****. La Tachycardie sinusale réflexe, contemporaine de la Vasoplégie***** et la Tachycardie initiale constituent les Signes électrocardiographiques les plus précoces [279, 304, 305].

Au Niveau cellulaire, la Modification des Concentrations ioniques devient importante, notamment par une Surcharge en Cation Calcium (Ca^{++}) et une augmentation de la Concentration en Potassium (K^+) extracellulaire. L'Homéostasie de la Cellule est fortement perturbée [306]. Les Canaux affectés sont principalement les Canaux I_{KATP} , $\text{I}_{\text{Clswell}}$, et $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ [307].

* Paralysie des Fibres musculaires des Parois vasculaires, ce qui engendre l'Effondrement du Tonus des Artères d'où une Dilatation permanente des Artérioles.

** Diminution des Contractions du Muscle cardiaque

*** Chute subite des Forces avec ralentissement des Fonctions vitales

**** Défaillance aiguë de la pompe cardiaque entraînant des désordres hémodynamiques, métaboliques et viscéraux.

***** Défaut de Transmission de l'Influx électrique entre les Oreillettes et les Ventricules du Cœur.

***** Paralysie des Fibres musculaires des Parois vasculaires causant l'Effondrement du Tonus des Artères et une Dilatation permanente des Artérioles.

L'Electrophysiologie cellulaire est très affectée et la Toxicité cardiaque du Cyanure ressemble à celle entraînant une Ischémie. D'autres Effets sont observés comme une Augmentation de la Sécrétion de Catécholamines, une Augmentation du Cation Magnésium (Mg^{2+}) libre et des Modifications du pH [308, 309].

Les Effets ont été confirmés où un Pouls très faible voire filant et des Bruits inaudibles ont été observés chez un Patient ayant ingéré 15 mg de Cyanure par kg de Masse corporelle. Après Lavage gastrique et Injection de Glucose, le Pouls et la Tension artérielle se sont élevés, avec une Augmentation du Volume cardiaque [286]. Des Douleurs à la Poitrine sont des Symptômes souvent décrits par les Patients exposés [251]. Des Effets tels que Bradycardie, Arythmie ou encore Anomalies de la Vague T*, ont été décrits chez des Personnes exposées 30 minutes à une dose de 100 ppm de Cyanure d'hydrogène [310]. En cas d'Exposition cutanée, des Vasoconstrictions périphériques peuvent apparaître [311].

En Expérimentation animale, des Effets ont été également observés au niveau de l'Activité spécifique de la Créatinine-phosphokinase [312]. Cependant sur le long Terme, aucun Effet n'a été observé pour des Doses de 12,5 ppm chez le Rat et le Singe [294]. En Expérimentation animale à long terme, des Etudes d'Ingestion de Cyanure, n'ont pas montré d'Effets majeurs au Niveau cardiaque [296, 297, 313].

A.4) Au niveau de la Thyroïde

Des Perturbations au niveau du Système endocrinien thyroïdien apparaissent lors d'Expositions au Cyanure, avec une Dérégulation de la TSH (Thyroid stimulating hormone) et des Niveaux légèrement plus élevés que la normale en Thyroxine T_3 (la Forme active de la Thyroxine T_4) [251]. Ces Niveaux élevés ont été interprétés comme un effet Post inhibiteur, la Mesure ayant été faite longtemps après Exposition.

A l'inverse, une Diminution du niveau en Thyroxine T_3 a été décrite dans une Etude en Expérimentation animale chez la Chèvre [314]. Le Volume de la Thyroïde a été augmenté, avec une Elévation de l'Absorption d'Iodure (I^-) [252]. L'Apparition d'un Goître a également été décrite, en Expérimentation animale [315, 316].

Un Mécanisme d'action possible, pourrait passer par une Compétition entre l'Anion Thiocyanate ($N\equiv C-S^-$) avec l'Anion Iodure (I^-) au niveau du Symport** Na^+/I^- de la Thyroïde permettant l'Entrée d'Iode dans cette Glande depuis le Sang, ayant pour conséquence une Inhibition de la Synthèse des Hormones thyroïdiennes [317]. Ce mécanisme impliquerait une Production réduite d'Hormones thyroïdiennes, entraînant une augmentation de la TSH, une Hormone sécrétée par l'Hypophyse (petite Glande endocrine, très importante, à la base du Cerveau). Cette TSH stimule à son tour la Glande thyroïdienne, qui grossit, sans pour autant être en mesure de produire suffisamment d'Hormones, d'où la formation d'un Goître. En Afrique Centrale, l'Alimentation à base de Manioc, semble être en cause dans l'Apparition de Goître [318, 319].

En Expérimentation animale, les Effets sur la Thyroïde ont également été décrits. Des Lésions au niveau de la Thyroïde sont apparues, chez le Rat exposé à long terme au Cyanure de potassium [320]. Des Rats exposés à de fortes Doses de Cyanure montrent une Diminution de la Concentration plasmatique en Thyroxine, avec simultanément une Augmentation relative

* Repolarisation des Ventricules après Excitation électrique lors du Battement cardiaque

** Protéine permettant à plusieurs Molécules ou Ions différents de traverser la Membrane cellulaire dans un même sens

de la Masse thyroïdienne [258]. Ce Résultat a été confirmé chez le Cochon, nourri au Manioc [321] ou exposé directement au Cyanure de potassium, ce qui entraîne une baisse de la Fonction thyroïdienne.

A.5) Au niveau du Tractus gastro-intestinal

Des Nausées et des Vomissements ont été rapportés dans 69% des cas de Travailleurs exposés à une dose de 15 ppm de Cyanure d'hydrogène [251], les Vomissements sont constants pour des Expositions plus faibles de l'ordre de 6,4-10,4 ppm [252]. Deux Hypothèses peuvent expliquer ces Symptômes : soit il s'agit d'Effets dus au Système nerveux central, soit il s'agit d'une Irritation de la Muqueuse gastrique. Ces Vomissements sont cependant observés dans les cas d'Absorption par Voie orale [287]. Lors d'Intoxications alimentaires impliquant du Cyanure, notamment dans le Cas de Consommation de Manioc contenant de forts Taux de Glucosides cyanogénétiques générateurs de Cyanure, il a été clairement montré que des Symptômes tels que des Nausées, des Vomissements, des Douleurs abdominales et des Diarrhées apparaissaient [322, 323]. De tels Troubles sont aussi apparus aux Etats-Unis, lorsque des Enfants ont accidentellement mangé des Fruits de Plantes ornementales, contenant des Glycosides cyanogénétiques : Nausées, Vomissements et Diarrhées étaient les principaux Symptômes observés [324]. Dans certains Cas, des Spasmes et des Nécroses gastro-intestinales ont été décrits chez l'Homme [281, 325].

En Expérimentation animale, une Etude sur le Chien, a mis en évidence l'Apparition de Vomissements, après Inhalation de 45 ppm de Cyanure d'hydrogène [295]. Ceci a été confirmé chez le Cochon en Exposition à long terme par Ingestion [207]. Des Inflammations intestinales sont apparues en Exposition à long Terme chez le Chien [326]. Des Diarrhées ont été observées chez le Rat [327]. Les Mécanismes d'action intervenant dans l'Apparition de ces Symptômes, actuellement imparfaitement connus, pourraient impliquer une Action inhibitrice sur certaines Enzymes digestives [328, 329].

A.6) Effets au niveau du Système hématopoïétique et du Sang

Une Augmentation de l'Hémoglobine et des Lymphocytes a été observée chez des Ouvriers, exposés à des Doses de 6,4 à 10,4 ppm de Cyanure d'hydrogène, en Association avec un Sel de Cuivre [252]. A l'inverse, une autre Etude a montré une baisse de l'Hémoglobine associée à une Augmentation des Neutrophiles et du Niveau de Sédimentation des Erythrocytes [330]. Aucun Effet hématotoxique n'a été montré sur une Personne, ayant ingéré 15 mg de Cyanure de potassium [286].

Aucun Effet n'a été montré par Inhalation chez l'Animal en Exposition long terme à 25 ppm [294].

De même, par Ingestion, les principaux Effets ont été observés lors d'Expositions au Cyanure cuivrique ($\text{Cu}(\text{CN})_2$), avec des Effets peut-être dus au Cation cuivrique (Cu^{++}), plutôt qu'au Cyanure [331].

A.7) Effets musculosquelettiques

Dans le cas d'Ingestion de Cyanure, on peut observer une Rigidité musculaire [281] ou des Lésions musculaires de type Rhabdomyolyse* [289].

* Rhabdomyolyse : Situation dans laquelle des Cellules des Muscles squelettiques, se dégradant rapidement, libèrent leur contenu dans la Circulation sanguine.

Aucun Effet musculosquelettique n'a été montré par Inhalation chez l'Animal, en Exposition à 25 ppm à long Terme [294].

A.8) Effets hépatiques

Une augmentation sérique de la Phosphatase alcaline (Marqueur d'une Atteinte hépatique) a été observée lors d'une Exposition au Cyanure, mais la Bilirubine sérique est restée à un Niveau normal [330]. Une augmentation de la Créatinine et de la Phosphocréatinine-kinase (CPK), ont aussi été observées dans un Cas d'Ingestion chez l'Homme [289].

En Expérimentation animale, des Vacuolisations ont été observées chez le Rat exposé pendant 15 jours à une Dose élevée de Cyanure (3,6 mg par kg de Masse corporelle), ces Effets étaient modérés mais toujours visibles à une Dose 10 fois inférieure [320]. Plusieurs Modèles animaux ont confirmé ce Résultat ([Figure 55](#)) : chez le Lapin [332], le Poisson [333], la Chèvre [261], le Chien [313]. L'expérience a aussi été confirmée chez le Rat [334].

Cette Vacuolisation correspond à une Réponse initiale à une Intoxication et permet au Foie dans un premier temps de se défendre et ceci a longtemps été le Signe précurseur de Défaillances, voire de Nécroses hépatiques [335]. Une Vacuolisation importante entraînée par une Agression oxydante, entraîne la Mort cellulaire des Cellules hépatiques cancéreuses [336] et est considérée comme un Traitement, dit « Naturel », contre le Cancer primitif du Foie, en particulier par l'Utilisation initiale d'Amygdaline, le Composé cyanogénétique des Amandes amères.

Chez le Lapin, lors d'une Exposition prolongée à forte Dose (15 mg/kg de Masse corporelle) durant quatre Semaines, les Dommages hépatiques étaient importants, aussi bien au niveau histopathologique, avec des Signes de Nécrose, ou enzymatique, avec une Activité hépatique réduite, pour les Superoxyde dismutases, la Catalase et la Phosphatase alcaline, mais par contre plus élevée au Niveau sérique pour la Lactate-déshydrogénase ou l'Alanine-aminotransférase [296].

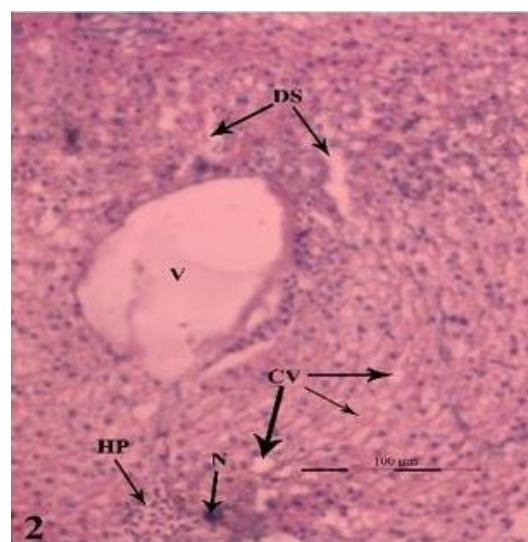
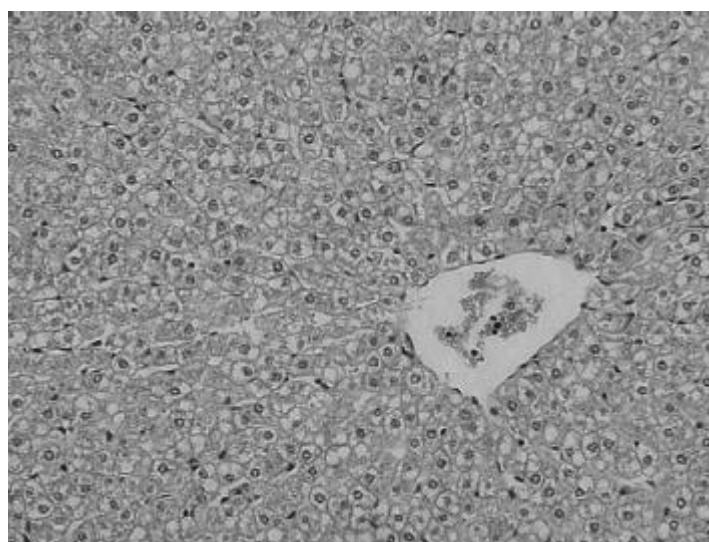


Figure 55 : Vacuolisations hépatiques dans divers Modèles animaux : Chèvre à gauche et Poisson à droite

A.9) Effets toxiques au niveau des Reins

Une Etude a mis en évidence une Anurie suivie d'une Polyurie chez une Personne exposée à une dose de 200 ppm de Cyanure d'hydrogène [254]. La Polyurie a été confirmée par Exposition cutanée au Cyanure [311]. En Ingestion, une Albuminurie a été observée [286].

Les Reins éliminent le Thiocyanate et dans certains Cas cliniques, une Défaillance rénale peut apparaître après Traitement d'une Intoxication [337]. De plus, l'Utilisation d'un Antidote – l'Hydroxocobalamine (Vitamine B12) – entraîne une production importante d'Oxalate, qui chélate les Ions Calcium (Ca^{++}), entraînant des Calculs rénaux, par formation d'Oxalate de calcium [338]. Le mécanisme à l'origine de cette élévation du niveau d'Oxalate n'est pas encore bien compris, mais semble lié à une Réduction du Métabolisme de cet Oxalate [5].

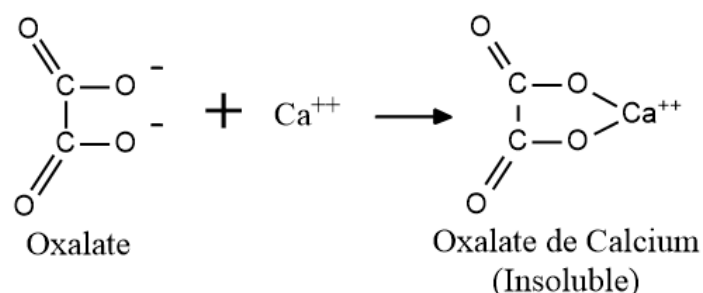


Figure 56 : Précipitation d'un Oxalate en présence de Cation Calcium

Une Transplantation rénale, réalisée chez un Patient décédé suite à une Intoxication au Cyanure a été étudiée [193]. Dans ce Cas, dès les premiers jours suite à la Transplantation, des Cristaux d'Oxalate calcique insoluble ont été retrouvés dans les Reins.

En Expérimentation animale, une Congestion avec Vacuolisation a été observée chez le Rat [320] et chez le Chien [313, 326], aboutissant à une Nécrose tubulaire et glomérulaire chez le Lapin [339].

A.10) Effets sur la Peau

Des Rougeurs apparaissent en cas d'Exposition à l'air au Cyanure d'hydrogène [251, 254].

A.11) Effets sur les Yeux

Après une première Atteinte toxique directe sur la Conjonctive, une deuxième Attaque neurotoxique secondaire entraîne parfois des Myosis, pouvant aller d'une Baisse passagère de la Vision de plusieurs Heures. Celle-ci peut aussi aboutir à une Perte de la Vision.

En général, la Métabolisation des Protoxiques au Niveau oculaire peut s'effectuer soit par Voie sanguine, soit directement par Passage dans l'Œil.

L'Exposition à 8 ppm de Cyanure, entraîne une Irritation des Yeux, alors qu'une Exposition deux fois plus faible est sans Effet. L'Observation chez l'Homme a été confirmée par une Etude sur le Rat [291]. Une légère Perte de Vue périphérique a été observée de façon persistante dans un cas d'Exposition aigüe [253]. L'Irritation des Yeux a été rapportée dans plusieurs cas d'Exposition au Cyanure d'hydrogène [252, 340]. Une Dégénérescence maculaire et une Atrophie du Nerf optique, ont été observées chez des Patients s'alimentant avec du Manioc, avec des Taux urinaires élevés en Thiocyanates [341]. Le Cyanure, accidentellement projeté

directement dans l'Œil, provoque des Dégâts importants avec Décollement de la Membrane de Descemet*, une Inflammation de l'Iris et une Opacification du Cristallin [342].

Au Niveau oculaire, deux Mécanismes d'action sont décrits pour le Cyanure : il provoque une Fluidification des Milieux oculaires pouvant entraîner un Œdème cornéen, le plus souvent réversible et il modifie les Protéines du Cristallin, avec à forte Dose un Risque potentiel de Polymérisation secondaire. L'Œil présente des Zone non vascularisées, au niveau de la Cornée et du Cristallin, ainsi qu'une Zone cellulaire sans Noyau : le Stroma** de la Cornée et le Noyau du Cristallin. Le Stroma de la Cornée présente une Hydratation constante, grâce à ses Cellules hexagonales de son Endothélium, qui déversent l'excédent d'Eau dans l'Humeur vitrée. C'est leur Dysfonctionnement, qui entraîne l'Œdème de la Cornée [343]. Lors d'un Dysfonctionnement de la Pompe endothéliale (< 300 à 500 Cellules/mm²), les Fluides s'accumulent dans les Espaces extracellulaires entre les Fibres et les Lamelles de Collagène, entraînant une diminution de la Transparence cornéenne, aboutissant à une Perte d'Acuité visuelle. Si l'Œdème persiste, les Fluides biologiques s'infiltrent dans l'Épithélium et peuvent créer des Bulles épithéliales douloureuses [344].

Le Cyanure réagit avec les Protéines du Cristallin et notamment avec sa Protéine majeure, l'Alpha Crystalline et ceci suite à une Réaction de Carbamylation*** [345, 346]. Cette Carbamylation des Protéines du Cristallin, va entraîner une Opacification du Cristallin, que ce soit *in vitro* [347], dans le cas de Traitements de l'Anémie falciforme par du Cyanure chez l'Homme [348], ou en Expérimentation animale chez le Chien [349]. Il est à noter que les petites Protéines de Choc thermique (small Heat shock Proteins sHsPs), qui sont impliquées dans la Protection contre les Chocs thermiques, le Stress oxydatif, ou l'Ischémie, possèdent une Séquence en Acides aminés appelée « domaine Alpha cristallin », très similaire à l'Alpha cristalline et qui peut être également carbamylée. Le Mécanisme d'action de ces petites Protéines de Choc thermique, est lié à la Protection par des Enzymes inhibant la Carbamylation, ainsi que la Glycation, mais aussi empêchant les Fonctions Aldéhydes de réagir [350]. La perte de l'Activité chaperone**** a été démontrée, comme étant directement liée à une Carbamylation, avec une Relation dose dépendante lors d'Expérimentation avec du Cyanure de potassium marqué [351]. Ces Protéines chaperones, ont été considérées comme des Systèmes de défense contre les Effets du Stress anoxique ou du Stress, dûs à une Stimulation excessive[352].

Le Cristallin a une Structure fibrillaire, avec des Cellules qui ne possèdent pas de Noyaux (Figure 57) [353] et qui n'ont pas de Mitochondries. Cette absence est causée par un Mécanisme d'Apoptose partielle [354], ce qui permet au Cristallin d'acquérir une certaine Transparence. Au Centre du Cristallin se trouve un Noyau contenant des Protéines nommées Crystallines, formées durant l'Embryogénèse. Lorsqu'un Xénobiotique toxique pénètre dans

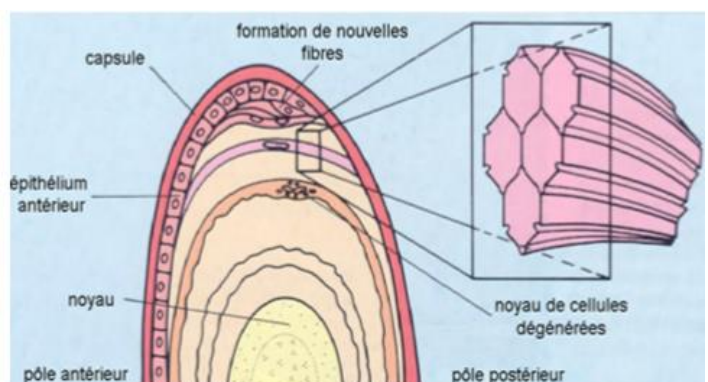


Figure 57 : Coupe schématique du cristallin

* fine Membrane transparente et élastique qui recouvre la Surface interne de la Cornée de l'Œil

** Tissu conjonctif lamellaire qui représente la Couche la plus épaisse de la Cornée

*** Décrite dans le Chapitre 6

**** Assistance à l'Acquisition de la Structure finale d'une Protéine

l'Humeur aqueuse, il peut traverser l'Épithélium et peut réagir directement avec les Protéines de Structure.

Les Crystallines sont divisées en trois Familles : alpha, bêta et gamma. Les Familles alpha comportent deux groupes, l'un Acide, l'autre Basique.

Les Bêta et Gamma sont considérés comme des Super Familles. Les Gamma Crystallines, constituent un Groupe homogène et ont été impliquées dans le Développement de la Cataracte. On remarque notamment la Crystalline Gamma D qui est une des principales Protéines du Cristallin, conservée tout au long de la Vie. Sa Dégradation peut provoquer une Modification de la Transparence et de l'Indice de Réfraction, donc à terme une Diminution de la Vision [355]. La Carbamylation de ces Protéines, facilitée dans ces Cellules par l'Absence de Mitochondries et d'un Noyau, entraîne donc qu'il n'y a pas d'autre Cible possible pour le Cyanure, ce qui peut être une Explication pour l'Apparition de la Cataracte.

De nombreux Indices lient l'Exposition au Cyanure, à l'Apparition de la Cataracte. On peut notamment citer le fait que l'Urée, connue comme étant Cyanogène, provoque des Cataractes lorsqu'elle est présente dans le Sang [356], notamment en Cas de Déficience rénale[357]. Il a été remarqué qu'une Opacité du Cristallin, apparaissait déjà avant Dialyse, chez des Patients atteints de ce type de Déficience [358]. Etant donné que la Concentration en Urée dans le Sang s'équilibre avec celle de l'Humeur vitrée [359] et dans le Cristallin [360], il est possible que l'Urée se trouve en Contact direct avec les Protéines du Cristallin [361]. La Carbamylation des Protéines du Cristallin est donc à l'origine de Problèmes de Vision tels que la Cataracte [362]. Ceci a été confirmé par de récentes Techniques d'Analyse [363].

L'Aspirine pourrait être un Médicament efficace contre ce Problème oculaire, car elle bloque la Réaction de Carbamylation des Protéines solubles du Cristallin [364]. L'Ibuprofène, un Antiinflammatoire non stéroïdien, est également un Traitement potentiel [365] ([Figure 58](#)).

Un autre Mode d'Action potentiel, serait par Action directe du Cyanure sur le Glutathion et sur les fonctions Thiol de diverses Enzymes, comme la Glucose-6-phosphate-déshydrogénase [366] et l'ATPase, mais aussi sur un Coenzyme comme l'Acide tétrahydrofolique [367]. Le Processus toxique passerait donc par une Altération du Métabolisme et du Transport, d'autant plus que le Cyanure peut carbamyliser les Protéines des Microtubules* [368].

En résumé, les Crystallines du Cristallin, ont la Particularité d'être des Protéines peu renouvelées, conservées presque tout au long de la Vie et des Modifications de leur Structure par Carbamylation due au Cyanure, peuvent entraîner des Effets néfastes sur la Vision, dont des Cataractes.

Cette Hypothèse est d'autant plus possible, que les Facteurs de Risque connus pour le Développement de la Cataracte, sont la Consommation de Tabac, dont le Mécanisme pourrait être lié au Cyanure, la Consommation d'Alcool, dont l'Intervention serait liée au Stress oxydatif lié à son Métabolisme [369] et enfin le fait de travailler sur une Base militaire où l'Incidence est doublée par rapport à une Population témoin, pour lequel il n'y avait pas encore d'Explication rationnelle, d'autant plus que ces trois Facteurs de Risque avaient été montrés comme étant indépendants [370]. Le fait que les Personnels travaillant sur les Bases militaires,

* Fibres constitutives du Cytosquelette servant au Transport intracellulaire grâce aux Protéines de Dynéines et de Kinésines se déplaçant sur les Microtubules.

sont plus régulièrement exposés au Gaz CS et les Inquiétudes soulevées par des Etudes quant à l'Exposition à long terme au Cyanure, pourraient être une bonne Explication pour cette Interrogation restée encore sans réponse [138].

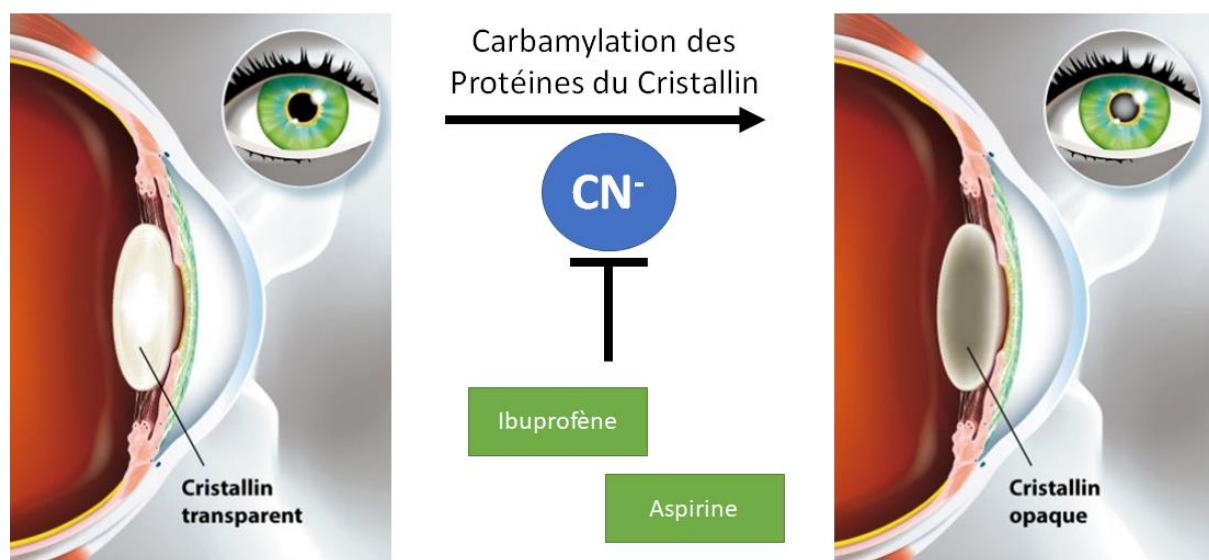


Figure 58 : Mécanisme d'action du Cyanure au niveau des Yeux

De plus chez l'Homme, de petites Doses répétées de Cyanure, provoquent une Démyélinisation au niveau du Système nerveux central. Ces Symptômes sont en Corrélation avec une Déficience en Vitamine B12 [371-373].

Des Atrophies optiques après Consommation de Manioc ont été décrites.

Il est intéressant de noter que l'Atrophie optique de Leber, passe par un Dysfonctionnement mitochondrial, or le Cyanure a un Impact important au niveau des Mitochondries [374, 375]. Il semble donc qu'une seconde Voie de dégénérescence nerveuse, entre en jeu dans les Pathologies visuelles causées par une Exposition à long terme au Cyanure, entraînant des Atrophies optiques, peut-être par Altération des Mitochondries, comme dans l'Atrophie optique de Leber.

A.12) Perte de Poids

La Perte d'Appétit et de Poids a été observée dans le cas d'Exposition au Cyanure [251]. Au Congo, chez les Enfants exposés au Cyanure, à partir d'une Alimentation riche en Manioc, on observe nettement un Retard de Croissance, expliqué notamment par le Manque de disponibilité du Soufre, utilisé pour détoxifier le Cyanure [376], ce qui a été confirmé en Expérimentation animale [258, 377].

La Perte de Poids, a été confirmée en Expérimentation animale chez le Rat [258, 294, 320], le Cochon [315], le Mouton [377], le Chien [378], la Chèvre [314] ou le Lapin [339]. Une Etude a montré que la Perte de Poids était exacerbée, lorsque l'Alimentation avec une faible Dose de Cyanure de potassium, était en plus déplétée en Vitamine B12 [258].

Dans un second temps, la Thyroïde peut être affectée par le biais de la Production de Thiocyanate et diminue la Quantité de Triiodothyronine (T_3) responsable de la Croissance et en général du Métabolisme [314] ([Figure 59](#)).

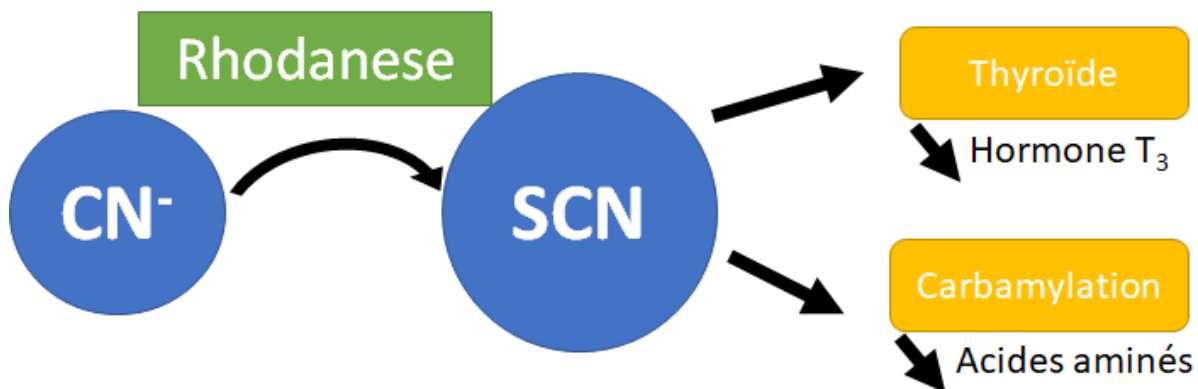


Figure 59 : Résumé des Effets « Cyanure » entraînant la Perte de Poids. Le Métabolisme du Cyanure implique une Utilisation du Soufre disponible dans l'Organisme et donc une Perte de certains Acides aminés soufrés peuvent entraîner une Perte de Poids. Les Thiocyanates ont une Action sur la Thyroïde, également impliquée dans la Régulation du Poids.

A.13) Effets reproductifs et développementaux

Des Expériences chez le Rat, ont montré qu'il fallait une Dose de 80% de Manioc dans l'Alimentation, pour entraîner une Mortalité embryonnaire [379]. Le Poids des Gonades de Rats a été augmenté en Exposition à long Terme pendant 10 Jours à 14,5 mg/kg/jour ou pendant 90 Jours à 2,6 mg/kg/jour [331]. Chez le Chien nourri à 1,04 mg/kg/Jour pendant 14 Semaines, le Cycle de la Spermatogénèse était réduit avec des Dégénération des Cellules germinales testiculaires [313]. Chez le Rat exposé durant 13 Semaines à 12,5 mg/kg/Jour, le Poids de l'Epididyme était réduit, de même que celui des Testicules. Une réduction du Taux des Spermatozoïdes, a également été observée [380].

Des Anomalies développementales, telles que Microcéphalies avec Yeux ouverts, défauts de Membres ou Retards de Croissance, ont été observées chez 28% des Fœtus de Rats exposés à 80% de Manioc dans leur Nourriture [379]. Des Effets tératogènes ont été décrits chez le Hamster et ceci à très forte Dose [381]. Une Toxicité fœtale a également été observée chez le Hamster, nourri avec des Aliments cyanogènes, amenant une Concentration sanguine en Cyanure de 2,8mg/L, ou directement avec du Cyanure à 1 mg/kg/Jour [382-384]. Aucun Effet majeur n'a été observé chez le Rat nourri avec une plus faible Dose de Cyanure, de 1,2mg/kg/Jour [385] ou chez le Cochon nourri avec une Dose de 11,3 mg/kg/Jour [321].

A.14) Action sur la Rate

La Rate est connue pour être un Lieu privilégié d'Accumulation des Cyanures [386]. Cette Accumulation semble due à la Présence dans cet Organe de beaucoup de Ferritine [387]. Or l'Activité de la Rhodanèse y est plus faible qu'ailleurs [388, 389] et ce n'est donc probablement pas l'Organe le plus atteint. Chez le Poisson, il a été montré cependant qu'une Vacuolisation pouvait se produire dans la Rate [333].

B) Discussion sur des Evénements pathologiques inattendus, survenus chez des Personnes impactées par le Gaz CS

B.1) Apparition de Règles abondantes

Un Symptôme encore peu associé aux Gazages massifs, est celui de l'Apparition de Ménorrhées* atypiques, observées chez les Femmes. En Effet, après Gazage, beaucoup de Femmes se plaignent d'avoir observé un Cycle menstruel anormal, avec des Règles très abondantes et ceci pendant plusieurs Jours [390]. Des Femmes ménopausées, présentent également des Saignements utérins inexpliqués. Dans une étude américaine portant suite aux mobilisations de Portland en 2020, la moitié des personnes pouvant menstruer ont rapporté avoir des délais dans leur cycle, et près d'un quart se plaignaient de saignements importants[391].

Du fait de l'Intoxication à faible Concentration en Cyanure, on se trouve en situation d'Hypoxie tissulaire. Et l'Hypoxie est classique dans un Cycle menstruel normal [392], en déclenchant la Croissance de l'Endomètre**. Si on provoque une Situation d'Hypoxie anormale, il est possible que la Croissance de l'Endomètre soit déclenchée au mauvais moment du Cycle, entraînant alors des Ménorrhées abondantes.

Celles-ci peuvent être la cause d'Anémies avec baisse de la Concentration en Fer pouvant entraîner des Symptômes handicapants [393], comme une grande Fatigue.

Le Mécanisme de Régulation permettant d'adapter l'Organisme à une Situation d'Hypoxie est en Théorie simple : le Facteur de Transcription Hypoxia Induced Factor 1 alpha (HIF1a) est continuellement synthétisé et détruit par une Enzyme (PHD) utilisant le Dioxygène (O₂). En l'Absence d'Oxygène, HIF1a est synthétisé sans être détruit et va modifier la Dynamique de l'Organisme, en particulier pour s'adapter à un Manque de Dioxygène [394]. Ainsi, une Hypothèse alternative serait la présence d'un excès d'Oxygène accumulé et non utilisé en cas d'intoxication au Cyanure, qui réduirait ainsi l'expression d'HIF1a.

Une Etude récente a montré que HIF1a était exprimé lors des Règles, mais que cette Expression était réduite chez les Femmes ayant des Règles abondantes [392]. Cette Expression serait due à une Contraction des Vaisseaux sanguins de l'Endomètre, réduisant ainsi l'Apport en Dioxygène.

Notre Hypothèse scientifique, serait qu'une Hypoxie (due au Cyanure) entraîne des Menstruations liées à l'Expression de HIF1a, mais aussi de ses Cibles. Comme son Niveau est relativement bas, les Règles se font avec un niveau faible de HIF1a avec une Baisse de la Réparation de l'Endomètre, d'où des Règles abondantes et continues, avec de ce fait un Cycle menstruel anormal.

Un Traitement possible de ces Règles abondantes, serait donc d'utiliser un Inhibiteur de l'Enzyme Prolyl hydroxylase PHD qui existe déjà en Pharmacie sous l'appellation*** Daprodustat, Molidustat, Roxadustat, Vadadustat, ou Desidustat.

Une autre Hypothèse pourrait être celle que l'ortho-Chlorobenzylidene malonitrile ou ses Métabolites pourraient être des Perturbateurs endocriniens. Cependant aucun d'entre eux

* Menstrues, Règles

** Muqueuse de la Paroi utérine, très vascularisée

*** et ceci sans faire de pub !

n'a encore été décrit comme Perturbateur endocrinien [395] et leur Effet porte plutôt sur une Modification de la durée du Cycle menstruel, que d'avoir des Règles abondantes [396].

La perturbation du Système endocrinien pourrait se faire par le biais du Thiocyanate, qui comme nous l'avons [vu](#), a un effet sur la Thyroïde en inhibant l'Expression de certaines Hormones thyroïdiennes, lesquelles ont une Influence sur le Cycle menstruel [397].

Des Inquiétudes concernant des Fausses couches observées en Israël [37] et au Bahrain [398] ont également été émises au Chili par Andrei Tchernitchin [399]. Selon lui, une Stimulation intense des Récepteurs TRPA1 entraînant une Dégranulation des Eosinophiles [400] pourrait être à l'origine de Perturbations hormonales affectant le Cycle menstruel [401, 402].

B.2) L'impact d'un Stérilet en Cuivre

Certaines Rumeurs ont couru, selon lesquelles, après Gazage, des Femmes auraient observé que leur Stérilet se déplaçait parfois, tombait et une fois retiré, il semblait totalement « fondu » selon leurs Termes... mais en réalité totalement corrodé par Oxydation. Classiquement l'Oxydation du Cuivre, conduit à un Hydrogénocarbonate cuivrique, le Vert de Gris, connu pour sa très grande Toxicité aigüe.

L'Affinité du Cyanure pour le Cuivre est bien connue et même mise à profit en Milieu industriel [403]. Il provoque sa Corrosion par Oxydation [404] en Milieu humide. La Présence de Cyanure dans le Sang, pourrait peut-être expliquer la Corrosion, subie par les Stérilets en Cuivre... mais ceci est bien étrange !

En général, les Fumeurs ont un Taux de Cuivre circulant plus élevé que chez les Non-fumeurs [405] avec une diminution de l'Élimination du Cuivre ionisé (Cu^{++}) dans les Urines. Ainsi une Femme fumeuse, ayant perdu son Stérilet pourrait sans doute s'inquiéter des Taux de Cuivre dans son Sang, ce qui pourrait être à l'Origine de plusieurs Problèmes de Santé [406].

Cette Information, née de la Rumeur publique, reste cependant à traiter avec Prudence, en l'Absence d'Éléments probants directs à ce sujet. Elle justifie une Vigilance chez les Femmes ayant un Stérilet au Cuivre et qui seraient exposées à long Terme aux Gaz lacrymogènes. Il serait important de mener des Recherches, pour éclaircir ces différents Effets sur la Sphère génitale féminine.

B.3) Une Fatigue extrême inexpliquée, pourrait-elle être liée à une Exposition persistante au Gaz CS ?

Le Symptôme le plus fréquemment décrit, chez les Personnes exposées régulièrement au Gaz CS, est une Sensation de Fatigue extrême, les Jours qui suivent l'Exposition aux Gaz lacrymogènes CS. Il est évidemment difficile de définir, si cette Fatigue est spécifique de l'Exposition aux Gaz CS ou à la Tension nerveuse, liée à cette Situation de Stress. Cependant la Description de ce Type de Symptôme, est plus importante que celle d'une simple Fatigue passagère.

Le Cyanure peut agir indirectement sur l'Etat de Fatigue d'une Personne. Ceci peut être lié, en partie, à un manque d'Activité du Foie, lieu des Biotransformations des Xénobiotiques, mais

aussi parce qu'il interagit fortement avec certains Eléments minéraux et peut donc faire baisser la Concentration du Fer, du Sélénium et du Zinc, qui en cas de Carence peuvent entraîner de la Fatigue.

L'Apparition de Fatigue extrême, suite à une Exposition au Cyanure, a été mise en évidence chez des Pompiers de la région de Providence dans le Connecticut aux Etats-Unis [407]. Il est décrit comme un Symptôme de l'Exposition à long terme au Cyanure [408]. Expérimentalement, la Fatigue musculaire a pu être mise en évidence, liée à une Exposition prolongée au Cyanure [409].

La Carence en Oligoéléments (Métaux, Sélénium...) essentiels a été bien documentée lors d'Intoxications à long terme avec du Cyanure, notamment dans le cas de la Maladie du Konzo. Celle-ci est liée à la Consommation de Manioc, peu ou pas lavé (qui dans l'Eau de lavage, élimine le Cyanure) qui laisse des Quantités non négligeables de Cyanure dans le Manioc. Avec le Manioc, c'est une Carence en Zinc, en Sélénium et en Cuivre qui pourrait être responsable de cette Fatigue chronique [213].

Les Personnes atteintes de Konzo, avaient des Taux de Thiocyanate urinaire compris entre 10 et 60 mg/L et des Taux de Thiocyanate sanguin compris entre 5 et 19 mg/L [276]. En France, on peut donc s'attendre, vu les Niveaux observés dans les Analyses de Personnes exposées au Gaz CS, à des Carences en Oligoéléments essentiels. Il serait important de vérifier chez ces Personnes, leur Taux sanguin, en ces Minéraux essentiels.

Le Sélénium en faible Concentration est un Anti-oxydant puissant pour lutter contre l'Etat de Fatigue [410]. La Carence en Zinc et en Fer est aussi souvent associée à une grande Fatigue [411].

Ainsi, le Foie, beaucoup impliqué dans des Processus de détoxification qui nécessitent très souvent des Oligoéléments essentiels, doit certainement contribuer dans l'Apparition de ces Fatigues extrêmes, observées chez des Personnes exposées de façon prolongée au Gaz CS ([Figure 60](#))... d'où l'Intérêt pour celles-ci, de s'assurer d'une supplémentation régulière en ces Oligoéléments essentiels.

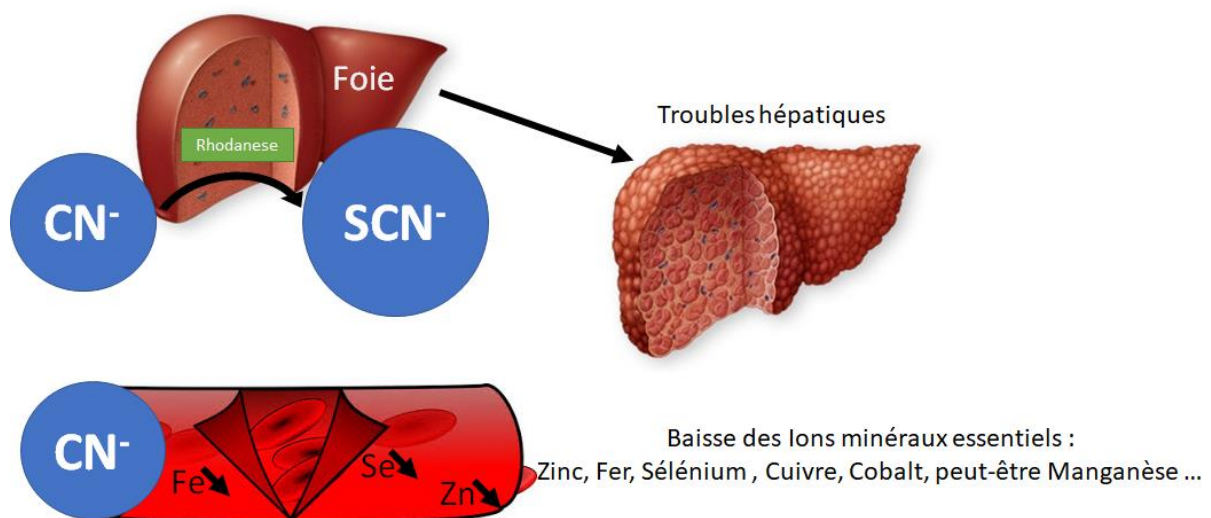


Figure 60 : Schéma général, impliquant le Cyanure dans des Atteintes hépatiques, avec Carence en certains Oligoéléments essentiels

B.4) Implication dans l'Alopécie

Une Baisse de la Concentration sanguine en Vitamine B12, a été associée à l'Alopécie, suite à un Traitement à l'Acétate de Cyprotérone et avec de l'Ethinyl-oestradiol, des Médicaments à Activité Oestrogénique [412]. Cette Association a été confirmée par le Fait, que dans une autre Etude, liant l'Anémie à des Niveaux de Ferritine bas et à des Troubles de la Thyroïde dans le Cas de Femmes souffrant d'une forme d'Alopécie, l'Effluvium de Télogén, la plupart d'entre elles étaient végétariennes [413]. Or les Végétariens, ont souvent une Carence en Cobalt donc en Vitamine B12. L'Etude n'a cependant pas intégré d'Analyse des Niveaux de Vitamine B12 chez ces Patientes. A cette Carence en Vitamine B12, est souvent associée une Carence en Vitamine D, en Folate, en Ferritine, et en Zinc [414]. Ces Carences sont donc souvent étudiées dans le cadre d'Etudes sur des Personnes atteintes d'Alopécie [415]. Il est donc possible que des Alopécies apparaissent suite à des Expositions à long Terme au Cyanure, par Déplétion en Cobalt, en Vitamine B12, en Fer et en Zinc, voire en Sélénium.

C) Effets sur l'Environnement

L'Usage de plus en plus important du Gaz CS, pose également un Problème nouveau et inquiétant : celui de la Pollution environnementale. La thématique de la Préservation de l'Environnement, est de plus en plus présente dans les Discussions actuelles de notre Société, avec notamment les Rapports du Groupe d'Experts Intergouvernemental, sur l'Evolution du Climat (GIEC), sans oublier les Alertes constantes de nombreux Lanceurs d'Alerte.

D'une part, comme l'indiquent d'ailleurs les Fabricants, notamment sur le Spray CS, lors de la dispersion du Gaz lacrymogène, des Molécules altérant la Couche d'Ozone sont libérées. On peut notamment citer le Dichlorométhane (Chlorure de méthylène), le Solvant du CS, dont la Concentration est en nette augmentation dans l'Atmosphère [416]. Des Mesures ont été prises pour restreindre la Présence d'autres Composés halogénés dans l'Atmosphère, comme les Chlorofluorocarbones (CFC), responsables reconnus de la Réduction de la Couche d'Ozone. Cependant, actuellement, celle en Dichlorométhane inquiète, car elle pourrait à nouveau entraîner une Attaque de la Couche d'Ozone, à peine remise des Effets des Chlorofluorocarbones [416]. Bien qu'on ne connaisse pas précisément l'Origine des Emissions de Dichlorométhane (peut-être en tant que Solvant ?), une nette Augmentation a été observée en Asie et notamment en Inde. Des Niveaux dépassant le Seuil limite d'Emission recommandé par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), sans atteindre les Doses aigües, présentant un Risque de mortalité ont été mesurés [417].

D'autre part, le Malonitrile inquiète aussi de par sa Dégradation en présence de Dioxygène en Cyanure. Sa détection dans l'Eau a fait l'objet d'un Développement technologique récent grâce à un Réactif, le Mal-P1 ([Figure 58](#)), devenant fluorescent en sa Présence, mis au point pour détecter les traces de Malonitrile, ayant pour vocation à être déployé après Utilisation de Gaz lacrymogènes dans l'Environnement. L'Objectif est de vérifier la Qualité des Nappes phréatiques et de l'Eau, les Auteurs étant inquiets de la Pollution environnementale entraînée par ces Gaz [127].

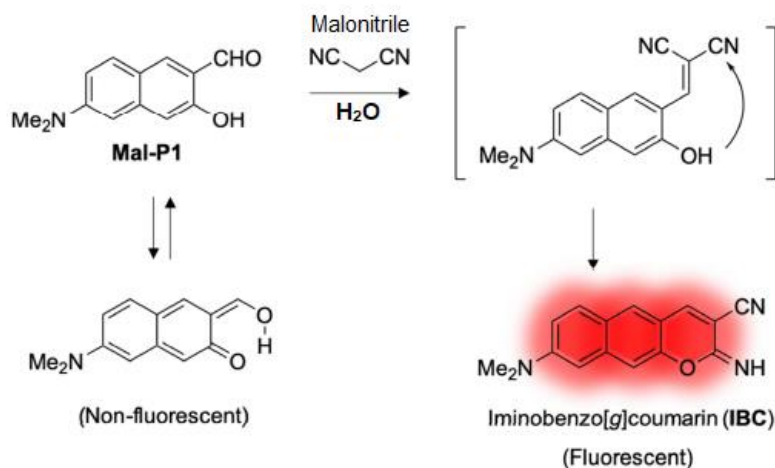


Figure 61 : Réaction colorée permettant la Détection du Malonitrile dans l'Eau, utilisant le Mal-P1.

Enfin, la Persistance du Gaz CS a été discutée et il a été remarqué que des Habitants de Quartiers exposés subissaient également des Conséquences sur leur Santé et ce sur le long Terme [418]. Au Liban, par exemple, Charbel Afif, Directeur du Département de Chimie à l'Université Saint-Joseph et Spécialiste en Pollution de l'Air, a indiqué que « des Composants du Gaz se déposent au Sol : sur les Trottoirs, sur les Bâtiments, mais aussi sur les Habits, les Cheveux et la Peau [des Personnes]. Il faut dans ce Cas compter 50 à 60 Jours pour une Décontamination naturelle totale. Par ailleurs, le Produit est très peu soluble dans l'Eau, mais il peut se retrouver par entraînement dans les Nappes phréatiques, notamment [à cause du] Cyanure [que le CS peut libérer en Milieu aqueux]. » [419]. Il est important de se souvenir que le CS, contrairement au CN, peut facilement en présence d'Eau, libérer du Cyanure.

Conclusion

Le Gaz lacrymogène CS, une Arme chimique, interdite en Cas de Guerre (1997), a été longtemps présenté comme Inoffensif pour la Santé.

Son Emploi a été justifié, comme étant moins Mortel et entraînant moins de Traumatismes que d'autres Techniques de Maintien de l'Ordre.

Cependant, dès sa première Utilisation civile en 1958, des Cas inexplicables de Morts, ont entraîné de fortes Inquiétudes parmi la Population civile.

Les Effets néfastes tant aigus, qu'à plus ou moins long Terme sur la Santé sont évidents et par exemple, bien connus officiellement par les Militaires et les Forces de police... dont il faut constater que les Objectifs ne sont pas totalement identiques !

Le nombre d'Etudes recommandant la Prudence, une Restriction, un Contrôle, des Formations ou des Guides d'utilisation de ces Gaz sont abondantes et les Scientifiques étudiant les Gaz de combat, comme le Gaz CS, se sont toujours inquiétés de leurs Effets sur la Santé, suite à leurs Effets secondaires souvent très importants, que ce soit sur les Populations à Risque comme les Enfants, les Femmes enceintes, les Personnes âgées, les Personnes souffrant de Pathologies diverses, qui sont souvent sous Traitements lourds.

En particulier, les Personnes exposées à de fortes Doses qu'elles soient civiles, policières, militaires... sont incontestablement des Cibles privilégiées, qui vont subir des Atteintes corporelles et souvent psychologiques, plus ou moins graves.

Pour résumer, la Molécule active du Gaz CS, l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile, est d'entrée très irritante, mais va ultérieurement déployer toute une Panoplie de Techniques d'Aggression, qui vont entraîner des Douleurs plus ou moins intenses.

Nous avons, en nous appuyant sur notre Approche toxicochimique, décrit avec Précision les différents Mécanismes moléculaires, qui interviennent, variables dans le Temps, lors de ces divers Processus toxiques.

Pour faciliter la Compréhension de notre Présentation, qui s'appuie sur des Notions fondamentales en Chimie, en Biologie cellulaire et en Biochimie, un Résumé est proposé en Document complémentaire, ainsi que quelques Fiches sur certaines Molécules en cause.

Un schéma synthétique, met en évidence la Dualité entre les Processus métaboliques bénéfiques (la Détoxification), mis en place pour se débarrasser au plus vite de ces différentes Molécules agressives, avec les Mécanismes « pervers » qui vont aboutir à des Processus toxiques à plus ou moins long Terme et aux Effets dévastateurs (l'Intoxication).

A Dose plus ou moins élevée, le Gaz CS provoque un Effet irritant, pouvant entraîner des Dommages susceptibles de devenir irréversibles au niveau des Yeux, de la Peau, des Poumons et du Tractus gastro-intestinal...

Il s'agit d'Aggressions, liées à la propre Réactivité de la Molécule de Gaz CS elle-même, mais surtout ultérieurement, à l'Activité irritante, liée à ses deux Produits de scission, formés par Attaque de l'Eau sur sa Double-liaison réactive : le 2-Chlorobenzaldéhyde et le Malonitrile.

A partir du Gaz CS ayant pénétré dans l'Organisme et ensuite pendant la Métabolisation du Malonitrile, deux Molécules d'Anion Cyanure (CN^-) sont libérées (Figure 59). Il semble logique que deux Molécules d'Anion cyanure soient formées, à partir du Groupement Malonitrile, qui est en effet constitué de deux Fonctions Nitrile (Groupement organique, possédant une Fonction cyanée, liée à un Atome de Carbone, $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$).

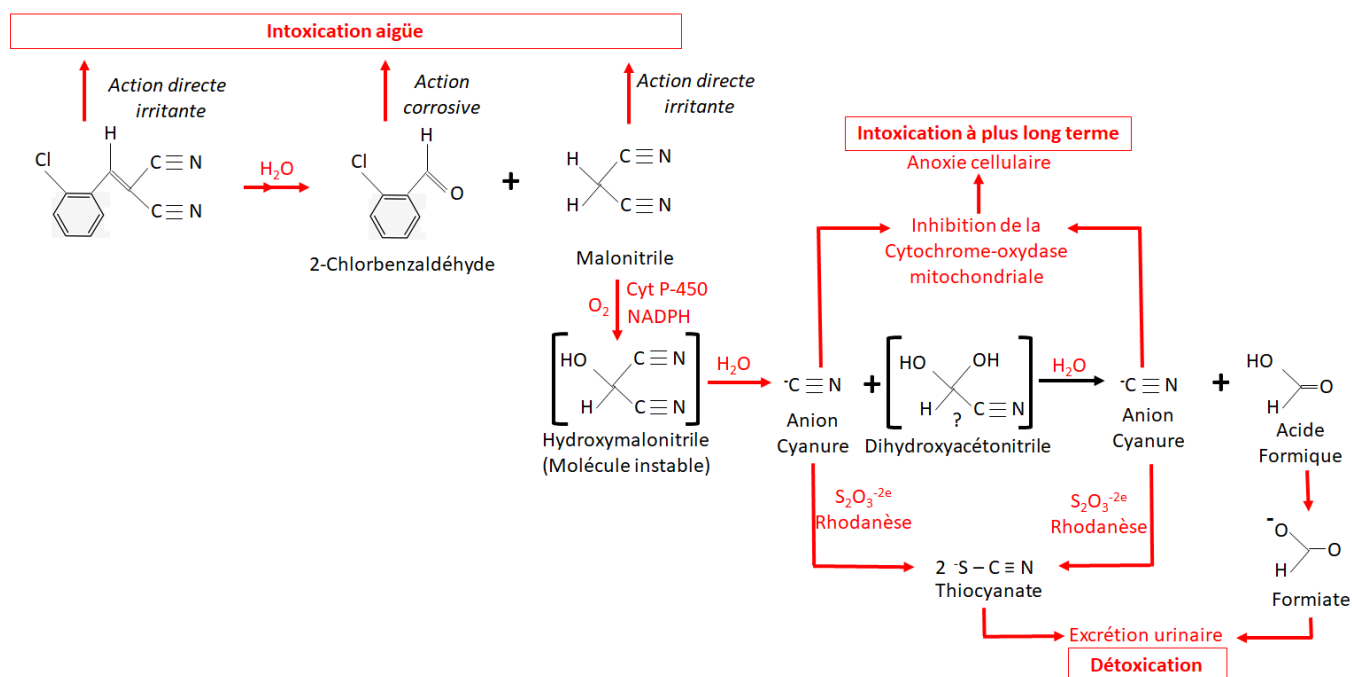


Figure 59 : Métabolisation de l'ortho-Chlorobenzylidènemalonitrile. Dualité entre Intoxication et Détoxication.

Les Effets immédiats sur la Santé de l'Anion cyanure, sont bien documentés : Effets irritants au niveau des Yeux, de la Peau, du Tractus respiratoire, Atteintes du Système cardio-vasculaire et du Système nerveux central (entraînant des Maux de tête, des Etourdissements, une grande Fatigue...).

Sur un plus long Terme, l'Anion cyanure peut aggraver ces Atteintes et également toucher le Système endocrinien (Thyroïde, Appareil reproducteur...).

Actuellement, la Carcinogénicité reste discutée, mais des Etudes biochimiques laissent à penser qu'il pourrait avoir une Activité mutagène, voire épigénétique.

De nombreux Cas de Mortalité ont été décrits, dont certains récents, mais ont toujours été contestés ou dissimulés.

Il est indéniable que le Gaz lacrymogène CS, utilisé de Façon répétitive, va impacter fortement de nombreux Constituants essentiels de l'Organisme... avec parfois des Effets imprévus (Règles abondantes...)

C'est un Facteur de Risque majeur pour le Cerveau, le Foie, les Reins, les Yeux, le Tractus gastro-intestinal, le Système cardiovasculaire, la Thyroïde, l'Appareil reproducteur... Globalement, tous ces Effets toxiques, graves, affectant les Organismes vivants, ont indéniablement un Impact important sur les Populations en contact répété avec des Concentrations élevées en Gaz CS.

Une Elévation permanente du Niveau de Thiocyanate dans le Sang, principal Marqueur biologique du Cyanure, comme c'est le Cas chez les Fumeurs, peut également avoir des Effets à long Terme sur la Santé, car caractéristique d'un Taux élevé en Cyanure (grande Fatigue, Troubles neurologiques, endocriniens...).

L'Augmentation du Recours à ces Armes chimiques dites « moins létales », dans des Proportions de plus en plus importantes et sans Règles d'utilisation bien encadrées juridiquement, entraîne une Exposition à risque pour les Personnels équipés de ces Armes, les Manifestants et bien entendu la Population environnante habitant les Quartiers exposés...

Par ailleurs, les Effets sur l'Environnement beaucoup moins étudiés, sont certainement non négligeables et devraient être pris en compte plus sérieusement.

Certains Etats ou Régions commencent sérieusement à préconiser des Directives de Protection en Cas d'Exposition, par exemple l'Etat du New Jersey aux Etats-Unis, qui demande à ce que soient réalisées des Analyses urinaires de Thiocyanate en Cas d'Exposition au Gaz CS et recommande d'évaluer chez les Personnes touchées l'Impact sur le Foie et les Reins [420].

Au Québec, les Autorités préconisent après un Gazage au Gaz CS, que les Surfaces de travail soient lavées, ainsi que les Fruits et les Légumes, mais aussi que les Filtres et les Hottes utilisés dans les Maisons ou Etablissements alimentaires, de même que les Filtres des Systèmes de Réfrigération des Chambres froides soient changés. Les Directives concernant les Commerces et la Surveillance des Habitants de Quartiers exposés, sont très strictes [421].

Alors pourquoi de telles Recommandations, ne sont-elles pas appliquées dans l'Union Européenne et en particulier en France ?

Avec l'Augmentation de l'Utilisation du Gaz CS lors de Manifestations ([Figure 60](#)), il devient urgent que les Gouvernements faisant usage du Gaz CS prennent des Décisions contraignantes, allant dans le Sens de la Protection de la Santé publique et ainsi s'aligner sur les Recommandations de l'Organisation pour l'Interdiction des Armes Chimiques (OIAC) mais aussi sur celles de certaines Organisations Non Gouvernementales (ONG).

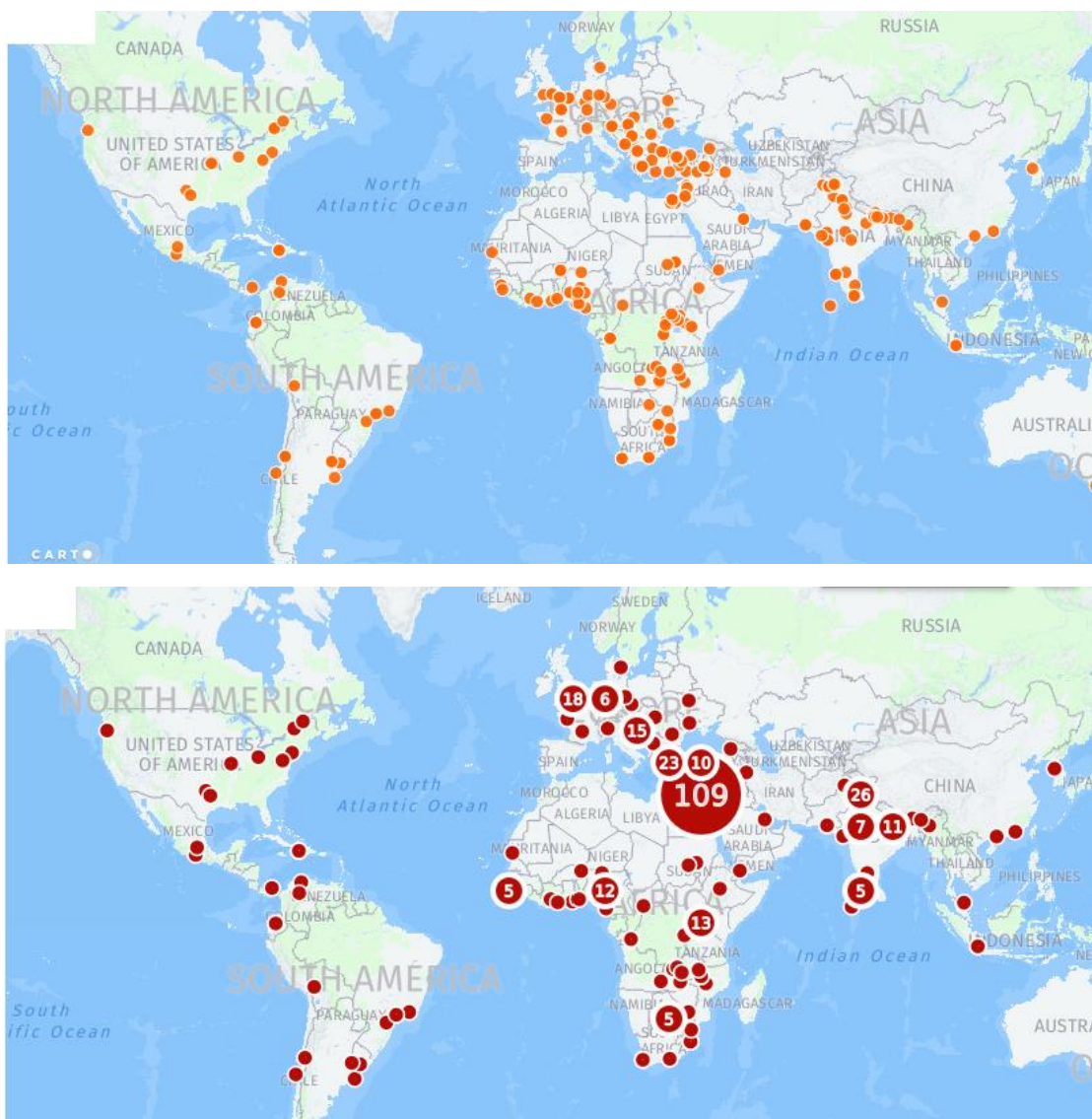


Figure 60 : Incidents (orange) et Nombre d'utilisation (rouge) de Gaz lacrymogènes dans le Monde en 2015. Dans l'Ordre, les plus gros Utilisateurs sont Israël, la Turquie, l'Inde, la France, l'Afrique du Sud, le Nigeria, la Grèce, les Etats-Unis et l'Ouganda.

Lors de notre Prise de Conscience des Ravages sur la Santé, tant immédiate, qu'à plus ou moins long Terme, que peut entraîner l'Utilisation sans Discernement du Gaz lacrymogène CS, nous avons été amenés à Interroger la Littérature scientifique sur ce Sujet.

Quel n'a pas été notre surprise de constater la grande Discretion, voire une Prudence à toute Epreuve, observées par la plupart des Scientifiques, s'aventurant dans ce Domaine, Sujet à tant de Polémique.

Le Travail collectif que nous vous présentons, se veut pour l'Essentiel Informatif. Nous espérons fortement qu'il pourra être utile à tous ceux qui ont pris Conscience, qu'il faut convaincre nos Dirigeants, qu'ils doivent définitivement interdire ces Armes chimiques, utilisées par ailleurs illégalement.

Bonne lecture à Toutes et à Tous et protégez la Santé de vos Familles.

BIBLIOGRAPHIE

1. <https://desarmons.net/>. 2019.
2. Picot, A., *Aspect biochimique de la toxicité de diverses substances chimiques (solvants, produits mutagènes, cancérogènes...)*. C.N.R.S., 1975.
3. <http://titus2h.e-monsite.com>. 2019.
4. Li, Q., R.T. Carter, and J.R. Huber, *193 nm photodissociation of carbonyl cyanide CO(CN)₂ probed by the CN(v,J) fragment*. Chemical Physics Letters, 2000. **323**(1): p. 105-110.
5. Legrand, M. and V. Mallet, *Intravenous hydroxocobalamin and crystal nephropathy*. Nature Reviews Nephrology, 2017. **13**(9): p. 593-593.
6. Tanii, H. and K. Hashimoto, *Structure-acute toxicity relationship of dinitriles in mice*. Arch Toxicol, 1985. **57**(2): p. 88-93.
7. Lewis-Bevan, W., et al., *Formyl cyanide: a stable species. Experimental and theoretical studies*. Journal of the American Chemical Society, 1992. **114**(6): p. 1933-1938.
8. Davis, S.L., *Riot Control Weapons for the Vietnam War*. Historical monograph. Edgewood Arsenal, Md: US Army Munitions Command, 1970.
9. Corson, B.B. and R.W. Stoughton, *Reactions of Alpha, Beta-Unsaturated Dinitriles*. Journal of the American Chemical Society, 1928. **50**(10): p. 2825-2837.
10. Nations, G.U., *Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on their Destruction*. https://treaties.un.org/pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg_no=XXVI-3&chapter=26, 1992.
11. Picot, A. and J. Tsakiris, *2-Chlorobenzylidènemalonitrile. Fiche Résumée Toxicocototoxicochimique : FRTEC n°33*. www.atctoxicologie.fr, 2013.
12. Picot, A. and J. Tsakiris, *Capsaïcine. Fiche Résumée Toxicocototoxicochimique : FRTEC n°34*. www.atctoxicologie.fr, 2013.
13. Holland, P. and R.G. White, *The cutaneous reactions produced by o-chlorobenzylidenemalononitrile and -chloroacetophenone when applied directly to the skin of human subjects*. Br J Dermatol, 1972. **86**(2): p. 150-4.
14. Brewster, K., et al., *The fate of 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS) in rats*. Xenobiotica, 1987. **17**(8): p. 911-24.
15. Marquet, A., J.-C. Tabet, and M. Verdaguer, *Les armes chimiques*. OIAC - L'actualité Chimique, 2014. **391**.
16. Dunikowska, M. and L. Turko, *Fritz Haber: The Damned Scientist*. Angewandte Chemie International Edition, 2011. **50**(43): p. 10050-10062.
17. US Army Chemical School, *Potential Military Chemical/Biological Agents and Compounds*. US Army, Marine Corps, Navy and Air Force, 2005.
18. Schwenk, M., *Chemical warfare agents. Classes and targets*. Toxicol Lett, 2018. **293**: p. 253-263.
19. Cowell, E.M., *Chemical Warfare and the Doctor-I*. Br Med J, 1939. **2**(4109): p. 736-8.
20. Gibson, C.A., *Chemical Warfare as Developed During the World War-Probable Future Development*. Bull N Y Acad Med, 1937. **13**(7): p. 397-421.
21. Yamauchi, T., et al., *Possible production of arsenic hemoglobin adducts via exposure to arsine*. J Occup Health, 2015. **57**(2): p. 161-8.
22. Holmes, W.W., et al., *Conceptual approaches for treatment of phosgene inhalation-induced lung injury*. Toxicol Lett, 2016. **244**: p. 8-20.
23. Paromov, V., et al., *Sulfur mustard toxicity following dermal exposure: role of oxidative stress, and antioxidant therapy*. J Burns Wounds, 2007. **7**: p. e7.
24. Kan, R.K., et al., *Sulfur mustard-induced apoptosis in hairless guinea pig skin*. Toxicol Pathol, 2003. **31**(2): p. 185-90.

25. Goswami, D.G., et al., *Topical nitrogen mustard exposure causes systemic toxic effects in mice*. Exp Toxicol Pathol, 2015. **67**(2): p. 161-70.
26. Li, C., et al., *Molecular Mechanism Underlying Pathogenesis of Lewisite-Induced Cutaneous Blistering and Inflammation: Chemical Chaperones as Potential Novel Antidotes*. Am J Pathol, 2016. **186**(10): p. 2637-49.
27. Bleecker, M.L., *Carbon monoxide intoxication*. Handb Clin Neurol, 2015. **131**: p. 191-203.
28. Pearce, L.L., et al., *Reversal of cyanide inhibition of cytochrome c oxidase by the auxiliary substrate nitric oxide: an endogenous antidote to cyanide poisoning?* J Biol Chem, 2003. **278**(52): p. 52139-45.
29. Schep, L.J., et al., *Ricin as a weapon of mass terror--separating fact from fiction*. Environ Int, 2009. **35**(8): p. 1267-71.
30. Liu, S., et al., *Key tissue targets responsible for anthrax-toxin-induced lethality*. Nature, 2013. **501**(7465): p. 63-8.
31. Catena, R., et al., *Enhanced multiplexing in mass cytometry using osmium and ruthenium tetroxide species*. Cytometry A, 2016. **89**(5): p. 491-7.
32. Riches, J.R., et al., *Analysis of clothing and urine from Moscow theatre siege casualties reveals carfentanil and remifentanyl use*. J Anal Toxicol, 2012. **36**(9): p. 647-56.
33. De Gregorio, D., et al., *d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology*. Int J Mol Sci, 2016. **17**(11).
34. Henriksson, J., et al., *The toxicity of organoarsenic-based warfare agents: in vitro and in vivo studies*. Arch Environ Contam Toxicol, 1996. **30**(2): p. 213-9.
35. Wennig, R., S. Schneider, and F. Meys, *GC/MS based identification of skunk spray maliciously deployed as "biological weapon" to harm civilians*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010. **878**(17-18): p. 1433-6.
36. Du, C., et al., *Repeated exposure to temperature variation exacerbates airway inflammation through TRPA1 in a mouse model of asthma*. Respiriology, 2019. **24**(3): p. 238-245.
37. Hu, H., et al., *Tear gas--harassing agent or toxic chemical weapon?* JAMA, 1989. **262**(5): p. 660-3.
38. Organization, W.H., *Health aspects of chemical and biological weapons : report of a WHO group of consultants*. 1970.
39. Olaitan, P.B. and J.N. Ubah, *Accidental tear gas injuries in security agents*. Niger J Med, 2011. **20**(2): p. 275-8.
40. Blumenfeld, R.M., M., *The military value and political implications of the use of riot control agents in chemical warfar*. Carnegie Endowment, New York, 1971.
41. Rengstorff, R.H., *The effects of the riot control agent CS on visual acuity*. Mil Med, 1969. **134**(3): p. 219-21.
42. Katz, S. and H. Salem, *Incapacitating Agents and Technologies: A Review **. 2019: p. 245-276.
43. Duenas, A., et al., *CO poisoning caused by inhalation of CH₃Cl contained in personal defense spray*. Am J Emerg Med, 2000. **18**(1): p. 120-1.
44. Varma, S. and P.J. Holt, *Severe cutaneous reaction to CS gas*. Clin Exp Dermatol, 2001. **26**(3): p. 248-50.
45. Wright, S., *An Appraisal of Technologies of Political Control*. Working document for the STOA, 1998.
46. Worthington, E. and P.A. Nee, *CS exposure--clinical effects and management*. J Accid Emerg Med, 1999. **16**(3): p. 168-70.
47. Bhattacharya, S.T. and A.W. Hayward, *CS gas--implications for the anaesthetist*. Anaesthesia, 1993. **48**(10): p. 896-7.
48. Ro, Y.S. and C.W. Lee, *Tear gas dermatitis. Allergic contact sensitization due to CS*. Int J Dermatol, 1991. **30**(8): p. 576-7.
49. Fisher, A.A., *Dermatitis due to tear gases (lacrimators)*. Int J Dermatol, 1970. **9**(2): p. 91-5.
50. Williams, D.P. and D.J. Naisbitt, *Toxicophores: groups and metabolic routes associated with increased safety risk*. Curr Opin Drug Discov Devel, 2002. **5**(1): p. 104-15.

51. Gutch, P.K., et al., *Structure-biological Activity Relationship of Analogues of 2-Chlorobenzylidenemalononitrile -A Riot-control Agent*. Defence Science Journal, 2005. **55**(4): p. 447-457.
52. Cookson, J.N., Judith, *A survey of chemical and biological warfare*. New York : Monthly Review Press, 1969.
53. Mathieu, J. and R. Panico, *Mécanismes réactionnels en chimie organique*. 1980: Hermann.
54. Blain, P.G., *Tear gases and irritant incapacitants. 1-chloroacetophenone, 2-chlorobenzylidene malononitrile and dibenz[b,f]-1,4-oxazepine*. Toxicol Rev, 2003. **22**(2): p. 103-10.
55. Olajos, E.J. and H. Salem, *Riot control agents: pharmacology, toxicology, biochemistry and chemistry*. J Appl Toxicol, 2001. **21**(5): p. 355-91.
56. Schep, L.J., R.J. Slaughter, and D.I. McBride, *Riot control agents: the tear gases CN, CS and OC-a medical review*. J R Army Med Corps, 2015. **161**(2): p. 94-9.
57. Osterweis, M., A. Kleinman, and D. Mechanic, *Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives.*, in *Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives*, N.A.o. Sciences, Editor. 1987: Washington (DC).
58. Schaible, H.G., A. Ebersberger, and G. Natura, *Update on peripheral mechanisms of pain: beyond prostaglandins and cytokines*. Arthritis Res Ther, 2011. **13**(2): p. 210.
59. Viguié, F., et al., *Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms--implications of 5-HT(7) and other 5-HT receptor types*. Eur J Pharmacol, 2013. **716**(1-3): p. 8-16.
60. Patapoutian, A., S. Tate, and C.J. Woolf, *Transient receptor potential channels: targeting pain at the source*. Nat Rev Drug Discov, 2009. **8**(1): p. 55-68.
61. Gees, M., B. Colson, and B. Nilius, *The role of transient receptor potential cation channels in Ca²⁺ signaling*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010. **2**(10): p. a003962.
62. Jardin, I., et al., *TRPs in Pain Sensation*. Front Physiol, 2017. **8**: p. 392.
63. Nummenmaa, E., et al., *Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) is functionally expressed in primary human osteoarthritic chondrocytes*. Arthritis Res Ther, 2016. **18**(1): p. 185.
64. Kameda, T., et al., *Expression and Activity of TRPA1 and TRPV1 in the Intervertebral Disc: Association with Inflammation and Matrix Remodeling*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(7).
65. Geppetti, P., et al., *Cough: The Emerging Role of the TRPA1 Channel*. Lung, 2010. **188 Suppl 1**: p. S63-8.
66. Garcia-Anoveros, J. and A. Duggan, *TRPA1 in Auditory and Nociceptive Organs*, in *TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades*, W.B. Liedtke and S. Heller, Editors. 2007: Boca Raton (FL).
67. Archieri, M.-J., H. Janiaut, and A. Picot, *Sécurité et prévention III : Les produits irritants*. . L'Actualité Chimique, 1992. **A - Les irritants cutanés et oculaires**(169): p. 241-256.
68. Lindsay, C.D., et al., *Potency of irritation by benzylidenemalononitriles in humans correlates with TRPA1 ion channel activation*. R Soc Open Sci, 2015. **2**(1): p. 140160.
69. Brone, B., et al., *Tear gasses CN, CR, and CS are potent activators of the human TRPA1 receptor*. Toxicol Appl Pharmacol, 2008. **231**(2): p. 150-6.
70. Bell, J.T., et al., *Differential methylation of the TRPA1 promoter in pain sensitivity*. Nat Commun, 2014. **5**: p. 2978.
71. Kang, K., et al., *Analysis of Drosophila TRPA1 reveals an ancient origin for human chemical nociception*. Nature, 2010. **464**(7288): p. 597-600.
72. Beswick, F.W., P. Holland, and K.H. Kemp, *Acute effects of exposure to orthochlorobenzylidene malononitrile (CS) and the development of tolerance*. Br J Ind Med, 1972. **29**(3): p. 298-306.
73. Punte, C.L., E.J. Owens, and P.J. Gutentag, *Exposures to orthochlorobenzylidene malononitrile. Controlled human exposures*. Arch Environ Health, 1963. **6**: p. 366-74.
74. Shmunes, E. and J.S. Taylor, *Industrial contact dermatitis. Effect of the riot control agent orthochlorobenzylidene malononitrile*. Arch Dermatol, 1973. **107**(2): p. 212-6.
75. Wheeler, H. and V. Murray, *Treating CS gas injuries to the eye. Poisons centre will monitor cases*. BMJ, 1995. **311**(7009): p. 871.

76. Haar, R.J., et al., *Health impacts of chemical irritants used for crowd control: a systematic review of the injuries and deaths caused by tear gas and pepper spray*. BMC Public Health, 2017. **17**(1): p. 831.
77. Annas, A., et al., *Towards Development of a Dermal Pain Model: In Vitro Activation of Rat and Human Transient Receptor Potential Ankyrin Repeat 1 and Safe Dermal Injection of o-Chlorobenzylidene Malononitrile to Rat*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2015. **117**(6): p. 375-82.
78. Ballantyne, B., et al., *The ophthalmic toxicology of o-chlorobenzylidene malononitrile (CS)*. Arch Toxicol, 1974. **32**(3): p. 149-68.
79. Ballantyne, B. and S. Callaway, *Inhalation toxicology and pathology of animals exposed to o-chlorobenzylidene malononitrile (CS)*. Med Sci Law, 1972. **12**(1): p. 43-65.
80. Gaskins, J.R., et al., *Lacrimating agents (CS and CN) in rats and rabbits. Acute effects on mouth, eyes, and skin*. Arch Environ Health, 1972. **24**(6): p. 449-54.
81. Cucinell, S.A., et al., *Biochemical interactions and metabolic fate of riot control agents*. Fed Proc, 1971. **30**(1): p. 86-91.
82. Colgrave, H.F. and J.M. Creasey, *Ultrastructure of rat lungs following exposure to o-chlorobenzylidene malononitrile (CS)*. Med Sci Law, 1975. **15**(3): p. 187-97.
83. von Daniken, A., et al., *Tests for mutagenicity in Salmonella and covalent binding to DNA and protein in the rat of the riot control agent o-chlorobenzylidene malononitrile (CS)*. Arch Toxicol, 1981. **49**(1): p. 15-27.
84. National Toxicology, P., *NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of CS2 (94% o-Chlorobenzalmalononitrile, CAS No. 2698-41-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies)*. Natl Toxicol Program Tech Rep Ser, 1990. **377**: p. 1-211.
85. Bauchinger, M. and E. Schmid, *Clastogenicity of 2-chlorobenzylidene malonitrile (CS) in V79 Chinese hamster cells*. Mutat Res, 1992. **282**(4): p. 231-4.
86. Schmid, E. and M. Bauchinger, *Analysis of the aneuploidy inducing capacity of 2-chlorobenzylidene malonitrile (CS) and metabolites in V79 Chinese hamster cells*. Mutagenesis, 1991. **6**(4): p. 303-5.
87. Schmid, E., et al., *2-Chlorobenzylidene malonitrile (CS) causes spindle disturbances in V79 Chinese hamster cells*. Mutat Res, 1989. **226**(2): p. 133-6.
88. Ziegler-Skylakakis, K., K.H. Summer, and U. Andrae, *Mutagenicity and cytotoxicity of 2-chlorobenzylidene malonitrile (CS) and metabolites in V79 Chinese hamster cells*. Arch Toxicol, 1989. **63**(4): p. 314-9.
89. Salassidis, K., E. Schmid, and M. Bauchinger, *Mitotic spindle damage induced by 2-chlorobenzylidene malonitrile (CS) in V79 Chinese hamster cells examined by differential staining of the spindle apparatus and chromosomes*. Mutat Res, 1991. **262**(4): p. 263-6.
90. Nusse, M., S. Recknagel, and W. Beisker, *Micronuclei induced by 2-chlorobenzylidene malonitrile contain single chromosomes as demonstrated by the combined use of flow cytometry and immunofluorescent staining with anti-kinetochore antibodies*. Mutagenesis, 1992. **7**(1): p. 57-67.
91. Miller, B.M. and M. Nusse, *Analysis of micronuclei induced by 2-chlorobenzylidene malonitrile (CS) using fluorescence in situ hybridization with telomeric and centromeric DNA probes, and flow cytometry*. Mutagenesis, 1993. **8**(1): p. 35-41.
92. Weller, E.M., M. Kubbies, and M. Nusse, *Induction of cell cycle perturbations by the tear gas 2-chlorobenzylidene malonitrile in synchronously and asynchronously proliferating mammalian cells*. Cytometry, 1995. **19**(4): p. 334-42.
93. McGregor, D.B., et al., *Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay. II: 18 coded chemicals*. Environ Mol Mutagen, 1988. **11**(1): p. 91-118.
94. Marrs, T.C., et al., *A repeated dose study of the toxicity of inhaled 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS) aerosol in three species of laboratory animal*. Arch Toxicol, 1983. **52**(3): p. 183-98.
95. Weigernd, D.A., *Cutaneous Reaction to the Riot Control Agent CS*. Military Medicine, 1969. **134**(6): p. 437-440.

96. Rengstorff, R.H. and M.M. Mershon, *CS in water. II. Effects on human eyes*. Mil Med, 1971. **136**(2): p. 149-51.
97. Thomas, R.J., et al., *Acute pulmonary effects from o-chlorobenzylidenemalonitrile "tear gas": a unique exposure outcome unmasked by strenuous exercise after a military training event*. Mil Med, 2002. **167**(2): p. 136-9.
98. McDonald, E.C. and R.T. Mahon, *U.S. Marine Corps Amphibious Reconnaissance (Recon) students requiring hospitalization with pulmonary edema after strenuous exercise following exposure to o-chloro-benzylidenemalonitrile*. Mil Med, 2002. **167**(11): p. iii-iv.
99. Hout, J.J., et al., *Evaluation of an Intervention to Reduce Tear Gas Exposures and Associated Acute Respiratory Illnesses in a US Army Basic Combat Training Cohort*. The Open Epidemiology Journal, 2014. **7**(1): p. 37-45.
100. Hout, J.J., et al., *O-chlorobenzylidene malononitrile (CS riot control agent) exposure in a U.S. Army basic combat training cohort*. J Environ Health, 2014. **77**(3): p. 14-21.
101. Arbak, P., et al., *Long term effects of tear gases on respiratory system: analysis of 93 cases*. ScientificWorldJournal, 2014. **2014**: p. 963638.
102. Cole, T.J., et al., *Ventilation, cardiac frequency and pattern of breathing during exercise in men exposed to O-chlorobenzylidene malononitrile (CS) and ammonia gas in low concentrations*. Q J Exp Physiol Cogn Med Sci, 1977. **62**(4): p. 341-51.
103. Vittitow, W.L., *Technical Report of Industrial Hygiene Accident Investigation No. B7106-092/070-0233-01 Regarding Building 7106, Gas Mask Test Chamber*. Department of Preventive Medicine Services. Fort Knox, Kentucky, 2002.
104. Watson, K. and R. Rycroft, *Unintended cutaneous reactions to CS spray*. Contact Dermatitis, 2005. **53**(1): p. 9-13.
105. Gray, P.J., *Letter*. Eye, 1997. **11**(6): p. 949-950.
106. Gray, P.J., *Is CS spray dangerous. Formulation affects toxicity*. BMJ, 2000. **321**(7252): p. 46-7.
107. Ferslew, K.E., R.H. Orcutt, and A.N. Hagardorn, *Spectral differentiation and gas chromatographic/mass spectrometric analysis of the lacrimators 2-chloroacetophenone and o-chlorobenzylidene malononitrile*. J Forensic Sci, 1986. **31**(2): p. 658-65.
108. Parneix-Spake, A., et al., *Severe cutaneous reactions to self-defense sprays*. Arch Dermatol, 1993. **129**(7): p. 913.
109. Kanerva, L., et al., *A single accidental exposure may result in a chemical burn, primary sensitization and allergic contact dermatitis*. Contact Dermatitis, 1994. **31**(4): p. 229-35.
110. Sommer, S. and S.M. Wilkinson, *Exposure-pattern dermatitis due to CS gas*. Contact Dermatitis, 1999. **40**(1): p. 46-7.
111. Zekri, A.M., et al., *Acute mass burns caused by o-chlorobenzylidene malononitrile (CS) tear gas*. Burns, 1995. **21**(8): p. 586-9.
112. Anderson, P.J., et al., *Acute effects of the potent lacrimator o-chlorobenzylidene malononitrile (CS) tear gas*. Hum Exp Toxicol, 1996. **15**(6): p. 461-5.
113. Hoffmann, D.H., *Eye burns caused by tear gas*. Br J Ophthalmol, 1967. **51**(4): p. 265-8.
114. Levine, R.A. and C.J. Stahl, *Eye injury caused by tear-gas weapons*. Am J Ophthalmol, 1968. **65**(4): p. 497-508.
115. Leopold, I.H. and T.W. Lieberman, *Chemical injuries of the cornea*. Fed Proc, 1971. **30**(1): p. 92-5.
116. Oksala, A. and L. Salminen, *Eye injuries caused by tear-gas hand weapons*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1975. **53**(6): p. 908-13.
117. McClean, R., *Riot-control agents: personal experience*. Br Med J, 1969. **3**(5671): p. 652-3.
118. Hu, H. and D. Christiani, *Reactive airways dysfunction after exposure to teargas*. Lancet, 1992. **339**(8808): p. 1535.
119. Park, S. and S.T. Giammona, *Toxic effects of tear gas on an infant following prolonged exposure*. Am J Dis Child, 1972. **123**(3): p. 245-6.
120. Bayeux-Dunglas, M.C., et al., *[Occupational asthma in a teacher after repeated exposure to tear gas]*. Rev Mal Respir, 1999. **16**(4): p. 558-9.

121. Hill, A.R., et al., *Medical hazards of the tear gas CS. A case of persistent, multisystem, hypersensitivity reaction and review of the literature*. Medicine (Baltimore), 2000. **79**(4): p. 234-40.
122. Zakhama, L., et al., *Can CS gas induce myocardial infarction?* Tunis Med, 2016. **94**(10): p. 626-628.
123. Almog, C. and A. Grushka, *[Acute myocardial infarction after exposure to tear gas]*. Harefuah, 1974. **87**(10): p. 459-61.
124. Ledgard, J., *The Preparatory Manual of Black Powder and Pyrotechnics*. 2007.
125. Leadbeater, L., *The absorption of ortho-chlorobenzylidenemalononitrile (CS) by the respiratory tract*. Toxicol Appl Pharmacol, 1973. **25**(1): p. 101-10.
126. Lukey, B.J., et al., *Chemical Warfare Agents Chemistry, Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics*. 2007.
127. Jung, Y., et al., *Latent turn-on fluorescent probe for the detection of toxic malononitrile in water and its practical applications*. Anal Chim Acta, 2020. **1095**: p. 154-161.
128. Frankenberg, L. and B. Sorbo, *Formation of cyanide from o-chlorobenzylidene malononitrile and its toxicological significance*. Arch Toxikol, 1973. **31**(2): p. 99-108.
129. Washburn, S.E., et al., *Formate metabolism in fetal and neonatal sheep*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2015. **308**(10): p. E921-7.
130. Liesivuori, J. and H. Savolainen, *Methanol and formic acid toxicity: biochemical mechanisms*. Pharmacol Toxicol, 1991. **69**(3): p. 157-63.
131. Marrs, T.C., R.L. Maynard, and F.R. Sidell, *Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment, Second Edition*. Wiley, 2007.
132. Hamel, J., *A review of acute cyanide poisoning with a treatment update*. Crit Care Nurse, 2011. **31**(1): p. 72-81; quiz 82.
133. Nakajima, T., *Roles of Sulfur Metabolism and Rhodanese in Detoxification and Anti-Oxidative Stress Functions in the Liver: Responses to Radiation Exposure*. Med Sci Monit, 2015. **21**: p. 1721-5.
134. Council, N.R., *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 16*. 2014, Washington, DC: The National Academies Press. 398.
135. Porter, E.S., D.V.; Tees, T.F.S., *The pyrolysis of o-chlorobenzalmalononitrile in a gas flow system*. Porton Technical Paper, 1961. **788**.
136. McNamara, B.P.O., E.J.; Weimer, J.T.; Ballard, T.A.; Vocci, F.J., *Toxicology of riot chemical chemicals - CS, CN, and DM*. Medical Research Laboratory Edgewood Arsenal, 1969.
137. Kluchinsky, T.A., Jr., et al., *Liberation of hydrogen cyanide and hydrogen chloride during high-temperature dispersion of CS riot control agent*. AIHA J (Fairfax, Va), 2002. **63**(4): p. 493-6.
138. Johnson-Kanapathy, E., *Quantification of Hydrogen Cyanide at Low Temperature CS Dispersal*. Faculty of the PMB Graduate Program, 2013.
139. Kluchinsky, T.A., Jr., et al., *Formation of 2-chlorobenzylidenemalononitrile (CS riot control agent) thermal degradation products at elevated temperatures*. J Chromatogr A, 2002. **952**(1-2): p. 205-13.
140. Stern, J., H. Weil-Malherbe, and R.H. Green, *The effects and the fate of malononitrile and related compounds in animals tissues*. Biochem J, 1952. **52**(1): p. 114-25.
141. Patai, S. and Z. Rappoport, *71. Nucleophilic attacks on carbon-carbon double bonds. Part II. Cleavage of arylmethylenemalononitriles by water in 95% ethanol*. J. Chem. Soc., 1962. **0**(0): p. 383-391.
142. Jones, G.R. and M.S. Israel, *Mechanism of toxicity of injected CS gas*. Nature, 1970. **228**(5278): p. 1315-7.
143. Ballantyne, B., *The cyanogenic potential of 2-chlorobenzylidene malononitrile*. Toxicologist, 1983.
144. Buchanan, M.A., et al., *Association between exposure to o-chlorobenzylidene malononitrile (CS riot control agent) and urinary metabolite 2-chlorohippuric acid in U.S. Army Mask Confidence Training*. J Occup Environ Hyg, 2017. **14**(9): p. 712-719.

145. Ahmed, A.E. and M.Y. Farooqui, *Comparative toxicities of aliphatic nitriles*. Toxicol Lett, 1982. **12**(2-3): p. 157-63.
146. Petrakis, N.L., H.R. Bierman, and M.B. Shimkin, *Substituted malononitriles in neoplastic diseases in man*. Cancer Res, 1952. **12**(8): p. 573.
147. Brown, E.S., et al., *Toxicity of a trimer of malononitrile*. Lancet, 1968. **2**(7570): p. 736-7.
148. Meyers, D., *Effect of "Malononitrile" on Physical and Mental Status of Schizophrenic Patients*. Archives of Neurology And Psychiatry, 1950. **63**(4): p. 586.
149. Ballantyne, B. and D.W. Swanston, *The comparative acute mammalian toxicity of 1-chloroacetophenone (CN) and 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS)*. Arch Toxicol, 1978. **40**(2): p. 75-95.
150. Leadbeater, L., G.L. Sainsbury, and D. Utle, *Ortho-chlorobenzylmalononitrile: a metabolite formed from ortho-chlorobenzylidenemalononitrile (CS)*. Toxicol Appl Pharmacol, 1973. **25**(1): p. 111-6.
151. Yamanaka, S., et al., *Validity of salivary thiocyanate as an indicator of cyanide exposure from smoking*. Bull Tokyo Dent Coll, 1991. **32**(4): p. 157-63.
152. K El-Masry, M., *Thiocyanate Blood Levels in Chlorobenzylidenemalononitrile (CS) Riot Control Gas Patients;the Egyptian Experience*. Journal of Forensic Toxicology & Pharmacology, 2013. **02**(01).
153. Riches, J.R., et al., *The development of an analytical method for urinary metabolites of the riot control agent 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS)*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2013. **928**: p. 125-30.
154. J. Deschamps, F., *Involuntary occupational drug exposure*. Clinical Case Reports and Reviews, 2016. **2**(2).
155. Cherbuin, M., F. Zelder, and W. Karlen, *Quantifying cyanide in water and foodstuff using corrin-based CyanoKit technologies and a smartphone*. Analyst, 2018. **144**(1): p. 130-136.
156. Anizon, E., <https://www.nouvelobs.com/societe/20190724.OBS16335/alexander-samuel-l-homme-qui-enquete-sur-le-gaz-lacrymogene-utilise-contre-les-gilets-jaunes.html>. 2019.
157. Anizon, E., <https://www.nouvelobs.com/societe/20190807.OBS16885/une-etude-de-gilets-jaunes-se-penche-sur-les-effets-du-gaz-lacrymogene-sur-la-sante.html>. L'obs, 2019.
158. Stanley, R.E., C.G. Bower, and G.A. Sullivan, *Influence of sodium chloride reduction and replacement with potassium chloride based salts on the sensory and physico-chemical characteristics of pork sausage patties*. Meat Sci, 2017. **133**: p. 36-42.
159. Johnson, W., Jr., *Safety assessment of MIBK (methyl isobutyl ketone)*. Int J Toxicol, 2004. **23** Suppl 1: p. 29-57.
160. Hjelm, E.W., et al., *Percutaneous uptake and kinetics of methyl isobutyl ketone (MIBK) in the guinea-pig*. Toxicol Lett, 1991. **56**(1-2): p. 79-86.
161. Lapadula, D.M., et al., *Induction of cytochrome P450 isozymes by simultaneous inhalation exposure of hens to n-hexane and methyl iso-butyl ketone (MiBK)*. Biochem Pharmacol, 1991. **41**(6-7): p. 877-83.
162. Abou-Donia, M.B., et al., *The synergism of n-hexane-induced neurotoxicity by methyl isobutyl ketone following subchronic (90 days) inhalation in hens: induction of hepatic microsomal cytochrome P-450*. Toxicol Appl Pharmacol, 1985. **81**(1): p. 1-16.
163. Phillips, R.D., et al., *A 14-week vapor inhalation toxicity study of methyl isobutyl ketone*. Fundam Appl Toxicol, 1987. **9**(3): p. 380-8.
164. Centre, B.S., *Comparison of ocular irritation in the New Zealand rabbit of two products CAP-STUN and CS (7% in MIBK)*. 1993.
165. Euripidou, E., R. MacLehose, and A. Fletcher, *An investigation into the short term and medium term health impacts of personal incapacitant sprays. A follow up of patients reported to the National Poisons Information Service (London)*. Emerg Med J, 2004. **21**(5): p. 548-52.
166. Wheeler, H., et al., *Surveillance into crowd control agents*. Lancet, 1998. **352**(9132): p. 991-2.
167. Sacks, W., *Evidence for the metabolism of maleic acid in dogs and human beings*. Science, 1958. **127**(3298): p. 594.

168. Harrison, H.E. and H.C. Harrison, *Experimental production of renal glycosuria, phosphaturia, and aminoaciduria by injection of maleic acid*. Science, 1954. **120**(3120): p. 606-8.
169. Woods, L.L. and E.W. Young, *Impaired renal hemodynamic response to protein feeding in dogs with experimental Fanconi syndrome*. Am J Physiol, 1991. **261**(1 Pt 2): p. F14-21.
170. Eiam-ong, S., et al., *Insights into the biochemical mechanism of maleic acid-induced Fanconi syndrome*. Kidney Int, 1995. **48**(5): p. 1542-8.
171. Grant, W.M. and C.C. Thomas, *Toxicology of the eye, third edition*. Journal of Toxicology: Cutaneous and Ocular Toxicology, 2008. **6**(2): p. 155-156.
172. Brown-Woodman, P.D., et al., *Effects of malonic, maleic, citric and caffeic acids on the motility of human sperm and penetration of cervical mucus*. Int J Fertil, 1985. **30**(3): p. 38-44.
173. Stein, D.M. and H. Schnieden, *Effect of antidepressant drugs on the in-vitro egg-penetrating ability of golden hamster epididymal spermatozoa*. J Reprod Fertil, 1983. **68**(1): p. 227-33.
174. Yanagisawa, K., K. Nishio, and S. Gotoh, *Screening for carcinogens by the DNA synthesis inhibition test using human fibroblasts*. Mutat Res, 1987. **183**(1): p. 89-94.
175. Tcharkhtchi, A., L. Audouin, and J. Verdu, *Chemiluminescence of diglycidyl ether of bisphenol A--norbornene anhydride networks*. J Biolumin Chemilumin, 1993. **8**(6): p. 315-23.
176. Saragas, N., et al., *Exploring the Reactivity of Na[W2(mu-Cl)3Cl4(THF)2](THF)3 towards the Polymerization of Selected Cycloolefins*. Molecules, 2015. **20**(12): p. 21896-908.
177. Rietveld, E.C., et al., *2-Chlorobenzylmercapturic acid, a metabolite of the riot control agent 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS) in the rat*. Arch Toxicol, 1983. **54**(2): p. 139-44.
178. Rietveld, E.C., M.M. Hendriks, and F. Seutter-Berlage, *Glutathione conjugation of chlorobenzylidene malononitriles in vitro and the biotransformation to mercapturic acids in rats*. Arch Toxicol, 1986. **59**(4): p. 228-34.
179. Isom, G.E. and J.L. Way, *Effects of oxygen on the antagonism of cyanide intoxication: cytochrome oxidase, in vitro*. Toxicol Appl Pharmacol, 1984. **74**(1): p. 57-62.
180. Pettersen, J.C. and S.D. Cohen, *Antagonism of cyanide poisoning by chlorpromazine and sodium thiosulfate*. Toxicol Appl Pharmacol, 1985. **81**(2): p. 265-73.
181. Johnson, J.D., et al., *Peroxidation of brain lipids following cyanide intoxication in mice*. Toxicology, 1987. **46**(1): p. 21-8.
182. Way, J.L., *Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1984. **24**: p. 451-81.
183. Carella, F., et al., *Dystonic-Parkinsonian syndrome after cyanide poisoning: clinical and MRI findings*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988. **51**(10): p. 1345-8.
184. Funata, N., et al., *A study of experimental cyanide encephalopathy in the acute phase--physiological and neuropathological correlation*. Acta Neuropathol, 1984. **64**(2): p. 99-107.
185. Kales, S.N., et al., *Paranoid psychosis after exposure to cyanide*. Arch Environ Health, 1997. **52**(3): p. 245-6.
186. Patel, M.N., et al., *Enhancement of NMDA-mediated responses by cyanide*. Neurochem Res, 1994. **19**(10): p. 1319-23.
187. Sips, P.Y., et al., *Identification of specific metabolic pathways as druggable targets regulating the sensitivity to cyanide poisoning*. PLoS One, 2018. **13**(6): p. e0193889.
188. Yoshikawa, S., K. Muramoto, and K. Shinzawa-Itoh, *Proton-pumping mechanism of cytochrome C oxidase*. Annu Rev Biophys, 2011. **40**: p. 205-23.
189. Kaila, V.R., M.I. Verkhovsky, and M. Wikstrom, *Proton-coupled electron transfer in cytochrome oxidase*. Chem Rev, 2010. **110**(12): p. 7062-81.
190. Yoshikawa, S. and A. Shimada, *Reaction mechanism of cytochrome c oxidase*. Chem Rev, 2015. **115**(4): p. 1936-89.
191. Himwich, W.A. and J.P. Saunders, *Enzymatic conversion of cyanide to thiocyanate*. Am J Physiol, 1948. **153**(2): p. 348-54.
192. Pettersen, J.C. and S.D. Cohen, *The effects of cyanide on brain mitochondrial cytochrome oxidase and respiratory activities*. J Appl Toxicol, 1993. **13**(1): p. 9-14.

193. Hendrix, R.J., et al., *Successful Renal Transplantation after Presumed Cyanide Toxicity Treated with Hydroxocobalamin and Review of the Literature*. Case Rep Transplant, 2018. **2018**: p. 3753479.
194. Chen, Q., et al., *Production of reactive oxygen species by mitochondria: central role of complex III*. J Biol Chem, 2003. **278**(38): p. 36027-31.
195. Mills, E.M., et al., *Cyanide-induced apoptosis and oxidative stress in differentiated PC12 cells*. J Neurochem, 1996. **67**(3): p. 1039-46.
196. Ola-Mudathir, K.F. and E.N. Maduagwu, *Antioxidant Effects of Methanol Extract of Allium cepa linn on Cyanide-induced Renal Toxicity in Male Wistar Rats*. Niger J Physiol Sci, 2014. **29**(2): p. 147-51.
197. Li, L., et al., *Oxidative stress and cyclooxygenase-2 induction mediate cyanide-induced apoptosis of cortical cells*. Toxicol Appl Pharmacol, 2002. **185**(1): p. 55-63.
198. Maduh, E.U., et al., *Cyanide-induced neurotoxicity: calcium mediation of morphological changes in neuronal cells*. Toxicol Appl Pharmacol, 1990. **103**(2): p. 214-21.
199. Maduh, E.U., et al., *Cyanide-induced neurotoxicity: mechanisms of attenuation by chlorpromazine*. Toxicol Appl Pharmacol, 1988. **96**(1): p. 60-7.
200. Maduh, E.U., J.L. Borowitz, and G.E. Isom, *Cyanide-induced alteration of cytosolic pH: involvement of cellular hydrogen ion handling processes*. Toxicol Appl Pharmacol, 1990. **106**(2): p. 201-8.
201. Bhattacharya, R. and P.V. Lakshmana Rao, *Pharmacological interventions of cyanide-induced cytotoxicity and DNA damage in isolated rat thymocytes and their protective efficacy in vivo*. Toxicol Lett, 2001. **119**(1): p. 59-70.
202. Jones, D.C., et al., *Cyanide enhancement of dopamine-induced apoptosis in mesencephalic cells involves mitochondrial dysfunction and oxidative stress*. Neurotoxicology, 2003. **24**(3): p. 333-42.
203. Douiev, L. and A. Saada, *The pathomechanism of cytochrome c oxidase deficiency includes nuclear DNA damage*. Biochim Biophys Acta Bioenerg, 2018. **1859**(9): p. 893-900.
204. Zhang, X., et al., *Cyanide-induced death of dopaminergic cells is mediated by uncoupling protein-2 up-regulation and reduced Bcl-2 expression*. Toxicol Appl Pharmacol, 2009. **238**(1): p. 11-9.
205. Yang, Z., et al., *Inhibiting Cytochrome C Oxidase Leads to Alleviated Ischemia Reperfusion Injury*. Korean Circ J, 2017. **47**(2): p. 193-200.
206. Petkovic, A.M., et al., *The Effects of Potassium Cyanide on the Functional Recovery of Isolated Rat Hearts after Ischemia and Reperfusion: The Role of Oxidative Stress*. Oxid Med Cell Longev, 2018. **2018**: p. 5979721.
207. Jackson, L.C., et al., *Carbamylation of hemoglobin in vivo with chronic sublethal dietary cyanide: implications for hemoglobin S*. Biochem Med Metab Biol, 1988. **39**(1): p. 64-8.
208. Zeng, J., *Lysine modification of metallothionein by carbamylation and guanidination*. Methods Enzymol, 1991. **205**: p. 433-7.
209. Kraus, L.M., M.R. Jones, and A.P. Kraus, Jr., *Essential carbamoyl-amino acids formed in vivo in patients with end-stage renal disease managed by continuous ambulatory peritoneal dialysis: isolation, identification, and quantitation*. J Lab Clin Med, 1998. **131**(5): p. 425-31.
210. Kalim, S., *Protein carbamylation in end stage renal disease: is there a mortality effect?* Curr Opin Nephrol Hypertens, 2018. **27**(6): p. 454-462.
211. Peterson, C.M., et al., *Sodium cyanate induced polyneuropathy in patients with sickle-cell disease*. Ann Intern Med, 1974. **81**(2): p. 152-8.
212. Delporte, C., et al., *Myeloperoxidase-catalyzed oxidation of cyanide to cyanate: A potential carbamylation route involved in the formation of atherosclerotic plaques?* J Biol Chem, 2018. **293**(17): p. 6374-6386.
213. Bumoko, G.M., et al., *Lower serum levels of selenium, copper, and zinc are related to neuromotor impairments in children with konzo*. J Neurol Sci, 2015. **349**(1-2): p. 149-53.

214. Beilstein, M.A. and P.D. Whanger, *Effects of cyanide on selenium metabolism in rats*. J Nutr, 1984. **114**(5): p. 929-37.
215. Zdrojewicz, Z., et al., *[Evaluation of magnesium, zinc, copper and calcium levels in workers exposed to organic solvents, hydrogen cyanide and harmful physical factors]*. Med Pr, 1996. **47**(3): p. 217-25.
216. Behari, J.R., K. Mengel, and K.D. Friedberg, *Zinc, copper and manganese in the organs of rats after sublethal cyanide intoxication*. Arch Toxicol, 1981. **48**(1): p. 41-50.
217. Organization, W.H., *Hydrogen Cyanide and Cyanides: Human Health Aspects*. Concise International Chemical Assessment Document 2004. **61**.
218. Westley, J., et al., *The sulfurtransferases*. Fundam Appl Toxicol, 1983. **3**(5): p. 377-82.
219. Kambale, K.J., et al., *Lower sulfurtransferase detoxification rates of cyanide in konzo-A tropical spastic paralysis linked to cassava cyanogenic poisoning*. Neurotoxicology, 2017. **59**: p. 256-262.
220. Kimani, S., et al., *Cross-species and tissue variations in cyanide detoxification rates in rodents and non-human primates on protein-restricted diet*. Food Chem Toxicol, 2014. **66**: p. 203-9.
221. Petrikovics, I., et al., *Encapsulation of rhodanese and organic thiosulfonates by mouse erythrocytes*. Fundam Appl Toxicol, 1994. **23**(1): p. 70-5.
222. Libiad, M., A. Sriraman, and R. Banerjee, *Polymorphic Variants of Human Rhodanese Exhibit Differences in Thermal Stability and Sulfur Transfer Kinetics*. J Biol Chem, 2015. **290**(39): p. 23579-88.
223. Scott, E.M. and R.C. Wright, *Identity of beta-mercaptopyruvate sulfurtransferase and rhodanese in human erythrocytes*. Biochem Biophys Res Commun, 1980. **97**(4): p. 1334-8.
224. Ansell, M. and F.A. Lewis, *A review of cyanide concentrations found in human organs. A survey of literature concerning cyanide metabolism, 'normal', non-fatal, and fatal body cyanide levels*. J Forensic Med, 1970. **17**(4): p. 148-55.
225. Porter, D.W., E.W. Nealley, and S.I. Baskin, *In vivo detoxification of cyanide by cystathionase gamma-lyase*. Biochem Pharmacol, 1996. **52**(6): p. 941-4.
226. Gyamfi, O.A., et al., *Metabolism of Cyanide by Glutathione To Produce the Novel Cyanide Metabolite 2-Aminothiazoline-4-oxoaminoethanoic Acid*. Chem Res Toxicol, 2019. **32**(4): p. 718-726.
227. Fasco, M.J., et al., *Cyanide adducts with human plasma proteins: albumin as a potential exposure surrogate*. Chem Res Toxicol, 2007. **20**(4): p. 677-84.
228. Singh, P., P. Rao, and R. Bhattacharya, *Dose and time-dependent effects of cyanide on thiosulfate sulfurtransferase, 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, and cystathionine lambda-lyase activities*. J Biochem Mol Toxicol, 2013. **27**(12): p. 499-507.
229. Sousa, A.B., et al., *Toxicokinetics of cyanide in rats, pigs and goats after oral dosing with potassium cyanide*. Arch Toxicol, 2003. **77**(6): p. 330-4.
230. Li, S.Y., I. Petrikovics, and J. Yu, *The potential use of 2-aminothiazoline-4-carboxylic acid (ATCA) as a forensic marker for cyanide exposure in medicolegal death investigation: A review*. Forensic Sci Rev, 2019. **31**(1): p. 45-58.
231. Zijlstra, W.G. and A. Buursma, *Rapid multicomponent analysis of hemoglobin derivatives for controlled antidotal use of methemoglobin-forming agents in cyanide poisoning*. Clin Chem, 1993. **39**(8): p. 1685-9.
232. Lavon, O. and Y. Bentur, *Does amyl nitrite have a role in the management of pre-hospital mass casualty cyanide poisoning?* Clin Toxicol (Phila), 2010. **48**(6): p. 477-84.
233. Chen, K.K. and C.L. Rose, *Nitrite and thiosulfate therapy in cyanide poisoning*. J Am Med Assoc, 1952. **149**(2): p. 113-9.
234. Klimmek, R., H. Fladerer, and N. Weger, *Circulation, respiration, and blood homeostasis in cyanide-poisoned dogs after treatment with 4-dimethylaminophenol or cobalt compounds*. Arch Toxicol, 1979. **43**(2): p. 121-33.
235. Cittadini, A., T. Galeotti, and T. Terranova, *The effect of pyruvate on cyanide-inhibited respiration in intact ascites tumor cells*. Experientia, 1971. **27**(6): p. 633-5.

236. Norris, J.C., W.A. Utley, and A.S. Hume, *Mechanism of antagonizing cyanide-induced lethality by alpha-ketoglutaric acid*. Toxicology, 1990. **62**(3): p. 275-83.
237. Satpute, R.M., J. Hariharakrishnan, and R. Bhattacharya, *Effect of alpha-ketoglutarate and N-acetyl cysteine on cyanide-induced oxidative stress mediated cell death in PC12 cells*. Toxicol Ind Health, 2010. **26**(5): p. 297-308.
238. Satpute, R.M., et al., *Efficacy assessment of co-treated alpha-ketoglutarate and N-acetyl cysteine against the subchronic toxicity of cyanide in rats*. Toxicol Ind Health, 2019. **35**(6): p. 410-423.
239. Keniston, R.C., S. Cabellon, Jr., and K.S. Yarbrough, *Pyridoxal 5'-phosphate as an antidote for cyanide, spermine, gentamicin, and dopamine toxicity: an in vivo rat study*. Toxicol Appl Pharmacol, 1987. **88**(3): p. 433-41.
240. Hambright, P. and R. Langley, *Cyanide scavengers: kinetics of the reactions of cyanide with a water soluble cobalt(III) porphyrin*. J Inorg Biochem, 1988. **32**(3): p. 197-205.
241. Nagler, J., R.A. Provoost, and G. Parizel, *Hydrogen cyanide poisoning: treatment with cobalt EDTA*. J Occup Med, 1978. **20**(6): p. 414-6.
242. Yuan, Q., L.L. Pearce, and J. Peterson, *Relative Propensities of Cytochrome c Oxidase and Cobalt Corrins for Reaction with Cyanide and Oxygen: Implications for Amelioration of Cyanide Toxicity*. Chem Res Toxicol, 2017. **30**(12): p. 2197-2208.
243. DesLauriers, C.A., A.M. Burda, and M. Wahl, *Hydroxocobalamin as a cyanide antidote*. Am J Ther, 2006. **13**(2): p. 161-5.
244. Hall, A.H., R. Dart, and G. Bogdan, *Sodium thiosulfate or hydroxocobalamin for the empiric treatment of cyanide poisoning?* Ann Emerg Med, 2007. **49**(6): p. 806-13.
245. Nelson, L., *Acute cyanide toxicity: mechanisms and manifestations*. J Emerg Nurs, 2006. **32**(4 Suppl): p. S8-11.
246. Bhattacharya, R., et al., *Oxidative damage mediated iNOS and UCP-2 upregulation in rat brain after sub-acute cyanide exposure: dose and time-dependent effects*. Drug Chem Toxicol, 2018: p. 1-8.
247. Hall, A.H. and B.H. Rumack, *Clinical toxicology of cyanide*. Ann Emerg Med, 1986. **15**(9): p. 1067-74.
248. Morocco, A.P., *Cyanides*. Crit Care Clin, 2005. **21**(4): p. 691-705, vi.
249. Lam, K.K. and F.L. Lau, *An incident of hydrogen cyanide poisoning*. Am J Emerg Med, 2000. **18**(2): p. 172-5.
250. Peden, N.R., et al., *Industrial exposure to hydrogen cyanide: implications for treatment*. Br Med J (Clin Res Ed), 1986. **293**(6546): p. 538.
251. Blanc, P., et al., *Cyanide intoxication among silver-reclaiming workers*. JAMA, 1985. **253**(3): p. 367-71.
252. El Ghawabi, S.H., et al., *Chronic cyanide exposure: a clinical, radioisotope, and laboratory study*. Br J Ind Med, 1975. **32**(3): p. 215-9.
253. Bonsall, J.L., *Survival without sequelae following exposure to 500 mg/m3 of hydrogen cyanide*. Hum Toxicol, 1984. **3**(1): p. 57-60.
254. Singh, B.M., et al., *The metabolic effects of fatal cyanide poisoning*. Postgrad Med J, 1989. **65**(770): p. 923-5.
255. Brierley, J.B., A.W. Brown, and J. Calverley, *Cyanide intoxication in the rat: physiological and neuropathological aspects*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1976. **39**(2): p. 129-40.
256. Levine, S. and W. Stypulkowski, *Experimental cyanide encephalopathy*. AMA Arch Pathol, 1959. **67**(3): p. 306-23.
257. Smith, A.D., S. Duckett, and A.H. Waters, *Neuropathological Changes in Chronic Cyanide Intoxication*. Nature, 1963. **200**: p. 179-81.
258. Philbrick, D.J., et al., *Effects of prolonged cyanide and thiocyanate feeding in rats*. J Toxicol Environ Health, 1979. **5**(4): p. 579-92.
259. Bradley, G.A., et al., *Neuroaxonal degeneration in sheep grazing Sorghum pastures*. J Vet Diagn Invest, 1995. **7**(2): p. 229-36.

260. Adams, L.G., et al., *Cystitis and ataxia associated with sorghum ingestion by horses*. J Am Vet Med Assoc, 1969. **155**(3): p. 518-24.
261. Soto-Blanco, B. and S.L. Gorniak, *Toxic effects of prolonged administration of leaves of cassava (Manihot esculenta Crantz) to goats*. Exp Toxicol Pathol, 2010. **62**(4): p. 361-6.
262. McKenzie, R.A. and L.I. McMicking, *Ataxia and urinary incontinence in cattle grazing sorghum*. Aust Vet J, 1977. **53**(10): p. 496-7.
263. Mills, E.M., et al., *Differential susceptibility of brain areas to cyanide involves different modes of cell death*. Toxicol Appl Pharmacol, 1999. **156**(1): p. 6-16.
264. Soto-Blanco, B., P.C. Marioka, and S.L. Gorniak, *Effects of long-term low-dose cyanide administration to rats*. Ecotoxicol Environ Saf, 2002. **53**(1): p. 37-41.
265. Makene, W.J. and J. Wilson, *Biochemical studies in Tanzanian patients with ataxic tropical neuropathy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1972. **35**(1): p. 31-3.
266. Osuntokun, B.O., G.L. Monekosso, and J. Wilson, *Relationship of a degenerative tropical neuropathy to diet: report of a field survey*. Br Med J, 1969. **1**(5643): p. 547-50.
267. Williams, A.O. and B.O. Osuntokun, *Peripheral neuropathy in tropical (nutritional) ataxia in Nigeria. Light and electron microscopic study*. Arch Neurol, 1969. **21**(5): p. 475-92.
268. Solberg, Y., M. Rosner, and M. Belkin, *The association between cigarette smoking and ocular diseases*. Surv Ophthalmol, 1998. **42**(6): p. 535-47.
269. Freeman, A.G., *Sublingual cobalamin for pernicious anaemia*. Lancet, 1999. **354**(9195): p. 2080; author reply 2081.
270. Tsao, K., P.A. Aitken, and D.R. Johns, *Smoking as an aetiological factor in a pedigree with Leber's hereditary optic neuropathy*. Br J Ophthalmol, 1999. **83**(5): p. 577-81.
271. Hedges, T.R., 3rd, et al., *Epidemic optic and peripheral neuropathy in Cuba: a unique geopolitical public health problem*. Surv Ophthalmol, 1997. **41**(4): p. 341-53.
272. Valenzuela, R., J. Court, and J. Godoy, *Delayed cyanide induced dystonia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(3): p. 198-9.
273. Osuntokun, B.O., A. Aladetoyinbo, and O. Bademosi, *Vitamin B nutrition in the Nigerian tropical ataxic neuropathy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1985. **48**(2): p. 154-6.
274. Monekosso, G.L. and J. Wilson, *Plasma thiocyanate and vitamin B12 in Nigerian patients with degenerative neurological disease*. Lancet, 1966. **1**(7446): p. 1062-4.
275. Tshala-Katumbay, D.D., et al., *Cyanide and the human brain: perspectives from a model of food (cassava) poisoning*. Ann N Y Acad Sci, 2016. **1378**(1): p. 50-57.
276. Makila-Mabe, B.G., et al., *Serum 8,12-iso-iPF2alpha-VI isoprostane marker of oxidative damage and cognition deficits in children with konzo*. PLoS One, 2014. **9**(9): p. e107191.
277. Riudavets, M.A., P. Aronica-Pollak, and J.C. Troncoso, *Pseudolaminar necrosis in cyanide intoxication: a neuropathology case report*. Am J Forensic Med Pathol, 2005. **26**(2): p. 189-91.
278. Feldman, J.M. and M.D. Feldman, *Sequelae of attempted suicide by cyanide ingestion: a case report*. Int J Psychiatry Med, 1990. **20**(2): p. 173-9.
279. Chin, R.G. and Y. Calderon, *Acute cyanide poisoning: a case report*. J Emerg Med, 2000. **18**(4): p. 441-5.
280. Uitti, R.J., et al., *Cyanide-induced parkinsonism: a clinicopathologic report*. Neurology, 1985. **35**(6): p. 921-5.
281. Grandas, F., J. Artieda, and J.A. Obeso, *Clinical and CT scan findings in a case of cyanide intoxication*. Mov Disord, 1989. **4**(2): p. 188-93.
282. Rosenberg, N.L., J.A. Myers, and W.R. Martin, *Cyanide-induced parkinsonism: clinical, MRI, and 6-fluorodopa PET studies*. Neurology, 1989. **39**(1): p. 142-4.
283. Zaknun, J.J., et al., *Cyanide-induced akinetic rigid syndrome: clinical, MRI, FDG-PET, beta-CIT and HMPAO SPECT findings*. Parkinsonism Relat Disord, 2005. **11**(2): p. 125-9.
284. Rachinger, J., et al., *MR changes after acute cyanide intoxication*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(8): p. 1398-401.
285. Potter, A.L., *The successful treatment of two recent cases of cyanide poisoning*. Br J Ind Med, 1950. **7**(3): p. 125-30.

286. Liebowitz, D. and H. Schwartz, *Cyanide poisoning; report of a case with recovery*. Am J Clin Pathol, 1948. **18**(12): p. 965-70.
287. Lasch, E.E. and R. El Shawa, *Multiple Cases of Cyanide Poisoning by Apricot Kernels in Children from Gaza*. Pediatrics, 1981.
288. Goodhart, G.L., *Patient treated with antidote kit and hyperbaric oxygen survives cyanide poisoning*. South Med J, 1994. **87**(8): p. 814-6.
289. Saincher, A., N. Swirsky, and M. Tenenbein, *Cyanide overdose: survival with fatal blood concentration without antidotal therapy*. J Emerg Med, 1994. **12**(4): p. 555-7.
290. Suchard, J.R., K.L. Wallace, and R.D. Gerkin, *Acute cyanide toxicity caused by apricot kernel ingestion*. Ann Emerg Med, 1998. **32**(6): p. 742-4.
291. McNerney, J.M. and H.H. Schrenk, *The Acute Toxicity of Cyanogen*. American Industrial Hygiene Association Journal, 2007. **21**(2): p. 121-124.
292. Haymaker, W., A.M. Ginzler, and R.L. Ferguson, *Residual neuropathological effects of cyanide poisoning; a study of the central nervous system of 23 dogs exposed to cyanide compounds*. Mil Surg, 1952. **111**(4): p. 231-46.
293. Matijak-Schaper, M. and Y. Alarie, *Toxicity of carbon monoxide, hydrogen cyanide and low oxygen*. J. Combust. Toxicol., 1982.
294. Lewis, T.R., W.K. Anger, and R.K. Te Vault, *Toxicity evaluation of sub-chronic exposures to cyanogen in monkeys and rats*. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 1984. **5**(4-5): p. 151-63.
295. Valade, P., *[Lesions of the central nervous system in chronic experimental poisoning by gaseous hydrocyanic acid]*. Bull Acad Natl Med, 1952. **136**(16-17): p. 280-5.
296. Okolie, N.P. and C.U. Iroanya, *Some histologic and biochemical evidence for mitigation of cyanide-induced tissue lesions by antioxidant vitamin administration in rabbits*. Food Chem Toxicol, 2003. **41**(4): p. 463-9.
297. Howard, J.W. and R.F. Hanzal, *Pesticide Toxicity, Chronic Toxicity for Rats of Food Treated with Hydrogen Cyanide*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1955. **3**(4): p. 325-329.
298. Wexler, J., J.L. Whittenberger, and P.R. Dumke, *The effect of cyanide on the electrocardiogram of man*. Am Heart J, 1947. **34**(2): p. 163-73.
299. Katzman, G.M. and D.G. Penney, *Electrocardiographic responses to carbon monoxide and cyanide in the conscious rat*. Toxicol Lett, 1993. **69**(2): p. 139-53.
300. Franz, D.R., E.T. Takafuji, and F.R. Sidell, *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. 1997.
301. Murray, L., *Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 7th edition*. Emerg Med Australas, 2004. **16**(1): p. 87.
302. Borron, S.W. and F.J. Baud, *Acute cyanide poisoning: clinical spectrum, diagnosis, and treatment*. Arh Hig Rada Toksikol, 1996. **47**(3): p. 307-22.
303. Megarbane, B., et al., *Antidotal treatment of cyanide poisoning*. J Chin Med Assoc, 2003. **66**(4): p. 193-203.
304. Johnson, R.P. and J.W. Mellors, *Arteriolization of venous blood gases: a clue to the diagnosis of cyanide poisoning*. J Emerg Med, 1988. **6**(5): p. 401-4.
305. Puskarczyk, E., *Acute cyanide ion poisoning's current toxicocinetical, toxicodynamical and therapeutical views*. 2006, UHP - Université Henri Poincaré. p. non renseigné.
306. Balaban, R.S., *Cardiac energy metabolism homeostasis: role of cytosolic calcium*. J Mol Cell Cardiol, 2002. **34**(10): p. 1259-71.
307. Elliott, A.C., G.L. Smith, and D.G. Allen, *Simultaneous measurements of action potential duration and intracellular ATP in isolated ferret hearts exposed to cyanide*. Circ Res, 1989. **64**(3): p. 583-91.
308. Mitra, J., et al., *Cardiorespiratory changes induced by vertebral artery injection of sodium cyanide in cats*. Respir Physiol, 1992. **87**(1): p. 49-61.
309. Van der Heyden, G., J. Vereecke, and E. Carmeliet, *The effect of cyanide on the K-current in guinea-pig ventricular myocytes*. Basic Res Cardiol, 1985. **80 Suppl 1**: p. 93-6.

310. Purser, D.A., P. Grimshaw, and K.R. Berrill, *Intoxication by cyanide in fires: a study in monkeys using polyacrylonitrile*. Arch Environ Health, 1984. **39**(6): p. 394-400.
311. Dodds, C. and C. McKnight, *Cyanide toxicity after immersion and the hazards of dicobalt edetate*. Br Med J (Clin Res Ed), 1985. **291**(6498): p. 785-6.
312. O'Flaherty, E.J. and W.C. Thomas, *The cardiotoxicity of hydrogen cyanide as a component of polymer pyrolysis smokes*. Toxicol Appl Pharmacol, 1982. **63**(3): p. 373-81.
313. Kamalu, B.P., *Pathological changes in growing dogs fed on a balanced cassava (Manihot esculenta Crantz) diet*. Br J Nutr, 1993. **69**(3): p. 921-34.
314. Soto-Blanco, B., S.L. Gorniak, and E.T. Kimura, *Physiopathological effects of the administration of chronic cyanide to growing goats--a model for ingestion of cyanogenic plants*. Vet Res Commun, 2001. **25**(5): p. 379-89.
315. Tewe, O.O., *Serum and tissue thiocyanate concentrations in growing pigs fed cassava peel or corn based diets containing graded protein levels*. Toxicol Lett, 1984. **23**(2): p. 169-76.
316. Gutzwiller, A., *The effect of a diet containing cyanogenetic glycosides on the selenium status and the thyroid function of sheep*. Animal Science, 2016. **57**(03): p. 415-419.
317. Dohan, O., A. De la Vieja, and N. Carrasco, *Molecular study of the sodium-iodide symporter (NIS): a new field in thyroidology*. Trends Endocrinol Metab, 2000. **11**(3): p. 99-105.
318. Cliff, J., et al., *Thyroid function in a cassava-eating population affected by epidemic spastic paraparesis*. Acta Endocrinol (Copenh), 1986. **113**(4): p. 523-8.
319. Delange, F. and A.M. Ermans, *Role of a dietary goitrogen in the etiology of endemic goiter on Idju Island*. Am J Clin Nutr, 1971. **24**(11): p. 1354-60.
320. Sousa, A.B., et al., *Does prolonged oral exposure to cyanide promote hepatotoxicity and nephrotoxicity?* Toxicology, 2002. **174**(2): p. 87-95.
321. Tewe, O.O. and J.H. Maner, *Performance and pathophysiological changes in pregnant pigs fed cassava diets containing different levels of cyanide*. Res Vet Sci, 1981. **30**(2): p. 147-51.
322. Alitubeera, P.H., et al., *Outbreak of Cyanide Poisoning Caused by Consumption of Cassava Flour - Kasese District, Uganda, September 2017*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2019. **68**(13): p. 308-311.
323. Penas, J., et al., *A retrospective cohort study on cassava food poisoning, Santa Cruz, Davao del Sur, Philippines, October 2015*. Western Pac Surveill Response J, 2018. **9**(4): p. 7-11.
324. Forrester, M.B., *Pediatric Nandina domestica ingestions reported to poison centers*. Hum Exp Toxicol, 2018. **37**(4): p. 338-342.
325. Thomas, T.A. and J.W. Brooks, *Accidental cyanide poisoning*. Anaesthesia, 1970. **25**(1): p. 110-4.
326. Hertting, G., et al., *[Studies on the results of prolonged administration of acute toxic doses of sodium cyanide in dogs]*. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh), 1960. **17**: p. 27-43.
327. Bhattacharya, R., et al., *Toxicity of alpha-ketoglutarate following 14-days repeated oral administration in Wistar rats*. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2011. **57 Suppl**: p. OL1543-9.
328. Aletor, V.A., *Dietary interactions of lima bean (Phaseolus lunatus) trypsin inhibitor, haemagglutinin and cyanide. Part 2. Effect on pancreatic and intestinal alpha-amylase (EC 3.21.1.1) in growing albino rats*. Nahrung, 1989. **33**(5): p. 457-61.
329. Aletor, V.A. and B.L. Fetuga, *The interactive effects of lima bean (Phaseolus lunatus) trypsin inhibitor, hemagglutinin and cyanide on some hepatic dehydrogenases, ornithine carbamoyltransferase and intestinal disaccharidases in weanling rats*. Vet Hum Toxicol, 1988. **30**(6): p. 540-4.
330. Kumar, P.D., M.; and Kumar, A., *Health status of workers engaged in heat treatment (case hardening) plant and electroplating at cyanide bath*. Ind J Environ Protect, 12, 179-183., 1992.
331. Gerhart, J.M., *Ninety-day oral toxicity study of copper cyanide (CuCN) in Sprague-Dawley rats*. Prepared for the Dynamac Corporation, Rockville, MD, by IIT Research Institute, Chicago, IL, 1986.
332. Avais, M., et al., *Histopathological changes induced in liver, kidney, heart and pancreas of rabbits by prolonged oral cyanide exposure*. Pak J Pharm Sci, 2018. **31**(5): p. 1797-1803.

333. David, M. and R.M. Kartheek, *Histopathological alterations in spleen of freshwater fish Cyprinus carpio exposed to sublethal concentration of sodium cyanide*. Open Vet J, 2015. **5**(1): p. 1-5.
334. Bolaji, O.M. and O.O. Olabode, *Modulating effect of aqueous extract of Telfairia occidentalis on induced cyanide toxicity in rats*. Niger J Physiol Sci, 2011. **26**(2): p. 185-91.
335. Nayak, N.C., et al., *The nature and significance of liver cell vacuolation following hepatocellular injury--an analysis based on observations on rats rendered tolerant to hepatotoxic damage*. Virchows Arch, 1996. **428**(6): p. 353-65.
336. Zheng, K., et al., *Gypenoside L, Isolated from Gynostemma pentaphyllum, Induces Cytoplasmic Vacuolation Death in Hepatocellular Carcinoma Cells through Reactive-Oxygen-Species-Mediated Unfolded Protein Response*. J Agric Food Chem, 2016. **64**(8): p. 1702-11.
337. Pascual, B., et al., *[Acute renal failure after attempted suicide with cyanide and mercury salts. Report of a case]*. Nefrologia, 2006. **26**(3): p. 397-8.
338. Legrand, M., et al., *Risk of oxalate nephropathy with the use of cyanide antidote hydroxocobalamin in critically ill burn patients*. Intensive Care Med, 2016. **42**(6): p. 1080-1.
339. Okolie, N.P. and A.U. Osagie, *Liver and kidney lesions and associated enzyme changes induced in rabbits by chronic cyanide exposure*. Food Chem Toxicol, 1999. **37**(7): p. 745-50.
340. Chandra, H., et al., *Chronic cyanide exposure--A biochemical and industrial hygiene study*. J Anal Toxicol, 1980. **4**(4): p. 161-5.
341. van Heijst, A.N., et al., *Chronic cyanide poisoning in relation to blindness and tropical neuropathy*. J Toxicol Clin Toxicol, 1994. **32**(5): p. 549-56.
342. Zhang, B., F. Pan, and Y.F. Yao, *Spontaneous resolution of extensive descemet membrane detachment caused by sodium cyanide injury to the eye*. Cornea, 2012. **31**(11): p. 1344-7.
343. Green, K., et al., *Advances in Ocular Toxicology*. 1997.
344. Ho Wang Yin, G.H., *Louis Traitements de l'œdème cornéen. Mise au point sur les nouveautés*. Pratiques en Ophtalmologie 2014.
345. Yan, H., J. Zhang, and J.J. Harding, *Identification of the preferentially targeted proteins by carbamylation during whole lens incubation by using radio-labelled potassium cyanate and mass spectrometry*. Int J Ophthalmol, 2010. **3**(2): p. 104-11.
346. Hockwin, O.S., K.; Leske, M.C., *Risk Factors for Cataract Development*. Developments in Ophthalmology, 1989. **17**.
347. Kinoshita, J.H. and L.O. Merola, *Cyanate effects on the lens in vitro*. Invest Ophthalmol, 1973. **12**(7): p. 544-7.
348. Nicholson, D.H., et al., *Cyanate-induced cataracts in patients with sickle-cell hemoglobinopathies*. Arch Ophthalmol, 1976. **94**(6): p. 927-30.
349. Kern, H.L., R.W. Bellhorn, and C.M. Peterson, *Sodium cyanate-induced ocular lesions in the beagle*. J Pharmacol Exp Ther, 1977. **200**(1): p. 10-6.
350. Ganea, E., *Chaperone-like activity of alpha-crystallin and other small heat shock proteins*. Curr Protein Pept Sci, 2001. **2**(3): p. 205-25.
351. Yan, H., L. Yao, and Y. Hui, *[Decreased chaperone activity of alpha-crystallin by carbamylation in vitro]*. Yan Ke Xue Bao, 2004. **20**(4): p. 264-7.
352. Detry-Morel, M., *Perspectives dans le traitement médical de la neuropathie glaucomateuse*. Journal Français d'Ophtalmologie, 1999.
353. Spalton, D.J.H., Roger A.; Hunter, Paul A., *Atlas d'ophtalmologie clinique*. Elsevier Masson, 1996.
354. Dahm, R., *Dying to see*. Sci Am, 2004. **291**(4): p. 82-9.
355. Zarour, F., *Prévention et traitement de la cataracte*. Université de Toulouse III, 2015.
356. Clayton, R.M., et al., *Analysis of individual cataract patients and their lenses: a progress report*. Exp Eye Res, 1980. **31**(5): p. 553-66.
357. Berlyne, G.M., et al., *Cataracts of chronic renal failure*. Lancet, 1972. **1**(7749): p. 509-11.
358. Laqua, H., *[Cataract in chronic renal insufficiency and dialysis]*. Klin Monbl Augenheilkd, 1972. **160**(3): p. 346-50.

359. Adler, F.H., *Is the Aqueous Humor a Dialysate?* Trans Am Ophthalmol Soc, 1933. **31**: p. 131-42.
360. Pederson, J.E. and K. Green, *An estimate of the solute permeability coefficients and reflection coefficients of the ciliary epithelium from aqueous-plasma concentration ratios.* Exp Eye Res, 1979. **28**(1): p. 81-91.
361. Harding, J.J.C., James C., *The Eye - Chapter 3 - The Lens: Development, Proteins, Metabolism and Cataract.* Elsevier Masson Academic Press, 1984.
362. Lapko, V.N., D.L. Smith, and J.B. Smith, *In vivo carbamylation and acetylation of water-soluble human lens alphaB-crystallin lysine 92.* Protein Sci, 2001. **10**(6): p. 1130-6.
363. Liu, X. and S. Li, *Carbamylation of human lens gamma-crystallins: relevance to cataract formation.* Yan Ke Xue Bao, 1993. **9**(3): p. 136-42, 157.
364. Crompton, M., K.C. Rixon, and J.J. Harding, *Aspirin prevents carbamylation of soluble lens proteins and prevents cyanate-induced phase separation opacities in vitro: a possible mechanism by which aspirin could prevent cataract.* Exp Eye Res, 1985. **40**(2): p. 297-311.
365. Plater, M.L., D. Goode, and M.J. Crabbe, *Ibuprofen protects alpha-crystallin against posttranslational modification by preventing protein cross-linking.* Ophthalmic Res, 1997. **29**(6): p. 421-8.
366. Glader, B.E. and M.E. Conrad, *Cyanate inhibition of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase.* Nature, 1972. **237**(5354): p. 336-8.
367. Francis, K.T., R.W. Thompson, and C.L. Krumdieck, *Reaction of tetrahydrofolic acid with cyanate from urea solutions: formation of an inactive folate derivative.* Am J Clin Nutr, 1977. **30**(12): p. 2028-32.
368. Mellado, W., J.C. Slebe, and R.B. Maccioni, *Tubulin carbamoylation. Functional amino groups in microtubule assembly.* Biochem J, 1982. **203**(3): p. 675-81.
369. Lindblad, B.E., et al., *Alcohol consumption and risk of cataract extraction: a prospective cohort study of women.* Ophthalmology, 2007. **114**(4): p. 680-5.
370. van Heyningen, R. and J.J. Harding, *A case-control study of cataract in Oxfordshire: some risk factors.* Br J Ophthalmol, 1988. **72**(11): p. 804-8.
371. Chiotoroiu, S.M., et al., *Tobacco-alcohol optic neuropathy--clinical challenges in diagnosis.* J Med Life, 2014. **7**(4): p. 472-6.
372. Smiddy, W.E. and W.R. Green, *Nutritional amblyopia. A histopathologic study with retrospective clinical correlation.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1987. **225**(5): p. 321-4.
373. Syed, S. and V. Lioutas, *Tobacco-alcohol amblyopia: a diagnostic dilemma.* J Neurol Sci, 2013. **327**(1-2): p. 41-5.
374. Flahaut, M., *Cyanide in history and present intoxications.* 2015. p. 109.
375. Gilleron, M., *Complexity of mitochondrial diseases : from two examples.* 2014, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI.
376. Banea-Mayambu, J.P., et al., *Dietary cyanide from insufficiently processed cassava and growth retardation in children in the Democratic Republic of Congo (formerly Zaire).* Ann Trop Paediatr, 2000. **20**(1): p. 34-40.
377. Onwuka, C.F.I., A.O. Akinsoyinu, and O.O. Tewe, *Role of sulphur in cyanide detoxification in ruminants.* Small Ruminant Research, 1992. **8**(4): p. 277-284.
378. Ibebunjo, C., B.P. Kamalu, and E.C. Ihemelandu, *Comparison of the effects of cassava (Manihot esculenta Crantz) organic cyanide and inorganic cyanide on muscle and bone development in a Nigerian breed of dog.* Br J Nutr, 1992. **68**(2): p. 483-91.
379. Singh, J.D., *The teratogenic effects of dietary Cassava on the pregnant albino rat: a preliminary report.* Teratology, 1981. **24**(3): p. 289-91.
380. *NTP Toxicity Studies of Sodium Cyanide (CAS No. 143-33-9) Administered by Dosed Water to F344/N Rats and B6C3F1 Mice.* Toxic Rep Ser, 1993. **37**: p. 1-D3.
381. Willhite, C.C., *Congenital malformations induced by laetrile.* Science, 1982. **215**(4539): p. 1513-5.
382. Frakes, R.A., R.P. Sharma, and C.C. Willhite, *Comparative metabolism of linamarin and amygdalin in hamsters.* Food Chem Toxicol, 1986. **24**(5): p. 417-20.

383. Frakes, R.A., R.P. Sharma, and C.C. Willhite, *Developmental toxicity of the cyanogenic glycoside linamarin in the golden hamster*. Teratology, 1985. **31**(2): p. 241-6.
384. Frakes, R.A., et al., *Effect of cyanogenic glycosides and protein content in cassava diets on hamster prenatal development*. Fundam Appl Toxicol, 1986. **7**(2): p. 191-8.
385. Tewe, O.O. and J.H. Maner, *Long-term and carry-over effect of dietary inorganic cyanide (KCN) in the life cycle performance and metabolism of rats*. Toxicol Appl Pharmacol, 1981. **58**(1): p. 1-7.
386. Charlier, C., et al., *Cyanures et thiocyanates en toxicologie hospitalière*. Annales de Toxicologie Analytique, 2000. **12**(2): p. 131-136.
387. Zhang, B., et al., *Rate of iron transfer through the horse spleen ferritin shell determined by the rate of formation of Prussian Blue and Fe-desferrioxamine within the ferritin cavity*. Biophys Chem, 2006. **120**(2): p. 96-105.
388. Aminlari, M., et al., *Rhodanese distribution in porcine (Sus scrofa) tissues*. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 2002. **132**(2): p. 309-13.
389. Nazifi, S., M. Aminlari, and M.A. Alaibakhsh, *Distribution of rhodanese in tissues of goat (Capra hircus)*. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 2003. **134**(3): p. 515-8.
390. Mahfud, Y., et al., *The link between CS gas exposure and menstrual cycle issues among female Yellow Vest protesters in France*. psyarxiv (preprint), 2020.
391. Torgrimson-Ojerio, B.N., et al., *Health issues and healthcare utilization among adults who reported exposure to tear gas during 2020 Portland (OR) protests: a cross-sectional survey*. BMC Public Health, 2021. **21**(1): p. 803.
392. Maybin, J.A., et al., *Hypoxia and hypoxia inducible factor-1alpha are required for normal endometrial repair during menstruation*. Nat Commun, 2018. **9**(1): p. 295.
393. Peuranpaa, P., et al., *Effects of anemia and iron deficiency on quality of life in women with heavy menstrual bleeding*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014. **93**(7): p. 654-60.
394. Semenza, G.L., *Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level*. Physiology (Bethesda), 2004. **19**: p. 176-82.
395. Nelson, W., et al., *Review of the Effects of Perinatal Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in Animals and Humans*. Rev Environ Contam Toxicol, 2020. **251**: p. 131-184.
396. Rattan, S., et al., *Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility*. J Endocrinol, 2017. **233**(3): p. R109-R129.
397. Ajmani, N.S., et al., *Role of Thyroid Dysfunction in Patients with Menstrual Disorders in Tertiary Care Center of Walled City of Delhi*. J Obstet Gynaecol India, 2016. **66**(2): p. 115-9.
398. Atkinson, H.G. and R. Sollom, *Bahrain's unprecedented use of toxic chemical agents against civilians*. <http://physiciansforhumanrights.org/library/reports/weaponizing-tear-gas.html>, 2012.
399. Hayman, M., <https://latindispatch.com/2011/05/19/chile-suspends-use-of-tear-gas-amid-concerns-over-miscarriages/>. 2011.
400. Moilanen, L.J., et al., *Transient Receptor Potential Ankyrin 1 Enhances Ovalbumin-Induced Acute Allergic Inflammation in Murine Models*. Int Arch Allergy Immunol, 2019. **178**(3): p. 238-247.
401. Tchernitchin, A.N., et al., *Imprinting: Perinatal Exposures Cause the Development of Diseases During the Adult Age*. Acta Biologica Hungarica, 1999. **50**(4): p. 425-440.
402. Pathak, C.L. and B.S. Kahali, *Cyclic variations in the eosinophil count during the phases of the menstrual cycle*. J Clin Endocrinol Metab, 1957. **17**(7): p. 862-9.
403. Isildar, A., et al., *Two-step bioleaching of copper and gold from discarded printed circuit boards (PCB)*. Waste Manag, 2016. **57**: p. 149-157.
404. Ahmad, Z., *Principles of Corrosion Engineering and Corrosion Control*. 2006.
405. Kulikowska-Karpinska, E., M. Zdanowicz, and M. Galazyn-Sidorczuk, *[Estimation of mercury in the urine of cigarette smokers]*. Wiad Lek, 2017. **70**(4): p. 697-702.
406. Campagna, C., <https://www.inspq.qc.ca/eau-potable/cuivre>. 2013.

407. Varone, J.C., et al., *Report of the investigation committee into the cyanide poisonings of Providence firefighters*. New Solut, 2008. **18**(1): p. 87-101.
408. Australia, S.W., *Guide for Preventing and Responding to Cyanide Poisoning in the Workplace*. 2013.
409. Zhang, S.J., et al., *Limited oxygen diffusion accelerates fatigue development in mouse skeletal muscle*. J Physiol, 2006. **572**(Pt 2): p. 551-9.
410. Shao, C., et al., *Therapeutic Effect and Metabolic Mechanism of A Selenium-Polysaccharide from Ziyang Green Tea on Chronic Fatigue Syndrome*. Polymers (Basel), 2018. **10**(11).
411. Abdelhaleim, A.F., et al., *Association of Zinc Deficiency with Iron Deficiency Anemia and its Symptoms: Results from a Case-control Study*. Cureus, 2019. **11**(1): p. e3811.
412. Ramsay, I.D. and D.H. Rushton, *Reduced serum vitamin B12 levels during oral cyproterone-acetate and ethinyl-oestradiol therapy in women with diffuse androgen-dependent alopecia*. Clin Exp Dermatol, 1990. **15**(4): p. 277-81.
413. Deo, K., et al., *Clinicoepidemiological Observational Study of Acquired Alopecias in Females Correlating with Anemia and Thyroid Function*. Dermatol Res Pract, 2016. **2016**: p. 6279108.
414. Cheung, E.J., J.R. Sink, and J.C. English Iii, *Vitamin and Mineral Deficiencies in Patients With Telogen Effluvium: A Retrospective Cross-Sectional Study*. J Drugs Dermatol, 2016. **15**(10): p. 1235-1237.
415. Ozturk, P., et al., *Evaluation of Anxiety and Levels of Serum B12, Folate, TSH, Ferritin, and Zinc in Telogen Alopecia Patients with Trichodynia*. Int J Trichology, 2012. **4**(4): p. 251-4.
416. Hossaini, R., et al., *The increasing threat to stratospheric ozone from dichloromethane*. Nat Commun, 2017. **8**: p. 15962.
417. Park, S.H., et al., *A study for health hazard evaluation of methylene chloride evaporated from the tear gas mixture*. Saf Health Work, 2010. **1**(1): p. 98-101.
418. Dagli, E., et al., *Respiratory Effects Of Tear Gas Exposure On Innocent By-Standers*. ATS Journals, 2014.
419. Peschard, Q. and M. Loaëc, <https://www.lorientlejour.com/article/1204802/le-gaz-lacrymogene-une-arme-sans-blesses-mais-pas-sans-effets.html>. L'Orient le Jour, 2020.
420. *Hazardous Substance Fact Sheet - o-chlorobenzylidene malonitrile*. New Jersey department of health and senior services, 2000.
421. Brodeur, J.B., Monique; Roy, Lucie-Andrée; Lavigne, Jocelyn, *Guide toxicologique pour les urgences en santé environnementale* Institut national de santé publique du Québec - Direction de santé publique de Montréal, 2003.
422. Momeni, A.Z., et al., *Skin manifestations of mustard gas. A clinical study of 535 patients exposed to mustard gas*. Arch Dermatol, 1992. **128**(6): p. 775-80.
423. Gorman, J., et al., *Sulfur mustard gas exposure: case report and review of the literature*. Ann Burns Fire Disasters, 2014. **27**(3): p. 146-50.
424. Himsworth, H.B., DAK; Crawford, T, *Report of the enquiry into the medical and toxicological aspects of CS (ortho-chlorobenzylidene malonitrile). II: Enquiry into the toxicological aspects of CS and its use for civil purposes*. HMSO, 1971.
425. Government, A., *Final Report of the Expert Panel to Review SAS Veterans' Health Concerns* 2003.
426. Ballantyne, B., *Acute toxicity and primary irritancy of 2-amino-3,5-dicyano-4-o-chlorophenyl-6-ethoxypyridine*. Drug Chem Toxicol, 1985. **8**(3): p. 171-82.
427. Karalliedde, L., et al., *Possible immediate and long-term health effects following exposure to chemical warfare agents*. Public Health, 2000. **114**(4): p. 238-48.
428. Dimitroglou, Y., G. Rachiotis, and C. Hadjichristodoulou, *Exposure to the riot control agent CS and potential health effects: a systematic review of the evidence*. Int J Environ Res Public Health, 2015. **12**(2): p. 1397-411.
429. Maibach, H.M., F, *Allergic sensitization potential of riot control lacrimants: Human Draize Test*. Contact Dermatitis, 1971.

430. Southward, R.D., *Cutaneous burns from CS incapacitant spray*. Med Sci Law, 2001. **41**(1): p. 74-7.
431. Morrone, A., et al., *Tear gas dermatitis*. Clin Exp Dermatol, 2005. **30**(4): p. 447-8.
432. Wu, K., A. Husain, and R. Barry, *Acute generalized exanthematous pustulosis induced by a topical agent: 2-chlorobenzylidene malonitrile (CS) gas*. Br J Dermatol, 2011. **164**(1): p. 227-8.
433. Shambhu, S. and R. Kurtis, *Allergic contact dermatitis due to CS spray*. Emerg Med J, 2011. **28**(4): p. 345.
434. Ballantyne, B., *Evaluation of ophthalmic hazards from an aerosol generator of 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS)*. Mil Med, 1979. **144**(10): p. 691-4.
435. Rengstorff, R.H. and M.M. Mershon, *CS in trioctyl phosphate: effects on human eyes*. Mil Med, 1971. **136**(2): p. 152-3.
436. Ballantyne, B. and D.W. Swanston, *The irritant potential of dilute solutions of ortho-chlorobenzylidene malononitrile (CS) on the eye and tongue*. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh), 1973. **32**(3): p. 266-77.
437. Gray, P.J. and V. Murray, *Treating CS gas injuries to the eye. Exposure at close range is particularly dangerous*. BMJ, 1995. **311**(7009): p. 871.
438. Gray, P.J., *CS gas is not a chemical means of restraining a person*. BMJ, 1997. **314**(7090): p. 1353.
439. Petersen, K.K., H.M. Schroder, and S.P. Eiskjaer, *[CS tear gas spray as an injurious agent. Clinical aspects]*. Ugeskr Laeger, 1989. **151**(22): p. 1388-9.
440. Kiel, A.W., *Ocular exposure to CS gas: the importance of correct early management*. Eye (Lond), 1997. **11** (Pt 5): p. 759-60.
441. Breakell, A. and G.G. Bodiwala, *CS gas exposure in a crowded night club: the consequences for an accident and emergency department*. J Accid Emerg Med, 1998. **15**(1): p. 56-7.
442. Chapman, A.J. and C. White, *Death resulting from lacrimatory agents*. J Forensic Sci, 1978. **23**(3): p. 527-30.
443. Pipkin, C., *Does exposure to CS gas potentiate the severity of influenza?* J R Nav Med Serv, 1990. **76**(3): p. 188-9.
444. Health, L.D.o., *Statement on 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS) and CS spray*. . Committees on Toxicity, Mutagenicity and Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products, and the Environment, 1999.
445. Krapf, R. and H. Thalmann, *[Acute exposure to CS tear gas and clinical studies]*. Schweiz Med Wochenschr, 1981. **111**(52): p. 2056-60.
446. Karaman, E., et al., *Acute laryngeal and bronchial obstruction after CS (o-chlorobenzylidenemalononitrile) gas inhalation*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009. **266**(2): p. 301-4.
447. Solomon, I., et al., *Report of accidental CS ingestion among seven patients in central Israel and review of the current literature*. Arch Toxicol, 2003. **77**(10): p. 601-4.
448. Athanaselis, S., et al., *Lacrimatory Agents: Self-Defense Devices or Dangerous Weapons?* Journal of Toxicology: Cutaneous and Ocular Toxicology, 2008. **9**(1): p. 3-8.
449. Beswick, F.W., *Chemical agents used in riot control and warfare*. Hum Toxicol, 1983. **2**(2): p. 247-56.
450. Striker, G.E.S.C.S.F., D.F.; Herman, L.H.; Helland, D.R., *A Clinicopathologic Study of the Effects of Riot Control Agents on Monkey: IV. oChlorobenzylidene Malononitrile (CS) Grenade*. Technical Report EATR 1967.
451. Punte, C.L., et al., *Toxicologic studies on o-chlorobenzylidene malononitrile*. Toxicol Appl Pharmacol, 1962. **4**: p. 656-62.
452. Zucchetti, M.T.R., *Toxicity and Health Effects of Ortho-chloro-benzylidene-malononitrile (CS gas)*. Fresenius Environmental Bulletin 2017.
453. Thorburn, K.M., *Injuries after use of the lacrimatory agent chloroacetophenone in a confined space*. Arch Environ Health, 1982. **37**(3): p. 182-6.

454. Stein, A.A. and W.E. Kirwan, *Chloracetophenone (Tear Gas) Poisoning: A Clinico-Pathologic Report*. J Forensic Sci, 1964. **9**(3): p. 374-82.
455. BBC, <https://www.bbc.com/news/world-middle-east-26626367>. 2014.
456. Feigenbaum, A., *Tear Gas: From the Battlefields of World War I to the Streets of Today*. Paperback, 2017.
457. Profits, W., *Crowd Control Weapons in the Occupied Palestinian Territories*. Who Profits Research Center, 2014.
458. Jones, G.R., *Verdict on CS*. Br Med J, 1971. **4**(5780): p. 170.
459. Danto, B.L., *Medical problems and criteria regarding the use of tear gas by police*. Am J Forensic Med Pathol, 1987. **8**(4): p. 317-22.
460. Heinrich, U., *Possible lethal effects of CS tear gas on Branch Davidians during the FBI raid on the Mount Carmel compound near Waco, Texas* The Office of Special Counsel - John C. Danforth, 1999.
461. Graham, M.A., *Forensic Pathology Evaluation of the 1993 Branch Davidian Deaths and Other Pertinent Issues*. Office of Special Counsel - John C. Danforth, 2000.
462. Yeoh, M.J. and G. Braitberg, *Carbon monoxide and cyanide poisoning in fire related deaths in Victoria, Australia*. J Toxicol Clin Toxicol, 2004. **42**(6): p. 855-63.
463. Judiciary, U.S.C.o.t., *Activities of Federal Law Enforcement Agencies Toward the Branch Davidians; Part 2: Joint Hearings Before the Subcommittee on Crime of the Committee on National Security, International Affairs*. Forgotten Books, 2018.
464. Longuet, S., *Permitted for law enforcement purposes but prohibited in the conduct of hostilities: The case of riot control agents and expanding bullets*. International Review of the Red Cross 2017(98): p. 249-274.
465. McGuffin, J., *The guineapigs / [by] John McGuffin*. Penguin special. 1974, Harmondsworth [etc.]: Penguin.
466. Spiegel, D., *Wer CS einsetzt, nimmt den Tod in Kauf*. Der Spiegel, 1986. **51**.
467. SNESUP, *Mai 1968 et le SNESUP Souvenirs de militant.e.s*. <https://www.snesup.fr/article/mai-1968-et-le-snesup-souvenirs-de-militantes>, 2014.
468. Ruzycka, M., et al., *Application of 2-Aminothiazoline-4-carboxylic Acid as a Forensic Marker of Cyanide Exposure*. Chem Res Toxicol, 2017. **30**(2): p. 516-523.
469. Tissot, S. and A. Pichard, *Seuils de Toxicité Aigüe : Acide Cyanhydrique (HCN)*. INERIS, 2005: p. 48.
470. Picot, A., *Aspect biochimique de la toxicité de diverses substances chimiques (solvants, produits mutagènes, ...)*. CNRS, Gif sur Yvette, 1979: p. 500.
471. Ballantyne, B., T.C. Marrs, and T. Syversen, *General and Applied Toxicology III Ed*. 2009. **5**.
472. Lauwerys, R., et al., *Toxicologie Industrielle et Intoxications Professionnelles*. Masson, 2007: p. 844-847.
473. Baud, F. and R. Garnier, *Toxicologie clinique, 6ème Edition*. Lavoisier Médecine Sciences Publications, 2017.
474. Ballantyne, B. and T.C. Marrs, *Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides*. Butterworth-Heinemann Ltd, 1987.
475. Ellison, D.H., *Handbook of Chemical and Biological Warfare Agents*. CRC Press, 2007.

DOSSIERS COMPLEMENTAIRES N°1

EFFETS DIRECTS DU GAZ CS SUR LA SANTE

A) Sur la Peau

A côté du Gaz CS, surtout mis en application pour ses Propriétés lacrymogènes, d'autres Substances réactives ont servi auparavant à la base de la Synthèse des Armes chimiques classiques, notamment l'Ypérite, le Gaz moutarde soufré (Dichlorodithiylsulfure), qui est considéré comme l'Agent alkylant vésicant type. Il a été utilisé pour la première fois par les Allemands pendant la Première Guerre mondiale (1917), faisant plus de 125 000 victimes. Il a ensuite été remis au goût du jour, pendant la Seconde Guerre mondiale et pendant la Guerre d'Iran-Irak (1980-1988), impactant gravement des milliers de Soldats et la Population civile.

Les Atteintes cutanées peuvent être précoces ou tardives. Les Lésions précoces correspondent à un Erythème, une Lésion bulleuse, accompagnée d'un Purpura (Epanchement sanguin cutané). Ces Lésions, type Dermate bulleuse, sont principalement localisées au niveau des Plis du Visage et de la Peau. Les Manifestations tardives, sont caractérisées par une Pigmentation et une Desquamation [422, 423].

Dans le Domaine des Gaz lacrymogènes, de nouveaux Composés ont été développés, mais ceux-ci ont toujours eu une forte Aggressivité au niveau de la Peau.

Les Effets cliniques des Gaz lacrymogènes sont généralement peu pris en considération dans la Littérature médicale et les Effets agressifs cutanés ne sont pas le plus souvent pris en compte comme des Accidents, qui peuvent être liés en théorie à de très nombreuses Substances qui composent les Armes chimiques interdites. Le Composé chimique le plus couramment utilisée dans les Gaz lacrymogènes à Effet irritant est l' α -Chloroacétophénone (Gaz CN) ([Figure 1](#)). Depuis les Années 1950, le Gaz à base de CN a été remplacé par le Gaz CS, un Composé de synthèse ([Figure 1](#)) moins toxique d'un point de vue général, mais 10 fois plus irritant. Des Concentrations dans l'Air aussi faibles que 4 mg / m³ peuvent obliger des sujets déterminés, à s'éloigner d'une Zone contaminée, en raison d'un Larmolement, d'une Salivation, d'une Rhinorrhée, d'un Bléphasmasme*, de Sensations de Brûlure au niveau des Yeux, de la Bouche, du Nez, de la Gorge et des Poumons, ainsi que des Sensations constrictives dans la Poitrine (difficultés à respirer) [424].

Une Injection sous-cutanée avec une seule Dose intradermique de 20 μ l à 20 mM de CS chez le Rat a provoqué au bout de quatre Jours l'apparition de Croûtes circulaires superficielles au Site d'injection ([Figure A1](#)). L'Analyse histopathologique, a révélé une Réaction inflammatoire aigüe légère au niveau de l'Epiderme et du Derme, au Site d'injection intradermique du CS et ceci un Jour après l'Administration intradermique. Après 14 jours, l'Epithélium épidermique était entièrement restauré [77]. A cette faible Dose, il n'y a donc pas de Dommages irréversibles sur la Peau. En toute logique, des Doses plus fortes semblent avoir des Effets irritants, beaucoup plus importants.

* Le Bléphasmasme consiste en des Contractions répétées et involontaires des Muscles des Paupières, répétitives et incontrôlées.

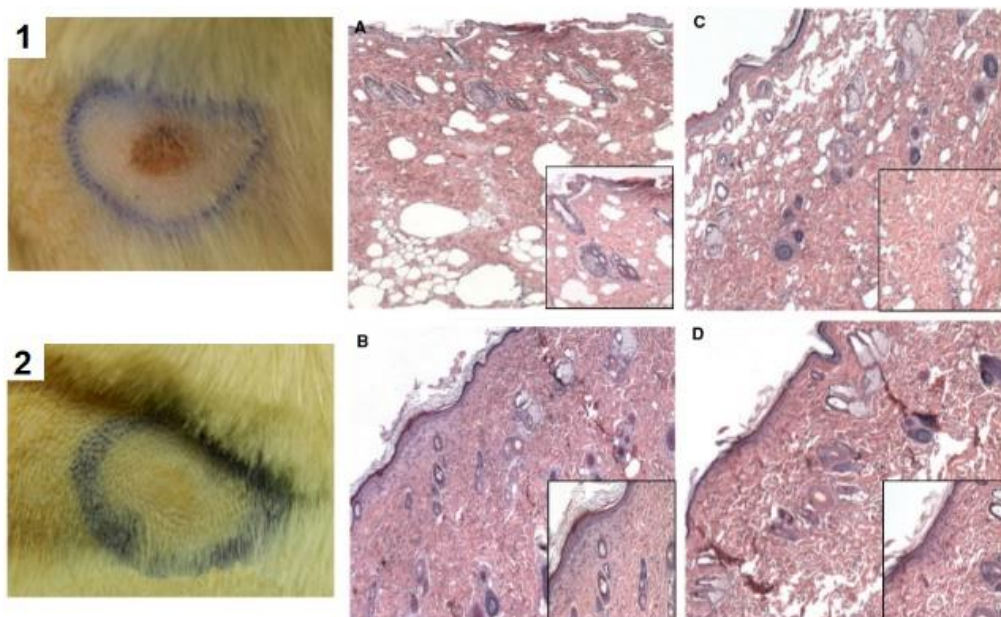


Figure A1 : Injection sous-cutanée de CS chez le Rat, avec Formation d'une Croûte (1) qui disparaît après 14 jours (2) avec élargissement des Canaux lymphatiques et infiltration dans le Derme (A et C), résorbés après 14 jours (B et D).

Lors de la Guerre du Vietnam, des Troupes américaines ont observé des Réactions irritatives cutanées liées à l'Exposition au Gaz CS. Celles-ci n'étaient pas immédiates, le Picotement se développait au bout de quelques Minutes. Plusieurs Facteurs peuvent intervenir par rapport à la Gravité de la Réaction cutanée au CS, tels que la Couleur de Peau, la Chaleur et l'Humidité (aggravation par des Températures et une Humidité élevées). Il a été rapporté que le CS n'affecte pas la Cicatrisation des Plaies cutanées ou les Brûlures. Une Situation à haut Risque a été étudiée dans les Entrées des Tunnels souterrains où de nombreuses Grenades CS ont été déversées, entraînant de fortes Concentrations en Gaz CS. La Grenade qui brûle pendant environ 30 secondes, libère un Nuage de Particules en suspension, généré thermiquement pendant environ 10 à 15 minutes. Une Concentration de 2 000 à 5 000 mg par mètre cube est produite au Point d'éclatement et une Concentration de 1 000 mg par mètre cube, peut être atteinte à 50 mètres sous un Vent à 8 km/heure. Une Exposition relativement brève à de telles Concentrations de CS, peut entraîner des Brûlures au deuxième degré. Des Pompiers, en entrant dans des Bâtiments en flamme, ont développé un Erythème avec Œdème de la Peau, au niveau du Visage et du Cou. Il faut préciser, qu'après Libération du Gaz CS, celui-ci a peut-être été réactivé par le Mouvement des Hommes, mais aussi par la Pulvérisation d'Eau [95].

Une Dermate de contact allergique, a été observée chez les Personnes manipulant le Gaz CS. La possibilité d'une Exposition répétée, a été considérée comme le Facteur principal dans l'apparition de cette Dermate. Mais une seule Exposition est suffisante pour déclencher une Réaction cutanée. Dans des Conditions tropicales simulées, les Sujets à peau blanche ont eu des Picotements et un Erythème à la surface de l'Avant-bras pendant 10 à 30 minutes, après une Exposition, à une Concentration de 300 mg par mètre cube, pendant 15 ou 30 minutes.

Des Erythèmes et des Bulles, dont la persistance est plus ou moins longue, sont survenus au niveau du Visage, à une Concentration de CS de 14 000 mg par mètre cube et par minute [425].

Tous les Gaz lacrymogènes y compris le CS, produisant un Larmolement, sont de puissants Irritants pour la Peau à des Concentrations élevées et peuvent provoquer des Brûlures au premier, voire au deuxième Degré. Une Exposition au Gaz CS sur la Peau humide, pourrait même provoquer des Brûlures au troisième Degré avec Ulcération. Une Dermatite irritante, a été remarquée chez les Techniciens et les Personnes manipulant des Lacrymateurs, en particulier ceux à base de CS. Ce dernier est également un Allergène (un Agent sensibilisant).

Une Dermatite de contact eczémateuse allergique, a été observée chez des Personnels exposés dans l'Armée, la Police ou ceux impliqués dans la Fabrication ou la Manipulation du CS ([Figure A2](#)). Cette Dermatite de contact a pu prendre une Forme eczémateuse typique, souvent accompagnée d'Œdème [49].

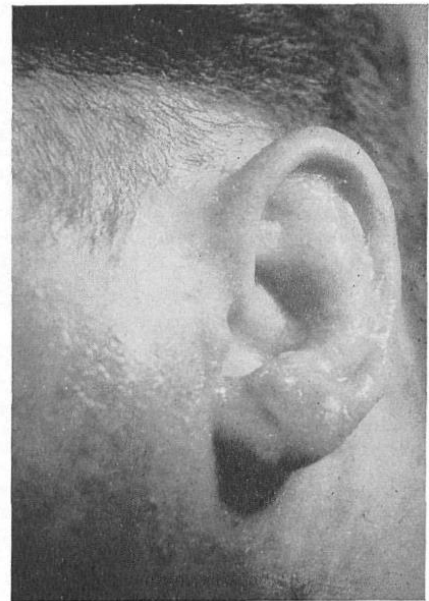


Figure A2 : Dermatite de contact eczémateuse allergique au niveau de la Région auriculaire



Figure A3 : Tests de Gaz lacrymogènes à Edgewood, Maryland (USA)

Dès les Années 1960, les Effets vésicants du Gaz CS sous forme d'Aérosol à base de Chlorure de méthylène (CH_2Cl_2) à 20%, ont été expérimentés sur le Site d'Edgewood, dans le Maryland aux Etats-Unis ([Figure A3](#)). Des Concentrations de CS de 4 400 à 9 480 mg par mètre cube par minute, ont provoqué des Picotements des Avant-bras cinq à dix minutes après l'Exposition et un Erythème une minute après l'Exposition, qui a persisté pendant 10 à 30 minutes. A des Concentrations de 14 040 et 17 700 mg par mètre cube par minute, une importante Réaction cutanée est apparue immédiatement. Elle a disparu dans les trois heures suivantes, mais a été suivie de Brûlures retardées et

ceci au premier, voire au second Degré. Des Etudes ultérieures auprès de Groupes plus importants ont révélé qu'en général, 50% des Hommes développeraient un Erythème, lorsque la Concentration était de 3 500 mg par mètre cube par minute dans l'Air chaud et humide. Les Effets observés de Picotement et d'Erythème, dépendent de la Chaleur et sont donc plus importants quand il fait chaud. L'apparition d'Erythème, nécessite une Exposition deux fois plus longue sur une Peau noire, que sur une Peau blanche.

Des Etudes en Expérimentation animale chez le Chien Beagle et le Lapin albinos, ont montré que le premier Changement histologique au niveau des Patchs sur la Peau exposée à de la Poudre de CS₂ pendant quatre heures était une Dégénérescence hydropique, au niveau de la Couche cellulaire basale. Une Spongiose* minime, localisée dans la Couche épineuse de

* Formation de Vésicules suite à la Dissociation des Cellules de l'Epiderme, s'accompagnant d'une Production de Liquide.

l'Épiderme, a suivi dans les 24 heures. Une Nécrose épidermique est survenue après une Exposition prolongée au CS. Il est aussi rapporté que lors d'une Mission de Formation, 12 Hommes qui portaient des Uniformes imprégnés de Pluie, ont été pris dans un Nuage de CS1. Ces Hommes ont été brûlés au premier et au deuxième degrés, au niveau des Zones exposées au Gaz.

Dans une Usine, qui employait pour la Fabrication du Gaz CS plus de 100 Ouvriers, deux Travailleurs ont été hospitalisés suite à des Brûlures de deuxième et troisième Degrés. Dans des Conditions climatiques tropicales simulées, un Eczéma retardé est survenu au niveau du Patch sur l'Avant-bras d'un Homme, 10 jours après une seule Exposition à un Aérosol de CS.

Une Sensibilisation cutanée, s'est produite chez cinq des neuf Sujets, exposés au niveau de la Peau, à une Concentration de 1% de CS en Solution dans l'Alcool. D'après les Observations cliniques, cinq des onze Travailleurs employés dans une Usine de CS, ont montré initialement une Sensibilisation après une Dermate et ont réagi plus rapidement et sur une Surface plus large, lors d'une Réexposition au CS.

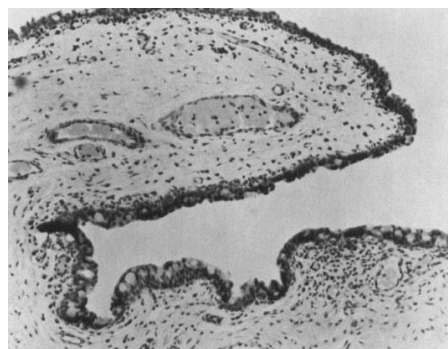


Figure A4 : Conjonctivite des Paupières 14 Jours après Exposition avec Congestion et Infiltration de Neutrophiles et Prolifération des Cellules à Mucus dans l'Épithélium cutané chez le Lapin

Une Hypersensibilité retardée est induite chez les Cobayes, en utilisant des Dilutions de CS, par Voies topique et intradermique [74].

Après un Contact cutané de six heures, avec 100 mg de CS sec ou humide chez huit Lapins, un Erythème local modéré et un Œdème léger sont apparus, avec une atténuation progressive au bout de deux à trois Jours. Un Examen pathologique des Biopsies cutanées, pris 18 heures après le retrait du Pansement occlusif, a révélé une Spongiose, avec Congestion, un Œdème et dans le Derme, des Zones d'Infiltration par des Globules blancs polynucléaires neutrophiles. Des Signes résiduels d'Inflammation, ont aussi été observés 14 jours après Exposition ([Figure A4](#)) [426]. Du CS en Aérosol, à une Concentration de 14 040 et 17 700 mg par mètre cube par minute, a provoqué une forte augmentation de la Réponse cutanée initiale, nécessitant trois heures, pour la

faire disparaître ([Figure A5](#)). Après 12 à 24 heures, une Réaction retardée de Brûlures du premier et du deuxième degrés a été observée. Une Apparition de Cloques est survenue chez quatre des huit Sujets. Après Traitement, ces Lésions ont disparu entre 10 et 14 Jours. Six

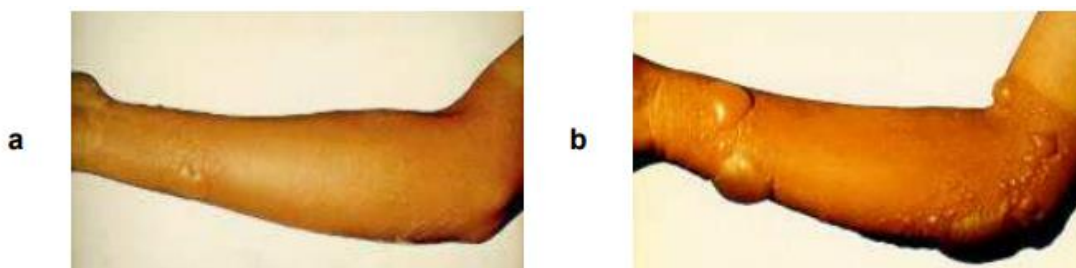


Figure A5 : Un Erythème apparu après Exposition à une Concentration en CS de 14 040 mg par mètre cube par minute (a), suivi après 45 heures (b).

Semaines plus tard, il subsistait encore une petite Zone de Pigmentation post-Inflammatoire [300].

Sur la Peau, il a été établi que le CS, entraînait une Dermatite érythémateuse et une Dermatite de contact allergique avec Vésicules et Croûtes. Il a été noté que cette Eruption se produisait entre 12 heures et 3 jours après l'Exposition [427]. Selon une Revue de 39 Etudes, dans 25 à 30% des Cas, des Effets à long terme peuvent persister [428].

Des Expositions sur des Volontaires ont également été étudiées ([Tableau A1](#)). Au départ apparaissait une sensation de Brûlure sur les Zones cutanées exposées et ceci pendant plusieurs Heures, le tout exacerbée par l'Humidité. Ils sont apparus lors du Lavage des Régions cutanées exposées ou des Cheveux. De fortes Expositions, par exemple lors du Travail quotidien avec de grandes quantités de CS, entraînent une Vésiculation et un Erythème, qui ressemblent à une Brûlure au deuxième degré. Des Patch-tests (24 heures) ont été effectués sur des Sujets utilisant du CS ou des Composés proches. Il a été constaté que le CS est un Irritant cutané puissant [73].

Composé	Nombre de sujets	Résultats
CS (protégé du contact avec l'Air)	11	5 – pas de Réaction 2 – Erythème léger 4 – Erythème, Formation de Vésicules, Desquamation
CS (recouvert de Gaze)	4	4 - Erythème, Formation de Vésicules
Chlorure de méthylène à 10% de CS	3	Pas de Réaction
Chlorure de méthylène à 20% de CS	4	2 – Erythème léger
Malononitrile	3	Pas de Réaction
o-Chlorobenzaldéhyde	3	2 - Prurit
Hypochlorite de sodium (NaOCl) – CS (protégé du contact avec l'Air)	4	4 – Réaction sévère avec Erythème, Vésicules, Desquamation, Induration, Brûlures du second ou troisième Degré
Hypochlorite de sodium (NaOCl) – CS (recouvert de Gaze)	4	4 – comme précédemment, mais encore plus intense

Tableau A1 : Résultats de l'Exposition de Volontaires au Gaz lacrymogène CS

Un Test de Draize modifié a été réalisé, impliquant l'Application de 5 Gouttes d'Alcool contenant 1% de CS, le tout placé sur la Peau en application non Couverte, dans un Cercle de 3 cm de Diamètre. Cinq Sujets sur neuf étaient fortement sensibilisés au CS. Des Sujets sensibilisés ont également présenté des Réactions cutanées, à partir de 0,1% de CS, mais pas à 0,01% CS [429].

Un Essai sur des Soldats volontaires en bonne Santé, âgés entre 18 et 30 Ans, sans antécédent, ni Preuve clinique d'Allergie cutanée ou d'autres Allergies, a été réalisé au Chemical Defense Establishment, Porton Down (Royaume-Uni). Sont appliqués durant une Heure 100 Cristaux



Figure A6 : Erythèmes provoqués par du CS humidifié à des Doses croissantes de 10, 20 ou 30 mg (de gauche à droite)

de CS (à la fois sec et humidifié avec deux gouttes de Solution saline) sur la Peau de l'Avant-bras, sous un Verre de Montre. Les sujets ont été examinés au bout d'une Heure, de six heures, puis quotidiennement. À l'état sec, il n'y avait pas d'irritation de la Peau, Erythème ou Vésication, dans aucun des Groupes de six Sujets testés à des Concentrations de 2, 5, 10 et 15 mg. À 20 mg, il y avait une légère Irritation de la Peau

chez les trois Sujets testés, alors qu'à 25 mg, une légère Irritation cutanée a été observée chez trois des sept Sujets. En Milieu humide, une légère Irritation cutanée et un Erythème ont été observés chez les quatre Sujets testés à 10 mg. Une Irritation cutanée légère et un Erythème ([Figure A6](#)), ont été observés chez les quatre Sujets à 20 mg, dans trois des sept Sujets à 25 mg et chez les quatre Sujets à 30 mg (bien que seulement trois ont montré un Erythème). L'Irritation de la Peau a débuté jusqu'à 30 minutes après l'Application et a disparu après Arrêt de l'Exposition. L'Erythème de la Peau, a duré pendant une à deux Journées. Aucune Pigmentation résiduelle ou Blanchissement de la Peau n'a été observée. Aucune Vésication n'est apparue.



Figure A7 : Erythèmes et Vésicules sur le Visage

Le CS provoque globalement des Démangeaisons, des Picotements, des Rougeurs, avec possibilité de Formation de Phlyctènes ou de Dermatitis [13].

Deux jeunes Femmes, exposées à Séoul en Corée du Sud, ont déclaré une Dermatite de contact dûe au Gaz CS. L'une a développé un Eczéma sur les Joues et le Cou, persistant pendant 7 Jours. La seconde a développé un Eczéma durant deux Jours au niveau du Visage et des Avant-bras. L'Eczéma était constitué de Vésicules érythémateuses ([Figure A7](#)) [48].

En France à Paris, 11 Cas de Dermatitis avec formation de Bulles ont été décrits sur une Période de trois Ans, après Exposition au Gaz CS ([Figure A8](#)). Neuf Patients sur 11 étaient des Hommes et près de la moitié d'entre eux étaient sans abri, impliqués dans un Comportement délictueux. Cinq Cas avaient déjà été exposés à des Pulvérisations d'autodéfense. Le Tableau clinique, impliquait une Dermatite érythémateuse, localisée sur des Zones directement exposées au Spray (Visage, Cou et Mains) ou atteint par l'Agent CS s'écoulant le long du Corps (Epaules et Tronc). Des Vésicules, des Cloques et des Croûtes sont apparues. La Dermatite a débuté entre 12 heures et trois jours après l'Exposition. Sept Sujets avaient un Gonflement du Visage, associé et trois Cas avaient une Kératite (sur neuf qui avaient subi un Examen ophtalmologique). L'étendue de la Surface corporelle impliquée, variait de 2% à 13%, avec une moyenne de 8%. La Durée moyenne d'Hospitalisation était de six journées. La gravité ou le moment de la Pathologie dans les cinq cas précédemment exposés au CS, ne différait pas des autres Cas. Cette constatation suggère que la Dermatite, était de Nature irritante plutôt qu'allergique. Mais une Implication allergique, n'a pas pu être définitivement exclue, car des Patch-tests n'ont pas été réalisés [108].



Figure A8 : Dermatite bulleuse d'un Sans-abri, examiné à Paris.

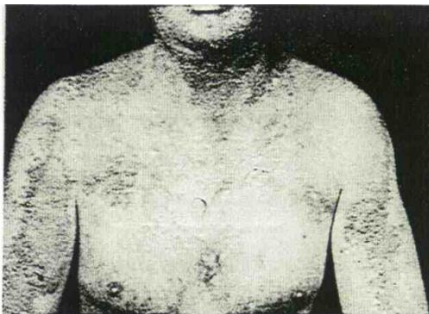


Figure A9 : Dermatite de contact allergique due au CS

Un certain nombre de Patients atteints de Dermatite de contact allergique, suite à une Exposition unique ont été hospitalisés dans une Clinique de Dermatologie finlandaise. Un Homme de 36 ans sans antécédent personnel ou familial d'Atopie, a été exposé à un Spray CS à 2,5% sur le Visage, le Cou, le Torse et les Bras lors de son arrestation par la Police. Il n'avait jamais été exposé au CS auparavant. Sept jours après l'exposition, il s'est présenté au Service hospitalier, pour une Dermatite bulleuse érythémateuse et inflammatoire, sur les Zones exposées. Des Patch-tests au CS, à une Concentration aussi faible que 1 : 1 000 000 ont provoqué une Réaction allergique ([Figure A9](#)) [109].

En 1996, des « Boat people » Vietnamiens se trouvaient dans un Camp de détention à Hong-Kong. Lors d'une Emeute, un Usage intensif de Gaz lacrymogènes a été effectué, entraînant de fortes Inquiétudes et une Etude sur l'Impact de cette Agression a été ultérieurement réalisée. 184 personnes exposées au "Gaz" CS se sont plaintes dans les 21 jours suivant l'incident de Symptômes compatibles avec les Effets du CS. La Consultation médicale dans la Clinique, a été faite entre 1 et 19 Jours (moyenne à 5 jours). Des Démangeaisons et des Eruptions cutanées étaient présentes chez 6% des Patients. Dix Patients avaient une Dermatite de contact. 52% des Patients présentaient des Signes de Brûlures au premier degré (16 patients), au deuxième degré (78 patients) ou des Brûlures au troisième degré (22 patients). La majorité des Brûlures étaient localisées aux Bras et aux Jambes, mais un petit

nombre l'était sur l'Abdomen, la Poitrine ou le Dos. Beaucoup de Brûlures avaient un aspect "poivré" et se prolongeaient sur des Zones de Peau recouvertes de Vêtements. Seuls quatre Patients, ont eu des Contacts directs avec des Bonbonnes de Gaz lacrymogène chaud. Un grand nombre de ces Brûlures, ont guéri avec des Cicatrices chéloïdes et parfois une Défiguration [112].



Figure A10 : Brûlures dues à l'Explosion de Grenades CS ou au Contact de Bidons de CS

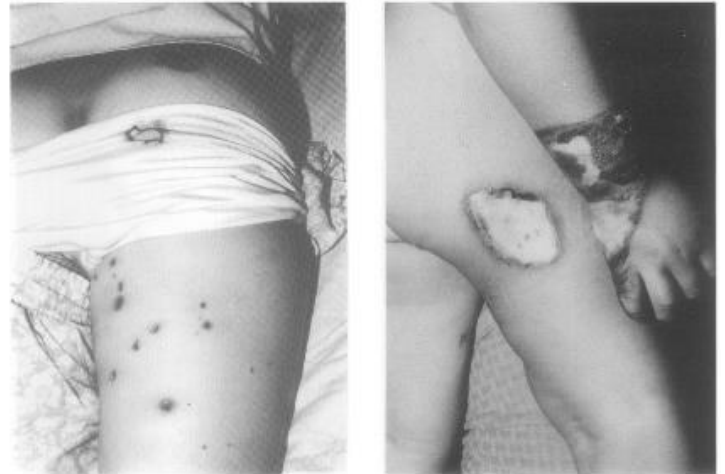


Figure A11 : Brûlures chimiques dues au CS

Ces 96 Cas de Brûlures aigües ayant impacté 1500 Réfugiés de Hong Kong, placés dans un Centre de détention, ont été étudiées plus en détail. Cet Effet secondaire imprévu du CS, lors d'une Situation de Troubles, a été observé à la Clinique de la Croix-Rouge et au Centre pour Brûlés. Il y avait 47 Femmes et 49 Hommes, dont l'Age moyen était compris entre 0 et 51 ans. Ces Brûlures, ont été classées comme Brûlures mineures, avec une Surface corporelle totale allant de 1% à 8%. Selon l'Histoire et la Présentation clinique recueillis auprès des Patients, les Brûlures ont été classés en 44 Cas de Brûlures par Flamme, 39 Cas de Brûlures de contact et 13 Cas de Brûlures chimiques.

Les Flammes, ont été causées par le Feu, résultant de l'Explosion de Grenades lacrymogènes, à proximité des Victimes.

Les Brûlures de contact, étaient dûes à des Bidons chauds, touchant directement le Corps des Patients ([Figure A10](#)).

Les Brûlures chimiques, ont été causées par l'Effet de la Poudre de CS contenue à l'intérieur des Bidons. Ces Produits chimiques se sont répandus sur les Vêtements des Patients situés à proximité et ont atteint par contact, leur Peau. L'Examen clinique de ceux qui ont eu des Brûlures chimiques, a montré des Traces de Poudre blanche, évidentes au niveau des Brûlures et sur les Vêtements contaminés.

Il a été observé une Irritation des Yeux, parmi le Personnel médical ayant pris en charge ces Patients. Un jeune Patient était un Garçon de 5 ans qui a subi une Brûlure chimique de 4%,

impliquant la Main et la Cuisse ([Figure A11](#)). Ce Patient a subi un Débridement chirurgical suivi d'une Greffe pour la Brûlure de la Cuisse qui mesurait 7 cm sur une Profondeur de 5 cm. Trois Patients, se sont présentés deux Semaines après la Lésion initiale, avec Hypergranulation (Tissu de granulations surélevées par rapport au Niveau épithélial) et cinq Patients ont été suivis, car présentant la Formation de Cicatrices hypertrophiques [111].

Un Homme de 24 ans, présentant une Dermatite allergique de contact, provoquée par un Aérosol de CS, a été pris en charge à l'Hôpital de Leeds au Royaume-Uni. Cette Personne a été arrêtée par la Police, qui avait utilisé du Gaz CS. Il a développé une Irritation cutanée immédiate, qui s'est ultérieurement améliorée. Six jours après l'Exposition au CS, le Patient a développé une Dermatite bulleuse, accompagnée d'un Œdème étendu avec des Cloques. Dix jours après l'Exposition au CS, le Patient a dû être traité par des Stéroïdes topiques et oraux ([Figure A12](#)). Il avait déjà été exposé au Gaz CS, mais n'avait aucun antécédent de Maladie de Peau ni d'Atopie. L'Analyse histologique a mis en évidence une Dermatite spongiotique avec une Analyse sanguine avec un Taux élevé d'Eosinophiles, compatible avec une Dermatite aigüe. Le Patch-test n'a pas été effectué, car le Patient ne s'est plus présenté au Médecin. La Formulation du CS utilisée, était à 5% de CS en Solution dans de la Méthylisobutylcétone [110].



Figure A12 : Dermatite bulleuse 10 jours après exposition au CS

Un Détenu hispanique de Sexe masculin, âgé de 30 ans a eu une Réaction d'Hypersensibilité persistante, multisystémique, après avoir été fortement « pulvérisé » avec du Gaz CS. Il a été pris en charge dans un Hôpital de Brooklyn. La Tête, le Cou, les Bras et semble-t-il la Poitrine ont été directement touchés. Le lendemain, le Sujet développa une Toux sèche, un Erythème au niveau de la Peau qui avait été exposée, un Gonflement des Yeux et une Perte d'Appétit. Dans les Jours suivants, Evolution avec apparition d'une Eruption cutanée prurigineuse généralisée, Dyspnée et une Gêne thoracique est apparue. Huit jours après l'Exposition, il a été hospitalisé et un Erythème généralisé de la Peau avec Desquamation fine et Excoriations* a été caractérisé. Par ailleurs, il a été observé une Injection de Sang dans l'Œil et une Conjonctive légèrement ictérique, une Détresse respiratoire et une Atteinte bronchopulmonaire diffuse. La Radiographie pulmonaire, a montré une Infiltration inégale du Lobe inférieur gauche et des Atteintes de la Base droite. Les Bilans biologiques, ont montré une Atteinte de la Fonction hépatique et une Hyperéosinophilie. Une Biopsie cutanée, a montré une Spongiose diffuse, un Infiltrat lymphohistiocytaire superficiel avec des Eosinophiles et une Nécrose focale des Kératinocytes (Dermatite spongiotique lichénoïde). Les Tests cutanés d'Allergie ont mis en évidence une Atopie, avec des Réactions positives aux Poils de Chat, aux Acariens, à l'Herbe commune et à l'Herbe à Poux. Les Symptômes ont diminué après Traitement à la Prednisone (un Corticoïde), mais ont récidivé après la Fin du Traitement. Le Sujet continuait à se plaindre de Toux, de Dyspnée et de Respiration sifflante, provoquée par l'Effort et l'Exposition à l'Air froid et ceci un an après l'Exposition, alors que la Dermatite

* Perte des Couches superficielles de l'Epiderme qui provoque l'Apparition de Régions dénudées

avait disparu 6 à 7 Mois après l'Exposition. Un Patch-test après la Dermatite, a montré des Réactions positives à 48 Heures avec toutes les Dilutions de CS et une moindre Réponse au CN. Le Sujet avait des Antécédents médicaux d'Allergie avec Rhino-conjonctivite et une Inhalation occasionnelle de Marijuana, de Cocaïne et dans le passé d'Héroïne. Un diagnostic de Réaction d'Hypersensibilité a été établi, avec Bronchoconstriction et Pneumonie, une Dermatite et une Hépatite. Le Trouble de type asthmatique persistant a été pris en compte et a répondu aux Critères de Diagnostic du Syndrome de Dysfonctionnement des Voies respiratoires réactives. La Projection de Gaz CS a été mise en cause, en s'appuyant sur l'Observation d'une Sensibilisation cutanée marquée [121].



Figure A13 : Erythème, Joue enflée, Œdème périorbital, Vésiculation, Suppuration et Croûtes (a), Suppuration de l'Oreille gauche (b)

Un Homme de 30 ans, hospitalisé au Pays de Galles, a eu pendant cinq Jours une Réaction cutanée grave après avoir été pulvérisé avec 5% de CS en Solution dans de la Méthyl-isobutylcétone (MIBC). Le Patient a reçu une Pulvérisation de CS sur le Visage, alors qu'il se trouvait dans une Voiture en Espace confiné. Douleur et Gonflement du Visage puis Œdème péri-orbitaire, sont apparus dans les 6 à 8 heures suivant l'Exposition. Le Patient a été pris en charge à l'Hôpital deux jours après l'Exposition. L'Examen a révélé un Erythème facial et un Œdème grave, une Vésiculation cutanée, une Suppuration et des Croûtes (Figure A13). Des Ecouvillons provenant de l'Oreille gauche ont révélé la présence de Streptocoques du groupe G et de Staphylocoques dorés. Le Traitement était à base d'Antibiotiques par Voie intraveineuse et de Corticoïdes. Le Patient avait été exposé à une Pulvérisation de CS neuf Mois auparavant, sans à cette Epoque aucune Réaction cutanée. Il avait des Antécédents de Psoriasis et de Dépression et c'était un Fumeur assidu et un Buveur d'Alcool. La Nature exacte de la Réaction cutanée était incertaine, soit une Dermatite de contact irritante, soit une Réaction allergique. Le Patient n'a pas eu de suivi et il n'a pas été rapporté, s'il a eu des Séquelles sur le long terme [44].

Un Patient de sexe masculin âgé de 20 ans, a été traité pour une Brûlure superficielle dans le Service des Urgences d'un Hôpital britannique, après une Exposition au Gaz CS. Le Sujet s'est présenté 36 Heures après avoir reçu une Pulvérisation prolongée de CS sur le Visage. L'Examen a révélé un Erythème au niveau du Cuir chevelu, mais



Figure A14 : Brûlure superficielle au niveau de l'Oreille droite

aussi de la Peau et des Sourcils, des Atteintes cutanées semblables à de l'Eczéma sur le Menton et une Brûlure superficielle derrière l'Oreille droite ([Figure A14](#)). Ce Patient n'a plus été suivi [430].

Parmi Sept Cas de Travailleurs, dont six Policiers et un Surveillant de Porte, ayant subi une Pulvérisation de Gaz CS, il a été observé un Cas d'Allergie de contact, avec une Leucodermie* défigurante et une Dysesthésie**, un Cas nouveau et un Cas d'exacerbation de Dermatite séborrhéique avec Aggravation de la Rosacée*** par Pulvérisation de CS.

Ces Réactions cutanées ont nécessité ultérieurement des Changements de Poste pour les Personnes impactées. On espère que tous ces Professionnels en contact avec ce Gaz, ont été examinés par un Médecin [104].



Figure A15 : Lésion érythémato-papulaire dans la Région scapulaire

Autre Exemple, un Patient masculin de 31 ans, ayant été en contact avec le Gaz CS, a été observé au bout de 4 Jours, avec une importante Lésion cutanée sur son Omoplate gauche. La Lésion de type Brûlure a évolué vers une Dermatite. Le Patient, s'est plaint de Brûlure intense, Sensation qui a persisté pendant plusieurs Heures. Arrêté suite à des Emeutes, durant l'Enquête policière prolongée qui a suivi et au cours de laquelle il n'a pu jusqu'au Soir se déshabiller et se laver sont apparues toutes ces Atteintes cutanées. À l'Examen clinique, il a été observé une grande Plaque, érythémateuse à Marge indistincte ainsi que des Lésions vésico-bulleuses, contenant en leur Centre un Liquide séreux ([Figure](#)

[A15](#)). La Peau, était chaude au toucher et le Patient s'est plaint d'une Sensation de Brûlure intense et de Prurit. Il n'a pas été possible de réaliser des Tests de Patch, à cause de la Difficulté à récupérer la Cartouche de Gaz lacrymogène, le Patient a par ailleurs refusé une Biopsie cutanée. Un Traitement pour soigner la Dermatite atopique, a été instauré et il a été observé une Rémission complète des Symptômes cutanés, à l'Exception d'une petite Cicatrice chéloïde semi-lunaire [431].

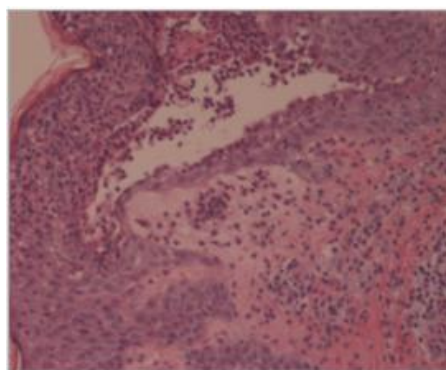


Figure A17 : Histologie montrant une Pustulose neutrophile intraépidermique florissante



Figure A16 : Apparence clinique lors de l'Arrivée au Service

* Perte de Pigmentation de la Peau

** Diminution ou Exagération de la Sensibilité

*** Maladie de Peau qui touche les petits Vaisseaux sanguins, qui se dilatent en faisant apparaître des Rougeurs

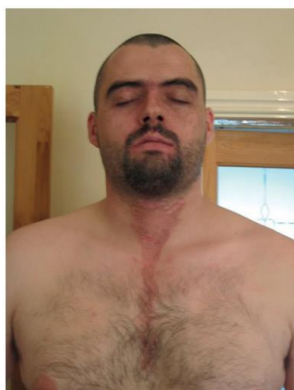


Figure A18 : Eruption cutanée en forme de V due au col du t-shirt du patient

Un Homme de 37 ans a présenté une Eruption cutanée et pustuleuse touchant, le Visage, la Poitrine, les Bras et les Cuisses antérieures, et ceci douze Jours après avoir reçu une Pulvérisation de Gaz CS. Sur les Zones en contact avec le Gaz CS se sont développées de grosses Cloques. Admis au Service de Chirurgie plastique, il a été soumis pendant 10 Jours à une Thérapie topique avec comme Résultat, disparition complète de son Eruption « cloquante ». Deux jours plus tard, il a été réadmis à l'Unité de Dermatologie, suite à une Eruption douloureuse pustuleuse érythémateuse, localisée à des Zones qui avaient été en contact avec le Gaz CS ([Figure A16](#)), mais sans atteinte des Muqueuses. Sur le Plan hémodynamique, l'Etat du Patient était normal, mais son Bilan biologique a montré une augmentation des Globules blancs. Une Culture de la Peau, positive infestée au Staphylocoque doré a été mise en route. La Biopsie cutanée ([Figure A17](#)), a révélé une Pustulose neutrophilique* intra-épidermique

florissante, associée à un Infiltrat inflammatoire, ainsi que dans le Derme un Infiltrat lymphocytaire périvasculaire léger avec en plus un Œdème papillaire du Derme. Un Diagnostic d'Exanthème** généralisé aigu avec Pustulose, initiée par une Exposition topique au Gaz CS, a été établi sur la base du Tableau clinique et des Résultats histologiques [432].



Figure A19 : Erythèmes et bulles d'un soldat américain ayant omis de se laver après Exposition au Gaz CS pendant plusieurs heures en Chambre fermée

Une Eruption cutanée a été décrite chez un Homme de 37 ans, 48 heures après Exposition ([Figure A18](#)), due à une Dermatite de Contact allergique, liée au Gaz CS [433].

Des cas de Dermatites bulleuses sont apparues, sans avoir été extensivement analysés, lors d'Entraînements de Soldats américains ([Figure A19](#)).

B) Sur les Yeux

Les Yeux sont une des Cibles principales et privilégiées des Gaz lacrymogènes. En expérimentation animale, une Etude sur 168 Lapins albinos adultes a été entreprise, avec du CS en Solution (0,5% à 10% dans du Polyéthylène glycol 300), à partir du CS solide (0,5 à 5 mg), ou sous forme de Fumée, produite par Pyrotechnie (Exposition de 15 minutes, à 6 g par mètre cube). Le CS en solution et sous Forme solide, était introduit dans le Sac conjonctival de l'Œil droit, tandis que l'Œil gauche était utilisé comme contrôle. La Fumée, a été générée lors d'une Détonation d'une Grenade contenant un Mélange de 25% de CS, 30% de Chlorate de potassium, 30% de Lactose et 15% de Kaolin. Les Lapins ont été suivis au maximum pendant une Semaine pour les Expériences impliquant le CS solide ou sous forme de Fumée, mais jusqu'à 45 jours pour le CS en solution. Avec toutes les Techniques mises en jeu, le CS a entraîné des Larmoiements, suivis d'une Blépharite avec Irritation conjonctivale. La Sévérité et la Durée d'Irritation augmentaient avec la Dose appliquée. Les Effets étaient les plus graves

* Apparition de Pustules avec Infiltration de Polynucléaires neutrophiles

** Un Exanthème est une Eruption cutanée pouvant prendre la forme de Rougeurs, de Bulles, de Plaques ou de Vésicules.

avec du CS en solution, moins avec le CS solide et encore moins marqués avec de la Fumée. Des Kératites et des Iritis légers et transitoires, sont survenus avec la Solution de CS à 1%, plus sévères et prolongés aux Concentrations les plus élevées. La Kératite était toujours présente 57 jours après Exposition à une Solution à 5% de CS chez un Lapin et 45 jours après l'Exposition à 10% de CS en Solution chez un autre Lapin. Une Vascularisation de la Cornée a été observée chez cinq Lapins traités avec 5% ou 10% de CS en Solution pendant 7 jours, avant résorption. L'Examen histologique a confirmé les cas de Kératite et n'a révélé aucune Anomalie, pour les Yeux apparaissant normaux à l'échelle macroscopique. La Kératite, n'a pas été observée après exposition au CS sous forme de Fumée. Des Lésions superficielles de courte durée (24 heures) de la Cornée ne sont apparues, que pour un nombre limité d'Animaux traités avec 5 mg de CS solide. Une augmentation dose dépendante de la Tension intra-oculaire, d'une durée inférieure à une Heure, s'est produite avec le CS en Solution (52% d'augmentation à 5%). Tandis que la plupart des Effets inflammatoires étaient réversibles, la Kératite qui s'est produite avec la Solution à 5% de CS, bien que légère, était persistante [78]. Le Solvant utilisé dans la mise en solution du CS, peut affecter à la fois la Nature et la Durée de tous les Effets produits par le CS : dans d'autres Solvants comme le 1,1,1-Trichloréthane avec du CS à 10%, il n'y avait pas de Lésions cornéennes [80].

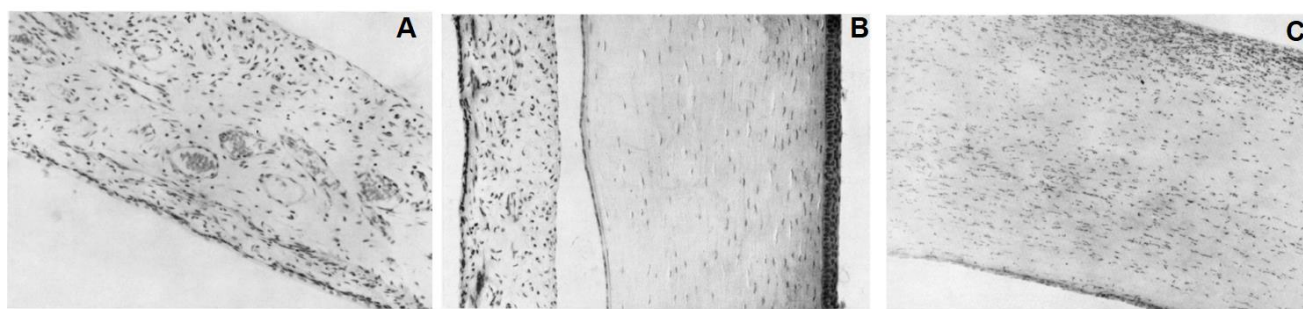


Figure A20 : A : Congestion et infiltration de Polynucléaires Neutrophiles, dans l'Iris à J+4, 0,1 ml de CS 10%

B : Apparence normale de l'Iris et de la Cornée à J + 10, 0,1 ml de CS 2%

C : Dénudation de l'Épithélium et infiltration de Neutrophiles dans la Cornée à J+2, 0,1 ml de CS 5%

A 0,6 m et 0,15 m des Yeux de 12 Lapins, un Générateur d'Aérosol a déchargé du CS à 10% dans un Mélange de Dichlorométhane (CH_2Cl_2) pressurisé et de Dichlorodifluorométhane (CH_2CF_2). L'Exposition a duré une Seconde (correspondant au contact avec environ 10 mg de CS). Les Animaux ont été mis en Observation pendant 21 Jours, puis un Examen histologique des Yeux a été réalisé. L'Effet à 0,15 m sur six Lapins était non négligeable : le Larmolement s'est atténué au bout de 3 Jours, l'Inflammation conjonctivale s'est calmée après 8 Jours, l'Œdème a disparu après 7 Jours. La Blépharite a persisté pendant environ deux Semaines, la contracture du Bord des Paupières s'est résorbée durant la deuxième Semaine et un Iritis transitoire à peine détectable est survenu chez deux Lapins, pendant la première Semaine. Une Kératite diffuse, a été observée chez trois Lapins au bout de 24 Heures et s'est résolue après 3 Jours pour le premier, une Semaine pour le second, mais était toujours présente avec Ulcération de la Cornée à trois Semaines chez un troisième Lapin. Sur six Lapins, l'Effet à 0,6 m a été un léger Larmolement, qui a duré moins d'une Heure avec chez deux Lapins, pendant 24 Heures, une inflammation modérée de la Conjonctive. Les Effets irritatifs, étaient dus à l'Action combinée de CS et du Dichlorométhane [434].

Six Lapins albinos femelles adultes, ont reçu une Dose de 10 mg de CS placée dans le Sac conjonctival inférieur de l'Œil droit. L'Etat des Yeux a été surveillé pendant les deux Semaines suivantes. Un Larmoiement modéré, a duré environ trois Jours, mais pendant six à sept Jours est apparue une Blépharite légère à modérée, accompagnée d'une Inflammation conjonctivale. Une Chimiose* bénigne qui a duré trois Jours avec un léger Iritis avec Kératite sont apparues au bout de 24 Heures et ont persisté pendant trois à six Jours. Deux Semaines après Exposition au CS, l'Examen histologique des Yeux a été normal. Les Paupières avaient un Epiderme normal, mais on a observé une Hypertrophie et une Prolifération des Glandes de Meibomius**, une Prolifération des Cellules calciformes dans l'Epithélium palpébral, avec des Atteintes inflammatoires au niveau du Derme [426].

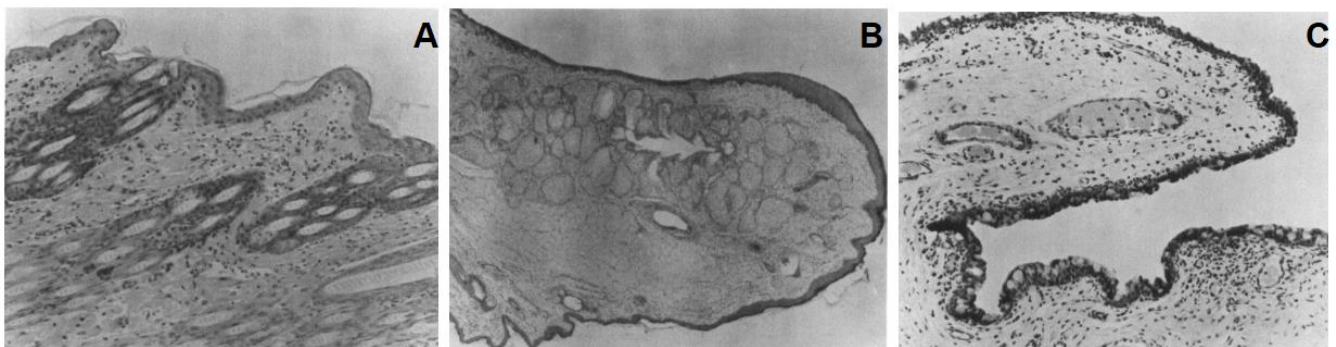


Figure A21 : A : Congestion avec Infiltration par des Neutrophiles et Œdème au bout de 18h (100 mg de CS)
 B : Acanthose de l'Epiderme et de la Jonction mucodermique, Résidu d'Inflammation de la Conjonctive de la Paupière, Hypertrophie avec Prolifération des Glandes de Meibomius et ceci à 14 jours (10 mg de CS)
 C : Conjonctive et Paupière, présentant une Congestion et une Infiltration par des Neutrophiles, une Prolifération de Cellules calciformes et ceci à 14 jours (10 mg de CS)

De nombreuses Etudes sur des Volontaires sains, ont permis de mieux caractériser les Effets du Gaz CS sur l'Acuité visuelle, pendant et après Exposition. Dans des Etudes réalisées sur l'Homme à Edgewood (Etats-Unis), une Solution de 0,1% et une de 0,25% de CS dans de l'Eau avec 0,5% de Polysorbate, ont été déposées sous forme d'une Goutte directement sur l'Œil. Cette Etude n'a pas montré de Dommage sur le long terme de la Cornée, malgré une Conjonctivite transitoire [96]. Dans une seconde Etude, un Orthorater® (Bausch et Lomb Vision Tester, un Test de Vision avec des Damiers sur lesquels il faut indiquer la Position d'un Objet, ayant des Tailles décroissantes), a été utilisé pour mesurer l'Acuité visuelle avant et après l'Exposition au CS-2 (CS, traité avec de la Silice pyrogénée Cab-o-sil 5® et en Solution dans de l'Hexaméthylidisiloxane***). Après que des Mesures d'Acuité visuelle de base aient été prises sur chaque Volontaire, ils ont été exposés au Gaz CS grâce à une Soufflerie spécialement conçue. Le Tunnel de 0,28 m² mesurait 6 m de long et était suspendu à 1,4 m au-dessus du Plancher. Un Distributeur de Poudre Metronics® a disséminé des Concentrations données de CS-2 sous forme de Particules de 0,8 micron de Diamètre avec une Vitesse de Vent simulée de 7 km/h. À l'autre Extrémité, chaque Volontaire, assis sur une Chaise, a mis sa Tête dans une Ouverture en caoutchouc, située dans le Tunnel, s'exposant au Vent chargé de CS-2. La Tête a été maintenue dans le Tunnel, jusqu'à ce que le Sujet ne puisse plus tolérer le Produit, ou pendant un maximum de 10 minutes. Les Hommes ont été observés à travers les parois transparentes du Tunnel. Quelques minutes après leur Retrait, le Test d'Acuité visuelle

* Affection ophtalmique de Nature oculaire (Allergie, Infection, Irritation) avec des Manifestations inflammatoires comme une Teinte empourprée de la Conjonctive, des Œdèmes, etc...

** Glandes sébacées situées dans l'Epiderme des Paupières sécrétant un Corps gras, le Meibum.

*** Solvant nommé HMDSO, à base d'une Structure cyclique Siloxane organo-silicé

a été répété. Le Changement moyen dans l'Acuité visuelle de loin est - 0.4 et dans les Scores d'Acuité visuelle de près, est de 0,4. Il ne semble pas y avoir de différence significative entre l'Acuité visuelle des Hommes exposés dans la Soufflerie et ceux exposés dans une Chambre. Il n'y a pas non plus, de Relation apparente entre les Changements dans les Scores d'Acuité visuelle et la Concentration en CS ou en CS-2, ou le Temps d'exposition. Ces Changements dans les Scores d'Orthorater, correspondent à de très petites Variations de l'Acuité visuelle. Les Acuités visuelles binoculaires à longue Distance, pendant l'Exposition à diverses Concentrations de CS pendant 10 Minutes de Volontaires, avec l'Acuité visuelle de base de 20/20 pour chaque Œil, ont été mesurées. L'Acuité visuelle pendant l'Exposition au CS, a varié de 20/30- à 20/20. Dans les Minutes après avoir quitté la Chambre, tous les Volontaires ont eu 20/20 d'Acuité. Ces Essais n'ont pas révélé de Pertes d'Acuité visuelle sur le long terme, celles-ci revenant à leur Niveau de départ après quelques Minutes [41]. Cette Absence d'Effet a été confirmée, par une Etude sur 16 Volontaires exposés à du CS dans du Phosphate de trioctyle*, par gouttes ou par spray, avec un Examen ultérieur après 36 jours. Aucun Effet durable n'a été observé, seule une Conjonctivite s'est déclenchée à ces faibles doses d'Exposition, entre 0,1 et 1% de CS [435]. En Expérimentation animale, comparée à l'Homme, il a été montré que les Seuils de sensibilité, sont sept fois plus bas chez l'Homme que chez le Cochon d'inde et 18 fois plus bas que chez le Lapin. L'Homme est donc très sensible au Gaz CS et cette Sensibilité s'est avérée être Dose dépendante et plus forte en Aérosol qu'en Solution. Il faut des Doses 6650 fois supérieures aux Doses causant des Dommages transitoires mais détectables à la Cornée, pour entraîner des Dommages irréversibles sur la Cornée [436].

Malgré ces Résultats expérimentaux, indiquant que le Gaz lacrymogène CS, n'est a priori pas très dangereux sur le long terme pour les Yeux, des Cas plus graves ont été rapportés, surtout lorsque le Spray ou la Grenade lacrymogène, était tirée à courte distance [113-116]. Certains Auteurs ont donc exprimé leurs fortes Inquiétudes [437, 438]. Ces Articles ne mentionnent pas le type de Gaz lacrymogène et peuvent donc faire référence au CN comme au CS. Les Dégâts, résultaient principalement de l'Explosion, de Fragments de Grenade ou encore de l'Agent chimique lui-même ([Figure A22](#)), mais étaient la plupart du temps rapidement résorbés ([Figure A23](#)). Certaines fois, des Perforations de la Cornée pouvaient apparaître ([Figure A24](#)).

Lors de l'Emploi du Gaz CS en Angleterre à la fin des Années 90, des Ophtalmologues se sont prononcés très clairement, sur les Cas qu'ils ont eu à examiner. Les Officiers de police avaient subi de graves Lésions au niveau de leurs Yeux, notamment dans le cadre de Démonstrations, avec Injections conjonctivales et parfois cornéennes, des Erosions épithéliales ponctuelles, et une Atteinte oculaire sèche [105]. Plus tard, ces mêmes Ophtalmologues rapporteront, en s'appuyant sur les Etudes pré existantes et l'Exemple d'un Cas de Dégâts sur le long terme [439], que plusieurs Patients, dont des Officiers de police, étaient en attente d'une Procédure judiciaire pour obtenir une Indemnisation [106].

* Phosphate de trioctyle, Solvant organophosphoré, constitué d'un Groupement organique à 8 Atomes de Carbone

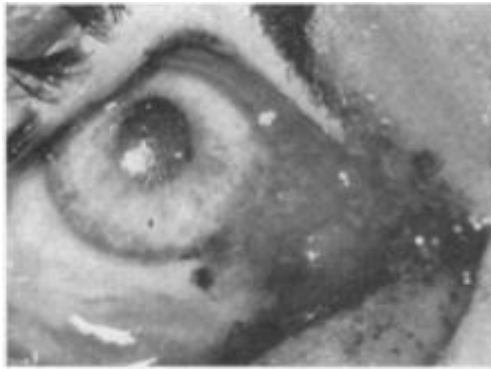


Figure A22 : Infiltration de Poudre lacrymogène dans la Conjonctive, la Cornée et la Sclérotique

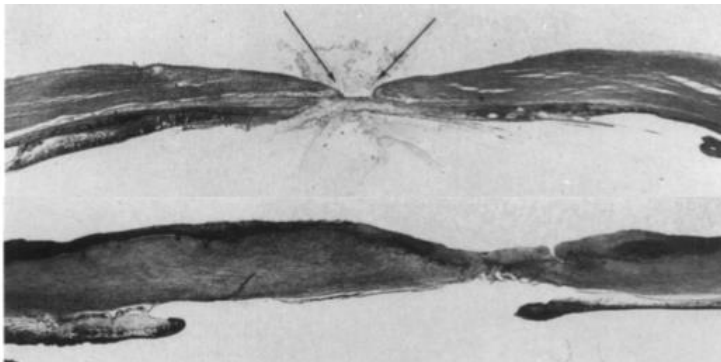


Figure A24 : Perforations de la Cornée après Exposition aux Gaz lacrymogènes

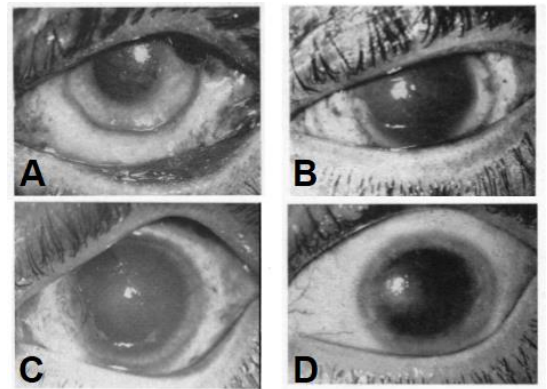


Figure A23 : Etapes d'une Brûlure au Gaz lacrymogène

A : Ischémie péricornéale, Chémosse de la Conjonctive et Œdème épithélial de la Cornée, peu après Exposition

B : Erosion de la Cornée après 12 jours

C : Défauts observés dans l'Épithélium encore présent avec Vascularisation profonde

D : Réduction de la Vascularisation et récupération complète de l'Épithélium de la Cornée.

Un Incident, dans lequel un Pot de Poudre blanc jaunâtre, avait été trouvé par des Officiers de Police dans un Centre commercial du Tennessee, a provoqué chez eux, Larmoiement, Brûlures de la Peau et des Yeux, Rhinorrhée, Toux et Dyspnée. Un Traitement a été administré à l'Hôpital ophtalmologique local, à cause d'une Irritation grave des Yeux. Des Données spectrales (Ultraviolets, Fluorescence, Résonance magnétique nucléaire, Infrarouge) et une Technique en Chromatographie en Phase Gazeuse avec Spectrométrie de masse, ont permis d'identifier la Poudre comme étant du CS. Pour ces Patients, aucun détail n'a été donné sur les Suites liées à d'éventuelles Complications oculaires [107].

Dans un Hôpital de Middlesex, un vieil Homme aspergé de CS sur le Visage et blessé par Coups de Couteau, a subi une intervention chirurgicale abdominale. En phase postopératoire, il a développé une Conjonctivite, qui s'est résorbée en deux Jours [47].

Trois cas de Kératites ont également été décrite à Paris, sur les 9 Patients examinés, ayant subi une Exposition sévère au CS, avec des Atteintes cutanées importantes [108].

Comme décrit précédemment, sur les 184 Cas exposés à Hong Kong, lors d'une Emeute dans un Centre de détention et qui seront exposés avec des Effets pulmonaires, seuls 2% se sont

plaintes d'Effets oculaires car les Larmoiements avaient déjà disparu, au moment de la Visite médicale. Quatre Cas de Conjonctivite ont été rapportés [112].

Six Patients sont arrivés à l'Unité d'ophtalmologie de Southampton, suite à la Pulvérisation, en lieu Public, d'une Substance inconnue, mais supposée être du CS. L'Examen effectué 30 Minutes après l'Exposition, n'a révélé qu'une légère Irritation conjonctivale. Le lendemain, tous les Patients étaient asymptomatiques. Aucune Séquelle oculaire n'a été mentionnée [440].

A Leicester au Royaume-Uni, 23 Jeunes qui ont été exposés à du Gaz CS, en Boîte de nuit dans un Espace clos, ont été admis aux Urgences. Onze sujets se sont plaints de Lésions oculaires graves, d'Irritation et de Problèmes respiratoires et six d'entre eux, ont nécessité une Irrigation oculaire. Il n'y a aucune mention de Séquelles oculaires sur le long Terme [441].

Un détenu exposé au Gaz lacrymogène CS et hospitalisé à Brooklyn, aux Etats-Unis, présentait 8 jours après Exposition, une Conjonctive et un léger Ictère [121].

D'après l'ensemble de ces Résultats, le Gaz CS présente une réelle Dangerosité pour les Yeux. Immédiatement, il provoque Larmoiement, Blépharospasme, Démangeaisons et Sensation de Brûlure [114]. Histologiquement apparaissent une Hyperhémie* et une augmentation des Cellules caliciformes de la Conjonctive ([Figure A21 C](#)). Cliniquement, le Test à la Fluorescéine, indiquant des Lésions de l'Épithélium de la Cornée, peut rester positif 48 Heures. Ceci peut provoquer à long terme des Blessures graves : Œdème stromal cornéen, Larmoiement conjonctival et Vascularisation profonde de l'Œil [99], ou encore Hémorragie dans la Vitrée, Neuropathie optique traumatique, Symblépharon**, Pseudoptérygion***, Kératite infectieuse, Kératopathie trophique, Glaucome secondaire et Cataracte [437].

C) Sur le Tractus respiratoire

Plus de 200 Cas d'Exposition au CS ont été traités par un Médecin pendant les Troubles de Derry, où 1000 Cartouches et 14 Grenades à main ont été tiré, sur une Période de 48 h. Un Homme de 22 ans avec des Antécédents de Crises très mineures d'Asthme dans l'Enfance et un Episode de Bronchite asthmatique l'Année précédente présentait des Symptômes d'Oppression thoracique, un Bronchospasme et une Anomalie spirométrique avec un Volume expiratoire maximal seconde / Capacité vitale forcée (VEMS/CV) à 58%. Malgré un Traitement, trois Semaines après l'Exposition au CS, le Patient avait une Amélioration symptomatique, mais l'Examen clinique démontrait encore que le Bronchospasme et la Spirométrie, étaient encore anormales [117].

* L'Hyperhémie est une Hausse anormale de l'Afflux de sang dans un Organe

** Un Symblépharon est une Adhérence entre la Conjonctive de la Paupière et la Conjonctive qui recouvre le Globe oculaire.

***Un Pseudoptérygion est une Extension de la Membrane conjonctivale par-dessus la Cornée.

Un Nourrisson de quatre Mois, auparavant apparemment en bonne Santé a subi une Exposition prolongée au CS pendant deux à trois Heures à l'intérieur d'une Maison, ce qui a entraîné chez ce Bébé immédiatement une Atteinte initiale des Voies respiratoires supérieures. Ces Symptômes se sont rapidement aggravés avec Cyanose, Détresse respiratoire grave, Respiration sifflante. Des Lésions ont été observées sur la Radiographie pulmonaire, avec Infiltration pulmonaire. L'Enfant a été hospitalisé pendant 28 jours. Le Traitement comprenait de l'Oxygène, une Ventilation à Pression positive et des Antibiotiques. Il n'y a pas eu de Données supplémentaires sur les Séquelles respiratoires ultérieures [119].

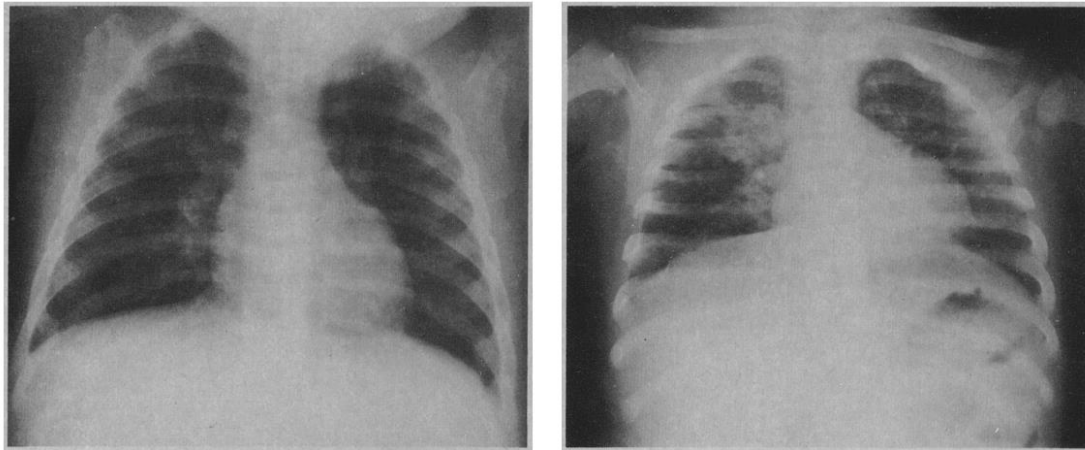


Figure A25 : Rayons X des Poumons du Nourrisson à 7 jours (gauche) et 14 jours (droite) après Exposition, avec une Progression nette de la Lésion, apparue sur le Poumon droit.

Un Détenu, de Peau blanche de 33 ans, est décédé des Suites de l'Utilisation de Gaz lacrymogène dans une Prison de l'Oklahoma. La personne a été retrouvée morte, environ 46 Heures, après la première Exposition au Gaz lacrymogène. Avant cela, les autres Détenus avaient remarqué, qu'il présentait des Yeux rouges et avait des Vomissements sanglants (Hématémèse). Un Examen post mortem, a révélé que la Cause du décès, était une Nécrose aigüe laryngotrachéale d'origine chimique. Des Zones éparses de Bronchopneumonie, d'Œdème et de Lésions intra-alvéolaires minimales, avec des Hémorragies, ont histologiquement également été observées. La Recherche de CN dans les Prélèvements d'Autopsie, a été négative [442].

Dix Soldats du Royal Commando Training Centre au Royaume-Uni, ont eu une Aggravation des Symptômes de leur Grippe, après une brève Exposition au CS. Les Patients présentant des Symptômes pseudo-grippaux importants, ont été admis à l'Hôpital. La Sérologie a mis en évidence une Augmentation du Taux d'Anticorps dirigés contre *Haemophilus influenzae A*, avec une Irritation caractéristique des Voies respiratoires, dont un Cas, avec des Difficultés respiratoires, liées à la Toux [443].

Après une Exposition accidentelle au CS dans une Boîte de nuit, une Femme de 21 ans apparemment auparavant en Bonne santé, a développé un Syndrome de Dysfonctionnement des Voies respiratoires. Elle présentait également des Symptômes de Brûlure au niveau des Yeux, du Visage, de la Gorge, des Voies nasales, avec une Toux paroxystique et une Oppression thoracique, qui s'est développée immédiatement. Deux Semaines après l'Exposition au CS, la Toux et la Respiration sifflante ont nécessité une Hospitalisation et un Traitement par des

Corticostéroïdes par Voie intraveineuse, des Antibiotiques, de la Théophylline et des Bêta-bloquants. Quatre Semaines après l'Exposition au CS, la Spirométrie, a mis en évidence un Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) réduit (62% prévu) et une Capacité Vitale Forcée (CVF) réduite (78%). Les Symptômes ont persévéré pendant deux Ans, malgré un Traitement de fond avec des Bêta-bloquants et des Corticostéroïdes en Aérosol et parfois avec des Corticostéroïdes oraux [118].

Un Adolescent de 19 ans a reçu des Coups de Couteau et a été pulvérisée au Visage avec du Gaz CS. En postopératoire, le Patient a développé un petit Epanchement pleural et une Pneumopathie au niveau inférieur du Poumon gauche. Le Patient présentait une sensibilisation aux Processus infectieux, avec Allergie à l'Anesthésique [47].

Comme décrit précédemment, dans un Centre de détention vietnamien à Hong Kong, 1500 personnes ont été transférées après une Emeute. La première Consultation avec un Médecin de la Clinique allait de 1 jour à 19 jours (moyenne 5 jours). Il y a eu un total de 244 Visites (fourchette de 1 à 6 Visites par Patient, mais seulement deux Patients ont nécessité plus de trois Visites).

Le Symptôme le plus courant était de la Toux. La majorité des Patients a complètement guéri dans les deux Semaines suivant l'Exposition, bien qu'une Fille asthmatique, âgée de 10 Ans, après Pulvérisation ait eu une persistance de la Toux, des Maux de gorge et d'Essoufflement pendant 38 Jours. Lors de cette première Visite, 38% des Patients se plaignaient de Toux (durée maximale, 22 Jours), et 21% se sont plaint d'Essoufflement (durée maximale de 33 Jours). 15-20% de ces Patients ont ressenti des Douleurs dans la Poitrine, mais seulement environ 1% d'entre eux lors de la troisième Visite (22 à 27 jours). 10 à 15% des Patients se sont Plaints de Fièvre, mais cela n'a été confirmé cliniquement que chez 4% des Patients ([Figure A26](#) et [Figure A27](#)). Des Accès de Fièvre n'étaient présents que chez 1 à 2% des Patients et ceci à la troisième Visite. 15 Patients ont déclaré avoir eu une Hémoptysie, qui n'a été confirmée par un Echantillon d'expectorations que chez un seul Patient et sa Radiographie pulmonaire était normale. Six Patients avaient une Respiration sifflante et 10 Patients avaient des Sifflements à l'Examen clinique. Trois Patients étaient des Asthmatiques connus et deux Patients avaient des antécédents de Pneumopathie liés à la Tuberculose. Aucun Signe de Dysfonctionnement respiratoire prolongé chez ces Patients, mis à part chez une Fille asthmatique âgée de dix ans qui s'est plainte de Dyspnée, pendant 33 Jours et qui avait à la Spirométrie des Débits expiratoires de Pointe faibles (sans que la Fonction pulmonaire ne soit sérieusement affectée). Un Patient a été admis à l'Hôpital, avec une Pneumonie peu de temps après son retrait de l'Exposition au CS, mais il n'a pas été mis en évidence de Relation entre cet Episode et son Exposition au CS [112].

Une Série de Cas de 23 Jeunes exposés dans un Espace clos, dans une Boîte de nuit, ont été admis au Service d'urgence à Leicester (Royaume-Uni). 11 Sujets se sont plaints de Lésions oculaires graves et de Problèmes respiratoires (Difficultés respiratoires, Oppression thoracique et Sensation de Suffocation) et sept d'entre eux ont eu besoin d'un Traitement sous Oxygène, pour calmer leurs Difficultés respiratoires. Deux des Sujets nécessitant un Apport d'Oxygène souffraient d'Asthme sans Signes cliniques, mais un Patient asthmatique a eu besoin de son Traitement de fond. Un Patient, pourtant en Bonne santé, a été admis à l'Hôpital pendant 24 Heures avec Oppression thoracique, qui a ensuite totalement disparu, mais avec des Maux de gorge qui ont persisté. Les Valeurs de Débit de pointe étaient inchangées entre l'Admission et la Sortie chez les Patients, présentant des Symptômes respiratoires [441].

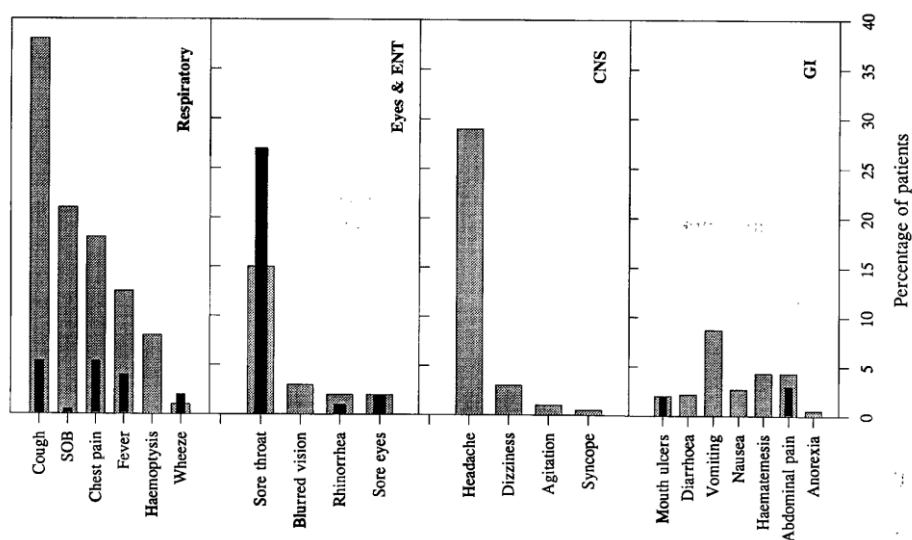


Figure A26 : Symptômes dont se sont plaints les Patients sans Confirmation médicale, et Observations médicales (barres noires).

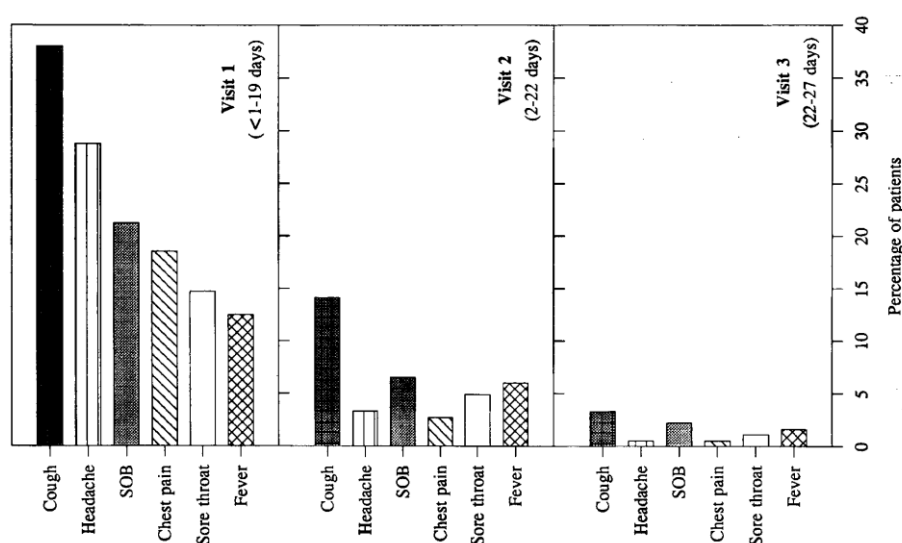


Figure A27 : Plaintes de plus de 10% des Patients lors de leur première Visite et le pourcentage toujours affecté à la deuxième et troisième Visite.

Une Enseignante âgée de 26 ans, en Bonne santé a développé des Symptômes proches de ceux liés à l'Asthme et ceci après Expositions répétées à du Gaz lacrymogène CS pulvérisé dans sa Salle de classe. Des Signes d'Hyperréactivité bronchique modérée, ont été détectés lors du Test à la Métacholine. C'est un Syndrome réactif de Dysfonctionnement de bas niveau des Voies respiratoires [120].

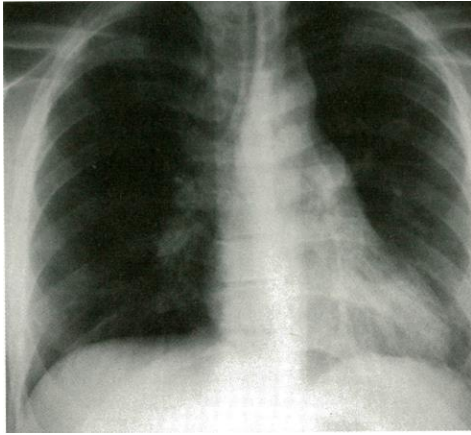


Figure A28 : Radiographie 8 Jours après Exposition montrant un Infiltrat en Verre dépoli et des Opacités dans le Lobe inférieur gauche et de la Lingula ainsi qu'un Aspect réticulonodulaire à droite

Un jeune Prisonnier hispanique de 30 ans, après avoir été fortement "aspergé" de CS, a été pris en charge à l'Hôpital de Brooklyn. Le Diagnostic a confirmé une Réaction d'Hypersensibilité avec Bronchoconstriction, une Pneumonie, ainsi qu'une Dermatite accompagnée d'une Hépatite ([Figure A28](#)). Les Symptômes respiratoires persistants (Asthme), ont été considérés comme répondant au Diagnostic du Syndrome Réactif de Dysfonctionnement des Voies respiratoires [121].

Neuf Marines américains, ont développé un Syndrome pulmonaire transitoire aigu compatible avec un Œdème pulmonaire, après une Exposition importante à un Nuage de CS dans le Cadre d'un Entraînement, sur Terrain d'exercice. Les neuf Marines, faisaient partie d'un Groupe de 38 Marines qui suivaient un Cours intensif d'entraînement de Reconnaissance amphibie, d'une durée de 8 Semaines. Au moment de l'Exposition au CS, les 38 Marines avaient suivi six Jours de Formation intense avec un minimum de Sommeil, la Nourriture était restreinte et les Conditions météorologiques étaient chaudes et humides. Les 38 Marines ont été exposés à un Nuage CS dense, généré thermiquement à partir de Bidons tombés à leurs Pieds. L'Exposition a duré plusieurs Minutes, mais ils étaient munis de Protection respiratoire. Les Marines ont ensuite complété par une Course de 2,4 km. Les Symptômes cliniques étaient associés à un Exercice physique intense supplémentaire, apparaissant entre 36 et 84 Heures après l'Exposition au Gaz CS. Les neuf Sujets ont nécessité une Hospitalisation ([Figure A29](#) et [Figure A30](#)). Ils étaient tous auparavant en bonne Santé et huit étaient des non-Fumeurs. Tous les neuf Patients avaient de la Toux et de la Dyspnée. Cinq avaient une Hémoptysie (du Sang rouge dans les Expectorations) et quatre avaient une Hypoxie (nécessitant une Surveillance intensive). Quatre avaient des Infiltrats sur les Radiographies thoraciques. Tous ces Symptômes ont disparu, dans les 72 Heures suivant l'Hospitalisation. 8,5 jours après l'Exposition au CS, tous les neuf Sujets, avaient une Fonction pulmonaire normale à la Spirométrie, avant et après Effort et sur leurs Radiographies thoraciques. Les Auteurs ont noté que de 1996 à 2002, environ 200 000 Marines américains avaient été exposés au CS, dans une Tente ou un Bâtiment pour Exercices d'entraînement, avec Masque à Gaz et ceci sur de Courtes périodes. Il n'y a pas eu de Rapports de Cas similaires [97, 98].

Trente-quatre Personnes ont été exposées au CS, dans une Zone fermée. 23 ont eu des Problèmes respiratoires, une Heure après la Cessation de l'Exposition. Pour 5 Sujets, les Symptômes respiratoires, ont persisté pendant 10 Mois.

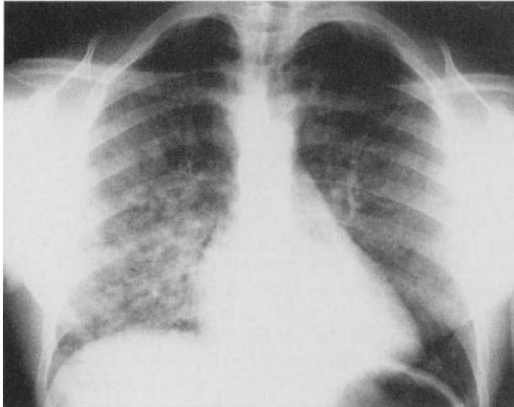


Figure A29 : Radiographie du premier Marine admis, présentant une Infiltration tachetée sur le Poumon droit

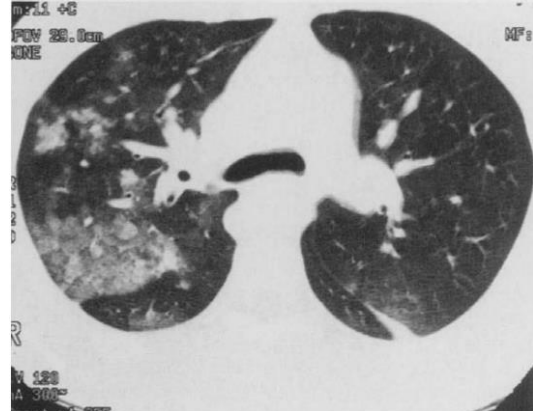


Figure A30 : Tomographie au jour 2 du premier Marine admis montrant une Mise en évidence d'une Tâche au niveau du Poumon droit

Toutes les Recrues entrant dans l'Armée américaine, sont exposées à l'Agent anti-émeute o-Chlorobenzylidènemalonitrile (CS) pendant leur Formation initiale obligatoire "Mask confidence training" (MCT) en Entraînement de base au Combat (BCT). Sur les 5 298 Recrues ayant participé au MCT au Cours de la Période de Surveillance, la Majorité (55%) ont achevé le MCT pendant la deuxième Semaine de BCT et 96% ont terminé la Formation au cours des trois premières Semaines de BCT. Les Soldats ressentent les Effets irritatifs presque immédiatement liés au Gaz CS, lors du retrait du Masque (Brûlure au niveau du Tractus respiratoire, Larmolement, Toux et parfois des Vomissements). Ceci met en évidence qu'un Masque de protection correctement ajusté, protège l'Utilisateur contre ce Type de Risque chimique présent dans l'Air.

Une Etude récente portant sur 6 723 Recrues assistant à la BCT de l'Armée américaine à Fort Jackson [99, 100], a montré que la Méthode standard de l'Armée, utilisée lors de la Formation MCT, a entraîné l'Exposition de 100% des Soldats, soumis à des Concentrations de Gaz CS, dépassant le Seuil défini par la Conférence des Hygiénistes industriels américains (ACGIH). 98% de la Population étudiée a également dépassé la Limite (2,00 mg / m³) considérée par l'Institut national pour la Sécurité et la Santé au travail (NIOSH) comme immédiatement dangereux pour la Vie et la Santé (IDLH). Les Chercheurs ont mis en évidence que les Recrues étaient exposées en moyenne à des Concentrations de CS environ cinq fois supérieures par rapport à la Valeur IDLH. Les Niveaux d'exposition mesurés allaient de 1,74 à 55,24 mg / m³ et les Recrues ont été exposées pendant des Périodes aussi longues que deux Minutes, sans aucune Protection respiratoire. Après leur Formation MCT, de nombreuses Recrues, ont développé des Insuffisances respiratoires aiguës (IRA). Celles-ci sont beaucoup plus fréquentes, qu'avant Exposition et sont dépendantes de la Concentration en Gaz CS,

auxquels elles ont été exposées ([Figure A31](#)). 155 cas d'IRA ont été diagnostiqués cliniquement (4 avec Fièvre et 151 sans Fièvre). Environ un tiers (n = 56) des Cas sont survenus au bout de sept Jours avant l'Exposition au Gaz CS (pré-chambre) et les deux tiers restants (n = 99) sont survenus au cours des sept Jours après Exposition au Gaz CS (post-chambre). Le Risque global d'IRA est significativement plus élevé au cours des sept Jours suivant l'Exposition au Gaz CS, par rapport aux sept Jours précédant l'Exposition. Un Risque accru d'IRA a été observé indépendamment de la Semaine d'exposition au Gaz CS ou du Type de Bâtiment dans la Caserne.

Les IRA ont un Impact significatif sur la Santé générale, mais aussi sur le Tonus requis pour la Force de combat requise actuellement. Les Recrues exposées au Gaz CS lors de leur Stage MCT ont presque 2,5 fois plus de Risques d'être diagnostiqués avec une IRA, après la fin de cet Entraînement lors de leur Formation. Des Mesures ont été prises, visant à réduire ou à éliminer l'Exposition, afin de diminuer les Risques d'hospitalisation, les Coûts de Soins de santé et le Temps de formation pour BCT.

En résumé, les Militaires qui s'exposent à ce Gaz lacrymogène CS, ont des Risques de Problèmes accrus de Santé touchant le Tractus respiratoire : Sinusite, Irritation de la Gorge, Toux, Rhinopharyngite, Bronchite et même une plus forte Probabilité, d'être infecté par le Virus de la Grippe et par divers autres Microorganismes.

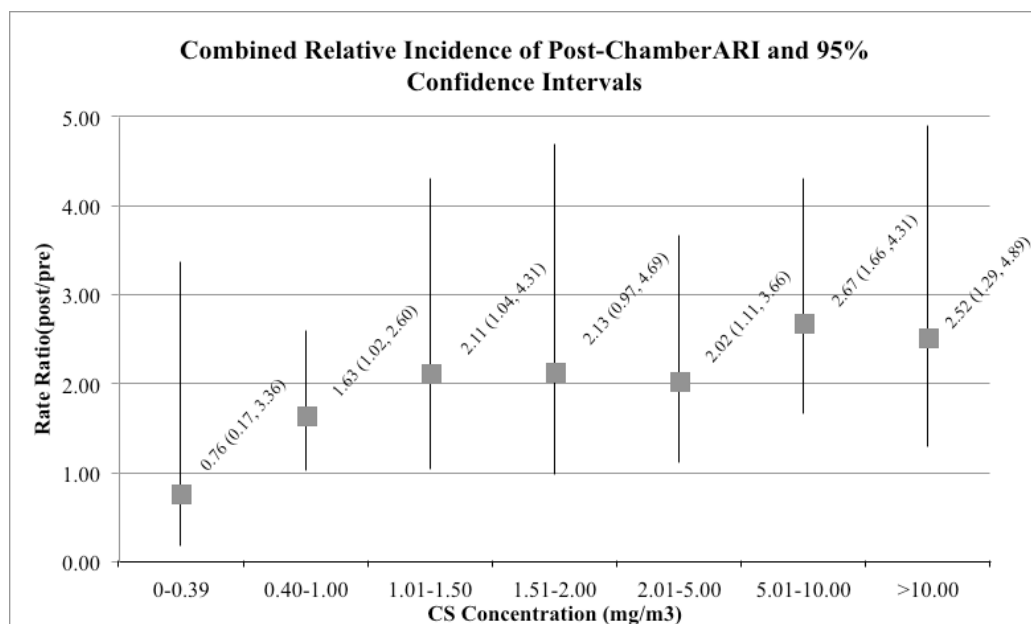


Figure A31 : Graphique représentant le Ratio des IRA post/pré MCT parmi les Recrues selon la Concentration en Gaz CS, auxquelles elles ont été exposées

Les Atteintes respiratoires à long terme des Gaz lacrymogènes, chez les Sujets ayant des Antécédents d'Exposition fréquente à des Gaz irritants, ont été soumis à un Questionnaire du NIOSH et à des Tests d'évaluation de la Fonction pulmonaire. Ceci a été réalisé sur 93 Hommes exposés fréquemment à du Gaz CS et sur 55 Sujets non exposés. Cette étude a été réalisée entre mars 2012 et octobre 2012 auprès d'Enseignants, Etudiants, Journalistes, Syndicalistes

professionnels et Militants politiques avec des Expositions fréquentes (au total sur 93 Personnes). Cinquante-cinq Personnes non exposées - Travailleurs de la Santé, Employés de bureau, Travailleurs et Membres du Corps professoral – d'Âge varié et de Sexe masculin ou féminin, en tenant compte du Tabagisme, formaient le Groupe de contrôle. Un Questionnaire sur l'Exposition recouvrait des Questions concernant le nombre total d'Exposition au cours des 2 dernières Années, le Type de Gaz lacrymogène et la Distance de la Source d'exposition, l'Hospitalisation après Exposition et les Protections individuelles contre l'Exposition. Le nombre moyen d'Expositions totales était de $8,4 \pm 6,4$ fois, celui des deux dernières Années $5,6 \pm 5,8$ fois. Les Sujets exposés aux Gaz lacrymogènes, présentaient une Fréquence plus élevée de Toux, avec présence de Mucosités dans le Tractus respiratoire et ceci pendant plus de 3 Mois (24,7% versus 11,3%, $> 0,05$). Les Spirométries avec Mesure du Volume expiré moyen par seconde / capacité vitale forcée moyenne et le Débit expiratoire minimal et maximal (MMFR) ont été réalisés. Les Résultats sur les Sujets exposés et qui étaient des Fumeurs sont significativement inférieurs à ceux des Témoins fumeurs (81,7% contre 84,1%, $= 0,046$ et 89,9% contre 109,6%, $= 0,0004$, respectivement). Le MMFR chez les sujets non-fumeurs exposés est significativement inférieur à celui des sujets témoins non-fumeurs (99,4% versus 113,1%, $= 0,05$). Les Atteintes respiratoires comme l'Oppression thoracique, la Dyspnée à l'effort, la Dyspnée sur terrain plat, la Toux hivernale, la présence de Mucosités hivernales et une grande Fatigue, étaient près de 2 à 2,5 fois plus élevés chez les Sujets exposés au Gaz lacrymogène. Le nombre des Troubles respiratoires étaient élevés dans les Cas d'Exposition aux Gaz lacrymogènes. Par ailleurs, les Sujets exposés aux Gaz lacrymogènes présentaient un Risque de Bronchite chronique plus élevé [101].

En Résumé, lorsque le Gaz CS est inhalé, on observe de la Toux, des Suffocations, une Salivation et une Oppression thoracique [300]. Sur le Long terme, les Symptômes sont plus marqués : Toux persistante, Douleur thoracique, Production d'expectorations, Hémoptysie, Difficultés respiratoires et Ecoulement nasal, pouvant durer parfois plusieurs Semaines après l'Exposition. Les Blocages pulmonaires avec Obstruction des Voies respiratoires sont observées plus souvent chez les Femmes [418]. Pour les Habitants de Quartiers Gazés non Manifestants, des Effets respiratoires persistants ont été décrits [418].

L'étude des Gaz lacrymogènes employés en Angleterre, a montré que des Gouttelettes d'un Diamètre inférieur à $100 \mu\text{m}$, pouvaient contenir plus de $20 \mu\text{g}$ de la Molécule CS et qui peut atteindre les Voies respiratoires impactées par un Processus inflammatoire, entraînant de l'Asthme [444].

D'après le Rapport Himsworth [424], les Personnes souffrant d'Asthme bronchique ou de Bronchopneumopathie chronique obstructive, nécessitent un Suivi, car leur Etat pourrait être aggravé, par les Effets irritants puissants du Spray CS [424].

D) Sur le Tractus Gastro-intestinal

Après des premiers Soupçons d'une Hépatotoxicité directe [79], des Etudes chez l'Animal, ont mis en évidence une Nécrose hépatocellulaire non spécifique, mais celle-ci a été attribuée à une Hypoxie [149, 424]. Des Gastroentérites ont été observées chez le Lapin [80].

Dans les Etudes entreprises sur des Volontaires sains exposés à de Faibles doses de Gaz CS, aucune Atteinte hépatique n'a été mise en évidence. La Concentration en Enzymes hépatiques sériques n'a pas été augmentée [72, 424]. Néanmoins, les Sujets avaient des Nausées avec Vomissements, semblant provenir de l'Ingestion de grandes Quantités de Salive. Tous les Effets se sont tous dissipés, après 10 Minutes à l'Air pur.

Des Sujets ont été exposés sur la Base militaire d'Edgewood, aux Etats-Unis. Sur le Plan digestif il a été observé, une Aversion pour des Substances telles que les Cigarettes et les Boissons Gazeuses (persistante pendant 30 minutes). Il est apparu des Nausées (soulagées à l'Air frais), mais pas de Vomissement. On a observé, des Diarrhées chez environ 1% des Sujets (sévères chez un Sujet et ayant duré 8 Heures), ainsi que des Eructations chez six Sujets et ceci durant un à sept Jours. Occasionnellement, des Brûlures durant les Mictions ont été notées. Des Bilans biologiques ont été réalisés et n'ont révélé aucune Anomalie clinique concernant d'une part les Electrolytes sériques (Sodium et Potassium) et d'autre part les Analyses d'Urine (Albumine, Densité), mesurées avant et après Exposition. Les Mesures de la Fonction hépatique, concernant la Sulfobromophtaléine et la Phosphatase alcaline (PAL), mesurées avant et après Exposition mais aussi deux Mois après l'Exposition (uniquement pour la PAL), n'ont montré aucune Anomalie, mis à part chez un Sujet une Elévation de la Turbidité avec le Test au Thymol (mesuré avant, après et deux Mois après l'Exposition). Sept Sujets ont été exposés 10 fois de suite. Aucun sujet n'a développé de Tolérance notable au Gaz CS, pendant ces dix Expositions [73].

Un cas d'Atteinte hépatocellulaire a été décrit, suite à une Exposition aiguë au Gaz CS [445]. Des Atteintes gastro-intestinales classiques, ont été rapportées dans l'Etude portant sur les 1500 Détenus Vietnamiens de Hong-Kong : Nausées, Vomissements, Diarrhées... Mais de nouveaux Symptômes ont été décrits : Hémoptysie (8% des Patients) et Hématémèse (4% des Patients), qui n'ont pu être confirmés que chez un seul Patient qui a pu produire un Echantillon de son Vomi ([Figure A21](#)) [112].

Une Etude portant sur la Période du 16 Janvier au 31 Septembre 1998, à Londres à partir de 277 Incidents d'exposition au Spray CS, avec Questionnaires, rapporte des Symptômes tels que Nausées, Vomissements, Faiblesses et Pertes d'appétit [165]. Dans un Cas d'Hypersensibilité persistante multisystémique, le Patient a souffert d'une Hépatite liée à des Produits chimiques [121]. Les autres Symptômes gastro-intestinaux décrits sont des Douleurs abdominales [47, 54], accompagnées de la Perte d'Appétit [121, 446]. Les Lèvres sont douloureuses et on observe un Engourdissement de la Langue [104].

Dans un Cas très rare d'Ingestion de Poudre CS, il a été décrit des Diarrhées, des Douleurs abdominales, des Nausées et des Vomissements [447].

En Grèce, des Diarrhées, des Nausées et des Vomissements sont décrits comme des Effets connus classiquement, suite à l'Exposition au Gaz lacrymogène CS. Il faut noter que l'utilisation du Gaz CS y est interdit [448] !

[E\) Sur le Système Cardiovasculaires](#)

Au Niveau cardiovasculaire, sous l'Effet du Gaz CS, il y a Libération de Bradykinine, ce qui peut entraîner une Vasodilatation cardiaque [54, 55, 81].

La Fonction cardiaque a été analysée en utilisant l'Electrocardiogramme (ECG), réalisé avant et après Exposition au Gaz CS et ceci chez 10 Sujets. Le Diagramme de l'ECG n'a pas varié, cependant une Diminution significative de la Fréquence cardiaque a été observée (avant CS 80, après CS 67). La Tension artérielle a été mesurée avant et pendant l'Exposition au Gaz CS chez 27 Sujets. Il y avait une Augmentation importante immédiatement après l'Exposition au Gaz CS, au niveau des deux Voies systoliques (avant CS de 122,7 mm Hg, après CS de 142,0 mm Hg) et la Pression artérielle diastolique était de 73,1 à 84,4 mm Hg, par rapport aux Niveaux avant Exposition au CS. Cependant, après 20 Minutes d'Exposition au Gaz CS, la Tension artérielle avait retrouvé ses Niveaux initiaux [73]. Des Effets cardiovasculaires ont également été décrits, correspondant à de la Tachycardie et à de l'Hypertension [449].

Les Effets sur la Fonction respiratoire et la Fréquence cardiaque ont été étudiés chez 17 Volontaires masculins en Bonne santé exposés à un Aérosol de Gaz CS et ceci à une Dose de 0,4 à 4,4 mg par mètre cube. Des Mesures (y compris un Test d'exercice sous-maximal progressif) ont été effectués pendant trois Jours de contrôle ou pendant l'Exposition au Gaz CS. Les Examens étaient similaires, sauf que pendant l'Exposition au Gaz CS, la Température ambiante, a augmenté par rapport aux Jours de contrôle (24°C au lieu de 20°C). La Fréquence cardiaque a été augmentée, lors de l'Exposition au Gaz CS passant de 101,3 à 107,3 par minute. La Fonction respiratoire (volume normal) a été diminuée au cours de l'Exposition au Gaz CS, passant de 25,1 à 23,6 Litres par Minute. La Fréquence respiratoire, était légèrement augmentée lors de l'Exposition au Gaz CS.

Les Auteurs ont considéré que, dans les Dosages mis en œuvre, la Réponse cardiorespiratoire au Gaz CS, ne reflétait pas l'Inconfort majeur associé. L'augmentation de la Fréquence cardiaque pendant l'Exposition au Gaz CS, était considérée comme étant le Résultat de la Hausse de la Température, la Réduction du Volume respiratoire, qui peut être due à l'Action de l'Aérosol de Gaz CS, qui peut stimuler les Récepteurs présents au niveau des Voies respiratoires [102].

Un Etudiant masculin de 24 ans, sans antécédent particulier, s'est présenté à l'Hôpital avec une Douleur thoracique aigüe, une Dyspnée suivie de Vomissements, quatre Heures après son Exposition directe au Gaz CS. Il avait été soumis au Gaz CS exposé deux fois en dix Minutes lors, d'une Séance d'Entraînement quotidien. L'Examen physique, a montré une Détresse respiratoire avec des Ronchi (Râle ronflant) diffus à l'Auscultation des Poumons. Sa Tension artérielle était de 90/70 mm Hg et la Fréquence cardiaque était à 130 Battements/min. L'Electrocardiogramme a montré une Elévation du Segment ST, sur le Territoire antérieur du Poumon. Les Bilans biologiques, ont montré des Niveaux élevés de Troponine-I (Pic à 97 ng/ml) avec Signes d'Insuffisance rénale aigüe (Créatinine à 116 mol/L). Les Paramètres concernant la Coagulation étaient normaux. Des Opacités pulmonaires multiples ont été observées sur la Radiographie pulmonaire et le CT-Scan pulmonaire, ont indiqué un Œdème alvéolo-interstitiel. L'Echocardiographie transthoracique (TTE) a indiqué une Akinésie* des Parois inféro-septale et antéro-latérale (absence de Mouvements et donc de Battements cardiaques), avec une Fraction ventriculaire gauche d'Ejection latérale** à 32% et un Thrombus apical***. La Coronarographie, a indiqué une Thrombose descendante antérieure gauche de l'Artère pulmonaire ([Figure A32](#)). La Résonance magnétique nucléaire (RMN)

* Lenteur d'initiation des Mouvements avec une Tendance à l'Immobilité

** Volume de Sang éjecté par le Battement cardiaque, normalement de l'ordre de 60%

*** Oblitération par un Caillot

appliquée au Cœur (CMR), a confirmé le Diagnostic de l'Infarctus du Myocarde, avec un Thrombus intra-ventriculaire ([Figure A32](#)).

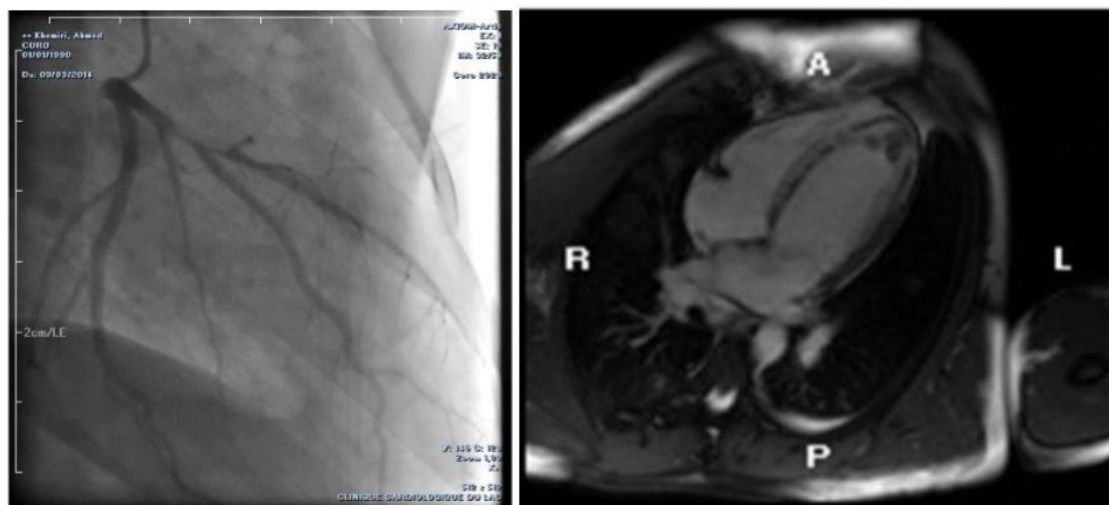


Figure A32 : Gauche : Thrombose descendante antérieure gauche, Droite : Thrombus intra-ventriculaire

Le Patient, a été traité avec des Corticostéroïdes et la Triple Thérapie antithrombotique. L'Evolution clinique était favorable, mais une TTE à quarante Jours, a montré l'Akinésie persistante de la Paroi avec un Dysfonctionnement ventriculaire gauche grave. Le Patient a développé un Infarctus du Myocarde, dû à la Thrombose au niveau de l'Artère descendante antérieure gauche, quatre Heures après Exposition intense au Gaz CS. L'Association avec le Thrombus intraventriculaire chez un jeune Patient, suggère un Désordre thrombogénique sous-jacent, mais aucun Facteur de Risque thrombogénique n'a été identifié.

À l'Exception de la Bradycardie, de l'Arythmie et des Changements biphasiques de la Pression artérielle, les Expériences avec le Gaz CS, n'ont montré aucune Toxicité myocardique spécifique significative. C'est le deuxième Cas d'Infarctus du Myocarde lié au Gaz CS, décrit dans la Littérature scientifique [122, 123].

D'après le Rapport Himsworth [424], les Personnes souffrant d'Hypertension ou d'autres Troubles cardiovasculaires, nécessitent un Suivi en raison des Effets transitoires du Gaz CS sur l'Augmentation de la Pression artérielle.

Deux cas de Décès par Infarctus cardiaque ont été rapportés à Fort Knox, survenus deux Heures après un Entraînement en Chambre à Gaz CS, chez de jeunes Recrues de l'Armée américaine [103].

F) Implication possible en Cancérogénèse

Il semble que chez le Rat, il n'y ait aucune Relation entre le Gaz CS et une Modification de l'ADN [83]. Cependant, des Etudes sur des Lignées cellulaires, ont montré que le Gaz CS peut entraîner des Cassures au niveau de l'ADN [84, 85], mais aussi endommager les Protéines nucléaires [86-92]. Des Effets mutagènes, ont été confirmés sur une Lignée cellulaire spécifique [93]. Ces Résultats, n'ont cependant pas pu être confirmés chez des Souris ou des

Rats [84], même si une Etude a montré, avec de fortes Doses de Gaz CS, une légère augmentation des Carcinomes [94].

G) Implication sur la Létalité

Le Gaz CS a remplacé le Gaz CN, suite aux Résultats concordants de nombreuses Expérimentations animales, qui ont mis en Evidence une plus grande Efficacité entre les Niveaux d'Exposition à ces deux Gaz, entraînant des Symptômes handicapants de type Larmolement, qui apparaissent à des Concentrations plus faibles pour le Gaz CS. Ce dernier est donc plus Efficace, car il permet d'irriter à plus basse Concentration.

De plus, la Toxicité aigüe du gaz CS est moins importante que celle du CN. Les Effets désagréables deviennent intolérables à des Concentrations plus basses (5 mg/m³ pour le Gaz CS contre 35 mg/m³ pour le Gaz CN). De plus, les Niveaux d'Exposition pouvant entraîner la Mort sont beaucoup plus élevés pour le Gaz CS (2500 mg/m³ pour le CS contre 850 mg/m³ pour le Gaz CN) [149]. Différents Seuils de Toxicité, ont été déterminés chez l'Homme en fonction de la Concentration dans l'Air de ces Gaz, avec des Symptômes apparaissant à 0,004 mg/m³ et une Létalité chez les Animaux d'expérience fixée à 2500 mg/m³ ([Tableau A2](#)) [424]. La Dose létale 50, a été estimée à 52 000 mg min/m³, sur la Base d'Etudes sur de nombreux Modèles animaux, réalisées sur la Base militaire d'Edgewood [136]. Théoriquement, une Exposition à 52 grammes de CS, dans un Volume d'un Mètre cube pendant une Minute, serait d'après ces Données ainsi fatale pour 50% des Hommes exposés. Celles-ci ont intégré de forts Biais statistiques, sur des Espèces animales où les Tests n'ont été effectués que sur quelques Individus (moins de 5). En ne prenant que les Espèces animales testées, sur un Echantillon supérieur à 30 Individus, cette Valeur moyenne, est retenue à 31 000 mg min / m³.

Concentration	Symptômes
0,004 mg/m ³	La plus faible Concentration détectable, s'appuyant sur l'irritation de l'Œil et de la Gorge
0,5 mg/m ³	Concentration, qui permet de disperser des Personnes non émeutières et non protégées dans une Situation d'Emeute
4,0 mg/m ³	Concentration, qui permet de disperser des Personnes actives et non protégées dans une Situation d'Emeute
10 mg/m ³	Concentration maximale pouvant être supportée, par des Troupes en Exercice sans Protection
2500 – 3500 mg/m ³	Comparaison de la Dose létale pour l'Espèce, la plus sensible, le Cochon d'inde

Tableau A2 : Effets de la Concentration en Gaz CS, sur l'Homme

Huit Singes *Macaca mulata*, ont été exposés à des Grenades CS dans des Pièces d'un Volume de 20 000 Litres, avec des Concentrations moyennes de 900 mg/m³ pendant 3 Minutes, 1700 mg/m³ pendant 5 Minutes, 2850 mg/m³ pendant 10 Minutes ou 2500 mg/m³ pendant 30 Minutes. Les Symptômes observés étaient de plus en plus importants, selon les Durées d'exposition, allant du Larmolement, au Vomissement. A la Dose la plus importante, quatre Singes sont morts dans les 12 Heures et un autre est mort après quatre Jours. Des Effets

importants sur le Système respiratoire ont été retrouvés à tous les Niveaux d'exposition, notamment des Œdèmes pulmonaires, des Emphysèmes et des Congestions pulmonaires [450].

Des Groupes de 10 Rats, exposés entre 25 et 90 minutes, ont montré des Effets lacrymogènes et respiratoires, principalement au Niveau pulmonaire en particulier de la Dyspnée. La Dose létale 50 était de 32 500 mg min / m³ et les Animaux survivants ont été soumis à des Analyses histopathologiques, ce qui a montré une Inflammation des Voies respiratoires, associée à une Conjonctivite, le tout compliqué par des Nécroses aux Niveaux respiratoire et gastrointestinal. Un Œdème pulmonaire a également été observé [451].

Hémorragies, Congestion et Œdèmes pulmonaires, ont été retrouvés chez des Rats exposés à des Doses proches de 6000 mg/m³, pendant 5 à 15 Minutes [82].

Des Rats exposés à des Doses de 750 mg/m³ pendant 30 Minutes ont survécu, certains présentant des Congestions au niveau des Capillaires des Alvéoles pulmonaires avec ou sans Hémorragie et un Rat présentait des Nécroses au Niveau du Tubule rénal. A 480 mg/m³ pendant 1 Heure, certains Rats sont morts (3% des femelles et 10% des mâles), les Survivants présentaient des Congestions ou des Œdèmes pulmonaires, ainsi que des Congestions ou des Nécroses hépatiques. Chez les Rats décédés, les Changements histopathologiques étaient plus importants, notamment au niveau des Reins et du Foie, pouvant présenter des Nécroses ou des Congestions. Aussi les Poumons présentaient des Congestions ou des Œdèmes.

A 150 mg/m³ pendant 2 Heures, les Effets étaient moindres : aucune Mortalité et des Atteintes pulmonaires, uniquement chez quelques femelles [79]. Sur le long Terme, les principales Atteintes, étaient également pulmonaires, rénales et hépatiques.

Des Rats exposés à des Doses d'environ 4000 mg/m³ de Gaz CS pendant 5, 10, 15 ou 20 Minutes, ont eu des Effets principalement pulmonaires, avec Congestion, Hémorragies et Œdèmes. Chez ces Animaux, les Expositions de 15 à 20 Minutes, ont entraîné une forte Mortalité, avec Congestion du Foie, des Reins, de la Rate et une Dilatation du Ventricule droit du Cœur. Les Animaux survivants, ne présentaient pas de Lésions à long terme [79]. Ces Résultats ont été confirmés avec les mêmes Observations, avec des Doses d'environ 2000 mg/m³ pendant 10 Minutes, 45 Minutes ou même 1 Heure [149].

Les Résultats observés chez le Rat, ont également été retrouvés dans les mêmes Etudes, chez la Souris, le Cochon d'Inde, le Lapin et le Hamster.

Pour la Souris, la Dose létale (DL50) est de 43500 mg min / m³, pour le Lapin la DL50 est de 17000 mg min / m³ et pour le Cochon d'Inde 8300 mg min / m³.

Chez le Chien, après une Exposition de 25 Secondes à 25 mg/m³, une augmentation de la Pression sanguine artérielle, associée à une Tachycardie et à une Modification du Rythme respiratoire ont été observées [81]. Une Exposition plus importante à 2600 mg / m³, pendant 23 minutes, a entraîné la mort d'un Chien sur deux.

Sur la base de ces Etudes animales, des Normes AEGL (Acute Exposure GuideLines), ont été définies par l'Académie Nationale des Sciences américaines [134].

Trois niveaux existent :

AEGL-1 : Concentration à laquelle la Population peut ressentir de l'Inconfort, de l'Irritation et certains Symptômes non sensoriels, réversibles, transitoires et ne persistant pas après Exposition.

AEGL-2 : Concentration au-delà de laquelle la Population subit des Effets irréversibles ou sérieux et persistants, ou est dans l'Incapacité de s'éloigner.

AEGL-3 : Concentration au-delà de laquelle la Population, risque de subir des Effets mettant en danger leur Vie, ou pouvant causer la Mort.

Ces valeurs ont été définies pour le Gaz lacrymogène CS ([Tableau A3](#)).

Classification	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h	Références
AEGL-1	-	-	-	-	-	
AEGL-2	0,083	0,083	0,083	0,083	0,083	[72]
AEGL-3	140	29	11	1,5	1,5	[79, 136, 149]

Tableau A3 : Normes AEGL du Gaz lacrymogène CS (Concentrations en mg/m³)

D'après les Données du Fabricant des Grenades lacrymogènes de Modèle CM3 et CM6, utilisées en France, les Concentrations ont été calculées ([Tableau A4](#)). Cependant, le Nuage de Gaz n'est pas homogène et les Concentrations peuvent beaucoup varier selon la Distance à laquelle le Sujet exposé se trouve de la Grenade, avec des Concentrations pouvant atteindre 2000 à 5000 mg/m³ au Centre du Nuage [95, 452].

Grenade	Masse	% CS	Surface	Hauteur minimale	Hauteur maximale	Concentration minimale	Concentration maximale	Concentration pièce 40m ³
CM3 (2014)	42 g	10	300 m ²	2 m	5 m	2,8 mg/m ³	7 mg/m ³	105 mg/m ³
CM6 (2014)	84 g	10	1300 m ²	2 m	5 m	1,3 mg/m ³	3,2 mg/m ³	210 mg/m ³
CM3 (2019)	60 g	13	250 m ²	2 m	5 m	6,24 mg/m ³	15,60 mg/m ³	195 mg/m ³
CM6 (2019)	98 g	15	800 m ²	3 m	5 m	3,68 mg/m ³	6,13 mg/m ³	367,5 mg/m ³
MP3 (2019)	60 g	13	250 m ²	3 m	5 m	6,24 mg/m ³	10,40 mg/m ³	195 mg/m ³
MP7 (2019)	169 g	7	1000 m ²	3 m	5 m	2,37 mg/m ³	3,94 mg/m ³	295,75 mg/m ³
PLMP7C/B (2019)	169 g	10	1000 m ²	3 m	5 m	3,38 mg/m ³	5,63 mg/m ³	422,5 mg/m ³

Tableau A4 : Concentrations en Gaz lacrymogène, calculée à partir des Données du Fabricant [1]

Comme on pouvait s'y attendre, en Milieu confiné, le Gaz CS, a entraîné des Morts, notamment dans des Prisons américaines [442, 453, 454].

Il est très difficile de collecter clairement des Informations concernant la Mortalité liée au CS, notamment du fait des Pressions politiques, plus ou moins importantes selon les Pays. A titre d'Exemple, des Rapports oraux sans Preuves établies relatés par des Médecins, indiquent des Mortalités en Zone de guerre ou en Zone de tension aussi bien au Vietnam, en Palestine, ou encore en Egypte [455-457]. Des dizaines voire des centaines de Morts sont ainsi documentées, sans que cela soit pris en Compte au Niveau Mondial !

Ces Rapports, sont parfois décrits par des Scientifiques ou des Médecins reconnus intègres et qui apportent ainsi leur propre Crédibilité, comme ce fut le Cas du docteur Marcel-Francis Kahn en Mai 1968, en France... mais ces cas, ne sont qu'une Exception !

Quelques Scientifiques ayant étudié les Gaz lacrymogènes, ont parfois fait part de leur Désaccord par rapport aux Conclusions des Rapports officiels, comme celui d'Himsworth [424] et relatifs à des Descriptions de Cas de mortalité [458]... mais cela reste une Exception.

L'Utilisation de Gaz lacrymogènes par la Police, peut provoquer des Incendies, créant un Risque supplémentaire de Mort, suite à l'inhalation de Fumées toxiques. Ainsi, dans une Intervention de la Police américaine, avec Tir de 40 Grenades lacrymogènes, dans la Maison occupée par un Homme très agité pendant deux Heures, a entraîné un Incendie et l'Homme est décédé, suite à l'Inhalation de Fumées toxiques liées à l'Incendie et du Gaz lacrymogène [459]. En ce qui concerne les Infarctus touchant des Soldats américains, peu de temps après Exposition en Chambre à Gaz, un Rapport a indiqué que les Décès ne sont pas en Lien avec le Gaz CS [103].

Un Exemple très intéressant, s'est passé lors du Siège de Waco, dans le Texas (aux Etats-Unis), au cours duquel du Gaz CS a été pulvérisé le 19 Avril 1993. Un Incendie s'est alors déclaré et a entraîné la Mort de 75 Personnes, dont 28 Enfants. Cet Incident a ébranlé l'image du Federal Bureau of Investigation (FBI). Un Débat contradictoire a eu lieu, pour savoir si la Mortalité pouvait être attribuée au Gaz lacrymogène CS et notamment à sa Transformation en Cyanure. Un Calcul théorique a été effectué, avec une Concentration de 100 mg/m^3 dans les Pièces durant 30 Minutes, indiquant qu'il se formerait alors environ 0,27 mg de Cyanure par Minute [460]. A l'autopsie, les Niveaux de Cyanure et de Monoxyde de carbone ont été mesurés.

Il est connu que la Métabolisation du Dichlorométhane (Chlorure de méthylène), l'un des Solvants du Gaz lacrymogène CS, forme du Monoxyde de carbone. Le Gaz lacrymogène quant à lui, libère après Métabolisation deux Molécules de Cyanure. Par ailleurs, il faut savoir que les Incendies peuvent souvent former ces Composés. Il est donc difficile d'interpréter les Valeurs mesurées dans les Analyses en cours d'Autopsie et de connaître la Source réelle de Monoxyde de carbone ou de Cyanure [461]. Ces Valeurs ([Tableau A5](#)) permettent cependant de montrer qu'il n'y a pas de Corrélation directe entre les Niveaux de Monoxyde de carbone et de Cyanure dans le Sang ([Figure A33](#)), alors que c'est le Cas lorsque ces Intoxications sont dues à des Incendies [462]. Les taux de Cyanure sont restés bas (sous 0,5 mg/L) malgré une Saturation élevée en Monoxyde de carbone (79%) et des Concentrations significatives en Cyanure ont été retrouvés dans le Sang (au-delà de 0,25 mg/L), malgré l'Absence d'impact de

Brûlure ou de la Présence de Suie dans les Voies respiratoires. L'incendie, n'est donc probablement pas le seul Responsable d'Intoxication au Cyanure, observée parmi certaines Victimes.

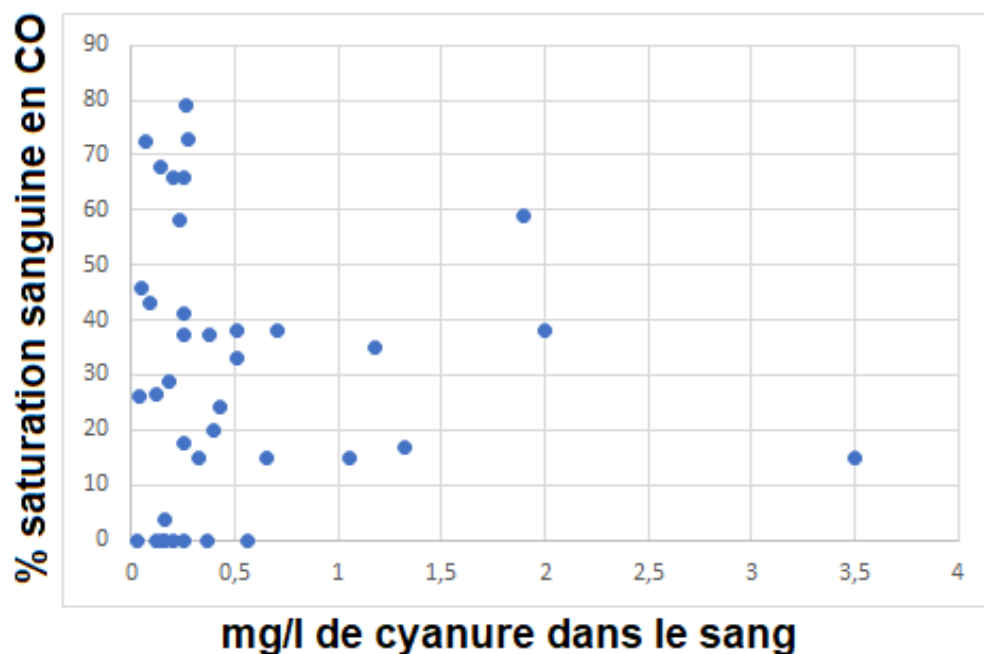


Figure A33 : Saturation avec le Monoxyde de carbone (CO) par rapport à la Concentration en Cyanure, Analyse sanguine parmi les Victimes de Waco

Lors de l'Incident de Waco, les Débats scientifiques qui ont suivi, ont été particulièrement riches en Information. Un premier Débat a eu lieu, au cours duquel Janet Reno, la Procureure générale, a justifié son Choix d'ordonner l'Assaut, avec Emploi de Gaz lacrymogène CS, dans le But de mettre fin, au Siège pour libérer les Enfants. Le docteur Stone a alors évoqué le Cas du Nourrisson ayant subi une grave intoxication [119]. Mais son intervention a été ignorée, car il est Psychiatre et que le Spécialiste Harry Salem a indiqué qu'il n'y avait pas de Danger immédiat pour un Enfant, seule compte la parole des Experts ! Une telle Décision a été très critiquée par l'Avocat des Davidiens, Me. Zimmermann et celui de David Koresh, Me. DeGuerin. Le premier a évoqué son passé de Marine et sa Connaissance des Effets toxiques du Gaz lacrymogène CS : Désorientation, Vomissements, Douleur extrême. La Difficulté pour un Enfant de mettre et d'ajuster un Masque à Gaz non adapté à sa taille a également été évoquée.

Cyanure dans le Sang (mg/L)	Cyanure dans les Urines (mg/L)	Cyanure dans la Bile (mg/L)	Monoxyde de carbone dans le Sang (%)	Lieu
0,04			26	Escalier chapelle
0,16			3,75	Escalier chapelle
0,32			15	Escalier chapelle
0,25	0,6		0	Escalier chapelle
0,56			0	Salle communicante
1,18			35	Salle communicante
0,25			66	Cuisine
0,26			79	Cuisine
3,5	3,3		15	Cuisine
0,51			33	Cuisine
0,37	0,51		0	Cuisine
0,51			38	Cuisine
0,12			26,5	Cuisine
0,15			29 à 35	Cuisine
0,25			41	Cuisine
0,25			17,5	Cuisine
0,16			0	Escalier cuisine
1,9			59	Couloir
0,65			15	Couloir 1er
0,14			68	Couloir 1er
0,7			38	Couloir 1er
0,23			58	Couloir 1er
0,18	0,04		29	Couloir 1er
2			38	Couloir 1er
0,09			43	Entrée du bunker
0,25	0,01		37,5	Entrée du bunker
0,38			37,5	Haut du bunker
	0,1		44 à 50	Haut du bunker
1,32			17	Haut du bunker
0,43			24	Haut du bunker
0,2			0	Haut du bunker
	0,44		3,75	Haut du bunker
0,4	0,3		20	Haut du bunker
0,2		0,07	66	Haut du bunker
	0,06		37,5 à 50	Haut du bunker
1,05			15	Surface du bunker
		0,05	52,5	Surface du bunker
0,05	0,02		46	Surface du bunker
0,12			0	Surface du bunker
0,07		0,1	72,5	Bunker
		0,06	8,75	Bunker
		0,07	50	Bunker
0,27			73	Bunker
0,03			0	Abri tornade

Tableau A5 : Niveaux de Cyanure (mg/L) et de Monoxyde de carbone (% de saturation) pour les Victimes de Waco

« qu'est-ce que c'est que le Gaz CS ? Rien que du Malonitrile. Or aucun Membre du Comité n'est Chimiste et personne ne sait ce qu'est un Nitrile. En fait, un Nitrile c'est un Groupement Cyanure lié à une Structure organique » (c'est-à-dire formée de Carbone et d'Hydrogène). C'est William Marcus qui a évoqué le Prix Nobel Dr Hamons, ayant travaillé sur la Formation de Cyanure à partir de Molécules organiques à Fonction Nitrile ($R-C\equiv N$) dans l'Organisme et son Collègue, n'étant autre que le fils du Dr Hamons, également prix Nobel de Médecine. De plus, il a présenté un Masque à Gaz, impossible à mettre pour un Enfant. Le Docteur Marcus évoquera alors les Rapports d'un Couple de Médecins, Cookson et Nottingham, qui lors d'Etudes durant la Guerre du Vietnam, montrent dans le cas du Gazage des Tunnels, qu'une Mortalité pouvant être liée au Cyanure chez l'Adulte, était de l'Ordre de 10% et chez l'Enfant de 90% [52]. Pour sa part, le Dr Stone [463], s'appuyant sur les Données disponibles sur la Mortalité animale, après moins d'une Heure d'Exposition, critiquera fortement le Plan qui consistait à exposer pendant près de 48 Heures les Membres de la Secte à Waco... et dont on connaît le Résultat catastrophique... qui ne pourrait aboutir qu'à la Mort.

Dans ce Contexte, la Référence à la Guerre du Vietnam est encore une fois très pertinente et montre l'Ecart entre les Etudes en Laboratoire et publiées dans les Journaux scientifiques et les Rapports de Médecins, lors d'Utilisations en Conditions réelles et à grande Echelle. Par exemple, comme dit précédemment, l'Utilisation des « Mighty Mite » ([Figure A34](#)) pour Gazer les Viêt-Congs dans les Tunnels, a entraîné de très nombreux Morts [52]. Le Docteur Alje Vennema fait, par exemple état de 50% de Mortalité, parmi 20 à 30 Personnes ayant subi de tels Gazages, 6 à 18 heures auparavant [464].

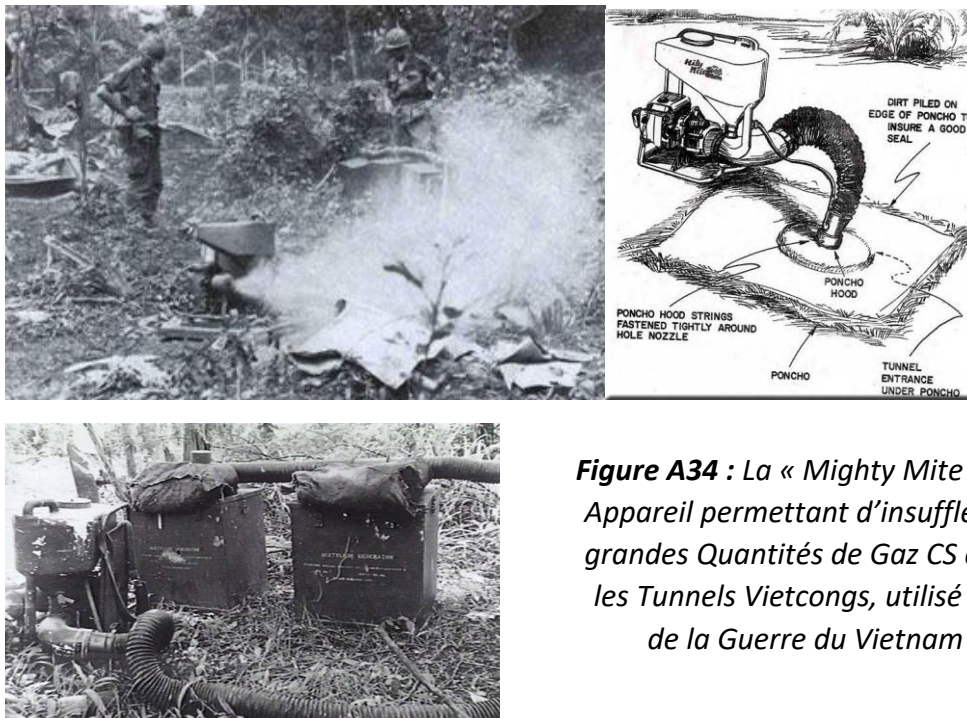


Figure A34 : La « Mighty Mite », un Appareil permettant d'insuffler de grandes Quantités de Gaz CS dans les Tunnels Vietcongs, utilisé lors de la Guerre du Vietnam

Dans le Cas du rapport d'Himsworth [424], de vives Critiques ont également été émises et portant notamment sur la Contradiction entre le Rapport et les Effets ressentis par les Habitants des Quartiers gazés, documentées dans la Presse de l'Epoque, comme *The Times* ou

The Observer et confirmées par les Médecins locaux, indiquant Nausées, Diarrhées, Vomissements, Irritation de la Peau, Cloques notamment chez les Sujets les plus jeunes [465].

En Allemagne également, la Presse a relaté les Événements de 1986, concernant des Manifestations contre le Nucléaire. En 1981 déjà, Herbert Schnoor, 59 ans, Ministre de l'intérieur du Land Nordrhein-Westfalen, avait décidé de tester sur lui-même les Effets du Gaz lacrymogène, se laissant exposer avec les Equipements anti-Emeutes alors en Usage dans le Pays. Il semblait choqué, désorienté, étourdi et on ne pouvait plus lui parler pendant plusieurs Minutes. C'est pour cette raison qu'il avait interdit l'Utilisation du Gaz CS dans son Land. Cinq ans plus tard, lors de l'Utilisation massive du Gaz CS contre les Manifestants à Brocksdorf et Wackersdorf, le Médecin Wolf-Dieter Grahn, le Médecin interne Walter Angebrand, le Toxicologue Karl-Heinz Summer et le Chimiste Rainer Griebhammer, se sont exprimés pour expliquer la Dangersité de ce Gaz lacrymogène. Leurs Analyses résultaient de la Consultation de Centaines de Patients dans les Cabinets médicaux, Patients qui avaient des Symptômes normalement observés uniquement lors d'Exposition en Milieu confiné. Parmi ces Symptômes, on avait observé des Œdèmes pulmonaires, mais aussi des Brûlures au premier ou au second Degré. Le Toxicologue de renommée mondiale et spécialiste des Poisons, Max Daunderer, Auteur d'un des Rares mais excellents Ouvrages Ouest allemands de Toxicologie clinique, a relevé des Saignements de Gencives et du Nez, des Atteintes au Foie (Elévation du Taux de Ferritine, comme chez les Alcooliques), des Abcès et des Dermatitis. Ces Observations ont été confirmées par l'Université Ludwig Maximilian de Munich. De nombreux Manifestants ont été désorientés ou ont perdu Connaissance, ce que Max Daunderer a expliqué par un Effet connu lors du Métabolisme du Gaz CS en Cyanure, Effet qui selon lui est trop souvent « glissé sous le Tapis » [466]... il est bien connu que le Cyanure n'est pas toxique !!

En France, c'est lors des Événements de Mai 1968 que les Inquiétudes et les Discussions concernant l'Emploi du Gaz lacrymogène, ont émergé. Le Docteur Marcel Francis Kahn se remémore notamment, le Décès au Service d'Orthopédie de l'hôpital Cochin de Mme Massina, qui venait d'inhaler du Gaz CS, qui avait, il est vrai, des Antécédents pulmonaires. Il fait état d'un Chantage ourdi, afin d'empêcher toute Enquête. De même, un Décès impliquant un Eclat de Grenade dans le Cœur révélé par une Autopsie pratiquée par un Médecin militant s'étant rendu sur le lieu du Décès rue Monsieur Le Prince, le 20 Mai 1968, a été dissimulé pour ne pas provoquer un Raz-de-marée populaire, selon le Docteur Marcel Francis Kahn [467]. Très étrange cette Omerta... qui pourtant devrait émouvoir les Toxicologues français.

Plus récemment, deux Cas de Mortalité liées à un Usage élevé de Gaz lacrymogène CS ont eu lieu en 2019. La première Victime est Zineb Redouane, décédée d'un Arrêt cardiaque 24 heures après l'Explosion et la Dispersion d'une Grenade lacrymogène dans son Appartement. La seconde Victime est Steve Maia Caniço, qui s'est noyé dans la Loire, après une Charge policière, impliquant l'Utilisation de 33 Grenades lacrymogènes, en moins d'une demi-heure et ceci d'après le Rapport de l'Inspection Générale de la Police Nationale (IGPN). Lors de ce Rassemblement musical d'après des Témoignages directs, cette Charge policière a entraîné au moins cinq Pertes de Connaissance et des Désorientations nombreuses chez les Personnes gazées. Dans ces deux Cas, l'Autopsie n'a pas inclus une Analyse des Taux d'Acide 2-chlorohippurique [144] et de Thiocyanate ou d'Acide 2-Aminothiazoline-4-carboxylique [230,

468], ce qui aurait pu donner des Indications sur le Degré d'absorption de ce Gaz lacrymogène ou de son éventuelle Transformation en Cyanure. Entre autres, ce serait, le Cyanure libéré lors de la Métabolisation du CS, qui aurait pu entraîner des Effets de désorientation observés chez plusieurs Personnes présentes à ce Rassemblement musical.