



HAL
open science

Le cyanure dans l'histoire et intoxications actuelles

Morgane Flahaut

► **To cite this version:**

Morgane Flahaut. Le cyanure dans l'histoire et intoxications actuelles. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01237734

HAL Id: dumas-01237734

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01237734>

Submitted on 3 Dec 2015

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

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

Université Bordeaux 2

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

N°132

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Morgane Flahaut

Née le 16 octobre 1988 à Pertuis

Le 29 Octobre 2015

Le cyanure dans l'histoire et intoxications actuelles

Directeur de thèse

Docteur Magali OLIVA-LABADIE
Responsable médicale
Centre antipoison et de toxicovigilance
D'Aquitaine et Poitou Charentes

Jury

Professeur Mathieu Molimard	Président
Professeur Didier Gruson	Rapporteur
Professeur Hervé Douard	
Docteur Christian Baldit	

Le cyanure dans l'histoire et intoxications actuelles

Avant-propos et remerciements

Je tiens en tout premier lieu à remercier ma directrice de thèse, le docteur Labadie, chef de service du centre antipoison de Bordeaux, qui a accueilli avec patience et enthousiasme mon idée de travailler sur une thèse d'histoire de la médecine. En effet, associer la médecine à une de mes passions, l'histoire, fait suite aux conseils insistants de tous qui m'enjoignaient de choisir un thème qui me plaise car j'allais passer beaucoup de temps à y travailler. L'on m'avait parlé du docteur Labadie comme d'un excellent directeur de thèse, je me suis donc lancée spontanément. Elle a eu la gentillesse de me réceptionner. Quelle meilleure association que l'histoire et les poisons? Tout de suite nous pensons aux sulfureux Borgias, à l'envers du décor du pouvoir. Il y avait matière à creuser. L'approche la plus sensée nous a semblé être de choisir un poison, et de le suivre dans l'histoire. Grâce à l'aide du professeur Frédéric Chauvaud, professeur d'histoire contemporaine, doyen de la faculté des sciences humaines et arts de Poitiers, la liste des poisons a pu être réduite. Puis le choix final est allé au cyanure qui présentait suffisamment de matière à discussion sans qu'il n'y ait déjà eu de nombreuses publications.

A la fin de ce travail, je suis heureuse d'avoir choisi ce sujet, chaque heure passée était pleine de découvertes et remplissait l'imaginaire, jusqu'au voyage que j'ai entrepris jusqu'à la faculté de médecine de Paris Descartes où réside la bibliothèque d'histoire de la médecine.

Je remercie également les professeurs Mathieu Molimard et Didier Gruson qui ont accepté de se pencher sur ce travail même si je n'ai pas eu le plaisir de faire leur connaissance dans le cadre de mes études de médecine débutées à Marseille. Le professeur Hervé Douard en revanche a fait partie de mes professeurs, lors de mon deuxième semestre d'internat de médecine générale. J'estime avoir réellement acquis les capacités d'un interne dans son service. Il est de ceux qui ont compté. Enfin le docteur Christian Baldit m'a reçue plus tardivement dans mon cursus, pour le semestre le plus radieux de mon internat, la preuve même que l'on peut être formé tout en s'épanouissant.

Ce travail n'aurait pas été possible sans ma mère. Sans son aide, son attention et sa confiance je n'aurais peut-être pas réussi à faire médecine. Et sans ses multiples relectures patientes et ses conseils de présentation mon travail n'aurait pas été le même.

Un grand merci à ma famille qui m'a appris à partager et faire avec les différences de caractères. Mais surtout qui m'a apporté son soutien pendant ces longues années d'études. Vous m'avez donné un amour inconditionnel.

Je remercie mes amis, ceux d'avant la médecine qui m'ont aidée à grandir surtout Sophie et Céline, et ceux avec qui j'ai découvert mon métier. Toute ma tendresse va à mes co-internes de Pau avec qui j'ai créé de très beaux souvenirs : Laure, Guillaume, Vincent, Valérie, Virginie, Vanessa, Florie. Puis aux autres rencontres qui ont éclairé mes différents semestres en particuliers Romain, FX et Morgane mon homonyme.

Et enfin j'étreins de toute mon affection Mélodie qui m'a accompagnée de Marseille à Bordeaux et m'a entourée dans tous les moments de vie, des plus simples aux plus déterminants.

Table des matières

I. Les savoirs anciens sur le cyanure

I.1. Savoir antique

- a. Chez les Égyptiens
- b. Mithridate et la thériaque chez les Grecs
- c. Dioscorides chez les Romains
- d. Néron
- e. Le Moyen Age
- f. La Renaissance

I.2. Redécouverte

- a. Début du XVIIIe siècle : Première expérimentation sur l'animal
- b. Fin du XVIIIe début du XIXe siècle : Isolement du cyanure
- c. Au XIXe siècle : L'acide cyanhydrique entre dans la pharmacopée

II. Usages du cyanure

II.1. Empires

- a. Guerres napoléoniennes
- b. Assassinat de Raspoutine

II.2. Première guerre mondiale

Gaz volatil

II.3. Deuxième guerre mondiale

- a. Zyklon B
- b. Suicide de plusieurs Nazis :
 - Herman Göring
 - Heinrich Himmler
 - Erwin Rommel
 - Odilo Globocnik
 - Les enfants Goebble
- c. Les résistants
- d. Utilisation par les Japonais
- e. Suicides notoires :
 - Alan Turing, mort d'un héros de la guerre
 - Horacio Quiroga
 - Hume Carothers

II.4. Usages contemporains

- a. Conflits
- b. Convention internationale
- c. La chambre de la mort
- d. Catastrophes industrielles :
 - Bhopal
 - Omaï

- Baia Mare
- e. Suicide de Ramon Sampedro
- f. Meurtres notoires :
 - Temple du peuple à Jonestown
 - Ronald Clark O'Bryan (the candyman)
 - La Josacine empoisonnée

II.5. Le terrorisme aujourd'hui

- a. Attentats
- b. Empoisonnements alimentaires
- c. Affaire du Tylenol empoisonné

III. Le cyanure aujourd'hui

III.1 Approche biochimique

- a. Toxicologie
- b. Moyen de détoxification endogène

III.2. Étiologie des intoxications

- a. Incendie
- b. Origine industrielle
- c. Aliment
- d. Médicamenteuse
- e. Tabac
- f. Pesticide (insecticides, rodenticides)
- g. Évaluation des expositions humaines

III.3 Approche clinique

- a. Manifestation clinique
- b. Examen médico-légal
- c. Recommandation sur la prise en charge
 - Décontamination
 - Traitement symptomatique
 - Traitement spécifique
 - Inventaire des options thérapeutiques
 - Oxygénothérapie
 - Thiosulfate de sodium
 - Agents méthémoglobinisants
 - Dérivés du cobalt
 - Conduite à tenir en pratique

V. Bibliographie

Introduction :

L'arsenic est associé aux empoisonnements lents et à la Renaissance italienne des Borgia, la ciguë à la mort du philosophe Socrate et le curare au nouveau monde. Si tous ces poisons sont sulfureux, évocateurs de romantisme, le cyanure, quant à lui, est associé aux massacres de masse de la deuxième guerre mondiale, lui donnant une connotation liée au réalisme et déterminisme froid d'un projet d'exécution quasi utilitariste.

Ce poison est un composé chimique, le radical -CN^- dissimulé dans de nombreuses plantes et fruits, difficilement identifié comme tel, alors que l'arsenic a rapidement été identifié d'origine et d'utilité, dès l'antiquité, puis a trouvé son statut d'élément chimique métalloïde, n°33 dans la classification de Mendeleïev. La ciguë, issue de la plante du même nom, et le curare, extrait des lianes d'Amazonie, sont des éléments complexes, alcaloïdes. Dans l'ordre des poisons, le cyanure est donc plus mystérieux de par ses origines multiples, mais plus élémentaire dans sa forme chimique.

Cette thèse a pour objet de montrer la chronologie de la découverte du cyanure et ses multiples utilisations variant avec les connaissances des peuples, jusqu'à nos jours.

Pour cela, nous en rechercherons la trace à travers l'histoire dans une première partie. Celle-ci démarrera en Égypte ancienne, au temps des prêtres de Thot. Elle parcourra la Grèce antique et l'empire romain où les poisons étaient florissants. Nous en retrouverons même quelques traces au Moyen Age et à la Renaissance avant d'aboutir à la découverte de l'acide cyanhydrique au détour du XVIIIe siècle et aux usages de l'époque contemporaine : usages guerrier et industriel mais aussi usage individuel pour des empoisonnements personnels ou collectifs.

La deuxième partie est liée aux usages modernes du cyanure depuis les guerres d'empires du XIXe siècle en passant par les deux guerres mondiales, jusqu'aux productions industrielles et au terrorisme actuel.

Notre troisième partie s'attachera aux connaissances scientifiques contemporaines : l'approche pharmacologique avec la physiopathologie du poison, l'étiologie des intoxications que nous retrouvons au XXIe siècle et l'approche clinique avec les moyens de traitement utilisés.

I. Les savoirs anciens sur le cyanure



Al-Razi, dans le « Recueil des traités de médecine » de Gérard de Crémone, (1250-1260). (1) Savant pluridisciplinaire iranien qui a énormément contribué aux domaines de la médecine, de l'alchimie et de la philosophie. Alchimiste devenu médecin, il aurait isolé l'acide sulfurique et l'éthanol dont il fut parmi les premiers à prôner l'utilisation médicale. S'agissant de la pratique médicale, il a vigoureusement défendu la démarche scientifique dans le diagnostic et la thérapeutique et a largement influencé la conception de l'organisation hospitalière en lien avec la formation des futurs médecins.

Les traces de l'utilisation du cyanure sont anciennes et marquent imperceptiblement les siècles. Mais sa découverte date de la transition entre les XVIIe et XVIIIe siècles, en même temps que l'essor de la chimie moderne, différenciée de l'alchimie. Il entre alors dans la pharmacopée pendant un siècle, puis en est retiré devant ses propriétés toxiques prédominantes.

I.1 Savoirs antiques

Depuis le grand arbre fruitier du dieu égyptien Thot jusqu'au Venium Lupinum de la Renaissance, nos ancêtres avaient clairement repéré le pouvoir toxique de l'amande des fruits.

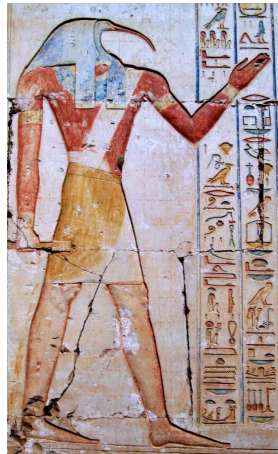
a. Chez les égyptiens

En Égypte ancienne et en Mésopotamie, deux civilisations du Proche-Orient ancien, des papyrus et des tablettes d'argile représentent des centaines de plantes et de substances végétales témoignant de leur utilisation médicinale. (2)

Les égyptiens antiques étaient des experts en toxicologie. Les prêtres de Thot, le dieu à tête d'ibis, protecteur des sages et des scribes, avaient très probablement découverts les propriétés de l'acide cyanhydrique, extrait par distillation des amandes du pêcher.

Ils comparaient leur dieu à un grand arbre fruitier de soixante coudées ayant des fruits à noyaux et de l'eau dans les noyaux. Une eau qui, le cas échéant, pouvait foudroyer les initiés parjures et les profanateurs. Le serment d'initiation à l'art sacré obligeait les initiés à s'engager au silence (« par les quatre éléments, le ciel et l'enfer, par les Parques et les Furies, par Mercure et Anubis, par Cerbère et le dragon Kerkouroborus »). Les sacrilèges étaient punis par le poison. Selon M. Camille Duteil (1808-1860), on peut lire sur un papyrus du Louvre : « Ne prononcez pas le nom de IAO, sous la peine du pêcher ». Ce poison constituait l'apanage des serviteurs du culte et ils s'en servaient pour se débarrasser des souverains turbulents. (3) (4) (5)

L'acide cyanhydrique était donc extrait d'amandes ou de feuilles de pêcher écrasées, puis trempées dans de l'eau un certain temps avant distillation du liquide. La première partie de la distillation contenait le poison. (6)



Dieu Thot, temple de Ramsès II (1279 à 1213 avant JC), XIX^e dynastie, Abydos, Egypte (7)

b. Mithridate et la thériaque chez les Grecs (2) (8) (9)

Dans l'antiquité grecque, peu d'œuvres s'attachaient aux poisons. Hippocrate n'en parle dans aucun de ses écrits et faisait jurer à ses élèves dans leurs serments : « Jamais je ne me laisserai séduire ni accorderai à qui que ce soit, qui m'en fera la demande, aucun médicament mortel ». Ces interdictions n'avaient pour but que de prévenir la multiplication des empoisonnements. Il y en a confirmation dans le « *de legibus* » de Platon, qui défendait aux médecins, sous peine de mort, de prescrire ou parler de poison sous quelque forme que ce fut. C'est pourquoi, depuis Hippocrate jusqu'à Dioscorides, les auteurs grecs n'ont presque rien écrit sur les poisons. (10)

Cependant, Mithridate VI (132-63 av. J.C.), roi du Pont (aujourd'hui en Turquie), vivait dans la peur constante d'être empoisonné. Avec ses médecins, il travaillait à la recherche d'un remède contre les poisons. Ils expérimentaient leurs effets sur les condamnés à mort, testaient des antidotes. Ils créeront la formule de la thériaque de Mithridate qui guérit «tout» et assure l'innocuité d'un poison. C'est à la fois un antidote mais aussi une protection permanente à prendre au quotidien.

A l'origine, la thériaque était composée de 50 à 70 substances. Elle était utilisée contre toute une gamme de poisons. La recette de sa formulation a été trouvée par des soldats romains qui l'ont emportée à Rome à Andromachus l'Ancien, d'origine crétoise, médecin de l'empereur Néron, qui le perfectionna.

Galien (131-207), médecin des empereurs Marc-Aurèle et Septime-Sévère, consacra à la thériaque deux de ses nombreux écrits : *Theriaca ad Pisonem* et *Theriaca ad Pamphilianum*. Il en fit l'éloge et mis au point la formule de référence, même si celle-ci fut souvent remaniée

au cours des siècles.

La gloire de la thériaque augmentait sans cesse. Son utilisation contre les poisons et venins s'est associée à celle contre les maladies. Comme préparation officinale, elle a trouvé sa place dans presque toutes les pharmacopées et dans tous les manuels du XIII^e au XIX^e siècle. La thériaque figurait encore dans notre Codex de 1884, mais elle ne sera plus retenue dans l'édition de 1908.

Sa particularité était de toujours comprendre quatre ingrédients indispensables :

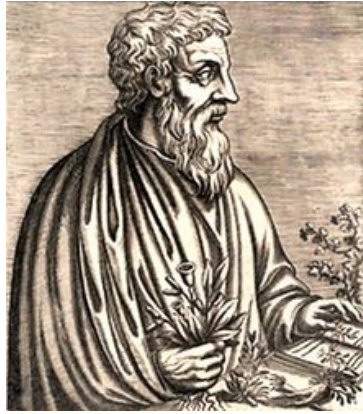
- la chair de vipère (à la fin du XVII^e siècle, le célèbre apothicaire Moyse Charas la supprima de la formule, après avoir localisé le venin dans une glande située à la mâchoire supérieure et avoir compris l'inutilité de la chair),
- le castoreum (sécrétion grasse très odorante des glandes préputiales du castor mâle),
- l'opium sous forme de poudre fine, et
- le miel à l'origine de la consistance molle.

Ainsi que :

- trois ingrédients minéraux (la terre sigillée, antidote des maladies pestilentiennes ; le sulfate de fer sec, topique contre les plaies ; le bitume de Judée ou asphalte, stimulant du système nerveux), et
- de nombreux composants végétaux : les racines, écorces, fleurs, semences, sucs liquides, sucs condensés, gommés et feuilles : dont celle de laurier (contenant du cyanure).

c. Dioscorides chez les Romains

Conséquence de la diffusion des connaissances sur les poisons, à Rome, des manuels écrits par des maîtres empoisonneurs sont disponibles. Les empoisonnements sont devenus si fréquents qu'une loi contre les assassins et les empoisonneurs est votée en 81 avant J.C., la *Lex Cornelia de sicariis et veneficiis* ; elle punit celui qui administre le poison mais aussi celui qui le détient ou le vend. (2)



Pedanius Dioscorides (11)

Le médecin grec Dioscorides (40-80 après JC, il pratiquait à Rome à l'époque de Néron) est un des premiers médecins qui parle de poisons, d'abord dans son *Traité sur les poisons* puis de façon plus détaillée lorsqu'il réunit des informations sur plus de six cents espèces de plantes ayant une valeur médicinale. Ce livre nommé *De materia medica* est le précurseur de la pharmacopée. (12) (13)

Il y reconnaît les pouvoirs toxiques de l'amande amère en lui donnant le pouvoir de tuer les renards. Son usage thérapeutique est par ailleurs détaillé : (2) (12)

« Les amandes amères procurent du sommeil et donnent de l'appétit. Elles sont diurétiques et emménagogues. On en fait un topique pour la tête dans les céphalalgies, surtout quand il y a fièvre. Si la céphalalgie provient de l'ivresse, on prépare ce topique avec du vinaigre, du miel rosat, et un setier d'eau (ancienne mesure de volume représentant environ 0,54L) ». « *Amygdalae somnum faciunt, et aviditatem. Urinam et menses cient. Capitis dolori illinuntur, maximeque in feбри : si ab ebrietate, ex aceto et rosaceo, et aquae sextario* ».

« Avec l'amidon et la menthe, elles arrêtent le sang. Elles sont bonnes dans la léthargie et l'épilepsie : on en frotte la tête du malade. Elles guérissent les épinyctides (nom donné par les médecins grecs à une éruption cutanée) dans du vin vieux ; les ulcères putrides, les morsures des chiens, dans du miel. Elles enlèvent les dartres farineuses du visage ; mais il faut préalablement fomentier (application locale et externe d'une médication chaude) la partie ». « *Et sanguinem sistunt, cum amylo et menta. Lethargicis, et comitialibus prosunt. Capite peruncto epinyctidas sanant : e vino vetere ulcera putrescentia. Canum morsus cum melle. Et furfures ex facie, ante fotu praeparata* ».

« Elles guérissent les douleurs du foie et des reins, prises dans de l'eau ou dans un

électuaire avec de la térébenthine. Prises avec du vin cuit, elles sont bonnes dans la gravelle et la dysurie. Pilées dans de l'eau miellée, elles nettoient la peau ». « *Item jocineris et renum dolores ex aqua potae : et saepe ex ecligmate cum resina terebinthina. Calculosis et difficili urinae in passo : et ad purgandam cutem in aqua mulsa tritae, sunt efficaces* ».

« En électuaire (préparation pharmaceutique de consistance molle composée de poudres et de substances diverses incorporées à du miel ou à un sirop), avec une petite addition de sauge, elles sont salutaires dans les affections du foie, du colon, et dans la toux ; on en prend dans du miel, gros comme une aveline. On dit que les buveurs, s'ils en prennent préalablement cinq, ne s'enivrent pas, et que les renards, qui en ont mangé, meurent s'ils ne trouvent pas d'eau à boire dans le voisinage ». « *Prosunt ecligmate jocineri, tussi, et colo, cum elisphaco modice addito. In melle sumitur nucis avellanae magnitudine. Aiunt, quinis fere praesumptis ebrietatem non sentire potores : vulpesque, si ederint eas, nec contingat e vicino aquam lambere, mori* ».

Pline (v. 23- v. 79), un contemporain de Dioscorides, traitera aussi des poisons dans son *Histoire naturelle*. Il confirmera les propriétés toxiques de l'amande amère, mais uniquement pour les renards. Par ailleurs, il ne prêterait aucune propriété néfaste au laurier. (2) (14)



Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France

Pierandrea Mattioli (1500-1577) dans ses *Commentaires sur les livres de la matière médicale de Dioscoride, expose les propriétés, l'usage et l'histoire du laurier.* (15)

d. Néron

Néron est un empereur romain qui régna de 54 à 68 après JC. On se souvient de lui comme

d'un despote, notamment pour avoir assassiné sa mère Agrippine et pour ses persécutions arbitraires des chrétiens suite à l'incendie de Rome de juillet 64. Il est célèbre pour avoir bâti la Domus Aurea (immense palais impérial) et pour être un prince poète, chanteur et musicien, un grand organisateur de célébrations sportives et artistiques. (16)



*Néron, œuvre en marbre du 1er siècle,
Musée du Palatin à Rome (17)*

Il est également réputé pour avoir été un empoisonneur, son premier fait d'arme aurait été sur son frère adoptif Britannicus. En voici le récit fait par Suéton (18) :

« craignant d'ailleurs que le souvenir de son père ne lui donnât, un jour, un grand crédit auprès du peuple, il résolut de s'en défaire par le poison. Une célèbre empoisonneuse, du nom de Locuste, fournit à Néron une potion dont l'effet trompa son impatience et qui ne produisit chez Britannicus qu'un cours de ventre. Il fit venir cette femme et la frappa de sa main, lui reprochant d'avoir composé un remède, au lieu d'un poison. Comme elle s'en excusait sur la nécessité de cacher un tel crime : « Sans doute, répondit-il ironiquement, je crains la loi Julia ! » et il la força de préparer, dans son palais même et devant lui, le poison le plus actif et le plus prompt qu'il lui serait possible. Il l'essaya sur un chevreau, qui vécut encore cinq heures ; aussi le fit-il fortifier et recuire encore ; après quoi il le fit prendre à un marcassin, qui expira sur-le-champ. Alors Néron commanda de porter ce poison dans la salle à manger et de le donner à Britannicus qui soupait à sa table. Le jeune prince tomba aussitôt qu'il en eut goûté ; Néron dit aux convives que c'était une attaque d'épilepsie, mal auquel il était sujet ; et dès le lendemain il le fit ensevelir à la hâte et sans aucune cérémonie, par une pluie battante. »

Ce récit est celui communément admis, proche de celui de Tacite qui précise cependant l'aliment empoisonné (19) :

« Comme il (*Britannicus*) ne mangeait ou ne buvait rien qui n'eût été goûté par un esclave de confiance et qu'on ne voulait ni manquer à cette coutume, ni déceler le

crime par deux morts à la fois, voici la ruse qu'on imagina. Un breuvage encore innocent, et goûté par l'esclave, fut servi à Britannicus ; mais la liqueur était trop chaude et il ne put la boire. Avec l'eau dont on la rafraîchit, on y versa le poison qui circula si rapidement dans ses veines qu'il lui ravit en même temps la parole et la vie. »

Cet empoisonnement a été repris au cinéma, et immortalisé par la pièce de Racine : « Britannicus ».



L'empoisonnement de Britannicus.
Composition de François Chauveau, illustrant
l'édition de 1675 de *Britannicus* (Tragédie en
cinq actes de Jean Racine) (20)

Cependant, la nature du poison responsable d'une mort si prompte a posé question. (21)

L'historien français George Roux (1876-1943) a dressé une liste des poisons criminels à effet violent : ciguë, muscarine, acide oxalique, aconitine, belladone, strychnine, curare et cyanure, agissant tous dans un délai allant de vingt minutes à deux heures (voire plusieurs jours pour la muscarine) à l'exception des deux derniers.

Le curare est pratiquement sans action s'il est administré par voie digestive. Pour être efficace, il doit être inoculé par injection intramusculaire (à la manière des indiens qui empoisonnaient leurs flèches). Il entraînant alors une mort immédiate.

Il resterait alors le cyanure, entraînant une mort à peu près instantanée, soluble dans l'eau, incolore, avec une odeur caractéristique d'amande amère, seulement celui-ci « n'avait pas encore été découvert ».

George Roux aurait alors interrogé le professeur Kohn-Abrest, toxicologue, qui confirme que seule une ingestion massive de poison peut causer une mort instantanée mais qu'une

dose massive ne passerait pas inaperçue. M. Roux conclut donc qu'il est impossible que Britannicus ait succombé à un empoisonnement. Il évoque alors la possibilité d'une rupture d'anévrisme sur une crise épileptique. (22)

Pourtant d'autres sources allèguent que le poison préféré de Néron était l'eau de laurier cerise, riche en cyanure. (13) Toutefois la consommation de laurier cerise n'atteint des zones de concentration dangereuse en acide cyanhydrique (0,5-3,5mg/kg) qu'en cas d'ingestion importante et rapide car l'organisme humain peut se détoxifier efficacement en cyanure par formation de thiocyanate d'élimination urinaire sous l'influence de l'enzyme thiosulfate sulfure transférase comme nous le verrons plus loin. (23) Pour atteindre des concentrations dangereuses il faudrait alors avoir recours à la distillation, procédé connu à l'époque antique. (4) (24) (25) (26). Lors de la préparation du poison, Locuste « fait cuire et recuire ». Fabriquerait elle de l'eau distillée de laurier cerise ?

e. Le Moyen Age

Au début du Moyen Age, les « sciences » du poison régressent. Les connaissances que les Grecs romanisés avaient apportées sur la botanique, la médecine et la philosophie sont occultées par la foi et les croyances. On se remet à croire aux mythes, légendes et procédures magiques. Les moines chrétiens, gardiens du savoir, participent largement à cet obscurantisme thérapeutique : ils ne se limitent qu'à la copie des œuvres sans faire de recherches. Parfois même, ils occultent des plantes considérées comme condamnables ou hérétiques, ou ajoutent des prières à certaines recettes.

En revanche les auteurs arabes traduisent et compilent à partir du XI^e siècle les textes des auteurs antiques oubliés jusqu'alors. Ils redécouvrent Pline et Dioscorides et leurs écrits sur les poisons. Ils vont même apporter de nouvelles notions. Ce sont eux qui préconisent la purge, les vomissements et les petites saignées contre un empoisonnement car ils ont découvert que le poison agit en passant dans le sang.

Parmi les nombreux écrits sur les poisons au Moyen Age, le *Liber venenis* de Pietro d'Abano (1250-1315) du début du XIV^e siècle, classe les toxiques suivant les trois règnes de la nature. Les poisons sont tirés du règne minéral, animal et végétal dont le laurier rose (27). Un autre exemple, *Le livre des venins* écrit par Magister Santes de Ardoynis en 1424, décrit les poisons connus à l'époque (entre autre le laurier), leurs effets et traitements. (28)

A cette époque, le cyanure est pourtant utilisé dans la vie courante. En teinture, les colorants verts tenaient mal aux fibres. En effet, les matières végétales vertes s'usent à la lumière (prêle, graines de caroube, baies de sureau). La teinture verte des vêtements à l'époque médiévale s'obtenait donc autrefois grâce à des plantes contenant du cyanure ou à l'oxyde de cuivre. Il était donc périlleux de porter ces vêtements en contact avec la peau. D'ailleurs les acteurs craignaient peut-être que leur transpiration ne leur soit fatale, d'où la méfiance et la superstition à l'égard de cette couleur (29) (30). Il est à noter que je n'ai pas pu trouver de source me précisant de quelle plante cyanogène les teinturiers du Moyen Age se servaient.

f. La Renaissance

La Renaissance vit l'apparition d'empoisonneurs célèbres (les Borgias, le concile des Dix à Venise, la Marquise de Brinvilliers et la Voisin). L'empoisonnement était à nouveau très répandu. Les poisons et leurs effets étaient étudiés par des alchimistes pour créer la formule la plus puissante.

L'empoisonnement était devenu un art endémique à tel point que des écoles d'empoisonneurs furent établies à Venise et Rome. Une publication sur l'art de l'empoisonnement appelée *Neopoliani Magioe Naturalis* a été éditée en 1589, écrite par Giovanni Battista Porta (1535 – 1615). Elle décrivait plusieurs façons d'empoisonner, en particulier en utilisant le vin, car c'était la méthode la plus populaire à l'époque.

Porta a donné la formule d'un poison très fort, le Venium Lupinum, un mélange d'aconite, d'if, de chaux vive, arsenic, amandes amères et de verre en poudre. Le tout était mélangé à du miel et introduit dans une pilule de la taille d'une noix.

A la fin de la Renaissance la science est en plein développement. Les nouvelles idées fournissent une voie au développement de théories qui peuvent être testées afin de faire apparaître des liens de cause à effet. C'est le début de l'application pratique des informations scientifiques. (28)

I.2 Redécouverte (31)

Comme nous l'avons vu, dès l'antiquité, avec comme support le *De materia medica* de Dioscorides, de nombreuses préparations thérapeutiques contenaient du cyanure. C'est cependant une recherche sur la toxicité d'une préparation d'eau de laurier cerise qui a ouvert

l'histoire moderne de la pharmacologie de l'acide cyanhydrique.



Prunus laurocerasus (32)

a. Premières expérimentations sur l'animal : Début du XVIIIe siècle

En 1731, Thomas Maddern (mort en 1737), Professeur d'anatomie et de chirurgie au Trinity College de Dublin, a publié les résultats d'une enquête sur les effets de l'eau de laurier-cerise, qui, utilisée comme additif de l'arôme du cognac, avait causé la mort de deux femmes dublinoises.

Les expériences de Maddern sur des chiens, lui ont permis de montrer que l'effet variait avec la dose : de petites doses causent des convulsions ; des doses plus importantes provoquent une paralysie et une mort rapide. Dans une expérience, il a décrit le sang comme étant d'une « couleur rougeâtre très lumineuse », il s'agissait probablement de sang oxygéné. Maddern évoqua l'hypothèse que la substance avait causé l'inflammation de l'estomac et des intestins. La couleur de ces organes, résultant de celle du sang, soutenait cette explication commune de l'action des poisons. Cependant il a observé que certains des animaux récupéraient trop rapidement pour que l'inflammation de l'estomac soit la cause de leur état.

Ces expériences ont été répétées en 1731 par Cromwell Mortimer (mort en 1752), en qualité de secrétaire de la Société Royale de Londres. Il a également commenté la couleur du sang et, trouvant la formation de caillots dans les veines et les ventricules du cœur, a suggéré que la substance coagulait le sang de sorte qu'il ne pouvait pas passer les poumons et le cerveau.

Une autre confirmation de la nature toxique du laurier-cerise est apparue en 1737 à la suite

d'expériences réalisées sur l'homme et l'animal sous la direction d'Abraham Vater (1684-1752) (*Diss.de Laurocerasis*)

Le chercheur suivant à reprendre cette étude était un médecin anglais, Browne Langrish (mort en 1759) (*Physical experiments upon Brutes*, 1746). Il se souciait moins de la toxicité que du mode d'action et des possibles effets thérapeutiques de faibles doses. Ses études, publiées en 1746, sont un exemple précoce d'une approche quantitative de l'élucidation d'un problème pharmacologique. Il a commencé par faire une préparation standard en utilisant une méthode adoptée par Mortimer. Il a pris un peu de feuilles, les a soigneusement pesées (« afin de moins me tromper par des mesures différentes dans des essais futurs »), les a mélangées avec trois litres d'eau puis, par distillation, a recueilli deux litres de distillat. Pour confirmer que cet échantillon avait la même toxicité que ceux des premiers chercheurs, il a donné une dose de quatre onces (environ 120 grammes) liquides à un gros chien, qui est mort en convulsant en quelques secondes. Cet effet rapide a alors été attribué à l'action de la substance sur les nerfs et les esprits de l'animal, l'action étant trop rapide pour être expliquée d'une autre manière.

Langrish s'intéressa davantage à l'observation des résultats de l'administration de petites doses. Une dose quotidienne a été administrée à un chien pendant un mois puis doublée sur une période supplémentaire. Au cours de l'expérience la fréquence cardiaque a augmenté et, à la fin, le sang a été décrit comme « extrêmement rougeâtre et beau ... le Coagulum ... aussi éclatant que possible ». Le sujet est resté apparemment en bonne santé et a même pris du poids de sorte que l'auteur a conclu que la dose était bénéfique, en expliquant son action comme étant le résultat de sa capacité à fluidifier le sang et ainsi accroître la circulation. Dans une autre expérience, des doses croissantes de feuilles fraîches ont été administrées dans la nourriture afin d'évaluer l'action de la substance sur un volume donné de sang en le laissant coaguler, pour ensuite peser le sérum séparément. Sur une période de quatre mois, période pendant laquelle la dose a été augmentée à deux onces, une augmentation du poids de sérum séparé a été observée. Ce résultat a conforté Langrish dans l'idée que les principes présents dans les feuilles " amincissaient " le sang .

La diminution supposée du sang a été attribuée à des modifications apportées à la cohésion de ses particules et Langrish croyait qu'il pouvait poursuivre l'expérience en essayant de mesurer la résistance du caillot de sang qui se forme dans un échantillon de sang ayant été prélevé 24 heures plus tôt. La technique utilisée consistait à prendre un tube de verre d'un

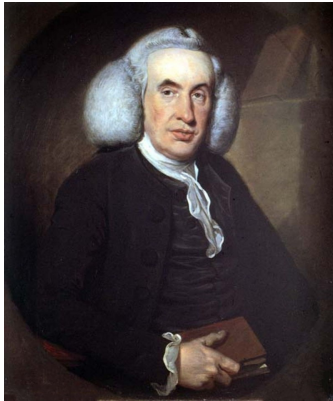
tiers de pouce de diamètre, avec une pointe « obtuse » fermée, de la taille d'un petit pois. Le tube était mis sur le caillot et du mercure versé dans le tube jusqu'à ce que la pointe pénètre la masse ; la hauteur de la colonne de mercure était considérée comme étant proportionnelle à la résistance du caillot. Dans l'expérience qui a été réalisée sur un cheval malade, il a constaté que la résistance du caillot diminuait lorsque la dose de laurier-cerise augmentait. Ceci a été pris comme une confirmation supplémentaire des effets « amoindrissants » de la préparation sur le sang.

Il y a un certain nombre de caractéristiques intéressantes dans cette enquête. Tout d'abord, Langrish appréciait la valeur de l'expérimentation animale à un moment où elle était largement suspecte comme ayant peu de valeur comparative. Deuxièmement, il s'est rendu compte que, dans l'enquête d'un poison connu, les effets de faibles doses toxiques devraient autant être examinés que de fortes doses. Troisièmement, Langrish utilisait des techniques quantitatives pour étudier les réactions physiologiques.

Ces caractéristiques n'ont toutefois d'intérêt que par rapport à l'histoire de la pharmacologie expérimentale ; le travail lui-même n'a contribué en rien à la thérapeutique. Les effets du laurier-cerise sur le sang, en particulier l'« amélioration » de la couleur, ont été mal interprétés par Langrish comme étant d'une nature tonique et bénéfique et l'ont amené à recommander l'administration de l'eau à des doses toxiques ou presque toxiques. Ces recommandations ont cependant reçu peu d'attention. Au moment de la publication des expériences de Langrish, la preuve de la toxicité de la préparation l'avait déjà discréditée. Non seulement le laurier-cerise fut condamné mais également les préparations de même nature. Le comité de révision de la pharmacopée de Londres de 1746 (*The Dispensatory of the Royal College of Physicians*) a refusé d'admettre *Aqua cerasorum nigrorum* (eau de cerise noire), un remède commun pour les crises convulsives chez les enfants, car les expériences sur les animaux avaient montré des effets similaires à ceux du laurier-cerise. En effet, le distillat d'un gâteau aux amandes et celui de noyaux de cerises donné à un chien avaient entraîné sa mort quasi instantanée (33). Il a donc été considéré comme trop dangereux pour les enfants. Le collège d'Edimbourg a retiré la même préparation de sa pharmacopée en 1756.

William Cullen (1710-1790), professeur à la faculté de médecine d'Edimbourg, décrit en 1789 l'*Aqua laurocerasi* comme un sédatif très puissant mais a critiqué son utilisation en médecine (34). Il a rejeté les hypothèses de Langrish en particulier la conviction qu'il était

utile dans le traitement des troubles pulmonaires. À l'époque, un certain nombre de médecins en Europe l'utilisaient pour traiter les plaintes thoraciques car son action sédatrice transitoire avait pour effet de réduire les toux persistantes. Ceci avait conduit à la conviction, rejetée par Cullen comme n'ayant pas de fondement raisonnable, que la préparation guérissait la *phthisis pulmonalis* (tuberculose). Compte tenu de l'histoire ultérieure de l'acide cyanhydrique, il est intéressant de noter que Cullen a continué à considérer le laurier-cerise comme un remède potentiel :



« Qu'un produit de ce pouvoir de modification de l'état d'un animal devrait, dans certaines circonstances, agir en médicament, nous n'en avons aucun doute ; mais nous n'avons pas encore appris dans quelle circonstance de maladie, il est particulièrement adapté ». (34)

Portrait de William Cullen (artiste inconnu) (35)

C'est ainsi qu'une préparation ayant une action physiologique sur le corps a été rejetée de la médecine, en partie du fait de l'absence d'une base raisonnable pour son utilisation en thérapie, mais plus particulièrement pour le danger évident de son utilisation. Ce n'était pas seulement parce que l'eau était toxique (il y avait de nombreuses substances toxiques dans la *materia medica*) mais car sa toxicité était variable. Il est probable que la mort des deux femmes ayant initié l'enquête de Thomas Madder sur cette préparation a été causée par un échantillon accidentellement plus puissant que celui utilisé auparavant. Plus tard, lors de l'introduction de l'acide cyanhydrique dans la médecine, bien que sa toxicité soit plus grande que celle de l'eau de laurier-cerise, le problème ne s'est pas posé car la substance était pure et la dose pouvait être contrôlée par dilution prudente.

En 1779, lorsque le scientifique italien, Felice Fontana (1730-1805), a commencé à étudier l'eau de laurier-cerise, ce n'était pas comme un médicament mais comme un poison (36).

Fontana, qui avait longuement étudié le venin de vipère et le poison de flèche américaine (curare), a commencé par observer les effets de l'eau sur des lapins et des cochons d'Inde. Ses résultats ont été contradictoires et aucun rapport ne pouvait être établi entre la dose, la voie d'administration et l'action physiologique (un autre exemple de la variabilité de la préparation).



Portrait de Felice Fontana (37)

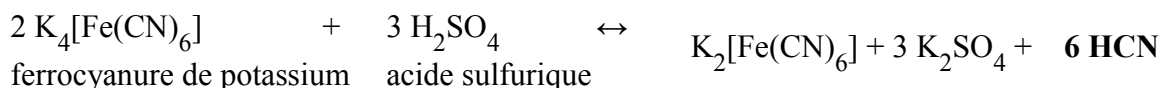
Felice Fontana

Fontana, qui, dans ses études antérieures, avait été habitué à travailler avec de petites doses pures de poisons très actifs, a décidé de tenter l'isolement du principe toxique du laurier-cerise. Pour ce faire, il distilla les feuilles avec de l'eau et recueillit le distillat duquel une huile fut séparée. La partie aqueuse fut de nouveau distillée pour en extraire une autre huile. Enfin, la fraction aqueuse restante fut distillée une troisième fois. Les résidus, huiles et fractions aqueuses, ont été chacun administrés à des animaux afin d'observer leurs effets et 139 tests ont été effectués sur des pigeons, cochons d'Inde, lapins et grenouilles. Tous les produits se sont avérés toxiques sans qu'il n'y ait de preuve de l'isolement ou de la concentration du principe toxique. Fontana avait échoué dans sa tentative d'isoler le principe toxique du laurier-cerise, mais, par hasard, la matière qu'il cherchait, a été découverte peu de temps après par le chimiste apothicaire suédois, Carl Wilhelm Scheele (1742-1786).

b. Isolement du cyanure : Fin du XVIIIe siècle, début du XIXe

C'est en 1752 que le chimiste français Pierre-Joseph Macquer (1718-1784) montra que le bleu de Prusse, connu depuis 1704, pouvait être décomposé en oxydes de fer et un composé volatil et reconstitué à partir de ces composés.

Dans le cadre de son étude du bleu de Prusse en 1783 (*Kongl. Vetenskaps-Acad. Handl.*), Scheele chauffa du prussiate jaune de potassium (ferrocyanure de potassium) avec de l'acide sulfurique et obtint un acide dilué (38) :





La solution avait une odeur caractéristique, Scheele l'a décrite comme ayant un goût légèrement sucré (il a eu la chance que la solution n'était pas sous une forme plus concentrée). Il nomma la substance « principe de coloration » et peu de temps après Guyton de Morveau lui donna le nom plus familier de l'acide prussique (39).

Portrait de Karl Wilhelm Scheele (40)

La relation entre cet acide et les matières végétales toxiques connues a été faite vers 1800 quand un pharmacien allemand nommé Bohm observa une similitude entre l'odeur de l'acide prussique et l'eau distillée d'amandes amères. Il utilisa alors de l'eau d'amandes pour préparer le bleu de Prusse (41). Deux ans plus tard, un autre pharmacien, Johann Christian Karl Schrader (1762-1826) de Berlin, a démontré la présence d'acide, qu'il a appelé « Blausäure » (acide bleu), dans le laurier-cerise, ainsi que dans les amandes amères et les pêches. Dans ses expériences, il traita les distillats à la chaux (oxyde de calcium), puis ajouta du sulfate de fer et ensuite acidifia le mélange pour obtenir le bleu de Prusse. Il mit de petits oiseaux dans des boîtes avec de l'acide et la façon dont ils sont morts l'a convaincu que c'était dû au principe toxique de laurier-cerise et d'amande amère (42). Peu de temps après, cet acide a été découvert dans d'autres matières végétales par Vauquelin (amandes d'abricots, pêches, prunes et cerises) (43) et Bergeman (44) (écorce de merisier à grappe, *prunus padus*).

Il ne fallut pas longtemps pour que l'extrême toxicité de l'acide cyanhydrique nouvellement découvert soit clairement démontrée. En 1805, Carl Friedrich Emmert (mort en 1834) a publié ses expériences sur des chiens montrant la rapidité et dangerosité du poison (*Diss. Inaug. Medica de venatis acid borussici in animalia effectibus*). En 1814, il a été signalé que les vapeurs d'acide cyanhydrique avaient tué des lapins, des chats et des chiens en quelques secondes et peu de temps après, François Magendie (1783-1855) a décrit l'acide pur comme la plus rapide substance active connue : un animal injecté avec celle-ci mourut « comme s'il eût été frappé d'un boulet ou de la foudre » (45).

Enfin, c'est en 1815 que Joseph Louis Gay-Lussac (1778-1850) établit sa formule et donna au radical CN le nom de *ciano*, du grec *κυανος* signifiant bleu (38).



En effet, il décomposa le cyanogène (cyanure à l'état gazeux) puis l'associa à divers métaux et sels, ce qui lui permis de mettre en évidence le « radical prussique » composé de : « 1 volume de vapeur de carbone et ½ volume de vapeur d'azote ». Par ailleurs, il renomma l'acide prussique en acide hydrocyanique dans la mesure où le radical prussique s'y trouve associé à l'hydrogène. (46)

Portrait de Louis Joseph GAY-LUSSAC (1778-1850) (47)

c. L'acide cyanhydrique entre dans la pharmacopée : Au XIXe siècle

L'introduction de l'acide cyanhydrique (ou hydrocyanique) sous une forme diluée dans la *materia medica* a été étonnamment rapide et non découragée par la toxicité avérée de l'acide concentré. Elle débuta avec les Brownistes, partisans du Brownisme qui fut un système de médecine promulguée au XVIIIe siècle par John Brown (1735-1788), un docteur écossais. La doctrine fondamentale en est que la vie est un état d'excitation produite par l'action normale d'agents extérieurs sur le corps et que la maladie consiste en excès ou en carence d'excitation. Les brownistes avaient l'habitude de prescrire du laurier-cerise pour ce qu'ils ont appelé « maladies sthéniques » ou maladies de grande excitation. Selon la définition de Brown, une maladie sthénique se présente comme tel : « Le commencement de toute maladie sthénique est annoncée par des frissons... le pouls est plus dur, plus fort, plus ample et un peu plus rapide que chez un patient en bonne santé... rougissement de certaines parties du corps souvent précédé par une pâleur... délire... soif et fièvre...etc ». (48)

L'un d'eux, Siro Borda (1761-1824), professeur à Pavie, recommandait une dilution de l'acide cyanhydrique pur après que Schrader avait découvert sa présence dans le laurier-cerise. Ce fait a été signalé par Luigi Brugnatelli (1761-1818), qui a continué à décrire l'acide comme vermifuge et anti-excitant (*Farmacopea Generale*, 1808).

La première utilisation rapportée de l'acide pur pour les affections pulmonaires a été faite par Valerio Luigi Brera (1772-1840), qui, en 1809, l'a administré à une patiente souffrant d'une pneumonie (rapporté par Granville A. B. dans son : *An historical and practical treatise on the internal use of the hydrocyanic (prussic) acid, in pulmonary consumption and other*

diseases, 2nd edition 1820). Cependant, l'influence majeure dans l'introduction de cet acide dans la médecine pour le traitement des troubles pulmonaires, fut celle de François Magendie, qui, en 1817, a publié un mémoire sur le sujet sous le titre, « *Mémoire sur l'emploi de l'acide prussique dans le traitement de plusieurs maladies de poitrine, et particulièrement dans la phtisie pulmonaire* ». (45)



Ce mémoire est d'un intérêt particulier pour l'histoire de la pharmacologie clinique car il illustre une approche scientifique précoce pour l'utilisation thérapeutique d'une nouvelle substance chimique pure. Magendie, dans ses expériences avec la strychnine (poisons de flèche) en 1809, a alors démontré l'importance et la valeur scientifique de l'expérimentation animale systématique afin de déterminer le mode et les sites d'action des poisons, ce qui n'était pas admis au siècle précédent.

Portrait de François Magendie (49)

L'observation sur laquelle Magendie a basé ses mesures thérapeutiques est que l'acide cyanhydrique détruit apparemment la « sensibilité » et la « contractilité », sans affecter la respiration et la circulation. Ces observations ont été sensiblement correctes ; l'ion cyanure à des concentrations basses stimule la respiration et ses effets sont comparés par certains auteurs à une décérébration fonctionnelle transitoire. Les déductions thérapeutiques de Magendie de ces observations physiologiques ont été enregistrées comme suit :

« Cette propriété de l'extinction de la sensibilité générale sans atteinte apparente de la respiration et de la circulation ... me fit d'abord croire que l'acide prussique peut être utilisé avantageusement dans les cas où la maladie semble avoir son origine dans une augmentation vicieuse de la sensibilité ». (45)

De telles conditions étaient la toux nerveuse et la toux chronique persistante. Magendie enregistre un certain nombre de cas où l'acide dilué a été utilisé avec succès. Il a étendu le traitement à des cas de tuberculose et, dans un cas où la maladie était au stade débutant, il a considéré qu'une amélioration avait eu lieu.

Avec ses observations physiologiques et des histoires de cas, Magendie publie ses

conclusions dans un guide pour l'utilisation de nouveaux médicaments. Il a observé que l'acide dilué avait une action bénéfique dans les cas de toux chronique ou nerveuse. Il a recommandé son utilisation comme palliatif dans la tuberculose et suggéré que de plus amples études pourraient mettre en évidence des pouvoirs curatifs dans la tuberculose à un stade précoce. Il dit clairement que l'acide pur est beaucoup trop toxique pour une utilisation en médecine et fait observer que dans les cas de tuberculose où la maladie est à un stade avancé, même l'acide dilué pourrait être préjudiciable. De façon évidente, avec une substance si dangereuse, une standardisation précautionneuse des doses est importante. Pour certaines études publiées dans le mémoire de 1817, Magendie avait utilisé l'acide de Scheele ; mais trouvant sa force variable, il se tourna vers une forme plus pure préparée à la manière de Gay-Lussac, qui décomposa le prussiate de mercure avec de l'acide chlorhydrique :

« Je pris une cornue tubulée dans laquelle je mis du prussiate de mercure : j'adaptai au bec de la cornue un tube recourbé, dont je fais tomber une des branches dans un petit flacon tubulé et refermant un mélange de craie et de muriate de chaux (contient de l'hypochlorite de calcium et du chlorure de calcium), la craie étant destinée à saturer l'acide muriatique (acide chlorhydrique) qui aurait pu se dégager de la cornue, et le muriate de chaux à retenir l'eau. De ce flacon partait un autre tube qui allait se plonger dans un autre flacon tubulé et contenant encore du muriate de chaux ; et enfin de celui-ci partait un troisième tube allant se rendre dans un petit flacon bouché à l'émeril et destiné à recevoir l'acide prussique. L'appareil était ainsi disposé et tout le dispositif entouré d'un mélange réfrigérant de 2 parties de glace et 1 de sel, je versai de l'acide muriatique faiblement fumant dans la cornue et je chauffai légèrement. Le prussiate de mercure se dissolvit bientôt et la liqueur parue en ébullition. L'opération fut arrêtée au moment où l'eau commençait à se volatiliser » (50).

Plus tard, dans son célèbre *Formulaire pour la préparation et l'emploi de nouveaux médicaments* (51), Magendie a recommandé une préparation qu'il a appelé « l'acide prussique médicinal » composé de l'acide de Gay-Lussac dilué de six fois son volume d'eau distillée. Un exemple d'une des manières d'employer l'acide prussique selon Magendie :

« - Mélange pectoral :

Acide prussique médicinal 1 gros
Eau distillée 1 livre
Sucre pur 1 once

Un mélange dont on prendra une cuillerée à bouche le matin, et une le soir en se couchant. On peut élever la dose de ce mélange à six et même huit cuillerées en vingt-quatre heures. » (51).

Cette monographie soigneusement réfléchiée avec ses conclusions précises a été l'une des premières à utiliser les preuves recueillies par l'expérimentation animale à l'appui de conclusions cliniques. **Elle a été directement responsable de l'introduction officielle de l'acide dans la pharmacie et la médecine françaises.** Il a été inclus dans une annexe du « *Codex medicamentarius sive Pharmacopoeia Gallica* », publié en 1818, qui était la première pharmacopée officielle de toute de la France. Il y est apparu sous le titre *Acidum Hydrocyanicum*, la version latinisée du nouveau nom qui lui a été donné après l'étude de Gay-Lussac du radical cyanogène. Il a été déclaré nécessaire d'inclure l'acide parce que beaucoup de médecins, à la suite des observations de Magendie, en prescrivait à leurs patients. L'admission de l'acide dans la pharmacopée française a probablement mené à son inclusion dans la première *United States Pharmacopoeia* en 1820.

Il fallut encore patienter avant que l'acide cyanhydrique soit admis dans la pharmacopée officielle britannique. Il a été porté à la connaissance des médecins anglais par le voyageur Augustus Bozzi Granville (1783-1872), qui avait appris les effets de l'eau de laurier et de l'acide prussique quand il avait étudié sous la direction de Bora et Brera à Pavie. Son premier article n'ayant pas attiré beaucoup d'attention en 1815, en 1818, il publie une traduction du mémoire de Magendie. Un an plus tard, il publie son *An historical and practical treatise on the internal use of the hydrocyanic acid* (52), publié une nouvelle fois en 1820 dans une seconde édition très enrichie. Dans ce document, il a rendu compte d'un certain nombre d'histoires de cas où l'acide avait été utilisé pour une variété de troubles nerveux et pulmonaires et a passé en revue les méthodes de préparation.

La vente de l'acide dans Londres en 1820 fournit la preuve qu'il y était assez largement utilisé. Il est rapporté par Granville que neuf litres de la préparation ont été vendus à Apothecaries' Hall sur une période de neuf mois et un autre chimiste enregistra la vente de vingt litres sur une période similaire (53). L'acide était prescrit à l'époque au St. Thomas's hospital et c'est là que le docteur John Elliotson (1791-1868) lui a trouvé une nouvelle utilité.

En effet, une dose d'acide dilué, initialement prévue pour un patient atteint d'une pathologie pulmonaire, y fut administrée par erreur à une patiente souffrant de « spasmes violents et flatulences de l'estomac ». Elle fut soulagée temporairement. Par la suite, sur la

recommandation d'Elliotson, l'acide a donc été prescrit pour le traitement de la gastrodynie, dyspepsie et d'autres affections douloureuses de l'estomac (54).

En dépit de l'utilisation de l'acide dilué dans la pratique britannique, les compilateurs de la *Pharmacopoeia Londinensis*, qui n'acceptaient que les nouvelles substances ayant reçu l'approbation de la majorité du comité, n'introduisirent pas la préparation dans l'édition de 1824. Il y avait, bien sûr, des motifs raisonnables d'opposition à cette substance. Les propriétés toxiques du laurier-cerise et des préparations similaires avaient conduit à leur suppression de la médecine et les médecins britanniques n'avaient aucune raison d'être influencés grandement en faveur d'une substance recommandée par les adeptes de « brownism ». Ils étaient au fait de l'inclusion de la substance dans la pharmacopée française (dans une annexe qui comprenait également la morphine), mais le texte principal de ce travail avait peu de chance de les impressionner, dans la mesure où il comprenait des éléments tels que les grenouilles, les vipères et les mille-pattes, qui avaient tous été supprimés depuis longtemps de la pharmacopée de Londres. Une mise en garde a été exprimée par Thomas Cox dans un commentaire de sa traduction de 1824 de la pharmacopée de Londres :

« ... depuis la première introduction de l'acide cyanhydrique, peu de maladies n'ont pas entraîné son utilisation par les praticiens. Bien que nous ne pouvons pas décider des conditions précises du corps ou des formes de maladies adaptées à ce remède, nous ne pouvons douter de son activité, plus de données doivent être apprises avant de le prescrire » (55).

Lorsqu'un nouveau médicament d'une nature très active est déjà largement utilisé, il relève de la sécurité des patients d'établir une norme des dosages aussi rapidement que possible. C'était le cas de l'acide hydrocyanique, qui a confronté les auteurs de la pharmacopoeia de Londres au problème de la pharmacologie de l'époque, se basant uniquement sur l'observation et l'expérience personnelle. Thomas Cox dans son appendice de la traduction de la *London pharmacopoeia*, a donné des informations sur la préparation, l'usage et la toxicité de l'acide. Cependant il y recommandait la prudence dans son utilisation, et accusait Granville de surestimer son efficacité (55). Samuel Frederick Gray (1766-1828), dans son supplément de la nouvelle pharmacopoeia, apporta de nouvelles informations sur la préparation de l'acide dans les documents français. Dans la préface de son ouvrage, il critique la méthode de sélection du collège de Londres. Il ajouta que l'acide prussique nécessitait « que soit rapidement instituée une uniformisation de la préparation » (56).

Une préparation de l'acide cyanhydrique dans une forme à deux pour cent de dilution, préparée à partir de ferrocyanure de potasse et d'acide sulfurique a finalement été introduite dans la *Pharmacopoeia Londinensis* en 1836. Cela a conduit à la réintroduction de l'*Aqua laurocerasis*, qui est apparue dans la première *British Pharmacopoeia* de 1864. Thomas Castle et Richard Phillips, dans leurs traductions de la pharmacopée de 1836 (*A translation of the Pharmacopoeia Londinensis*), ont tous deux décrit l'acide comme sédatif et antispasmodique.

Des poches de résistance à ce médicament persistaient (« couramment utilisé pour le suicide et est utile à peu d'autres choses », écrit Goerge Frederick Collier en 1837 (57)), mais en général, il a été accepté comme un élément utile du *materia medica*.

Dans les années qui ont suivi, des enseignants reconnus ont ajouté leur soutien à l'utilité de ce traitement. Anthony Todd Thomson, professeur de médecine et pharmacie à l'université de Londres, l'a recommandé dans son ouvrage en 1835 comme un traitement palliatif de la toux et l'a décrit comme un « point d'ancrage du praticien » dans le traitement de la coqueluche (58). Robert Christison, professeur de médecine à l'université d'Edimbourg dans son *Dispensatory* en 1842 l'a catégorisé comme calmant, antalgique, antispasmodique et nota dans sa pratique personnelle que son effet sur la dyspepsie était sans équivoque (59). Jonathan Pereira (1804-1853), professeur de pharmacie à l'université de Londres, a exprimé ses doutes quant à la valeur de l'acide comme un remède pour les affections pulmonaires, mais le recommanda comme sédatif, en particulier pour les douleurs gastriques (60).

L'importance d'une substance médicamenteuse médicinale doit être mesurée en regard des autres substances disponibles à la même période. Les sédatifs du début du XIXe siècle incluaient le tabac, l'aconite, la ciguë, la colchique et la saignée. Par rapport à celles-ci, l'acide cyanhydrique, correctement dilué et distribué, était un remède efficace et de loin la meilleure alternative à l'opium narcotique. Son action sédatif rapide, même si de nature transitoire, en faisait un médicament utile. Il a rapidement été découvert qu'il n'avait pas les pouvoirs curatifs que l'on croyait, mais comme un soin palliatif de soulagement de la toux et des douleurs gastriques, il était le bienvenu.

Son déclin a commencé avec l'introduction de nouveaux sédatifs plus efficaces, par exemple les bromures et le chloral dans la seconde moitié du XIXe siècle, bien qu'il conserva sa place longtemps après que ces substances soient admises dans les pharmacopées. Avec le temps, sa

toxicité est devenue une fois de plus une idée dominante dans l'esprit des médecins et, enfin, avec l'avènement des barbituriques et autres matières synthétiques, sa période d'utilité pris fin. En 1918, Arthur Robertson Cushny (1866-1926), professeur de pharmacie à l'université du Michigan d'origine écossaise, dans son *Textbook of Pharmacology and Therapeutics* (7^e édition), a déclaré que l'acide prussique pouvait être éliminé de la thérapeutique sans perte. Les Américains l'ont supprimé de leur pharmacopée en 1925 et les Français ont suivi en 1937. A cause d'un retard dans la publication de la pharmacopée, il ne fut officiellement retiré en Grande-Bretagne qu'en 1948.

Conclusion

Des indices de l'utilisation du cyanure sont très anciens. Les égyptiens avaient découvert le poison contenu dans les amandes de fruit. Mithridate dans l'antiquité grecque a cherché une formule assurant l'innocuité des poisons, la thériaque, où figurent des feuilles de laurier. Était-ce déjà l'idée de l'accoutumance au poison pour y échapper ?

Cependant les Grecs n'étaient pas de grands utilisateurs de poison contrairement aux romains qui en firent fort usage et qui, déjà, dans la « pharmacopée » de l'époque appelée *De materia medica* signalaient d'une part les pouvoirs toxiques de l'amande amère et d'autre part en trouvaient des usages thérapeutiques. C'est grâce aux auteurs arabes que ces connaissances grecques et romaines se transmirent au XI^e siècle en Europe.

Mais le cyanure en tant que tel ne sera découvert que grâce aux progrès scientifiques du XVIII^e siècle avec l'apparition de l'expérimentation animale systématique et les mesures précises des dosages. Les premières expérimentations ont fait suite au décès de deux femmes qui avaient consommé du cognac additionné d'eau de laurier cerise. Mais c'est surtout les travaux réalisés sur le bleu de Prusse engagés par une lignée de chimistes (Macquer, Scheele, Bohm, Gay-Lussac) qui permirent la découverte du cyanure.

Le cyanure devenue acide cyanhydrique est alors connu comme un poison violent mais est aussi utilisé dans la thérapeutique comme un tonique (Langrish) vite abandonné, puis également contre la toux, les affections pulmonaires (Magendie) et les spasmes gastriques (Elliotson). La résistance à l'utilisation de ce médicament finira par conduire à sa sortie de la pharmacopée et son remplacement par de nouveaux sédatifs plus efficaces et moins dangereux.

Au seuil du XX^e siècle, une nouvelle étape va conduire à des utilisations multiples du cyanure.

II. Utilisation contemporaine du cyanure



Étiquette de boîte allemande de Zyklon B, en 1946. On peut lire : « Gaz toxique, ne doit être ouvert que par des personnes expérimentées. » (61)

L'utilisation la plus connue du cyanure est sa face obscure, celle du poison. Elle ponctue les guerres depuis l'isolement du radical chimique, jusqu'au XXe siècle où il est utilisé à des fins terroristes ou pour des suicides. C'est à partir du moment où le cyanure a pu être utilisé à l'état pur que l'armée a commencé à l'employer pour le combat ou les attentats. Par la suite, son pouvoir létal a séduit d'autres puissances. Il est fortement associé à l'époque des nazis. Mais l'usage du cyanure est d'utilité dans l'industrie et en pharmacie, même si les conséquences sur l'environnement ne sont pas neutres.

II.1 Empires

a. Guerres napoléoniennes

En mai 1813, après la défaite du général Von Bülow, Berlin se trouva menacée par les troupes de Napoléon. Le conseil municipal se réunit afin d'étudier les mesures à prendre. L'un des membres, un pharmacien, proposa au général un moyen inédit. Rappelons que c'est en 1752 que le chimiste français Pierre Macquer trouva les composés du bleu de Prusse et que c'est Carl Wilhelm Scheele qui, en 1783, isola le cyanure d'hydrogène à l'état pur. Il suggéra de remplacer les attaques à baïonnettes, qui n'étaient pas assez efficaces, par des pinceaux plongés dans un seau rempli d'acide cyanhydrique au bout des fusils. Ces pinceaux empoisonnés devaient être placés sous le nez de l'adversaire pendant l'attaque. Le général ne retiendra pas cette proposition. (62)

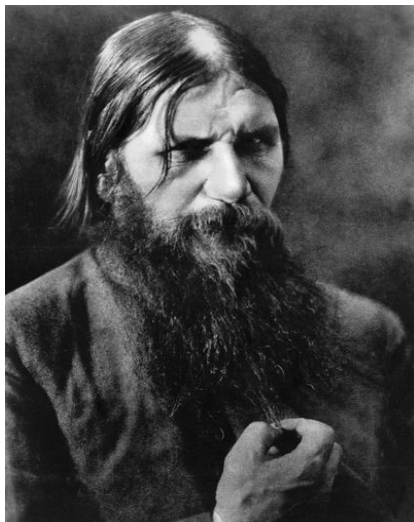
Mais cette idée fut utilisée par Napoléon III durant la guerre franco-prussienne de 1870. Les baïonnettes des soldats français étaient imprégnées de cyanure afin de majorer la mortalité parmi les troupes germaniques. (13) (63)

b. Assassinat de Raspoutine

Empire Russe : le cyanure a également été utilisé contre les ennemis politiques de l'intérieur comme dans l'assassinat de Raspoutine (21 janvier 1869 – 17 décembre 1916)

Paysan sibérien, Raspoutine n'était ni un moine, ni un pratiquant de l'église orthodoxe. Il se considérait cependant comme un homme de Dieu (64). Grâce à ses talents de persuasion et de guérisseur, il se fit une place dans la société russe jusqu'à ce qu'il parvienne à soulager le petit Alexis Romanov, hémophile, qui suite à une chute dans un jardin, présentait un œdème et des douleurs insupportables de la jambe que les médecins étaient incapables de soulager.

On ne dispose de cet épisode que le témoignage de la grande-duchesse Olga, sœur de Nicolas II, qui n'assista pas à la visite de Raspoutine mais constata le lendemain que l'enfant, moribond la veille, était assis dans son lit avec une jambe redevenue normale. La tsarine expliqua à Olga que Raspoutine n'avait pas touché l'enfant et qu'il était resté auprès du lit, en prière.



Portrait de Raspoutine (65)

Il devint alors peu à peu un proche de la Tsarine, le soulagement qu'il apportait à Alexis était le fondement de son crédit, mais le couple impérial avait aussi confiance en son jugement.

Le meurtre de Raspoutine fut perpétré par 5 conjurés (dont le grand-duc Dimitri) sous la direction du prince Ioussoupov qui était persuadé que Raspoutine était la cause des malheurs de la Russie et qu'il envoutait les souverains.

Le prince avait simulé une amitié avec Raspoutine pendant trois mois pour confirmer sa culpabilité. Puis il envisagea de l'attirer chez lui un soir sous le prétexte de rencontrer sa femme, une célèbre beauté. Le docteur Lazovert procura le cyanure réduit en poussière qu'il disposa dans des gâteaux de crème et dans deux verres. Pendant deux heures, Raspoutine consomma les gâteaux et du madère empoisonné sans manifester d'autres symptômes qu'une légère striction pharyngée. Les autres conjurés attendaient à l'étage où était supposée être la femme d'Ioussoupov (en réalité celle-ci était en Crimée).

Au bout des deux heures, Ioussoupov s'impatienta et monta à l'étage sous le prétexte de voir ce que faisait sa femme. Après discussion avec les autres conjurés, il redescendit avec un revolver et tira dans la région du cœur de Raspoutine, deux fois, à bout portant. Les autres descendirent, Raspoutine gisait sur le dos. Une partie des conjurés quitta le palais en se déguisant en Raspoutine pour détromper une éventuelle surveillance policière. Ioussoupov

retourna voir le cadavre et celui-ci ouvrit les yeux puis lui sauta à la gorge. Le prince parvint à se libérer et Raspoutine s'enfuit à travers la cour dans la neige. Un des conjurés le poursuivit, tira deux fois et le manqua, puis tira à nouveau et l'atteint dans le dos. Raspoutine s'arrêta, il lui tira alors dans la tête. Raspoutine tomba en avant, essaya de se trainer, reçut un coup à la tempe puis ne bougea plus. Les soldats du palais ramenèrent le corps dans le hall. Le prince alla chercher sa matraque puis martela son visage. Les autres conjurés revinrent, chargèrent le cadavre dans la voiture et l'emmenèrent dans la Néva où ils avaient repéré un trou dans la glace pour l'y jeter.

C'est quatre jours plus tard que le professeur Kossorotov pratiquera l'autopsie. Il constata alors que le crâne était défoncé, l'œil droit presque détaché de son orbite et le visage déformé par des ecchymoses. Il constata trois blessures par balle, la première était entrée par le thorax et avait traversé l'estomac et le foie, la deuxième était entrée dans le dos et avait traversé un rein, la troisième était entrée par la tempe et avait pénétré dans le cerveau et aurait été responsable de sa mort. Dans l'estomac on trouva un liquide brunâtre sentant l'alcool, il ne fut pas découvert de trace de poison (66).

Suivant les sources, de l'eau aurait été retrouvée dans les poumons au moment de l'autopsie, ce qui signifierait que Raspoutine respirait encore au moment de l'immersion, il serait donc mort noyé après avoir résisté au poison et aux balles (67). Cependant comme le rapport d'autopsie n'a pas été publié, la vérité ne sera jamais établie (66). Enfin, l'eau présente dans les poumons peut faire suite à un œdème pulmonaire consécutif à ce type d'empoisonnement.

Plusieurs hypothèses ont alors été soulevées pour expliquer l'inefficacité du poison (67) :

- L'erreur de substance a été envisagée, cependant celle-ci ayant été fournie par un médecin, nous pouvons penser que cette théorie peut être rejetée.
- Le produit pouvait être éventé. En effet, l'action du cyanure diminue avec le temps. Cette fois encore les sources diffèrent. Selon certains le poison avait été testé sur un animal qui mourut peu de temps après l'ingestion (67) ; selon d'autres il n'aurait pas été testé, cette hypothèse devient alors valable (66).
- L'action antidote du glucose contenu dans les gâteaux et le madère sur l'acide cyanhydrique, produisant un nitrite glucohéptonique non toxique pour l'organisme, est la dernière hypothèse. Cependant le professeur Kohn-Abrest (1880-1969), toxicologue, note en 1934 que la réaction nécessaire à la neutralisation de l'acide cyanhydrique serait trop lente, in vitro un fort excès de glucose ou de saccharose

détruit en quelques heures l'acide cyanhydrique (68).

Aujourd'hui la réalité aurait été révélée par le Dr Stanislas Lazovert, peu avant sa mort dans une lettre manuscrite où il révélerait que quelques heures avant l'arrivée du staretz au palais, alors qu'il broyait le poison, il eut l'impression de voir dans les flammes de la cheminée le visage de son défunt père, signe qu'il irait droit en enfer s'il se rendait complice d'un assassinat. Il décida donc de trahir ses comparses et ne mit de cyanure ni dans les gâteaux ni dans l'alcool. (69)

II.2. Première guerre mondiale

Le gaz volatil (62)

Après les échecs de la Marne et des Flandres, la doctrine militaire de l'état-major allemand qui reposait sur une guerre de mouvement, avait été remaniée. Or la préparation militaire ainsi que l'armement avaient été conçus en fonction d'une évolution rapide des opérations et non pour l'enterrement dans les tranchées. Au début de l'année 1915, tous les mouvements d'ampleur ont cessé. Pour débloquer la situation, l'usage des gaz est alors envisagé. Les allemands avaient une importante avance sur les alliés. Ils étaient les seuls à posséder des usines chimiques adaptées. Ils furent donc les premiers à utiliser des gaz toxiques le 22 avril 1915. Ils gardèrent leur avance sur cette nouvelle technologie jusqu'en septembre 1915.

La première molécule utilisée fut le chlore, puis vinrent le phosphore et le phosgène (association de chlore et de monoxyde de carbone) qui devint le principal toxique de la première guerre mondiale, jusqu'à l'apparition massive de l'ypérite ou gaz moutarde, celui-ci franchissait la barrière du masque. Il était irritant par inhalation comme ses prédécesseurs, mais il attaquait également l'épiderme, entraînant la formation de cloques quatre à six heures après l'exposition responsables de nécroses localisées puis d'abcédations.

La tactique des nappes de gaz, qui se perfectionna au long des années de guerre, devint une spécialité anglaise alors que les Allemands, qui l'avaient inaugurée, l'abandonnèrent assez vite, car ces derniers avaient quelques problèmes pour maîtriser les nappes soumises aux vents favorables aux britanniques. La dernière attaque germanique au moyen de bouteilles eut lieu en août 1916, après quoi le soin d'envoyer des gaz fut confié à l'artillerie et à ses obus spéciaux moins soumis aux caprices du vent.

L'acide prussique (ou acide cyanhydrique) fut souvent employé au côté du phosgène sur les champs de bataille de la première guerre car son action très rapide en faisait un poison d'une grande puissance. Mais pour que le seuil mortel soit atteint, il fallait qu'il conserve une concentration assez élevée. Celle-ci facilement acquise en milieu confiné, était très difficile à obtenir en milieu ouvert. L'acide cyanhydrique gazeux diffuse vite et sa concentration s'abaisse de même, le pouvoir toxique diminue donc rapidement.

En septembre 1916, la France essaya un autre poison à base de cyanure, **le chlorure de cyanure**, plus lourd et donc moins volatil que le cyanure, de plus il cumulait l'effet du chlore et du cyanure. Il était plus efficace à faible concentration car il irritait les yeux et les voies respiratoires. Enfin il présentait également une toxicité pulmonaire retardée comme le chlore et le phosgène.

Au même moment les Autrichiens essayèrent un poison à base de **bromure de cyanure**. Celui-ci était toujours très volatil mais moins que les autres associations au cyanure, il était également moins toxique. Il avait un effet irritant puissant sur les conjonctives et les membranes muqueuses des voies respiratoires. Cependant comme il corrodait le métal et était instable (en se polymérisant en une substance toxique inerte) il était difficile de le garder en réserve, les Autrichiens abandonnèrent son usage. (13)

Les spécialistes français qui croyaient aux vertus militaires de l'acide cyanhydrique l'utilisèrent de façon massive dans les projectiles d'artillerie à partir de 1917. Comme on le fabriquait à la manufacture de Vincennes, il était connu des initiés sous le nom de vincennite.

Si les Français avaient une faiblesse pour l'acide cyanhydrique, les Anglais, eux, étaient partisans de l'hydrogène sulfuré. Les Allemands avaient mis au point des molécules organiques complexes dont les divers groupements fonctionnels s'organisaient autour de l'atome d'arsenic (le diphényl chloroarsine, par exemple, était un toxique irritant, mais mélangé au phosgène, il déclenchait un important prurit qui poussait les soldats à arracher leurs masques et ainsi s'exposer aux effets mortels du phosgène). Après leur entrée en guerre en 1918, les Américains produisirent du diphénylamino chloroarsine, extrêmement toxique et traversant les masques protecteurs.

II.3. Deuxième guerre mondiale

Durant la seconde guerre mondiale, le cyanure a été très utilisé par le régime nazi, tant dans

leurs exterminations que sur eux-mêmes. Leurs alliés Japonais en firent également l'usage.

a. Zyklon B

Jusqu'en 1942, Auschwitz était un camp de concentration comme il en existait d'autres en Allemagne et en Pologne. Mais à partir de cette date, les autorités de la sécurité du Reich commencèrent à le transformer en un centre exterminateur gigantesque par le jumelage des installations existantes avec de nouvelles situées à trois kilomètres plus loin à Birkenau. C'est au cours de l'hiver 1942-43 que furent construits quatre crématoires dans le bois de Birkenau. Chacun était divisé en trois sections, l'une pour l'accueil et le déshabillage, l'autre pour le gazage et la dernière pour l'incinération. Les deux grands crématoires comportaient en sous-sol des pièces de déshabillage et gazage, des systèmes d'aération. Les cadavres étaient montés par ascenseur vers une batterie de dix fours et trente creusets, capables d'incinérer deux mille cadavres par vingt-quatre heures. Les petits crématoires pouvaient traiter mille personnes par jour. Ces installations étaient donc capables d'assassiner trois mille personnes par jour.

Peu après sa nomination à Auschwitz en 1941, Rudolf Höss dut s'absenter. Initialement Auschwitz fonctionnait avec du monoxyde de carbone. Pendant son absence, son adjoint Fritsch en profita pour essayer un insecticide présent dans le magasin du camp pour désinfecter les bâtiments. Celui-ci était commercialisé sous le nom de Zyklon B (B pour Blausäure, terme allemand désignant l'acide prussique ou acide hydrocyanique) depuis 1923 par la Deutsche Gesellschaft für Schädlingsbekämpfung à Frankfort-sur-le-Main. Fritsch nota la grande rapidité d'action du produit. A son retour, Höss refit un essai tout aussi concluant, le produit donnant la mort quasi-instantanément. Dès l'autorisation des autorités, la première chambre à gaz à Zyklon fut installée, elle permettait de gazer neuf cents personnes qui étaient entassées au préalable à plus de dix par mètre carré.

Un passage des mémoires de Höss rédigées dans sa prison polonaise peu avant qu'il soit pendu sur le lieu même de ses massacres, décrit son soulagement de l'utilisation des gaz toxiques :

« Cette mesure permit enfin la liquidation aussi rationnelle que non sanglante et hygiénique des détenus. Les fusillades me faisaient toujours horreur lorsque je pensais aux masses de victimes, aux femmes et aux enfants. Les exécutions d'otages et les liquidations massives ordonnées par le Reichsführer SS ou l'office

de sécurité du Reich me suffisaient déjà. Maintenant, j'étais tranquilisé parce que désormais ces bains de sang nous seraient épargnés. » (70)

Le Zyklon était composé d'acide cyanhydrique, de kieselguhr qui est un support fréquemment utilisé dans l'industrie et qui fit la fortune d'Albert Nobel lorsqu'il eut l'idée de le mélanger à la trinitroglycérine pour la stabiliser. Le kieselguhr contenant en moyenne 20% de son poids en acide cyanhydrique, le stabilisant chimique qui lui était adjoint (par exemple du chloroforme) devait empêcher la dégradation de l'acide et notamment sa polymérisation. Enfin l'extrême toxicité du produit nécessitait la présence d'une substance lacrymogène et irritante destinée à avertir immédiatement du danger d'empoisonnement.

A Auschwitz, on entassait les hommes dans une pièce étanche et on laissait la température monter suffisamment (au moins 20°C pour volatiliser rapidement l'acide cyanhydrique), avant de déverser par une lucarne ou un conduit d'aération le Zyklon B. En plein hiver, il fallait attendre parfois dix minutes pour que l'accumulation des personnes entassées augmente la température de la pièce jusqu'à la température adéquate. Une fois le produit répandu, les proches de la lucarne décédaient instantanément, les autres se débattaient et souffraient longuement, jusqu'à une vingtaine de minutes pour les plus éloignés. Une demi-heure après la libération du gaz, on ouvrait la porte et les installations de ventilation étaient mises en marche. Certains détenus, soumis aux corvées, intervenaient ensuite, emportant les cadavres enchevêtrés jusqu'aux incinérateurs.

Au total ont ainsi disparu 1 323 000 juifs, 6 430 Tziganes, 1 065 prisonniers soviétiques et 3 665 autres civils.

b. Suicide de plusieurs Nazis avec des capsules de cyanure

Eva Braun et Adolf Hitler (71) :

Le 28 avril dans son bunker sous la chancellerie du Reich, Hitler apprit que son bras droit Heinrich Himmler avait tenté de négocier la paix avec les alliés. Il dicta alors son testament, établit sa succession illusoire et épousa Eva Braun. Deux jours plus tard, ayant peur d'être capturé vivant et qu'un interrogatoire souille son parcours historique, le führer décida de mettre fin à ses jours. Son médecin personnel le docteur Ludwig Stumpfegger lui avait donné des ampoules de cyanure (petite fiole en verre rangée dans une douille en cuivre). Hitler les testa sur sa chienne et ses quatre chiots. Hitler et sa femme firent leurs adieux et gagnèrent

leur chambre après avoir informé leur assistant de ce qu'il fallait faire de leurs dépouilles. Personne n'entendit la détonation mais Hitler se serait logé une balle dans la tête tout en avalant le cyanure. Les cadavres furent emportés au jardin, aspergés d'essence et enflammés.

Hermann Göring, un temps désigné comme le successeur du Führer, et **Heinrich Himmler**, chef des SS et concepteur de la « Solution Finale », furent capturés par les alliés. Himmler était déguisé et possédait de faux papiers mais fut tout de même reconnu.

Le lendemain, 23 mai, il fut transféré dans un camp de prisonniers mais se suicida avant d'être interrogé en croquant une capsule de cyanure qu'il avait caché dans sa bouche. Ses derniers mots furent « je suis Heinrich Himmler ! ». Les médecins tentèrent de lui administrer des anti-émétiques et de le réanimer, mais après douze minutes d'agonie, il décéda. Sa dépouille fut enterrée dans une tombe anonyme. Un brigadier juif du service de renseignement, Susia Reich, déclara qu'il était en train de l'interroger lorsqu'il s'est éteint d'une mort « malheureusement rapide et indolore ».

Göring fait prisonnier et conduit au tribunal de Nüremberg, décida de se suicider après sa condamnation à mort par pendaison. Le 15 octobre 1946, la nuit précédant son exécution il avala une ampoule de cyanure qu'il avait réussi à se procurer et ne put être réanimé. Son corps fut tout de même apporté au gibet pour confirmation du décès par des témoins. En 2005, Herbert Lee Stivers, ancien soldat américain en poste pendant le procès de Nuremberg, avoua qu'il avait involontairement fourni l'ampoule de cyanure à Göring. Cherchant à impressionner une jolie allemande, Stivers avait accepté de faire passer un stylo plume censé contenir des lettres et des médicaments, mais dans lesquels étaient sans doute dissimulées les capsules mortelles (une autre fiole aurait été découverte dans la cellule de Göring). (71)

Erwin Rommel (contraint au suicide) : (71)

Pendant la première guerre mondiale, le jeune Erwin Rommel reçut les plus hautes distinctions militaires allemandes. Au début de la deuxième guerre, il dirigea une Panzerdivision et gravit les échelons en brillant par ses attaques éclairs. Il était le général favori d'Hitler, l'objet d'une importante propagande, considéré comme un héros puis promu maréchal. En 1943, Rommel prit le commandement du mur de l'atlantique, construit sur la côte française pour empêcher le débarquement allié. En traversant l'Europe occupée, il comprit que l'issue de la guerre était inexorable et que l'Allemagne devait chercher la paix mais Hitler n'accepterait jamais. Sa perte de confiance arriva aux oreilles d'autres officiers

mécontents qui fomentaient l'opération walkyrie (complot pour assassiner le Führer) et contactèrent Rommel. Il refusa de participer.

Le 6 juin 1944, Rommel pensait que la seule solution était une contre-attaque d'envergure tant que la tête de pont alliée restait fragile. Hitler refusa de mobiliser les divisions de blindés gardées en réserve pour un éventuel deuxième assaut. Rommel comprit que la guerre était perdue et le 15 juillet demanda au Führer de négocier l'armistice. Deux jours après, sa voiture de fonction fut mitraillée par deux avions marqués de l'insigne britannique, il survécut de peu à ses blessures. D'après les rapports de la Royal Air Force, aucun avion ne survolait le secteur à ce moment. Le 20 juillet, Hitler assistait à une réunion en Prusse-orientale lorsqu'une bombe dissimulée dans sa mallette explosa tuant cinq personnes, mais l'épargnant. L'opération walkyrie avait échoué mais tous les conspirateurs furent traqués. Rommel posait un problème car la propagande en faisait un héros populaire. Le 14 octobre, l'ombre de la trahison planait sur Rommel. Certains de ses collaborateurs avaient été exécutés pour leur implication présumée dans l'opération walkyrie.

A midi, les généraux Burgdorf et Maisel arrivèrent pour une entrevue avec Rommel, qui en sortant dit à son fils : « Je dois prévenir ta mère que je serai mort dans un quart d'heure[...] la maison est cernée et Hitler m'accuse de haute trahison ». Il lui expliqua les propos généraux « au vue de ma mission en Afrique, il m'est permis de mourir empoisonné. Ils ont la substance avec eux. La mort surviendra en trois secondes. Si j'accepte, les mesures habituelles ne seront pas prises contre ma famille, c'est-à-dire contre toi. ». Rommel monta dans la voiture avec les généraux. A 13h25 sur la route de l'hôpital à Ulm, le véhicule s'arrêta et Burgdof demanda à Maisel et au chauffeur de sortir. A leur retour quelques minutes plus tard Rommel s'était effondré en avant, son bâton de maréchal lui avait échappé des mains. Il avait avalé un comprimé de cyanure. On annonça publiquement une mort par attaque cérébrale et lors des funérailles nationales Hitler déposa une couronne.

Odilo Globocnik (72) (73) (74)

Né dans une famille autrichienne à Trieste en Italie le 21 avril 1904 il commença par une carrière d'agent immobilier, il devint dès 1922 un membre actif des organisations paramilitaires pré-nazies. Par la suite il fut l'un des principaux nationaux socialistes autrichiens qui ont aidé à organiser le renversement du gouvernement autrichien et à rendre possible l'Anschluss de l'Autriche au Reich allemand. Le 9 novembre 1939, Globocnik fut

nommé SS et chef de la police dans le district de Lublin du gouvernement général. Après une carrière décevante dans le parti, Globocnik eu une seconde chance dans les rangs de la SS et de la police.

Le 13 octobre 1941, Globocnik reçut un ordre verbal d'Heinrich Himmler pour démarrer les travaux de construction de Belzec, le premier camp d'extermination dans le gouvernement général de Pologne. La construction de deux camps d'extermination supplémentaires, Sobibor et Treblinka, suivirent en 1942. Après la chute de Mussolini, Globocnik fut transféré du gouvernement général vers Istria la partie allemande occupée de l'Italie en septembre 1943, et posté dans sa ville natale de Trieste. Il y est nommé Higher SS et chef de la police de la région côtière Adriatique.

Avec l'avance des troupes alliées, Globocnik se retira dans la Carinthie en Autriche et finalement partit se cacher dans les montagnes, dans une hutte alpestre près de Weissensee, en compagnie de son personnel le plus proche. Traqué et capturé par les Britanniques le 31 mai 1945, le groupe n'était pas entièrement identifié, cependant Globocnik tourna malencontreusement la tête à l'appel de son nom par le Major britannique Ramsey. Comprenant son erreur il mordit sa capsule de cyanure.

Les enfants Goebbels (71) (75) (76) :

Joseph Goebbels (ministre de la propagande) et sa femme Magda avaient déjà décidé de se suicider et de tuer leurs six enfants. Le 27 avril 1945, Magda Goebbels avait prévenu le docteur SS Helmut Kunz qu'elle aurait besoin d'aide pour éliminer ses enfants. Le 1er mai, Kunz fut convoqué pour passer à l'action. Ils se rendirent dans la chambre des petits, qui étaient déjà au lit en chemise de nuit. Magda tendit au médecin une seringue de morphine et dit aux enfant qu'on allait leur faire un vaccin. Kunz effectua les injections pour les endormir mais n'eut pas le courage de les empoisonner. Magda fit alors venir Stumpfegger, le médecin d'Hitler, qui l'aida à introduire une ampoule de cyanure entre les dents de chaque enfant, puis à forcer sur les mâchoires pour les briser. D'après l'autopsie réalisée une semaine plus tard et signée par plusieurs docteurs Soviétiques, la fille aînée, Helga « portait plusieurs hématomes bleus et noirs », sans spécifier la localisation de ceux-ci, ce qui suggère qu'elle s'était débattue.

Ensuite Goebbels et son épouse se rendirent au jardin et brisèrent des ampoules de cyanure entre leurs dents en se tirant simultanément dessus. Leurs corps furent aspergés d'essence et

brulés.

c. Les résistants

Les résistants étaient équipés d'une capsule de cyanure en cas d'arrestation comme le décrit Daniel Cordier (alias Caracalla) dans ses mémoires :

« Le capitaine Bienvenue vous remettra à votre départ une capsule de cyanure qui, si vous craignez de ne pas supporter la douleur, vous assurera une mort instantanée. Si vous ne la prenez pas, vous aurez deux probabilités après l'interrogatoire, être fusillé ou être expédié dans un camp de travail en Allemagne. » (77)

Une figure éminente de la Résistance française, Jacques Bingen, né à Paris le 16 mars 1908 et mort à Chamalières le 12 mai 1944 (à 36 ans), et membre de la France libre dès 1940 puis délégué du général de Gaulle auprès de la Résistance intérieure française, du 16 août 1943 à son arrestation par la Gestapo le 12 mai 1944 dut utiliser sa capsule. La trahison de l'agent double de l'Abwehr Alfred Dormal permit à la Gestapo d'arrêter Jacques Bingen en gare de Clermont-Ferrand. Il s'échappa en assommant un des gardes chargés de sa surveillance, mais une employée de la Banque de France, ne comprenant pas ce qui se passait, indiqua son chemin aux poursuivants. Repris et craignant sans doute de révéler sous la torture les secrets importants de la Résistance qu'il détenait, Jacques Bingen se donna la mort en avalant sa capsule de cyanure. Son corps n'a jamais été retrouvé. (78)

d. Utilisation par les Japonais

En 1931, après l'annexion de la Mandchourie par le Japon, s'établit l'unité 516 près de Qiqihar afin de développer et de tester des armes chimiques modernes. Le personnel de 3000 individus, s'attacha également à perfectionner certaines armes. Dès 1932, sous la direction de Shiro Ishii (1892-1959), médecin diplômé de microbiologie, le Japon débuta la création d'unités militaires dédiées à l'armement bactériologique et chimique. Les expériences réalisées étaient faites sur des êtres humains, c'est pourquoi ces installations furent mises en place à l'étranger secrètement, tout d'abord à Harbin, puis Beiyinhe situé à 100 km au sud-est. Un plus grand cantonnement fut créé, à partir de 1941, à Ping Fan, à 24 kilomètres au sud de Harbin, appelé unité 731.

Les premiers cobayes étaient des prisonniers condamnés à mort. Par la suite, les victimes

étaient également des soldats chinois, des Russes communistes détenus, des intellectuels, des ouvriers coupables « d'agitation » ou simplement des individus soupçonnés de « déloyauté ». Ces cobayes humains étaient appelés marutas ce qui, en japonais, signifie bûche ou bille de bois.

Les troupes japonaises utilisèrent les moyens chimiques développés lors de l'invasion de la Chine en 1937. Ainsi, ils lancèrent 375 attaques chimiques lors de la conquête de Wuhan, campagne qui dura 4 mois. Six types de gaz ont pu être identifiés, dont les cyanure d'hydrogène, cyanure de bromobenzyle et chloroacétophénone, diphenyl-cyanoarsine et diphenyl-chloroarsine. (79)



Photo de victimes gazées, bataille de Shanghai 1937 (80)

Le 9 août 1945, l'Union Soviétique déclara la guerre au Japon et son armée traversa la frontière pour pénétrer en Mandchourie. L'état-major de l'armée de terre japonaise ordonna la destruction de l'unité 731 de Pin Fan, avec toutes ses annexes médicales, documents et prisonniers. Plus de quatre cent prisonniers moururent suite à l'empoisonnement de leur nourriture au cyanure ou furent fusillés afin qu'il ne reste aucun survivant capable de témoigner des activités menées sur place. Le personnel restant fut dans l'incapacité de brûler la totalité des cadavres en raison de leur grand nombre et le 14 août, ce même personnel (estimé à 120 personnes) se vit distribuer du cyanure pour éviter d'être capturé par les troupes soviétiques. Ishii ordonna aux ex-membres : « Emportez ce secret dans la tombe, ne prenez pas d'emploi public. Ne communiquez pas entre vous ». (81) (82)

e. Suicides Notoires

- Horacio Quiroga (31 décembre 1878 – 18 février 1937) (83) (84)



Photographie de Horacio Quiroga en 1900 (85)

Écrivain uruguayen, il inaugura le réalisme magique dans la littérature latino-américaine. Il naquit à Salto et commença sa carrière littéraire, à Montevideo, avec un recueil poétique, *Los Arrecifes de coral*, 1901 (*Les Récifs de corail*). En 1915, son épouse, dont il a eu deux fils, se suicida au bichlorure de mercure (désinfectant). Son ouvrage *Pasado amor* contient le récit de cette agonie qui dura huit jours. Il se rendit alors à Buenos Aires où il se consacra activement à la littérature. Atteint d'un cancer de la prostate et convaincu de la malignité de sa maladie, Quiroga finit par se suicider au cyanure à sa sortie de l'hôpital le 18 février 1937. On le retrouva mort le lendemain matin sans avoir laissé une ligne écrite. L'acte de l'Etat-Civil de Buenos Aires dit ceci : *(el 19 de Febrero) as las siete horas...fallecio Horacio Silvestre Quiroga, de intoxicacion por cianuro de potasio, segun certificado del médico Nicolas Raul Carreras...* Le 23 février le cadavre fut incinéré.

- Wallace Hume Carothers (27 avril 1896 - 29 avril 1937) (86) (87)



Wallace Hume Carothers ici au début des années 30, démontre l'élasticité du Néoprène (88)

Chimiste américain né à Burlington, dans l'Iowa, Carothers obtint en 1924 un doctorat en chimie après des études supérieures à l'université de l'Illinois à Urbana. Ensuite, il travailla à l'université Harvard (Cambridge, Massachusetts) où il obtint des résultats importants et originaux qui laissaient présager une très belle carrière de chercheur universitaire quand, en 1928, la société Du Pont de Nemours à Wilmington (Delaware) lui proposa de prendre la direction d'un service de chimie organique fondamentale doté de très importants moyens en matériel et en personnel très qualifié. Carothers dirigea pendant neuf ans ce service. Les résultats obtenus sous sa direction furent particulièrement brillants. À partir de recherches fondamentales sur les hauts polymères et les processus de polymérisation, il réussit deux percées considérables. D'abord, en 1932, le travail de son service conduisit à la prise d'un brevet pour le Néoprène, caoutchouc synthétique doté d'excellentes qualités de résistance à la chaleur, à la lumière et à la plupart des solvants. Puis, en 1935, Carothers obtint le Nylon, polyamide à partir duquel il produit des fibres élastiques et résistantes bien adaptées au tissage. La production industrielle du Nylon commença en 1938, mais Carothers ne connut pas le résultat de ses brillantes découvertes : souffrant de fréquents accès de dépression, il se suicida en 1937, après le décès de sa sœur et seulement 20 jours après avoir remis son brevet pour le Nylon, en avalant un verre de jus de citron avec du cyanure de potassium dans un hôtel de Philadelphie. Carothers fut, en 1936, le premier chimiste industriel à être élu à l'Académie nationale des sciences des États-Unis.

- **Alan Turing (23 juin 1912 – 7 juin 1954), mort d'un héros de la guerre**

(71)



Photo de Alan Turing (89)

Il est considéré comme un génie des mathématiques, cryptologue et informaticien anglais, inventeur de l'ordinateur, personnage-clé du déchiffrement du code allemand Enigma pendant la seconde guerre mondiale (machine électromécanique portable d'origine allemande pour le chiffrement et le déchiffrement de l'information).

Ses hauts faits de guerre, son travail sur Enigma étaient secrets, peu de ses amis étaient au courant. Pour toute récompense il devint un individu potentiellement dangereux. En effet, pendant la guerre froide, les dirigeants des services secrets pensaient que l'homosexualité serait le point faible de l'Occident. La rumeur courait que les homosexuels pourraient tomber dans des pièges tendus par des agents communistes, puis être contraints par chantage, dans la mesure où l'homosexualité était illégale à l'époque. La défection des espions britanniques Guy Burgess et Donald Maclean, soupçonnés d'être amants, alimentait cette panique.

Turing, outre sa participation à Enigma, continuait à participer à des travaux d'espionnage de haut niveau dans le domaine des ordinateurs ou du déchiffrement de codes. Dans le même temps il était ouvertement homosexuel. En 1952, alors qu'il venait d'être cambriolé et qu'il était persuadé que le coupable connaissait son amant, il fit part de ses doutes à la police qui l'arrêta sur le champ. Accusé d'« indécence flagrante », il fut libéré à condition de suivre un traitement hormonal à base d'œstrogène (entraînant impuissance, gynécomastie, prise de poids). Il fut également interdit de territoire aux États-Unis et perdit son habilitation, il ne pouvait alors poursuivre ses importants travaux entrepris. Il aggrava son cas en s'offrant des vacances à l'étranger à la recherche d'amants. Parmi ses destinations figuraient des pays proches du rideau de fer. Il n'est donc pas impossible que son assassinat ait été envisagé dans le contexte de paranoïa de l'époque.

Pendant les deux années qui suivirent sa condamnation Turing engagea une psychanalyse.

Le matin du 8 juin 1954 sa femme de ménage le découvrit mort à son domicile de Wilmslow Cheshire, une pomme à demi mangée à côté de son lit. L'autopsie révéla qu'il avait succombé à un empoisonnement au cyanure et l'explication la plus souvent avancée fut qu'une grave dépression, suite au harcèlement qu'il subissait à cause de son homosexualité, l'avait poussé à attenter à sa vie. Il avait chez lui un appareil permettant de couvrir les cuillères d'une couche d'argent qui comportait un bidon de solution de cyanure. Le poison venait probablement de là. On a présumé qu'il avait enduit la pomme mais le fruit n'a pas été analysé.

Turing était obsédé par le film « Blanche neige et les sept nains » et adorait répéter les mots

de la sorcière : « Plonge la pomme dans le brouet et laisse le sommeil de mort l'imprégner ». Son suicide semble donc une référence à ce film.

II.4 Usages contemporains

a. Conflits

- En 1987, les autorités militaires soviétiques présentaient à une délégation d'experts et de journalistes un large échantillonnage d'armes chimiques dont certaines à base d'agents cyanés, démontrant ainsi que la manipulation des cyanures par les armées conventionnelles s'était poursuivie durant la période de la guerre froide. (63)

- En 1988, durant le conflit opposant l'Iran à l'Irak, les populations kurdes d'Halabja (ville du Kurdistan irakien) auraient été victimes d'obus chimiques contenant des dérivés cyanés. (90)

Ces toxiques étaient dispersés par avion et hélicoptère sous forme de bombes ou d'épandages, mais aussi, dans les dernières offensives, par roquettes. (91)



*Cet homme pleure son enfant mort, victime des bombardements chimiques de l'armée irakienne sur la ville d'Halabja, dans le Kurdistan irakien, en 1988
(photo de Hulton Getty)*

b. Convention internationale (92) (93)

Suite à ces événements entre autres, la communauté internationale a élaboré une convention sur l'interdiction des armes chimiques. Elle porte sur la fabrication, le stockage et l'emploi des armes chimiques ainsi que sur leurs destructions. Ouverte à la signature lors d'une cérémonie qui a eu lieu à Paris le 13 janvier 1993, quatre ans plus tard, le 29 avril 1997, elle entrerait en vigueur.

La Convention est unique en son genre car il s'agit du premier traité multilatéral qui interdit toute une catégorie d'armes de destruction massive et prévoit la vérification internationale de la destruction de celles-ci. Il s'agit en outre du premier traité de désarmement négocié dans

un cadre entièrement multilatéral.

La Convention a également été négociée avec la participation active de l'industrie chimique du monde entier, garantissant ainsi le concours continu de cette dernière au régime de vérification de l'industrie établi par la Convention sur les armes chimiques. Celle-ci prévoit l'inspection des installations de l'industrie afin de garantir que les produits chimiques toxiques servent uniquement à des fins non interdites par la Convention.

Globalement, la communauté internationale a réussi à mettre au point un traité qui permet à la fois de vérifier la destruction des armes chimiques à l'échelle mondiale et de garantir la non-prolifération de ces armes et des produits chimiques toxiques entrant dans leur fabrication. Par ailleurs, la Convention favorise la coopération internationale entre les États, parties dans l'utilisation pacifique de la chimie et prévoit une assistance et une protection destinées aux États, parties menacées ou attaquées par des armes chimiques.

c. La chambre de la mort (71) (13)

Les pays appliquant la peine de mort sont soucieux d'éviter des modes d'exécution « cruels et inhabituels » (cette clause est inscrite dans la constitution américaine)

Une des tentatives d'exécution plus humaine est la chambre à gaz, introduite aux États-Unis dans les années 1920. La première victime fut Gee Jon, un sino-américain membre du gang Hop Sing Tong, accusé de meurtre dans le Nevada. Au départ, on tenta de diffuser du gaz d'arsenic dans la cellule pendant son sommeil, mais les murs mal isolés laissèrent échapper le poison. Une pièce plus hermétique fut alors construite.

Depuis, les exécutions suivent le même protocole : le condamné est attaché à un lit ou une chaise dans une salle hermétique dotée d'une fenêtre d'observation. Un long stéthoscope fixé au condamné permet au médecin de prononcer le décès. On utilise des sels de cyanure pour produire de l'hydrogène de cyanure, en plongeant des boulettes de ce cyanure de sodium dans un seau d'acide sulfurique ou en versant de l'acide sur des boulettes de cyanure de potassium. Une fois le décès prononcé, le personnel pénitentiaire doit décontaminer la pièce et évacuer le corps. Un système de ventilation aère la cellule et le cyanure est neutralisé par de l'ammoniac pulvérisé aussi sur le cadavre. Après trente minutes, les employés équipés de vêtements de protection entrent dans la chambre et passent la main dans les cheveux du détenu pour en libérer le gaz emprisonné.

En 1944, le juge de district Marilyn Hall Patel décida que les chambres à gaz étaient des méthodes de punition inhumaine et interdit sa pratique en Californie. Deux ans plus tard la cour d'appel des États-Unis approuva la décision de Patel et jugea les chambres à gaz comme violant le huitième amendement de la constitution à cause de l'horrible douleur observée pendant plusieurs minutes. Cependant plusieurs États proposent encore le choix entre l'injection létale et la chambre à gaz au condamné à mort, le dernier à faire ce choix fut Walter LaGrand en Arizona en 1999.

d. Utilisations et catastrophes industrielles

L'acide cyanhydrique est utilisé comme pesticide et est un sous produit des industries du charbon et de l'acier. Le bleu de prusse est un colorant largement utilisé, c'est un agent chélateur. Les sels de sodium et potassium sont utilisés dans l'industrie minière (galvanoplastie, nettoyage des métaux, durcissement des surfaces). Le cyanure est utilisé pour fabriquer du papier, des textiles et des plastiques ou pour le développement des photographies. Il est utilisé dans la production de produits pharmaceutiques intermédiaires (vitamine, caféine..). Sa production mondiale est estimée à deux millions de tonnes, majoritairement pour l'extraction de l'or. Compte tenu de sa toxicité, il est le plus souvent immédiatement employé sur les sites industriels.

En Europe, il est produit en Belgique, République Tchèque, Allemagne, Pays-Bas, Royaume Uni et en France.

L'utilisation industrielle a conduit à quelques grandes catastrophes aux lourdes conséquences humaines.

- L' Accident de Bhopal, survenu dans la nuit du 3 décembre 1984 en Inde est la conséquence de l'explosion d'une usine d'une filiale de la firme américaine *Union Carbide* (l'un des premiers groupes chimiques américains) produisant des pesticides qui était l'objet d'un incendie et d'une fuite de 25 tonnes d'isocyanate de méthyl et autres composants cyanés et produits de combustion. Cette catastrophe a été responsable d'entre 1 800 et 5 000 morts ainsi que 200 000 intoxiqués environ. (94) (80)

- Catastrophe industrielle d'Omaï en Guyane. En 1995, elle fait suite à la fuite d'un barrage utilisé pour la rétention de déchets miniers pour l'industrie *Cambior*, entraînant le déversement de cyanure, métaux lourds et autres polluants dans la rivière Essequibo. A cette

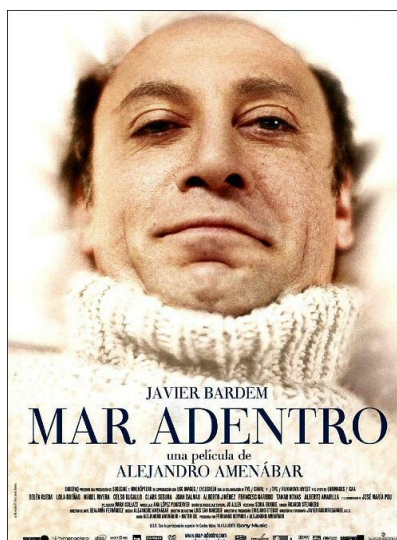
époque 23 000 personnes vivaient dans la région de la rivière et en dépendaient pour boire, se laver et pêcher. La catastrophe d'Omaï représente 3 milliards 200 millions de litres de déchets cyanurés. Aucun mort ne fut à déplorer mais les personnes touchées n'ont pas été indemnisées (225 dollars par personne pour les 20 000 victimes du Guyane à titre de dédommagement). Les résultats de l'enquête ont pourtant démontré les négligences de la compagnie canadienne *Cambior*. (95) (96)

- Baïa Mare (Roumanie) le 30 janvier 2000 : cet accident minier a consisté au déversement de 100 000 m³ d'eau polluée par du cyanure dans la rivière Lapos qui sont arrivés dans le Danube (rejets de sites d'extractions minières) suite à la rupture d'un barrage qui contenait les eaux contaminées. La société industrielle impliquée était *Aurul*, une coentreprise avec participation australienne (par *Esmeralda Exploration*) et roumaine (par une société du gouvernement roumain) spécialisée dans l'exploitation aurifère. Les conséquences ont été : 2 000 km de cours d'eau pollués, des concentration de cyanure 700 fois supérieures aux normes admises, 1 000 tonnes de poissons morts et l'impossibilité pour 2,5 millions d'habitants de consommer l'eau du robinet. Cet accident est considéré comme le pire désastre écologique en Europe depuis Tchernobyl. (97) (80) (98) (99)

e. Suicide de Ramon Sampedro (5 janvier 1943 – 12 janvier 1998)

(100) (101)

Sampedro est devenu tétraplégique à l'âge de 25 ans alors qu'il plongeait dans une mer descendante sur les côtes de Galice, sa région d'origine. Depuis le moment de l'accident en 1968 jusqu'à sa mort vingt neuf ans plus tard, il a réclamé le droit de mourir. Il entreprit des démarches judiciaires conduisant à un refus de la cour d'Espagne, en effet il ne pouvait mourir seul compte tenu de son état. Le 12 janvier 1998 il se suicida en buvant du cyanure dilué dans de l'eau à l'aide d'une paille devant une caméra afin de prouver que ce suicide était entièrement de sa responsabilité, pour que les personnes qui l'avait aidé ne soient pas poursuivies. A priori il aurait bénéficié de l'assistance de onze amis qui ont chacun réalisé une partie des actions nécessaires à son suicide, pour diminuer la responsabilité de chacun.



*Adaptation cinématographie de la vie de
Ramon Sampedro (102)*

f. Meurtres notoires

- Temple du peuple à Jonestown (103) (104)

Le 18 novembre 1978 survint un attentat perpétré à l'aérodrome de Port Kaituma en Guyane sur le député au congré Leo Ryan accompagné de quatre journalistes qui revenaient d'une visite sur une commune isolée dénommée Jonestown d'après le nom de son chef spirituel, le révérend Jim Jones. Ils souhaitaient se faire une idée personnelle sur les rumeurs qui couraient aux États-Unis, tendant à présenter la commune comme un camp de concentration où les membres étaient retenus de force pour y subir les pires traitements. Le député était également accompagné de parents de membres de la commune et d'une dizaine de personnes qui avaient décidé de quitter la communauté. Cette commune comptait environ un millier de membres venu de Californie sous la conduite de Jones, jusque-là pasteur et chef spirituel du Temple du Peuple à San Francisco. L'attentat se produisit vers 16 h. Le même jour à 17 h, à Jonestown même, Jones réunit toute la communauté et lui déclara que le moment était venu de mourir tous ensemble dans un « suicide révolutionnaire ». Peu après l'attentat, un enquêteur a découvert à Jonestown des centaines de cadavres, aux rangs desquels le révérend Jones, sa femme et ses enfants (naturels et adoptifs) : neuf cent douze personnes ont trouvé la mort, en très grande majorité par empoisonnement par un mélange de cyanure et limonade.

- Ronald Clark O'Bryan (19 Octobre 1944 – 31 Mars 1984) (106)

En 1974 le soir d'halloween, O'Bryan a empoisonné des bonbons avec du cyanure. Il les a alors donnés à 5 enfants, dont son fils de 5 ans et sa fille de 8 ans. Seul son fils Timothy

mangea le bonbon et en mourut. Cet ancien opticien avait souscrit une assurance vie pour ses enfants dont il espérait toucher la prime. Un autre enfant a été retrouvé endormi avec le bonbon à la main qu'il n'était pas parvenu à ouvrir. Il fut exécuté en 1984, devenu célèbre sous le surnom de Candyman.

- La Josacine empoisonnée (108) (109)

Le 11 juin 1994, dans le village de Gruchet-le-Valasse (Seine-Maritime), Émilie Tanay, 9 ans, succombe après avoir ingéré de la Josacine, sirop antibiotique.

Le 16 juin 1994, le laboratoire Bellon, fabricant de la Josacine, organise le rappel de cet antibiotique, entre 200 000 et 300 000 flacons sont retirés de la vente. L'Agence du médicament diligente une enquête sur le site de fabrication. L'enquête révèle la présence de cyanure dans le médicament. Et les gendarmes comme le juge d'instruction concluent finalement que la fillette a été victime d'un empoisonnement dont elle n'était en fait pas la cible□

Selon la thèse de l'accusation, retenue par les jurés de la cour d'assises, Jean-Marc Deperrois aurait voulu éliminer l'époux de sa maîtresse. Il aurait donc versé du poison dans le médicament posé dans la cuisine du couple sans savoir qu'il s'agissait du sirop de la jeune Émilie qui séjournait alors chez eux. Jean-Marc Deperrois, jugé pour empoisonnement, a écopé de vingt ans de réclusion criminelle. Il a toujours nié avoir acheté le cyanure de sodium fatal à la fillette.

II.5. Le terrorisme aujourd'hui

a. Attentats

Les agents cyanés peuvent être **utilisés à des fins terroristes** comme le rappellent les exemples suivants :

En mars 1992, des concentrations létales de cyanure de potassium furent découvertes dans des réservoirs d'eau d'un camp de l'armée turque à Istanbul. Cette attaque chimique fut revendiquée par le PKK (Parti des Travailleurs du Kurdistan). (110) (80)

En 1995, des sacs de cyanure de sodium et d'acide sulfurique ont été trouvés dans le métro de Tokyo, station Kayabacho (63), ils comportaient un moteur contrôlé à distance pour

commander leur rupture. Une tentative d'attentat par déversement de grandes quantités de cyanure d'hydrogène a été organisée par la secte Aum Shinrikyo. (80)

1999 : dans les locaux d'une secte aux États-Unis sont découverts du cyanure de potassium et des projets d'empoisonnement des réserves d'eau potable de certaines villes.

Février 2002 : arrestation de 4 marocains liés à la mouvance Al Qaida qui projetaient de mettre un sel de cyanure dans le réseau d'adduction d'eau de l'ambassade US à Rome.

2002 : attentat déjoué dans le métro de Londres par des membres d'Al Qaida qui projetaient une utilisation d'acide cyanhydrique. (80)

En 2003, un attentat est prévu dans le métro new-yorkais par Al-Qaida (111) (112)

En 2005, la menace d'attentat au Zyklon B à l'aéroport de Nice conduit au déclenchement d'un important dispositif d'alerte NRBC (Nucléaire, radiologique, bactériologique et chimique) mettant en jeu 350 personnes dans le cadre du plan « Piratox », avec mise à disposition de 400 doses d'antidote. (63) (113)

b. Empoisonnements alimentaires

D'autres faits ayant trait à des **contaminations alimentaires à visée terroriste** ont été relatés dans la presse :

1989, des raisins chiliens importés aux États-Unis sont contaminés au cyanure. Aucune personne ne fut touchée, cependant plusieurs pays ont suspendu leurs importations de fruits du Chili. L'objectif était précisément de nuire à l'économie chilienne. (63) (110)

1995, du champagne dans un Camp militaire russe au Tadjikistan était empoisonné au cyanure. Dix militaires russes sont décédés. (110) (63)

2002, une tentative d'attentat chimique au cyanure contre l'ambassade russe à Paris est déjouée. (63) (114)

2005, l'empoisonnement au cyanure de boissons à Taïwan est responsable du décès de plus de dix personnes. (63)

c. Affaire du Tylenol

Une célèbre affaire d'empoisonnement médicamenteux aux États-Unis : **Tylenol empoisonné à Chicago** (115) (116)

En 1982, plusieurs comprimés d'un anti-inflammatoire, le Tylenol (acétaminophène), avaient été empoisonnés au cyanure. Les sept victimes, dont trois de la même famille et un enfant, étaient mortes sur le coup après avoir avalé un comprimé. Les 4 premières victimes sont mortes le 30 septembre 1982 : Mary Kellerman 12 ans, Adam Janus 27 ans, Stanley Janus, son frère, 25 ans et sa femme Theresa Janus (numéro de lots des bouteilles MC 2880). Lorsque les médecins virent arriver les Janus à l'hôpital, ils eurent des soupçons, car ils avaient tous les trois une pression artérielle basse. Les analyses sanguines ont montré des taux élevés de cyanure chez toutes les victimes. Le lien entre les morts fut établi par deux pompiers de la région de Chicago qui avaient remarqué que chaque victime avait pris des capsules de Tylenol avant de mourir. Alerté par les autorités de Chicago le jour même, Johnson et Johnson annonce le rappel immédiat de 93 400 bouteilles de Tylenol portant le numéro de lot MC 2880. Ces bouteilles étaient produites à Fort Washington (Pennsylvanie), puis envoyées dans 31 états américains. Johnson et Johnson arrête la publicité et la promotion du Tylenol. La firme envoie un demi-million de mémos aux pharmaciens, hôpitaux et médecins. Elle met sur pied un laboratoire près de Chicago, où trente chimistes analysent les échantillons de Tylenol contaminés. La compagnie offre même 100 000 dollars à quiconque pourrait donner des informations conduisant à l'arrestation de la personne responsable.

Le même jour, deux victimes s'ajoutent à la liste : Mary McFarland avec des capsules contaminées au domicile (numéro de lot 1910 MD) et une autre bouteille vide (numéro de lot MC 2738) ainsi que Mary Reiner avec des capsules contaminées retrouvées mais la victime avait mélangé ses boîtes, le numéro de lot ne pouvait être retracé.

Le lendemain, les 171 000 bouteilles de Tylenol portant le numéro de lot 1910 MD sont immédiatement rappelées. Ces bouteilles étaient produites à Round Rock (Texas) et étaient envoyées ensuite à Chicago et dans l'ouest américain. La production de Tylenol fut temporairement arrêtée. Le 31 septembre, Paula Prince, 35 ans, (numéro de lot 1801 MD) est une autre victime.

Dès la première semaine de crise la compagnie établit des lignes téléphoniques gratuites pour répondre aux demandes concernant la sécurité du Tylenol. Au mois de novembre 1982,

déjà 30 000 appels avaient été passés. La compagnie répondit à plus de 3 000 lettres de consommateurs inquiets. Dès le 30 septembre 1982, les commerçants de Chicago ont enlevé les bouteilles de Tylenol de leurs étagères. Les représentants de la santé publique et la police mirent en garde les résidents de Chicago contre les capsules.

Dès le 31 septembre l'empoisonnement au Tylenol attira l'attention des médias et une panique nationale s'ensuivit. Les centres anti-poison furent débordés. Les consommateurs voulaient se faire rembourser ou échanger leur Tylenol contre d'autres marques d'analgésiques. On demanda aux représentants des écoles, églises et scouts d'aller informer les gens des régions éloignées des grands centres et les personnes âgées qui n'auraient pas entendu les avertissement à la radio et à la télévision.

Le 5 octobre la compagnie retira les 31 millions de bouteilles de Tylenol sur le marché.

Le 11 novembre, une téléconférence, bien médiatisée, annonça la réintroduction des capsules de Tylenol avec un emballage résistant, incluant une bande plastique autour du bouchon et un scellage d'aluminium autour de l'ouverture, avec l'avertissement sur la boîte et sur la bouteille de ne pas utiliser le produit si l'un de ces sceaux était brisé. De nombreuses présentations furent faites aux médecins et aux personnels médicaux en général, démontrant la réintroduction sécuritaire du Tylenol. A la fin de l'année 1982, Tylenol avait 29% du marché des analgésiques. La compagnie avait donc réussi à conserver plus de 80% du marché qu'elle détenait auparavant.

Le 10 février 1986, la compagnie apprit que Diane Elsroth, 23 ans, était morte le 8 février 1986 après avoir pris des capsules de Tylenol contenant du cyanure. La compagnie demanda aux marchands de la région (Yonkers, New-York) de retirer toutes les bouteilles de Tylenol des étagères. Johnson et Johnson suspendit la publicité et la promotion du Tylenol. Cinq capsules de Tylenol contenant du cyanure furent trouvées dans une bouteille de Tylenol au magasin près du domicile de Madame Elsroth. Mais les deux bouteilles provenaient de lots différents et n'avaient pas été remplies à la même usine. Le 17 février 1986, la compagnie rappela tous les produits en capsules de Tylenol et annonça qu'elle ne vendrait plus de capsules mais des comprimés et proposa aux consommateurs d'échanger leurs capsules contre des comprimés. Une récompense fut de nouveau proposée pour toute information sur le meurtrier. Au milieu de 1986, Tylenol réussit à conserver 90% de sa part de marché.

Seul un homme, James Lewis, a été interpellé et condamné dans cette affaire, mais pour «

extorsion », un délit pour lequel il a purgé 12 ans de prison. Il avait en effet envoyé une lettre au fabricant du médicament, le laboratoire Johnson et Johnson, réclamant un million de dollars pour « arrêter de tuer ». La possibilité qu'un employé soit responsable des empoisonnements durant le processus de fabrication fut considérée, mais les bouteilles ne portant pas le même numéro de lot, elles ne venaient pas de la même usine. Il est probable que les capsules aient été contaminées puis replacées dans plusieurs boîtes, elles-mêmes replacées sur les rayons d'une pharmacie de Chicago.

En 2009, le FBI a rouvert l'enquête afin de réexaminer toutes les pièces à conviction récoltées par les 100 enquêteurs affectés à l'affaire durant les années quatre-vingts. Aucun résultat n'en sortit. Il y a eu au total sept victimes et à ce jour l'affaire n'est pas résolue.

Conclusion

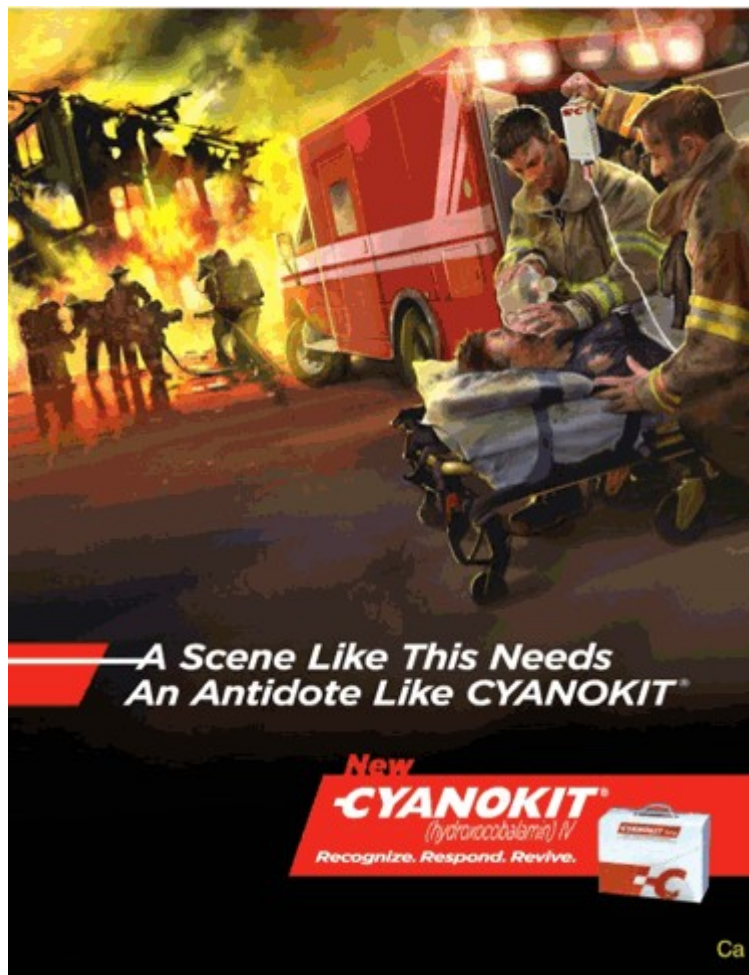
L'isolement du radical -CN a conduit à des utilisations meurtrières. L'armée y a eu recours, pendant les guerres d'empires, puis sous forme gazeuse pendant la première guerre mondiale. L'usage qui en a été fait dans les camps d'extermination reste l'une des plus grandes horreurs de l'histoire de l'humanité. Les guerres contemporaines ont amené un perfectionnement des formes gazeuses du toxique, à tel point qu'une charte internationale a été élaborée pour limiter ces armes et contrôler les productions chimiques internationales. Malgré tout, le terrorisme utilise ce mode d'empoisonnement des populations, que ce soit par l'intermédiaire de boissons, fruits ou médicaments.

Sa rapidité d'action en a, par ailleurs, fait une méthode de suicide ou de meurtre rapide, que ce soit pour raison politique comme pour Raspoutine (bien que l'ingestion n'ait probablement pas eu lieu), ou fanatique comme le meurtre de masse du Temple de Jonestown (912 personnes empoisonnées par une limonade contenant du cyanure). Des personnages illustres de notre histoire moderne comme Alan Turing ou Wallace Hume Carother y ont eu recours. Là aussi les vecteurs furent liquidiens, mais notons que les nazis se seraient suicidés avec des pastilles.

Le cyanure est aussi utile pour l'industrie, en particulier pour la fabrication de pesticide, papier, plastique, textile ou colorant et surtout pour l'extraction de l'or. Des utilisations mal maîtrisées ont malheureusement conduit à des catastrophes comme à Bhopal, Baïa mare et Omaï.

Donc aujourd'hui, que sait on du cyanure et comment s'en prémunir ?

III. Le cyanure aujourd'hui



Publicité pour le cyanokit (117)

Le cyanure à l'époque de la biochimie révèle enfin tous ses secrets. Pourquoi est-ce un poison si foudroyant ? Comment le corps lutte-t-il ? Dans cette partie nous allons explorer la biochimie du poison enfin précisé, ainsi que les réactions de l'organisme à son agression. Ensuite nous aborderons les sources d'intoxications actuelles bien différentes de celles du passé. Enfin nous détaillerons la clinique de l'intoxication cyanhydrique et les traitements disponibles de nos jours.

III.1 Approche biochimique

Il s'agit ici de préciser la famille des cyanures, leurs propriétés et mécanismes d'action dans une première partie, puis les mécanismes de détoxification endogènes.

a. Toxicologie

Les agents cyanés sont les substances intégrant un radical $-C\equiv N$, formé par un atome de carbone lié par une liaison triple à un atome d'azote. Tous ne sont pas susceptibles de conduire à la libération d'ions cyanures, responsables de la toxicité. Cette libération est déterminée par les conditions physicochimiques ou physiologiques du milieu. La toxicité de chacun des agents cyanés est donc fonction de sa capacité à libérer l'ion cyanure plus ou moins facilement, en quantité plus ou moins importante, notamment dans les conditions physiologiques.

Classification

Nous pouvons classifier les membres de la famille des cyanures comme suit (67) (118) (119) (120) (121) (122) :

Groupe 1 : Intoxication typique, évolution rapide

-Acide cyanhydrique : formule chimique : $H-C\equiv N$

C'est un liquide incolore, volatil, soluble dans l'alcool et dans l'eau, avec une odeur d'amande amère typique perçue par la plupart des individus, mais pas par certains suivant des prédispositions génétiques.

Sous forme de vapeur (bout à 26°), sa pénétration dans l'organisme peut se faire par voie pulmonaire. Il est alors mortel dès 0,3 mg/l (270 ppm).

Sous forme liquide, il pénétrera par voie cutanée ou par ingestion. L'absorption de 0,5 à 3 mg/kg peut être létale.

-Cyanogène : formule chimique : C_2N_2

C'est un gaz incolore, à odeur très forte. Par combinaison avec l'hydrogène et les métaux, le cyanogène permet d'obtenir de l'acide cyanhydrique et des cyanures.

-Sels élémentaires de l'acide cyanhydrique facilement dissociables : cyanure de sodium NaCN, potassium KCN, calcium $Ca(CN)_2$, baryum $Ba(CN)_2$, ammonium NH_4CN

Ce sont des poudres blanches pouvant pénétrer dans l'organisme par inhalation, ingestion ou contact cutané. Ce sont les poisons les plus violents. L'ingestion de 50 à 100 mg de cyanure de sodium ou de potassium entraîne l'anoxie et la mort.

Groupe 2 : Intoxication d'évolution typique et irritation de la peau et des muqueuses

-Dérivés halogénés : chlorure CNCl, bromure de cyanogène CNBr

Substances irritantes très puissantes même à de faibles concentrations.

Le chlorure de cyanogène est soluble dans l'eau et dans tous les solvants organiques, il est extrêmement volatil. Son point d'ébullition est bas ($13,8^\circ C$ à la pression atmosphérique habituelle). Il est le plus souvent rencontré sous la forme d'un gaz comprimé liquéfié.

Le bromure de cyanogène est solide à température ambiante et se présente sous forme de cristaux incolores ou blancs, épineux, solubles dans l'eau, l'éther et l'éthanol.

Groupe 3 : Intoxication d'évolution atypique, le cyanure n'étant guère libéré dans les conditions physiologiques.

-Sels de cyanure simples ou complexes, peu dissociables : de cuivre CuCN, cobalt $Co(CN)_2$, argent AgCN, ferrocyanure ferrique $[Fe(CN)_6]3Fe$, oxycyanure de mercure $Hg(CN)_2$.

Ces sels de cyanure ont une évolution atypique lors d'intoxication, le cyanure n'étant guère libéré dans les conditions physiologiques. Seules les expositions massives par ingestion ou l'action préalable d'un acide fort peuvent être à l'origine de la libération d'acide cyanhydrique donc d'un tableau d'intoxication. Dans tous les cas, il convient d'envisager la toxicité de l'ion métallique présent dans chaque sel lors d'une exposition aiguë. L'oxycyanure de mercure est

responsable d'une authentique intoxication cyanhydrique suivie d'une intoxication mercurielle marquée par une gastro-entérite hémorragique.

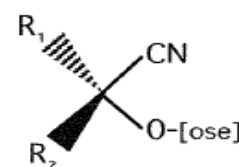
Groupe 4 : Intoxication d'évolution typique, mais à effet retardé

-Glycosides cyanogènes :

Ils se trouvent chez au moins deux mille cinq cents espèces végétales. Près de cinquante glycosides sont identifiés. Ils sont synthétisés par les végétaux à partir de certains acides aminés aliphatiques (leucine, isoleucine, valine) ou aromatiques (phénylalanine, tyrosine). Un même glycoside peut être élaboré par des espèces de plantes très éloignées phylogénétiquement alors qu'une seule espèce peut synthétiser plusieurs glycosides.

Figure (121): Structure chimique d'un glycoside

cyanogénique type : composé de deux radicaux R1 et R2, d'un radical -CN, et d'un ose branché sur le carbone central par une liaison éther.



Groupe 5 : Intoxication d'évolution typique, mais à effet retardé.

Hépatotoxique et néphrotoxicité concomitantes.

-Nitriles : Acétonitrile : $\text{CH}_3\text{-CN}$, Acrylonitrile $\text{CH}_2=\text{CH-CN}$

Les nitriles organocyanures aliphatiques ou aromatiques sont des liquides très réactifs à température ambiante, ils sont dotés d'une grande capacité de pénétration dans l'organisme, par voie cutanée ou par voie respiratoire. L'irritation, voire la lésion caustique des voies de pénétration des nitriles dans l'organisme peut permettre une limitation de l'exposition, par un retrait rapide.

- Les nitriles aliphatiques n'ont pas la capacité d'induire directement une intoxication cyanhydrique, ils induisent un tableau clinique retardé de plusieurs heures, suite à la métabolisation préalable par la voie hépatique des cytochromes p450.

L'intoxication aiguë est proche de celle de l'acide cyanhydrique mais les signes cliniques sont retardés. Lors de l'exposition à l'acrylonitrile, une cytolyse hépatique et une atteinte tubulaire rénale sont souvent notées. Expérimentalement, l'acrylonitrile est également

responsable d'une nécrose surrénalienne. Les effets toxiques sont dus à la fois à la production d'ions CN⁻ et à celle de radicaux libres « cyanoéthyle ». Cette entité est très électrophile ; elle se lie aux substances nucléophiles de l'organisme (glutathion, protéines, acides nucléiques).

L'intoxication chronique à l'acétonitrile est responsable d'une irritation des voies respiratoires et des muqueuses oculaires ; chez l'animal, elle induit une hypothyroïdie. L'intoxication chronique à l'acrylonitrile est cancérigène pour plusieurs espèces animales (multiples localisations) et pour l'homme (poumon, prostate, estomac, côlon, système nerveux central). Il est fœtotoxique et tératogène (encéphalocèle) chez l'animal. Dans les populations humaines exposées on a, en outre, rapporté des signes d'irritation des muqueuses oculaires et respiratoires, des dermatoses allergiques, des anomalies de l'hémogramme (anémie, leucopénie, thrombopénie), des anomalies fonctionnelles hépatiques et des manifestations évoquant un psycho-syndrome organique débutant (céphalée, asthénie, irritabilité, etc.)

- Les nitriles aromatiques ne peuvent libérer d'ions cyanures dans les conditions physiologiques, la combustion préalable de ces substances est une condition nécessaire à une intoxication cyanhydrique.

Substance	Acide cyanhydrique	Cyanure de sodium	Cyanure de potassium	Chlorure de cyanogène	Cyanogène	Acétonitrile	Acrylonitrile
Forme physique	liquide, vapeur	poudre blanche	poudre blanche	liquide, gaz	gaz	liquide incolore	liquide incolore ou jaunâtre
Odeur	amande amère	poudre sans odeur	poudre sans odeur	amande amère		éthérée	piquante
Point de fusion	-13,2°C	563 °C	634,5 °C	-6°C		-45,7°C	-83,5°C
Point d'ébullition	25,7 °C	1496 °C	1625 °C	14 °C	-21,2°C	81,6 °C	77,3 °C
Solubilité (dans l'eau et les	très soluble	soluble	soluble	soluble		très soluble	très soluble

solvants)							
Point éclair	-17,8°C			in-inflammable		12,8 °C	-1°C
Limite de détection olfactive	0,58 ppm (0,58 mg.m-3)			1 ppm	240 ppm (518,4 mg.m-3)	40 ppm (70 mg.m-3)	17 ppm (38,25 mg.m-3)
Dose létale	0,5mg/kg (10ppm)	2mg/kg	2mg/kg	13ppm	13ppm	120mg/kg	35-90 mg/kg (20ppm)

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques de l'acide cyanhydrique et certains dérivés
(123) (63)

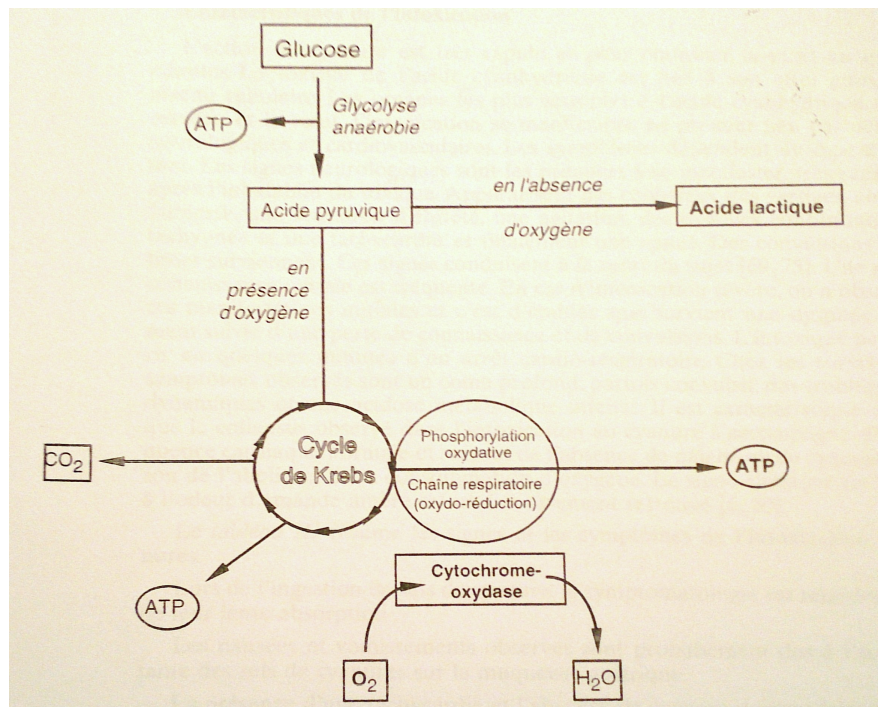
Mécanismes d'action : (124) (63)

Les cyanures sont rapidement absorbés par voie pulmonaire (symptômes en quelques secondes) ou digestive (symptômes en quelques minutes).

Le passage percutané est important pour les nitriles. Ces derniers ne libèrent les ions cyanures qu'une fois métabolisés, ce qui explique la symptomatologie retardée en cas d'intoxication par des nitriles. Ingerés par voie orale, ils sont absorbés dans le milieu acide de l'estomac, après transformation en HCN.

A l'intérieur de la cellule, le CN^- se lie de manière réversible, avec une affinité élevée, au Fe^{3+} appartenant au cytochrome mitochondrial (la cytochrome c oxydase) et à d'autres métallo-enzymes. Ceci entraîne l'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale, l'oxygène ne pouvant plus se fixer, il apparaît une diminution de la synthèse d'ATP. Le métabolisme cellulaire fonctionne alors en anaérobie, entraînant une acidose lactique.

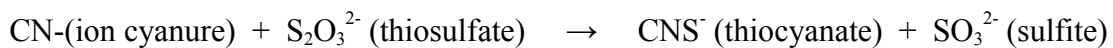
Schéma simplifié du métabolisme du glucose et de la respiration cellulaire. (123)



b. Moyens de détoxification endogène (124) (121)

Trois agents participent à cette détoxification :

- La fixation des ions cyanures au Fe^{3+} est réversible, ils sont alors progressivement transformés en thiocyanates (SCN^-), par le biais de la fixation de soufre et de l'enzyme intramitochondriale rhodanèse, les thiocyanates étant non toxiques et s'éliminant par les urines. Cependant la réserve intracellulaire en soufre de l'organisme constitue un facteur limitant à la transformation des cyanures.



- L'hème de l'hémoglobine comporte un atome de fer permettant la fixation et le transport du dioxygène dans le compartiment sanguin. Le fer ferreux de l'hémoglobine est maintenu sous sa forme Fe^{2+} , la forme ferrique étant impropre au transport du dioxygène dans le sang. La fixation du cyanure à l'hémoglobine donne la cyanhémoglobine : l'ion cyanure entre en compétition avec le dioxygène en se liant sur le même site que ce dernier et empêche ainsi sa fixation. L'altération du transport du dioxygène a pour conséquence une hypoxémie tissulaire. Contrairement à l'action du monoxyde de carbone sur le transport sanguin du dioxygène, l'effet hypoxémiant du cyanure reste néanmoins considéré comme négligeable face aux conséquences des atteintes métaboliques. L'affinité de l'hémoglobine pour l'ion cyanure explique le transfert rapide du cyanure du plasma vers les hématies. Ce confinement de l'ion cyanure à l'intérieur des globules rouges peut être considéré comme un moyen de détoxification.

La forme de l'hémoglobine comportant un atome de fer ferrique Fe^{3+} constitue la méthémoglobine. Il est actuellement admis que la part physiologique de la méthémoglobine varie entre 1 et 2,5 % de l'hémoglobine totale chez l'adulte. L'ion cyanure forme avec la méthémoglobine un complexe stable atoxique.

- L'hydroxocobalamine ou vitamine B12a est normalement présente dans le sang total à partir des sources de vitamine B12 de l'alimentation. Cette métalloprotéine permet une liaison forte avec l'ion cyanure, quasiment irréversible dans les conditions physiologiques. Ainsi, chaque molécule d'hydroxocobalamine est capable de fixer un ion cyanure en formant la cyanocobalamine, complexe stable d'élimination urinaire.

III.2. Étiologie des intoxications

Les formes d'expositions sont nombreuses mais la cause la plus fréquente provient des incendies.

a. Incendie

On dénombre 800 décès chaque année liés aux incendies en France et l'on considère que 80 % d'entre eux sont dus secondairement à une intoxication par les fumées et non par le feu lui-même. (125) (126) (127)

Connue de façon expérimentale depuis les années 70 la présence de cyanure dans les fumées n'a été découverte dans le sang des victimes de fumée d'incendie que dans les années 80. (128)

Sous forme d'acide cyanhydrique, l'ion cyanure fait partie du mélange complexe de substances issues de la pyrolyse et de la combustion des matières synthétiques et naturelles présentes dans les environnements domestiques. (121) L'acide cyanhydrique et les cyanures prennent naissance lors de la combustion incomplète de tous les composés contenant de l'azote (par exemple : les matières plastiques comme les polyuréthanes et les polyacrylonitriles de même que la laine et la soie). (124)

La nature des matériaux influence la quantité de cyanure dégagée. La quantité d'acide cyanhydrique dégagée par la combustion de 1 g de divers matériaux va de 0 ppm pour du papier qui ne contient pas d'azote à 120 ppm pour du caoutchouc mousse, 200 ppm pour de

la laine. Ce dégagement atteint 1 500 ppm lors de la combustion de 1 g de polyacrylonitrile. Dans des conditions expérimentales différentes, des concentrations de l'ordre de 300 à 500 ppm ont été rapportées lors de la dégradation thermique de diverses mousses de polyuréthane. (122)

Les bâtiments résidentiels représentent 50% des incendies de bâtiments. (129)

b. Origine industrielle (130)

Les usages industriels sont organisés ci-après en reprenant la classification de la famille du cyanure.

-L'acide cyanhydrique :

Il est utilisé pour la fumigation des navires, grands bâtiments, vergers (limitée), mais aussi dans la synthèse de ses dérivés (par exemple les nitriles).

Il est également présent dans les gaz de cokeries et de hauts fourneaux et libéré lors de la pyrolyse de certains polymères (polyuréthane, polyacrylonitrile, résines acryliques, celluloïde).

Avec le monoxyde de carbone, il constitue un des principaux composants toxiques des fumées d'incendies.

C'est aussi un intermédiaire de synthèse en chimie organique.

-Sels élémentaires de l'acide cyanhydrique :

Ils sont utilisés dans le traitement des minerais d'or et d'argent, dans les bains d'électrolyse (entraînant un risque d'exposition dans les fonderies, poeleries, coutelleries, fabriques d'automobiles, de vélos...) et dans le traitement de l'acier pour augmenter sa dureté.

Le cyanure de calcium est utilisé comme rodenticide (libération d'acide cyanhydrique en présence d'eau).

-Cyanogène : Utilisé comme fumigant pour insecticide et rodenticide, il est aussi présent dans les haut-fourneaux.

-Dérivés halogénés : Intermédiaire de synthèse en chimie organique et agent de fumigation.

-Nitriles : Solvants d'extraction dans l'industrie agro-alimentaire et en pétrochimie, ils sont des intermédiaires de synthèse de fibres synthétiques et de matières plastiques. On les retrouve également dans les produits de combustion des mousses polyuréthanes.

-Sels de cyanure simples ou complexes, peu dissociables : extraction de minerais

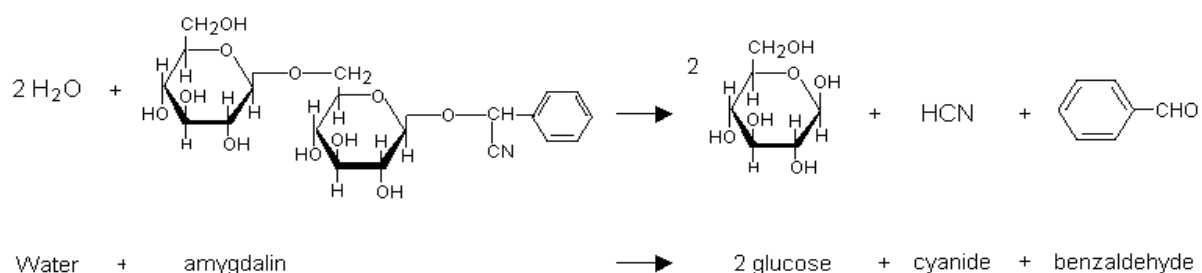
Pour confirmer une intoxication professionnelle aux cyanures il faut réaliser un dosage (différentes méthodes sont possibles : colorimétrie, fluorimétrie, détection électrochimique, spectrophotométrie d'absorption atomique et chromatographie). La chromatographie en phase liquide avec détection UV est la plus utilisée en toxicologie de routine. Une concentration de 0,02 microg/ml peut être retrouvée chez un patient normal, ne fumant pas. S'il est fumeur ce taux peut monter jusqu'à 0,05 microg/ml. Une concentration supérieure à 0,5 microg/ml est retrouvée en cas d'intoxication aiguë. Au dessus de 1 microg/ml la dose est mortelle. (131)

c. Aliments (118) (119) (132) (133)

Le cyanure se trouve dans les fruits mais aussi dans des graines et plantes.

Fruits :

L'amygdaline contenue dans les amandes d'abricots est un glucoside cyanogénétique. Il libère, après hydrolyse, de l'acide cyanhydrique de la façon suivante : (132)



Dans les amandes sèches, l'amygdaline est inoffensive, mais quand les grains sont broyés et humides, l'amygdaline subit une réaction d'hydrolyse catalysée par une enzyme contenue dans les grains : l'émulsine. L'émulsine transforme l'amygdaline en glucose benzaldéhyde avec dégagement d'acide cyanhydrique.

Les amandes d'abricots contiennent des quantités de cyanure très différentes selon les variétés, les saisons et le lieu géographique.

D'autres fruits contiennent dans leurs noyaux de l'amygdaline : les pêches, cerises, prunes, pépins de pommes, bourgeons et écorces de divers sorbiers.

L'émulsine étant sensible à la chaleur, faire bouillir les grains pendant très longtemps provoque un dégagement d'acide cyanhydrique et diminue le risque de toxicité.

Plantes et graines :

Le manioc est l'un des végétaux les plus toxiques. Il en existe deux types, doux (teneur en cyanure > 50 mg/kg de poids frais) et amer (teneur < 50mg/kg). En cuisant le manioc doux on peut parvenir à des doses non toxiques. Pour le manioc amer, il faut le râper, le tremper et le cuire de façon prolongée. La variété amère est la plus utilisée, ses racines riches en amidon servent à la préparation de galettes appelées cassaves.

Beaucoup d'autres aliments entrant dans la nourriture des Nigériens contiennent des glucosides cyanogénétiques : igname, maïs, millet, plantain, sorgho, canne à sucre. Également les haricots exotiques ou fèves de Java, de Birmanie et du Cap (pouvant libérer jusqu'à 5 g/kg).

Enfin le bambou est également porteur de glycosides cyanogènes.

Boisson :

Le Kirsch est obtenu par fermentation de cerises. Après fermentation, la pulpe du fruit et la partie sirupeuse obtenue sont reprises dans un alambic et y subissent une distillation. Sa toxicité est due à la présence d'acide cyanhydrique dans les noyaux. Le seuil réglementaire pour l'acide cyanhydrique a été fixé pour les eaux-de-vie de fruits distillées par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, à 7 mg/l. (134)

Famille	Genre	Espèce	Nom commun français	Nom commun anglais	Partie toxique de la plante
Anacardiacees	Schinus	Schinus terebinthifolia	Faux poivrier à baies roses	Christmas berry	
Caprifoliacees	Sambucus	Sambucus nigra	Sureau noir	Elderberry	Feuilles, pousses

Cycadacées	Cycas	Cycas circinalis	Noix de cycade	Cycad nut	
Euphorbiacées	Manihot	Manihot esculenta	Manioc	Cassava	Tubercules, racines
Hydrangéacées	Hydrangea	Hydrangea macrophylla	Hortensia	Hydrangea	Feuilles, bourgeons
Joncaquinacées	Triglochin	Triglochin palustre	Troscart des marais	Arrow grass	
Linacées	Linum	Linum usitatissimum	Lin	Linum	
Poacées	Bambusa	Bambusa arundinacea	Bambou	Bamboo	Pousses
	Holcus	Holcus lanatus	Houlque laineuse	Velvet grass	
	Phaseolus	Phaseolus lunatus	Haricot de Lima	Lima beans	
	Sorghum	Sorghum alepense	Sorgho d'Alep	Johnson grass	
		Sorghum bicolor	Sorgho commun	Sorghum	
		Sorghum x drummondii	Sorgho du Soudan	Sudan grass	
Cotoneaster	Cotoneaster	Cotoneaster conaestus	Cotonéaster	Cotoneaster	Toute la plante
	Malus	Malus domestica	Pommier commun	Apple	Graines
		Malus sylvestris	Pommier sauvage	Crab apple	Graines
		Prunus armeniaca	Abricotier	Apricot	Feuilles, graines et écorces
		Prunus cerasifera	Prunier-cerise	Plum	Feuilles, graines et écorces

Rosacées	Prunus	Prunus dulcis	Amandier amer	Bitter almond	Feuilles, graines et écorces
		Prunus laurocerasus	Laurier-Cerise	Cherry laurel	Feuilles, graines et écorces
		Prunus persica	Nectarinier	Peach	Feuilles, graines et écorces
		Prunus virginiana	Cerisier de Virginie	Chokecherry	Feuilles, graines et écorces
	Pyracantha	Pyracantha coccinea	Pyracantha	Firethorn	Fruits
	Pyrus	Pyrus pyraster	Poirier sauvage	Pear	Graines
	Rodotypos	Rodotypos scandens	Faux Corète	Jetberry bush	
	Sorbus	Sorbus aucuparia	Sorbier des oiseleurs	Rowan	Graines

Tableau 2 : Liste indicative des principales plantes renfermant des glycosides cyanogéniques (121) (135) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (142) (143)

d. Origine médicamenteuse

Les intoxications d'origine médicamenteuse sont au nombre de quatre :

- Sirop d'acide cyanhydrique utilisé contre l'épilepsie au XIXe siècle. (144) (145)
- Les anticancéreux à base de cyanure ne sont plus recommandés (laetrile). (146) (147)

Cependant l'amygdaline et sa forme purifiée le laetrile (acronyme de laevorotatory et mandelonitrile) continuent à être consommées comme anti-cancéreux dans le cadre des médecines alternatives (148). Il n'existe actuellement aucune étude mettant en évidence une efficacité de ces molécules (149).

- Nitroprussiate de sodium : vasodilatateur, utilisé dans le traitement de l'hypertension associée à un faible débit cardiaque, le problème majeur de ce médicament est sa toxicité. Une administration prolongée à haute dose peut entraîner une intoxication au cyanure, la molécule contient cinq ions cyanures qui sont relâchés dans la circulation sanguine. Ils sont

neutralisés par réaction avec du thiosulfate de sodium. Les thiocyanates formés sont ensuite éliminés par les reins, pour autant que la fonction rénale soit maintenue. Mais le thiosulfate n'est présent qu'en quantité limitée dans le corps humain. C'est pourquoi il est recommandé d'administrer, en même temps que le nitroprussiate de sodium, une dose de thiosulfate de sodium dix fois plus élevée (calculée en masse). Malgré cela, il faut éviter ce médicament en cas d'insuffisance rénale, car il pourrait alors y avoir accumulation et donc intoxication au thiocyanate. (150) (151)

- L'eau distillée de laurier-cerise, toujours inscrite au codex, utilisée comme antispasmodique et antitussif. (152)

e. Tabac

Le tabagisme est responsable d'une exposition chronique au cyanure d'hydrogène, pouvant entraîner des pathologies chroniques comme l'amblyopie tabagique détaillée plus bas. La consommation tabagique modifie d'ailleurs les seuils de détection d'exposition professionnelle au cyanure, car les fumeurs sont positifs de par leur consommation de tabac. (153) (154)

f. Pesticides (insecticides, rodenticides) (118) (155)

Utilisés en fumigation, ils exigent de nombreuses précautions, leur utilisation est plutôt réduite en France actuellement. Il n'existe qu'un seul agent encore répertorié par le Ministère de l'Agriculture et de la Pêche, le CYANOSIL F®. Il reste l'apanage de quelques sociétés spécialisées et agréées. L'arrêté du 4 août 1986 fixe les conditions générales d'emploi des gaz fumigants, dont l'acide cyanhydrique. Les opérations sont placées sous le contrôle des agents du Service de Protection des Végétaux qui doivent être informés par écrit, au moins trois jours avant le début du chantier. (156)

g. Évaluation des expositions humaines

Le recensement des cas d'intoxication au cyanure n'est pas exhaustif en France car ce n'est pas une intoxication à déclaration obligatoire, seules les séries publiées et les données des Centres Antipoison et de Toxicovigilance permettent de percevoir la réalité. Il existe 9 centres antipoison en France. Chacun est un service autonome. Toutefois il existe une base nationale mais son exploitation nécessite un accord concerté.

Les données du centre antipoison de Bordeaux sont représentatives de la base nationale, j'ai donc entrepris ma recherche sur celle-ci. Le codage des données fonctionne selon une hiérarchie à partir d'une classification d'agents responsables, cependant lorsque l'agent est mal identifié il existe un codage en classe peu précis (exemple : abricot peut être classé à plante). J'ai donc recherché les cas d'exposition aux cyanures depuis septembre 2007 (date de l'informatisation du service), jusqu'en avril 2015 avec les mots clefs suivant : abricot frais (noyaux/amande/graine), acétonitril, amandes amères (extraits), amandes (avec peau), cyanure, cyanure de potassium, cyanure de sodium, cyanure d'hydrogène.

J'ai obtenu 86 dossiers comprenant 31 femmes (36%) et 55 hommes (64%). 81 dossiers avec les intitulés cyanure, dont 67 étaient des incendies.

Les causes d'intoxications retrouvaient 13 tentatives de suicides, 51 accidents et 20 causes indéterminées. La fourchette d'âge des patients ayant fourni cette information (10 âges sont manquants à la base de données) s'étendaient de 14 à 90 ans.

Les 13 tentatives de suicide comprenaient 4 ingestions (3H/1F de 21, 30, 64 et 67 ans), tous sont décédés et 9 incendies volontaires (4H/5F de 23 à 77 ans) dont 3 sont décédés (44, 48 et 77 ans).

Sur les 67 incendies volontaires ou accidentels, 38 sont décédés parmi lesquels seuls 8 ont pu être traités (cyanokit).

Les 15 cas n'étant ni des incendies, ni des suicides concernent des accidents professionnels ou domestiques (10 cas), des ingestions d'amandes ou d'abricots (4 cas), tous vivants et un toxicomane décédé. Il est à noter que les ingestions d'amandes et d'abricots n'ont pas réellement entraîné d'intoxications au cyanure.

La gravité des intoxications évaluée grâce au Poisoning Severity Score (157) montre pour un grade de sévérité à 0 : 15 dossiers (17,4%) ; pour un grade de sévérité à 1 : 9 dossiers (10,5%) ; pour un grade de sévérité à 2 : 6 dossiers (7%) ; pour un grade de sévérité à 3 : 12 dossiers (13,9%) et pour un grade de sévérité à 4 : 43 dossiers (50%). A noter un dossier dont la sévérité n'a pas pu être évaluée.

Concernant les ingestions : 1 dossier d'ingestion d'amandes d'abricots résolu sans symptomatologie pour la patiente après traitement par charbon, 1 dossier d'un suicide d'un homme de 21 ans à l'acétonitril ayant résulté en un décès malgré réanimation et injection du

cyanokit, 3 dossiers de prise d'amandes avec un patient peu symptomatique, un patient non symptomatique et un patient ne s'étant jamais présenté aux urgences, supposé non symptomatique.

Au niveau de la prise en charge, tous les patients non décédés à la découverte ayant été exposés à un incendie avec un score de gravité supérieur à 0 ont bénéficié de l'injection d'hydroxocobalamine (+/- oxygénothérapie simple ou hyperbare, +/- réanimation). Les expositions par projection (5 cas) n'ont relevé que de décontamination cutanée et de consultations médicales simples. Les inhalations professionnelles de cyanure d'hydrogène (4 cas), suivant la symptomatologie et l'exposition ont relevé de simple surveillance jusqu'au cyanokit. Les ingestions de cyanure (4 cas) ont toutes mené au décès des patients dont deux sont arrivés jusqu'en réanimation avec injection d'hydroxocobalamine.

Nous avons donc 78% des expositions cyanhydriques déclarées résultant d'incendie, avec 50% de décès.

Aux États-Unis il existe un rapport annuel de l'Association Américaine des Centres Antipoison (American Association of Poison Control Center's National Poison Data System). Le rapport de l'année 2012 montre pour 2 275 141 expositions humaines sur l'année, 202 expositions au cyanure (soit 0,009% des expositions) et 143 expositions uniquement au cyanure (sans autre toxique concomitant). 7 décès sont liés à celle-ci. La majorité des intoxiqués sont des adultes et la cause la plus fréquente est accidentelle (103 cas, pour 22 cas intentionnels et 14 indéterminés). (158)

Une étude rétrospective américaine de 2011 couvrant sept années de rapport de 61 centres antipoisons américain s'est concentrée sur les ingestions de cyanure. Sur 1 741 expositions, 435 étaient des ingestions. La majorité des personnes touchées étaient des hommes (68%), avec un âge moyen de 34 ans (les âges étant répartis de 1 mois à 83 ans). L'ingestion était intentionnelle dans 45% des cas, le plus fréquemment dans le cadre de tentatives de suicide. Sur les 435 ingestions, 38 patients ont eu un arrêt cardiaque ou une crise hypotensive (soit 9%) et 8,3% sont morts. (159)

	Expositions au cyanure uniquement	
	US (2012)	Bordeaux (sept 2007-avril 2015)
Nombre	143	8
Dont intentionnel	22	4
Dont accidentel	107	4
adultes	majorité	7

Tableau 3 : Comparaison des données du centre antipoison Bordelais au rapport annuel des centres antipoison Américains de 2012 (158)

	Ingestions de cyanure	
	US (2004-2011)	Bordeaux (sept 2007-avril 2015)
Nombre	435 (soit 25% des expositions analysées)	8 (soit 10% des expositions analysées)
Hommes	68%	64%
Age moyen	34 ans (le plus âgé 83 ans)	Entre 43 et 45 ans (le plus âgé 67ans) (une donnée d'un mineur manquante)
Tentative de suicide	Le plus fréquent	50%

Tableau 4 : Comparaison des données du centre antipoison Bordelais à une étude américaine couvrant sept années de rapport des 61 centres antipoison Américains (159)

Au total la comparaison des données de deux études Américaines basées sur les centres antipoison Américain, par rapport aux données de notre centre anti-poison Bordelais est délicate du fait des différences des tailles d'échantillon des populations de cas.

Cependant nous pouvons noter que les intoxications intentionnelles au cyanure uniquement sont rares. Les adultes semblent être les seuls utilisateurs, avec une majorité d'hommes, dans un contexte de tentative de suicide.

III.3 Approche clinique

Le cyanure se manifeste différemment suivant la gravité de l'intoxication qui peut être évaluée par la biologie, cependant la prise en charge reste non consensuelle.

a. Manifestations cliniques

On distingue 4 formes cliniques d'intoxication : la forme foudroyante ou suraiguë, la forme aiguë, la forme légère ou subaiguë et la forme chronique.(67) (118) (130)

Concentration en mg/L	Degré d'intoxication	Symptômes
0,5 - 1	Faible	Conscience, rougeur, tachycardie, céphalée
1,0 - 2,5	Modérée	Stupeur mais réponse aux stimuli, tachycardie, tachypnée
2,5 et plus	Sévère	Coma, hypotension, bradypnée et mydriase. Cyanose à haute concentration. Mort en l'absence de traitement

Tableau 5 : Corrélation entre la concentration sanguine de cyanures et les manifestations cliniques (123)

Forme suraiguë :

Ce type d'intoxication survient le plus souvent suite à l'inhalation de vapeur d'acide cyanhydrique ou à l'absorption de très fortes doses de cyanure, l'effet est immédiat et entraîne la mort en quelques minutes dans un tableau de trouble de l'équilibre, constriction pharyngée avec sensation d'étouffement ; puis coma convulsif avec apnée et collapsus cardio-vasculaire.

Forme aiguë :

Elle évolue en 4 phases : (160)

-Phase d'excitation : avec céphalée intense, saveur amère et sensation de brûlure de la bouche et de la gorge, haleine odeur amande, vertige et chute, polypnée et cris.

-Phase de dépression : se traduisant par une dyspnée inspiratoire et expiratoire avec phase

d'apnée, sujet stuporeux, angoissé, les téguments restant rosés.

-Phase de convulsions : ce sont des convulsions tonico-cloniques avec perte de connaissance

-Phase de paralysie : avec coma profond, collapsus cardio-vasculaire, intensification de la dyspnée avec parfois œdème pulmonaire jusqu'à l'arrêt respiratoire. Le sujet a alors souvent un teint grisâtre, cyanosé.

Ces 4 phases ne se succèdent pas obligatoirement dans le temps.

Au niveau para clinique il y a alors une acidose métabolique : lactates > 8 mmol/L (si prise de sel de cyanure) ou > 10 mmol/l (si incendie). S'agissant du dosage du cyanure sanguin, le seuil toxique est de $40 \mu\text{mol/l}$ et le seuil létal de $100 \mu\text{mol/l}$.(161)

Forme subaiguë :

Entraine des céphalées, vertiges, angoisse, irritation des muqueuses oculaire et buccale. Les symptômes disparaissent dès la cessation de tout contact.

Forme chronique :

Les principaux effets observés lors d'une exposition aux cyanures par inhalation sont des effets respiratoires locaux (irritation du pharynx, dyspnée d'effort), des atteintes du système cardiovasculaire (dégénérescence myocardique), du système hématologique (élévation de l'hémoglobine et du nombre de lymphocytes), du système nerveux (céphalée, asthénie, modifications des sensations olfactives et gustatives) et de la glande thyroïde (hypertrophie moyenne à modérée de la thyroïde par blocage de l'absorption de l'iode par la thyroïde et son incorporation dans la molécule de tyrosine, entraînant une augmentation des niveaux de TSH sanguins). Des taux bas de vitamine B12 et d'acide folique ont été observés au cours d'expositions professionnelles prolongées.

Les syndromes suivants ont été attribués à des expositions chroniques à l'acide cyanhydrique et aux cyanures : (162)

- **L'amblyopie tabagique** et la névrite rétro bulbaire de l'anémie pernicieuse (anémie de Biermer) ont une physiopathologie qui reposerait sur trois facteurs : des anomalies de la détoxification du cyanure se trouvant dans la fumée de cigarette, un déficit héréditaire en enzyme capable de former des thiocyanates et un déficit en hydroxocobalamine (par

malnutrition, absorption intestinale perturbée ou transformation en cyanocobalamine augmentée).

De petites doses de cyanure répétées chez l'homme provoquent une démyélinisation au niveau du système nerveux central. Ces symptômes sont en corrélation avec une déficience en vitamine B12. (163) (164) (165)

- **L'atrophie optique de Leber**, décrite en 1871 par Leber, est une maladie héréditaire maternelle se traduisant par une diminution aiguë ou subaiguë de la vue et par le développement d'un scotome central bilatéral. Elle est causée par une mutation de l'ADN mitochondrial. (166) Cependant le cyanure contenu dans la fumée de cigarette serait un facteur aggravant. (167)

Le rôle du cyanure est conforté par des données cliniques et expérimentales qui montrent qu'au cours de ces pathologies, l'administration de l'hydroxocobalamine à fortes doses provoque une amélioration clinique et une élévation de la concentration plasmatique des thiocyanates qui témoignent de la détoxification des ions cyanure. (122)

- **Neuropathie nutritionnelle** décrite au Nigeria. Les symptômes comprennent une atrophie du nerf optique, une surdité bilatérale, une myélopathie, une stomatite angulaire, une glossite et une dermite du scrotum. Tous ces symptômes correspondent à une maladie appelée névropathie ataxique, observée dans de nombreux pays africains. Cette pathologie est causée par la consommation d'aliments contenant des ions cyanogènes comme la cassave, (168) (169) (170) (171) et également par un régime déficient en protéine, une malnutrition et la malabsorption tropicale.

Concentration Exposition	Effets
0,2-5 ppm (0,22- 5,6 mg/m ³)	Perception olfactive
10 ppm (11,2 mg/m ³)	Limite admissible pour une exposition de 8 heures
30-35 ppm (34-39 mg/m ³)	Céphalées après quelques heures
45-55 ppm (50-62 mg/m ³)	Toléré pendant 30 minutes à une heure sans

	trouble immédiat ou retardé
110- 135 ppm (123-151 mg/m ³)	Létal en 30 minutes à une heure
135 ppm (151 mg/m ³)	Létal en 30 minutes
180 ppm (202 mg/m ³)	Létal en dix minutes
280 ppm (314 mg/m ³)	Létal immédiatement ou dans un délai de 6-7 minutes

Tableau 6 : Effets observés chez l'homme en cas d'exposition à l'acide cyanhydrique
(172)

b. Examen biologique

Une intoxication cyanhydrique doit être systématiquement suspectée devant l'association d'une acidose métabolique intense de type lactique et d'un ou plusieurs symptômes suivants : coma, convulsions, collapsus cardio-vasculaire.

L'hyperlactacidémie au cours des intoxications cyanhydriques aiguës pures a une valeur diagnostique importante. En effet, l'augmentation de la lactacidémie (normale : 1 à 2 mmol/l) est le reflet direct de l'inhibition du métabolisme de l'oxygène au niveau de la mitochondrie. Cependant, plusieurs mécanismes concourent à la survenue de cette hyperlactacidémie, non seulement le blocage mitochondrial du métabolisme aérobie mais aussi l'hyperglycémie souvent intense, la libération de catécholamines, les convulsions et l'insuffisance circulatoire. A l'admission, il existe une corrélation significative entre la lactacidémie et la concentration sanguine en cyanure. La lactacidémie permet de suivre de façon indirecte l'évolution de la concentration sanguine de cyanure car le dosage sanguin du cyanure n'est pas de pratique courante. La lactacidémie est un bon indicateur de la gravité de l'intoxication. Chez les victimes d'incendie, une lactacidémie à l'admission supérieure ou égale à 10 mmol/l est un signe sensible et spécifique d'intoxication cyanhydrique importante définie par une concentration sanguine en cyanure supérieure à 40 µmol/l. La valeur correspondante au cours d'une intoxication pure par cyanure est de 7 mmol/l. Il est à noter qu'une acidose métabolique à trou anionique élevé possède la même valeur diagnostique. En effet, il existe une corrélation significative entre la lactacidémie et le trou anionique.

La détermination des cyanures sanguins est intéressante pour confirmer un diagnostic

d'intoxication cyanhydrique, mais elle n'est valable qu'en cas d'exposition très récente car la demi-vie du cyanure sanguin est d'environ 60 minutes. En médecine légale, des concentrations sanguines potentiellement toxiques de cyanure sanguin sont supérieures ou égales à 40 $\mu\text{mol/l}$ (1 mg/l) tandis que des concentrations sanguines expliquant la mort de l'intoxiqué sont supérieures ou égales à 100 $\mu\text{mol/l}$ (2,7mg/l). (122)

La plupart des décès sont des suicides, survenant chez des employés de laboratoires de chimie. Il s'agit alors d'une ingestion de sels de cyanure (cyanure de sodium ou de potassium). La mort est d'autant plus rapide que l'estomac est vide. La dose létale minimale est de 200 mg de cyanure de sodium ou potassium. (173)

c. Recommandations sur la prise en charge (122) (121)

Elles sont effectuées dans l'ordre de prise en charge

Décontamination

- Il s'agit dans un premier temps de l'**évacuation des victimes à distance** de l'atmosphère contaminée et l'aération des locaux sont des mesures simples à mettre en œuvre sans délai le tout sans exposer les sauveteurs qui doivent porter des appareils respiratoires individuels.

- Les mesures de décontamination externe qui suivent ont pour but de limiter le temps de contact entre le revêtement cutané ou les muqueuses et le xénobiotique, donc de limiter l'absorption. Celles-ci doivent être réalisées le plus tôt possible, sur les lieux-mêmes de la contamination, y compris et surtout sur le lieu de travail. Il n'existe pas de solution de décontamination spécifique des agents cyanogènes.

Après un déshabillage éventuel si les vêtements sont souillés, le **rinçage de la peau à l'eau courante**, avec ou sans savon, doit être prolongé pendant au moins 15 minutes.

La **décontamination oculaire** suit les mêmes recommandations : 10 à 15 minutes sous l'eau courante en l'absence de solution isotonique de chlorure de sodium, paupières maintenues ouvertes.

Après rinçage, les altérations et lésions du revêtement cutané bénéficieront d'un traitement non spécifique, semblable à ceux prodigués en cas d'une brûlure thermique du degré correspondant.

Les secouristes devront être protégés de tout risque d'intoxication : port de protections individuelles (gants, masque) lors de la décontamination des patients intoxiqués.

- Pour la **décontamination digestive**, la rapidité d'absorption et d'action des agents cyanogènes réduit dans un très grand nombre de cas les possibilités de réalisation d'un lavage gastrique. Les possibilités concrètes ne semblent envisageables qu'après un délai très court entre l'ingestion et la prise en charge, comme par exemple au décours précoce d'un geste suicidaire avec un entourage témoin. Dans tous les cas, au-delà de la première heure, toute tentative de décontamination digestive n'a plus d'intérêt.

L'administration de charbon végétal activé reste une notion discutée. Le charbon végétal activé dispose de capacités d'adsorption des xénobiotiques présents dans les lumières digestive et gastrique, limitant la cinétique de pénétration dans l'organisme, sans limiter la dose totale absorbée in fine, mais en écrêtant le pic d'absorption. En tout état de cause, devant la rapidité d'absorption digestive de HCN, si l'administration de charbon activé est envisagée, elle doit avoir lieu dans les minutes qui suivent l'ingestion d'agents cyanogènes des groupes 1 et 2 et en l'absence de trouble de la conscience.

L'efficacité de l'ingestion de deux solutés A et B fraîchement mélangés d'acide citrique 0,3% et de sulfate de fer 15,8% (A) et carbonate de sodium à 6 % (B), pour donner un précipité d'hydroxyde de fer, n'a aucune valeur clinique. Proposée durant des décennies, l'administration aux États-Unis de cette « trousse anti-cyanure de première ligne » était censée conduire à la formation d'un complexe fer-cyanure non toxique dans la cavité gastrique ; la seule action possible de l'administration de cette préparation semble se limiter aux vomissements provoqués par la présence des sels de fer.

Traitement symptomatique

Une des premières mesures reste l'oxygénothérapie. Indépendamment de l'état ventilatoire du patient, l'oxygénothérapie normobare avec une FiO_2 à 1 est une urgence thérapeutique.

La réanimation symptomatique a pour objectif le maintien des grandes fonctions vitales par la pose d'au moins une voie veineuse périphérique de bonne qualité et le monitoring des fonctions vitales associant pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence ventilatoire et tracé électrocardiographique. L'arrêt cardio-respiratoire sera considéré de manière non spécifique et traité selon les protocoles habituels, indépendamment du contexte d'intoxication

cyanhydrique.

L'utilisation des catécholamines sous la forme d'adrénaline au premier plan, associée à un remplissage prudent, permet le maintien ou la restauration hémodynamique, tout en permettant le maintien d'une irrigation cérébrale limitant la majoration des risques d'hypoxie préexistants liés à l'action directe du xénobiotique.

La présence de troubles du rythme doit être considérée comme le reflet de l'acidose et doit motiver l'administration de bicarbonate de sodium à la posologie de 1 mEq.kg^{-1} par voie intraveineuse, sans attendre nécessairement la confirmation biologique de l'acidose.

Les convulsions seront prises en charge de manière aspécifique par l'utilisation de benzodiazépines par voie intraveineuse lente, comme le clonazepam : 1 mg chez l'adulte à renouveler éventuellement ou le diazepam à la dose de 10 à 20 mg. Le thiopental, barbiturique d'action rapide, peut également être utilisé secondairement : dose de charge de 3 à 5 mg.kg^{-1} en injection intraveineuse très lente en surveillant la fréquence cardiaque et la pression artérielle, suivie d'une perfusion continue de 2 000 à 3 000 mg par 24 heures à la seringue électrique. L'utilisation des barbituriques impose une intubation endotrachéale préalable. L'efficacité du traitement des convulsions peut être confirmée par un électroencéphalogramme montrant la disparition des crises électriques.

Traitements spécifiques

Inventaire des options thérapeutiques

Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus international sur la prise en charge spécifique de l'intoxication au cyanure.

– Oxygénothérapie :

L'oxygénothérapie normobare doit être utilisée à concentration élevée ($\text{FiO}_2 = 100\%$), le plus tôt possible. Son utilisation paraît en contradiction avec le mécanisme physiopathologique de l'intoxication. Cependant, son efficacité s'est imposée aussi bien en expérimentation animale qu'en pratique clinique. L'hyperoxie semble provoquer une réactivation de la cytochrome oxydase avec déplacement des ions CN^- déjà fixés par la loi d'action de masse. L'oxygène semble aussi capable de favoriser une activation de la voie métabolique qui transforme le cyanure en thiocyanate.

Admis par tous les protocoles de traitements actuels, notamment lors des expositions aux fumées d'incendies, il convient d'administrer de l'oxygène à une FiO_2 de 1 sans délai, sur les lieux-mêmes de l'exposition. L'utilisation du masque à haute concentration en cas de ventilation spontanée et la ventilation assistée sont les deux méthodes envisageables. La durée d'utilisation d'une FiO_2 à 1 doit se limiter à une durée de 12 à 24 heures au maximum par risque de lésions induites sur l'arbre respiratoire par une oxygénothérapie prolongée.

L'oxygénothérapie hyperbare semble devoir se limiter aux expositions combinées avec le monoxyde de carbone.

– **Thiosulfate de sodium :**

Le thiosulfate de sodium ($Na_2S_2O_3$) est une substance qui se trouve naturellement dans l'organisme. Il a été utilisé comme antidote du cyanure seul, dès 1904 par HUNT chez des souris et en association avec du nitrite de sodium dès 1930 par CHEN, alors même que LANG suggérait déjà son utilisation en 1895. C'est le premier composé donneur de radicaux soufrés à avoir été étudié comme antidote dans l'intoxication à l'ion cyanure.

La rhodanèse ou thiosulfate sulfure transferase, enzyme ubiquitaire, transforme de façon irréversible le cyanure en présence de thiosulfate en thiocyanate atoxique éliminé dans les urines.

La rhodanèse, même si elle est relativement ubiquitaire, demeure essentiellement intramitochondriale. Le thiosulfate ne semble pas entrer rapidement dans les mitochondries en raison de sa charge anionique, ce qui limiterait son efficacité dans l'urgence.

Un des facteurs limitants de cette réaction de détoxification de l'ion cyanure est la faible disponibilité des donneurs de radicaux soufrés dans l'organisme. Ainsi, lors d'une intoxication causée par une forte dose de cyanure, le stock intrinsèque de donneurs de radicaux soufrés est rapidement épuisé et les voies de sulfurations sont limitées par manque de substrat. L'administration de thiosulfate résout ce problème.

L'efficacité du thiosulfate est considérablement accrue en présence d'autres classes d'antidotes.

En pratique, le thiosulfate de sodium est utilisé comme antidote dans le cas d'une intoxication aiguë à l'ion cyanure mais toujours combiné à d'autres antidotes d'action plus

rapide, prolongeant ainsi l'effet de ces derniers. Le thiosulfate de sodium apparaît également particulièrement intéressant dans les intoxications par des substances cyanogènes à libération lente d'ions cyanures comme le nitroprussiate de sodium et les nitriles du fait de la lenteur de la réaction enzymatique.

Cependant, la demi-vie plasmatique du thiosulfate est de 23 minutes, sa demi-vie d'élimination de 182 minutes. Cette faible demi-vie constitue une restriction à une efficacité prolongée. La voie principale d'élimination est rénale, avec plus de 70 % de thiosulfate excrétés de manière inchangée. Une faible partie est éliminée dans la bile.

L'élimination rapide du thiosulfate implique une injection intraveineuse constante pour maintenir un taux plasmatique élevé et efficace.

Le thiosulfate de sodium doit être administré à la dose de 8 à 16 g par voie intraveineuse sur 10 minutes chez l'adulte.

Protocole d'utilisation du thiosulfate de sodium en situation d'urgence : (120)

Chez l'adulte : de 8 g à 12,5 g (soit 32 à 50 ml) en dose IV, débit de perfusion de 2,5 ml/min de la solution de thiosulfate de sodium à 25%.

Chez l'enfant : 400 mg/kg (soit 1,6 ml/kg, jusqu'à 50 ml), débit de perfusion de 2,5 ml/min de la solution de thiosulfate de sodium à 25%.

En raison d'une incompatibilité galénique, le thiosulfate de sodium ne doit pas être mélangé dans le même flacon que l'hydroxocobalamine.

A noter qu'en France, le thiosulfate de sodium ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché, mais uniquement d'une autorisation temporaire d'utilisation. (174)

– **Les agents méthémoglobinisants :**

En raison de l'affinité du fer ferrique pour le cyanure, la méthémoglobine fixe l'ion cyanure, de façon réversible, pour former de la cyanméthémoglobine atoxique et va donc lever l'inhibition de la cytochrome oxydase et réactiver le métabolisme aérobie. En effet, l'affinité de l'ion cyanure pour la méthémoglobine est plus importante que pour la cytochrome oxydase. Pour être efficaces ces produits doivent induire une méthémoglobine de l'ordre de 20 à 30%. La méthémoglobinémie induite est difficilement contrôlable et ces produits peuvent entraîner

une vasodilatation, cause de collapsus. De plus dans le cadre de l'intoxication par les fumées d'incendie, ils ajoutent leur propre effet hypoxémiant à celui du monoxyde de carbone.

A cause de leurs effets secondaires délétères, certains auteurs estiment que ces produits ne devraient plus être utilisés au cours de l'intoxication cyanhydrique. (122)

- Nitrite d'amyle et nitrite de sodium :

Cependant aux États-Unis il existe depuis des décennies le « Cyanide antidote kit » utilisé dans les intoxications aiguës au cyanure sur la base d'études animales réalisées par Chen et Rose en 1952. Ce kit contient 3 médicaments à administrer en même temps pour leurs effets synergiques : nitrite d'amyle, nitrite de sodium et thiosulfate de sodium.

Médicament	Posologie
Nitrite d'amyle	Ouvrir une ampoule de 0,3 ml à inhaler pendant 15 secondes. Peut être répéter toutes les 3 à 5 minutes jusqu'à ce qu'un accès veineux soit disponible, moment à partir duquel il doit être arrêté.
Nitrite de sodium	300 mg (10mL d'une solution à 3%) ou 10mg/kg en IV pendant 3 à 5 minutes (avec un débit de 2,5-5mL/min) chez l'adulte. 0,2 ml/kg chez l'enfant, en ne dépassant pas 10 ml
Thiosulfate de sodium	Une ampoule ou 12,5 g dans 50 ml par IV pendant 30 minutes chez l'adulte. 0,5 g/kg sans dépasser 12,5 g chez l'enfant.

Tableau 7 : Posologie d'administration du « Cyanide antidote kit » (175) (176)

Dans tous les cas, il est nécessaire de monitorer dans des délais brefs l'hémoglobininémie du patient, et d'estimer le taux de méthémoglobine induit, celui-ci devant être maintenu à moins de 30 %. L'objectif de 20 à 30 % de méthémoglobininémie ne se justifie que sur des arguments de tolérance : il s'agit du niveau d'hémoglobine oxydée qu'un adulte sans antécédent est capable de tolérer sans effets cliniques notables. Enfin, il existe une difficulté importante pour tenter d'apprécier la quantité d'hémoglobine capable de transporter l'oxygène : s'il y a bien eu formation de méthémoglobine puis formation de cyanméthémoglobine, cette dernière n'est pas dosée par les méthodes conventionnelles. Le taux de méthémoglobine se retrouve

donc bas et le clinicien a tendance à donner une seconde dose de méthémoglobinisant. Cela peut conduire à l'atteinte de niveaux sub-létaux de méthémoglobinémie avec une hypoxémie secondaire. Administrer davantage de nitrite de sodium à un patient qui montre déjà une amélioration de son état, pour obtenir une concentration thérapeutique de méthémoglobine de 25 %, est inutile et potentiellement dangereux.

- 4-Diméthylaminophénol (DMAP) :

La dose recommandée de 4-DMAP, dans les cas d'intoxications aiguës à l'ion cyanure est de 3,25 mg.kg⁻¹ en intraveineuse, et devrait toujours être suivie d'une injection IV de thiosulfate de sodium. L'utilisation du DMAP comme antidote du cyanure doit être faite avec beaucoup de précautions et doit toujours être accompagnée d'un monitoring continu de la méthémoglobinémie.

– **Dérivés du Cobalt :**

- EDTA Dicobaltique :

C'est un sel organique renfermant du cobalt. Il agit par la fixation de l'ion cyanure, formant un complexe atoxique éliminé dans les urines. L'EDTA dicobaltique a une affinité plus grande pour l'ion cyanure que la cytochrome oxydase. Il est ainsi capable de lever l'inhibition respiratoire.

Cependant, il induit des effets secondaires cardio-vasculaires (hypo ou hypertension brutale, tachycardie, extrasystole) parfois associés à des nausées, vomissements, diarrhées, sueurs profuses, hypoglycémie, convulsions, hémorragies digestives et réactions anaphylactoïdes (oedème facial notamment dans les aires périorbitaires, la langue, les lèvres et le cou, oedèmes laryngés et pulmonaires). Ces effets sont d'autant plus importants que le patient n'est pas intoxiqué par le cyanure. Cette toxicité intrinsèque importante entraîne qu'il ne doit être préconisé qu'en cas de forte probabilité ou de certitude d'intoxication aiguë à l'ion cyanure. Il est commercialisé en France (Kelocyanor®, ampoule de 300 mg). La dose à administrer est de 1 à 2 ampoules en injection intraveineuse lente suivie d'une injection de solution hypertonique de glucose (celui-ci diminuant la toxicité de l'EDTA dicobaltique). En cas de non réponse, une nouvelle ampoule peut être réinjectée 15 minutes après, également suivie d'une injection de glucosé hypertonique.

Cet antidote est peu onéreux et ne nécessite pas de précautions particulières de

conservation.

- L'hydroxocobalamine :

Forme décyanée de la vitamine B12, existe physiologiquement dans l'organisme mais à des concentrations très faibles. La réaction entre l'hydroxocobalamine et le cyanure est rapide et irréversible et consiste en la substitution du groupement hydroxyle lié à l'atome de cobalt par un radical CN, donnant la cyanocobalamine. Il faut donc des quantités supraphysiologiques d'hydroxocobalamine puisqu'une molécule d'hydroxocobalamine fixe une molécule de cyanure. La cyanocobalamine est éliminée dans les urines de façon parallèle au débit de filtration glomérulaire. Sa demi-vie d'élimination est de 19 h. Le cyanure fixé sur l'hydroxocobalamine n'est plus dosé par les méthodes de dosage du cyanure. L'injection d'hydroxocobalamine entraîne une coloration cutanéomuqueuse rosée temporaire et l'émission d'urine rouge foncé qui disparaît en 7 jours.

L'hydroxocobalamine semble être de tous les antidotes du cyanure l'antidote le plus efficace et le moins délétère. Son innocuité chez des victimes d'incendie intoxiquées ou non par le cyanure a été établie. La toxicité propre de l'hydroxocobalamine est très faible, tant sur le plan expérimental que clinique. Il dispose de plusieurs indications thérapeutiques chez l'homme, comme en premier lieu l'anémie pernicieuse mais aussi l'amblyopie tabagique, la névrite rétro bulbaire, l'atrophie optique de Leber, l'ataxie nutritionnelle nigérienne et la Spina Bifida (complémentation des femmes enceintes). Cette multiplicité d'utilisations et son administration à fortes doses (500 mg) font penser que cette molécule a une toxicité intrinsèque très faible.

Chez l'Homme sont néanmoins rapportés des cas de tachycardies et d'hypertensions, d'hyperkaliémies et de polyglobulies lors de l'administration de fortes doses d'hydroxocobalamine, chez 20 patients volontaires, gros fumeurs. Quelques réactions immuno-allergiques ont en outre été décrites chez l'Homme telles que des réactions anaphylactoïdes mais le rôle d'impuretés présentes dans les préparations administrées n'est pas exclu. Ces constats ont été faits chez des patients traités pour une anémie pernicieuse mais aucun cas n'a été rapporté lors de traitements par dose unique (lors de l'injection de doses uniques de 4 à 5 grammes d'hydroxocobalamine, seuls quelques effets secondaires sont rapportés à type de pigmentation anormale de la peau, des muqueuses et des urines en rouge-orangé). (121) Cette coloration par l'antidote peut interférer avec la mesure de la

carboxyhemoglobine (HbCO) ainsi qu'avec certains dosages de laboratoire comme les transaminases, la bilirubine, la créatinine phosphokinase ou la créatinine. Il est donc important de réaliser les premiers prélèvements sanguins avant toute administration de cet antidote à une victime d'intoxication cyanhydrique.

L'administration de thiosulfate de sodium et d'hydroxocobalamine est plus efficace que l'administration seule d'hydroxocobalamine. Le point faible du thiosulfate de sodium, étant son délai d'action. L'hydroxocobalamine, par sa rapidité d'action, permettrait la survie de la victime sur une période suffisamment longue pour que le thiosulfate de sodium ait le temps d'agir. L'hydroxocobalamine réagit avec les thiosulfates et il est donc conseillé, lors d'une administration des deux antidotes, de les injecter avec un intervalle d'au moins 1 minute.

Historiquement en France, l'hydroxocobalamine a tout d'abord été utilisée sous forme lyophilisée, en association au thiosulfate de sodium (Trousse anti-cyanure-laboratoire) mais des possibilités de réaction entre l'hydroxocobalamine et le thiosulfate de sodium ont conduit à abandonner cette méthode. Une solution aqueuse d'hydroxocobalamine à 5 %, prête à l'emploi, a ensuite été utilisée mais ce avant l'Autorisation de Mise sur le Marché. Arrêté depuis, ce protocole a fait place, en France, en 1996 au Cyanokit®.

Une dose de 5 grammes est suffisante pour neutraliser la masse de cyanure correspondant à une concentration sanguine de $40 \mu\text{moles.l}^{-1}$. La dose initiale standard est de 5 g (soit 2 flacons de Cyanokit®) ce qui correspond à 70 mg.kg^{-1} d'hydroxocobalamine, la posologie étant identique chez l'enfant et l'adulte. Cette dose peut être répétée une, voire deux fois, selon la gravité de l'état clinique, la quantité habituelle administrée étant de 5 à 10 g. L'administration se fait par perfusion intraveineuse rapide et successive de chaque flacon, ce qui représente en moyenne 30 minutes de perfusion. Les conditions strictes de conservation (température $< 25^{\circ}\text{C}$) ne peuvent conduire qu'à un stockage de 2 ans, il est par ailleurs onéreux.

Aux États-Unis « The Food and Drug Administration » a autorisé la mise sur le marché de l'hydroxocobalamine (Cyanokit®) pour le traitement de l'intoxication aiguë au cyanure en Décembre 2006. (175) (176) (177)

Conduite à tenir en pratique (120) (63) (121) (161) (178)

Il y a une absence de consensus international concernant le traitement de l'intoxication

cyanhydrique, le clinicien pourra s'appuyer sur la symptomatologie présentée par la ou les victimes et sur le contexte de survenue de l'intoxication pour déterminer ses choix thérapeutiques.

Intoxications par les cyanures

- Face aux **patients asymptomatiques** ou ne présentant que des signes fonctionnels, susceptibles d'avoir été en contact avec le toxique, une oxygénothérapie est recommandée (6 l/min).

- **Formes mineures** : céphalées, vertiges, anxiété, agitation, troubles digestifs, etc.

Traitement : oxygène au masque à haut débit.

- **Formes modérées** : obnubilation, hyperpnée, dyspnée ample, profonde liée à l'acidose lactique, coma réactif (Glasgow > 8).

Traitement : Oxygène au masque et hydroxocobalamine 5 g perfusée en trente minutes. En cas de non-disponibilité d'hydroxocobalamine, le thiosulfate de sodium associé à l'oxygène peut constituer un choix de première intention, notamment en cas de diagnostic incertain.

- **Formes sévères** : coma Glasgow ≤ 8) +/- convulsion, collapsus.

Traitement : Intubation et ventilation avec injection d'hydroxocobalamine une ou deux fois 5g. Dans les intoxications par ingestion il est utile de poursuivre le traitement par la perfusion continue de thiosulfate de sodium à la dose de 8 à 16 g/j.

En cas d'indisponibilité d'hydroxocobalamine et à condition de disposer d'arguments forts en faveur de l'intoxication à l'ion cyanure, l'EDTA dicobaltique se place en deuxième intention pour sa polyvalence, puisque non contre-indiquée en cas d'exposition à des fumées d'incendies ; cette situation interdit les méthémoglobinisants et nécessite un délai d'action court et un antidote très efficace.

En l'absence d'agent à base de cobalt, les méthémoglobinisants sont les seuls à disposer d'un délai suffisant, avec, au premier plan, le 4-DMAP, capable d'induire des taux significatifs de méthémoglobine, tout en disposant d'un délai d'action rapide.

Particularité des victimes d'incendie

L'inhalation de fumées d'incendie est à l'origine d'une polyintoxication provoquée notamment par les oxydes de carbone et le cyanure. Une intoxication cyanhydrique associée à une intoxication oxycarbonée doit être suspectée devant toute victime présentant des suies dans la bouche ou le nez et un trouble de la conscience. Le trouble de la conscience peut être une perte de connaissance, un coma ou une confusion mentale. Mais l'existence d'un trouble de la conscience est un signe sensible mais non spécifique d'intoxication cyanhydrique qui amènerait à traiter plus de patients qu'il n'en existe. Une intoxication cyanhydrique doit être suspectée devant la présence d'autres signes, à savoir :

- Un arrêt cardiaque initial ou un collapsus cardio-vasculaire
- Les victimes trouvées en coma avec arrêt respiratoire. En effet, le monoxyde de carbone ne modifie pas la fréquence respiratoire alors que le cyanure est une cause d'apnée brutale
- Chez une victime ayant présenté une perte de connaissance initiale, lorsqu'il existe une dyspnée importante. Si une cause respiratoire à cette dyspnée est évoquée devant l'existence de râles bronchiques ou de sibilants, il faut savoir que cette dyspnée peut aussi résulter de l'acidose métabolique d'une intoxication cyanhydrique associée à l'inhalation de gaz irritants.
- Enfin à l'admission d'une victime d'incendie non brûlée, une lactacidémie supérieure ou égale à 10 mmol/l est un signe sensible et spécifique, témoin d'une concentration sanguine en cyanure supérieure ou égale à 40 $\mu\text{mol/l}$. Par rapport à l'intoxication cyanhydrique pure, les posologies d'hydroxocobalamine utilisées chez les victimes d'incendie sont identiques. (179)

Particularité des nitriles

La réanimation ne diffère pas, cependant le tableau clinique apparaît de façon retardée de plusieurs heures après l'exposition. Les victimes de projection cutanée doivent bénéficier d'une décontamination. Les manifestations cliniques de l'intoxication se traitent de façon comparable si ce n'est qu'une fois les symptômes contrôlés par la réanimation symptomatique et l'hydroxocobalamine il faudra débiter une perfusion de thiosulfate de sodium 8 à 16g/j, le temps que les nitriles soient éliminés.

Conclusion

De nos jours le cyanure est clairement identifié. L'on connaît son action biochimique bloquant la chaîne respiratoire mitochondriale qui lui confère une action si rapide. Mais il existe de nombreux produits cyanogènes dont les associations modifient l'action du poison (intoxications associées, voies de contaminations différentes).

Aujourd'hui les causes d'intoxications sont très différentes, elles concernent essentiellement les incendies et la production industrielle alors que les intoxications par ingestion de plantes sont, quant à elles, rares sous nos latitudes.

L'intoxication cyanhydrique n'est pas à déclaration obligatoire, les données statistiques ne sont donc pas exhaustives. Cependant grâce à l'analyse des documents du centre antipoison de Bordeaux, la cause principale d'intoxication cyanhydrique par les incendies est confirmée, la moitié des cas déclarés au centre sont décédés.

Suite à l'intoxication, une action endogène est engagée par plusieurs voies qui stabilisent le cyanure (thiocyanate, hydroxocobalamine et l'hème de l'hémoglobine) voire l'éliminent, mais compte tenu de leurs faibles quantités, elles n'ont qu'une faible action et sont vite dépassées.

La description clinique des intoxications en fonction de l'exposition est maintenant bien définie, les seuils sanguins dangereux également. Cependant la prise en charge médicale offre plusieurs options non consensuelles (thiosulfate de sodium, agents méthémoglobinisants, dérivés du cobalt). Toutefois l'hydroxocobalamine et le thiosulfate de sodium sont les plus utilisés en France.

Conclusion générale

Les traces que le cyanure a laissées remontent à la civilisation de l'Égypte ancienne du millénaire avant Jésus Christ. A l'époque ce poison est associé aux noyaux de fruits. Il sert à punir les disciples de Thot trop bavards.

Au cours des siècles, on le retrouvera associé à des empoisonnements mais aussi à certaines médications, soit antidote ou protection permanente, soit contre toute une série d'affections : léthargie, épilepsie, douleur du foie, des reins, du colon, contre la toux pour les Romains.

En 1731, Thomas Madderne publie la première étude « moderne » sur le cyanure suite à la mort de deux dublinoises. Il démontre l'importance des doses conduisant son successeur Langrish, médecin anglais, à utiliser les techniques quantitatives pour étudier les réactions physiologiques. Naît alors également l'expérimentation animale. A cette époque le cyanure, à certaines doses, est considéré comme positif pour le cœur et le sang. Sédatif, il traite les toux persistantes. Mais son utilisation est déniée car considérée comme dangereuse.

Si Fontana, l'Italien, fut le premier à tenté d'isoler le principe toxique, c'est Scheele, le Suédois, qui y parvient en 1783. Son extrême toxicité est alors démontrée et Gay-Lussac en établit la formule en 1815 : CN du grec cyano signifiant bleu.

En même temps, l'acide cyanhydrique (ou hydrocyanique) entre dans la pharmacopée en 1818 en France pour les affections pulmonaires (Brera en 1809, Magendie en 1817), les troubles nerveux (Granville en 1818), les affections douloureuses de l'estomac (Elliotson en 1820). Des voix se dressent parallèlement pour que la préparation soit uniformisée (Cox, Gray). Le cyanure a sûrement été un médicament jugé utile à l'époque, mais les bromures et chlorals le remplaceront utilement comme sédatif dans la seconde moitié du XIXe siècle. L'acide prussique disparaît de la pharmacopée dans les années 1925-1935.

Mais le cyanure retrouve alors un regain d'intérêt comme poison de masse au cours des guerres mondiales ainsi que comme moyen de suicide individuel grâce aux tristement célèbres capsules de cyanure.

Les mécanismes responsables de la toxicité du cyanure au niveau tissulaire sont maintenant

connus grâce à l'avènement de la biochimie. L'effet protecteur de la méthémoglobine, à cause de son affinité pour l'ion cyanure, a été démontré vers 1930. L'utilisation du thiosulfate de sodium remonte aussi au début du siècle, grâce à sa capacité à convertir le cyanure en substance atoxique (180).

L'ère industrielle a entraîné un accroissement important de l'utilisation des sels de cyanure notamment en métallurgie ; tandis que l'utilisation de plus en plus répandue de matériaux synthétiques et de polymères entraîne un risque accru d'exposition au cyanure suite à leur combustion.

Le risque est de plusieurs catégories allant d'une intoxication typique à évolution rapide conduisant à l'anoxie et à la mort pour une dose dépassant 50 mg, à des évolutions atypiques ou retardées. La famille des cyanures a été classifiée en cinq groupes en fonction de la clinique résultante. Suivant les doses absorbées, l'intoxication est définie comme aiguë, subaiguë ou chronique. Plusieurs options thérapeutiques sont alors disponibles sans consensus international.

Ce poison continue d'être une menace et presque chaque année un attentat au cyanure est organisé. La découverte d'un lien entre le manioc insuffisamment trempé et des troubles neurologiques touchant entre autre la vue et l'audition montre une autre facette de sa dangerosité. Enfin, quelques catastrophes industrielles ont mis en évidence la nécessité de nouvelles recherches en biochimie environnementale associées aux rejets miniers avec la biodégradation du cyanure par bactéries.

Aujourd'hui l'ion cyanure CN^- est certainement l'un des ligands les plus utilisés en chimie de coordination (nous avons en particulier constaté sa capacité à se lier de manière réversible à des macromolécules ciblées). Les complexes cyanurés semblent très intéressants dans de nombreux domaines allant de la biologie aux nanomatériaux avec de remarquables propriétés magnétiques, photoluminescentes, et/ou de conductivité (181). En revanche, la vitamine B17 (laetрил) contenant du cyanure et censée lutter contre le cancer n'a pas tenu ses promesses.

Le cyanure reste donc un toxique à risque, en particulier en cas d'attentat terroriste de grande ampleur, auquel le médecin doit penser.

IV. Bibliographie

1. Rhazès [Internet]. Wikipédia. 2015 [cité 9 mai 2015]. Disponible sur: <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Rhaz%C3%AAs&oldid=114710439>
2. Anne Roser. Les Empoisonnements dans les romans de C.L.Grace [Internet]. Université de Lorraine; 2012 [cité 10 avr 2015]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2012_ROSER_ANNE.pdf
3. Roland Villeuneuve. Le poison et les empoisonneurs célèbres. La Palatine. 1960.
4. Hoefer F. Histoire de la Chimie depuis les temps les plus recules jusqu' a notre epoque. Paris: Hachette; 1842. 540 p.
5. Alexander Wynter Blyth. Poisons: Their Effects and Detection [Internet]. Charles Griffin and company, limited; 1895 [cité 14 janv 2015]. 762 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/poisonstheireff01blytgoog>
6. Martin Geoffrey. Modern Chemistry and its wonders. Forgotten Books. London; 1915.
7. Mythologie égyptienne : Thot [Internet]. mythologica.fr. [cité 10 sept 2015]. Disponible sur: <http://mythologica.fr/egypte/thot.htm>
8. Dusanka Parojcic, Dragan Stupar, Milica Mirica. La Thériaque : Médicament et Antidote. Vesalius. 2003;IX(I):28-32.
9. Bourrinet Patrick. La Thériaque. Collection d'histoire de la pharmacie; 2010.
10. Rognetta F. Traitement de l'empoisonnement par l'arsenic et documents médico-légaux. Librairie Gardembas; 1840. 146 p.
11. Dioscoride [Internet]. Wikipédia. 2015 [cité 22 mai 2015]. Disponible sur: <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dioscoride&oldid=114912317>
12. Pedanius Dioscorides traduit par Macé Bonhomme. De Materia medica traduit du latin en françois [Internet]. Lyon; 1559 [cité 28 mars 2014]. Disponible sur: <http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/?cote=06217&do=chapitre>
13. Steven I. Baskin. Medical aspects of chemical and biological warfare [Internet]. Office of the surgeon general. Departement of the Army, United States of America; [cité 6 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.au.af.mil/au/awc/awcgate/medaspec/CWBWFMelectrv699.pdf>
14. Pline l'Ancien. Histoire naturelle : oeuvre compète [Internet]. [cité 11 avr 2015]. Disponible sur: <http://remacle.org/bloodwolf/erudits/plineancien/>
15. Mattioli PA du texte. Illustrations de Commentaires de M. Pierre André Matthiole, médecin Senois, sur les six livres de Ped. Dioscoride anazarbeen de la matière médicinale. LAURIER [Internet]. 1572 [cité 22 mai 2015]. Disponible sur: <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/btv1b2100079g>

16. Encyclopédie de L'Agora | Néron [Internet]. Encyclopédie de L'Agora. [cité 6 mars 2014]. Disponible sur: <http://agora.qc.ca/dossiers/Neron>
17. Jastrow. Portrait of Nero. Marble, Roman artwork, 1st century CE. From the Augustan area on the Palatine Hill. Antiquarium of the Palatine, Inv. 618. [Internet]. first century [cité 22 mai 2015]. Disponible sur: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nero_Palatino_Inv618.jpg
18. Suétone. Vie des douze Césars.
19. Tacite. Annales.
20. Wikipedia. Britannicus [Internet]. Wikipédia. 2015 [cité 22 mai 2015]. Disponible sur: [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Britannicus_\(Racine\)&oldid=113632365](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Britannicus_(Racine)&oldid=113632365)
21. Jacques Robichon. Néron ou la commédie du pouvoir. Perrin.
22. George Roux. Néron. Fayard. 1962. 347 p.
23. Jean B. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.). Lavoisier; 2009. 1289 p.
24. Christophe Roger. Pour les métiers et les industries chimiques. Cult Tech [Internet]. 1991 [cité 6 janv 2015];(23). Disponible sur: <http://documents.irevues.inist.fr/handle/2042/32695>
25. Distillation [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 6 janv 2015]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/distillation/>
26. Gérard G, Sommerard J-C, Béhar C, Mary R. Le Guide de l'olfactothérapie: Les huiles essentielles pour soigner notre corps et accompagner nos émotions. Albin Michel; 2011. 292 p.
27. Sodigné-Costes G. Un traité de toxicologie médiévale : ~le Liber de venenis~ de Pietro d'Abano (traduction française du début du XVe siècle). Rev Hist Pharm. 1995;83(305):125-36.
28. Hayes AW. Principles and Methods of Toxicology, Fifth Edition. CRC Press; 2007. 2304 p.
29. Annie Mollard-Desfours. Le Vert. CNRS éditions.
30. Michel Pastoureau. Dictionnaire des couleurs de notre temps. Bonneton. Paris; 1992.
31. Melvin P.EARLES. The introduction of hydrocyanic acid into medicine. A study in the history of clinical pharmacology. In: Medical History. 1967. p. 305-12.
32. Medizinal-Pflanzen FEK Köhler's. Prunus laurocerasus [Internet]. 1897 [cité 22 mai 2015]. Disponible sur: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Koeh-Prunus_laurocerasus.jpg
33. Experiments Lately Made by Several Eminent Physicians, on the Surprising and Terrible

- Effects, of Almond-water and Black-cherry-water: With The Cherry-Planter's Queries and Objections, Relating to Those Experiments. Containing the Learned and Facetious Arguments, and Demonstrations on Both Sides the Question ... J. Huggonson; 1741. 76 p.
34. Cullen W. A treatise of the materia medica [Internet]. Dublin : Printed for Luke White; 1789 [cité 18 avr 2015]. 390 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/treatiseofmateri01cull>
 35. William Cullen [Internet]. Wikipedia, the free encyclopedia. 2015 [cité 9 mai 2015]. Disponible sur: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=William_Cullen&oldid=660838617
 36. Fontana F, Gibelin J. Traité sur le vénéin de la vipere, sur les poisons americains, sur le laurier-cerise et sur quelques autres poisons vegetaux. On y a joint des observations sur la structure primitive du corps animal. Différentes expériences sur la reproduction des nerfs et la description d'un nouveau canal de l'oeil [Internet]. Florence; 1781 [cité 18 avr 2015]. 370 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/traitsurlevn01font>
 37. Juliana P. DeCarvalho. Felice Fontana - Toxipedia [Internet]. Toxipedia. [cité 9 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.toxipedia.org/display/toxipedia/Felice%20Fontana>
 38. Société Chimique de France. Cyanure d'hydrogène et cyanures [Internet]. Société Chimique de France. [cité 18 avr 2015]. Disponible sur: <http://www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/cyanure-d-hydrogene-et-cyanures.html>
 39. Thomson T. A System of Chemistry. Bell & Bradfute; sold by J. Murray, London; 1810. 708 p.
 40. Carl Wilhelm Scheele | biography - Swedish chemist [Internet]. Encyclopedia Britannica. [cité 10 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.britannica.com/biography/Carl-Wilhelm-Scheele>
 41. Blausäure als educt aus körpern pflanzenreichs. Allgemeines Journal des Chemie. Berlin; 1803;126.
 42. Schrader J.C.K. Rachtrag zu den behandlungen über die Bläusaure. Neues allgemeines Journal der Chemie. Berlin; 1803;392.
 43. Vauquelin N.L. Expériences qui démontrent la présence de l'acide prussique tout formé dans quelques substances végétales. In: Annales de chimie [Internet]. Paris; 1803 [cité 18 avr 2015]. p. 206. Disponible sur: <http://visualiseur.bnf.fr/CadresFenetre?O=NUMM-6572505&I=216&M=tdm>
 44. Bergeman M. De l'existence de l'acide prussique dans les écorces d'arbre. In: Annales de chimie ; ou Recueil de mémoires concernant la chimie et les arts qui en dépendent [Internet]. J. de Boffe (Londres); 1789 [cité 18 avr 2015]. p. 215. Disponible sur: <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/cb343481563/date>
 45. Magendie M. Mémoire sur l'emploi de l'acide prussique dans le traitement de plusieurs maladies de poitrine et particulièrement dans la phtisie pulmonaire. In: Annales de chimie et de physique [Internet]. Paris: V. Masson (Paris); 1817 [cité 19 avr 2015]. p. 347-60.

Disponible sur: <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/cb343780820/date>

46. Gay-Lussac. Recherche sur l'acide prussique. In: Annales de chimie [Internet]. Paris: J. de Boffe (Londres); 1815 [cité 26 avr 2015]. p. 136-231 (162-3). Disponible sur: <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/cb343481563/date>
47. Georges Lemoine. Louis Joseph GAY-LUSSAC Biographie [Internet]. Société des amis de la bibliothèque et de l'histoire de l'école de polytechnique. [cité 9 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.sabix.org/bulletin/b5/gay-lussac.html>
48. Coulter HL. Divided Legacy: A History of the Schism in Medical Thought. North Atlantic Books. North Atlantic Books; 2001. 822 p.
49. the editors of Encyclopaedia Britannica. Francois Magendie | biography - French physiologist | Encyclopedia Britannica [Internet]. Encyclopaedia Britannica. [cité 9 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/356563/Francois-Magendie>
50. M. Gay-Lussac. Note sur l'acide prussique. In: Annales de chimie [Internet]. Paris; 1811 [cité 19 avr 2015]. p. 128-33. Disponible sur: <http://visualiseur.bnf.fr/CadresFenetre?O=NUMM-6568730&I=134&M=tdm>
51. Magendie F. Acide prussique ou hydro-cyanique. In: Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicamens, tels que la noix vomique, la morphine, l'acide prussique, la strychnine, la vératrine, les alcalis des quinquinas, l'iode, etc. Paris: Méquignon-Marvis; 1821. p. 48.
52. Granville AB. An Historical and Practical Treatise on the Internal Use of the Hydro-cyanic (prussic) Acid: In Pulmonary Consumption, and Other Diseases of the Chest; as Well as in Several Complaints Attended by Great Nervous Irritation, Or Acute Pain ... Longman, Hurst, Rees, Orme, and Brown; 1820. 458 p.
53. Granville AB. Apothecaries Company's Process. In: An Historical and Practical Treatise on the Internal Use of the Hydro-cyanic (prussic) Acid: In Pulmonary Consumption, and Other Diseases of the Chest; as Well as in Several Complaints Attended by Great Nervous Irritation, Or Acute Pain SECOND EDITION. Longman, Hurst, Rees, Orme, and Brown; 1820. p. 21.
54. Elliotson J. 1.1 The hydrocyanic acid in affections of the stomach. In: Numerous Cases Illustrative of the Efficacy of the Hydrocyanic Or Prussic Acid in Affections of the Stomach: With a Report Upon Its Powers in Pectoral and Other Diseases . Burgess and Hill; 1820. p. 3.
55. Cox T. Acidum hydrocyanicum vel prussicum. Hydrocyanic or prussic acid. In: The new London dispensatory, containing a tr of the Pharmacopœia Londinensis of 1824, with the history of the articles in the Materia medica. Londre; 1824. p. 311-5.
56. Samuel Frederick GRAY. A supplement to the Pharmacopoeia : being a treatise on pharmacology in general. 3rd edition [Internet]. Londre; 1824 [cité 19 avr 2015]. Disponible sur: <https://archive.org/stream/supplementtophar00gray#page/n5/mode/2up>
57. London RC of P of, Collier GF. Acidum hydrocyanicum dilutum. Diluted hydrocyanic

- acid. In: A Translation of the New Pharmacopoeia of the Royal College of Physicians of London. Londre; 1837. p. 53-4.
58. Thomson AT. Hydrocyanic acid. Therapeutical employment of hydrocyanic acid and it's compounds. In: Elements of Materia Medica and Therapeutics, including the recent discoveries and analyses of medicines. Londre; 1835. p. 323-6.
 59. Christison SR. Acidum Hydrocyanicum. In: A Dispensatory, Or Commentary on the Pharmacopoeias of Great Britain: Comprising the Natural History, Description, Chemistry, Pharmacy, Actions, Uses, and Doses of the Articles of the Materia Medica. Edinburgh: Adam and Charles Black; 1842. p. 20-9.
 60. Jonathan Pereira. Acidum Hydrocyanicum dilutum. In: The elements of materia medica and therapeutics Volume II 3rd edition [Internet]. Joseph Carson; 1854 [cité 19 avr 2015]. p. 778-92. Disponible sur: <https://archive.org/stream/elementsofmateri01pereuoft#page/778/mode/2up>
 61. Zyklon B [Internet]. Wikipédia. 2015 [cité 10 mai 2015]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Zyklon_B&oldid=114735884
 62. Jean de Maleissye. Histoire du poison. François Bourin. Paris; 1991.
 63. F. Rivière, S. Bohand, C. Fuilla, J.-L. Petit, F. Lapostolle, Y. Lambert, A. Cazoulat,, X. Michel, G. Gagna, J.-C. Amabile, P. Laroche. intoxication cyanhydrique y penser! médecine et armées. 38, 5 2010;387-96.
 64. Pierre Kovalewsky. Universalis : RASPOUTINE GRIGORI EFIMOVITCH NOVYKH dit (1872-1916) [Internet]. [cité 6 mars 2014]. Disponible sur: http://www.universalis-edu.com.docelec.u-bordeaux.fr/encyclopedie/raspoutine/#titre-i_41442
 65. Encyclopédie Larousse en ligne - Portrait de Raspoutine [Internet]. [cité 10 mai 2015]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Portrait_de_Raspoutine/1310854
 66. Yves Ternon. Raspoutine, une tragédie russe. Editions Complexe.
 67. Marion Bosquet. L'empoisonnement par l'acide cyanhydrique à partir d'un exemple : l'affaire Raspoutine [Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie présentée et soutenue publiquement le 8 janvier 1988]. bordeaux II;
 68. Kohn-Abrest. Précis de toxicologie. 1934.
 69. Posadas C. Le Témoin invisible. Seuil; 2014. 279 p.
 70. R.HÖSS. Kommandant in Auschwitz.
 71. Joel Levy. Histoire du poison. L'express. 2011.
 72. Biographie de Odilo Globocnik [Internet]. Seconde Guerre. [cité 6 janv 2015]. Disponible sur: <http://www.seconde-guerre.com/biographies/biographie-n-globocnik.html>
 73. Holocaust Education and Archive Research Team. Odilo Globocnik [Internet]. Holocaust

- Research Project. 2010 [cité 6 janv 2015]. Disponible sur:
<http://www.holocaustresearchproject.org/ar/globocknik.html>
74. Holocaust Education and Archive Research Team. The Capture and Death of Odilo Globocnik. Statement by W.K. Hedley [Internet]. Holocaust Research Project. 2007 [cité 6 janv 2015]. Disponible sur:
<http://www.holocaustresearchproject.org/ar/deathofglobocknik.html>
 75. Craigie BE. Last days of Hitler's favourite little girl [Internet]. The Telegraph. 2010 [cité 6 janv 2015]. Disponible sur: <http://www.telegraph.co.uk/culture/books/7568799/Last-days-of-Hitlers-favourite-little-girl.html>
 76. O'donnell JP. The Bunker. Da Capo Press; 2001. 426 p.
 77. Cordier D. Alias Caracalla. Gallimard. Editions Gallimard; 2013. 937 p.
 78. Jacques Bingen [Internet]. Wikipédia. 2015 [cité 25 juill 2015]. Disponible sur:
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Jacques_Bingen&oldid=113572391
 79. Hasapis Lydie. Les expériences de la mort. L'experimentation humaine menée par les Allemands et la Japonais entre 1931 et 1945 [Internet]. Université Claude Bernard Lyon 1; 2010 [cité 24 avr 2015]. Disponible sur:
<http://www.laboratoireanthropologieanatomiqueetdepaleopathologiedelyon.fr/THESE%20LYDIE%20BRONDEX%20HASAPIS%20%20VERSION%20FINALE%202011.pdf>
 80. FORTIN jean-Luc. Le risque chimique : Du risque militaire au risque civil. Les agents cyanés [Internet]. 2010 mai 19 [cité 30 avr 2015]; Besançon Collège Franc Comptois de médecine d'Urgence. Disponible sur: <http://www.cfcmu.fr/1/reunions2010/4-agents-cyanes-fortin.pdf>
 81. MATSUMURA Takao. L'unité 731 et la guerre bactériologique par l'armée japonaise [Internet]. Institut de l'histoire du temps présent - CNRS. [cité 24 avr 2015]. Disponible sur: http://www.ihtp.cnrs.fr/sites/ihtp/IMG/pdf_interventionsnankin-francais.pdf
 82. Violence OE of M. Les violences de masse japonaises et leurs victimes pendant la « guerre de Quinze Ans » (1931-1945) [Internet]. Online encyclopedia of mass violence - Science po. 2011 [cité 24 avr 2015]. Disponible sur: http://www.massviolence.org/Les-violences-de-masse-japonaises-et-leurs-victimes-pendant?cs=print#outil_sommaire_2
 83. Bernard Sesé. HORACIO QUIROGA [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 19 nov 2014]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/horacio-quiroga/>
 84. Annie Boule. Horacio Quiroja vie et oeuvre. [Bordeaux]: Université Bordeaux Montaigne; 2001.
 85. Horacio Quiroga [Internet]. Wikipedia, la enciclopedia libre. 2015 [cité 10 mai 2015]. Disponible sur: http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Horacio_Quiroga&oldid=82322680
 86. Georges Bram. WALLACE HUME CAROTHERS [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 19 nov 2014]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/wallace-hume-carothers/>

87. Meera Senthilingam, Simon Cotton. Nylon [Internet]. Royal Society of chemistry. 2014 [cité 19 nov 2014]. Disponible sur: <http://www.rsc.org/chemistryworld/podcast/CIICompounds/transcripts/nylon.asp>
88. Wallace Carothers [Internet]. Wikipedia, the free encyclopedia. 2015 [cité 10 mai 2015]. Disponible sur: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Wallace_Carothers&oldid=660856609
89. oliver Wright. Alan Turing gets royal pardon for « gross indecency » – 61 years after he poisoned himself [Internet]. The Independent. 2013 [cité 10 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.independent.co.uk/news/people/news/alan-turing-gets-royal-pardon-for-gross-indecency--61-years-after-he-poisoned-himself-9023116.html>
90. CDC. Facts About Cyanide [Internet]. Centers for disease control and prevention. 2013 [cité 24 avr 2015]. Disponible sur: <http://www.bt.cdc.gov/agent/cyanide/basics/facts.asp>
91. RICAUD pierre. Armes chimiques et biologiques [Internet]. [cité 26 avr 2015]. Disponible sur: <http://getwebb.org/d/ABQYIWB8>
92. United Nations. Convention sur les armes chimiques [Internet]. 1997 [cité 26 avr 2015]. Disponible sur: <http://www.un.org/fr/disarmament/instruments/cwc.shtml>
93. Organisation pour l'interdiction des armes chimiques. Convention sur l'interdiction de la mise au point, de la fabrication, du stockage et de l'emploi des armes chimiques et sur leur destruction [Internet]. 1997 [cité 26 avr 2015]. Disponible sur: <http://www.opcw.org/fr/convention-sur-linterdiction-des-armes-chimiques/>
94. Catastrophe de Bhopal [Internet]. Wikipédia. 2015 [cité 30 avr 2015]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Catastrophe_de_Bhopal&oldid=111702728
95. Conseil economique et social régional de Guyane. Avis du Conseil Economique et Social Régional de Guyane sur Le Projet d'exploitation aurifère présenté par la multinationale Cambior [Internet]. 2006 [cité 30 avr 2015]. Disponible sur: <http://www.cesdefrance.fr/pdf/4845.pdf?PHPSESSID=e6ada185d3971fbd263dd677184088b2>
96. Cambior lawsuit (re Guyana) [Internet]. Business & Human Rights Resource Centre. 2014 [cité 30 avr 2015]. Disponible sur: <http://business-humanrights.org/en/cambior-lawsuit-re-guyana>
97. Catastrophe de Baia Mare (2000) [Internet]. Wikipédia. 2014 [cité 30 avr 2015]. Disponible sur: [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Catastrophe_de_Baia_Mare_\(2000\)&oldid=108784107](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Catastrophe_de_Baia_Mare_(2000)&oldid=108784107)
98. coffs catchment coalition inc. The Truth about Gold Mining [Internet]. coffs catchment coalition inc. [cité 29 juill 2015]. Disponible sur: http://coffscatchmentcoalition.com/Gold_Mining.html
99. HU LALA. Vu de Hongrie : « NON ! » à la mine d'or en Roumanie [Internet]. Hulala. 2013 [cité 22 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.hu-lala.org/vu-de-hongrie-%c2%ab-non-%c2%bb-a-la-mine-dor-en-roumanie/>

100. Guerra MJ. Euthanasia in Spain: The Public Debate after Ramon Sampedro's Case. *Bioethics*. 1 oct 1999;13(5):426-32.
101. Espagne: un «suicide assisté» relance le débat sur l'euthanasie. Sampedro, tétraplégique, s'est empoisonné au cyanure. [Internet]. <http://www.liberation.fr>. [cité 19 nov 2014]. Disponible sur: http://www.liberation.fr/monde/1998/01/22/espagne-un-suicide-assiste-relance-le-debat-sur-l-euthanasie-sampedro-tetraplegique-s-est-empoisonne_225703
102. Alejandro Amenabar. *Mar Adentro* [Internet]. *Premiere.fr*. [cité 10 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.premiere.fr/film/Mar-Adentro-132700>
103. Gutwirth J. Le suicide-massacre de Guyana et son contexte. *Arch Sci Soc Relig*. 1979;47(2):167-87.
104. Baechler J. Mourir à Jonestown. *Eur J Sociol Arch Eur Sociol*. nov 1979;20(02):173-210.
105. Jonestown massacre scene from the air [Internet]. *Radio National*. 2012 [cité 22 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.abc.net.au/radionational/programs/hindsight/jonestown-massacre-scene-from-the-air/4282080>
106. Heather Alexander. Houston's Candyman a real-life Halloween nightmare - *Houston Chronicle* [Internet]. *Houston Chronicle*. 2014 [cité 19 nov 2014]. Disponible sur: <http://www.chron.com/houston/article/Houstons-Candyman-a-real-life-Halloween-nightmare-5858890.php>
107. Murderpedia. Ronald Clark O'Bryan [Internet]. *Murderpedia, the encyclopedia of murderers*. [cité 22 mai 2015]. Disponible sur: <http://murderpedia.org/male/O/o1/obryan-ronald-clark.htm>
108. La mystérieuse affaire de la Josacine empoisonnée [Internet]. *Le Figaro*. 2009 [cité 19 nov 2014]. Disponible sur: <http://www.lefigaro.fr/actualite-france/2009/12/12/01016-20091212ARTFIG00234-la-mysterieuse-affaire-de-la-josacine-empoisonnee-.php>
109. Stéphane Long. Sécurité du médicament : retour sur cinq affaires très médiatisées | *Le Quotidien du Medecin* [Internet]. *le quotidien du médecin*. 2013 [cité 19 nov 2014]. Disponible sur: <http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualite/medicament/securite-du-medicament-retour-sur-cinq-affaires-tres-mediatisees>
110. BARRIOT Patrick. De la guerre anti-récolte et anti-cheptel au terrorisme aanti-consommateur [Internet]. [cité 26 avr 2015]. Disponible sur: <http://point-org-securite.com/Bioterrorisme%20-%20guerre%20anti-r%E9colte.pdf>
111. Sammy Salama. Special Report: Manual for Producing Chemical Weapon to Be Used in New York Subway Plot Available on Al-Qaeda Websites Since Late 2005 [Internet]. *CNS - Monterey Institute of International Studies*. 2006 [cité 24 avr 2015]. Disponible sur: http://cns.miis.edu/other/salama_060720.htm
112. *Le Monde*. Al-Qaida aurait projeté un attentat chimique dans le métro de New York en 2003. *Le Monde* [Internet]. 19 juin 2006 [cité 26 avr 2015]; Disponible sur:

http://www.lemonde.fr/ameriques/article/2006/06/19/al-qaida-aurait-projete-un-attentat-chimique-dans-le-metro-de-new-york-en-2003_785481_3222.html

113. Menace d'attentat à l'aéroport de Nice. leparisien.fr [Internet]. 9 janv 2005 [cité 26 avr 2015]; Disponible sur: <http://www.leparisien.frfaits-divers/menace-d-attentat-a-l-aeroport-de-nice-09-01-2005-2005603639.php>
114. ALBOUY stéphane. Les islamistes visaient l'ambassade de Russie à Paris. leparisien.fr [Internet]. 28 déc 2002 [cité 26 avr 2015]; Disponible sur: <http://www.leparisien.frfaits-divers/les-islamistes-visaient-l-ambassade-de-russie-a-paris-28-12-2002-2003689576.php>
115. Le FBI rouvre une enquête sur des médicaments empoisonnés en 1982. La Presse [Internet]. 5 févr 2009 [cité 19 nov 2014]; Disponible sur: <http://www.lapresse.ca/international/etats-unis/200902/05/01-824509-le-fbi-rouvre-une-enquete-sur-des-medicaments-empoisonnes-en-1982.php>
116. Dion M. L'éthique ou le profit. Les Editions Fides; 1992. 252 p.
117. Jzb creative, inc. healthcare [Internet]. www.jonathanthewriter.com. [cité 28 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.jonathanthewriter.com/healthcare/11cyanokit.html>
118. Gislaine JOUSSEAUME. Toxicologie des cyanures et de l'acide cyanhydrique. Etiologie, métabolisme, symptomatologie, traitement. Bordeaux II; 1983.
119. Gouvernement du Canada A canadienne d'inspection des aliments. Toxines naturelles dans les fruits et légumes frais [Internet]. 2012 [cité 18 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.inspection.gc.ca/aliments/information-pour-les-consommateurs/fiches-de-renseignements/produits-et-risques-specifiques/fruits-et-legumes/toxines-naturelles/fra/1332276569292/1332276685336>
120. AFSSAPS. Fiche Piratox n°1 : Cyanures et dérivés cyanés [Internet]. 2010 [cité 18 mars 2014]. Disponible sur: http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2012/20121127-113055-041/src/htm_fullText/fr/20110809_AFSSAPS_Fiche1_Piratox_Cyanures_d%C3%A9riv%C3%A9s_cyan%C3%A9s.pdf
121. Emmanuel PUSKARCZYK. Aspects toxicocinétiques, toxicodynamiques et thérapeutiques actuels de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure. Faculté de médecine de Nancy; 2006.
122. F. Baud, L. Benaïssa. Toxicologie clinique. 5e édition. Flammarion; 2000. 907-918 p.
123. Betty Dehon, Michel Lhermitte. Cyanures et anions. In: Toxicologie et pharmacologie médico-légales. Elsevier. 1998.
124. Franz-xavier Reichl et al. Acide cyanhydrique et cyanures. In: Guide pratique de toxicologie, 2e édition.
125. Y. Lambert, L. Berton. Intoxication par les fumées d'incendie. In Hopital de Versailles; 2004.
126. Birky MM, Clarke FB. Inhalation of toxic products from fires. Bull N Y Acad Med.

déc 1981;57(10):997-1013.

127. Attention au feu, site de la sécurité et de la protection incendie. Les chiffres clés [Internet]. [cité 28 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.attention-au-feu.fr/prevention/les-chiffres-cles>
128. Baud FJ, Barriot P, Toffis V, Riou B, Vicaut E, Lecarpentier Y, et al. Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Engl J Med*. 19 déc 1991;325(25):1761-6.
129. Claude Fuilla. Intoxication par les fumées d'incendie [Internet]. Société de réanimation de langue française. [cité 26 déc 2014]. Disponible sur: <http://www.srlf.org/data/FlashConfs/2005/561/>
130. Robert R. Lauwerys. Toxicologie industrielle et intoxication professionnelles. 4e édition. Masson. 1999.
131. Jean-Pierre Gouille, Laurence Labat, Catherine Nisse, Michel Lhermitte, Alain. Toxicologie industrielle. Ed. Techniques Ingénieur; 2005. 21 p.
132. Prof Fina Petrova Simeonova, Dr Lawrence Fishbein. Hydrogen cyanides and cyanides : Human health aspects [Internet]. 2004 [cité 18 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad61.pdf>
133. Chaouali N, Gana I, Dorra A, Khelifi F, Nouioui A, Masri W, et al. Potential Toxic Levels of Cyanide in Almonds (*Prunus amygdalus*), Apricot Kernels (*Prunus armeniaca*), and Almond Syrup. *Int Sch Res Not*. 19 sept 2013;2013:e610648.
134. Boissons spiritueuses : recherche des substances indésirables [Internet]. Le portail des ministères économiques et financiers. 2013 [cité 16 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/boissons-spiritueuses-recherche-des-substances-indesirables>
135. Cressey P, Saunders D, Goodman J. Cyanogenic glycosides in plant-based foods available in New Zealand. *Food Addit Contam Part Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2013;30(11):1946-53.
136. Barwina M, Wiergowski M, Sein Anand J. [Accidental poisoning with peach seeds used as anticancer therapy--report of two cases]. *Przegląd Lek*. 2013;70(8):687-9.
137. Akyildiz BN, Kurtoğlu S, Kondolot M, Tunç A. Cyanide poisoning caused by ingestion of apricot seeds. *Ann Trop Paediatr*. 2010;30(1):39-43.
138. Akıl M, Kaya A, Ustyol L, Aktar F, Akbayram S. Acute cyanide intoxication due to apricot seed ingestion. *J Emerg Med*. févr 2013;44(2):e285-6.
139. Suchard JR, Wallace KL, Gerkin RD. Acute cyanide toxicity caused by apricot kernel ingestion. *Ann Emerg Med*. déc 1998;32(6):742-4.
140. Cigolini D, Ricci G, Zannoni M, Codogni R, De Luca M, Perfetti P, et al. Hydroxocobalamin treatment of acute cyanide poisoning from apricot kernels. *Emerg Med J EMJ*. sept 2011;28(9):804-5.

141. Shragg TA, Albertson TE, Fisher CJ. Cyanide poisoning after bitter almond ingestion. *West J Med.* janv 1982;136(1):65-9.
142. Sanchez-Verlaan P, Geeraerts T, Buys S, Riu-Poulenc B, Cabot C, Fourcade O, et al. An unusual cause of severe lactic acidosis: cyanide poisoning after bitter almond ingestion. *Intensive Care Med.* janv 2011;37(1):168-9.
143. Nader R, Mathieu-Daudé J-C, Deveaux M, Faure K, Hayek-Lanthois M, de Haro L. Child cyanide poisoning after ingestion of bitter almonds. *Clin Toxicol Phila Pa.* juill 2010;48(6):574-5.
144. Bayle. *Encyclopédie des sciences médicales: ou traité général, méthodique et complet des diverses branches de l'art de guérir. Médecine. Thérapeutique et matière médicale.* Bureau de l'Encyclopédie; 1839. 600 p.
145. *Dictionnaire des dictionnaires de médecine français et étrangers...* Béthune; 1840. 684 p.
146. Hodges FB. Public health report. The Laetrile hoax. *Calif Med.* juin 1973;118(6):78.
147. Herbert V. Laetrile: the cult of cyanide. Promoting poison for profit. *Am J Clin Nutr.* 5 janv 1979;32(5):1121-58.
148. Seghers L, Walenbergh-van Veen M, Salome J, Hamberg P. Cyanide intoxication by apricot kernel ingestion as complimentary cancer therapy. *Neth J Med.* nov 2013;71(9):496-8.
149. Milazzo S, Ernst E, Lejeune S, Boehm K, Horneber M. Laetrile treatment for cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD005476.
150. Valia Humbert-Delaloye. Administration des médicaments par voie intraveineuse aux soins intensifs adultes : évaluation et validation des pratiques par la littérature et des essais en laboratoire [Internet]. Lausanne; 2013 [cité 18 mars 2014]. Disponible sur: http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/recherche/pha_these_vhd.pdf
151. Hall VA, Guest JM. Sodium nitroprusside-induced cyanide intoxication and prevention with sodium thiosulfate prophylaxis. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses.* sept 1992;1(2):19-25; quiz 26-7.
152. Cazenave MA. *Codex pharmacopée Française: rédigée par ordre du gouvernement.* Béchet J. Libraire; 1839. 828 p.
153. Youso SL, Rockwood GA, Logue BA. The Analysis of Protein-Bound Thiocyanate in Plasma of Smokers and Non-Smokers as a Marker of Cyanide Exposure. *J Anal Toxicol.* mai 2012;36(4):265-9.
154. Vinnakota CV, Peetha NS, Perrizo MG, Ferris DG, Oda RP, Rockwood GA, et al. Comparison of cyanide exposure markers in the biofluids of smokers and non-smokers. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem.* nov 2012;17(7):625-33.
155. Fiche établie par les services techniques et médicaux de l'INRS, (N. Bonnard, M. Falcy, D. Jargot). Cyanure d'hydrogène et solutions aqueuses. FICHE

- TOXICOLOGIQUE FT 4 [Internet]. 2011 [cité 19 mars 2014]. Disponible sur:
<http://www.inrs.fr/accueil/dms/inrs/FicheToxicologique/TI-FT-4/ft4.pdf>
156. F Testud, R Garnier, B Delemotte. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. ESKA. 2001.
157. Persson H. Poisoning Severity Score [Internet]. WHO. 1998 [cité 5 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/ipcs/poisons/pss.pdf>
158. National Poison Data System. 2012 National Poison Data System Annual Report [Internet]. [cité 27 mars 2014]. Disponible sur:
https://aapcc.s3.amazonaws.com/pdfs/annual_reports/2012_NPDS_Annual_Report.pdf
159. Bebarta VS, Pitotti RL, Borys DJ, Morgan DL. Seven years of cyanide ingestions in the USA: critically ill patients are common, but antidote use is not. *Emerg Med J EMJ*. févr 2011;28(2):155-8.
160. Aubertin X. Intoxication par l'acide cyanhydrique et ses dérivés : leurs thérapeutique d'urgence. *Arch. Mal. Prof.* 1960. 643 p.
161. B. Mégarbane, J-L. Fortin, M. Hachelaf. Manuel de toxicologie en réanimation. Elsevier Masson; 2011.
162. Baumeister RG, Schievelbein H, Zickgraf-Rüdel G. Toxicological and clinical aspects of cyanide metabolism. *Arzneimittelforschung*. juill 1975;25(7):1056-64.
163. Chiotoroiu S, Noaghi M, Stefaniu G, Secureanu F, Purcarea V, Zemba M. Tobacco-alcohol optic neuropathy – clinical challenges in diagnosis. *J Med Life*. 2014;7(4):472-6.
164. Smiddy WE, Green WR. Nutritional amblyopia. A histopathologic study with retrospective clinical correlation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 1987;225(5):321-4.
165. Syed S, Lioutas V. Tobacco-alcohol amblyopia: a diagnostic dilemma. *J Neurol Sci*. 15 avr 2013;327(1-2):41-5.
166. Hilo W, Jabaly-Habib H, Modi N, Briscoe D. [Leber's hereditary optic neuropathy]. *Harefuah*. août 2013;152(8):486-9, 498, 497.
167. SAHEL, HAMEL. Neuropathie Optique Héritaire de Leber [Internet]. Orphanet. 2009 [cité 13 mars 2014]. Disponible sur:
<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/NeuropathieOptiqueLeber-FRfrPub167v01.pdf>
168. Román GC, Spencer PS, Schoenberg BS. Tropical myeloneuropathies: the hidden endemias. *Neurology*. août 1985;35(8):1158-70.
169. Osuntokun BO. Cassava diet, chronic cyanide intoxication and neuropathy in the Nigerian Africans. *World Rev Nutr Diet*. 1981;36:141-73.
170. Oluwole O, Onabolu A, Link H, Rosling H. Persistence of tropical ataxic neuropathy in a Nigerian community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2000;69(1):96-101.

171. Oluwole OSA, Oludiran A. Geospatial association of endemicity of ataxic polyneuropathy and highly cyanogenic cassava cultivars. *Int J Health Geogr.* 14 sept 2013;12:41.
172. M. BISSON - J. BUREAU – S.DENYS - J.P. LEFEVRE - K. TACK. Cyanures et dérivés. I N E R I S - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques; 2011.
173. Dr Geoffroy Lorin de la Grandmaison. Guide des enquêtes décès. Édition : 2011. Paris: Eska; 2011. 280 p.
174. ANSM. ATU et préparations hospitalières - [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2014 [cité 26 déc 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-et-preparations-hospitalieres/\(offset\)/7](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-et-preparations-hospitalieres/(offset)/7)
175. Jeanna M. Marraffa, Pharm.D., Dabat, Victor Cohen, Mary Ann Howland. Antidotes for Toxicological Emergencies: A Practical Review: Antidotes for Cyanide Poisoning. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;(69):199-212.
176. Hamel J. A Review of Acute Cyanide Poisoning With a Treatment Update. *Crit Care Nurse.* 2 janv 2011;31(1):72-82.
177. 2006 - FDA Approves Drug to Treat Cyanide Poisoning [Internet]. FDA U.S. Food and Drug Administration. 2006 [cité 26 déc 2014]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108807.htm>
178. Baud FJ. Les anticyanures en 2014. *European Center for Ecotoxicology*; 2014.
179. Fortin J-L, Giocanti J-P, Ruttimann M, Kowalski J-J. Prehospital administration of hydroxocobalamin for smoke inhalation-associated cyanide poisoning: 8 years of experience in the Paris Fire Brigade. *Clin Toxicol Phila Pa.* 2006;44 Suppl 1:37-44.
180. INSPQ. Traitement de l'intoxication par le cyanure - Toxicologie clinique [Internet]. 1997 [cité 5 juin 2015]. Disponible sur: <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/traitement-de-lintoxication-par-le-cyanure.aspx>
181. Alexandre Hervé, Pierre Thuéry, Michel Ephritikhine, Jean-Claude Berthet. Complexes cyanure des éléments f [Internet]. IRAMIS. 2013 [cité 5 juin 2015]. Disponible sur: http://iramis.cea.fr/Phocea/Vie_des_labos/Ast/ast_visu.php?id_ast=2071

Index des images :

1. Rhazès [Internet]. Wikipédia. 2015 [cité 9 mai 2015]. Disponible sur: <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Rhaz%C3%A8s&oldid=114710439>
7. Mythologie égyptienne : Thot [Internet]. *mythologica.fr.* [cité 10 sept 2015]. Disponible sur: <http://mythologica.fr/egypte/thot.htm>
11. Dioscoride [Internet]. Wikipédia. 2015 [cité 22 mai 2015]. Disponible sur: <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dioscoride&oldid=114912317>

15. Mattioli PA du texte. Illustrations de Commentaires de M. Pierre André Matthiole, médecin Senois, sur les six livres de Ped. Dioscoride anazarbeen de la matière médicinale. LAURIER [Internet]. 1572 [cité 22 mai 2015]. Disponible sur: <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/btv1b2100079g>
17. Jastrow. Portrait of Nero. Marble, Roman artwork, 1st century CE. From the Augustan area on the Palatine Hill. Antiquarium of the Palatine, Inv. 618. [Internet]. first century [cité 22 mai 2015]. Disponible sur: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nero_Palatino_Inv618.jpg
20. Wikipedia. Britannicus [Internet]. Wikipédia. 2015 [cité 22 mai 2015]. Disponible sur: [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Britannicus_\(Racine\)&oldid=113632365](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Britannicus_(Racine)&oldid=113632365)
32. Medizinal-Pflanzen FEK Köhler's. Prunus laurocerasus [Internet]. 1897 [cité 22 mai 2015]. Disponible sur: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Koeh-Prunus_laurocerasus.jpg
35. William Cullen [Internet]. Wikipedia, the free encyclopedia. 2015 [cité 9 mai 2015]. Disponible sur: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=William_Cullen&oldid=660838617
37. Juliana P. DeCarvalho. Felice Fontana - Toxipedia [Internet]. Toxipedia. [cité 9 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.toxipedia.org/display/toxipedia/Felice%20Fontana>
40. Carl Wilhelm Scheele | biography - Swedish chemist [Internet]. Encyclopedia Britannica. [cité 10 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.britannica.com/biography/Carl-Wilhelm-Scheele>
47. Georges Lemoine. Louis Joseph GAY-LUSSAC Biographie [Internet]. Société des amis de la bibliothèque et de l'histoire de l'école de polytechnique. [cité 9 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.sabix.org/bulletin/b5/gay-lussac.html>
49. the editors of Encyclopaedia Britannica. Francois Magendie | biography - French physiologist | Encyclopedia Britannica [Internet]. Encyclopaedia Britannica. [cité 9 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/356563/Francois-Magendie>
61. Zyklon B [Internet]. Wikipédia. 2015 [cité 10 mai 2015]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Zyklon_B&oldid=114735884
65. Encyclopédie Larousse en ligne - Portrait de Raspoutine [Internet]. [cité 10 mai 2015]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Portrait_de_Raspoutine/1310854
80. FORTIN jean-Luc. Le risque chimique : Du risque militaire au risque civil. Les agents cyanés [Internet]. 2010 mai 19 [cité 30 avr 2015]; Besançon Collège Franc Comptois de médecine d'Urgence. Disponible sur: <http://www.cfcmu.fr/1/reunions2010/4-agents-cyanes-fortin.pdf>
85. Horacio Quiroga [Internet]. Wikipedia, la enciclopedia libre. 2015 [cité 10 mai 2015]. Disponible sur: http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Horacio_Quiroga&oldid=82322680

88. Wallace Carothers [Internet]. Wikipedia, the free encyclopedia. 2015 [cité 10 mai 2015]. Disponible sur: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Wallace_Carothers&oldid=660856609
89. oliver Wright. Alan Turing gets royal pardon for « gross indecency » – 61 years after he poisoned himself [Internet]. The Independent. 2013 [cité 10 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.independent.co.uk/news/people/news/alan-turing-gets-royal-pardon-for-gross-indecency--61-years-after-he-poisoned-himself-9023116.html>
91. RICAUD pierre. Armes chimiques et biologiques [Internet]. [cité 26 avr 2015]. Disponible sur: <http://getwebb.org/d/ABQY1WB8>
98. coffs catchment coalition inc. The Truth about Gold Mining [Internet]. coffs catchment coalition inc. [cité 29 juill 2015]. Disponible sur: http://coffscatchmentcoalition.com/Gold_Mining.html
102. Alejandro Amenabar. Mar Adentro [Internet]. Premiere.fr. [cité 10 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.premiere.fr/film/Mar-Adentro-132700>
117. Jzb creative, inc. healthcare [Internet]. www.jonathanthewriter.com. [cité 28 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.jonathanthewriter.com/healthcare/11cyanokit.html>

Résumé

Le cyanure était déjà connu chez les Égyptiens et Grecs de l'antiquité. Les romains dans leur « pharmacopée » de l'époque appelée De materia medica, signalaient les pouvoirs toxiques de l'amande amère et ses usages thérapeutiques. Le cyanure sera découvert grâce aux progrès scientifiques du XVIIIe siècle et les travaux de chimistes (Scheele, Gay-Lussac) sur le bleu de Prusse. Connu alors comme un poison, il avait aussi des usages thérapeutiques contre la toux, les affections pulmonaires et les spasmes gastriques. Sa toxicité entraînera sa sortie de la pharmacopée en 1937. L'armée y a eu recours (guerres d'empires, puis gaz volatil pendant la première guerre mondiale). Il est surtout connu pour son usage dans les camps d'extermination de la seconde guerre mondiale. Le terrorisme utilise ce mode d'empoisonnement des populations. Sa rapidité d'action en a fait une méthode de suicide ou de meurtre (Raspoutine, Temple de Jonestown, Alan Turing). Il est aussi utilisé dans l'industrie surtout pour l'extraction de l'or mais des usages mal maîtrisés ont conduit à des catastrophes (Bhopal, Baïa mare). L'action biochimique du cyanure est maintenant identifiée : il bloque la chaîne respiratoire mitochondriale, ce qui lui confère une action si rapide. Aujourd'hui les causes d'intoxication concernent essentiellement les incendies et la production industrielle, non l'ingestion de plantes. L'intoxication cyanhydrique n'est pas à déclaration obligatoire, les données statistiques ne sont donc pas exhaustives. L'analyse des données du centre antipoison de Bordeaux (sept 2007-avril 2015), retrouve les incendies comme cause principale d'intoxication. La description clinique de l'empoisonnement, fonction de l'exposition, est maintenant bien définie. Cependant, la prise en charge médicale offre plusieurs options non consensuelles. L'hydroxocobalamine (cyanokit®) et le thiosulfate de sodium sont les plus utilisés en France.

Cyanide in history and present intoxications

Cyanide was already known in Egyptian and Greek antiquity. The Roman "Pharmacopeia", called De materia medica, reported the toxic powers of the bitter almond and its therapeutic uses. Cyanide will be discovered thanks to the scientific advances of the eighteenth century and the work of chemists (Scheele, Gay-Lussac) on Prussian blue. Then known as a poison, it also had therapeutic uses against cough, lung diseases and gastric spasms. Its toxicity will lead to its output for the pharmacopoeia in 1937. The army used it (empires wars and volatile gas during the First World War). He is best known for its use in the death camps of the Second World War. Terrorism uses this method of poisoning the population. Its fast action made it a method of suicide or murder (Rasputin, Temple of Jonestown, Alan Turing). It is also used in the industry sector mostly for gold extraction but poorly mastered uses led to disasters (Bhopal, Baia Mare). The biochemical action of cyanide has now been identified : it blocks the mitochondrial respiratory chain, which gives its fast action. Today the causes of poisoning mainly concern fire and industrial production, not plants ingestion. The cyanide poisoning is not notifiable, so the statistics are not exhaustive. The data analysis of the Bordeaux poison control center (September 2007-April 2015), shows fire as the leading cause of poisoning. The clinical description of poisoning according to the exposure is now well defined. However, the options available for medical treatment are nonconsensual. Hydroxocobalamin (Cyanokit®) and sodium thiosulfate are most commonly used in France.

Discipline : médecine générale

Mots-clès : Intoxication, Cyanure, Histoire, Amande, Intoxication collective, Toxique de guerre

UFR des sciences médicales, université de Bordeaux