



HAL
open science

Aspects toxicocinétiques, toxicodynamiques et thérapeutiques actuels de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure

Emmanuel Puskarczyk

► **To cite this version:**

Emmanuel Puskarczyk. Aspects toxicocinétiques, toxicodynamiques et thérapeutiques actuels de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure. Sciences du Vivant [q-bio]. 2006. hal-01732373

HAL Id: hal-01732373

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732373>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE



Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Emmanuel PUSKARCZYK

Le 7 novembre 2006

**Aspects toxicocinétiques, toxicodynamiques et thérapeutiques
actuels de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure**

Examineurs de la thèse :

M. H. LAMBERT	Professeur	Président
M. P-E. BOLLAERT	Professeur	Juges
M. A. GERARD	Professeur	
M. C. PARIS	Professeur	
M. J. MANEL	Docteur en Médecine	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE
Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Docteur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET –

Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LÉCOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétiq ue)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA – Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur François LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET –
Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude PERRIN – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Henri Lambert
Professeur de réanimation médicale
Officier dans l'Ordre National des Palmes Académiques

Vous nous avez fait le très grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de ce jury de thèse. Tout au long de nos études, lors de notre formation théorique et pratique, nous avons eu la chance de bénéficier de vos grandes connaissances et de votre grande expérience.

Vous nous avez toujours accueillis avec bienveillance et disponibilité, tant lors de nos « gardes de porte » que lors de nos activités au Centre antipoison et de toxicovigilance.

Nous vous en remercions et vous assurons de notre très sincère gratitude et de notre plus profond respect.

A nos juges

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard Bollaert
Professeur de réanimation médicale

Vous avez accepté de participer à notre jury de thèse. Nous en sommes d'autant plus honorés que nous savons vos nombreuses obligations hospitalières et universitaires. Nous vous prions de croire à l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Alain Gérard
Professeur de réanimation médicale

Vous avez d'emblée montré un intérêt certain pour le sujet de notre travail. Acceptez nos remerciements pour votre accueil et votre disponibilité. Soyez assuré de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Christophe Paris
Professeur de médecine et santé au travail

Nous vous sommes très reconnaissants de vous compter parmi nos juges. Nous sommes honorés de pouvoir bénéficier de vos compétences en pathologie professionnelle. Recevez l'expression de notre profond respect.

A notre juge

Monsieur le Docteur Jacques Manel
Chef de service du Centre antipoison et de toxicovigilance de Nancy

C'est pour nous un honneur particulier que de vous compter parmi nos juges. Nous avons eu la grande opportunité de découvrir la toxicologie médicale dans votre service ; quotidiennement, la mesure de vos critiques toujours constructives et argumentées nous permet de progresser dans le sens de la compréhension des connaissances partagées, avec tout le doute nécessaire à la pratique de la médecine en général et de la toxicologie clinique en particulier. Nous sommes tout particulièrement touchés par la patience et par la grande confiance accordées tout au long de l'écriture de ces pages.

Veillez trouver ici, Monsieur, l'expression de notre profonde reconnaissance. Soyez assuré de notre respect le plus sincère.

A Mlle Anne-Marie Batt
Professeur de toxicologie, Faculté de pharmacie de Nancy

A plusieurs reprises, vous avez su prendre le temps de nous prodiguer des conseils personnels pour la conduite de différents travaux, celui-ci compris. Le souvenir de vos attentions régulières, de votre patience, de votre gentillesse, renforce ce difficile sentiment d'absence, partagé sans aucun doute par l'ensemble de ceux qui eurent la chance de travailler à vos côtés.

Recevez ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profonde admiration pour l'ensemble de vos qualités. In memoriam.

A mes parents

Tous deux avez toujours su faire face aux tracasseries de l'existence tout en gardant à l'esprit la nécessité de faire partager ces qualités de volonté, de détermination, et de motivation à chacun de vos trois fils. En complément de toute l'affection que vous m'avez portée, ces valeurs m'ont mené jusqu'ici. Soyez-en remerciés.

A Murielle

Plus que quiconque, tu sais combien les marches qui menèrent à l'aboutissement de ces études et de ce travail furent difficiles. Ton soutien, ta patience et ton amour n'ont jamais failli. Permits-moi de t'offrir ce travail en gage de tout ce que nous avons encore à construire. Kocham Cię.

A Micha

Parce que tu fais crépiter ma vie de papa comme jamais je ne l'aurais imaginé.

A Laurent et Alexis

Pour tout ce que nous avons partagé.

A mes beaux parents, France et François, à « mémère Paulette »

Parce que vous m'avez toujours soutenu et entouré d'une affection constante et entière.

A mes belles sœurs, Sylvie et Valérie, et leurs familles

Parce que la barrière de l'âge devient (enfin ?) caduque...

Soyez tous remerciés pour votre gentillesse et votre éternelle « bonne humeur ».

A Laurence.

A Gérald et Stéphane

Il est parfois bon d'être le dernier : cette fermeture de marche me renvoie au début de notre amitié, suffisamment loin des amphes et surtout assez proche de nos chers mots de passes... Puisse nous écrire encore durant de longues années certains mots avec trois « O » majuscules et transmettre les valeurs de nos beaux néologismes à chacun de nos enfants.

Recevez chacun ici l'expression de ma plus profonde amitié.

Au Docteur Frédéric Gervaise

Au-delà des qualités humaines et de la générosité qui te caractérisent si bien, tu as su me faire vivre cette idée fondatrice de l'Art selon laquelle la Médecine ne s'apprend pas uniquement à l'hôpital ou sur les bancs de la Faculté.

Reçois ici, mon Cher Fred, l'expression de ma profonde et sincère amitié.

A la famille K. pour tous ces moments partagés et pleins de vie.

A Sergio pour ce recul nécessaire sur nos chères études.

A l'ensemble des membres du centre antipoison et de toxicovigilance et du centre d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances de Nancy.

A Patricia et à Pascale qui m'ont transmis une large part de ce qu'il est nécessaire de savoir pour aborder la pratique de la réponse toxicologique urgente (et qui ne se trouvera jamais dans les livres...)

A Jules, Lise et Mathieu.

A Annick en remerciement de son soutien.

A Annie et Bénédicte, pour leur aide.

A Sylvie pour sa sympathie et... ses compétences en russe.

A tous les patients qui m'ont permis d'apprendre.

A mes grand-mères

Vous comptez parmi mes plus grandes joies, votre absence restera parmi mes plus grandes peines. Depuis tant d'années, depuis le début, toutes deux m'avez accompagné précisément jusqu'ici : puisse ce travail en témoigner.

Avec toute l'affection qu'il m'est possible de placer dans ces mots, je vous dédie chacune des ces pages ; toutes vous appartiennent.

SERMENT

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Sommaire

Introduction

Partie I

Agents cyanés, épidémiologie et circonstances de l'intoxication à l'ion cyanure

I-I. Les agents cyanés

I-I.A. Propriétés chimiques de l'ion cyanure

I-I.B. Propriétés physico-chimiques et classification toxicologique des substances cyanées

I-II. Epidémiologie et circonstances de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure

I-II.A. Vue d'ensemble

I-II.B. Classement en fonction des circonstances d'expositions

I-II.C. Classement en fonction de la voie d'intoxication

I-II.D. Classement en fonction des agents cyanogènes et des doses d'expositions

I-II.E. Contexte particulier de l'utilisation du cyanure comme d'une arme

I-II.F. Contexte particulier de l'intoxication par des fumées d'incendies

Partie II

Aspects Toxicologiques de l'exposition aiguë à l'ion cyanure

II-I. Toxicocinétique

II-I.A. Absorption

II-I.B. Distribution

II-I.C. Métabolisme

II-I.D. Elimination

II-I.E. Particularités toxicocinétiques des nitriles

II-II. Toxicodynamie

II-II.A. Inhibition de la cytochrome c oxydase

II-II.B. Interaction avec d'autres protéines

II-II.C. Peroxydation lipidique

II-II.D. Augmentation du calcium intracellulaire

II-II.E. Production de monoxyde d'azote

II-III. Aspects cliniques et paracliniques de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure

II-III.A. Aspects cliniques par appareils et systèmes

II-III.B. Tableaux cliniques

II-III.C. Aspects paracliniques

II-III.D. Diagnostic

II-III.E. Evolutions et séquelles

II-IV. Seuils toxiques

II-IV.A. Données expérimentales

II-IV.B. Relations dose–effet chez l'Homme

II-IV.C. Valeurs réglementaires

Partie III

Aspects thérapeutiques de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure

III-I. Prise en charge non spécifique

III-I.A. Limitation de l'exposition

III-I.B. Maintien des fonctions vitales

III-II. Prise en charge spécifique

III-II.A. Considérations générales

III-II.B. Le dioxygène

III-II.C. Les donneurs de radicaux soufrés

III-II.D. Les agents méthémoglobinisants

III-II.E. Les antidotes à base de cobalt

III-III. Discussion et stratégies thérapeutiques

III-III.A. Revue des critères de choix d'un antidote

III-III.B. Indications en fonction de la sévérité de l'intoxication

III-III.C. Cas particulier des accidents sur le lieu de travail

III-III.D. Perspectives thérapeutiques spécifiques

Conclusion

Liste des tableaux

Liste des figures

Table des matières

Références bibliographiques

Introduction

Les agents cyanogéniques ou "le cyanure" évoquent certainement l' « archétype du poison par excellence », tant pour le grand public que pour le monde médical. Alors que des substances présentant une toxicité intrinsèque bien plus élevée que celle de l'ion cyanure sont identifiées ou synthétisées depuis quelques décennies, les substances cyanogéniques demeurent parmi les xénobiotiques les plus toxiques pour l'Homme.

Connu depuis l'Antiquité, largement utilisé à des fins d'hygiène, lors de procédures industrielles, arme chimique dès la fin du XIX^{ème} siècle, "poison" utilisé lors des génocides de la dernière guerre mondiale ou, plus récemment, lors de certains conflits du Moyen-Orient, l'ion cyanure est à présent cité parmi les toxiques potentiellement utilisables à des fins terroristes.

Gravissime, tant par la profondeur des atteintes physiologiques et métaboliques engendrées par une exposition aiguë que par la rapidité possible de sa survenue, l'intoxication à l'ion cyanure a longtemps été considérée comme plutôt rare, essentiellement secondaire à des situations induites volontairement ou à des activités professionnelles. Cette notion désormais ancienne a été largement remise en cause par la compréhension de la présence d'acide cyanhydrique dans les fumées d'incendies, conduisant à reconsidérer les moyens thérapeutiques et antidotiques disponibles pour la prise en charge des intoxiqués.

Après un exposé des différentes caractéristiques des principaux agents cyanés, ce travail propose une synthèse des aspects toxicologiques d'une exposition à l'ion cyanure avec un développement particulier de la toxicocinétique et de la toxicodynamie du xénobiotique. Nous nous limiterons à la question de l'intoxication aiguë, c'est à dire aux conséquences d'une exposition unique ou limitée dans le temps.

Une revue des différents traitements antidotiques connus et les perspectives existantes en ce domaine permettront de discuter en dernière partie les stratégies thérapeutiques actuelles de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure.

Première partie

Agents cyanés, épidémiologie et circonstances de l'intoxication à l'ion cyanure

I-I. Les agents cyanés

Les agents cyanés sont les substances intégrant un radical $-CN$. Tous ne sont pas susceptibles de conduire à la libération d'ions cyanures, xénobiotiques responsables de l'intoxication étudiée dans notre travail.

I-I.A. Propriétés chimiques de l'ion cyanure

Le cyanure d'hydrogène (HCN) a été isolé en 1782 par Scheele (1742-1786), chimiste suédois. Ce dernier illustra la très grande toxicité de cette nouvelle substance en décédant, quatre ans plus tard, des suites du bris accidentel d'un flacon d'acide prussique. [172]

Le terme "cyanure" dérive de la couleur bleue de la solution de ferrocyanure ferrique ou "Bleu de Prusse" à partir de laquelle l'acide cyanhydrique ou "acide prussique" fut synthétisé. [79]

L'ion cyanure a la propriété de former des complexes avec de nombreux ions métalliques issus des métaux de transition (fer, cobalt, manganèse, nickel) des colonnes **IB** (cuivre, argent, or) et **IIB** (zinc, cadmium, mercure) de la classification périodique des éléments. [33] Cette particularité est fondamentale sur le plan toxicologique : comme dans bien des cas, les propriétés intrinsèques d'un élément ou d'une substance, à l'origine de ses utilisations humaines, sont dans le même temps, et pour les mêmes raisons, à l'origine partielle ou totale des mécanismes toxiques du xénobiotique. Citons, par exemple, les extraordinaires propriétés physiques de résistance mécanique de la fibre d'amiante qui sont également en cause dans sa biopersistance dans l'organisme humain.

Les capacités de l'ion cyanure à former des complexes avec les métaux permettent de comprendre à la fois bon nombre de ses applications industrielles et les raisons de sa toxicité pour les organismes vivants utilisateurs de métalloenzymes.

Le nombre d'ions cyanures complexés par un métal varie entre 2, 4, 5, 6 et 8 en fonction de la valence du métal considéré. Ainsi, le manganèse bivalent forme un complexe avec 6 ions cyanures, alors que le même métal tétravalent se lie à 8 ions cyanures. La stabilité de ces complexes est généralement élevée, particulièrement pour le cuivre (Cu^+), l'argent (Ag^+), l'or (Au^+ et Au^{2+}) et le mercure (Hg^{2+}). Pour les métaux de transition, la stabilité des complexes peut être classée dans l'ordre suivant :

Les ions trivalents : $\text{Ni}^{3+} < \text{Co}^{3+} > \text{Fe}^{3+} > \text{V}^{3+} > \text{Ti}^{3+}$

Les ions bivalents : $\text{Ni}^{2+} < \text{Co}^{2+} > \text{Fe}^{2+} \geq \text{Mn}^{2+} \geq \text{V}^{2+}$

Les complexes des ions trivalents sont plus stables que ceux des ions bivalents. Sur le plan biologique, un certain nombre d'ions sont concernés. Le plus important reste le fer. L'ion cyanure peut se fixer sur le fer bivalent de l'hémoglobine comme sur toutes les molécules de structure hémique ce qui explique la grande concentration de cyanure dans les hématies tandis que le fer trivalent de la méthémoglobine lie plus fermement l'ion cyanure que le fer II de certaines enzymes cellulaires. [33]

Sur le plan toxicologique, la capacité de complexation de l'ion cyanure avec les métaux est à l'origine du mode d'action des antidotes à base de cobalt qui conduisent à la fixation de l'ion cyanure sur le métal, limitant l'action du xénobiotique sur ses cibles.

I-I.B. Propriétés physico-chimiques et classification toxicologique des substances cyanées

Toute substance comportant le radical $-\text{CN}$ ou « cyanée » n'est pas susceptible de libérer des ions cyanures. Cette libération est déterminée par les conditions physico-chimiques ou physiologiques du milieu. La toxicité aiguë de chacune de ces substances 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 ou dans des conditions physico-chimiques particulières, celles-ci pouvant être à l'origine d'une réelle intoxication par l'ion cyanure. Ainsi, des propriétés chimiques et physiques de ces agents découle une grande partie du potentiel toxique de ces substances.

Plusieurs classifications sont disponibles selon les auteurs. Lauwerys propose de distinguer 4 groupes. [187]

Groupe	Substances	Caractéristiques toxicologiques
1	- Acide cyanhydrique, cyanogène - Sels simples de l'acide cyanhydrique (sodium, potassium, calcium et cuivre)	Intoxication typique. Evolution rapide.
2	- Dérivés halogénés : chlorure, bromure de cyanogène	Irritants très puissants même à de faibles concentrations.
3	- Nitriles	Evolution typique, mais à effet retardé. Hépatotoxique et néphrotoxicité concomitantes.
4	- Substances chimiquement apparentées aux cyanures et aux nitriles : la cyanamide calcique, les cyanates (isocyanate, thiocyanates), le dicyandiamide et le dichlorocyanurate	Substances ne possédant pas les propriétés toxiques aiguës caractéristiques des nitriles et des cyanures.

Tableau I-1 : Classification de l'acide cyanhydrique, des cyanures, des nitriles et substances apparentées. (D'après LAUWERYS, 2003)

RAUBER C. et KUPFERSCHMIDT H. [263] proposent une organisation légèrement différente, prenant mieux en compte certaines substances, comme certains sels facilement dissociables (groupe 1), les sels peu dissociables (groupe 3) et les glycosides cyanogéniques (groupe 4). En revanche, certaines substances du groupe 4 de Lauwerys ne sont pas mentionnées :

Groupe	Substances	Caractéristiques
1	- Acide cyanhydrique, cyanogène - Sels simples de l'acide cyanhydrique, facilement dissociables (sodium, potassium, calcium, barium, ammonium)	Intoxication typique, d'évolution rapide.
2	- Dérivés halogénés : chlorure, bromure de cyanogène	Irritation / corrosion de la peau et des muqueuses.
3	- Sels de cyanure simples ou complexes, qui ne libèrent pas facilement l'ion cyanure : (Cuivre (Cu ¹⁺ , Cu ²⁺), Cobalt, Argent, Fer (Fe ²⁺ , Fe ³⁺), Oxycyanure de mercure).	Evolution atypique, le cyanure n'étant guère libéré dans les conditions physiologiques.
4	- Glycosides cyanogènes	Evolution typique, mais à effet retardé.
5	- Nitriles	Evolution typique, mais à effet retardé. Hépatotoxique et néphrotoxicité concomitantes.

Tableau I-2 : Classification des "cyanures". (D'après RAUBER et KUPFERSCHMIDT, 2005)

Dans un souci d'exhaustivité et, surtout, dans la perspective de pouvoir apporter une réponse toxicologique rapide et adaptée lors d'une évaluation de risque, il paraît judicieux de vouloir classer l'ensemble de ces substances en tenant compte des deux tableaux précédents :

Groupe	Substances	Caractéristiques
1	- Acide cyanhydrique, cyanogène - Sels simples de l'acide cyanhydrique, facilement dissociables (sodium, potassium, calcium, barium, ammonium)	Intoxication typique. Evolution rapide. Dans tous les cas : toxicité identique ou très proche de celle de l'acide cyanhydrique.
2	- Dérivés halogénés : chlorure, bromure et iodure de cyanogène	<i>Irritation / corrosion de la peau et des muqueuses complétant la toxicité des agents du groupe 1.</i>
3	- Nitriles	Evolution typique, mais à effet retardé. <i>Hépatotoxique et néphrotoxicité concomitantes</i>
4	- Glycosides cyanogènes	Evolution typique, mais à effet retardé.
5	- Sels de cyanure simples ou complexes, qui ne libèrent pas facilement l'ion cyanure : Cuivre, Cobalt, Argent, Fer, Oxycyanure de mercure. - Substances chimiquement apparentées aux cyanures et aux nitriles : la cyanamide calcique, les cyanates (isocyanate, thiocyanates), le dicyandiamide et le dichlorocyanurate	Evolution atypique, le cyanure n'étant guère libéré dans les conditions physiologiques. Substances ne possédant pas les propriétés toxiques aiguës caractéristiques des nitriles et des cyanures.

Tableau I-3 : Proposition de classement toxicologique des principales substances cyanogènes et potentiellement cyanogènes. En italique, sont mentionnés les effets spécifiques concomitants des substances des groupes 2 et 3.

Les substances des quatre premiers groupes conduisent à un tableau typique d'intoxication à l'ion cyanure dans les conditions physiologiques ; la différence principale réside dans la chronologie de l'intoxication.

Les agents de la classe 5 regroupent les substances qui ne conduisent que très difficilement à un tableau d'intoxication à l'ion cyanure, et ce uniquement dans des conditions physico-chimiques très éloignées des conditions physiologiques. Citons par exemple le déroulement d'une pyrolyse incomplète ou d'une réaction chimique avec des acides forts. Le dégagement d'acide cyanhydrique qui s'en suit ramène à la toxicité de ce dernier en classe 1.

Les principaux agents de chaque groupe sont décrits ci-dessous tandis qu'un tableau récapitulatif des principales propriétés physico-chimiques des substances les plus rencontrées, classées par groupes, est proposé à la fin de ce chapitre. Ce tableau ne fait volontairement pas mention des glycosides cyanogéniques repris dans un tableau séparé.

I-I.B.1. Classe 1

Cette classe rassemble l'acide cyanhydrique, le cyanogène et les sels simples facilement dissociables (cyanures de sodium, de potassium, de calcium, de baryum et d'ammonium).

I-I.B.1.a. L'acide cyanhydrique

L'exposition à l'acide cyanhydrique, le plus souvent par inhalation de vapeurs, conduit à une symptomatologie pure, d'évolution très rapide voire foudroyante. On estime actuellement la production mondiale d'acide cyanhydrique à 1,5 million de tonnes [79] [301], réalisée essentiellement en Europe (notamment au Royaume-Uni), aux Etats-Unis, au Japon et en Asie du sud-est. [79]

Dénominations

Acide cyanhydrique

Formule chimique : HCN
CAS 74-90-8
Numéro UN : UN1051

Acide cyanhydrique anhydrique
Acide hydrocyanique
Acide prussique
Carbon hydride nitride
Cyanure d'hydrogène
Formonitrile
Hydrocyanic acid
Hydrogen cyanide

Propriétés physico-chimiques

La faible différence d'électroneutralité entre les atomes d'azote et de carbone d'un côté et l'atome d'hydrogène de l'autre côté réalise une structure peu polaire, avec une faible cohésion intermoléculaire, ce qui conduit à des températures relativement basses de fusion (-13,2°C) et d'ébullition (25,6°C). Acide faible très peu dissocié en solution, peu liposoluble, son pKa vaut 9,21 à 25°C. [137] Il est présent à 98 % sous la forme non ionisée à un pH de 7,40. Le coefficient de partage octanol / eau est de 0,15. [51]

A une température inférieure à 25,6°C, l'acide cyanhydrique se présente sous la forme d'un liquide bleu pâle, très volatil (pression de vapeur : 630,0 mmHg à 20°C), très soluble dans l'eau et miscible à l'éthanol et à l'éther. Au-delà de 25,6°C, à la pression atmosphérique habituelle, la substance se présente sous la forme d'un gaz

dont les concentrations produites en milieu clos atteignent rapidement un niveau suffisant pour être létales même pour une exposition de très courte durée.

Les vapeurs sont potentiellement explosives et extrêmement inflammables (point éclair : -17,8°C en coupelle fermée). Le contact de l'acide cyanhydrique avec l'air conduit à un mélange explosif pour des concentrations de 5,6 à 40 % dès -1°C. [111]

Les vapeurs d'acide cyanhydrique présentent la "très classique" odeur d'amande amère et un goût de brûlé avec une limite de détection olfactive très variable d'un individu à l'autre ; la valeur de détection la plus basse serait de 0,814 ppm [74] pour une valeur habituellement retrouvée entre 1 et 4 ppm [33] [301], ce seuil pouvant être augmenté jusqu'à 10 ppm chez certains sujets alors que 40 à 60 % de la population générale restent incapables de détecter des vapeurs d'acide cyanhydrique de manière olfactive. [122] Cette capacité répond à un déterminisme génétique récessif lié au sexe avec un sex-ratio (H/F) de 3:1. [141] Les sujets exposés durant plusieurs minutes voient ce seuil augmenter par un probable effet d'accoutumance ou d'anesthésie progressive de la muqueuse nasale. [111]

Réactivité chimique

Rigoureusement pur, l'acide cyanhydrique serait une substance stable. Les solutions non stabilisées polymérisent en donnant un dépôt brun, réaction accélérée par la présence d'eau ou de substances conduisant à augmenter le pH. Devant le risque d'explosion engendré par une réaction exothermique autocatalysée, les solutions d'acide cyanhydrique sont stabilisées par la présence d'un acide faible (acide acétique, acide formique...) à hauteur de 1 à 5 %. [111] La combustion dans l'air de l'acide cyanhydrique conduit au dégagement de dioxyde de carbone et de diazote selon :



Le stockage de cette substance est généralement réalisé dans des récipients d'acier inoxydable, puisque certaines matières plastiques, certains caoutchoucs ou revêtements peuvent être attaqués par l'acide cyanhydrique.

Le cyanure d'hydrogène réagit également avec les groupements aminés, les acides, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de calcium, le carbonate de sodium et

l'ammoniaque. Il est détruit par les oxydants forts comme le permanganate de potassium. Son hydrolyse dans l'eau est lente.

Historiquement préparé à partir d'acide sulfurique dilué, il est maintenant synthétisé industriellement par le procédé d'Andrussaw qui fait réagir de l'ammoniac, du dioxygène atmosphérique et du méthane en présence de platine qui catalyse la réaction à haute température [18] [71] selon :



L'acide cyanhydrique est dégagé par l'action dissociatrice des acides forts sur ses sels ou lors de l'hydrolyse enzymatique hépatique des nitriles ou des glycosides cyanogéniques.

Utilisations humaines

Les utilisations biocides de l'acide cyanhydrique restent classiquement décrites ; la fumigation, procédé connu depuis le milieu du XIXème siècle [300], est utilisée pour traiter certains locaux (entrepôts vides), des matériels de transport destinés aux produits d'origine animale ou végétale (cales de navires, wagons, conteneurs), les vergers, certaines denrées non consommables (peaux, semences...) ou certaines marchandises comme le tabac. [301] [305] Ces utilisations semblent plutôt réduites de nos jours, du moins en France où elles concernent plutôt des applications marginales comme la désinsectisation des avions ou le traitement des boiseries précieuses notamment dans les monuments historiques. La concentration appliquée durant 24 heures varie de 2 à 10 g.m³ selon l'étanchéité des volumes à traiter. [301]

Le seul agent phytosanitaire encore répertorié par le Ministère de l'Agriculture et de la Pêche (CYANOSIL F[®], Amboile Chimie, solution stabilisée de plus de 99 % de HCN) [64], reste l'apanage de quelques sociétés spécialisées et agréées par le Service de la Protection des Végétaux du Ministère de l'Agriculture. L'arrêté du 4 août 1986 fixe les conditions générales d'emploi des gaz fumigeants, 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. On estime en pratique qu'actuellement, 200 à 400 personnes font régulièrement de la fumigation de denrées et de locaux en France. [300]

La grande volatilité de l'acide cyanhydrique a conduit à son utilisation à des fins militaires. Néanmoins, seuls les espaces confinés permettent d'atteindre des concentrations létales de manière reproductible et fiable.

Le principal domaine d'utilisation actuel de l'acide cyanhydrique réside dans l'industrie de synthèse des matières organiques et des plastiques. Il intervient dans la fabrication de nombreux produits comme les nitriles (acrylonitrile, méthacrylate de méthyle et autres dérivés acryliques), les agents séquestrants des lessives (acide nitrilotriacétique, E.D.T.A.), certains colorants, certains médicaments, pesticides et désinfectants comme les acides chloroisocyanuriques. On note également la production d'acide cyanhydrique lors des opérations de raffinage du pétrole, tandis que l'industrie chimique minérale emploie l'acide cyanhydrique pour la synthèse du chlorure de cyanogène, des cyanures métalliques, des sels de l'acide cyanhydrique et des ferrocyanures. [305]

Enfin, sous forme gazeuse, l'acide cyanhydrique est un sous-produit des opérations en fours à coke et dans les hauts-fourneaux. Il constitue l'un des principaux gaz toxiques issus de la combustion des matières organiques comportant des atomes d'azote. [5]

I-I.B.1.b. Le cyanogène

Dénominations

Cyanogène

Formule chimique : C_2N_2
CAS 460-19-5
Numéro UN : UN1026

Axalyl cyanide
Prussite
Carbon nitride
CK
Cyanogen
Dicyan

Dicyanogen
Ethandinitrile
Nitriloacetonitrile
Oxalic acid dinitrile
Oxalonitrile

Propriétés physico-chimiques

Dimère de HCN, gaz incolore dans les conditions habituelles de pression et de température, aux températures de fusion (-28°C) et d'ébullition (-21°C) basses, le cyanogène est extrêmement volatil avec une pression de vapeur de l'ordre de 4300 mmHg à 25°C. [137] Sa densité de vapeur est 1000 fois celle de l'air.

Réactivité chimique

Il se combine à l'hydrogène et aux métaux pour former de l'acide cyanhydrique. Il peut se dégager lors des opérations de fonderie, lors de la pyrolyse du cyanure de mercure et au cours de la décomposition des cyanures alcalins par le chlorure mercurique ou le sulfate de cuivre. [301]

Utilisations humaines

En dehors des utilisations militaires, le cyanogène est classiquement utilisé comme fumigant et est présent dans les gaz des hauts-fourneaux. [187]

I-I.B.1.c Les sels simples facilement dissociables de l'acide cyanhydrique

Les sels simples facilement dissociables de l'acide cyanhydrique comportent les cyanures de sodium, de potassium, de calcium, de baryum et d'ammonium. Ces sels alcalins ont des pKa relativement élevés, de l'ordre de 9, ce qui conduit à la libération en faible quantité d'acide cyanhydrique en milieu aqueux dans les conditions physiologiques [49] ou en quantité importante au contact d'un acide, même faible. [111] [301] L'ingestion de ces sels solubles d'acide cyanhydrique conduit à une intoxication liée à la dissociation du sel et à l'absorption de l'ion cyanure par les muqueuses digestives d'une part et à l'inhalation de HCN libéré au contact de l'acidité gastrique d'autre part. [33]

I-I.B.1.c.1. Les cyanures de sodium et de potassium

Dénominations

Cyanure de Potassium

Formule chimique : KCN
CAS : 151-50-8
Numéro UN : UN1680

Cyanide of potassium
Hydrocyanic acid, potassium salt
Kalium cyanid
Potassium cyanide

Cyanure de Sodium

Formule chimique : NaCN
CAS 143-33-9
Numéro UN : UN1689

Sodium cyanide
Cyanide of sodium
Hydrocyanic acid, sodium salt
Sodium cyanide.

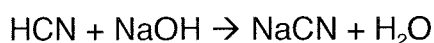
Propriétés physico-chimiques

Dans les conditions habituelles de température et de pression, les cyanures de sodium et de potassium se présentent sous forme solide, soit en granules, soit en flocons ou sous la forme d'une poudre, de couleur blanche, déliquescente, sans odeur à l'état sec [111], odeur semblable à celle de HCN si hydratée. [71] Très solubles dans l'eau (580,0 g.L⁻¹ à 20°C pour le cyanure de sodium, 720 g.L⁻¹ à 20°C pour le cyanure de potassium), ils se comportent comme des bases fortes en solution aqueuse et disposent donc de propriétés corrosives. Ils sont également solubles dans l'éthanol. Seul le cyanure de sodium est soluble dans l'éther. Leurs tensions de vapeur sont négligeables.

Réactivité chimique

Ces cyanures se comportent comme des agents réducteurs énergiques qui réagissent avec de nombreux composés comme le chlorate, les nitrites, l'acide nitrique, le fluor. [111] Les récipients de stockage sont constitués généralement d'acier. [111]

Le cyanure de sodium est produit industriellement par le "Wet Process" à partir d'acide cyanhydrique anhydre et de soude. [71]



Les cyanures de sodium et de potassium ne sont pas inflammables. Néanmoins, leur contact avec un acide conduit à la libération d'HCN, lui-même hautement inflammable comme déjà évoqué.

Utilisations humaines

Les cyanures de sodium et de potassium sont largement utilisés par l'industrie métallurgique dans le traitement des surfaces (traitement thermique des métaux, électrodéposition ou galvanoplastie [74]), dans la bijouterie (récupération de l'or, bains de dorure et d'argenture) [301], ainsi que dans l'industrie minière pour l'extraction de l'or et de l'argent ; le minerai est alors mélangé avec une solution chauffée de cyanure de potassium conduisant à la complexation du métal précieux. Cette solution est traitée dans des cuves de bois ou d'acier contenant des copeaux de zinc recouverts ou non de plomb favorisant la précipitation de l'or ou de l'argent. La séparation est obtenue par chauffage et par action d'acide chlorhydrique pour éliminer le zinc. [305]

Les cyanures de sodium et de potassium sont également utilisés dans certains processus de développement de photographie, dans l'industrie pharmaceutique, dans les laboratoires d'analyse et de recherche, en électronique, en tannerie ou en papeterie. [301]

I-I.B.1.c.2. Le cyanure de calcium

Dénominations

Cyanure de calcium

Formule chimique : $\text{Ca}(\text{CN})_2$
CAS : 592-01-8
Numéro UN : UN1575

Cyanure noir
Calcyanide
Cyanogas
Black cyanide

Propriétés physico-chimiques et réactivité

Il se présente sous la forme d'une poudre ou de cristaux de couleur blanche, solubles dans l'eau.

Le cyanure de calcium est hydrolysé spontanément au contact de l'eau. Il est obtenu par fusion à partir de la cyanamide calcique et de chlorure de sodium en conduisant à un mélange de cyanure de calcium et de cyanure de sodium. [71]

Utilisations humaines

Le cyanure de calcium a été utilisé comme pesticide et fumigant pour les cultures [187] (par exemple sous tente pour le traitement des citronniers), pour l'extraction des métaux précieux dans l'industrie minière et comme antinuisible dans la lutte contre les renards et les rongeurs. Il est également utilisé comme agent stabilisant de certains ciments. [137]

I-I.B.1.c.3. Le cyanure de baryum

Dénominations

Cyanure de baryum

Formule chimique : $\text{Ba}(\text{CN})_2$
CAS : 542-62-1
UN : UN1565

Baryum dicyanide

Propriétés physico-chimiques et réactivité

Il se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanc-gris très soluble dans l'eau et soluble dans l'alcool. Très inflammable, le cyanure de baryum est préparé par cristallisation après action de l'acide cyanhydrique sur l'hydroxyde de baryum. [137]

Utilisations humaines

Le cyanure de baryum est utilisé dans certains bains d'électrometallurgie. [153]

I-I.B.1.c.4. Le cyanure d'ammonium

Dénominations

Cyanure d'ammonium

Formule chimique : NH_4CN
CAS : 12211-52-8

Ammonium cyanide

Propriétés physico-chimiques et réactivité

Il se présente sous forme d'une poudre blanche, soluble dans l'eau et dans l'alcool ; ses vapeurs sont très inflammables. Il est synthétisé par action de gaz ammoniac sur du graphite chauffé ou en chauffant un mélange d'ammoniac et de monoxyde de carbone. [110]

I-I.B.2. Classe 2

Cette classe comprend les dérivés halogénés de l'acide cyanhydrique, soit le chlorure, le bromure et l'iodure de cyanogène. [263] [301] Les lésions des voies de pénétration dans l'organisme induites par ces agents caustiques conduisent certains auteurs à ne considérer qu'une faible probabilité d'intoxication à l'ion cyanure en cas d'exposition à ceux-ci. [187]

I-I.B.2.a. Le chlorure de cyanogène

Dénominations

Chlorure de cyanogène

Formule chimique : CNCl
CAS 506-77-4
UN 1589

Chlocyan
Chlorine cyanide
Chlorocyan
Chlorocyanide
Chlorocyanogen
Cyanogen chloride

Propriétés physico-chimiques et réactivité

Soluble dans l'eau et dans tous les solvants organiques, le chlorure de cyanogène est extrêmement volatil. Son point d'ébullition bas (13,8°C à la pression atmosphérique habituelle) [187] conduit à le rencontrer communément sous la forme d'un gaz comprimé liquéfié. [153]

Son hydrolyse lente conduit à la formation d'acide chlorhydrique tandis que sa polymérisation violente en présence de traces de chlorure d'ammonium ou de chlorure d'hydrogène conduit à le stabiliser, évitant du même coup sa polymérisation spontanée et lente. Le chlorure de cyanogène est incompatible avec les bases ; tout contact avec les acides forts engendre un dégagement d'acide cyanhydrique. Le chlorure de cyanogène corrode le cuivre, le bronze et le laiton. Il est synthétisé par l'action du dichlore sur l'acide cyanhydrique.

Utilisations humaines

Insecticide, employé comme substance de détection olfactive lors de l'utilisation de fumigants, le chlorure de cyanogène est aussi utilisé en synthèse organique (synthèse de malononitrile d'une grande pureté) [137] ou comme agent de réchauffement et gaz militaire. [137] [187] [301]

I-I.B.2.b Le bromure de cyanogène

Dénominations

Bromure de cyanogène

Formule chimique : CNBr
CAS 506-68-3
UN 1889

Bromine cyanide
Bromocyanide
Bromocyanogen
Cyanobromide
Cyanogen bromide
Cyanogen monobromide
Bromocyan
Campilit

Propriétés physico-chimiques et réactivité

Solide à température ambiante, le bromure de cyanogène se présente sous forme de cristaux incolores ou blancs, épineux, solubles dans l'eau, l'éther et l'éthanol. [137] L'hydrolyse rapide de la substance conduit à sa destruction. Le bromure de cyanogène est synthétisé à partir de cyanure de potassium ou de sodium et de sels de brome. [214]

Utilisations humaines

Le bromure de cyanogène a été utilisé dans certains processus biochimiques (extraction de somatostatine, activation de l'agarose en chromatographie). Anti-nuisible et rodenticide sous la forme d'un fumigant, il est utilisé pour le traitement des textiles et comme intermédiaire de synthèse chimique. [137] [187] [301]

I-I.B.2.c L'iodure de cyanogène

Dénominations

Iodure de cyanogène

Formule chimique : CNI
CAS 506-78-5
UN 1588

Cyanogen iodide
Cyanogen mono iodide
Cyanure d'iode
Iodine cyanide
Iodine monocyanide
Iodocyanide
Jodcyan

Propriétés physico-chimiques et réactivité

Solide sous forme de cristaux blancs en forme d'aiguilles [214], l'iodure de cyanogène se sublime dès 45°C. Aux températures inférieures, son évaporation est négligeable. [153] Soluble dans l'éthanol et dans l'éther, non-inflammable, il est synthétisé en chauffant un cyanure métallique en présence d'iode [137] ou par l'action de l'iode sur le cyanure de sodium. [214]

Utilisations humaines

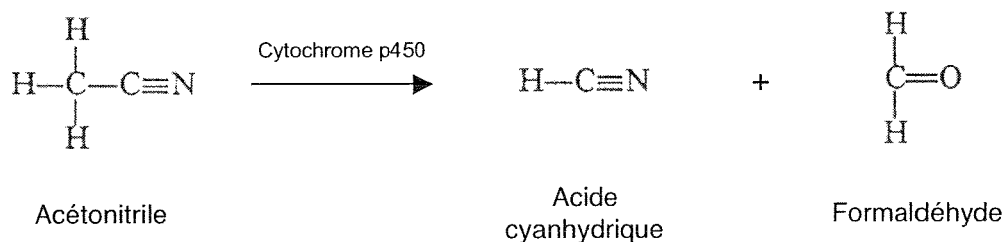
L'iodure de cyanogène est utilisé comme antinuisible et comme conservateur en taxidermie, notamment en entomologie pour les papillons.

I-I.B.3. Classe 3

Cette classe regroupe les nitriles, organocyanures aliphatiques ou aromatiques. 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.

Les nitriles aliphatiques n'ont pas la capacité d'induire directement une intoxication cyanhydrique ; ils induisent un tableau clinique retardé de plusieurs heures, secondaire à la métabolisation préalable du xénobiotique par la voie hépatique des cytochromes p450. [217] Ceci est bien illustré par le prétraitement expérimental par du tétrafluorure de carbone, hépatotoxique, de souris intoxiquées par des nitriles aliphatiques : les animaux ainsi traités sont préservés du tableau d'intoxication cyanhydrique. [332]

A l'issue du métabolisme hépatique, la cyanohydrine formée est rapidement décomposée en un aldéhyde et en acide cyanhydrique [116], voie métabolique qui peut être résumée comme suit dans cet exemple de l'acétonitrile :



Cette métabolisation semble connaître des variations interindividuelles et interspécifiques non négligeables. [217] Certains auteurs ont anciennement rejeté la propriété de libération d'ions cyanures par l'acrylonitrile [244], capacité actuellement bien établie. [187] [301]

Il semble que seuls les nitriles aromatiques ne puissent guère libérer d'ions cyanures dans les conditions physiologiques [187], laissant la combustion préalable de ces substances comme condition nécessaire à une intoxication cyanhydrique.

Enfin, l'irritation, voire la lésion caustique des voies de pénétration des nitriles dans l'organisme, peut permettre une limitation de l'exposition.

Solvants d'extraction dans l'industrie agro-alimentaire et en pétrochimie, les nitriles sont surtout des intermédiaires de synthèse et des monomères de matières plastiques. [301] On les retrouve également dans les produits de combustion des mousses polyuréthanes.

I-I.B.3.a L'acrylonitrile

Dénominations

Acrylonitrile

Formule chimique : $\text{CH}_2=\text{CH-CN}$	2-Propenenitrile	Carbacryl
CAS 107-13-1	Acritet	Cyanoethylene
UN 1093	Acrylnitril	Cyanoéthylène
	Acrylon	Cyanure de vinyle
	Acrylonitrile monomer	Nitrile acrylique
	Acrylonitrile, inhibé	Propènenitrile
	Akrylonitryl	Vinyl cyanide
		Vinylkyanid

Propriétés physico-chimiques et réactivité

Liquide incolore ou jaunâtre, d'odeur piquante, très volatil, l'acrylonitrile est peu hydrosoluble, mais réagit violemment dans de nombreuses conditions et avec de nombreuses substances. L'acrylonitrile est très inflammable et explosif en cas de vaporisation dans l'air ; son hydrolyse est violente en phase alcaline, à partir de 60°C. La polymérisation violente de l'acrylonitrile est provoquée par la présence de bases fortes, de peroxydes et de radicaux libres. De même, le brome, le cuivre ou les oxydants forts, comme les nitrites ou les acides forts, conduisent à des réactions violentes. La polymérisation spontanée en phase liquide est inhibée par la présence d'un éther d'hydroquinone à hauteur maximale de 50 ppm. Cette inhibition est inefficace en phase gazeuse, ne limitant donc pas la polymérisation des vapeurs de la

substance dans les espaces réduits. [74] L'acrylonitrile dégrade certains caoutchoucs et plastiques et est synthétisé à partir d'acétylène sur de l'acide cyanhydrique ou en réalisant une oxydation catalytique à partir de propylène en présence d'ammoniac. [74] [301]

Utilisations humaines

Anciennement utilisé comme fumigant dans les habitations, l'acrylonitrile est utilisé comme co-polymère : avec le butadiène (caoutchouc de nitrile-butadiène), avec le styrène (acrylonitrile-styrène ou « S.A.N. », acrylonitrile-butadiène-styrène ou « A.B.S. ») [74], ou avec l'amidon (polymères absorbants). [301] Les applications de ces matières sont multiples et servent pour la fabrication de nombreux articles domestiques. L'acrylonitrile est le précurseur de l'acrylamide, monomère du polyacrylonitrile (P.A.N.) qui permet la fabrication de fibres textiles que l'on retrouve notamment dans certains tissus d'ameublement (Dralon[®], Orlon[®]). La production mondiale d'acrylonitrile approche les 4 millions de tonnes par an. [301]

I-I.B.3.b Le méthacrylonitrile

Dénominations

Méthacrylonitrile

Formule chimique : $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CN}$	2-cyanopropene	Alpha-méthylacrylonitrile
CAS 126-98-7	2- cyanopropene -1	Cyanure d'isopropène
UN 3079	2-méthyl-2-propenenitrile	Isoprene-cyanide
	2-méthylacrylonitrile	Isopropénylnitrile
	2-méthylpropenenitrile	Méthacrylonitrile
	2-propenenitrile, 2-méthyl-	Méthylacrylonitrile
	Alpha-méthacrylonitrile	USAF ST-40

Propriétés physico-chimiques et réactivité

Le méthacrylonitrile est un liquide incolore hydrosoluble, très volatil. Il est synthétisé par déshydratation de méthacrylamide ou par oxydation en phase gazeuse de méthylallylamine. [137]

Utilisations humaines

Le méthacrylonitrile est essentiellement utilisé pour la fabrication de polymères. [74] [187] Il entre également dans la fabrication de certains composés organiques comme les acides, les amides, les amines, les esters et les nitriles. [214]

I-I.B.3.c L'acétonitrile

Dénominations

Acétonitrile

Formule chimique : $\text{CH}_3\text{-CN}$
CAS 75-05-8
UN1648

Acétonitrile
Cyanométhane
Ethanenitrile
Ethyl nitrile

Méthanecarbonitrile
Méthane, cyano-
Méthyl cyanide

Propriétés physico-chimiques et réactivité

Liquide transparent, incolore, à odeur éthérée [74], hydrosoluble et liposoluble, très volatil [301], l'acétonitrile est incompatible avec les oxydants comme les acides ou les chlorates. [74] Il est synthétisé par déshydratation de l'acétamide. [214]

Utilisations humaines

L'acétonitrile est utilisé comme solvant pour l'extraction des huiles animales (huiles de foie de poisson...) ou végétales. [214] Il sert aussi dans le filage des fibres synthétiques (fibres acryliques), comme intermédiaire de synthèse de nombreuses substances organiques ou comme intermédiaire de nombreuses réactions chimiques, notamment dans l'industrie pharmaceutique ou la fabrication de certains pesticides. [137] C'est un réactif de laboratoire utilisé dans les chromatographies en phase liquide. [187] [301] Il est retrouvé dans certaines formulations de solutions pour ablation des « faux ongles ». [104] C'est un sous-produit de synthèse de l'acrylonitrile. [137]

I-I.B.3.d Le propionitrile

Dénominations

Propionitrile

Formule chimique : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CN}$
CAS 107-12-0
UN2404

Cyanure d'éthyle
Cyanoéthane
Cyanoethane
Ether Cyanatus
Ethyl Cyanide

Hydrocyanic ether
Propanenitrile
Propionic nitrile
Propionitrile
Propyl nitrile

Propriétés physico-chimiques et réactivité chimique

Liquide volatil hydrosoluble à odeur d'éther, le propionitrile est incompatible avec les réducteurs et les oxydants forts. Il est retrouvé lors de synthèses d'adiponitriles par réduction de l'acrylonitrile. Le propionitrile est synthétisé par déshydratation de propionamide ou par hydrogénation de l'acrylonitrile.

Utilisations humaines

Le propionitrile sert à la fabrication de résines et de produits organiques. [74] Il est aussi utilisé comme solvant notamment dans le raffinage pétrolier, comme fluide diélectrique et comme intermédiaire de synthèse. [137]

I-I.B.4. Classe 4

Cette classe rassemble les glycosides cyanogéniques. Ceux-ci se retrouvent chez au moins 2500 espèces végétales, concentrés ou non dans une partie de la plante comme dans l'amande du noyau du fruit (ex. : abricot) ou dans l'ensemble du tubercule (ex. : manioc). Les Rosacées (Prunus), les Poacées (Sorgho) et les Euphorbiacées (Manioc) sont les familles souvent en cause. [317] Page suivante, le tableau I-4 propose une liste indicative des plantes en question.

Près de 50 glycosides sont identifiés. [58] Ils sont synthétisés par les végétaux à partir de certains acides aminés aliphatiques (leucine, isoleucine, valine) ou aromatiques (phénylalanine, tyrosine).

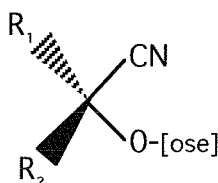


Figure I-1 : Structure chimique d'un glycoside cyanogénique type.

La structure chimique se compose de deux radicaux R1 et R2, identiques ou non, d'un radical -CN et d'un ose branché sur le carbone central par une liaison éther.

Un même glycoside peut être élaboré par des espèces de plantes très éloignées phylogénétiquement alors qu'une seule espèce peut synthétiser plusieurs glycosides. [58]

Famille	Genre	Espèce	Nom commun		Partie toxique de la plante	
			français	anglo-saxon		
Anacardiaceés	Schinus	Schinus terebinthifolia	Faux poivrier à baies roses	Christmas berry		
Caprifoliacées	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	
Joncaginacées	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	Sorghum alepense	Sorgho d'Alep	Johnson grass	
		Sorghum	Sorghum bicolor	Sorgho commun	Sorghum	
		Sorghum	Sorghum x drummondii	Sorgho du Soudan	Sudan grass	
Rosacées	Cotoneaster	Cotoneaster congestus	Cotonéaster	Cotoneaster	Toute la plante	
	Malus	Malus domestica	Pommier commun	Apple	Graines	
		Malus sylvestris	Pommier sauvage	Crab apple	Graines	
	Prunus	Prunus armeniaca	Abricotier	Apricot	Feuilles, graines et écorces	
		Prunus cerasifera	Prunier-cerise	Plum	Feuilles, graines et écorces	
		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 pyrastrer	Poirier sauvage	Pear	Graines	
	Rodotypos	Rodotypos scandens	Faux Corète	Jetberry bush		
Sorbus	Sorbus aucuparia	Sorbier des oiseleurs	Rowan	Graines		

Tableau I-4 : Liste indicative des principales plantes renfermant des glycosides cyanogéniques.

N.B. : La noix de cycade figure classiquement dans de très nombreuses sources. Néanmoins, certains auteurs réfutent le caractère cyanogénique de la cycasine. [58]

Ces substances protégeraient la plante des phytophages consommateurs potentiels : des cas d'intoxications fatales d'animaux sont régulièrement décrits dans la littérature. [273] La propriété de synthèse de ces glycosides s'inscrit parmi les acquisitions de l'Evolution des espèces végétales concernées et aurait favorisé la domestication par l'Homme grâce à une meilleure résistance aux parasites. Ainsi, nombre de plantes cultivées s'avèrent cyanogéniques. [166]

Quelques glycosides cyanogéniques sont listés dans le tableau de la page suivante.

Désignation française	Désignation anglo-saxonne	Famille du végétal	Espèce (nom français commun)	Concentration en équivalents HCN (mg.kg ⁻¹)
Amygdalosite	Amygdalin	Rosacées (ornementales)	Cotonéaster	500
			Sorbier des oiseleurs	Traces
		Rosacées (alimentaires, <i>prunus</i>)	Amandes amères	30 000
			Abricots, pêches, prunes	90 à 2170 (amande)
Dhurrine	Dhurrin	Poacées	Sorgho commun Sorgho du Soudan	2400 à 5000
Linamarosite	Linamarin	Poacées	Haricots de Lima	2000 à 3000
		Euphorbiacées	Manioc (Parties externes pour les variétés douces, tout le tubercule pour les variétés amères)	50 ^a à 400 ^b (racine) 1000 ^a à 4000 ^b (feuilles)
Lotaustraline	Lotaustralin	Euphorbiacées		
Taxiphylline	Taxiphyllin	Poacées	Bambou	800 (pousses)

Tableau I-5 : Quelques exemples de glycosides cyanogéniques et leur origine végétale.

(Synthèse d'après [3] [58] [166] [172] [216])

N.B. : Pour le Manioc, la concentration en glycoside varie d'un cultivar doux « sweet » noté (a) à un cultivar amer « bitter », noté (b).

Le Manioc (*Manihot esculenta* Crantz) ou sa féculé, la cassave, reste la principale source d'amidon et de protéines de près de 500 millions d'humains résidant en zone tropicale. [233] Les méthodes de préparation traditionnelle du tubercule permettent une détoxification avant consommation : le séchage au soleil, ou le trempage suivi d'une ébullition, ou encore le râpage suivi d'un essorage puis d'une fermentation avant cuisson, constitue les processus de préparation des traditionnels "Gari" ou "Fufu" Africains, conduisant à l'élimination de 80 à 95 % de la linamarine et de la lotaustraline présentes dans le tubercule brut. [238]

Des intoxications aiguës humaines sont décrites notamment après un trempage insuffisamment long ou lors de l'utilisation de variétés amères de Manioc, moins chères, mais aussi plus concentrées en glycosides cyanogéniques. [3] Des cas d'exposition ont été rapportés suite à la consommation d'eau contaminée par les eaux usées des usines de traitement du Manioc. [233]

Les amandes de noyaux de fruits ou certains pépins contiennent des concentrations non négligeables de glycosides cyanogéniques : c'est le cas des pépins de pomme, des amandes des noyaux de pêches, de prunes ou de cerises et des amandes.

Les glycosides cyanogéniques restent peu dangereux en absence d'hydrolyse. Celle-ci peut survenir in situ, dans le fruit, après hydratation, sous l'action d'enzymes endogènes à la plante ou dans le tube digestif des Mammifères sous l'action des bêta-glucosidases entériques libérant un ose, un aldéhyde et de l'acide cyanhydrique : [104]

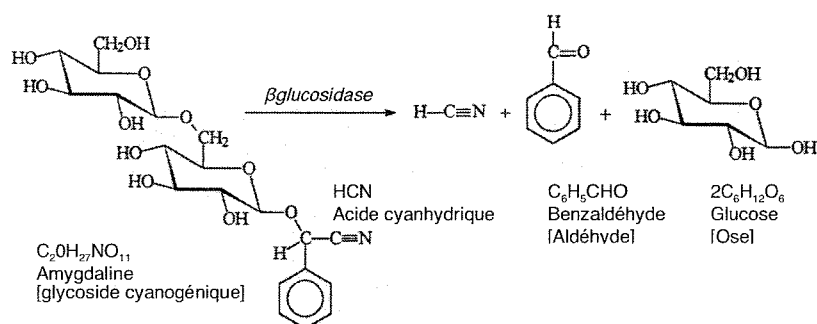


Figure I-2 : Exemple de l'hydrolyse de l'amygdaline.

L'amygdaline reste stable tant qu'elle n'est pas hydratée. En présence d'eau, l'hydrolyse conduit à la formation de glucose, de benzaldéhyde et de cyanure d'hydrogène (HCN) sous l'action d'une émulsine (une hydrolase endogène) de la graine. [172] La réaction est lente en milieu acide, mais rapide en milieu alcalin. [216]

Les préparations alimentaires ou pharmacologiques tirées des végétaux cités précédemment peuvent conduire à la production de quantités relativement importantes d'ions cyanures sous la forme d'acide cyanhydrique.

L'huile d'amande reste la préparation qui en contient le plus, avec l'eau distillée de Laurier-Cerise préparée à partir de feuilles fraîches. Cette dernière a été employée comme aromatisant, antispasmodique et stimulant respiratoire. Dans les pays anglo-saxons, c'est l'écorce du Prunier de Virginie (*P. serotina* Ehrh) qui entre dans une préparation aux usages identiques et concentrée à hauteur de 0,2 à 0,3 % de prunasoside. [58]

Type de préparation	Concentration en équivalents HCN (mg.kg ⁻¹ ou mg.L ⁻¹)
Jus de prunes	1,9
Jus d'abricots	2,2
Jus de cerises, fruits non dénoyautés	4,6 à 5,1
Farine de « Gari »	10,6 à 22,1
Jus de cerises, fruits écrasés	23
Eau distillée de Laurier-Cerise	1000
Huile d'amande amère	40 000

Tableau I-6 : Concentration en équivalents d'acide cyanhydrique de quelques préparations végétales. (Synthèse d'après [58] [216] [253])

Les intoxications humaines accidentelles sont rares même si des cas ont été décrits en Amérique du Nord à partir de noyaux de fruits. [18]

La faible concentration en glycosides cyanogéniques des végétaux courants des pays développés et la connaissance ancestrale du risque engendré par la consommation des végétaux riches en glycosides dans les pays du sud expliquent probablement le faible nombre d'intoxications aiguës rencontrées.

I-I.B.5. Classe 5

Ce groupe rassemble les sels peu solubles de l'acide cyanhydrique, les cyanates et les autres substances apparentées. Les premiers ne conduisent que très rarement à une intoxication à l'ion cyanure, les conditions physiologiques ne pouvant conduire à une dissociation suffisante du sel. Seules les expositions massives par ingestion [336] ou l'action préalable d'un acide fort peuvent être à l'origine d'un tableau d'intoxication. De même, seule la combustion ou la dégradation chimique des cyanates peut conduire à une libération d'ions cyanures. [172] [187] [254] [301]

I-I.B.5.a Les sels peu solubles de l'acide cyanhydrique

Ils regroupent les cyanures ferreux, ferriques, d'argent, de cobalt de cuivre, de mercure, et d'or. Tous sont solides dans les conditions habituelles sous forme de cristaux ou de poudres aux couleurs caractéristiques.

L'intoxication par ces sels n'est possible que lors d'ingestions massives ou au décours d'un contact avec des acides forts, réaction qui conduit à la formation d'acide cyanhydrique. [49]

Dans tous les cas, il convient d'envisager la toxicité à l'ion métallique présent dans chaque sel lors d'une exposition aiguë. Par exemple, les sels mercuriels du cyanure sont responsables d'une intoxication cyanhydrique suivie d'une intoxication mercurielle. [32] Le tableau suivant propose une liste indicative des sels peu ou non-dissociables de l'acide cyanhydrique :

Désignation	Numéro CAS	Formule chimique	Aspect macroscopique et particularités	Utilisations
Cyanure d'argent	506-64-9	AgCN	Poudre blanche non hydrosoluble	Plaquage de métaux
Cyanure de cobalt	542-84-7	Co(CN) ₂	Poudre bleue, hygroscopique	
Cyanure de cuivre	544-92-3	CuCN	Poudres de couleurs variées	Galvanoplastie
Cyanure de mercure	592-04-1	Hg(CN) ₂	Cristaux incolores sensibles à la lumière	Antisepsie, photographie
Cyanure d'or	506-65-0	AuCN	Poudre jaune hygroscopique	Plaquage de métaux
Ferricyanure de potassium	13746-66-2	K ₃ [Fe(CN) ₆]	Poudre cristalline rouge	Affaiblisseur en photographie, colorant
Ferricyanure de sodium	14217-21-1	Na ₃ [Fe(CN) ₆]	Solide cristallin jaune pâle	Photographie, extraction de minerais
Ferrocyanure ferrique	14038-43-8	Fe(CN) ₆ ·3Fe	Solide cristallin bleu foncé	Pigment (« Bleu de Prusse »)

Tableau I-7 : Liste indicative des sels peu ou non dissociables de l'acide cyanhydrique.
(Synthèse d'après [74] [137] [214])

I-I.B.5.b Les cyanates et les autres substances cyanées non cyanogènes

Les cyanates (isocyanates, cyanates de potassium, de sodium, et thiocyanates) ont perdu la propriété de libérer des ions cyanures dans les conditions physiques habituelles. [187] Ce sont des matières premières de synthèse présentant un pouvoir d'irritation très intense des voies de contact avec l'organisme, conduisant à un syndrome de détresse respiratoire aiguë dans un tableau d'œdème aigu pulmonaire en cas d'inhalation. [137] La catastrophe de Bhopal en Inde, conséquence d'une fuite dans l'atmosphère de méthylisocyanate, illustre parfaitement cette toxicité.

La cyanamide de calcium (CAS 156-62-7) est un solide cristallin, incolore ou blanc, utilisé comme fertilisant azoté à effet-retard et comme herbicide, ou lors de la fabrication de produits organiques comme la mélamine. [74] [187] Cette substance est caustique pour les voies de pénétration dans l'organisme. Seules des quantités ingérées importantes (plusieurs dizaines de grammes) sont susceptibles de conduire à une intoxication à l'ion cyanure. [44] Pour d'autres auteurs, la cyanamide calcique ne libère pas d'ion cyanure dans l'organisme. [187] Sa toxicité systémique est liée à l'inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase, conduisant à un syndrome antabuse ; ces propriétés connues depuis longtemps ont conduit à l'utilisation du disulfiram dans le traitement de l'addiction alcoolique. [254]

Le dicyandiamide (CAS 461-58-5) est une substance qui présente une faible toxicité ($DL50_{\text{souris,oral}} > 4\text{g.kg}^{-1}$ [71]). Il est utilisé dans la synthèse de produits pharmaceutiques [74] et comme stabilisant de certaines matières plastiques. [187]

Les di- et trichlorocyanurates de sodium et de potassium sont des agents de blanchiment et de désinfection. Ils se retrouvent très communément dans les formulations des pastilles de chloration des eaux de piscine et dans la formulation des formes solides d'eau de Javel domestique. Leur hydrolyse conduit à la formation de cyanurates (non libérateurs d'ions cyanures), d'hypochlorite et d'hydrogène. [187]

Page suivante, nous proposons un tableau de synthèse des propriétés physico-chimiques des principaux agents cyanés, glycosides cyanogéniques exclus (groupe 4).

Classe	Dénomination française habituelle de la substance	N° CAS	Etat [1]	m (g.mol ⁻¹) [2]	pF (°C) [3]	tE (°C) [4]	Pression (p) - densité (d) de vapeur		Solubilité			Coeff. partage [6]	Point éclair (°C) [7]	Limite d'explosivité (°C) [8]	
							pV [5]	dV [5bis]	Eau	Ethanol	Ether			Inf.	Sup.
1	Acide cyanhydrique	74-90-8	G	27.04	-13	26	807	0.94	M	S	S	1.50	-17.8	5.6	40.0
	Cyanogène	460-19-5	G	52.04	-28	-21	4300	1000	S	S	S				
	Cyanure d'ammonium	12211-52-8	S												
	Cyanure de baryum	542-62-1	S	189.36			1		S	S					
	Cyanure de calcium	592-01-8	S	92.12	350(d)				S	S					
	Cyanure de potassium	151-50-8	S	65.12	635		n		S	fS	iS				
2	Cyanure de sodium	143-33-9	S	49.01	564	1496	n		S	fS	fS				
	Bromure de cyanogène	506-68-3	S	105.93	52	61	92	40	S	S	S				
	Chlorure de cyanogène	506-77-4	L/G	61.47	-6	13	1230	2	S	S	S				
3	Iodure de cyanogène	506-78-5	S	152.92		45(s)									
	2-Méthylacrylonitrile	126-98-7	L	85.11	-20	95	0.8	0.8	S	S	S	0.20	1.1	2	6.8
	3-Chloropropionitrile	542-76-7	L	89.53	-51	175*	5*	5	fS	M	M				
	3-Diméthylaminopropionitrile	1738-25-6	L	98.15	-44	172	10*	10	M	M					
	3-Isopropoxypropionitrile	110-47-4	L	113.16	-67	177			fS	M	M				
	3-Méthoxypropionitrile	110-67-8	L	85.11	-63	165	10(55°)	10	S	M	M		66		
	Acétonitrile	75-05-8	L	41.05	-46	82	87	87	M	M	M		12,8	3.05	17
	Acrylonitrile	107-13-1	L	53.06	-83	78	110	65	S	M	M		-1	3	17-28
	Adiponitrile	11-69-3	L	108.15	1	295*	2*	2	fS	S	fS	2.09	> 110	1.7	5
	Aminopropionitrile	151-18-8	L	70.00		80	2*	2							
	Bromoacétonitrile	5798-79-8	L	182.03	25	225	0.01	0.01							
	Butyronitrile	109-74-0	L	69.11	-112	118	20	20	fS	M	M		16.7	1.7	
	Glycolonitrile	107-16-4	L	57.05	< 72	183	1(63°)	1,96	S	S	S				
	Hydroxy-3-propionitrile	109-78-4	L	71.08	-46	230*	0.08	0.08	M	M	fS				
	Iminobispropionitrile-3,3'	111-94-4	S	123.20	-5.5	173*	1*	1	S	S					
	Isobutyronitrile	78-82-0	L	69.11	-72	104	32.7	2.38	fS	S	S				
	Lactonitrile	78-97-7	L	71.08	-40	103(50)	10(74°)	10	M	M	S				
	Malonitrile	109-77-3	S	66.06	30	219			S	S	S		112		
	Méthacrylonitrile	126-98-7	L	67.09	-36	90	65	87	iS	M	M	0.20	1.1	2	6.8
	Propionitrile	107-12-0	L	55.08	-93	97	40	40	S	S	S	0.69			
Succinonitrile	110-61-2	L	80.09	57	266	6*	6	S	S	d		132			
5	2,4-toluène diisocyanate	584-84-9	L	174.16	19.4	251.0	0.01		iS			6			
	4,4'-Diphénylméthanediiisocyanate	108-68-8	S	250.26	40	> 300	n					8.6	196		
	Acide cyanoacétique	372-09-8	S	85.06	66	108			S	S					
	Chlorure cyanurique	108-77-0	S	184.40	146	190			fS	S					
	Cyanamide	420-04-2	S	42.04	42	140	0,004		S	S	S		>110		
	Cyanamide de calcium	156-62-7	S	80.09	1300				d						
	Cyanate de potassium	590-28-3	S	81.12	700(d)	-			(d)	iS					
	Cyanate de sodium	917-61-3	S	65.01	700(d)	-			S		fS				
	Cyanoacétamide	107-91-5	L	84.08	119	(d)			fS	S	S				
	Cyanure d'argent	506-64-9	S	133.90					iS	iS					
	Cyanure d'or	506-65-0	S	222.99											
	Cyanure de cobalt	542-84-7	S	110.97	280	-	n	-	iS						
	Cyanure de cuivre	544-92-3	S	89.56	474	(d)			iS	iS					
	Cyanure de mercure	592-04-1	S	252.63	320(d)	(d)			S	S	S				
	Dicyanamide de sodium	1934-75-4	S	89.04	260(d)	-			S	iS					
	Diisocyanate de toluène	26471-62-5	S	174.00		250	1*	1	S	S					
	Diméthyl cyanamide	1467-79-4	L	70.10	-41	164	40*	110							
	Ethylcyanoacétate	105-56-6	L	113.12	-22	206	1(67,8°)	3.9	fS	S	S		> 230		
	Ethylcyanoformate	623-49-4	L	99.05		116			iS	S					
	Ferricyanure de potassium	13746-66-2	S	224.26	(d)	-			S	iS					
Ferricyanure de sodium	14217-21-1	S	298.92					S	iS						
Ferrocyanure de potassium	13943-58-3	S	422.41	70	(d)			S	iS	iS					
Ferrocyanure ferrique	14038-43-8	S	859.29		250(d)			S	iS	iS					
Méthyle isocyanate	624-83-9	L	57.05	-17	39	348.00		S			1.42				
Nitroferrocyanure de sodium	14402-89-2	S	261.91					S	S						

Tableau I-8 : Propriétés physico-chimiques des principaux agents cyanés.
(Synthèse d'après [18] [71] [74] [111] [137] [187] [301])

- [1] Etat de la substance à 20°C et à une pression de une atmosphère : G = gaz, L = liquide, S = solide.
 [2] Masse molaire.
 [3] Point de fusion.
 [4] Température d'ébullition.
 Pour [3] et [4] : * quand la valeur n'a pas été mesurée dans les conditions standards.
 Est notée entre parenthèses, quand disponible, la valeur de la pression lors de la mesure (mmHg).
 [5] Donnée en mmHg. Notée * quand la valeur n'a pas été mesurée dans les conditions standards.
 Est notée entre parenthèses, quand disponible, la valeur de la température lors de la mesure (°C).
 [5bis] Densité de vapeur (air = 1).
 [6] Coefficient de partage eau / huile.

- [7] Point éclair en coupelle fermée.
 [8] Limite inférieure d'explosivité (en % à 25°C).

- fS : faiblement soluble
 iS : insoluble
 M : miscible
 n : négligeable
 (d) : Température de destruction ou destruction
 (s) : Sublimation
 - : sans objet

I-II. Epidémiologie et circonstances de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure

Il est possible de distinguer les intoxications volontaires (suicides, homicides, exécutions, utilisations de l'ion cyanure à des fins militaires ou terroristes) des intoxications fortuites : accidents, dans un contexte professionnel ou non, comportant le cas particulier de l'exposition aux fumées d'incendies.

I-II.A. Vue d'ensemble

Le recensement des cas d'intoxications à l'ion cyanure connaît les difficultés habituelles rencontrées en épidémiologie toxicologique.

En France, devant l'absence de registre national et de déclaration obligatoire des cas d'intoxications, seules les séries publiées et les données disponibles auprès des Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) permettent de refléter une réalité souvent sous-estimée. Malgré les considérations de toxicovigilance, les CAPTV ne sont pas systématiquement sollicités devant une intoxication, à fortiori si la découverte de l'intoxiqué est réalisée postérieurement au décès de ce dernier. [42]

Les appels relatifs aux agents cyanés sont le plus souvent réalisés pour des demandes d'informations, de prévention sanitaire ou de bibliographie. [274] De même, il n'existe pas de moyen simple de consultation des Instituts de Médecine Légale.

Historiquement, la plus grande série publiée fut celle de CHEN et ROSE en 1952 [67] : entre 1926 et 1947, la mortalité secondaire à une intoxication à l'ion cyanure aux Etats-Unis était de l'ordre de 79 à 416 pour 10 millions d'habitants par an, avec un record au début des années 1930 et un déclin à partir de 1947. Cette diminution a probablement été permise par l'utilisation de la trousse anticyanure Lilly (« Lilly Cyanide Antidote kit® ») et par le développement des moyens de réanimation symptomatique comportant notamment l'oxygénothérapie et la ventilation artificielle. [132]

Une série publiée en 1992 recense 161 cas d'expositions aiguës à partir du bilan des appels reçus au Centre Antipoison de Lyon entre 1973 et 1991 d'une part, et des autopsies réalisées à l'Institut de Médecine légale de la même ville de 1979 à 1990 d'autre part. [274]

Dans cette série, la fréquence d'expositions à l'ion cyanure est rare : celle-ci ne concerne que 0,12 % des appels reçus, soit environ 17 appels annuels pour le Centre Antipoison de Lyon, dont près de la moitié seulement rapporte une exposition avérée. Les appels reçus au Centre Antipoison ne concernent un cas d'exposition avérée ou supposée que dans 48 % des cas.

De même, sur les autopsies réalisées à l'Institut de Médecine Légale, durant ces 12 années, les décès ne sont rattachés à une exposition au cyanure qu'en moyenne 0,75 fois par an, soit moins de 2 % des autopsies réalisées annuellement dans un contexte d'intoxication.

Le dernier rapport disponible du Toxic Exposure Surveillance System (ou « T.E.S.S. ») de l'Association Américaine des Centres Antipoison (American Association of Poison Control Center ou « A.A.P.C.C. ») rassemble 2 438 644 cas d'expositions à des toxiques pour l'année 2004. [322] 257 expositions à l'ion cyanure ont été recensées au total soit 0,01 % des appels, ce qui confirme la relative rareté de cette intoxication. Par ailleurs, cette incidence semble stable sur les 20 dernières années, si nous comparons ce nombre à ceux des rapports TESS de 1983 et de 1984. [131] [172] Le nombre de cas graves est de l'ordre de 12 en 1983 et 10 en 1984, pour des nombres de décès respectifs de 3 et 4.

Dans l'ensemble des séries disponibles, l'intoxication au cyanure concerne une très large majorité d'adultes : entre 82 % [322], 92 % [42] et 95 % [274] des cas. Les enfants sont exposés dans des circonstances accidentelles dites « classiques », à partir de préparations ou de substances rapportées au domicile par l'entourage. [274]

Toutes situations confondues, les intoxiqués sont majoritairement masculins avec un sexe ratio (H/F) variant entre 2,33 [274] et 3,16 [42].

I-II.B. Classement en fonction des circonstances d'expositions

I-II.B.1. Expositions involontaires ou accidentelles

Le rapport TESS de 2004 mentionne 75,5 % d'intoxications accidentelles à l'ion cyanure. Les séries françaises déjà évoquées mentionnent des proportions variables entre 52 % [42] et 69 % de circonstances accidentelles. [274]

I-II.B.1.a Les Expositions professionnelles

Parmi les circonstances d'expositions accidentelles, le contexte professionnel représente une part largement prédominante : jusqu'à 71 % des cas dans les séries contributives. [274] Ces accidents ont lieu lors d'utilisations industrielles du cyanure, ou lors de ses applications en laboratoires. Ces intoxications sont souvent collectives [33], par projection cutanée ou par inhalation, lors d'un accident de transvasement ou d'une erreur de manipulation, avec notamment le mélange d'un sel de l'acide cyanhydrique et d'un acide. [33]

De par la nature physico-chimique particulière des cyanogéniques ou à cause de leur utilisation spécifique, l'intoxication à ces agents se rencontre presque exclusivement dans des circonstances d'expositions professionnelles. Entre 1974 et 1985, le Centre Antipoison de Paris a recensé 28 cas d'intoxications par inhalation d'acide cyanhydrique [65] ; 26 intoxiqués (93 % des cas) le furent sur leurs lieux de travail, tous par mélange intempestif d'un acide avec un sel de l'acide cyanhydrique. Le tableau suivant précise le lieu d'exposition de ces 26 accidents professionnels :

Lieu de l'accident	Intoxications bénignes	Intoxications sévères
Atelier de galvanoplastie	5	4
Laboratoire de chimie ou de physique	10	
Laboratoire de biologie	2	
Laboratoire de botanique	1	
Laboratoire de photographie	1	
Bijouterie	1	
Non précisé	2	

Tableau I-9 : Lieux des intoxications professionnelles à l'acide cyanhydrique.
(D'après Chataigner, 1988)

Parmi ces 26 cas d'expositions professionnelles, 3 ne furent que peu exposés et sont restés asymptomatiques ; 19 autres furent symptomatiques avec un tableau d'exposition modérée secondaire à une faible exposition et 4 firent l'objet d'une intoxication sévère.

Parmi les 19 cas d'expositions modérées, 10 furent pris en charge en milieu hospitalier avec traitement antidotique de 6 patients (nitrite d'amyle, E.D.T.A dicobaltique, thiosulfate de sodium, hydroxocobalamine). Tous guérissent sans séquelles apparentes.

Les 4 patients exposés massivement furent retrouvés en arrêt cardio-respiratoire dans un délai de 15 à 45 minutes après l'exposition. Tous furent réanimés avec succès et bénéficièrent d'un traitement symptomatique et spécifique associant oxygénothérapie, thiosulfate de sodium, E.D.T.A. dicobaltique, ou nitrites. Des complications post-anoxiques émaillèrent l'évolution de l'ensemble de ces 4 patients qui décédèrent dans un délai de quelques heures à quelques mois.

I-II.B.1.b Les Autres circonstances accidentelles

Dans 24 % des cas [274], il s'agit d'expositions « classiques », comme les erreurs de manipulations ou les cas concernant les enfants. Seuls 4 % sont en rapport avec des accidents ou des erreurs thérapeutiques, relatifs à un surdosage du nitroprusside de sodium ou à d'anciennes thérapeutiques aujourd'hui abandonnées pour les séries les plus anciennes [274], comme l'injection de cyanure de mercure pour traiter la syphilis. Les séries américaines rapportent également des cas d'intoxications médicamenteuses par mésusage ou surdosage de Laetrile (amygdaline).[131] [172] [322]

I-II.B.2. Expositions volontaires

Les intoxications volontaires par suicide représentent 31 % [274] ou 44 % [42] des cas dans les séries françaises, tandis que les données les plus récentes [322] ne mentionnent que 12,5 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une exposition massive, avec une profession du suicidant lui permettant le plus souvent d'avoir accès à une substance cyanée (pharmacien, infirmier, chimiste, biologiste). [33] Parfois, la mauvaise conservation du sel de cyanure conduit à la formation de cyanate atoxique. [33] [42]

Historiquement, on retiendra le suicide collectif de 913 adeptes d'une secte à Jonestown, en Guyana, en 1978, par l'absorption d'une boisson contenant du "cyanure". [172]

I-II.C. Classement en fonction de la voie d'intoxication

Dans la série de SAPORI, la répartition est la suivante [274] :

Voie	Effectif relatif
Orale	38 %
Respiratoire	34 %
Cutanée	21 %
Oculaire	4 %
Injection parentérale	3 %

Tableau I-10 : Répartition des voies d'intoxications.
(D'après SAPORI, 1992)

Les expositions professionnelles sont réalisées par voie cutanée ou respiratoire. Sur les 26 exposés professionnellement dans la série de CHATAIGNIER, tous le furent par voie respiratoire ou cutanée. [65] L'injection reste une voie marginale de pénétration dans l'organisme (2/3 des cas concernent une injection intraveineuse contre 1/3 des cas en intramusculaire) ; il s'agit le plus souvent d'accidents thérapeutiques ; néanmoins, un cas de tentative de suicide par auto-injection de cyanure de potassium est individualisé par les auteurs. [274]

I-II.D. Classement en fonction des agents cyanogènes en cause et doses d'expositions

Les rapports T.E.S.S. retiennent au premier plan les expositions aux plantes cyanogéniques qui représentent 89 % des cas d'expositions à l'ion cyanure. Celles-ci n'induisent que peu de cas graves (4 cas annuels en moyenne) et aucun cas de décès. [131]

L'intoxication par l'acide cyanhydrique est rare avec 13,4 % des cas d'expositions à des cyanés [65], soit 0,005 % de l'ensemble des appels du CAPTV de Paris sur la série de CHATAIGNIER.

Dans la série de BISMUTH reprenant 26 patients hospitalisés en réanimation suite à une intoxication cyanhydrique [42], la répartition en fonction de l'agent cyané en cause est la suivante :

Agent cyané	Nombre de cas
Cyanure potassium ou de sodium	17
Acide cyanhydrique	6
Nitrile aliphatique	1
Aurocyanure de potassium	1
Cyanure d'argent (ingéré avec du KCN)	1

Tableau I-11 : Répartition de 26 victimes d'une intoxication cyanhydrique en fonction de l'agent cyané en cause.
(D'après Bismuth, 1984)

La disponibilité des sels simples de l'acide cyanhydrique explique probablement la fréquence de leur mise en cause, notamment dans les cas de suicides.

Dans la série proposée par le Centre Antipoison de Lyon, la substance responsable des expositions au cyanure n'est pas identifiée dans 41 % des cas ; le terme générique de « cyanure » est alors utilisé. Pour le reste, le cyanure de potassium est majoritaire (21 %), suivi par l'acide cyanhydrique (13 %), le cyanure de sodium (10 %) et le cyanure de mercure pour 6 % des cas, effectif relativement élevé pour ce dernier, à placer dans le contexte de thérapeutiques abandonnées depuis cette étude et précédemment citées.

Si la substance cyanogène à l'origine de l'intoxication n'est pas toujours identifiée, les expositions sont rattachées à des classes d'agents. Ainsi, les produits industriels ou de laboratoires sont en cause dans 91,5 % des intoxications. Seuls 4 % de médicaments et 2 % de produits agricoles sont retrouvés. Il n'est pas fait mention des nitriles.

Enfin, les auteurs classent seulement 2 % des cas dans un contexte d'incendie ou secondaires à une réaction chimique, n'individualisant pas la situation précise de l'exposition à des fumées d'incendies.

Lorsqu'elle était évaluable, la dose supposée d'exposition a été considérée comme toxique dans 57 % des cas au moment de la sollicitation du Centre Antipoison, proportion superposable à la part des patients hospitalisés (58 %). Sur 87 expositions, l'issue a été fatale pour 5 patients, dont 2 décès survenus avant l'appel. Dans l'ensemble, les décès ne représentent que 8 % de l'évolution des exposés.

I-II.E. Contexte particulier de l'utilisation du cyanure comme d'une arme

La nocivité des substances contenues dans certains végétaux, et identifiées depuis comme étant des substances cyanogènes, est mentionnée dès la plus haute Antiquité : un papyrus détenu au Louvre et traduit par Duteil décrit la "sentence du pêcher" dans laquelle le condamné à mort devait ingérer un distillat d'amandes de noyaux de pêches. [131] Plus tard, l'empereur Néron aurait empoisonné certains membres de sa famille et certains de ses ennemis avec de l'eau de Laurier-Cerise. [290]

Depuis sa découverte au XIX^{ème} siècle, le "cyanure" a été à l'origine de très nombreuses intoxications dans des conditions aussi variées que les champs de bataille, les exécutions, les suicides, les homicides et les expositions accidentelles professionnelles ou non. Des cas historiquement célèbres et classiquement rapportés concourent au maintien d'une certaine aura de ce "poison" ; l'échec de l'empoisonnement du moine Raspoutine par des pâtisseries empoisonnées, ou le suicide de A. Hitler dont l'intoxication par du cyanure motive encore des publications scientifiques en 2005 [205], en témoigne.

Le premier dirigeant à utiliser le cyanure comme arme de guerre fut Napoléon III, contre les troupes germaniques lors du conflit de 1870 ; il espérait ainsi majorer la mortalité des blessures induites par les baïonnettes de ses soldats. [172] [212]

En 1915, durant la première guerre mondiale, les troupes françaises ont utilisé près de 4000 tonnes d'acide cyanhydrique gazeux avec des résultats peu probants : la volatilité de la substance conjuguée aux grands espaces des champs de batailles n'ont conduit qu'à de médiocres résultats. [85] Dès 1916, l'acide cyanhydrique fut remplacé par le chlorure de cyanogène, moins volatil et surtout irritant, notamment pour les voies aériennes. Le bromure de cyanogène, lui, fut introduit simultanément dans le conflit par les Autrichiens [221] mais rapidement abandonné car il corrodait les métaux et donc les armes. [290]

Plus tard, durant la deuxième guerre mondiale, il semble que les Japonais aient utilisé les cyanures contre la Chine. [85] En outre, 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 que la manipulation des cyanures par des armées conventionnelles ne s'est nullement limitée temporellement au dernier conflit mondial. [188]

Le Zyklon B, fumigant constitué par de l'acide cyanhydrique, a été détourné de son utilisation nominale à des fins d'exterminations massives et de génocides durant la seconde guerre mondiale par les Nazis. Plus récemment, dans les années 1980, les populations civiles kurdes d'Halabja (ville du Kurdistan irakien) ont été les victimes des obus chimiques à base de cyanures utilisés lors du conflit qui a opposé l'Iran à l'Irak. L'acide cyanhydrique a par ailleurs été le poison des "chambres à gaz" de certains états américains lors de l'application des peines capitales. [221]

En dehors de tout contexte d'exécution légale, de conflit ou de génocide, l'usage des agents cyanés illustre régulièrement les rubriques de faits divers de la presse :

- La contamination malveillante d'un lot de Tylenol[®], spécialité médicamenteuse à base de paracétamol, commercialisée aux Etats-Unis et ayant conduit au décès de 7 personnes dans la région de Chicago en 1982 [290]
- L'homicide d'une fillette par une spécialité antibiotique à usage pédiatrique : "Affaire de la Josacine[®] empoisonnée", en France, en juin 1994 [188]
- L'empoisonnement par du cyanure de victimes dont les restes ont été retrouvés dans un canal de Meurthe et Moselle, affaire jugée à Nancy en 2002. [188]

Enfin, il n'est pas surprenant que des terroristes aient inclus l'utilisation des agents cyanés dans leur arsenal [86] [102] : il semble que l'attentat perpétré contre le World Trade Center en 1993 devait utiliser des cyanures. Après l'attaque du métro de Tokyo en 1995, des fûts de cyanure furent découverts, intacts, dans les toilettes du réseau de transport souterrain. [290] Plus récemment, en 2002, l'attentat manqué du métro de Londres et la tentative de contamination de l'eau de consommation de l'ambassade des Etats-Unis lors de la même année, à Rome, ont tous deux utilisé des cyanures. [221]

En janvier 2005, une lettre de menace d'attentat au Zyklon B à l'aéroport de Nice a conduit au déclenchement d'un important dispositif d'alerte N.R.B.C. (Nucléaire Radiologique Biologique et Chimique) mettant en jeu 350 personnes dans le cadre du plan "Piratox", avec la mise à disposition de 400 doses d'antidote. [188]

I-II.F. Contexte particulier de l'intoxication par des fumées d'incendies

I-II.F.1. Présentation générale

La présence d'acide cyanhydrique dans les fumées de dégradation de certaines matières de synthèse est une notion connue expérimentalement depuis les années 1970. [4] Si des études expérimentales animales ont objectivé la possibilité d'intoxication cyanhydrique secondaire à l'exposition à des fumées [148], il faut attendre les années 1980 pour la démonstration claire des intoxications à l'ion cyanure de sujets exposés à des fumées d'incendies. C'est BAUD qui exploita des prélèvements sanguins précoces réalisés chez des victimes, au moment de leur prise en charge initiale, c'est-à-dire sur les lieux mêmes du sinistre. [25] (voir tableau ci-dessous) Ces notions ont été depuis confirmées par d'autres études semblables. [312] [343]

	Effectif	Concentration sanguine totale en HCN ($\mu\text{mol.L}^{-1}$)
Témoins	114	5 (+/- 5)
Victimes survivantes	60 (58,2 %*)	22 (+/- 36)
Victimes décédées	43 (41,8 %*)	116 (+/- 90)

Tableau I-12 : Concentrations sanguines totale et précoce en HCN chez des victimes d'incendies.

* Pourcentage du groupe sur l'ensemble des victimes. Une concentration supérieure à $40 \mu\text{mol.L}^{-1}$ est considérée comme toxique. Une concentration supérieure à $100 \mu\text{mol.L}^{-1}$ est considérée comme potentiellement létale. $p < 0,001$ entre tous les groupes. (D'après BAUD et BARRIOT, 1991)

Sous forme d'acide cyanhydrique, l'ion cyanure fait partie du mélange complexe de substances issues de la pyrolyse et/ou de la combustion des matières synthétiques et naturelles présentes dans les environnements domestiques. Entre 50 [24] et 150 [272] molécules potentiellement toxiques ont été identifiées qualitativement dans le sang de victimes décédées lors d'incendies. Ces gaz toxiques ainsi dégagés se classent toxicologiquement en deux groupes : les dépresseurs du système nerveux central (asphyxiants) comme le monoxyde de carbone, l'ion cyanure et l'hydrogène sulfuré, et les irritants comme les aldéhydes, l'ammoniac ou l'anhydride sulfureux. [148]

Les éléments épidémiologiques évoqués précédemment ne font pas mention des cas d'intoxications secondaires à l'exposition à des fumées d'incendies, sauf de manière exceptionnelle et ponctuelle (cas d'un enfant intoxiqué par les fumées de combustion de son matelas en mousse).

Certains auteurs estiment actuellement que 80 % des décès survenant dans un incendie sont dus secondairement à une intoxication par les fumées et non par le feu lui-même. [41] L'intoxication à l'ion cyanure par les fumées d'incendies constitue donc un véritable problème de santé publique, notamment en milieu urbain [25], les feux d'habitation étant à l'origine de la majorité des victimes d'incendies dans le monde et les décès se rencontrant préférentiellement lors de feux d'appartements. [272]

I-II.F.2. Présence d'ions cyanures dans les fumées d'incendies

Des incendies expérimentaux permettent de suivre les concentrations de l'atmosphère ambiante des locaux en monoxyde de carbone et en acide cyanhydrique au cours du temps. [5] Pour les résultats rapportés dans le graphique ci-dessous, les conditions expérimentales furent les suivantes : pièce d'habitation de 65m², contenant un ameublement classique (lit, sofa, chaise, table) et des revêtements de sols et de murs en matières synthétiques. Le départ de feu eut lieu ponctuellement, comme pourrait le faire une cigarette mal éteinte. [5]

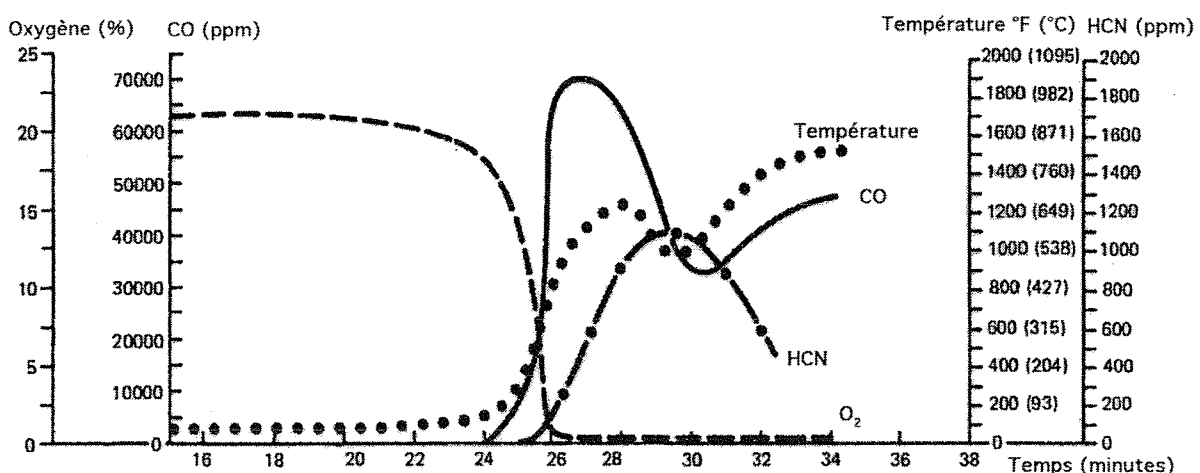


Figure I-3 : Evolution dans le temps de la température et des concentrations ambiantes en CO et HCN lors d'un incendie d'appartement. (D'après ALARIE, 2002)

La concentration atmosphérique maximale en acide cyanhydrique atteint 1200 ppm à la 29^e minute du départ du feu. On note que la concentration atmosphérique en HCN est supérieure à 500 ppm durant au moins 6 minutes, concentration suffisante sur une telle

durée pour induire une intoxication, ou à minima une incapacitation (altération du comportement de fuite par la dépression du système nerveux central). En outre, l'hypoxie relative associée aux toxiques suffocants présents dans la pièce conduit à une hyperventilation susceptible de majorer l'exposition. [24] [128] [148] [272]

I-II.F.3. Origine des ions cyanures présents dans les fumées d'incendies

Les mécanismes physico-chimiques qui surviennent lors d'un incendie sont complexes et se déroulent en deux étapes : [148] [272]

- La pyrolyse : fragmentation chimique d'une molécule sous l'effet de la chaleur : production de gaz sans flamme. La rupture des liaisons covalentes est observée à partir de 300 à 400°C, température aisément atteinte lors d'un incendie en milieu clos.

- La combustion : oxydation fortement exothermique des molécules de l'environnement avec le plus souvent production de flammes. La combustion proprement dite peut être retardée et ne survenir qu'après 60 minutes de pyrolyse. [272]

Les autres facteurs à prendre en compte, eux-mêmes souvent interdépendants, sont la consommation en oxygène dans le local, limitant les réactions d'oxydation, la ventilation ou non du local et la température atteinte. La nature des matériaux combustibles intervient également.

La dégradation thermique de composés organiques naturels peut conduire à la libération d'acide cyanhydrique. Parmi ceux-ci figurent des composés naturels (comme la laine, la soie) ou synthétiques (comme les mousses de polyuréthanes) tandis que certaines substances ne sont pas libératrices (comme le polystyrène expansé, le papier sans azote ou la fibre de verre). [24] [33]

Le tableau suivant propose une liste indicative des matériaux classiquement qualifiés de libérateurs d'ions cyanures dans des conditions d'incendies.

Matériaux d'origine naturelle	Matériaux de synthèse
Crin de cheval	Caoutchouc mousse
Laine	Isocyanate de méthyle
Papier (contenant de l'azote)	Mousse isocyanate
Soie	Mousse polyuréthane rigide ou souple
Tabac	Polyacrylamide
Coton	Polyacrylonitrile
	Polyamide (NYLON®)
	Polyimides aromatiques
	Polyisocyanurates
	Résine mélamine-formaldéhyde
	Résine ou mousse urée-formol

Tableau I-13: Liste indicative des matériaux classiquement libérateurs d'ions cyanures lors d'un incendie domestique.

(Synthèse d'après [4] [5] [24] [26] [31] [33] [128])

Il est estimé que la concentration létale d'acide cyanhydrique est atteinte par combustion de 2 kg de polyacrylonitrile dans une pièce d'habitation de taille moyenne. [26]

Plus généralement, toute substance organique contenant des atomes d'azote, à l'exception des nitrés, libère de l'acide cyanhydrique sous l'action de la chaleur, à des températures supérieures à 600°C. [26] A 1000°C, 70 % de l'azote contenu dans une mousse de polyuréthane sont libérés sous forme de HCN. [26] A de fortes températures, le dégagement d'acide cyanhydrique est directement proportionnel au contenu en azote du matériau.

Le tableau suivant donne une idée des concentrations possibles en HCN en fonction du matériau considéré :

Matériau	Concentration en HCN (ppm)
Papier sans azote	0
Caoutchouc mousse	120
Laine	200
Polyacrylonitrile	1500

Tableau I-14 : Concentrations en acide cyanhydrique mesurées expérimentalement dans une chambre de combustion d'un volume de 15,6 L après dégradation thermique de 1g du matériau considéré. (D'après BERTOL, 1983)

Le dégagement d'acide cyanhydrique est majoré lorsque la pression partielle en oxygène diminue. [26] [5]

Il existe une température optimale de libération de HCN pour un matériau donné [5] [26] : les figures suivantes illustrent les concentrations en HCN libérées par différents matériaux en fonction de la température (Vitesse de chauffe : $20^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, volume de la chambre de chauffe : 2 L, apport d'air à un débit de $20\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$)

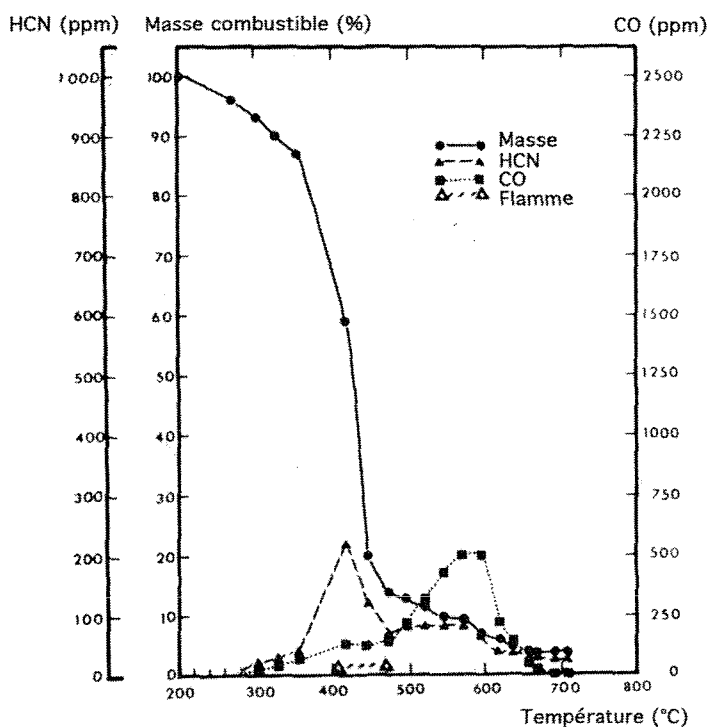


Figure I-4a : Production expérimentale de HCN et de CO à partir de la dégradation thermique de mousse de polyuréthane, en fonction de la température. (Modifié d'après ALARIE, 2002).

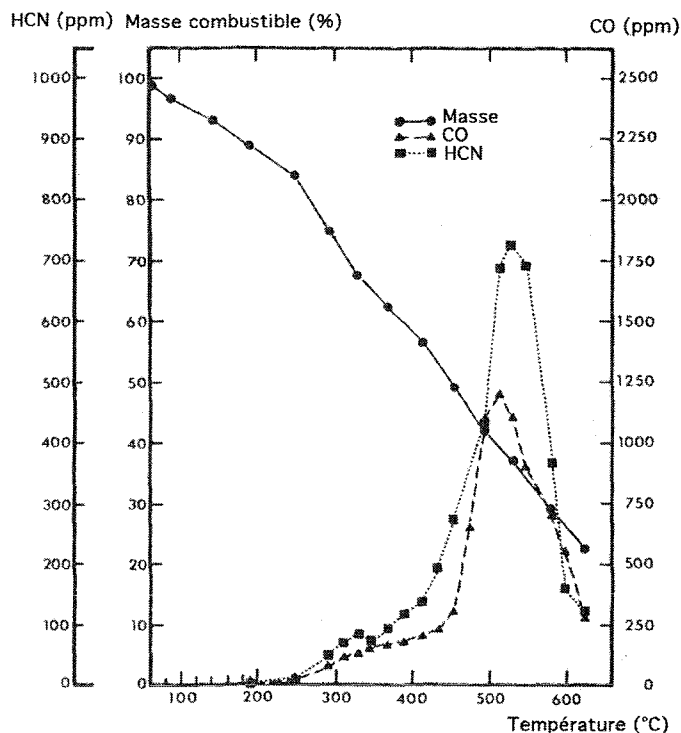


Figure I-4b : Production expérimentale de HCN et de CO à partir de la dégradation thermique de laine, en fonction de la température. (Modifié d'après ALARIE, 2002).

En cas d'incendie, l'environnement domestique actuel met à la disposition des flammes et de la chaleur de nombreux polymères de synthèse et des matériaux d'origine naturelle. [5] [26] [148] Ce sont les feux mal ventilés avec flammes, en espace clos, avec une pression partielle en oxygène basse qui émettent une grande quantité d'ions cyanures sous forme d'acide cyanhydrique, si les matériaux exposés sont azotés. [272]

I-II.F.4. Epidémiologie

La question épidémiologique des intoxications par les fumées d'incendies est difficile. Les feux d'appartements semblent les plus en cause aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, en Australie et en France. [24] [343]

En France, il n'existe pas de statistiques publiques permettant de quantifier la mortalité liée aux incendies domestiques. [148] Il n'y a par ailleurs pas de notification systématique des Centres Antipoison et de toxicovigilance des cas d'expositions à des fumées d'incendies.

Le système TESS n'individualise pas non plus les expositions aux fumées d'incendies sans pour autant préciser systématiquement les circonstances des intoxications au monoxyde de carbone rapportées.

Il a été estimé aux Etats-Unis que 80 % des décès survenant dans un incendie sont dus secondairement à une intoxication par les fumées et non par le feu lui-même. [41] Cinq mille décès annuels sont rapportés aux Etats-Unis actuellement, incidence stable depuis plusieurs décennies [128] alors qu'en Grande-Bretagne, l'incidence des victimes d'incendies a augmenté entre 1960 et 1990. Certains auteurs y voient l'implication de l'environnement moderne à l'origine des toxiques présents dans les fumées. [25]

Une série de 1711 victimes d'incendies a été étudiée par le service médical des Sapeurs Pompiers de Paris en 1989. [33] Sur toutes les victimes, on compte 111 patients retrouvés décédés à l'arrivée des secours. Parmi ces décédés sur place, l'origine toxique de la mort a été retenue dans 36 % des cas (absence de traces de brûlures et de traumatismes) tandis que, dans 58 % des cas des brûlures graves, l'éventualité d'une incapacitation toxique a été évoquée. Une intoxication a été suspectée chez 54 % des 1600 victimes vivantes à la prise en charge sur le terrain.

Une manière d'estimer le nombre d'intoxiqués sévères à l'ion cyanure dans un contexte d'incendie, est de rapporter la part théorique des décès liés à une intoxication dans un contexte d'incendie à l'ensemble des décès liés au feu, cette cause de décès étant notifiée dans les rapports annuels de l'Organisation Mondiale de la Santé. [266]

Ainsi, en 2000 (dernière année disponible), 443 décès liés à un incendie ont été notifiés en France (278 hommes pour 165 femmes, sexe ratio (H/F) : 1,68), soit un niveau de mortalité superposable aux valeurs retrouvées chez nos voisins européens. [303] Si l'on

considère que 36 à 80 % de ces décès sont de cause toxique [41] [148], cela conduit à estimer entre 160 et 300 le nombre de décès par intoxication par des fumées d'incendies en France annuellement, confirmant la notion de problème de santé publique et plaçant cette modalité d'intoxication par l'ion cyanure au premier plan, devant toutes celles évoquées précédemment dans cette partie.

Les agents cyanés pourraient donc se répartir en cinq classes, dont seules les quatre premières conduisent à un tableau typique d'intoxication aiguë à l'ion cyanure.

Les utilisations des agents cyanés des classes 1 à 3 sont multiples ; citons comme grands domaines d'applications l'industrie de synthèse des plastiques et des matières organiques, l'industrie métallurgique et l'industrie minière.

Les agents de la classe 4, quant à eux, se concentrent dans les parties végétatives et reproductrices des nombreuses espèces végétales.

L'intoxication à l'ion cyanure semble rare, si l'on s'en tient aux seules données épidémiologiques disponibles, et se répartit entre 75 % d'expositions accidentelles et 25 % d'expositions volontaires. Néanmoins, ces données sont sous-estimées et ne tiennent pas compte de l'acide cyanhydrique présent dans les fumées d'incendies.

Deuxième partie :

Aspects toxicologiques
de l'exposition aiguë à l'ion cyanure

Les diverses circonstances d'expositions à l'ion cyanure peuvent conduire à la pénétration du xénobiotique dans l'organisme. Nous envisagerons l'action de ce dernier sur le xénobiotique, c'est à dire les aspects toxicocinétiques de l'intoxication aiguë, suivis des aspects dynamiques, à savoir les modes d'actions de l'ion cyanure sur ses cibles cellulaires.

Les conséquences de ces actions sont fonctions de l'exposition : après avoir revu les aspects cliniques du sujet, nous aborderons les seuils toxiques et les valeurs-seuils réglementaires en vigueur dans le monde du travail.

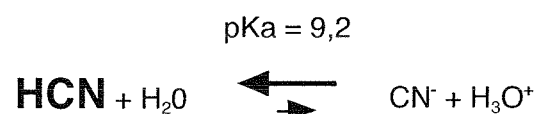
II-I. Toxicocinétique

II-I.A. Absorption

II-I.A.1. Données générales

Les voies de pénétration du toxique dans l'organisme sont de 3 ordres : orale, respiratoire et tégumentaire. [104] [172] [221] [282] L'absorption est très rapide : les premiers signes d'une intoxication à l'ion cyanure surviennent en quelques minutes lors d'une ingestion de sels facilement dissociables de l'acide cyanhydrique, et après quelques cycles ventilatoires dans une atmosphère fortement concentrée en HCN.

Le degré d'absorption diffère en fonction des agents cyanés et de leurs propriétés physico-chimiques. L'acide cyanhydrique est un acide faible. En solution aqueuse, nous pouvons formuler l'équilibre suivant :



Le pKa de l'acide cyanhydrique est de 9,2 à 25°C. [137] Par définition, pour toute valeur de pH inférieure au pKa, un acide faible se présente majoritairement sous forme non

ionisée, et, ce d'autant plus que le pH est bas. Les conditions physiologiques favorisent donc le maintien de l'ion cyanure sous forme non ionisée d'acide cyanhydrique : à un pH de 7,40, l'équilibre précédent s'écrit avec plus de 98 % de cyanure sous forme non ionisée. [47]

La molécule HCN, de poids moléculaire faible (27 Da), dispose ainsi de propriétés favorables au franchissement des barrières de l'organisme [17] comme la petite taille ou la neutralité électrique favorisant une relative liposolubilité [47], permettant une distribution proche de celle de l'eau libre.

II-I.A.2. Voie orale

L'absorption digestive concerne pratiquement tous les composés. Elle dépend des pH de l'estomac et de l'intestin, ainsi que du pKa et de la liposolubilité des composés impliqués. L'environnement acide de l'estomac favorise la prépondérance de la forme non ionisée, neutre électriquement, de l'acide cyanhydrique, ce qui facilite l'absorption d'un sel dissociable ingéré.

II-I.A.2.a. Expérimentation animale

Des rats gavés par du cyanure de potassium radiomarqué à hauteur de 2 mg.kg⁻¹ excrètent 47 % de la dose de radioactivité initiale dans les urines dès les 24h qui suivent l'ingestion, laissant imaginer une absorption précédant la distribution et l'élimination rénale. [109]

L'administration directe de cyanure de potassium marqué à raison de 24 mg.kg⁻¹ dans l'estomac de chiens permet d'objectiver un passage systémique : deux heures après l'exposition, la quantité résiduelle de cyanure présent dans le tractus digestif est estimée à l'aide de la mesure de la radioactivité résiduelle :

A pH 9,5, il reste 31 % de radioactivité dans l'estomac

A pH 8,5, la radioactivité résiduelle dans l'estomac est de 4 %

L'absorption digestive de l'ion cyanure est donc réelle, si l'on admet que la décroissance radioactive est liée à une absorption. Celle-ci varie entre 69 % et 96 % en fonction du pH. [69]

Ainsi, les cyanures métalliques sont facilement absorbés car facilement dissociables en acide cyanhydrique au contact de l'acidité gastrique.

II-I.A.2.b. Chez l'Homme

La mort de survenue très rapide après l'ingestion d'une dose suffisante de sels simples de l'acide cyanhydrique va dans le sens d'une absorption rapide par le tractus gastro-intestinal, même s'il faut considérer dans le même temps une absorption par voie alvéolaire d'acide cyanhydrique, produit de réaction des cyanures métalliques avec les protons du contenu gastrique acide.

L'absorption intestinale chez l'Homme a été évaluée à $1,7 \text{ mg.kg}^{-1}$ par GETTLER et BAYNE en 1938. [120]

Chez trois hommes retrouvés morts après une ingestion massive de cyanure, l'absorption a été estimée entre 15,7 et 19,5 % de la dose supposée ingérée. [120]

Les cyanures alcalins pris per os conduisent à l'inconscience en quelques minutes. Les concentrations maximales d'ion cyanure objectivées par la concentration en acide cyanhydrique intraérythrocytaire permettent de calculer un pic d'absorption entre 10 et 20 minutes après l'ingestion volontaire de 3 à 12 mg de cyanure de potassium, comme le montre la figure suivante. [282]

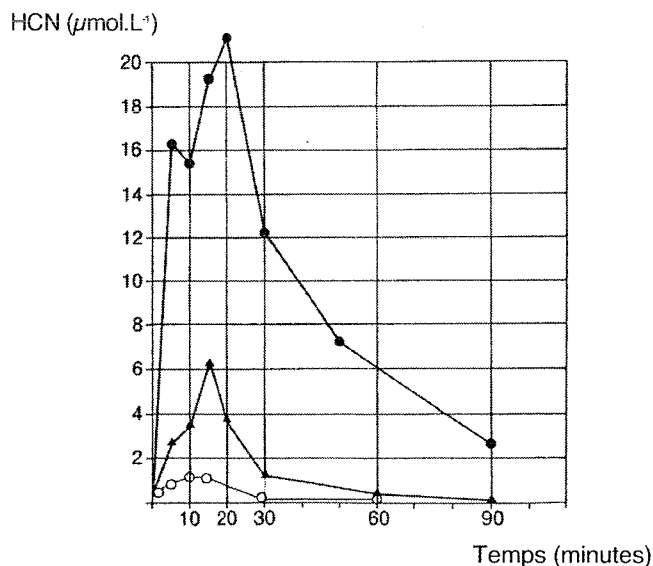


Figure II-1 : Absorption digestive de l'ion cyanure chez l'Homme.

La concentration érythrocytaire en acide cyanhydrique est mesurée en fonction du temps après l'ingestion de 3 mg de KCN chez un volontaire sain. Le pic est rapide : en moyenne, 10 à 20 minutes, indépendamment de la dose ingérée : 3 mg, 6 mg et 12 mg. (D'après SCHULTZ, 1984)

II-I.A.3. Voie respiratoire

II-I.A.3.a. Etudes animales

L'ion cyanure est rapidement absorbé après seulement quelques secondes d'exposition par voie respiratoire. [153] Des données quantitatives sur l'absorption du cyanure d'hydrogène sont reportées chez des chiens. [120] Durant une exposition à une concentration inconnue de cyanure d'hydrogène, un chien a été recensé comme ayant absorbé 16,00 mg ($1,55 \text{ mg.kg}^{-1}$) tandis que les autres chiens ont absorbé 10,10 mg ($1,11 \text{ mg.kg}^{-1}$). Ces doses furent fatales pour des chiens en 10 et 15 minutes respectivement. Il ne semble pas exister de données quantitatives plus récentes sur l'absorption de l'ion cyanure par cette voie.

II-I.A.3.b. Chez l'Homme

En milieu professionnel, la pénétration de l'acide cyanhydrique dans l'organisme est surtout respiratoire, avec une absorption pouvant atteindre 60 % de la dose inhalée. Lors de l'inhalation d'acrylonitrile, l'absorption pourrait atteindre 90 % de la dose inhalée. [301]

II-I.A.4. Voie tégumentaire

II-I.A.4.a. Etudes animales

L'exposition de cobayes par le biais d'une petite portion de peau abdominale rasée préalablement et présentée au contact d'acide cyanhydrique sous forme gazeuse pendant 30-60 minutes, conduit à l'apparition de signes systémiques caractéristiques d'une intoxication à l'ion cyanure : tachypnée et convulsions rapidement suivies de la mort des animaux étudiés. [321]

Une expérience menée sur des chiens, rasés ou non, et placés dans des chambres permettant la seule exposition cutanée à du cyanure d'hydrogène vapeur à la concentration de 4 975 ppm, pendant une durée de 3 heures, ne permet pas d'objectiver de signes d'intoxication tandis qu'une exposition, réalisée expérimentalement de la même façon, conduit au décès des animaux au bout de 47 minutes, si la concentration de l'atmosphère toxique atteint 13 400 ppm.

L'instillation d'acide cyanhydrique ou de ses sels facilement dissociables dans l'œil peut conduire à la mort des animaux étudiés. La voie oculaire est donc aussi une voie de pénétration de l'ion cyanure dans l'organisme. [17]

La vitesse d'absorption de l'acide cyanhydrique est bien supérieure à celle du cyanure de potassium et du cyanure de sodium. Pour HCN, le délai d'apparition des signes d'intoxication est de l'ordre de 30 à 60 secondes, tandis qu'il est de 2 à 2,5 minutes pour la même exposition à NaCN et à KCN.

L'explication proposée, au-delà des caractéristiques moléculaires facilitant le franchissement des barrières déjà évoquées, réside dans l'induction d'une irritation locale par l'acide cyanhydrique, suivie d'une hyperhémie qui favorise l'absorption du xénobiotique puis sa distribution systémique. [17]

II-I.A.4.b. Chez l'Homme

L'absorption transcutanée peut être significative pour des formes physiques diverses des agents cyanogènes. Ainsi, tant le contact cutané avec des solutions aqueuses des sels de l'acide cyanhydrique, que le contact avec un « cyanure » sous forme de poudre, donc solide, peuvent induire une intoxication. [221]

La notion de lésion cutanée préexistante ou concomitante de la barrière cutanée favorise le passage du xénobiotique, comme cela peut être le cas au cours ou au décours d'une brûlure ou d'une altération de la peau. L'effet corrosif des sels solubles de l'acide cyanhydrique, comme le cyanure de potassium, induit une lésion des téguments, ce qui augmente le taux d'absorption percutanée [153], alors qu'une majoration de l'état d'hydratation de la peau semble permettre une meilleure absorption. [301]

Ainsi, des cas d'intoxications présentés avec un tableau systémique sévère ont été décrits secondairement à une exposition cutanée de quelques minutes à une solution associant un mélange de KCN et de cyanure d'argent et d'une solution d'hydroxyde de potassium. [221] [309] La lésion de la barrière cutanée est ici induite à la fois par l'action de NaOH et de KCN.

Des études menées *in vitro* sur de l'épiderme humain isolé soumis à des solutions de concentrations variables de NaCN et de HCN ont permis d'estimer des taux d'absorption importants. Ceux-ci dépendent à la fois de la concentration et du pH de la solution, de la surface de contact et de la durée de l'exposition. [18] Par exemple, de grandes surfaces tégumentaires mises au contact d'une solution aqueuse de NaCN à 10 % à un pH de 11,4

conduisent à des signes et des symptômes évocateurs d'une intoxication systémique à l'ion cyanure en moins de 25 minutes. [100]

Ainsi, la voie tégumentaire « au sens large », représente une voie de pénétration de l'ion cyanure dans l'organisme. La forme physique (liquide, solide ou gazeuse), la concentration in situ du xénobiotique, la nature de l'agent cyanogène en cause, la surface de contact et le temps de contact, l'intégrité du tégument considéré, son état d'hydratation et le pH local sont autant de variables qu'il convient de considérer.

II-I.B. Distribution

II-I.B.1. Considérations générales

II-I.B.1.a. Etudes animales

Une injection intramusculaire de 10 mg.kg^{-1} de KCN à des moutons révèle une répartition d'ion cyanure entre le plasma ($1,46 \mu\text{g.mL}^{-1}$), le liquide céphalo-rachidien ($1,57 \mu\text{g.mL}^{-1}$) et les substances grises et blanches du système nerveux central (respectivement $0,89 \mu\text{g.g}^{-1}$ et $0,99 \mu\text{g.g}^{-1}$). [14]

L'ion cyanure est retrouvé dans le cerveau de lapins, quelle que soit la voie d'exposition préalablement utilisée. La concentration de cyanure mesurée dans le cerveau après une injection intrapéritonéale de 8 mg.kg^{-1} de KCN est comprise entre $1,0 \mu\text{g.g}^{-1}$ et $1,8 \mu\text{g.g}^{-1}$ selon l'espèce animale expérimentale considérée. [17] De même, des concentrations élevées d'ion cyanure sont également retrouvées dans le myocarde de différentes espèces de Mammifères étudiées, et ce, indépendamment de la voie d'exposition en cause. [17]

D'après YACOUB, l'administration orale de KCN à des lapins conduit à une répartition quantitative d'ion cyanure classée comme suit :

Contenu gastrique > sang > rate > poumon > nerf sciatique > foie > cœur > encéphale > muscle squelettique > tissus adipeux. [337]

Ces quelques données expérimentales permettent d'avancer aisément la notion de distribution rapide et ubiquitaire du xénobiotique à l'ensemble de l'organisme.

II-I.B.1.b. Chez l'Homme

Il est admis que l'ion cyanure se distribue dans tous les organes et tissus à partir du compartiment sanguin. [104] [137] [172] [305] [337]

YACOUB a pu montrer une répartition tissulaire de l'ion cyanure chez l'Homme superposable à celle observée chez le lapin pour la même voie d'exposition orale. L'auteur se propose d'expliquer ce phénomène par la richesse respective des différents tissus en pigments porphyriques pour lesquels l'ion cyanure a une affinité importante et par la vascularisation des différents tissus. [337]

L'affinité des cyanures s'établirait de façon décroissante entre les molécules suivantes : hydroxocobalamine, méthémoglobine, cytochrome-oxydase et pigments respiratoires mitochondriaux, hémoglobine.

II-I.B.2. Considérations sur le secteur circulant

Les propriétés de la molécule HCN évoquées plus haut permettent d'expliquer la diffusion rapide et aisée de l'ion cyanure dans tous les fluides de l'organisme. Il n'est ni bloqué par la barrière hématoencéphalique [235] ni par le filtre placentaire. [18]

La demi-vie d'élimination sanguine du cyanure a été évaluée dans certaines études à 60 minutes [25] alors que d'autres auteurs considèrent que l'ion cyanure n'est plus détectable dans le sang total circulant après un court intervalle de seulement 20 minutes suivant l'exposition. [198] Le volume de distribution de l'ion cyanure est estimé à environ 1,5 L.kg⁻¹ pour un sujet n'ayant pas bénéficié de traitement antidotique. [104]

II-I.B.2.a. Etudes animales

Chez le lapin, la concentration érythrocytaire en ion cyanure est deux fois plus élevée que celle du plasma. [13] La forte affinité de l'ion cyanure pour les métaux des métalloprotéines comme l'hémoglobine explique cette répartition sanguine particulière du xénobiotique. La part plasmatique résiduelle est elle aussi répartie entre une fraction de 60 % liée à des protéines plasmatiques [104] et une fraction de 40 % libre, comme ceci fut montré expérimentalement sur des chiens. [69]

II-I.B.3.b. Chez l'Homme

La notion de répartition hétérogène de l'ion cyanure dans le secteur circulant est retrouvée également chez l'Homme ; l'incubation d'érythrocytes humains en présence d'une solution molaire de cyanure radiomarqué montre l'accumulation quasi-instantanée du xénobiotique dans les hématies. [210] 74 % de la masse du xénobiotique considéré sont retrouvés dans les érythrocytes dès les premières secondes d'exposition, contre seulement 40 % à la 44^e heure. *In vivo*, il est classiquement admis que la concentration érythrocytaire en ion cyanure vaut 2 à 3 fois la concentration plasmatique. [137] [337] D'autres auteurs ont avancé jusqu'à 98 - 99 % du pool d'ion cyanure circulant en intraérythrocytaire. [282]

Bien que la liaison du cyanure à l'hémoglobine soit faible, elle existe et donne la cyanhémoglobine. Cette liaison explique la richesse du globule rouge et de la rate en ion cyanure. [337]

Parmi les protéines plasmatiques, l'albumine est considérée comme le vecteur prépondérant de l'ion cyanure plasmatique. Le complexe « cyanure-albumine » se forme par action du xénobiotique sur les ponts disulfures de la protéine. [210] La fraction circulante liée aux protéines plasmatiques est estimée à 60 %. [104]

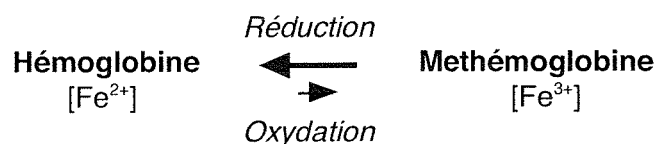
II-I.B.3. Fixation de l'ion cyanure : moyen de détoxification endogène

II-I.B.3.a. Fixation de l'ion cyanure sur les métalloprotéines endogènes

II-I.B.3.a.1. Fixation de l'ion cyanure sur la méthémoglobine et sur la metmyoglobine

L'hème de l'hémoglobine comporte un atome de fer permettant la fixation et le transport du dioxygène dans le compartiment sanguin. Les systèmes biologiques nécessitent en permanence des mécanismes de protection face à l'oxydation : le fer ferreux de l'hémoglobine est maintenu sous sa forme Fe^{2+} par différents systèmes de réduction, la forme ferrique étant impropre au transport du dioxygène dans le sang. [6] La forme de l'hémoglobine comportant un atome de fer ferrique Fe^{3+} constitue la méthémoglobine.

Physiologiquement, puisqu'une part infime de l'hémoglobine intraérythrocytaire circulante se présente sous la forme oxydée, nous pouvons considérer l'équilibre suivant :



Si certains auteurs ont rapporté des méthémoglobinémies physiologiques variant de 0,3 à 3 % en moyenne chez l'Homme adulte selon les méthodes de dosage et les séries étudiées [45], il est actuellement admis, en dehors de toute pathologie acquise ou d'anomalie congénitale, que la part physiologique de la méthémoglobine varie entre 1 et 2,5 % de l'hémoglobine totale chez l'adulte. [95] [172]

Théoriquement, 1 gramme de méthémoglobine peut lier approximativement 60 μmol d'acide cyanhydrique. [282] En considérant 1 % de méthémoglobine circulante, une concentration moyenne de 14 g.dL^{-1} d'hémoglobine totale, et une masse moléculaire de 27,03 g.mol^{-1} pour l'acide cyanhydrique, un litre de sang est capable de fixer 84 μmol d'acide cyanhydrique, soit 2,27 mg d'ion cyanure par litre de sang circulant.

La fixation de l'ion cyanure à la metmyoglobine, forme oxydée de la myoglobine, est classiquement décrite. [290] Aucune donnée quantitative ne semble disponible dans la littérature sur les capacités de détoxification endogène de ce pigment respiratoire musculaire.

II-I.B.3.a.2. Fixation sur l'hydroxocobalamine endogène

L'hydroxocobalamine ou vitamine B12a est normalement présente dans le sang total à hauteur de 500 $\mu\text{g.L}^{-1}$ à partir des sources de vitamine B12 de l'alimentation. Cette métalloprotéine comporte un atome de cobalt lié à la partie protéique de la molécule par une liaison de covalence avec un groupement hydroxyle d'une part et par trois liaisons de coordinance et une liaison de covalence à un noyau tétrapyrrolique d'autre part. La présence du métal permet une liaison forte avec l'ion cyanure, quasiment irréversible dans les conditions physiologiques, en raison de la substitution d'un groupement hydroxyle par le radical cyanure bien plus nucléophile. [51]

Ainsi, chaque molécule d'hydroxocobalamine est capable de fixer de manière équimolaire un ion cyanure en formant la cyanocobalamine, complexe stable d'élimination urinaire. Sur le plan massique, 1 g d'hydroxocobalamine fixe 110 mg d'acide cyanhydrique, ce qui permet de calculer les très faibles capacités de détoxification endogène de l'hydroxocobalamine qui s'élèvent à 55 microgrammes d'ion cyanure par litre de sang.

Les mécanismes de fixation, la description précise et la distribution de l'hydroxocobalamine seront abordés dans la dernière partie de ce travail puisque cette propriété de la vitamine B12a lui confère des propriétés antidotiques exploitées en thérapeutique.

II-I.B.3.b. Fixation de l'ion cyanure sur les fonctions aldéhydes et cétones

Les composés carbonylés de l'organisme sont capables de fixer l'ion cyanure, les fonctions aldéhydes et cétones se comportant comme des accepteurs du xénobiotique, pour former des groupements cyanohydrines atoxiques. [33] [37] [172]

Dès 1948, MILITZER a montré les capacités de fixation de l'arabinose et du glucose. Les caractéristiques des réactions en cause semblent différentes d'un glucide à l'autre : la fixation de CN^- par l'arabinose dans les conditions physiologiques nécessiterait quelques heures pour être complète, alors que les réactions de fixation sur d'autres glucides disposent d'une cinétique bien plus lente. [218]

La vitesse de l'ensemble des réactions en cause décroît sensiblement avec le pH, rendant le contexte d'acidose moins favorable à la fixation du cyanure par les composés carbonylés [218], comme le précise le graphique suivant :

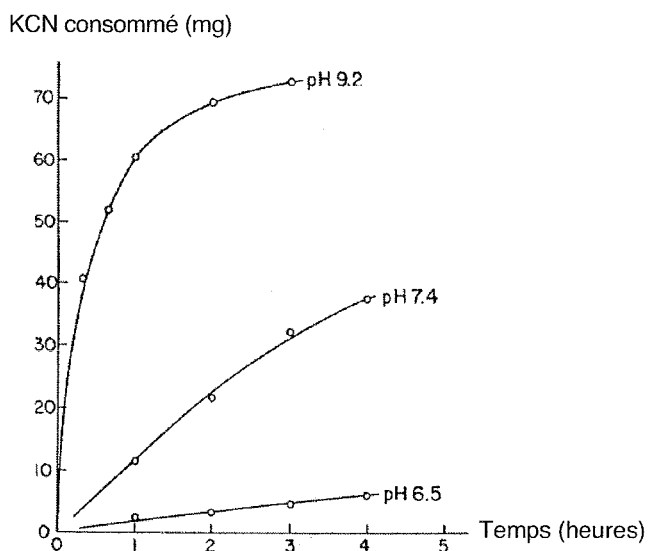


Figure II-2 : Effet du pH sur la fixation de l'ion cyanure sur l'arabinose.

Les pentes des courbes de consommation de l'ion cyanure objectivent les vitesses de réaction entre l'ion cyanure et l'ose. Chaque courbe correspond à un milieu de réaction au pH différent : on note la diminution de la vitesse de fixation du xénobiotique sur le pentose quand le pH diminue.

(Modifié d'après MILITZER, 1949)

En outre, une action synergisante de l'éthanol dans ces réactions de fixation de l'ion cyanure aux oses a été décrite. [37] Enfin, la connaissance de ces réactions de l'ion cyanure avec les glucides permet de comprendre l'échec de la tentative d'assassinat de Raspoutine par des « pâtisseries empoisonnées ».

II-I.B.4. Distribution en fonction de la voie d'administration

II-I.B.4.a. Etudes animales

Nous proposons la série d'expérimentations suivantes regroupées dans le tableau suivant. (Tableau II-1) Les concentrations tissulaires sont généralement mesurées immédiatement après la mort des animaux ou dans un délai court après la fin de l'exposition.

Voie de pénétration	Référence	Exposition	Modèle animal	Concentrations tissulaires
Digestive	YAMAMOTO, 1982	NaCN 7 à 21 mg.kg ⁻¹	Rats	Foie : 8,9 µg.g ⁻¹ Poumons : 5,8 µg.g ⁻¹ Sang : 4,9 µg.g ⁻¹ Rate : 2,1 µg.g ⁻¹ Cerveau : 1,5 µg.g ⁻¹
	AHMED, FAROOQUI, 1982	KCN 4 mg.kg ⁻¹	Rats	Foie : 3380 µg.g ⁻¹ Cerveau : 748 µg.g ⁻¹ Reins : 550 µg.g ⁻¹
	BALLANTYNE, 1983	HCN 11,9 à 20,3 mg.kg ⁻¹	Lapins	Foie : 5,12 µg.g ⁻¹ Sang : 4,80 µg.g ⁻¹ Poumons : 1,07 µg.g ⁻¹ Cœur : 1,05 µg.g ⁻¹ Cerveau : 0,95 µg.g ⁻¹ Reins : 0,83 µg.g ⁻¹ Rate : 0,72 µg.g ⁻¹
Respiratoire	GETTLER, BAINE, 1938	HCN Concentration inconnue (Exposition non létale)	Chiens	Plus fortes concentrations : Poumons Sang Myocarde
	BALLANTYNE, 1983	2 714 ppm pendant 5 minutes	Lapins	Sang : 170 µg.dL ⁻¹ Cœur : 62 µg.g ⁻¹ Poumons : 54 µg.g ⁻¹ Cerveau : 50 µg.g ⁻¹ Reins : 6 µg.g ⁻¹ Rate : 6 µg.g ⁻¹ Foie : 0 µg.dL ⁻¹
Tégumentaire	BALLANTYNE, 1983	HCN 33,75 4 mg.kg ⁻¹	Lapins	Sang : 310 µg.dL ⁻¹ Sérum : 144 µg.dL ⁻¹ Poumons : 120 µg.g ⁻¹ Cœur : 110 µg.g ⁻¹ Cerveau : 97 µg.g ⁻¹ Reins : 66 µg.g ⁻¹ Foie : 26 µg.g ⁻¹ Rate : 21 µg.g ⁻¹

Tableau II-1. Distribution de l'ion cyanure en fonction de la voie de pénétration chez l'animal.

* Dosages réalisés immédiatement après la mort des animaux.

II-I.B.4.b. Chez l'Homme

Ci-après, voici la répartition tissulaire observée en fonction des voies de pénétration du xénobiotique (Tableau II-2)

Voie de pénétration	Référence	Exposition	Répartition tissulaire
Orale	FINCK, 1969	Quantités indéterminées de sels de l'acide cyanhydrique	Estomac > Poumons > Sang
	ANSEL, LEWIS, 1970	1,325 mg de NaCN	3,2 % dans l'estomac 0,7 % dans le cerveau 0,5 % dans l'urine 0,4 % dans le sang 0,2 % dans les reins 0,1 % dans le foie
Respiratoire	ANSEL, LEWIS, 1970	HCN Intoxiqué décédé. Exposition non quantifiable	0,75 % poumon 0,42 % cœur 0,74 % sang 0,32 % reins 0,32 % système nerveux central
Cutanée			Pas de cas décrit

Tableau II-2. Distribution de l'ion cyanure en fonction de la voie de pénétration chez l'Homme.

L'interprétation des résultats consignés dans les précédents tableaux n'apparaît pas évidente. Si la distribution du xénobiotique semble varier en fonction de la voie d'exposition, cette notion reste plus facilement objectivable à partir des études animales plutôt qu'à partir des résultats quantitatifs tirés des cas humains documentés analytiquement en toxicologie clinique.

Le sang total apparaît comme un compartiment de séquestration du xénobiotique indépendamment de la voie de pénétration. Le foie semble l'organe dont la concentration en xénobiotique varie le plus en fonction de la voie de pénétration. [341] De même, le foie semble être l'organe le plus exposé à l'ion cyanure lorsque la voie de pénétration du xénobiotique dans l'organisme est la voie digestive. La séquestration du xénobiotique dans les hématies participe à la limitation de l'exposition des tissus de l'organisme quelle que soit la voie de pénétration considérée.

II-I.B.5. Pénétration cellulaire

BOROWITZ et RATHINAVELU ont étudié *in vitro* la cinétique de pénétration de l'ion cyanure dans les neurones de différentes coupes cérébrales chez la souris, dans des conditions très proches des conditions physiologiques. [47] La pénétration cellulaire présente un profil biphasique, avec une première phase rapide, suivie d'une seconde phase lente, dépendante de la température. Les vitesses de pénétration sont cinq fois plus rapides dans

la première phase que dans la seconde avec une durée de la première phase n'excédant pas 3 minutes.

Les auteurs expliquent la phase rapide par un mécanisme de diffusion passive, non consommateur d'énergie et aboutissant essentiellement à l'équilibration des concentrations extracellulaires et cytosoliques, tandis que la seconde phase refléterait la pénétration intra mitochondriale consommatrice d'énergie du xénobiotique.

La pénétration cytoplasmique rapide est compatible avec une action du xénobiotique sur des cibles cytosoliques dans un délai court. L'atteinte des cibles mitochondriales semble décalée dans le temps de quelques minutes.

II-I.C. Métabolisme

II-I.C.1. La voie métabolique principale : oxydation de l'ion cyanure en thiocyanates

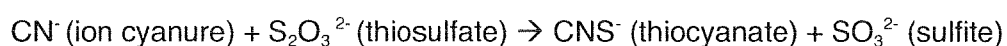
La formation de thiocyanates faiblement toxiques, éliminés par voie rénale [172], est une voie enzymatique consistant en une oxydation de l'ion cyanure à partir de sources endogènes de donneurs de groupements soufrés. Si ces dernières ne sont pas encore toutes clairement identifiées [21] [290], plusieurs enzymes interviennent : au premier plan, la rhodanèse dite « de Lang » et la mercaptopyruvate sulfure transférase.

L'activité enzymatique et le comportement « enzyme like » d'autres protéines sont proposés pour être à l'origine de la formation de thiocyanates comme la cystathionase, la thiosulfate réductase et l'albumine sérique. [326]

Même en cas de diète protéique, la voie de la sulfuration reste active et prépondérante jusqu'à épuisement des stocks en soufre. [308]

II-I.C.1.a. La rhodanèse de Lang

Enzyme mitochondriale [30], la rhodanèse dite « de Lang » ou thiosulfate-sulfure-transférase (EC 2.8.1.1) catalyse la formation de thiocyanates en présence de thiosulfate selon : [172]



Cette réaction est considérée comme irréversible dans les conditions physiologiques avec une constante d'équilibre en excès de 10^{10} .

LANG étudia en 1933 la conversion *in vitro* du cyanure en thiocyanate et objectiva l'activité enzymatique hépatique. L'idée que seule la rhodanèse hépatique était la voie largement prépondérante, voire l'unique voie de détoxification endogène de l'ion cyanure, a longtemps prévalu.

Une atteinte hépatocytaire, donc de la rhodanèse hépatique par lésion expérimentale du foie induite par du tétrachlorure de carbone n'accroît pas la susceptibilité de souris à une exposition massive au cyanure de sodium. [271]

La rhodanèse est en fait relativement ubiquitaire et est présente en quantités importantes dans bon nombre d'organes. [140] (Tableau II-3) Même si l'activité enzymatique varie en fonction des tissus et des espèces animales étudiées, celle-ci reste dans l'absolu quantitativement très importante dans le foie et les reins [104], mais faible dans le cerveau, les poumons, les muscles et la rate chez le chien, le singe, le rat et le lapin. [140] Néanmoins, l'activité rapportée par unité de masse confère au système nerveux central une grande activité, tandis que les muscles squelettiques disposent d'une grande capacité de détoxification malgré une faible activité rapportée par unité de masse, activité relative multipliée du fait de la masse musculaire importante à l'échelle de l'organisme. [140]

		Rhodanèse	β -Mercaptopyruvate-sulfure-transférase
Distribution organique	Foie	+++	+++
	Rein	++	+++
	Cœur	+	+++
	Glandes surrénales		+++
	Cerveau	+	+
	Intestin	+	+
	Testicules	+	+
Distribution intracellulaire	Noyau	+	+
	Mitochondrie :		
	Membrane externe	+	+
	Espace intermembranaire	+	+
	Membrane interne	+	+
	Matrice mitochondriale	+++	+++
	Réticulum endoplasmique	+	+
Cytosol	+	+	

Tableau II-3 : Distributions comparatives des principales sulfure-tranférases chez le rat.

Pour une enzyme donnée, le site présentant l'activité la plus forte est marqué (+++). Les sites marqués (++) présentent une activité de 20 à 60 % de celle mesurée en (+++). Les sites marqués (+) présentent une activité correspondant au maximum à 10 % de celle mesurée en (+++).

(Modifié d'après WESTLEY, 1988)

Certains auteurs considèrent que la rhodanèse de Lang est responsable à elle seule de 80 % de la détoxification du pool d'ions cyanures absorbés, indépendamment de la topographie d'activité considérée. [104] [243] [334]

La variabilité interspécifique de l'activité enzymatique de la rhodanèse n'est pas négligeable. Ainsi, le chien dispose d'une activité prépondérante dans les corticosurrénales, tout en présentant une activité quantitative globale plus faible parmi les quatre espèces étudiées par HIMWICH, expliquant probablement en partie la susceptibilité particulière de ces animaux à l'ion cyanure. Cette caractéristique nous rappelle les difficultés de transposition des résultats des expérimentations sur des animaux de laboratoire à l'espèce humaine.

Enfin, des études de cinétique ont montré que l'enzyme protonée se lie plus fortement à son substrat que la forme déprotonée. [276] Ainsi, l'activité de la rhodanèse serait facilitée dans un contexte d'acidose cellulaire, contexte induit notamment par les modifications métaboliques secondaires à une exposition aiguë à l'ion cyanure, favorisant ainsi physiologiquement les capacités intrinsèques de détoxification.

II-I.C.1.b. La β -mercaptopyruvate-sulfure-transférase

La β -mercaptopyruvate-sulfure-transférase (E.C.2.8.1.2.) fut mise en évidence par SÖRBO en 1962 ; il montra la catalyse indirecte du transfert d'un atome de soufre de la cystéine sur un ion cyanure pour former du thiocyanate et un acétate. [290]

La β -mercaptopyruvate-sulfure-transférase est majoritairement présente dans le foie et dans les reins, disposant d'une distribution proche de celle de la Rhodanèse de Lang, comme le précise le tableau II-3, page précédente. [330]

Egalement présente dans les hématies [330], la β -mercaptopyruvate-sulfure-transférase dispose d'une distribution intracellulaire relativement ubiquitaire.

II-I.C.1.c. Les autres voies possibles de formation de thiocyanates

Au moins deux autres enzymes ont été évoquées comme étant capables de conduire à la formation de thiocyanates à partir de l'ion cyanure : la thiosulfate réductase et la gamma-cystathionase.

II.I.C.1.c.1. La thiosulfate réductase

In vitro, les seules formes purifiées disponibles de thiosulfate réductase (E.C. non spécifié) seraient incapables de transférer un radical soufré sur l'ion cyanure. [331] Néanmoins, d'autres auteurs considèrent que cette enzyme cytosolique agirait en permettant la réaction spontanée, donc non catalysée, entre l'ion cyanure et les peroxydes sulfurés intermédiaires réactionnels des réactions catalysées par la thiosulfate réductase. [290]

II-I.C.1.c.2. La gamma-cystathionase

Le rôle de détoxification de la gamma-cystathionase (E.C. 4.4.1.1) a été démontré *in vivo* par PORTER en 1996. [257] [290] Des rats traités par un inhibiteur spécifique de la gamma-cystathionase sont plus sensibles en aigu à l'ion cyanure que le groupe témoin, laissant supposer la participation de l'enzyme aux mécanismes de détoxification endogène du xénobiotique.

En fait, cette enzyme cytosolique interviendrait indirectement en permettant la majoration du pool de donneurs de groupements soufrés, lesquels permettraient à leur tour l'oxydation secondaire de l'ion cyanure en thiosulfates par la Rhodanèse. [257]

II-I.C.1.c.3 Rôle de la cystéine

Le rôle protecteur de cet acide aminé soufré évoqué depuis longtemps [257] reste classiquement admis [7] [290], même si les mécanismes d'action proposés depuis quelques décennies diffèrent.

Classiquement, la cystéine était avancée pour participer aux voies dites « mineures » du métabolisme de l'ion cyanure. [7] La formation de l'acide 2-imino-4-thiazolidine-carboxylique, de son tautomère, et de l'acide 2-amino-thiazolidine-4-carboxylique (AATC), via une réaction non enzymatique cytosolique directe entre l'ion cyanure et l'acide aminé a été qualitativement décrite en 1956. (Voir figure II-3) [334] Un rat, préalablement imprégné de cystéine dont l'atome de soufre est radiomarké, et exposé à l'ion cyanure par injection sous-cutanée de NaCN, excrète à 72 heures 23 % du soufre radio-marqué (³⁵S*) sous la forme des métabolites évoqués dans les urines. Si pour certains auteurs, l'importance de cette voie reste à objectiver [257], d'autres estiment à 20 % la part du xénobiotique absorbé métabolisé par cette voie. [290]

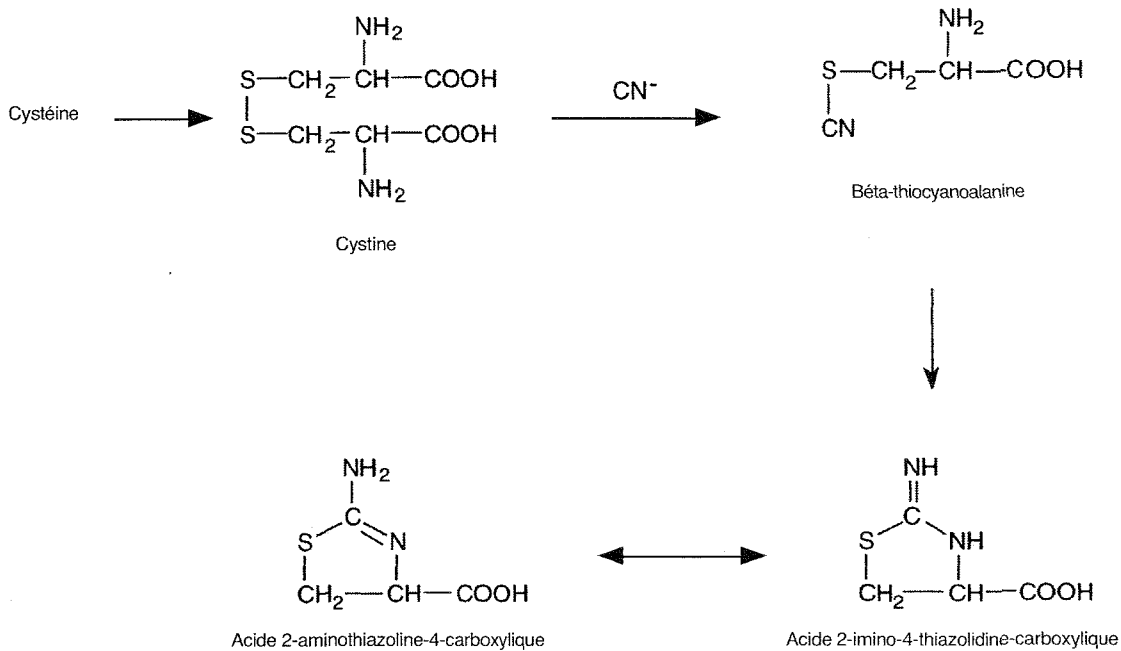


Figure II-3 : Schématisation de la voie accessoire de détoxification par la réaction spontanée de la cystéine avec l'ion cyanure.

L'acide 2-amino-4-carboxylique est formé par cyclisation de la béta-thiocyanoalanine. (Modifié d'après ANSELL, 1971 et LUNDQUIST, 1995)

L'acide 2-aminothiazoline-4-carboxylique semble inerte métaboliquement : 92 à 100 % de la quantité de AATC injectée expérimentalement à des rats ou à des cobayes se retrouvent inchangés dans les urines. [202] [334]

Actuellement, la cystéine est également considérée comme précurseur du thiosulfate et de la thiocystine (deux substrats de la Rhodanèse), et précurseur du béta mercaptopyruvate (substrat de la béta-mercapto-pyruvate-sulfurtransférase). [143] Le schéma ci-dessous précise la place de la cystéine dans les mécanismes de sulfuration de l'ion cyanure.

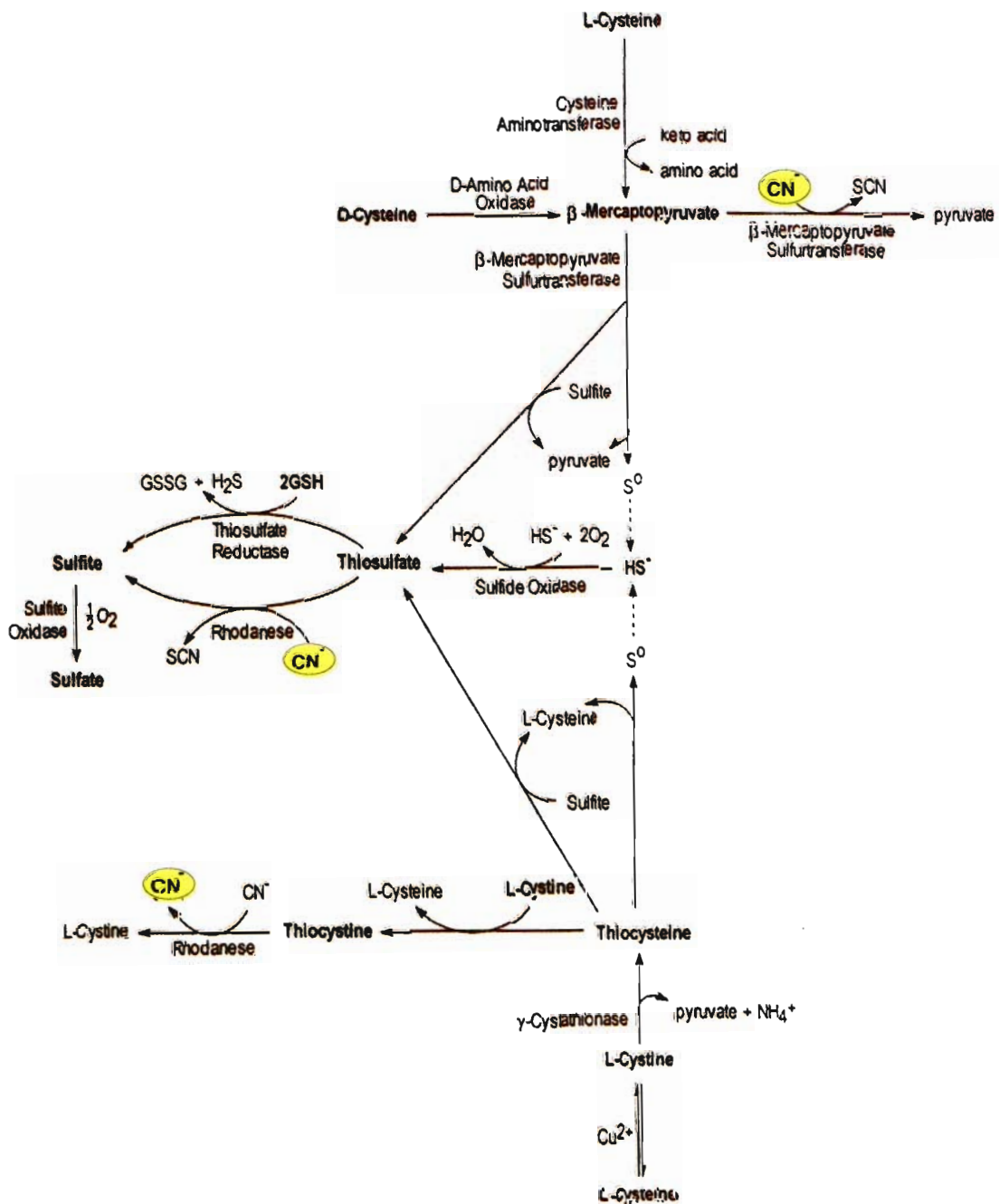


Figure II-4 : Place de la cystéine dans la détoxification de l'ion cyanure par transsulfuration.

La D-Cystéine et la L-Cystéine apparaissent comme des précurseurs de la thiocystéine, du thiosulfate et du Béta-mercaptopyrivate. Ces trois donneurs de groupements soufrés permettent l'action de la rhodanèse de Lang et de la béta-mercaptopyrivate-sulfure-transférèse. La thiosulfate réductase n'intervient pas directement dans l'oxydation de l'ion cyanure. Cette vue d'ensemble replace la gamma-cystathionase et la thiosulfate réductase dans leur contexte. (Modifié d'après HUANG, 1998)

II.I.C.1.c.4. Rôle de la sérum albumine

L'albumine sérique n'agirait pas uniquement comme un simple transporteur de groupements soufrés dans le compartiment sanguin [330] : les réactions de sulfuration

étudiées *in vitro* par LIESKE présentant une cinétique non linéaire sensible à la température sont en faveur de propriétés « enzyme-like ». La protéine disposerait ainsi de capacités de sulfuration [193] : l'auteur a montré *in vitro* la liaison rapide du soufre élémentaire colloïdal à de l'albumine bovine ; l'ion cyanure, présent à des concentrations millimolaires, est alors capable de se lier au complexe soufre-albumine permettant la formation de thiocyanate. [161]

L'étude des propriétés curatives du thiosulfate de sodium dans l'intoxication aiguë à l'ion cyanure chez la souris, menée par RENARD en 2005, suggère très fortement la présence d'une activité de sulfuration dans le secteur circulant ; le site réactionnel de l'albumine se trouverait au niveau du sous-domaine 3-AB de la protéine et semblerait inhibé par les acides gras à courte chaîne, comme l'acide laurique. [265]

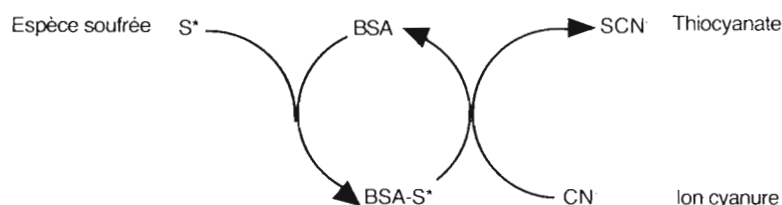


Figure II-5 : Modélisation de la réaction de sulfuration de l'ion cyanure par la sérum albumine.

La nature de la, ou des, espèce(s) sulfurée(s) en cause *in vivo* n'est pas clairement identifiée. « BSA » pour bovine sérum-albumine. (d'après JARABAK, 1986)

Pour nombre d'auteurs, la limitation de l'ensemble de ces réactions conduisant à la formation de thiocyanate réside dans la faible disponibilité des stocks endogènes de donneurs de groupements sulfurés : les stocks endogènes sont rapidement utilisés et le métabolisme du cyanure s'en trouve ralenti. [33] [126] [172] [290] La disponibilité en groupements sulfurés dépend directement de l'alimentation, et plus particulièrement des apports protéiques qui déterminent les apports en acides aminés sulfurés. [308]

Néanmoins, même en cas de disponibilité suffisante de donneurs de groupements sulfurés, la rapidité des réactions endogènes ne permet pas d'envisager une détoxification suffisante en cas d'intoxication aiguë massive.

II-I.C.2. Les voies métaboliques accessoires

II-I.C.2.a. Intégration de l'ion cyanure dans le métabolisme monocarboné

L'intégration du carbone de l'ion cyanure dans le catabolisme des composés azotés monocarbonés est classiquement décrite, avec formation d'acide formique. [7] [198] [337] Il ne semble pas exister de description quantitative de la formation d'acide formique à partir du xénobiotique.

II-I.C.2.b. Formation de cyanate

Une faible partie du pool d'ions cyanures absorbés est oxydée en présence d'oxygène, [7] [198] [290] en ions cyanates, sous forme de cyanates de sodium et de potassium. [202]

Cette voie métabolique accessoire est illustrée expérimentalement par la figure II-6 suivante qui rapporte la forte corrélation entre les concentrations en ions cyanures du sang total et la concentration plasmatique en cyanate chez des rats intoxiqués par un agent cyanogène. [294]

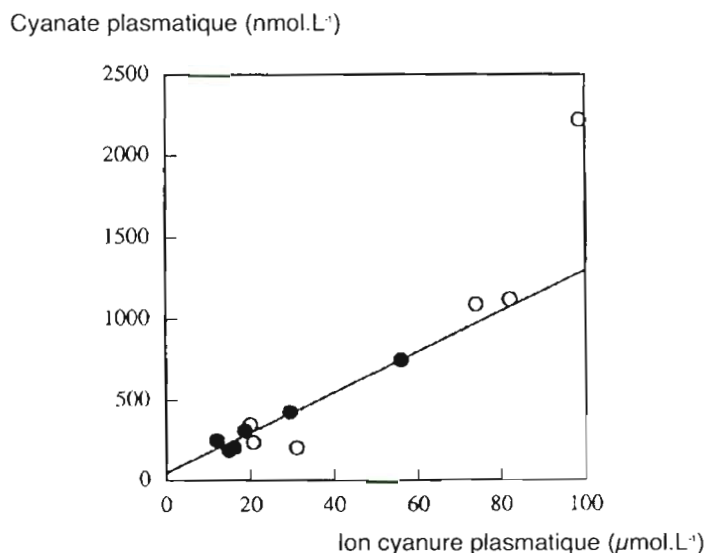


Figure II-6 : Corrélation expérimentale entre la concentration plasmatique des cyanates et la concentration en ion cyanure du sang total lors d'une intoxication aiguë à l'ion cyanure. La relation entre les deux concentrations est forte ($r=0,937$, $p<0,001$) avec des pentes identiques, indépendamment de l'induction d'une carence protéique (points blancs) ou non (points noirs). (D'après SWENNE, 1996)

L'activation de cette voie accessoire semble indépendante de la fonctionnalité de celle de la sulfuration de l'ion cyanure puisque qu'une carence induite expérimentalement n'a aucune conséquence sur les pentes de la courbe de la figure II-6.

Si la formation de cyanates lors d'une exposition aiguë à l'ion cyanure semble admise, l'évolution *in vivo* de ce métabolite reste discutée. Les cyanates formés conduiraient in fine à la formation de dioxyde de carbone [7] en équilibre aqueux sous forme de bicarbonate, hypothèse métabolique confortée par l'existence de la cyanase (E.C. 3.5.3.) ou « cyanate hydrolase » chez les Procaryotes [320], enzyme catalysant la dégradation du cyanate en bicarbonate et ammoniacque. Si l'hypothèse de l'existence de cette voie chez les Mammifères reste avancée par certains auteurs [284] [308], la présence de cette activité enzymatique ne semble pas avoir été prouvée chez les Mammifères et encore moins chez l'Homme.

D'autres proposent l'oxydation secondaire du cyanate en acide formique [294], alors que les schémas métaboliques plus anciens proposent une voie conduisant directement vers l'acide formique à partir de l'ion cyanure d'une part et une voie conduisant aux cyanates puis secondairement au bicarbonate d'autre part, [7] [337] sans que ce dernier schéma réactionnel ne permette d'objectiver clairement l'issue dans l'organisme de l'atome d'azote constitutif de l'ion cyanure.

Dans tous les cas, l'évaluation quantitative de la voie des cyanates ne semble pas disponible dans la littérature ; celle-ci est classiquement qualifiée de voie métabolique accessoire, notamment en comparaison avec la voie de transsulfuration.

L'ensemble des voies métaboliques décrites ci-dessus, que ce soit la voie prépondérante de la sulfuration ou l'ensemble des voies accessoires, conduit à l'élimination globale intégrée de 0,017 mg de cyanure par kilogramme de poids corporel et par minute chez l'homme. [203]

II.I.D. Elimination

Le cyanure est éliminé dans les urines, les fèces, la sueur et l'air expiré sous forme inchangée. Le AATC et son tautomère sont éliminés de manière inchangée dans les urines. Les thiocyanates sont éliminés majoritairement dans les urines, avec la notion d'un cycle entéro-hépatique. [337] Une partie des carbones de l'ion cyanure est éliminée par voie alvéolaire.

II.I.D.1. Données expérimentales

Peu d'études ont porté sur l'élimination de l'ion cyanure lors d'une intoxication aiguë. Le suivi d'ions cyanures marqués au carbone 14 permet d'objectiver le devenir du xénobiotique dans l'organisme et de quantifier l'importance relative des différentes voies d'élimination.

Des rats exposés per os à 2 mg.kg^{-1} de cyanure de potassium radiomarké excrètent 47 % de la dose de radioactivité dans l'urine dans les 24h suivant l'ingestion [109], indiquant que au moins 53 % du cyanure absorbé ont été éliminés en 24h. OKOH montra en 1983 que l'élimination d'une dose importante de cyanure de sodium marqué au carbone 14 injectée par voie sous-cutanée à des rats, reste principalement urinaire. [234] Le tableau II-4 résume les résultats :

	Dose relative éliminée (%)	
	A la 12 ^e heure	A la 24 ^e heure
Voie urinaire	83	89
Voie alvéolaire	4	4
Voie digestive	1 à 2	1 à 2

Tableau II-4 : Elimination des métabolites de l'ion cyanure.
Le tableau rapporte les doses relatives de radioactivité 12 et 24 heures après une injection sous-cutanée de cyanure de potassium marqué au ^{14}C . (D'après OKOH, 1983)

Quel que soit le lot de rats considéré, l'élimination fécale reste une voie mineure d'élimination du carbone radioactif. Les trois voies d'élimination sont sollicitées rapidement puisqu'il n'existe pas de différence notable entre la 12^{ème} et la 24^{ème} heure. La variabilité des résultats obtenus pour l'élimination fécale est expliquée par la grande différence entre les quantités de fèces récupérées pour chaque animal.

Les métabolites en cause sont désignés dans le tableau suivant :

	Ion thiocyanate	Ion cyanure (inchangé)	Dioxyde De carbone
Voie urinaire	78,80 %	1,30 %	6,15 %
Voie alvéolaire	-	9,00 %	91,00 %

Tableau II-5 : Elimination des métabolites de l'ion cyanure.

Le tableau rapporte les pourcentages d'élimination du thiocyanate, de l'ion cyanure inchangé et du dioxyde de carbone 24h après une injection de cyanure de sodium à des rats. (D'après OKOH, 1983)

Ainsi, il existe une voie prépondérante d'élimination pour l'ion cyanure inchangé ou pour un métabolite considéré. Les ions thiocyanates sont éliminés par voie urinaire seule ; le dioxyde de carbone est éliminé très majoritairement dans l'air expiré et minoritairement dans les urines (sous forme de bicarbonate), tandis qu'une faible partie de l'ion cyanure inchangé est éliminée dans les urines et par voie alvéolaire, sous forme d'acide cyanhydrique.

Par ailleurs, les auteurs ont montré qu'une grande quantité de xénobiotique injectée à des rats était sécrétée dans l'estomac sous forme de thiocyanate puis réabsorbée dans la partie basse du tube digestif, constituant un cycle entéro-hépatique. L'intensité de la réabsorption intestinale peut donc influencer la quantité de cyanure retrouvée dans les fèces. [234]

D'autres travaux quantifient la part du xénobiotique absorbée éliminée inchangée au niveau de l'alvéole à hauteur de 1 % (sous forme de HCN) et de 2 % (sous forme de CO₂). [162]

II-I.D.2. Chez l'Homme

La demi-vie du thiocyanate chez des sujets sains est relativement courte, en moyenne de 3 jours, contrairement à ce qu'elle est chez des sujets présentant des insuffisances rénales chez lesquels on l'estime à 9 jours. L'élimination urinaire du thiocyanate est évaluée à 85 %. [278]

La quantité moyenne physiologique de thiocyanate urinaire est de 0,85 à 14 mg.24h⁻¹.

II.I.E. Particularités toxicocinétiques des nitriles

Expérimentalement, l'administration per os de 150 mg.kg⁻¹ de benzène-acétonitrile à des rats montre une augmentation significative des thiocyanates urinaires. 54 à 65 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme de thiocyanates. [259] Une

application cutanée du même xénobiotique à des rats se traduit également par une augmentation significative de l'excrétion urinaire de thiocyanates, montrant par là-même l'importante absorption cutanée du toxique. [259]

Toujours expérimentalement, le prétraitement de souris par injection de tétrachlorure de carbone hépatotoxique procure un effet protecteur face à l'injection intra-péritonéale de nitriles aliphatiques. Les animaux prétraités avec un témoin, donc toujours dotés de compétences métaboliques hépatiques, connaissent une issue fatale, avec une différence très nettement significative entre les 2 groupes. [332] La toxicité des nitriles ne s'exprime que si les capacités métaboliques sont préservées, laissant supposer la nécessité d'une biotransformation préalable à l'action du xénobiotique : un ion cyanure est libéré par molécule de nitrile absorbé. Une variabilité métabolique interspécifique a par ailleurs été démontrée chez le rat et la souris. [158] La figure II-8 montre la cinétique d'apparition des ions cyanures après injection de butyronitrile chez les rats, tandis que la concentration de nitrile diminue.

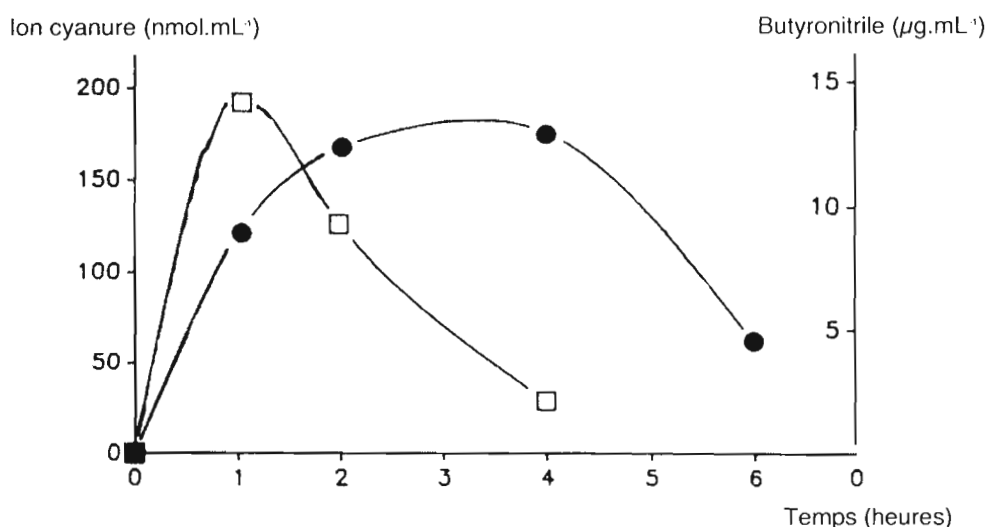


Figure II-7 : Cinétique plasmatique des ions cyanures et du butyronitrile.

Les courbes rapportent les concentrations sanguines totales en ions cyanures (cercles noirs) et en butyronitrile (carrés blancs) en fonction du temps à partir de T_0 , moment d'injection expérimentale par voie sous-cutanée d'une dose de 50 mg.kg^{-1} de xénobiotique à des rats. (D'après BENZ, 1990)

Chez l'Homme, l'absorption des nitriles est possible par voies cutanée, respiratoire et digestive. [172] [217] [301] Après diffusion ou premier passage hépatique en cas d'exposition par voie digestive, les ions cyanures sont libérés sous l'action du cytochrome CYP 2E1 microsomal hépatique. [172] Cette biotransformation est lente et nécessite quelques heures

qui correspondent à l'intervalle libre observé entre l'exposition à des nitriles et le début du tableau clinique de l'intoxication à l'ion cyanure. [126] [199] L'intervalle libre varie de 2 à 8 heures [277] et peut être retardé jusqu'à la 12^{ème} heure [311]; ceci s'explique par la conjonction entre l'action métabolique hépatique et les capacités endogènes de détoxification de l'ion cyanure. [311]

Le métabolisme hépatique des nitriles peut être expérimentalement inhibé. La figure suivante rapporte les modifications de vitesse de métabolisation microsomale par l'éthanol et par le diméthyl sulfoxyde.

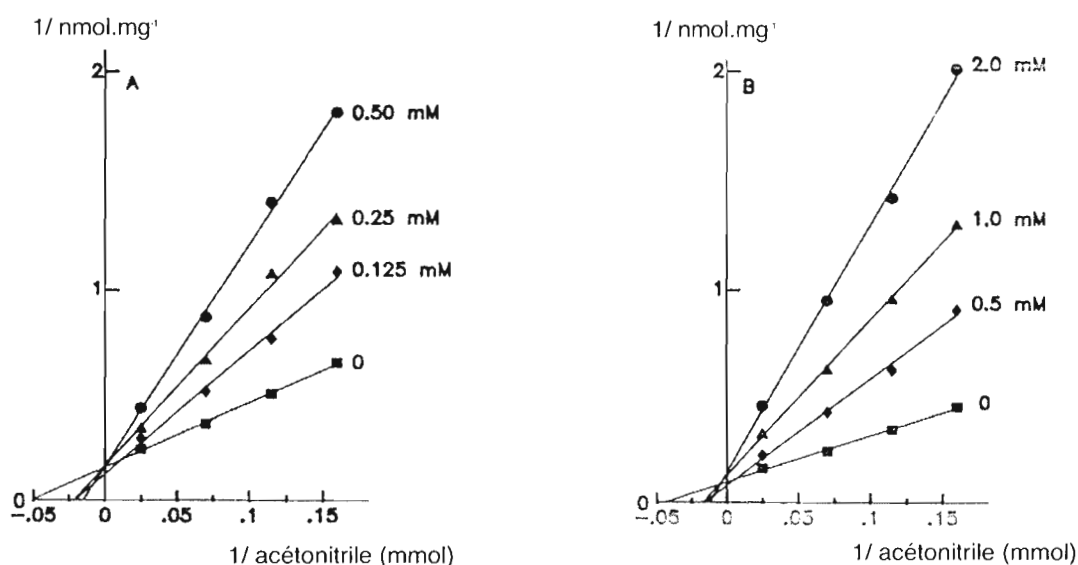


Figure II-8 : Modification des vitesses de métabolisation de l'acétonitrile par l'éthanol et par le diméthyl sulfoxyde. Les courbes rapportent l'inverse de la concentration en ion cyanure par rapport à la concentration en nitrile (courbes de cinétique enzymatique inverse de Lineweaver & Burk). La courbe de gauche (A) rapporte les cinétiques en présence d'éthanol, la courbe de droite (B) rapporte la cinétique en présence de diméthyl sulfoxyde. Dans les deux cas, les pentes des droites de réactions sont d'autant plus élevées que l'inhibition est forte. Il s'agit d'une inhibition compétitive puisque l'ordonnée à l'origine est commune pour chaque droite dans un même schéma. (D'après FREEMAN, 1988)

Les ions cyanures issus des nitriles biotransformés intègrent les voies métaboliques de l'ion cyanure précédemment discutées.

La demi-vie d'élimination des nitriles est relativement longue, estimée à 30 h pour l'acrylonitrile [301] et à 32 h pour l'acétonitrile. [217] 1 à 4 % de l'acrylonitrile absorbé sont éliminés sous forme inchangée dans les urines et dans l'air expiré. [301]

Page suivante, nous proposons un schéma de synthèse sur la question de la toxicocinétique de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure.

Si l'ion cyanure est très bien absorbé dans l'organisme, les capacités de détoxification endogène sont multiples, témoins de l'Évolution et de la large et très ancienne exposition des Mammifères à l'ion cyanure à de faibles doses.

Néanmoins, en cas d'exposition aiguë et suffisante, ces voies endogènes se trouvent rapidement dépassées. Les facteurs limitants de la détoxification endogène sont la voie d'administration et le degré de perfusion des organes impliqués dans la détoxification, la disponibilité des substrats, particulièrement des donneurs de groupements soufrés dont la réserve physiologique est faible et enfin, la cinétique lente des réactions en cause opposée à la rapidité d'action du xénobiotique.

L'insuffisance des mécanismes de détoxification endogène conduit à l'expression dynamique de l'exposition aiguë à l'ion cyanure ; les pages suivantes proposent une revue critique des mécanismes toxicodynamiques de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure.

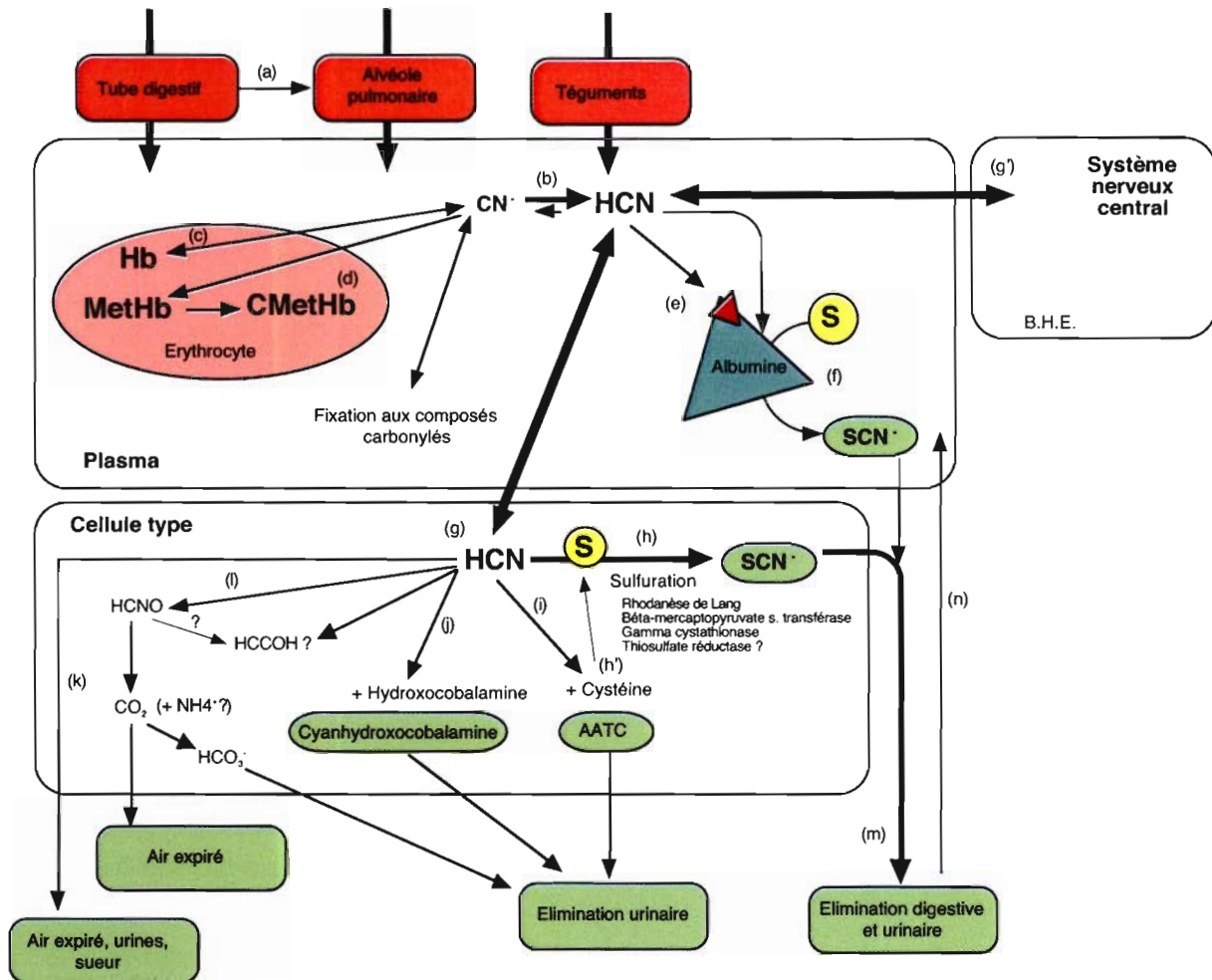


Figure II-9 : Schéma de synthèse des aspects toxicocinétiques de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure.

L'absorption est réalisée par les voies digestive, tégumentaire, et alvéolaire.

Une partie (a) du xénobiotique ingéré peut être absorbée par voie alvéolaire, par inhalation des vapeurs issues de l'action de l'acidité gastrique sur des sels de l'acide cyanhydrique. Dans les conditions biologiques de pH et d'hydratation, il existe un équilibre en faveur de la forme non dissociée de l'acide cyanhydrique (b), forme permettant la diffusion large (g) du xénobiotique à l'échelle de l'organisme, y compris à travers la barrière hémato-encéphalique (g'). La séquestration érythrocytaire est permise par l'affinité de l'ion cyanure pour l'hémoglobine (c) et sa liaison à la méthémoglobine endogène pour former la cyanméthémoglobine (d). Une faible part du xénobiotique circulant est liée aux protéines plasmatiques comme l'albumine (e), protéine dotée de capacités de transsulfuration (f) à partir des donneurs de radicaux soufrés marqués (S), comme la cystéine (h').

Le métabolisme est essentiellement la voie de la transsulfuration conduisant aux thiocyanates (SCN^-) (h). Les thiocyanates sont éliminés essentiellement dans les urines (m) et pour une faible part dans le tube digestif à l'origine d'un cycle entéro-hépatique (n). La formation de AATC à partir de la cystéine (i) permet une élimination urinaire de ce métabolite inerte. La forte affinité de l'hydroxocobalamine endogène pour l'ion cyanure permet la fixation du xénobiotique (j) et son élimination de sous la forme de cyanhydroxocobalamine dans les urines. Une faible part du xénobiotique absorbé est éliminée inchangés dans les urines, l'air expiré et la sueur (k). Enfin, la voie métabolique des cyanates reste discutée. (l) Une part des carbones des ions cyanures absorbés est éliminée sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré et dans les urines sous forme de bicarbonate.

II-II. Toxicodynamie

Les différents signes et symptômes d'une intoxication à l'ion cyanure résultent de la combinaison de plusieurs actions biochimiques de celui-ci sur des cibles cellulaires de l'organisme. L'affinité de l'ion cyanure pour les métaux explique l'inhibition de nombreuses métalloenzymes, aspect toxicodynamique fondamental.

Si plus de 40 enzymes sont recensées pour être inhibées par l'ion cyanure [92] [325], toutes n'interviennent pas lors d'une intoxication aiguë : Nous nous efforcerons de développer les mécanismes permettant d'expliquer la toxicité aiguë du xénobiotique et notamment la grande susceptibilité du myocarde et du système nerveux central.

II-II.A. Inhibition de la cytochrome c oxydase

II-II.A.1. Mise en évidence

L'action de l'ion cyanure sur la cytochrome c oxydase a été démontrée par WARBURG en 1927 [244] et reste le mécanisme toxicodynamique le plus souvent cité et le mieux documenté. [15] [18] [152] [172] [221]

En 1979, BALLANTYNE et BRIGHT ont étudié l'activité enzymatique de la cytochrome c oxydase dans le cortex cérébral et dans le myocarde de lapins tués par injection intramusculaire de cyanure de potassium. Une forte inhibition enzymatique fut montrée dans les 2 tissus, respectivement de 54 % pour le système nerveux central et 76 % pour le myocarde. [16] Cette forte inhibition de la cytochrome c oxydase ainsi objectivée dans le cortex cérébral et dans le myocarde fait de ces deux organes des cibles privilégiées de l'ion cyanure.

De même, la concentration inhibitrice 50 (CI_{50}), soit la concentration en xénobiotique nécessaire pour obtenir une diminution de 50 % de l'activité enzymatique dans un tissu

donné, a été évaluée par BALLANTYNE en 1977. [15] Le tableau suivant rapporte les CI_{50} en fonction de l'organe étudié.

	Foie	Cerveau	Rein	Coeur
CI_{50} ($\mu\text{mol.L}^{-1}$)	8,63	6,38	3,00	2,74

Tableau II-6 : Concentrations inhibitrices 50 en fonction de l'organe étudié.
(D'après BALLANTYNE, 1977)

On note la susceptibilité particulière du myocarde à l'ion cyanure, puisqu'il existe un rapport de 2,3 entre les CI_{50} mesurées dans le cœur et dans le cerveau.

II.II.A.2. Rappels du rôle physiologique de la cytochrome c oxydase

La chaîne respiratoire mitochondriale permet le transfert d'électrons provenant initialement de l'oxydation des coenzymes réduits (NADH,H^+ et FADH_2), produits par le cycle de Krebs vers l'accepteur final qu'est le dioxygène. Enzyme ubiquitaire, la cytochrome c oxydase constitue le dernier complexe de transporteurs d'électrons de la chaîne respiratoire de la membrane mitochondriale interne. Elle transloque 4 électrons depuis le cytochrome c jusqu'à l'oxygène, réaction qui nécessite 4 protons. [6]

La cytochrome c oxydase est constituée de deux sous-unités protéiques catalytiques reliées à des centres métalliques à base de fer et de cuivre. La sous-unité I comprend deux hèmes à base de fer III notés a et a3, un atome de cuivre II (CuB) et les canaux de conduction des protons. [213] La sous-unité II contient un site de liaison au cytochrome c et un centre à deux atomes de cuivre I et II (Cu_A).

Page suivante, la figure II-10 montre le trajet supposé des électrons, depuis le cytochrome c jusqu'au dioxygène.

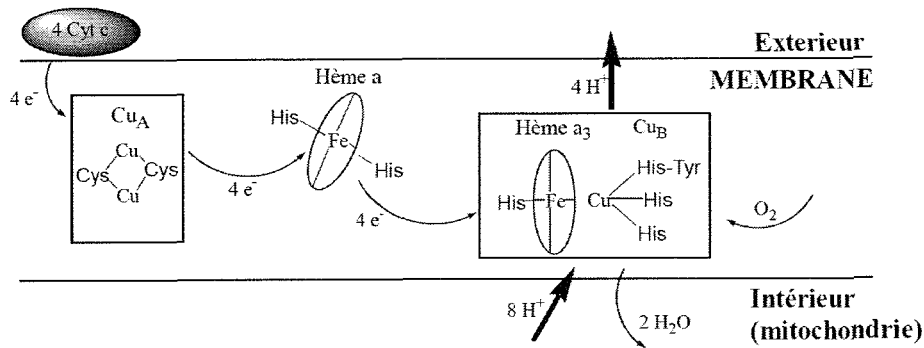


Figure II-10 : Trajet supposé des électrons dans la cytochrome oxydase.

Le ferrocitochrome c [Cyt c] donnerait donc ses électrons au complexe [Hème a]₁-[Cu_A]. Les électrons seraient alors transférés sur le complexe [Hème a₃]-Cu_B. Ce centre binucléaire a₃-Cu_B constitue le site actif de l'enzyme où s'effectue la réduction du dioxygène en plusieurs étapes selon des modalités très complexes. (D'après MELIN, 2005)

II-II.A.3. Modalités d'inhibition de la cytochrome c oxydase par l'ion cyanure

Le mode d'interaction de l'ion cyanure avec le site actif n'est pas élucidé avec certitude. Il a été néanmoins montré que l'ion cyanure se fixe très lentement à l'enzyme oxydée et beaucoup plus rapidement, et avec une très forte affinité, à la forme partiellement réduite de l'enzyme. En fait, l'ion cyanure se fixerait plus rapidement au niveau du centre actif trivalent de l'enzyme quand le cytochrome a et le cuivre A sont réduits. [8] [333]

Il semblerait que l'ion cyanure ponte les ions fer et cuivre au sein du site actif. L'atome de carbone de l'ion cyanure est lié à l'atome de fer tandis que l'atome d'azote est lié à l'atome de cuivre. Le pontage serait donc binucléaire. [213]

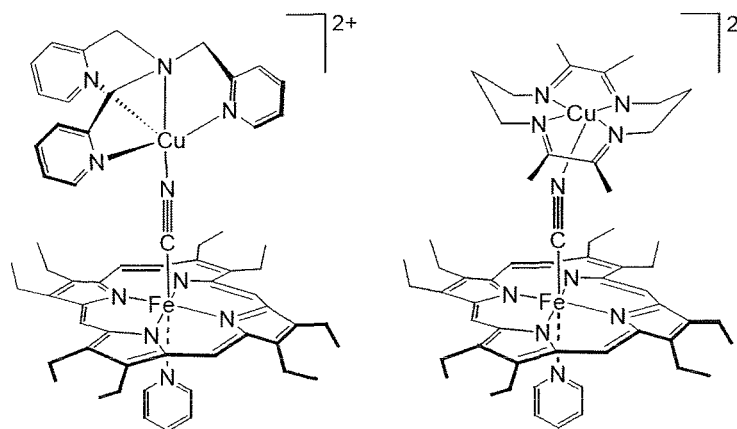


Figure II-11 : Modèles binucléaires à pont cyanure. (d'après MELIN, 2005)

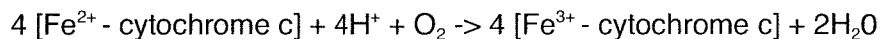
De même, il a été montré que la fixation primaire s'effectue sur le Cu_B^{2+} , et non sur le fer, bloquant ainsi le transfert d'électrons. [333] La fixation du cyanure sur le cytochrome oxydase est réversible [16], ce qui permet d'expliquer le mode d'action et l'efficacité de certains antidotes.

II-II.A.4. Conséquences de l'inhibition de la cytochrome c oxydase

Les conséquences de l'inhibition de la cytochrome oxydase sont multiples : inhibition de l'utilisation de dioxygène par la cellule, diminution de synthèse de l'acétylcholine et production d'espèces réactives de l'oxygène.

II-II.A.4.a. Inhibition de l'utilisation du dioxygène

L'équation globale simplifiée de la réaction catalysée par la cytochrome c oxydase au sein de la membrane interne de la mitochondrie peut se résumer comme suit :



Le complexe cytochrome c, en s'oxydant, permet la réduction de l'oxygène en une molécule d'eau. Ainsi, l'inhibition induite par l'ion cyanure réduit la consommation de dioxygène par la cellule au niveau mitochondrial. Toutefois, une baisse d'activité de la cytochrome c oxydase de plus de 50 % est nécessaire pour enregistrer une diminution significative de l'activité respiratoire cellulaire, suggérant la réalité d'une réserve fonctionnelle de cytochrome oxydase dans la cellule. [252]

Cette baisse de l'activité respiratoire cellulaire a deux conséquences : un déficit en ATP et un catabolisme anaérobie.

II-II.A.4.a.1. Le déficit en ATP

Celui-ci s'explique par l'implication de la cytochrome oxydase dans la création d'un gradient de protons entre l'espace intermembranaire et la matrice mitochondriale. Quatre protons sont pompés par molécule de dioxygène réduit.

Ce gradient de protons, qui résulte du fonctionnement de la chaîne respiratoire dans son ensemble, crée une force dite « protomotrice », selon la théorie chimio-osmotique de

Mitchell, et permet la synthèse d'ATP au travers d'une ATP synthétase : c'est la phosphorylation oxydative. [6]

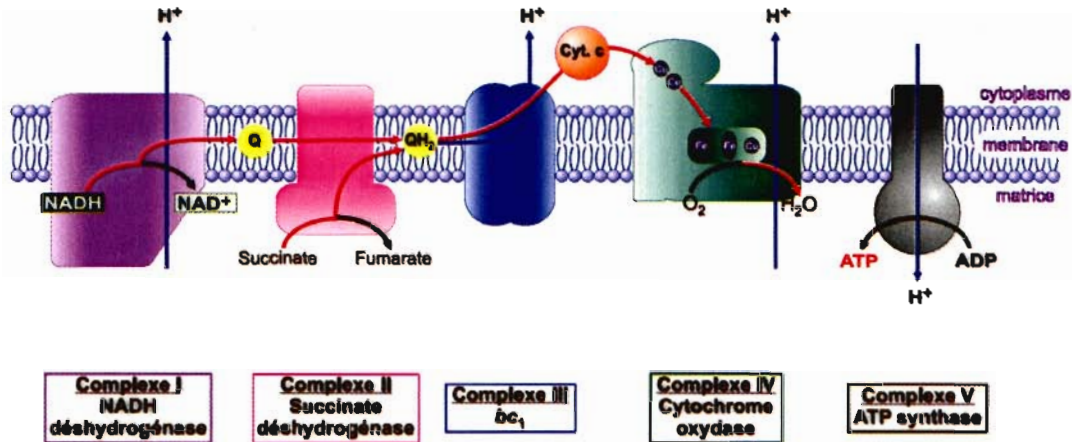


Figure II-12 : Organisation et fonctionnement de la chaîne respiratoire

Le trajet des électrons est figuré en rouge ; le transfert des protons est noté en bleu. La matrice mitochondriale est en bas alors que le compartiment du haut du schéma est l'espace intermembranaire. (D'après LIPOWSKI, 2003)

L'inhibition de l'oxydation du cytochrome c par l'ion cyanure bloque l'oxydation des autres complexes enzymatiques situés en amont dans la chaîne respiratoire. C'est donc tout le fonctionnement de la chaîne respiratoire qui se retrouve ainsi inhibé, annulant par conséquent tout gradient protonique et toute synthèse d'ATP par phosphorylation oxydative.

Cette déplétion cellulaire en ATP se traduit en premier lieu par une perturbation des équilibres ioniques membranaires, notamment de l'équilibre acido-basique par modification des pompes actifs nécessaires au maintien des gradients. [6]

L'asphyxie cellulaire corrélée, au déficit de production d'ATP, est particulièrement délétère pour les tissus grands consommateurs d'énergie, comme le sont au premier plan le système nerveux central [319] et le myocarde.

II-II.A.4.a.2. Le catabolisme anaérobie

Le catabolisme s'oriente vers l'anaérobiose par défaut d'utilisation de l'oxygène. [169] [228] Le recrutement de la voie des pentoses phosphates a pour conséquences une augmentation de la glycémie, de la concentration plasmatique en acide pyruvique, en acide lactique et en Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADPH)

ainsi qu'une diminution du taux d'ATP / ADP. [325] L'accumulation d'acide lactique est à l'origine d'une acidose métabolique considérable.

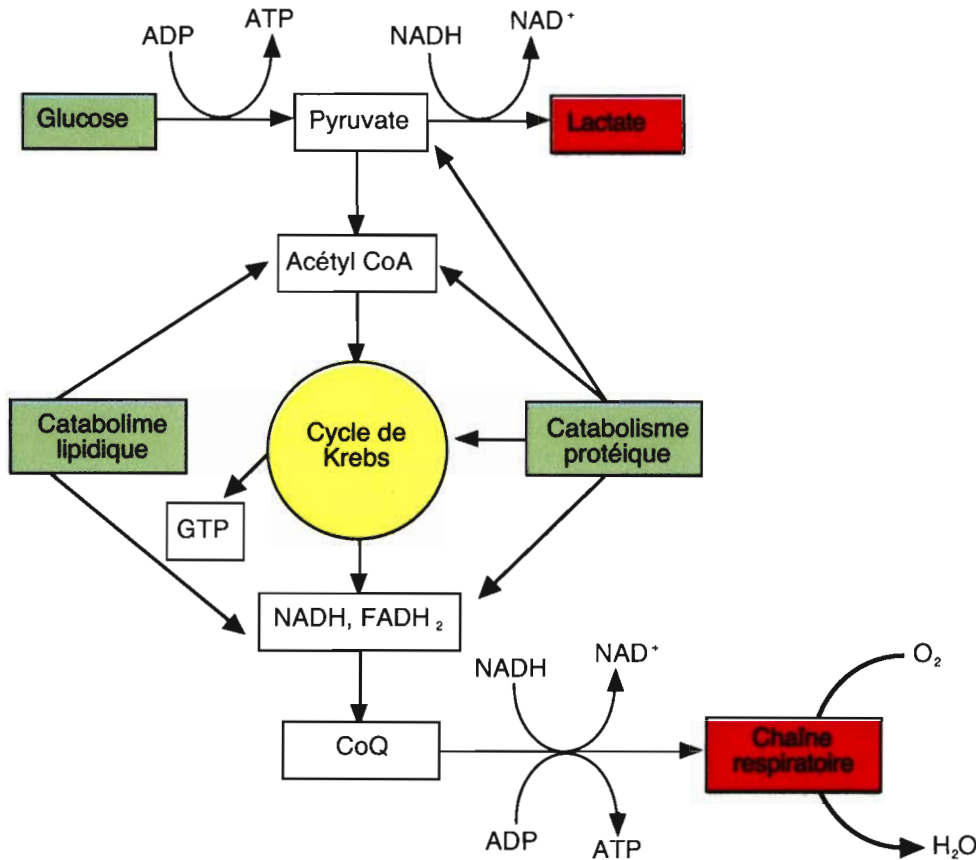


Figure II-13 : Organisation schématique du métabolisme cellulaire : anaérobiose cyano-induite.

Le blocage de la chaîne respiratoire mitochondriale par l'ion cyanure bloque l'entrée d'acétyl Coenzyme A (Acétyl CoA) dans le cycle de Krebs. Le pyruvate accumulé s'oriente vers la production de lactate, réalisant une acidose lactique métabolique. (D'après MOROCCO, 2005)

II-II.A.4.b. Diminution de synthèse d'acétylcholine

Il n'existe pas de variation de concentration d'acétylcholine dans le cerveau de rats tués par injection de cyanure, alors que le taux de synthèse du neurotransmetteur diminue. [250] Si ce phénomène reste globalement incompris, la diminution de synthèse d'acétylcholine semble corrélée aux perturbations énergétiques cellulaires. Le prélèvement de choline de la fente synaptique par le neurone ainsi que la formation et le transport du coenzyme A nécessitent de l'énergie. La déplétion en acétylcholine induite par l'ion cyanure serait la conséquence de l'action énergétique du xénobiotique sur le neurone. [121]

II-II.A.4.c. Production d'espèces réactives de l'oxygène

L'inhibition de la chaîne respiratoire entraîne une réduction partielle du dioxygène et la formation d'espèces réactives de l'oxygène ou « E.R.O. ». [118] Les quatre étapes de réduction de l'oxygène sont résumées dans le schéma ci-dessous. Les conséquences de cette surproduction d'E.R.O. seront abordées dans la partie suivante.

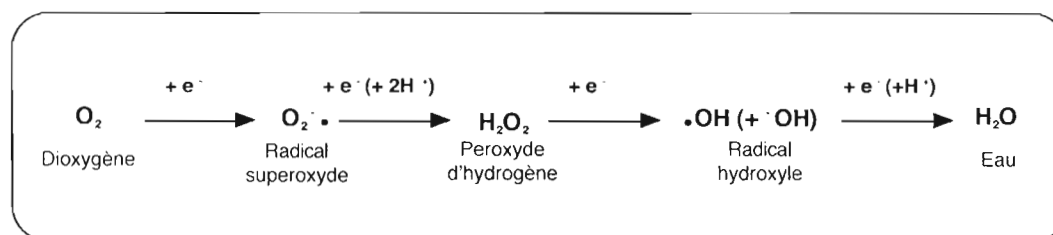


Figure II-14 : Etapes de réduction de l'oxygène.

Si le dioxygène reçoit un seul électron, le produit est l'anion superoxyde $\text{O}_2^{\cdot-}$, relativement peu toxique par lui-même, mais qui peut réagir avec le monoxyde d'azote et engendrer des radicaux péroxynitrites très nocifs. Si le dioxygène reçoit deux électrons, le produit est le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), composé cytotoxique par sa capacité, en présence de cations métalliques, à libérer un radical hydroxyle $\cdot\text{OH}$. Si le dioxygène reçoit 3 électrons, des radicaux hydroxyles se forment et sont de loin les plus toxiques des formes activées de l'oxygène. (D'après GARDES-ALBERT, 2003)

L'inhibition de la cytochrome c oxydase dans le cerveau de rats est maximale 15 à 20 minutes après l'administration de 12 mg.kg^{-1} de cyanure de sodium en injection sous-cutanée. [296] Ce délai d'action ne permet pas d'expliquer l'ensemble des conséquences cliniques, notamment la rapidité de survenue de certaines manifestations neurologiques et cardiaques. D'autres cibles cellulaires sont mises en jeu.

II-II.B. Interaction avec d'autres protéines

Cet exposé ne prétend pas aborder toutes les protéines interagissant avec l'ion cyanure ; nous nous limiterons aux interactions qui permettront de comprendre les signes et symptômes rencontrés au cours ou au décours d'une intoxication aiguë à l'ion cyanure.

II-II.B.1. Fixation à l'hémoglobine

L'hémoglobine, hétéroprotéine à groupement prosthétique héminique à base de fer ferreux Fe^{2+} , est un pigment respiratoire, situé dans les hématies, impliqué dans le transport

du dioxygène aux tissus et dans le retour du dioxyde de carbone vers l'alvéole pulmonaire.

Dans les conditions physiologiques, le dioxygène se fixe sur le fer bivalent, sans changement de valence de ce dernier. [6] La fixation du cyanure à l'hémoglobine donne la cyanhémoglobine [337] : 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.

A la différence de 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 induites par une exposition aiguë à l'ion cyanure. [228]

L'affinité de l'hémoglobine pour l'ion cyanure explique le transfert rapide du xénobiotique du plasma vers les hématies et la formation de cyanhémoglobine. Ce confinement de l'ion cyanure à l'intérieur des globules rouges est considéré par certains auteurs comme un moyen de détoxification, comme nous l'avons déjà évoqué dans la question de la toxicocinétique.

II-II.B.2. Inhibition d'enzymes de synthèse de neurotransmetteurs

II-II.B.2.a. Inhibition de la glutamate décarboxylase

Depuis les études de TURSKY réalisées dès 1960 sur des rats, il est admis que l'ion cyanure entraîne une diminution importante de la concentration en acide gamma-amino-butyrique (GABA) dans le cerveau. [313]

Le traitement de rats par du cyanure de sodium ($5 \text{ à } 20 \text{ mg.kg}^{-1}$, intrapéritonéal) se traduit aussi par une diminution des concentrations en GABA dans le cervelet, les corps striés, et l'hippocampe. [250] Cette déplétion en GABA, neurotransmetteur inhibiteur, expliquerait en partie la neuro-excitabilité observée lors d'une exposition aiguë à l'ion cyanure et l'apparition de crises comitiales.

Cette diminution de GABA est probablement liée à une inhibition de la glutamate décarboxylase responsable de la biosynthèse du neurotransmetteur. Cette inhibition serait réalisée par l'ion cyanure lui-même ou par un produit de réaction de l'ion cyanure avec le phosphate de pyridoxal, coenzyme de la glutamate décarboxylase. [62]

II-II.B.2.b. Inhibition d'enzymes de la chaîne de biosynthèse de la dopamine

Une importante diminution dose-dépendante de la dopamine et de son principal métabolite, a été observée dans les corps striés, les bulbes olfactifs, et le cortex frontal de rats traités par une injection péritonéale de cyanure de potassium, puis sacrifiés. Pour une dose de 20 mg.kg⁻¹, la concentration en dopamine chute de moitié dans les corps striés.

Ceci est à relier à l'inhibition de la tyrosine hydroxylase et de la L-aromatique-aminoacide-décarboxylase, enzymes impliquées dans la synthèse de la dopamine. [250]

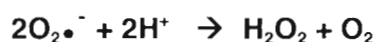
II-II.B.3. Inhibition des systèmes anti-oxydants

II-II.B.3.a. Les systèmes de défense anti-oxydante

30 minutes après une injection de cyanure de potassium chez des souris sacrifiées, on note une diminution d'activité de 44 % de la catalase et de 30 % de la glutathion peroxydase. 60 minutes après l'injection, l'activité de la superoxyde-dismutase est diminuée de 71 %. [10] [11]

Or, ces trois enzymes constituent le principal système de défense anti-oxydante des cellules, selon les mécanismes explicités ci-dessous.

Les superoxyde dismutases (SOD) sont des métalloprotéines qui catalysent la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène et en oxygène. [118]



Chez les Mammifères, on distingue trois formes de SOD : la SOD-Cu/Zn cytosolique (SOD1), la SOD-Mn mitochondriale (SOD2) et la SOD-EC extracellulaire (ou SOD3) qui appartient à la classe des oxydoréductases. [87] La SOD-Cu/Zn est inhibée réversiblement par le cyanure tandis que la SOD-Mn semble insensible au cyanure [194]

Le cyanure, en inhibant la SOD3, provoque l'accumulation de radicaux superoxydes toxiques de manière indirecte pour les cellules.

La catalase, enzyme hémérique à base de fer trivalent, présente dans les peroxyosomes, accélère la réaction de dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène, selon l'équation suivante : [118]



La glutathion peroxydase, enzyme cytosolique comportant du sélénium, catalyse l'oxydation du glutathion (G-SH) par le peroxyde d'hydrogène:



Le cyanure, en inhibant ces deux dernières enzymes intracellulaires, provoque l'accumulation de peroxyde d'hydrogène qui peut, en présence de cations métalliques, générer des radicaux hydroxyles très délétères pour l'organisme selon la réaction de Fenton : [118]



La surproduction de formes activées de l'oxygène en réponse à l'action métabolique de l'ion cyanure vue précédemment, corrélée à une baisse d'activité des systèmes anti-oxydants, conduit à un stress oxydant intracellulaire.

II-II.B.3.b. Conséquences du stress oxydant cyano-induit

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est une conséquence du stress oxydant. D'une manière générale, l'apoptose s'accompagne de modifications morphologiques de la cellule comme une rétraction du cytoplasme avec compaction des organites cytoplasmiques, une dilatation du réticulum endoplasmique, une condensation de la chromatine nucléaire puis une fragmentation de l'ADN génomique. [194] Les voies de signalisation intracellulaire mettent en jeu le calcium, des protéines kinases et des facteurs de transcription comme le Nuclear factor κ B (NF κ B). [194] [283] [342]

L'ADN génomique de cellules corticales traitées *in vitro* par différentes concentrations de cyanure (100 à 300 μ mol) pendant 24h a été extrait et analysé par électrophorèse sur gel d'agarose. Les résultats montrent l'apparition d'un oligonucléotide pour la plus forte concentration de cyanure. [288] L'oligonucléotide résulte d'une fragmentation de l'ADN et révèle donc une apoptose cellulaire cyano-induite.

Le blocage de l'apparition des formes activées de l'oxygène dans des cellules cérébelleuses atténue significativement la mort cellulaire induite par l'ion cyanure. [130] Les espèces activées de l'oxygène sont donc des médiateurs clés de la mort cellulaire programmée ou apoptose, intervenant précocement dans le déclenchement du processus.

L'inhibition de la translocation du facteur nucléaire NFκB protège la cellule de la mort cellulaire cyano-induite. Le NFκB est donc bien un médiateur de l'apoptose cyano-induite. Le NFκB, activé une heure après le traitement au cyanure, interviendrait en premier lieu dans l'apoptose cyano-induite. [288]

Ainsi, l'ion cyanure est capable d'activer les mécanismes cellulaires d'apoptose en initiant les voies classiques de signalisation intracellulaire de cette mort cellulaire programmée. Nous proposons le schéma suivant en résumé de l'effet de l'ion cyanure sur les cellules cérébelleuses :

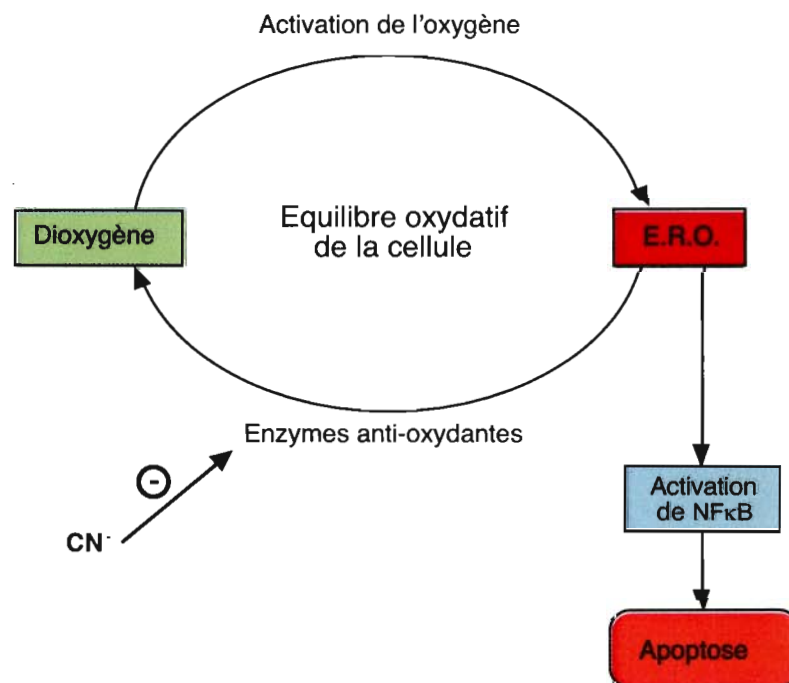


Figure II-15 : Conséquences sur des cellules cérébelleuses de l'inhibition des enzymes antioxydantes par l'ion cyanure.

Une seconde conséquence du stress oxydant est l'augmentation de libération d'acides aminés excitateurs comme l'aspartate, le glutamate et la noradrénaline dans l'hippocampe de rats. [249]

II-II.C. Peroxydation lipidique

La peroxydation lipidique est une dégradation en chaîne des acides gras membranaires aboutissant à la production de nombreuses molécules : diènes conjugués, peroxydes, aldéhydes, alcanes cytotoxiques, athérogènes ou mutagènes. Les formes activées de l'oxygène, notamment les groupements hydroxyles, peuvent initier directement la peroxydation lipidique. Les principales cibles des formes activées de l'oxygène sont les acides gras polyinsaturés tels l'acide linoléique et l'acide arachidonique. [87]

La démonstration de l'induction de la peroxydation lipidique par l'ion cyanure a été mise en évidence par l'étude d'injection de doses sublétales de cyanure de potassium à des souris montrant l'apparition de diènes conjugués. [163]

Une étude a été menée *in vivo* sur des souris traitées par du cyanure de potassium (7 mg.kg^{-1}) puis sacrifiées. L'intensité de la peroxydation lipidique, mesurée par dosage des diènes conjugués produits, montre une différence selon les organes considérés. Alors que certains organes comme le foie ou le cœur ne montrent pas de variation du taux de diènes conjugués lors d'une intoxication par l'ion cyanure, le cerveau, lui, voit une augmentation importante du taux de diènes conjugués dans les mêmes conditions. Les échantillons de cerveau de souris traités par le cyanure révèlent que la peroxydation est microsomale et non mitochondriale. [11]

La formation de dérivés d'oxydation, plus hydrophiles, entraîne des perturbations de l'architecture membranaire et altère les fonctions des enzymes et transporteurs membranaires. Ce mécanisme explique ainsi partiellement la neurotoxicité de l'ion cyanure. Le calcium jouerait également un rôle important dans l'intensification de la peroxydation lipidique neuronale induite par le cyanure : les inhibiteurs calciques protègent expérimentalement les neurones de l'augmentation des diènes conjugués. [11]

II-II.D. Augmentation du calcium intracellulaire

II-II.D.1. Mécanisme d'augmentation du calcium intracellulaire

Une augmentation de concentration du calcium intracellulaire a été montrée pour plusieurs types cellulaires soumis à l'action de l'ion cyanure : cellules musculaires lisses [344], cardiomyocytes [103], ostéoclastes [302], cellules épidermiques humaines [173] et, *in vitro*, sur des neurones. [293] Cette augmentation de calcium intracellulaire a deux origines : une augmentation de l'influx calcique depuis le milieu extracellulaire et une mobilisation des réserves intracellulaires.

II-II.D.1.a. Augmentation de l'influx calcique depuis le milieu extracellulaire

L'activation des récepteurs membranaires N-méthyl-D-Aspartate (NMDA) par l'ion cyanure intervient en premier lieu dans la neurotoxicité du xénobiotique, comme le montre l'étude de PATEL sur des neurones hippocampiques. [240] [241] Cette activation est directe, par liaison de l'ion cyanure sur le récepteur lui-même. [248] Le récepteur NMDA étant un canal calcique [6], la fixation de l'ion cyanure sur ce dernier induit un influx calcique. La présence d'ions Mg^{2+} dans le milieu extracellulaire est nécessaire à cette activation. Ainsi, l'effet de l'ion cyanure peut être expliqué par une interaction initiale du xénobiotique avec le site de liaison des ions Mg^{2+} du récepteur NMDA. [241]

Une étude menée sur des cellules épidermiques humaines montre une deuxième voie d'entrée des ions calcium depuis le milieu extracellulaire mettant en jeu un antiport Na^+/Ca^{2+} . [173] Le cyanure activerait des canaux sodiques, laissant entrer davantage de sodium extracellulaire. L'influx sodique activerait l'antiport Na^+/Ca^{2+} , augmentant ainsi l'entrée de calcium extracellulaire.

II-II.D.1.b. Mobilisation des réserves intracellulaires

Les expérimentations réalisées par YONG-XIA sur les cellules musculaires lisses d'artères pulmonaires ont montré une augmentation du calcium cytoplasmique après exposition à l'ion cyanure. Celle-ci se réalise à partir des stocks sarcoplasmiques et mitochondriaux des cellules musculaires lisses. L'ion cyanure provoque l'ouverture de

récepteurs canaux couplés au réticulum endoplasmique (récepteurs « ryanodine » et récepteur à inositol triphosphate « IP₃»). [344] [173]

En 1996, KAPLIN a montré que la mobilisation du calcium depuis les réserves intracellulaires via les récepteurs à IP₃ est aussi relayée par le NADH, dont la production est fortement accrue par le détournement du métabolisme cellulaire vers l'anaérobiose. [168]

Page suivante, nous proposons une synthèse des modalités d'augmentation du calcium intracellulaire dans une cellule-type lors d'une exposition aiguë à l'ion cyanure.

II-II.D.2. Conséquences de l'augmentation du calcium intracellulaire

II-II.D.2.a. Induction de l'apoptose

Le traitement de neurones corticaux par un antagoniste spécifique des récepteurs NMDA, bloque l'apoptose cyano-induite ; il en est de même lors d'un traitement des cellules par un chélateur intracellulaire du calcium. L'activation des récepteurs NMDA et l'influx calcique secondaire à celle-ci jouent donc un rôle dans l'apoptose cyano-induite. [288]

Les caspases sont des protéases intervenant dans les mécanismes d'apoptose. [6]

L'utilisation d'un agent inhibiteur de celles-ci bloque également l'apoptose cyano-induite, permettant de dire que les caspases interviennent dans l'apoptose cyano-induite. Par exemple, l'activité protéasique de la caspase-3 augmente 6 heures après l'exposition de neurones corticaux à l'ion cyanure. Cette activité induite se maintient à ce haut niveau pendant 18 heures. L'activation des caspases lors d'une apoptose cyano-induite est donc un signal tardif. Les caspases produiraient des formes activées de l'oxygène. L'augmentation de calcium intracellulaire jouerait un rôle important dans l'activation des caspases. [288]

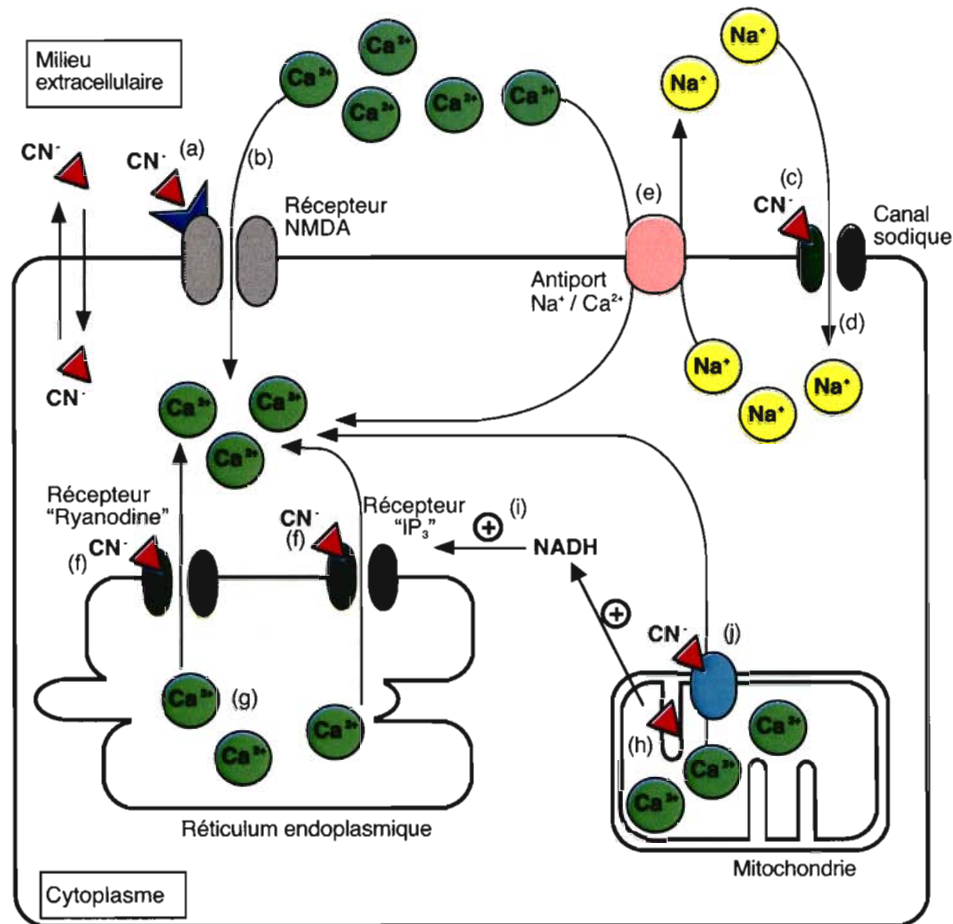


Figure II-16 : Schématisation des modalités d'augmentation de la concentration calcique dans une cellule type.

(a) Activation directe du récepteur NMDA par l'ion cyanure. (b) Entrée des ions calcium par le canal du récepteur NMDA activé. (c) Activation directe des canaux sodiques par l'ion cyanure. (d) Entrée de sodium dans le cytosol. (e) Sortie d'ions sodium et entrée d'ions calcium via les antiports $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$. (f) Activation directe et ouverture des canaux calciques couplés aux récepteurs « Ryanodine » et « IP_3 » du réticulum endoplasmique, induisant une sortie des ions calcium depuis le réticulum. (g), (h) : Inhibition de la phosphorylation oxydative par l'ion cyanure à l'origine de l'augmentation des concentrations cytoplasmiques de NADH, activant l'ouverture du canal « IP_3 » du réticulum endoplasmique (i). (j) Mobilisation directe des ions calcium mitochondriaux par l'ion cyanure.

II-II.D.2.b. Effets sur la libération de neurotransmetteurs

II-II.D.2.b.1. Aspartate et glutamate

L'augmentation du calcium intracellulaire dans un contexte d'ischémie, induite expérimentalement sur des neurones cérébelleux, provoque un important relargage de neurotransmetteurs excitateurs comme l'aspartate et le glutamate. [255] La libération accrue de ces acides aminés par l'ischémie est liée à un premier mécanisme classique d'exocytose

calcium-induite. Le glutamate relargué activerait lui même les récepteurs NMDA, amplifiant l'influx calcique qui augmente à son tour l'exocytose de glutamate ; le mécanisme est ainsi auto-entretenu. [255] [172] [129]

L'incubation d'échantillons de cervelet, d'hippocampe et de cortex de souris avec du cyanure de potassium montre que le relargage rapide de glutamate est lié à des mécanismes dépendants du calcium mais aussi à des mécanismes non dépendants du calcium. [239]

Aspartate et glutamate potentialisent les effets induits par les récepteurs NMDA vus précédemment, expliquant ainsi l'excitabilité neuronale observée lors d'une intoxication par l'ion cyanure. [172]

II-II.D.2.b.2. Catécholamines

Une étude menée *in vitro* sur des cellules chromaffines dissociées de médullosurrénale de cobaye a montré l'induction d'une sécrétion directe de catécholamines sous l'action de l'ion cyanure [149], expliquant l'augmentation du taux de catécholamines plasmatiques lors de l'administration d'une dose sub-létale de cyanure de potassium. [167] Les ions calcium entrent en jeu dans le mécanisme de libération. [48]

Une augmentation de noradrénaline dans les bulbes olfactifs et dans le cervelet de rats a été démontrée en 1985. [250] Aucune modification de concentration de noradrénaline n'a cependant pu être révélée dans les autres régions du cerveau étudiées, à savoir cortex frontal, hippocampe, hypothalamus et corps striés. [250] Une augmentation cyano-induite de concentration en dopamine dans les corps striés apparaît corrélée à l'apparition de convulsions chez des rats. [63]

Le xénobiotique aurait ainsi la propriété d'induire directement la libération de catécholamines, tant dans le flux plasmatique à partir de la médullosurrénale, qu'au niveau du système nerveux central.

II-II.E. Production de monoxyde d'azote

L'activation des récepteurs NMDA par l'ion cyanure induit la production de monoxyde d'azote, comme l'a montrée l'étude de l'exposition de cellules cérébelleuses à du cyanure de potassium. [48] [130] En effet, la NO synthétase des cellules nerveuses (nNOS) est couplée à la sous-unité R1 du récepteur NMDA dans les sites pré- et post-synaptiques neuronaux. [9]

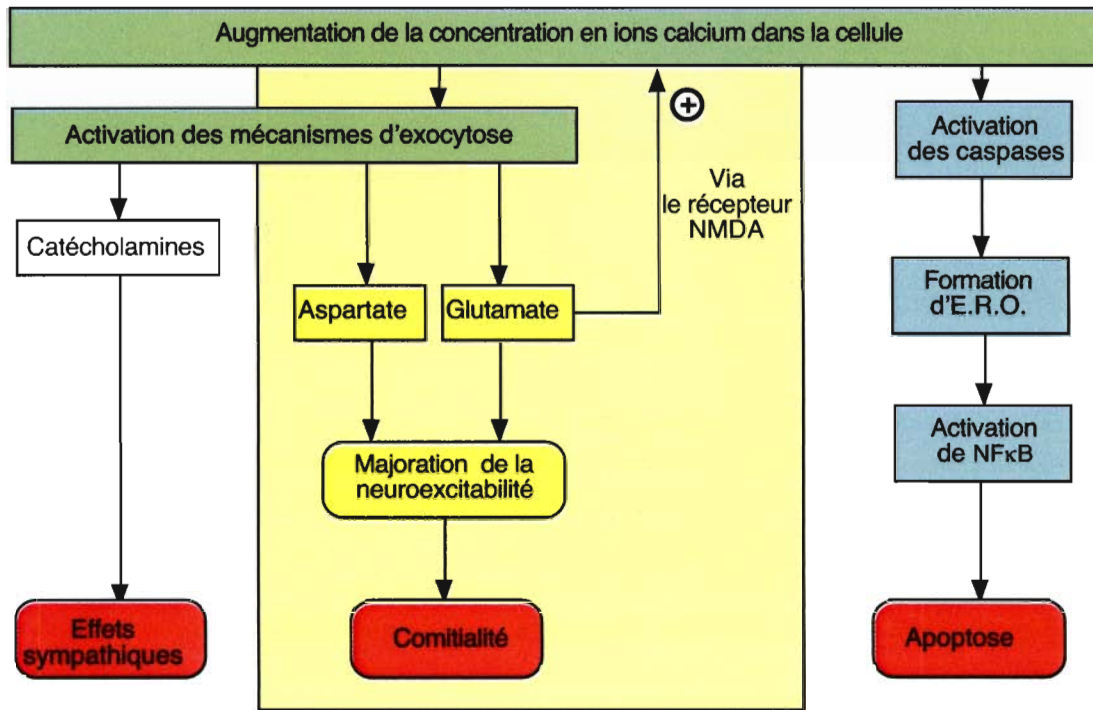


Figure II-17 : Résumé des conséquences de l'augmentation de la concentration cellulaire en calcium.

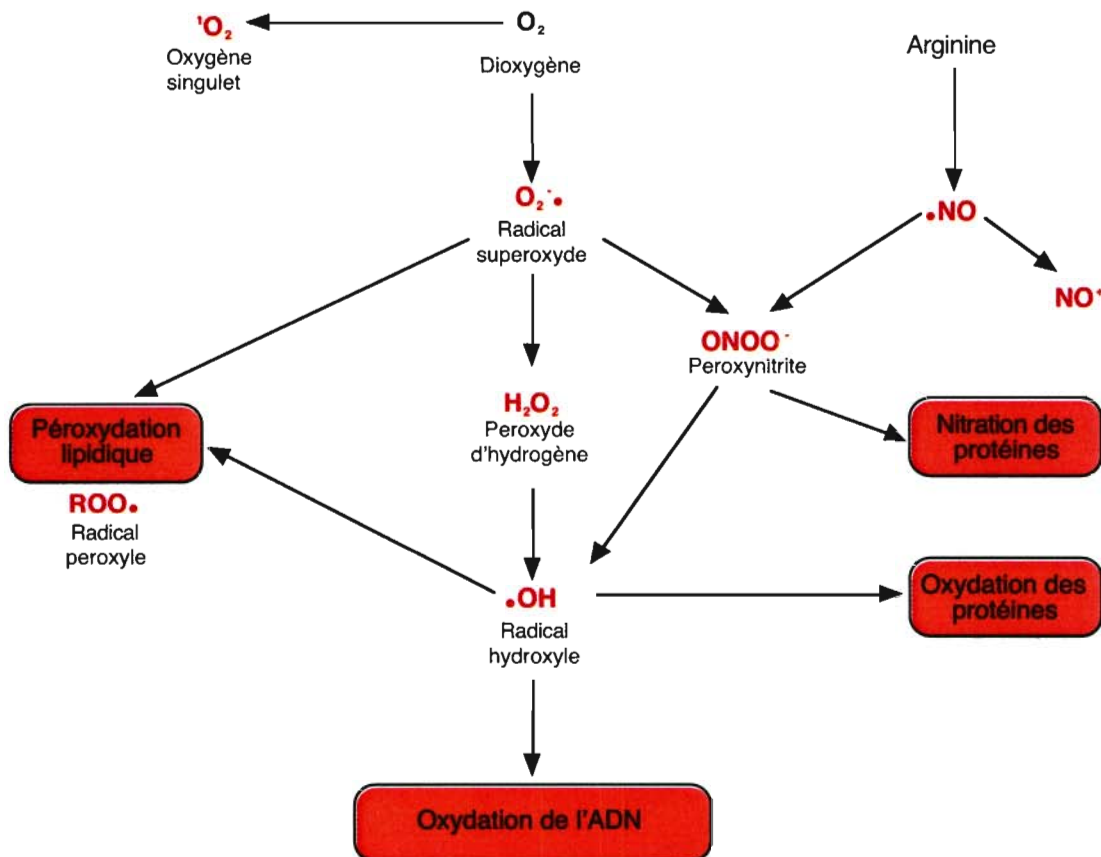


Figure II-18 : Nature et relation entre les principaux radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène et de l'azote intervenant dans le phénomène du stress oxydant. (D'après LIEVRE, 2001)

Outre son rôle probable dans le déclenchement des crises comitiales cyano-induites [339], le NO aurait deux conséquences majeures : l'induction d'une apoptose [222] [182] et l'inhibition de la phosphorylation oxydative.

II-II.E.1. Apoptose NO induite

IZUMI a montré la médiation du NO dans la neurotoxicité induite par les récepteurs NMDA en étudiant des échantillons d'hippocampe de rats. [157] Le NO est un médiateur de la neurotoxicité liée au glutamate dans les neurones. [84] Le radical $\bullet\text{NO}$ réagit avec l' $\bullet\text{O}_2^-$ pour former du peroxy-nitrite capable d'endommager les structures cellulaires comme les protéines, les lipides et les acides nucléiques. [222] En présence d'oxygène, le radical $\bullet\text{NO}$ effectue une nitrosylation du glutathion et peut ainsi modifier l'activité de facteurs de transcription et induire la nécrose ou l'apoptose de la cellule. [182]

II-II.E.2. Inhibition de la phosphorylation oxydative

Le NO inhibe de manière réversible la cytochrome c oxydase mitochondriale. Les nitrosothiols, obtenus par réaction du NO avec des radicaux $-\text{SH}$, inactivent le complexe I de la chaîne respiratoire tandis que le peroxy-nitrite inhibe les complexes I, II et IV de la chaîne respiratoire. [57]

Page suivante, nous proposons un schéma de synthèse des actions toxicodynamiques de l'ion cyanure.

Ainsi, l'action dynamique de l'ion cyanure comporte de multiples versants ; l'inhibition de la cytochrome oxydase ne constitue qu'un aspect de l'action du xénobiotique sur la cellule.

Les effets à courts termes, comme la mobilisation du calcium intracellulaire, vont permettre de comprendre une grande partie du tableau clinique de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure abordé dans les pages qui suivent, tandis que l'initiation des mécanismes d'apoptose autorise l'abord des conséquences cliniques de l'évolution d'une exposition aiguë suffisante au xénobiotique.

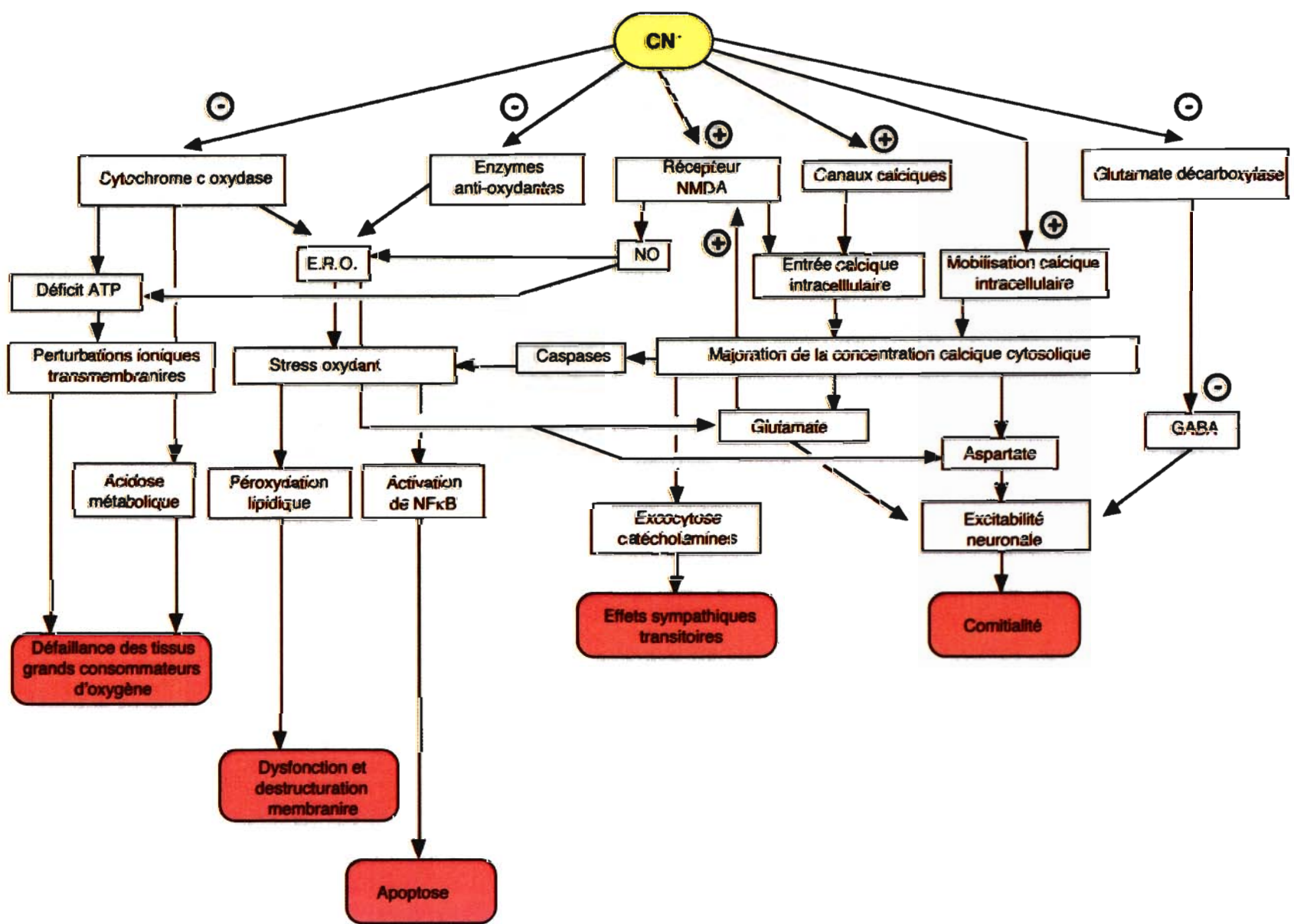


Figure II-19 : Schéma de synthèse des actions toxicodynamiques de l'ion cyanure.

II-III. Aspects cliniques et paracliniques de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure

Il existe une grande variation du tableau clinique de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure. La nature des signes et symptômes, l'intensité de ceux-ci, la chronologie et la vitesse d'évolution du tableau dépendent à la fois de la substance cyanogène en cause et de l'exposition, c'est-à-dire de la voie de pénétration du xénobiotique dans l'organisme, et de la dose considérée. [33] [49] [50] [172] [221] [247]

Ainsi, un arrêt cardio-respiratoire peut être observé dans les premières minutes qui suivent le début d'une exposition à une atmosphère à forte concentration d'acide cyanhydrique ou l'ingestion d'une grande quantité de cyanures alcalins. [49] A l'inverse, une exposition digestive à des nitriles aliphatiques ne conduira à l'apparition d'un tableau clinique d'intoxication à l'ion cyanure qu'après un délai de plusieurs heures. [49] [217] [311]

Il n'existe pas de signe pathognomonique d'une intoxication à l'ion cyanure. [172] Les signes et symptômes rencontrés lors d'une exposition aiguë à l'ion cyanure ne sont pas spécifiques [172], mais reflètent en grande partie la souffrance hypoxique du système nerveux central et de l'appareil cardiovasculaire [221], organes particulièrement oxygénodépendants. [172]

II-III.A. Aspects cliniques par appareils et systèmes

II-III.A.1. Système nerveux central

Les signes et symptômes neurologiques sont l'expression d'une stimulation directe initiale des neurones, suivie d'une souffrance hypoxique plus ou moins progressive de ceux-ci, avec dépression du système nerveux central considéré par certains auteurs comme l'« organe cible » le plus sensible à l'ion cyanure.

A minima, le tableau clinique neurologique comporte agitation, céphalées, anxiété, vertiges ou sensations de vertige, syndrome ébrieux, tremblements, paresthésies et asthénie. [49] Une atteinte neurosensorielle est possible s'exprimant par une hypoacousie ou des troubles visuels à type d'amaurose transitoire. [65] [131] [254]

Selon la dose absorbée, ces premiers signes se complètent plus ou moins rapidement d'une confusion, d'une altération de la conscience suivie d'une perte de

connaissance initiant un coma volontiers convulsif. [49] [305] Des situations d'hypertonie et d'opisthotonos ont été décrites. [243]

S'il est facile d'objectiver un coma persistant, la mise en évidence d'une atteinte neurologique transitoire reste moins aisée, notamment en cas d'exposition faible dans un contexte d'exposition à des fumées d'incendies. [49] Une des présentations neurologiques possibles est le patient conscient mais agité et non-coopérant, présentant une confusion mentale modérée. [49] Dans le contexte particulier des fumées d'incendies, l'absence de signes neurologiques (inconscience, altération des fonctions supérieures) présente une valeur prédictive négative de 98 %, témoignant de la grande sensibilité du système nerveux central à l'ion cyanure. [49]

Enfin, les signes respiratoires témoignent pour partie de l'atteinte neurologique centrale avec altération de la commande ventilatoire centrale conduisant à des pauses et / ou une apnée potentiellement fatale. L'arrêt respiratoire peut être à l'origine du décès tandis que l'arrêt cardiaque peut ne survenir que secondairement.

II-III.A.2. Appareil cardio-vasculaire

L'appareil cardio-vasculaire répond en deux phases à l'action toxicodynamique de l'ion cyanure. La première phase précoce présente une hypertension, accompagnée d'une bradycardie réflexe. Des arythmies supraventriculaires peuvent émailler cette première phase, probable conséquence de la libération de catécholamines endomyocardiques ou systémiques, avec vasoconstriction sympathique. [290]

La seconde phase plus tardive est une phase d'hypotension artérielle, conséquence d'une vasoplégie, d'une action inotrope négative du xénobiotique et d'une dépression en ATP [172], le tout accompagné d'une tachycardie réflexe. [141]

Ces deux phases peuvent se résumer à un effet inotrope positif transitoire, suivi d'un effet inotrope négatif. [172] In fine, l'évolution conduit à une bradycardie, une hypotension et une défaillance myocardique dans un contexte de troubles du rythme ventriculaire, témoin de la souffrance myocardique et nodale, conduisant au collapsus et à un état de choc cardiogénique.

Une caractéristique intéressante de l'évolution finale est que le collapsus peut être associé à une absence de tachycardie, soit un état de choc à fréquence cardiaque conservée. [49] [212]

II-III.A.3. Appareil respiratoire

L'atteinte respiratoire se manifeste en deux phases successives. A minima, la première phase présente une gêne respiratoire, une irritation des voies aériennes supérieures, une soif d'air, suivies par une dyspnée à type de polypnée ou tachypnée. [65] [141] Dans une seconde phase, la dépression respiratoire précède la survenue de pauses, de gasps et d'apnées, caractérisés par la diminution de la fréquence et de l'amplitude ventilatoires [290], parfois accompagnés d'un œdème aigu du poumon. [68] [141] [254]

L'hyperpnée initiale demeure la conséquence de la stimulation des centres respiratoires par le xénobiotique d'une part et l'expression de la réponse physiologique à l'acidose métabolique d'autre part. La seconde phase correspond à la dépression respiratoire d'origine centrale. [49] [131]

La survenue d'apnées précoces est possible en cas d'absorption d'une dose d'emblée importante ; une apnée primaire peut suivre la phase d'hyperventilation. Cette apnée primaire est généralement suivie d'une reprise ventilatoire spontanée puis d'une apnée secondaire, contemporaine ou non de l'arrêt cardiaque. [242]

L'œdème pulmonaire relève d'une origine mixte : cardiogénique d'une part et lésionnelle par toxicité directe cellulaire d'autre part. [52] [127] L'origine centrale de cet O.A.P. reste discutée ; dans ce cas, la participation du défaut du ventricule gauche serait mineure. Néanmoins, la fréquence de résolution des œdèmes pulmonaires en cause serait trop importante pour retenir cette hypothèse, selon certains auteurs. [127]

II-III.A.4. Appareil digestif

L'ingestion de substances cyanogènes, de cyanures minéraux notamment alcalins, conduit à l'apparition de douleurs abdominales de type épigastriques ou non, de nausées, de diarrhées et de vomissements. [65] [221] Ces signes non spécifiques sont dus à la nature corrosive des sels de cyanures. [141] [172] [221]

Les nausées et vomissements se rencontrent, y compris en cas d'expositions non digestives, traductions de l'atteinte centrale. [131]

II-III.A.5. Téguments et muqueuses

Les cyanures halogénés conduisent à un tableau d'irritation plus ou moins marqué en fonction de l'exposition, associant larmoiement et rhinorrhées à minima, à des signes respiratoires d'un tableau irritatif, jusqu'à l'expression clinique d'un O.A.P..

L'exposition tégumentaire aux sels solubles de l'acide cyanhydrique induit une brûlure chimique. [141] [221]

La coloration rouge-cerise [172] [212] due à la saturation veineuse anormale en dioxygène est inconstante [290] ou retrouvée en post-mortem. [221] Pour les mêmes raisons, l'égalité de coloration des vaisseaux rétiniens artériels et veineux à la réalisation du fond d'œil a été classiquement décrite. [131] [290]

La coloration normale de la peau demeure faussement rassurante [49] et peut se maintenir jusqu'au moment de l'arrêt cardiaque. La cyanose rencontrée dans les autres étiologies de collapsus reste très rare. [49] Il n'y a pas de cyanose due à l'ion cyanure lui-même. Celle-ci se voit tardivement et demeure liée à l'état de choc. [131] [197] La présence d'une hypoxie sans cyanose détermine pour certains une clef diagnostique clinique. [68]

Enfin, le revêtement cutané peut être le témoin des atteintes systémiques, notamment des atteintes de l'appareil cardio-vasculaire et du système nerveux central, et associe sueurs, pâleur et froideur cutanées. [65]

II-III.B. Tableaux cliniques

Le tableau initial associe classiquement une hyperpnée, des palpitations, des céphalées, des vertiges, un étourdissement, le tout pouvant se présenter comme une attaque de panique et confondre le diagnostic à ce stade. [131] Les vomissements, la bradycardie, l'hypotension, le coma, les convulsions et l'apnée sont des signes tardifs. [131] Une phase de latence de 15 - 30 minutes à plusieurs heures peut être observée après le moment de l'ingestion selon qu'il s'agit respectivement des sels de l'acide cyanhydrique et de composés cyanogènes comme des nitriles ou des glycosides cyanogéniques. [221]

II-III.B .1. Forme suraiguë

Si certains auteurs ont évoqué la « sidération du système nerveux central » en

quelques secondes [212] [242], une exposition à de fortes concentrations de HCN gazeux conduit au développement, en 15 secondes, d'une hyperpnée d'origine centrale [172] et d'une perte de la conscience en 30 secondes. L'apnée suit en 3 à 5 minutes, elle-même suivie d'une perte de l'activité cardiaque. La mort survient 5 à 8 minutes après l'exposition. [50] [65] [221]

Un tel tableau survient lors d'une inhalation d'une concentration élevée d'acide cyanhydrique ou au décours d'une ingestion massive d'un de ses sels facilement dissociables.

II-III.B.2. Forme aiguë

Il s'agit d'un tableau clinique qui associe atteintes neurologiques, respiratoires et cardiovasculaires à des degrés divers selon la dose absorbée. [33]

Selon PAULET, la description clinique résultant en partie de l'hypoxie progressive, [172] peut être segmentée en trois stades [243] :

- Stade 1 : vertiges, angoisses, sensation de manque d'air, tachypnée ample et soif d'air.
- Stade 2 : hypoacousie, amaurose, confusion, convulsions, coma profond, pauses respiratoires, hypotension et mydriase.
- Stade 3 : collapsus, bradypnée, arythmies, bradycardie, arrêt cardiorespiratoire et cyanose.

Si l'exposition se fait par voie digestive, l'évolution clinique est précédée d'un délai de 15 à 30 minutes d'intervalle libre en cas d'ingestion de sels solubles de l'acide cyanhydrique et de quelques heures en cas d'ingestion de substances cyanogènes. [221]

II-III.B.3. Forme subaiguë

Il s'agit d'une forme mineure qui ne retient que des céphalées accompagnées de vertiges et d'anxiété. Des vomissements sont parfois notés. Les formes subaiguës sont généralement résolutive de manière apparente en quelques heures, avec ou sans traitement. [33]

II-III.C. Aspects paracliniques

II-III.C.1. Recherche d'une acidose lactique

Certes non spécifique mais objectivable dès la première heure, l'acidose lactique reste considérée comme l'élément biologique le plus constant de l'intoxication à l'ion cyanure, la valeur normale classiquement admise étant de 1 à 2 mmol.L⁻¹. [33] [49] [256] Dans une série de 36 cas de patients intoxiqués dans un contexte d'incendies, l'acidose lactique est retrouvée dans 50 % des cas, constituant ainsi le premier signe « au sens large », devant tous les autres signes cliniques. [49]

L'acidose lactique est non seulement la traduction de l'inhibition mitochondriale de la phosphorylation oxydative, mais aussi de la libération des catécholamines circulantes, de l'hyperglycémie souvent intense, conséquence de la mobilisation des stocks hépatiques de glycogène sous l'effet des catécholamines libérées [29] [167], des convulsions [63], de l'insuffisance circulatoire [18] [29] [212] et de l'apnée d'origine centrale. [18] [42] [190]

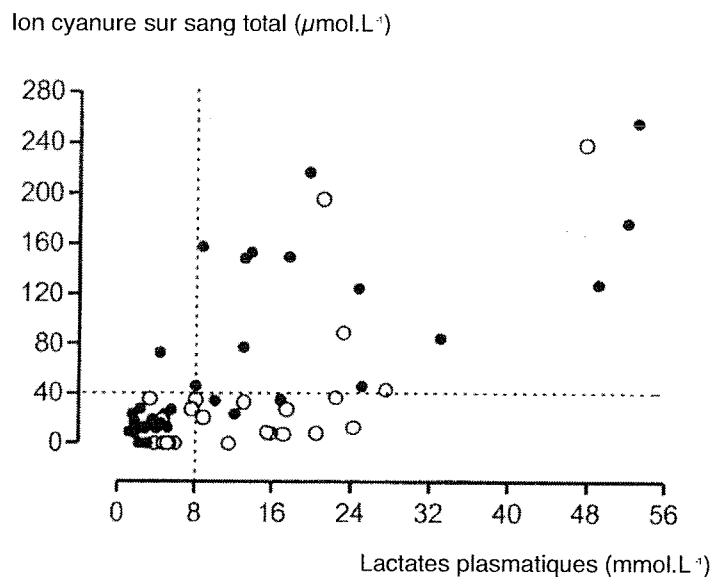


Figure II-20 : Corrélation entre les concentrations en lactates plasmatiques et la concentration en ion cyanure dans le sang total.

Les points rapportés correspondent aux dosages réalisés chez des patients exposés à l'ion cyanure, en dehors du contexte des fumées d'incendies, soit lors d'une intoxication « pure » à l'ion cyanure.

Les points noirs correspondent à des patients non traités par catécholamines, tandis que les points blancs correspondent à des patients ayant bénéficié d'au moins une injection de catécholamines. Le seuil de 8 mmol.L⁻¹ représente le compromis le plus rentable entre la spécificité et la sensibilité, ce qui correspond à une concentration de 40 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ d'ion cyanure dans le sang total. (Modifié d'après BAUD, 2002)

BAUD a démontré la corrélation significative entre la concentration des lactates plasmatiques et la concentration des ions cyanures dans le sang total. [25] [29] [49] Une acidose métabolique avec une concentration en lactates supérieure ou égale à 7 mmol.L⁻¹ doit faire évoquer le diagnostic d'une intoxication sévère à l'ion cyanure dans le cas d'une intoxication « pure » à l'ion cyanure, tandis qu'une concentration en lactates de 10 mmol.L⁻¹ constitue un signe biologique sensible et spécifique d'une intoxication cyanhydrique importante chez les exposés aux fumées d'incendies ; cette valeur de lactatémie équivaut à une concentration en ion cyanure de 40 μmol. .L⁻¹. [33] [49]

Ainsi, la présence d'une lactacidémie dans un contexte de suspicion d'intoxication aiguë à l'ion cyanure, constitue un signe sensible et spécifique permettant de conforter l'hypothèse diagnostique et de juger de la sévérité de l'intoxication. [33]

II-III.C.2. Les gaz du sang

Les gaz du sang contribuent au diagnostic lorsqu'ils montrent une abolition du gradient d'oxygénation artériovéneux [49], expression circulante du défaut d'extraction de l'oxygène par les tissus périphériques, conséquence de l'altération des fonctions respiratoires cellulaires. Il s'agit de l' « artériolisation » du sang veineux. [126] [164] [247]

Ainsi, une PaO₂ conservée, associée à une acidose métabolique, une saturation artérielle en oxygène normale, une différence de saturation artério-veineuse en dioxygène diminuée à moins de 10 mmHg [50], avec une saturation veineuse centrale supérieure à 70 %, sont autant d'éléments en faveur d'une intoxication aiguë à l'ion cyanure. [131] [164] [208]

II-III.C.3. Le trou anionique

Le calcul du trou anionique reflète la présence d'un anion indosé selon la formule habituelle suivante :

$$[\text{Na}^+ + \text{K}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-] \quad (\text{toutes valeurs en millimoles})$$

Sa valeur normale est comprise entre 8 et 16 mmol.L⁻¹. En règle générale, l'augmentation du trou anionique est principalement déterminée par l'accumulation d'anions acides, soit les lactates dans l'intoxication aiguë à l'ion cyanure.

II-III.C.4. Contribution de la toxicologie analytique

La recherche qualitative, ou le dosage des ions cyanures dans les prélèvements biologiques, ne peut être réalisée dans l'urgence et ne constitue donc pas un critère diagnostique utile au moment de la prise en charge. [49]

Le dosage quantitatif de cyanures dans le sang total est réalisable par des méthodes de spectrométrie permettant un dosage spécifique. Le délai nécessaire au rendu des résultats, lié à la disponibilité et à l'accessibilité des centres compétents, implique de fait une utilisation à visée rétrospective de ces techniques et la nécessité d'une qualité de conservation optimale des prélèvements. Une température ne dépassant pas 4°C, ou mieux, la congélation dans des conditions adaptées, font d'une biothèque un outil fort appréciable dans un grand centre hospitalier, notamment pour la validation rétrospective d'hypothèses étiologiques si la question d'une intoxication aiguë a été évoquée.

La présence d'une concentration supérieure ou égale à 40 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ d'ion cyanure dans le sang total est considérée comme toxique. Une concentration supérieure à 100 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ est potentiellement létale, même s'il n'existe pas de valeur-seuil au delà de laquelle la mort est certaine. [49]

Le test de Lee Jones sur le liquide d'aspiration gastrique ou sur les liquides de vomissements conduit à observer une couleur bleu-vert caractéristique de la formation de ferricyanure. [49] [131] Néanmoins, les faux positifs sont nombreux : benzodiazépines, phénothiazines, barbituriques et antidépresseurs tricycliques sont classiquement confondants. [49]

II-III.C.5. Electrocardiogramme

Les signes électrocardiographiques rythmiques sont multiples, et reflètent la souffrance hypoxique du myocarde. Ils peuvent objectiver une bradycardie sinusale, une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire précédant l'asystolie et divers degrés de blocs atrio-ventriculaires. La tachycardie sinusale réflexe, contemporaine de la vasoplégie et la tachycardie initiale constituent les signes électrocardiographiques les plus précoces. [68] [164]

II-III.D. Diagnostic

Poser le diagnostic d'intoxication aiguë à l'ion cyanure demeure difficile, sauf dans les contextes particuliers de l'accident professionnel, ou de ceux où l'interrogation rapidement contributive de l'entourage d'un suicidant permet d'évoquer cette étiologie d'emblée. [68]

D'une manière plus générale, l'évocation du diagnostic de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure relève d'un faisceau d'arguments : anamnestiques, cliniques et paracliniques.

D'un point de vue anecdotique, la recherche de l'odeur d'amande amère est inconstamment contributive car masquée par l'odeur de suie dans les contextes d'incendies [49] et par ailleurs non identifiée par tous les examinateurs, comme déjà évoqué en première partie.

La présence d'un trou anionique augmenté et d'une acidose lactique sévère demeure le critère diagnostique le plus fiable. [68]

Le cas particulier d'une exposition à des fumées d'incendies doit conduire à l'hypothèse diagnostique d'une intoxication aiguë à l'ion cyanure dans les circonstances suivantes : [49]

Feu dans un espace clos
Présence de suie dans la bouche et dans les expectorations
Altération de la conscience ou des fonctions supérieures
Présence d'une hypotension
Lactates plasmatiques supérieurs à 10 mmol.L⁻¹
(Si la surface de brûlure n'excède pas 15 % de la surface cutanée totale)

Tableau II-7 : Critères diagnostics d'une intoxication aiguë à l'ion cyanure dans un contexte d'exposition à des fumées d'incendies. (D'après BORRON, 1996)

Dans tous les autres cas, une perte de connaissance rapide ou la présentation d'un coma concomitant à une instabilité cardio-vasculaire et à une lactatémie supérieure à 8 mmol.L⁻¹, notamment dans un contexte compatible ou suggérant une exposition possible à l'ion cyanure, doit faire évoquer le diagnostic d'intoxication aiguë à l'ion cyanure. [50]

II-III.E. Evolutions et séquelles

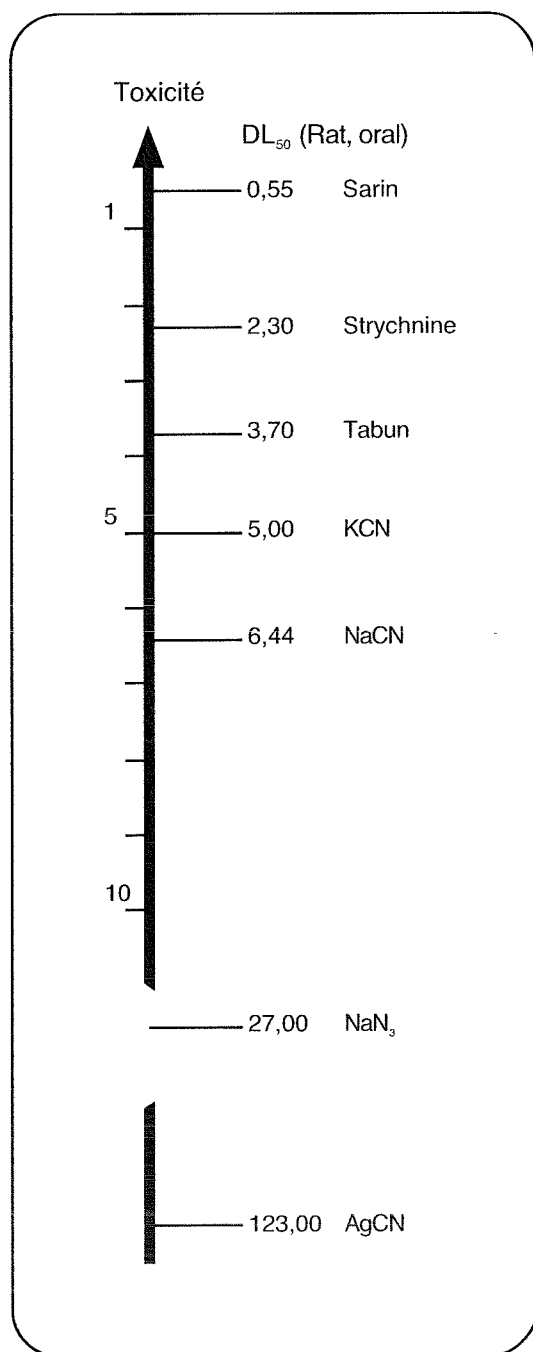
Les patients survivants d'une exposition aiguë à l'ion cyanure sont susceptibles de développer une atteinte neurologique séquellaire, conséquence de l'apoptose neuronale cyano-induite. [105] [237] Les signes les plus fréquemment rencontrés associent dystonie, dysarthrie, rigidité et bradykinésie s'intégrant dans un syndrome parkinsonien. Un intervalle libre de quelques semaines à quelques mois est classiquement décrit, même si des signes subtils peuvent être retrouvés dès les premiers jours. [172]

Les explorations tomodensitométriques et d'imagerie par résonance magnétique objectivent des atteintes des noyaux gris centraux (globus pallidus, putamen et hippocampe).

Si la situation peut s'avérer réversible dans un certain nombre de cas, l'évolution vers un syndrome extrapyramidal sévère et peu répondeur voire réfractaire aux traitements médicamenteux, reste de mise. [113] [345]

II-IV. Seuils toxiques

II-IV.A. Données expérimentales



Les données expérimentales conduisent à considérer les doses létales consignées dans l'échelle ci-contre. Les doses létales 50 (DL₅₀) confortent l'idée d'un xénobiotique toxique à de très faibles doses. L'échelle ci-contre permet de situer les sels de l'acide cyanhydrique parmi les agents connus pour être les plus délétères pour les Mammifères. Ceux-ci sont à considérer comme « super toxiques » à « toxiques ». [125]

La toxicité intrinsèque de l'agent cyanogène croît avec sa solubilité et sa dissociabilité. Ainsi, il existe des facteurs de respectivement 20 et 40 entre les cyanures de sodium et de potassium (agents cyanogènes de la classe 1) et le cyanure d'argent (agent cyanogène de la classe 5).

La voie respiratoire permet d'évaluer la toxicité de l'acide cyanhydrique gazeux : les DL₅₀ chez le rat sont de l'ordre de 142 ppm pendant 30 minutes, [137] valeur proche des seuils toxiques rapportés chez l'Homme, comme étudié dans le paragraphe suivant.

Figure II-21 : Echelle des doses létales 50 exprimées en mg.kg⁻¹ par absorption digestive, chez le rat. [137] [305]

II-IV.B. Relations dose-effet chez l'Homme

La relation entre l'exposition et les effets cliniques est rapportée dans le tableau ci-dessous qui fait appel à des références anciennes [243] reprises depuis dans toutes les publications y compris les plus récentes. [221]

Réponse clinique	Concentration aérienne (ppm)
Décès sans délai	270 à 300
Fatal en 10 minutes	181
Fatal en 30 minutes	135
Fatal entre 30 à 60 minutes	110 à 135
Aucun effet immédiat ou retardé, avec 20 à 60 minutes d'exposition	45 à 54
Tableau clinique modéré (plusieurs heures d'exposition)	18 à 36

Tableau II-8 : Réponse clinique attendue en fonction de l'exposition à des vapeurs d'acide cyanhydrique. (Synthèse d'après PAULET, 1957, repris par HALL, 1986 et MOROCCO, 2005)

La littérature fait également état des conséquences observées suite à l'injection de 0,15 à 0,20 mg.kg⁻¹ de cyanure de sodium à des soldats « volontaires » sains : une stimulation ventilatoire associée à une pause sinusale sans activité auriculaire de 0,88 à 4,2 secondes est décrite. [273]

La plus petite dose létale par ingestion est de 50 mg pour l'acide cyanhydrique et de 200 à 300 mg pour le cyanure de potassium, [141] [221] tandis que la dose létale moyenne chez l'adulte non traité est estimée entre 140 et 250 mg. [247]

Le tableau suivant rapporte la relation dose-effet en fonction des concentrations en ion cyanure sur sang total.

Réponse clinique	Concentration sanguine ($\mu\text{mol.L}^{-1}$)
Absence d'intoxication chez un non-fumeur	0 à 12,3
Absence d'intoxication chez un fumeur	0,6 à 20
Aucune	8 à 20
Tachycardie, flush	20 à 38
Altération de la vigilance, confusion	48 à 95
Coma	95 à 114
Décès	114

Tableau II-9 : Réponse clinique attendue en fonction de la concentration sanguine totale en ion cyanure. (D'après HALL, 1986)

II-IV.C. Valeurs réglementaires

Dans le contexte professionnel, les travailleurs exposés dans les secteurs d'activité utilisant des « cyanures » sont réglementairement protégés par des valeurs-seuils. La valeur limite de moyenne d'exposition, ou V.M.E., indique la concentration moyenne maximale admissible, pondérée pour huit heures par jour, et 35 heures par semaine de travail et a pour objectif de protéger des effets à long terme. [301]

Les valeurs limites d'exposition ou V.L.E. actuellement en vigueur en France sont présentées dans le tableau suivant. Il s'agit des concentrations maximales pouvant être atteintes pendant au plus 15 minutes : elles visent à prévenir les effets toxiques aigus. [301]

Substances	V.M.E. (ppm)	V.L.E. (ppm)
Acide cyanhydrique	2	10
Cyanogène	4	20
Chlorure de cyanogène	-	0,6
Cyanure inorganique	5	-
Acétonitrile	40	-
Acrylonitrile	2	15

Tableau II-10 : Valeurs réglementaires d'exposition professionnelle aux principaux cyanogènes en France. (Synthèse d'après [301] [137])

L'ensemble des cyanures inorganiques (classes 1 et 5) dispose du même seuil réglementaire. Le seuil le plus faible observé pour le chlorure de cyanogène s'explique par le caractère irritant de ce cyané halogéné ; ses caractéristiques ne sont pas compatibles avec une exposition sur des durées supérieures à quelques minutes expliquant ainsi qu'il n'existe pas de V.M.E. pour cette substance.

L'exposition à l'ion cyanure conduit donc plus ou moins rapidement à un tableau clinique de sévérité variable, expliqué par la cinétique et la dynamique de l'intoxication.

La prise en charge d'une intoxication aiguë à l'ion cyanure ne peut être retardée : les notions comprises dans cette deuxième partie vont permettre d'envisager le traitement du patient. En cas d'intoxication fortement suspectée, prévisible ou avérée, les modalités thérapeutiques font systématiquement appel à un antidote ou « anticyanure spécifique ».

Troisième partie :

Aspects thérapeutiques
de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure

Le traitement de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure comporte deux versants : la prise en charge non spécifique, qui implique le maintien des fonctions vitales par l'utilisation des moyens de réanimation, et le traitement spécifique, soit l'utilisation des antidotes ou « anticyanures » spécifiques.

Nous proposons de voir dans un premier lieu la prise en charge non spécifique, dans laquelle l'oxygénothérapie ne sera que très brièvement abordée ; le traitement par le dioxygène de l'intoxiqué à l'ion cyanure sera considéré comme une prise en charge spécifique pour une grande part de son action.

III-I. Prise en charge non spécifique

III-I.A. Limitation de l'exposition

III-I.A.1. Décontamination externe

Les mesures de décontamination externe 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, à température agréable doit être prolongé pendant au moins 15 minutes, montre en main. [180]

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.

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. [90] [172] [221] [229]

Certains auteurs insistent sur la nécessité du port de protections individuelles (gants, masque) lors de la décontamination des patients intoxiqués ; des contaminations secondaires au contact des victimes ont été rapportées. [126]

III-I.A.2. Décontamination digestive

III-I.A.2.a. Vomissements provoqués et lavage gastrique

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 ou de provocation de vomissements. Classiquement proposées [90] [172] [305], 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. [126]

Devant le risque d'hypoxie en cas d'inhalation, les vomissements provoqués ne sont pas recommandés. [180] En cas de réalisation d'un lavage gastrique, les liquides recueillis devront être conservés dans la perspective éventuelle d'une contribution analytique.

III-I.A.2.b. Charbon végétal activé

L'administration de charbon végétal activé reste une notion discutée. Des publications récentes préconisent l'ingestion de charbon activé dans les meilleurs délais en cas d'exposition par voie digestive. [90] [180] [305]

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 écrétant le pic d'absorption. Ainsi, si l'on tient compte de la relation dose-effet, le pic d'absorption écrêté en présence de charbon permet d'espérer une disponibilité moindre du xénobiotique en fonction du temps, donc une action dynamique moins marquée de ce dernier.

L'adsorption sur la très grande surface des particules de charbon ($3500 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) est fonction des caractéristiques physicochimiques du xénobiotique considéré. Classiquement, les molécules capables d'être adsorbées doivent disposer d'une masse moléculaire supérieure à plusieurs dizaines de daltons.

La nature de l'ion cyanure et sa faible masse moléculaire font du xénobiotique un piètre candidat théorique à l'adsorption par le charbon activé. Certains auteurs ne considèrent pas le cyanure comme étant significativement adsorbé par le charbon activé, [236] alors que d'autres avancent des résultats expérimentaux très favorables [185], avec un niveau d'adsorption proposé de 35 mg par gramme de charbon activé. [172]

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. [172]

Les masses moléculaires plus élevées, associées à la nature organique des glycosides cyanogéniques et des nitriles de hauts poids moléculaires, comme l'adiponitrile (CAS 11-69-3), doivent à l'inverse faire discuter le traitement par charbon activé, d'autant plus que la biotransformation hépatique ou intestinale de ces agents cyanogènes permet de disposer d'un délai supplémentaire pour la mise en œuvre d'une thérapeutique de décontamination efficace (classes 1,2 et 5).

III-I.A.2.c. Décontamination digestive « orientée »

L'efficacité de l'ingestion de deux solutions [A] et [B] fraîchement mélangées 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. [114] [229]

Proposée durant des décennies, l'administration aux Etats-Unis de cette « trousse anticyanure 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. [114] [229]

III-I.A.3. Limiter l'exposition respiratoire

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. [79]

III-I.B. Maintien des fonctions vitales

Une des premières mesures à mettre en œuvre reste d'oxygéner le patient exposé. Indépendamment de l'état ventilatoire du patient, l'oxygénothérapie normobare avec une FiO_2 à 1 est une urgence thérapeutique. Le maintien de la ventilation ne peut pas passer par les manœuvres de secourisme habituelles comme le bouche-à-bouche : un des émonctoires physiologiques de l'ion cyanure demeure l'exhalation alvéolaire d'acide cyanhydrique pouvant conduire à l'intoxication secondaire des sauveteurs. [33] [126] [172]

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, seront réalisés dès la médicalisation du patient ou la prise en charge par des secouristes professionnels. [180]

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 par le soutien du myocarde défaillant, et la correction de la vasoplégie, 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. [2]

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 être également utilisé secondairement : dose de charge de $3 \text{ à } 5 \text{ mg.kg}^{-1}$ en injection intraveineuse très lente en surveillant la fréquence cardiaque et la pression artérielle, suivie d'une perfusion continue de 2000 à 3000 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.

Particularités d'une prise en charge d'un nombre élevé de victimes

Dans le contexte particulier où l'intoxication collective est suspectée, les critères de tri adaptés suivants sont proposés par KOSCHEL. [180]

Tableaux cliniques – critères d'évaluation	
Priorité absolue	Tableau clinique marqué, incluant des crises convulsives, ou un épisode d'apnée, mais présentant une activité cardiaque. Les victimes sont prioritaires pour bénéficier d'antidotes.
Priorité forte	Signes et symptômes modérés.
Priorité relative	Victimes déambulantes. Eloigner de la source de cyanure. Oxygénothérapie seule.
Faible priorité	Victimes en arrêt circulatoire ou respiratoire.

Tableau III-1 : Critères de tri pour la prise en charge des victimes exposées en grand nombre à l'ion cyanure. (D'après KOSCHEL, 2006)

III-II. Prise en charge spécifique

III-II.A. Considérations générales

III-II.A.1. Absence de consensus international

Si de rares cas d'évolutions favorables d'intoxications aiguës à l'ion cyanure ont pu être documentés [192], l'administration d'antidote anticyanure dans les délais les plus brefs est en général de mise quels que soient les auteurs. Néanmoins, il n'existe encore pas aujourd'hui de consensus sur le choix du traitement spécifique de l'intoxication à l'ion cyanure. [212]

En janvier 2005, à partir des coordonnées publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé, nous avons contacté par courrier électronique ou par courrier postal 146 centres antipoison ou toute structure de mission équivalente dans les grandes villes couvrant l'ensemble des 5 continents.

Nous demandions aux équipes médicales de nous transmettre leur protocole de prise en charge spécifique des intoxiqués par l'ion cyanure et de nous rapporter la disponibilité des antidotes.

Le taux de réponses est relativement faible puisque 27 structures seulement ont répondu, soit un taux de 18,5 %. Sur ces 27 pays répondants, tous les continents sont représentés.

Si tous les pays déclarent utiliser de l'oxygène, deux pays ne disposent pas d'antidote spécifique autre que l'oxygène. Un seul pays n'utilise que le thiosulfate de sodium seul en plus de l'oxygène.

Parmi les 24 autres pays restants, tous utilisent le thiosulfate et/ou le dioxygène en combinaison avec au moins un autre antidote, qui peut être soit un agent dérivé du cobalt (7 pays au total) soit un agent méthémoglobinisant (6 pays), soit un dérivé du cobalt ou un agent méthémoglobinisant en fonction des circonstances et du lieu d'intoxication, les deux classes d'antidotes étant disponibles.

Parmi les 7 pays qui utilisent un dérivé du cobalt, il s'agit de l'hydroxocobalamine dans 6 cas sur 7. Seul le Royaume-Uni utilise l'EDTA dicobaltique comme unique traitement adjuvant spécifique de l'oxygénothérapie et de l'apport de thiosulfate de sodium.

Ces résultats sont mentionnés dans la figure suivante :

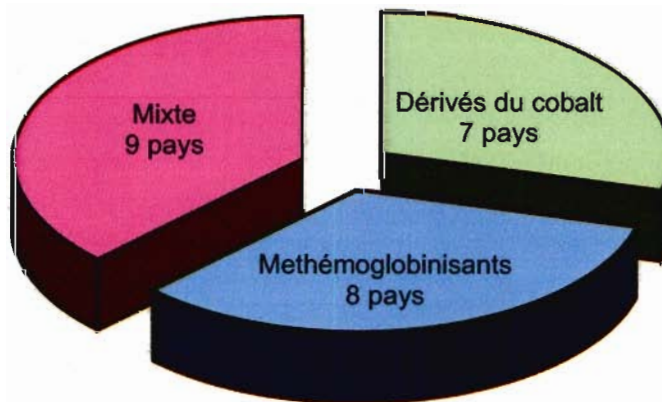


Figure III-1 : Répartition des pays utilisant un antidote spécifique en complément de l'oxygène et/ou du thiosulfate de sodium. La répartition est relativement homogène en fonction de la classe d'antidote considérée, objectivant l'absence de consensus international dans le traitement de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure.

Avant de décrire et d'apporter des éléments de comparaison sur les différentes stratégies antidotiques existantes, il paraît judicieux de définir la notion d'antidote.

III-II.A.2. Définition d'un antidote

Il ne semble pas exister de définition consensuelle d'un antidote. [114] Désigné simplement comme un « antipoison » [119], l'antidote est une substance « capable de neutraliser un toxique, par un mécanisme physique, chimique, biochimique, ou pharmacologique ». [171]

La base « Medical Subject Heading Database » (M.E.S.H.) définit un antidote comme « un agent qui s'oppose ou qui neutralise l'action d'un poison » [211], tandis que l'Organisation Mondiale de la Santé désigne depuis 1993 un antidote comme « une substance thérapeutique utilisée pour contrecarrer l'action toxique d'un xénobiotique spécifique ». [215]

FLANAGAN définit un antidote comme une « Substance utilisée pour traiter une intoxication et qui dispose d'un effet spécifique sur le poison ». [114] En outre, il complète sa définition en proposant les caractéristiques théoriques de l'antidote idéal qui doit être :

- Efficace
- Non toxique, ou peu toxique
- D'administration simple, seul ou en association
- Facilement, rapidement disponible
- Disposant d'une longue durée de conservation avant utilisation
- Peu coûteux.

MARRS affirme que l'évaluation d'un antidote doit reposer sur des critères objectifs, avec en premier lieu, l'efficacité, suivie par la faible toxicité intrinsèque [18], tandis que BAUD avance la nécessité d'une preuve expérimentale de l'efficacité, d'une certitude clinique ou d'une forte présomption d'une efficacité chez l'Homme. [28] Il propose la définition suivante qui introduit l'importante notion de la nature médicamenteuse de l'antidote : « *Médicament dont l'action spécifique a pu être établie chez l'animal et chez l'Homme, capable soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets au niveau de récepteurs ou de cibles spécifiques du xénobiotique et dont l'utilisation améliore le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication.* » [83]

Tout en apportant la notion de preuve expérimentale, cette définition permet de dégager les trois grands modes d'actions que sont la modification de la toxicocinétique, la

modification de la toxicodynamie du xénobiotique et une action spécifique sur les effets de celui-ci, [275] [114] comme reporté sur la figure suivante.

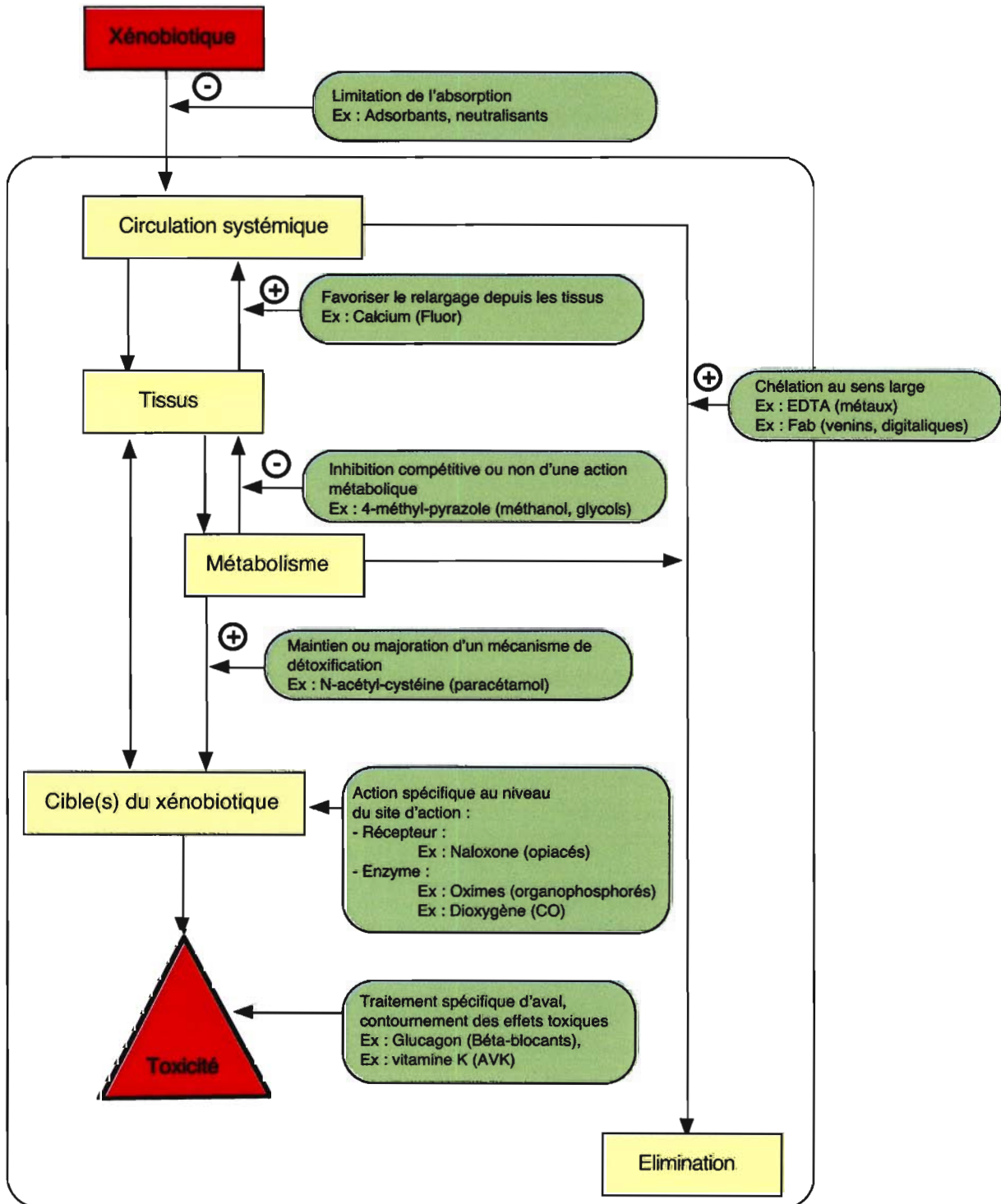


Figure III-2 : Modes d'actions des antidotes. Des exemples sont proposés pour chacun des trois mécanismes évoqués, en fonction du site et de la particularité de son action. (Modifié d'après DANIEL et SAVIUC, 1999, FLANAGAN, 2001)

Sur le versant cinétique, un antidote agit en neutralisant ou en fixant le xénobiotique dans le compartiment sanguin ou dans les tissus, en limitant ou en inhibant la formation de métabolites toxiques (exemple du 4-méthyl-pyrazole) ou en favorisant son élimination (exemple du thiosulfate de sodium).

L'action sur le versant toxicodynamique permet de limiter l'action du xénobiotique sur sa cible biologique, par exemple en déplaçant l'équilibre xénobiotique-récepteur par compétition (exemple de l'adrénaline pour les bêta-blocants), en modifiant l'affinité du récepteur pour le xénobiotique ou en réactivant un site enzymatique modifié (cas des oximes).

Le traitement spécifique des effets du toxique n'intervient pas directement sur le toxique lui-même ou au niveau précis de l'action du toxique sur sa cible, mais par intervention en aval ou en shuntant les effets toxicodynamiques. C'est l'exemple de la vitamine K pour les AVK ou du glucagon utilisé dans les intoxications aux bêta-blocants.

L'intégration des agents intervenant en amont de l'absorption du xénobiotique au niveau tégumentaire ou digestif reste une notion discutée. [114] Le charbon végétal activé n'entre donc pas à proprement parler dans la catégorie des substances antidotes.

III-II.A.3. Les différentes classes d'anticyanures

Les capacités endogènes de détoxification de l'ion cyanure sont limitées, comme nous l'avons évoqué dans la seconde partie de ce travail. Néanmoins, il est erroné de croire que l'exposition par ingestion de sels solubles de l'acide cyanhydrique conduit systématiquement à la mort en quelques minutes. En complément de la prise en charge symptomatique, l'administration d'antidotes reste possible en dehors de toute exposition suraiguë. Les antidotes de l'ion cyanure peuvent être classés selon leur mode d'action : les antidotes agissant sur le versant toxicocinétique et les antidotes agissant sur le versant dynamique.

Comme déjà précisé, l'ion cyanure forme des complexes stables, de relative faible toxicité, avec certains ions métalliques de valence 3, notamment le fer (III), le cobalt (III), mais aussi l'argent (III), le palladium (III), le chrome (III) et le Rhodium (III). Deux métaux sont utilisés comme antidotes de l'ion cyanure : le fer (III) de la méthémoglobine et le cobalt. La méthémoglobine est formée *in vivo*, par administration d'agents méthémoglobinisants, tandis que les composés comportant du cobalt ont une origine exogène. Les métaux des

molécules ainsi disponibles vont fixer le xénobiotique, et limiter sa distribution vers les cibles cellulaires de l'ion cyanure : il s'agit bien d'une action cinétique.

Les donneurs de groupements soufrés, comme le thiosulfate de sodium, agissent en majorant les voies de détoxification endogène de sulfuration, ceux-ci étant considérés comme le facteur limitant de la réaction, comme évoqué dans la partie 2. La majoration du métabolisme du xénobiotique s'intègre dans un mode d'action cinétique.

Le mode d'action du dioxygène reste controversé. Néanmoins, la majoration ou la potentialisation des modes d'actions cinétiques d'autres antidotes, voire la potentialisation à lui seul des voies de détoxification endogène, permettent de le considérer comme antidote cinétique. L'action du dioxygène sur les cibles de l'ion cyanure conduit également à classer l'oxygénothérapie comme le seul antidote potentiellement dynamique. [1]

Le tableau suivant résume le classement des antidotes en fonction de leur mode d'action.

Types d'antidotes		
Antidotes cinétiques	Agents méthémoglobinisants	Nitrites 4-D.M.A.P.
	Antidotes cobaltiques	EDTA dicobaltique Hydroxocobalamaine
	(Dioxygène)	Oxygénothérapie normobare (Oxygénothérapie hyperbare)
Antidotes dynamiques	Dioxygène	Oxygénothérapie normobare (Oxygénothérapie hyperbare)

Tableau III-2 : Classement des antidotes de l'ion cyanure en fonction de leur mode d'action.

Nous nous proposons de revoir chaque grande classe d'antidotes, en discutant les preuves expérimentales et cliniques de leur efficacité et en précisant leur intérêt dans le traitement de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure.

III-II.B. Le dioxygène

III-II.B.1. Oxygénothérapie normobare

De prime abord, il semble paradoxal d'utiliser du dioxygène pour lutter contre un xénobiotique dont une grande part de la toxicodynamie réside en l'annulation de toute utilisation cellulaire du dioxygène via l'inhibition de la cytochrome oxydase. Néanmoins, au-delà de cette contradiction théorique, plusieurs situations expérimentales ont permis d'évoquer une action protectrice ou bénéfique du dioxygène sur des animaux de laboratoire. [30] [42] [79] [172] [221]

III-II.B.1.a. Arguments expérimentaux précoces

FERRAROLO, en 1930, fut parmi les premiers à signaler l'action favorable de l'oxygénothérapie dans le cas d'une intoxication cyanhydrique, chez des cobayes. [216]

GORDH et NORBERG, en 1946, ont montré que l'insufflation de dioxygène dans les poumons de lapins en état d'arrêt respiratoire, suite à une exposition à une atmosphère renfermant de l'acide cyanhydrique, permet le rétablissement des animaux si la circulation sanguine est encore fonctionnelle. [124]

Selon PAULET, l'inhalation de dioxygène pur par un chien intoxiqué par du cyanure de sodium injecté par voie intraveineuse évite le décès de celui-ci. La durée d'apparition de l'apnée est multipliée par un facteur 2,5 lorsque l'animal respire de l'oxygène pur. L'auteur déduit que la seule administration de dioxygène à un animal intoxiqué peut donc suffire à sa survie, dans certaines conditions. [242]

LEVINE démontre que davantage de cyanure est nécessaire pour engendrer des lésions cérébrales chez des rats en présence d'oxygène. [191]

L'administration de cyanure de potassium à des chiens anesthésiés par du pentobarbital respirant de l'air induit la présence d'un bloc atrio-ventriculaire sur l'électrocardiogramme tandis que la respiration secondaire de dioxygène rétablit un rythme sinusal. [76]

III-II.B.1.b. Arguments cliniques

Les résultats concernant le rôle d'antidote du dioxygène dans le cas d'une intoxication au cyanure chez l'Homme sont rares. L'étude de COPE menée en 1960 montre

que l'inhalation de dioxygène à 40 % protège de la survenue des signes respiratoires chez des volontaires sains auxquels on injecte par voie intraveineuse de faibles quantités de cyanure de sodium ($0,1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). [75]

Après une description d'une série de 23 cas, l'oxygène est proposé comme la thérapeutique prioritaire dans l'intoxication à l'ion cyanure par BISMUTH qui considère que l'expérience clinique montre l'efficacité de l'oxygène. [42]

Il existe de nombreux cas cliniques publiés rapportant l'efficacité d'une prise en charge thérapeutique associant le dioxygène à un autre antidote. L'association demeure un facteur confondant, d'autant plus que les dosages biologiques prouvant la présence d'ion cyanure chez les intoxiqués demeurent inconstants. Malgré tout, quelques cas bien documentés où seul l'oxygène est utilisé sont disponibles, permettant de conforter l'idée du rôle propre de l'antidote. [216]

III-II.B.1.c. Mécanismes d'action du dioxygène

Les modes d'action du dioxygène ne semblent pas clairement élucidés, même si la démonstration expérimentale de l'action bénéfique de l'oxygène est indiscutable.

III-II.B.1.c.1. Action sur la cytochrome oxydase

In vivo, le dioxygène accélère la réactivation de la cytochrome oxydase par la loi d'action de masse et protège cette enzyme contre une nouvelle inhibition par le cyanure. [297] Le dosage de la pyridine par fluorescence est utilisé comme indicateur de l'inhibition de la cytochrome oxydase chez des lapins. L'oxygène procure un effet protecteur à 1 et 2 ATA lors d'injection d'ion cyanure aux animaux d'un premier groupe, alors que le groupe ventilé à l'air voit l'activité de la cytochrome oxydase diminuer. La protection conférée ne supporte pas l'augmentation des doses de xénobiotique : la différence de protection devient nulle quelle que soit la FIO₂ appliquée aux animaux à partir de $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$. [297] Par ailleurs, les auteurs notent la normalisation de la pression artérielle et du tracé électrocardiographique des animaux oxygénés.

Page suivante, la figure III-3 résume les résultats de l'expérience de TAKANO.

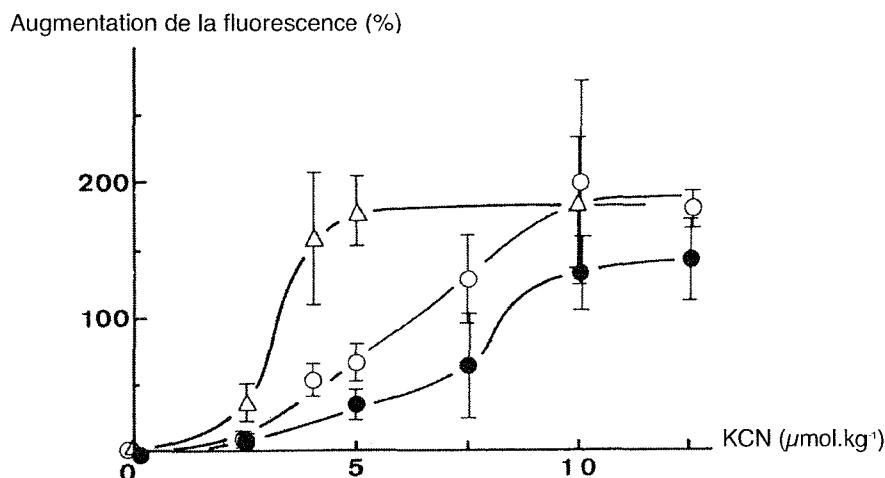


Figure III-3 : Effet de l'oxygène sur l'inhibition de la cytochrome oxydase chez le lapin.

La fluorescence reflète indirectement l'inhibition de la cytochrome oxydase. Les animaux ventilés à l'air (courbe des triangles) présentent une inhibition de l'activité de la cytochrome oxydase pour de faibles doses de xénobiotique, tandis que des doses plus importantes d'ion cyanure sont nécessaires pour aboutir à une inhibition comparable de l'enzyme chez les animaux ventilés par de l'oxygène pur à 1 ATA (courbe des points blancs) et à 2 ATA (courbe des points noirs). A des doses supérieures à $10 \mu\text{mol.kg}^{-1}$, il n'existe plus de différence entre les groupes. (D'après TAKANO, 1980)

L'oxygène serait capable de réactiver la cytochrome oxydase et de déplacer les ions cyanures déjà fixés, par la Loi d'action de masse. [42] ISOM et WAY ont étudié *in vivo* et *in vitro* l'action du dioxygène sur la cytochrome oxydase. [151] [152] Si les résultats favorables de l'étude *in vivo* sont depuis repris dans nombre de publications, l'absence de confirmation de ces premiers travaux reste souvent occultée.

L'expérience d'ISOM menée *in vivo* [151] consistait à étudier la réduction de la cytochrome oxydase extraite de cerveau et de foie de souris exposées à du cyanure de potassium. La phase de réactivation de la cytochrome oxydase était plus rapide dans le groupe des animaux ventilés avec de l'oxygène pur que dans le groupe ventilé avec une FIO_2 de 0,21. De plus, l'activité de l'enzyme était augmentée de 44 points (passage de 22 % à 66 %) lorsque la pression partielle en dioxygène passait de 0,11 à 0,95 ATA. L'oxygène permettait la translation de la courbe dose-réponse de l'inhibition de l'enzyme vers la droite signifiant que la DL_{50} de l'enzyme était significativement diminuée en présence d'oxygène. [151]

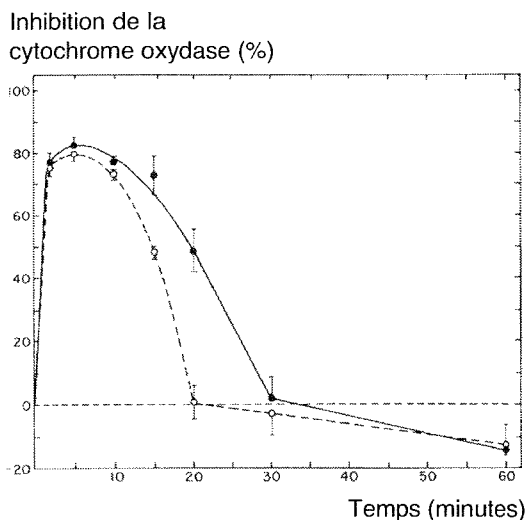


Figure III-4a : Inhibition de la cytochrome oxydase *in vivo*. L'inhibition de l'enzyme est mesurée en fonction du temps écoulé après l'exposition à l'ion cyanure. L'oxygénation (courbe des cercles blancs) permet la réactivation précoce de l'enzyme par rapport au groupe non oxygéné (courbe des cercles noirs). (D'après ISOM, 1982)

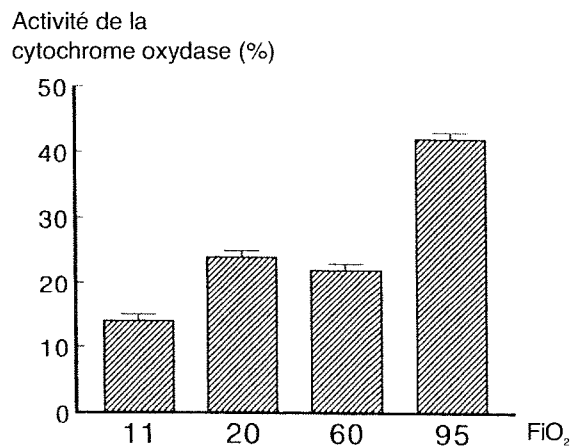


Figure III-4b : Activité de la cytochrome oxydase en fonction de la FiO₂.

L'activité de la cytochrome oxydase *in vivo* est mesurée en fonction de la concentration en oxygène à laquelle les animaux ont été exposés après intoxication. La réactivation de l'enzyme est nettement marquée pour les FiO₂ élevées en oxygène. (D'après ISOM, 1982)

Ces premiers résultats ne furent paradoxalement pas confirmés par les mêmes auteurs, dans leur seconde publication, qui conclurent qu'*in vitro*, les propriétés antidotiques de l'oxygène ne peuvent être attribuées à la réactivation de la cytochrome oxydase. [152]

Enfin, comme évoqué dans la partie traitant de la toxicodynamie de l'ion cyanure, la cytochrome oxydase oxydée dispose de moins d'affinité pour l'ion cyanure que sa forme réduite. Le dioxygène, en modifiant le degré d'oxydation de l'enzyme, pourrait donc diminuer son affinité pour le toxique. [261]

III-II.B.1.c.2. Majoration de la détoxification du cyanure

Les données sont contradictoires. Selon BISMUTH, la phase finale de la formation de thiocyanate sous l'action de la rhodanèse de Lang ne peut s'achever qu'en présence de dioxygène. Le thiosulfate n'est directement utilisable que s'il est oxydé. [42]

L'addition de thiosulfate de sodium et de rhodanèse à un extrait de cytochrome oxydase purifiée lève l'inhibition par l'ion cyanure mais le dioxygène n'influence en rien la compétition entre la rhodanèse et la cytochrome oxydase pour le cyanure. [152]

Certains produits finaux des réactions de la rhodanèse, comme les sulfites, sont eux-mêmes inhibiteurs de la réaction. La limitation de leur effet par l'oxydation favorise la réaction, sous le principe de la Loi d'action de masse. [261]

La ventilation mécanique, en forçant la ventilation alvéolaire, favorise l'élimination pulmonaire de l'ion cyanure sous forme d'acide cyanhydrique. [42]

III-II.B.1.c.3. Activation de voies métaboliques alternatives

Le dioxygène pourrait exercer ses actions sur des voies métaboliques alternatives, indépendantes de l'action de la rhodanèse. [60] Une étude de radio-respirométrie menée par ISOM et WAY en 1973 montre une forte augmentation de l'oxydation du ^{14}C -glucose en $^{14}\text{CO}_2$ chez des souris ayant reçu 45 mg.kg^{-1} de KCN, quand l'oxygène est administré en combinaison avec du nitrite de sodium et du thiosulfate de sodium. Cette activation de l'oxydation du glucose par le dioxygène n'est pas élucidée. [150]

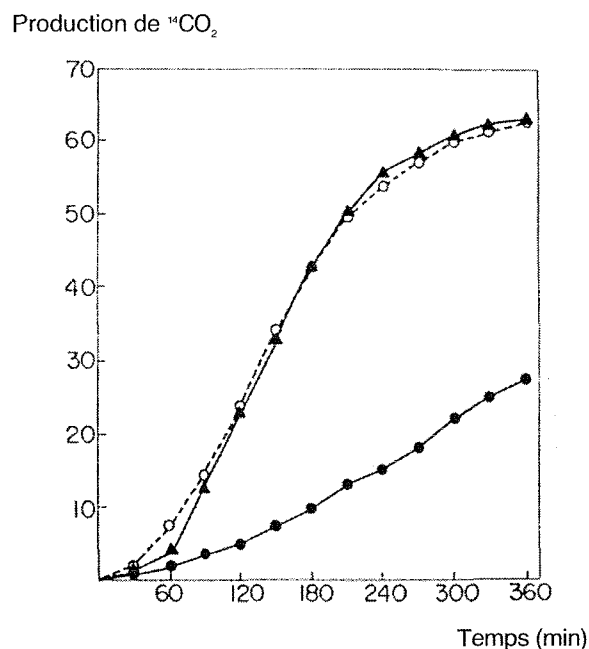


Figure III-5 : Métabolisation cumulative du glucose marqué en présence de cyanure.

Le CO_2 marqué par du ^{14}C reflète les capacités de la cellule à métaboliser le glucose par la voie aérobie mitochondriale. La courbe des cercles noirs montre la production de CO_2 en présence de cyanure seul, tandis que la courbe des triangles noirs montre l'activité normale, sans présence de xénobiotique. L'oxygénothérapie (courbe des cercles blancs) permet à la cellule de retrouver ses capacités de métabolisation en présence d'ion cyanure. (D'après ISOM, 1974)

III-II.B.1.c.4. Potentialisation de l'efficacité d'autres antidotes

SHEEHY et WAY en 1968 combinèrent différents antidotes chez des souris. Les résultats peuvent être résumés dans le tableau de la page suivante.

Traitement	« Taux de potentialisation »
Cyanure-air	1,0
Cyanure-O ₂	1,2
Cyanure-Air-Nitrite	1,6
Cyanure-O ₂ -Nitrite	2,2
Cyanure-Air-Thiosulfate	3,7
Cyanure-O ₂ -Thiosulfate	7,5
Cyanure-Air-Nitrite-Thiosulfate	5,9
Cyanure-O ₂ -Nitrite-Thiosulfate	11,4

Tableau III-3 : Potentialisation de différentes combinaisons d'antidotes avec le dioxygène.

Le « Taux de potentialisation » est obtenu par le rapport entre la DL₅₀ du sel de l'acide cyanhydrique considéré avec antidote et la DL₅₀ pour ce même sel sans antidote. (D'après SHEEHY, 1968)

Cette étude, outre le fait qu'elle confirme que le dioxygène seul n'apporte qu'une faible protection dans les intoxications au cyanure, montre surtout que le dioxygène potentialise l'efficacité des nitrites, et davantage l'efficacité du thiosulfate de sodium. [287] [323] Au-delà, l'efficacité de la combinaison du nitrite de sodium et du thiosulfate de sodium est considérablement augmentée par le dioxygène.

Ces résultats furent en partie confirmés 6 ans plus tard en étudiant la conversion en CO₂ de glucose marqué au carbone 14 chez des souris lors de différents traitements. [150] La potentialisation de la combinaison « nitrite-thiosulfate » par l'oxygène a été confirmée par une augmentation de dégagement de dioxyde de carbone, traduisant une reprise du métabolisme aérobie. Ni le nitrite de sodium seul, ni le thiosulfate de sodium seul, ni la combinaison des deux sans oxygène ne permettent d'améliorer la toxicité cyano-induite. [150]

III-II.B.1.c.5. Modalités de traitement de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure

Même si les modalités d'action du dioxygène restent au stade des hypothèses et la question de la réactivation de la cytochrome oxydase ouverte, l'administration d'oxygène à une FiO₂ de 1 sans délai, sur les lieux-mêmes de l'exposition, associée à la fois la mesure de réanimation non spécifique inhérente au maintien des fonctions vitales et le traitement antidotique spécifique admis par tous les protocoles de traitements actuels, notamment lors des expositions aux fumées d'incendies. [26] [33] [53] [141] [172] [216] [247] [272]

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 [30], les lésions induites sur l'arbre respiratoire par une oxygénothérapie prolongée étant connus et décrits depuis plusieurs décennies. [70] [200]

III-II.B.2. L'oxygénothérapie hyperbare

III-II.B.2.a. Données expérimentales

IVANOV fut le premier en 1959 à étudier l'effet d'une oxygénothérapie hyperbare lors d'intoxications à l'ion cyanure. Il constate que l'oxygénothérapie à 2,8 ATA rétablit un électroencéphalogramme normal chez des souris exposées à une dose sub-létale de cyanure et empêche la mort de 28 souris sur 30 lors d'une injection létale de cyanure. Aucune comparaison ne fut cependant menée avec une oxygénothérapie normobare lors de ces travaux. [156]

Néanmoins, selon d'autres auteurs, l'oxygène hyperbare seul ne semble pas augmenter la DL_{50} de groupes de souris intoxiquées par l'ion cyanure. [324]

SKENE réalise une étude comparative expérimentale entre les oxygénothérapies normo- et hyperbares et montre que l'oxygénothérapie hyperbare apporte un réel bénéfice en terme de taux de survie. [306]

Traitement (ATA)	Taux de mortalité (%)
0,21	96 %
1,00 ATA	56 %
2,00 ATA	20 %

Tableau III-4 : Taux de mortalité expérimental en fonction de l'oxygénothérapie réalisée chez des animaux intoxiqués par l'ion cyanure. (D'après SKENE, 1967, rapporté par TOMASZEWSKI, 1994)

TAKANO, en étudiant in situ, au niveau du cortex rénal, les modifications intracellulaires d'oxydoréduction, démontra que l'oxygénothérapie hyperbare à 2 ATA a une plus grande efficacité pour réactiver la chaîne respiratoire que l'oxygène normobare chez des lapins.

WAY démontra que l'oxygénothérapie hyperbare à 4 ATA, associée à une combinaison de nitrite et de thiosulfate de sodium, n'est pas plus efficace chez des souris

victimes de cyanure qu'une oxygénothérapie normobare combinée à ces deux mêmes antidotes. [324]

D'autres auteurs ont montré l'existence d'une protection conférée à des moutons lors de l'utilisation conjointe de dioxygène, de nitrite de sodium, et de thiosulfate de sodium. [306]

Ainsi, les résultats expérimentaux obtenus sont contradictoires et ne permettent pas de conclure quant à une réelle efficacité de l'O₂ hyperbare dans le traitement de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure.

III-II.B.2.b. Cas rapportés

Devant la rareté des cas d'expositions pures à l'ion cyanure, l'inexistence de séries conséquentes rapportant l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare n'est pas chose surprenante. Les quelques cas de la littérature médicale sont tout aussi contradictoires que les résultats de l'expérimentation animale. Leur interprétation reste d'autant plus délicate que l'O.H.B. est souvent associée à d'autres traitements spécifiques. Ci-dessous, nous proposons quelques exemples de situations concrètes.

Un homme de 30 ans exposé par voie cutanée à un mélange de cyanures d'argent et de potassium bénéficie d'un traitement précoce associant nitrite d'amyle et thiosulfate de sodium. Seule une oxygénothérapie hyperbare à 3 ATA pendant 30 minutes permet la récupération d'un état de conscience. [309]

De même, l'ingestion volontaire d'une grande quantité de sels solubles d'acide cyanhydrique par un homme de 30 ans conduit à des crises convulsives généralisées du patient malgré l'administration de nitrile d'amyle, de nitrite de sodium et de thiosulfate de sodium. L'oxygénothérapie hyperbare à 3 ATA permet à la victime de reprendre conscience en moins de 20 minutes sans aucune séquelle neurologique. [60]

A l'inverse, une situation semblable d'ingestion volontaire de cyanures alcalins, traitée initialement par des nitrites et du thiosulfate, se traduit par une perte de connaissance. Si la fonction hémodynamique est initialement rétablie, l'oxygénothérapie hyperbare menée précocement ne permet pas d'éviter l'issue fatale. [197]

Cinq cas d'intoxications aiguës à l'ion cyanure traités avec succès par oxygénothérapie hyperbare furent relatés à Vancouver au Canada. [306]

Cinq victimes d'inhalation de fumées d'incendies avec des concentrations sanguines significatives en ion cyanure ont présenté une amélioration franche de leur état clinique après une séance d'O.H.B. combinée à l'utilisation de nitrite de sodium et de thiosulfate de sodium. Une heure de traitement à 2 ATA a suffi à normaliser la fréquence cardiaque et les gaz du sang. [306]

III-II.B.2.c. Indications

Il n'existe aucun argument fort pour conclure quant à l'efficacité de l'O.H.B. dans le traitement de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure.

La seule indication objective d'O.H.B. reste celle de l'exposition conjointe à l'ion cyanure et au monoxyde de carbone, selon les mêmes indications que celles retenues pour une intoxication pure au monoxyde de carbone ; selon TOMASZEWSKI et THOM, l'oxygénothérapie hyperbare doit absolument être utilisée pour les victimes d'inhalation de fumées mêlant monoxyde de carbone à forte dose et acide cyanhydrique. [306]

D'autres ont proposé de réserver l'O.H.B. aux patients présentant des symptômes importants de type convulsions ou coma qui ne répondent pas aux traitements antidotiques classiques. [135]

En cas d'intoxications mixtes associées à un taux de carboxyhémoglobine très élevé (supérieur à 40 %), certains auteurs préconisent de placer les victimes en caisson hyperbare en tout premier lieu et d'administrer les autres antidotes dans un deuxième temps. [135] [306]

La société américaine de médecine hyperbare, « The Undersea Medical Society », a classé l'intoxication aiguë « pure » à l'ion cyanure comme une situation nécessitant l'O.H.B., soit une situation de « catégorie 1 », catégorie où les indications sont approuvées par une partie tierce et reconnues comme un traitement efficace. [305] [224] Par définition, les indications de l'O.H.B. placées en catégorie 1 doivent avoir été validées par des essais cliniques larges, ce qui contraste fortement avec les données de la littérature exposées précédemment, même si la société préconise l'O.H.B. comme traitement de seconde intention seulement.

L'OHB serait protectrice face au risque de lésions neurologiques retardées [306] [82], alors que BISMUTH considère que l'oxygène hyperbare n'apporte pas d'avantages face à une oxygénothérapie avec une FiO_2 à 1, sous ventilation mécanique. [42] Enfin, l'International Program on Chemical Safety (I.P.C.S.) considère l'O.H.B. comme un antidote possible de l'intoxication cyanhydrique. [262]

Ainsi, la place de l'oxygénothérapie hyperbare dans l'intoxication pure et aiguë à l'ion cyanure reste imprécise et controversée ; l'O.H.B. ne semble pas potentialiser plus les autres thérapeutiques spécifiques de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure que l'oxygénothérapie normobare. L'utilisation de l'O.H.B. semble devoir se limiter aux expositions combinées avec le monoxyde de carbone, dans lesquelles la prévention des atteintes post-intervallaires est démontrée.

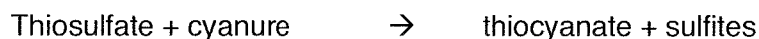
III-II.C. Les donneurs de radicaux soufrés

III-II.C.1. Le thiosulfate de sodium

Le thiosulfate de sodium ou hyposulfite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, CAS : 10102-17-7) est une substance qui se trouve naturellement dans l'organisme. Le thiosulfate de sodium 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. [114]

III-II.C.1.a. Pharmacodynamie

Comme nous l'avons vu en évoquant la toxicocinétique de l'ion cyanure, la voie majeure de détoxification du cyanure conduit à la production de thiocyanate selon :



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 et augmente par un facteur supérieur à 30 la conversion physiologique du cyanure en thiocyanate atoxique chez des chiens. [295] Plus de 50 % du cyanure injecté par voie intraveineuse (1 mg.kg^{-1}) sont alors convertis en thiocyanate en 3 minutes pour des chiens traités en préventif par du thiosulfate de sodium.

En 1992, TADIC a étudié l'efficacité *in vivo* de différents antidotes sur la cytochrome oxydase cérébrale de rats. Il montra que le thiosulfate, mieux que les autres antidotes, réactive la cytochrome oxydase inhibée par 20 mg.kg⁻¹ de cyanure. Cette grande efficacité du thiosulfate serait due à l'augmentation d'activité de la rhodanèse, entraînant la dissociation du cyanure de la cytochrome oxydase. [296]

III-II.C.1.b. Données expérimentales

Le tableau suivant consigne les résultats de quelques études menées lors de l'administration de thiosulfate de sodium seul, avant ou après une intoxication à l'ion cyanure.

Etude	Modèle animal	Dose (mg.kg ⁻¹)	Voie	Rapport des DL ₅₀
CHEN, 1933	Chien	2000 (après NaCN)	i.v.	3,0
BUZZO, 1933	Lapin	-		10,0
WAY, 1966	Souris	1000 (avant KCN)		4,0
SHEEHY, 1968	Souris	500 (après CN)	i.v.	3,7
BURROWS, 1979	Mouton	660	i.v.	9,3
SCHWARTZ, 1979	Souris	1000 (avant KCN)	i.p.	2,5
FRANKENBERG, 1980	Souris	158 (avant KCN)	i.v.	3,0
FRANKENBERG, 1980	Souris	316 (après KCN)	i.v.	2,0

Tableau III-5 : Bénéfice apporté par l'administration de thiosulfate de sodium à des modèles animaux exposés à l'ion cyanure. Le bénéfice est estimé par le rapport de la DL₅₀ en présence d'antidote sur la DL₅₀ sans antidote. Les voies intraveineuses (i.v.) ou intrapéritonéales (i.p.) sont utilisées pour l'administration du thiosulfate de sodium. (Synthèse d'après [66] [115] [131] [285] [287] [323])

Les différences observées en termes d'efficacité du thiosulfate de sodium sont explicables par la dose de thiosulfate utilisée, la voie d'administration et le modèle animal expérimental, lui-même corrélé à une répartition tissulaire différente de la rhodanèse. L'utilisation isolée du thiosulfate montre aussi qu'il a un effet protecteur plus important que son effet curatif.

Les travaux de RENARD menés en 2005 sur des rats révèlent l'efficacité du thiosulfate de sodium, injecté par voie intraveineuse à forte dose (225 mg.kg⁻¹) dans le cas

d'une intoxication cyanhydrique aiguë. Les perturbations des paramètres biologiques que sont l'acidose lactique et l'artériolisation du sang veineux sont *très rapidement* limitées et corrigées par l'injection de cet antidote seul à forte dose.

L'auteur suggère que l'action du thiosulfate de sodium passe probablement en partie par une autre voie que celle de la rhodanèse et souligne l'action possible de l'albumine sérique : le thiocyanate agirait en grande partie dans le sang circulant et non dans les tissus via la voie de la rhodanèse, essentiellement mitochondriale. [265]

L'efficacité du thiosulfate est considérablement accrue en présence d'autres classes d'antidotes. CHEN a montré en 1952 la potentialisation de l'activité du nitrite de sodium par le thiosulfate de sodium. [67] La combinaison thiosulfate et nitrite de sodium produit un effet rapide et une nette amélioration clinique en quelques heures. Une étude du même auteur menée un an plus tard montra que la combinaison du thiosulfate de sodium avec du bleu de méthylène ou du nitrite d'amyle n'est pas aussi efficace dans l'intoxication à l'ion cyanure que la combinaison thiosulfate et nitrite de sodium.

Les résultats obtenus pour une association thiosulfate et hydroxocobalamine sont contradictoires, allant d'une absence de synergie entre les deux antidotes [181] à une synergie [132] en passant par un antagonisme [105]

Une combinaison d'acide alpha-cétoglutarique et de thiosulfate de sodium administrée par voie intrapéritonéale à des concentrations respectives de 500 mg.kg⁻¹ et 100 mg.kg⁻¹ fait chuter le taux de mortalité de 88 % à 18 % chez des souris exposées à de l'acide cyanhydrique (400 ppm pendant 3 minutes). [147] Ceci se vérifie aussi pour une association du thiosulfate à la naloxone [190] ou à la chlorpromazine. [252]

III-II.C.1.c. Cas cliniques

Peu de cas ont été rapportés quant à l'utilisation du thiosulfate de sodium seul comme antidote à l'ion cyanure. En voici quelques-uns.

Une perfusion de 100 mg.kg⁻¹ de thiosulfate de sodium chez un nourrisson de 4,4 kg soigné pour hypertension avec du nitroprusside de sodium divise les concentrations sanguines totales en ion cyanure par un facteur 10 très rapidement. La perfusion combinée de nitroprusside et de thiosulfate semble donc particulièrement adaptée au traitement de l'intoxication à l'ion cyanure induite par le nitroprusside chez les patients ne disposant que d'un pool intrinsèque de thiosulfates faible. [280]

Un homme de 42 ans, traité par perfusion continue de 60 mg de nitroprusside de sodium et par une injection de 300 mg de thiosulfate de sodium, voit sa concentration sanguine de cyanure normalisée. [278]

Un jeune homme de 30 ans, ayant avalé accidentellement un insecticide déconditionné à base de « cyanure », montre une amélioration significative de son état clinique avec notamment une reprise de conscience après une injection intraveineuse de thiosulfate de sodium. [113]

III-II.C.1.d. Pharmacocinétique

III-II.C.1.d.1. Absorption

L'absorption du thiosulfate par voie digestive est très faible [155], ce qui explique la nécessité d'une administration par voie intraveineuse, en bolus ou en perfusion continue pendant au moins 10 minutes.

III-II.C.1.d.2. Distribution

Le thiosulfate est rapidement distribué aux liquides extracellulaires. Il circule sous forme libre dans le plasma, non lié aux protéines plasmatiques. [61]

L'étude de IVANKOVITCH menée chez 23 volontaires montre une concentration plasmatique de thiosulfate de 11,3 mg.L⁻¹ et un volume de distribution de 0,15 L.kg⁻¹. [155] L'utilité du thiosulfate est donc assez limitée du fait de son faible volume de distribution plasmatique. [295]

Une réelle efficacité thérapeutique n'est obtenue que pour une concentration de thiosulfate trois fois supérieure à celle de l'ion cyanure. [154] De plus, le thiosulfate de sodium ne dispose que d'une distribution faible au-delà de la barrière hémato-encéphalique alors même que le système nerveux central figure parmi les systèmes et appareils les plus sensibles à l'anoxie cyano-induite. [151]

D'après le volume de distribution, la concentration extracellulaire de thiosulfate de sodium est de 125 mg environ chez un adulte standard de 70kg. Or, la rhodanèse, même si elle est relativement ubiquitaire, demeure essentiellement intramitochondriale. En dépit d'une

étude décrivant un mécanisme de transport transmembranaire du thiosulfate au niveau de mitochondries hépatiques [78], le thiosulfate ne semble pas entrer rapidement dans les mitochondries en raison de sa charge anionique [325], ce qui limiterait son efficacité dans l'urgence. Tous les auteurs ne s'accordent pas sur ce délai d'action du thiosulfate ; IVANKOVICH, en 1980, et KRAPEZ en 1981 montrèrent une action très rapide du thiosulfate. [154] [181]

SYLVESTER pense plutôt que l'efficacité du thiosulfate est liée à l'apparition très rapide de thiocyanates dans le sang, limitant ainsi la quantité de cyanure qui diffuse dans les tissus. [295]

Puisque l'un des écueils théoriques d'action du thiosulfate de sodium réside en sa difficulté à accéder à son site d'action intracellulaire, des études ont été menées en injectant de la rhodanèse purifiée conjointement à du thiosulfate de sodium par voie intraveineuse. Cette combinaison augmente la DL₅₀ de 15 fois chez des lapins [72] tandis que le thiosulfate seul est inefficace.

Cette efficacité de la combinaison rhodanèse purifiée - thiosulfate de sodium a été confirmée chez des cobayes [328] et chez des souris par FRANKENBERG. [115] Ce dernier montra que du thiosulfate associé à de la rhodanèse et injecté par voie intraveineuse à des souris fait passer le rapport (DL₅₀ avec antidotes / DL₅₀ sans antidote) de 2 à 6,2. L'accès à la rhodanèse est donc bien un facteur limitant de l'efficacité du thiosulfate comme antidote.

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. [33]

III-II.C.1.d.3. Métabolisme

Le calcul du volume de distribution apparent est proche du compartiment sanguin où s'effectue la métabolisation. La réaction de transformation du cyanure en thiocyanate est très rapide, et doit donc certainement se dérouler dans le sang ou dans les tissus bien irrigués. [295] Ce site initial d'action extracellulaire du thiosulfate implique soit la rhodanèse extra-érythrocytaire, soit l'albumine sérique. [295]

III-II.C.1.d.4. Elimination

La demi-vie plasmatique du thiosulfate est de 23 minutes, sa demi-vie d'élimination de 182 minutes. [155] 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.

La concentration urinaire en thiosulfate est de 2,8 mg.L⁻¹ et l'excrétion quotidienne de l'ordre de 3 mg par 24 heures. Le thiosulfate restant est transformé en thiocyanate et sulfites par la rhodanèse ou subit une oxydation en sulfates. L'élimination rapide du thiosulfate implique une injection intraveineuse constante pour maintenir un taux plasmatique élevé et efficace. [155]

III-II.C.1.e. Toxicité du thiosulfate de sodium et effets indésirables

III-II.C.1.e.1. Etudes animales

Le thiosulfate de sodium est une substance de faible toxicité avec une dose létale de 4000 mg.kg⁻¹ pour des lapins injectés dans le flanc [131] et une DL₅₀ de 1190 mg.kg⁻¹ par voie intraveineuse chez la souris [115] contre une DL₅₀ de 3000 mg.kg⁻¹ par voie intraveineuse chez le chien. [88]

Une dose de 3000 mg.kg⁻¹ injectée par voie veineuse à des chiens est suivie d'effets systémiques impliquant une acidose métabolique, une hypoxémie, une hypernatrémie, des modifications de l'électrocardiogramme et des pressions artérielles et veineuses. [88]

Une injection intraveineuse rapide de 150 mg.kg⁻¹ de thiosulfate, soit la dose thérapeutique classique, conduit à l'apparition d'effets secondaires modérés de type nausées et vomissements. [155] Une hypotension a aussi été notée par MEREDITH, liée soit à la formation de thiocyanate, soit à la nature hyperosmolaire de la solution. [216]

III-II.C.1.e.2. Données cliniques

SHEA montra que le thiosulfate de sodium à la dose de 12 000 mg.m⁻² peut être administré sans effet secondaire à l'Homme, à condition que les fonctions cardiaques et rénales soient normales. [286]

III-II.C.1.f. Administration, posologies

Le thiosulfate de sodium doit être administré à la dose de 8 à 16 g par voie intraveineuse sur 10 minutes chez l'adulte. [265] Le thiosulfate de sodium a fait partie de la « trousse anticyanure » AlphaRolland Cyanokit® sous forme d'ampoules de 50 mL à la concentration de 250 mg.mL⁻¹, soit 8 grammes de thiosulfate de sodium par kit. [132]

Classiquement, 12,5 g sont administrés par voie intraveineuse initialement, éventuellement complétés par une seconde injection d'une demi-dose. [254] La dose pédiatrique est de 1,65 mL.kg⁻¹. [290]

En raison d'une incompatibilité galénique, le thiosulfate de sodium ne doit pas être mélangé dans le même flacon que l'hydroxocobalamine. [105]

III-II.C.2. Autres donneurs de radicaux soufrés

Différents composés soufrés peuvent constituer des substrats pour les sulfures transférases endogènes. Ils ont été évalués *in vitro* par SÖRBO en 1953 qui montra que le p-toluène-thiosulfonate est plus de 4 fois plus réactif que le thiosulfate de sodium tandis que l'éthylthiosulfate, l'éthyl-xanthate, le diéthylthiocarbamate, l'hydrosulfite et le soufre colloïdal sont inactifs.

Par conséquent, d'autres sulfonates ont été testés tel l'éthane-thiosulfonate. Ce dernier a une action 10 fois plus importante que celle du thiosulfate de sodium. Partant de cette étude de spécificité de substrats de la rhodanèse, des études *in vivo* ont été menées avec différents composés.

De l'éthane-thiosulfonate et de la rhodanèse injectés par voie intraveineuse multiplient la DL₅₀ de l'acide cyanhydrique injecté par un facteur 15 à 20. [73] FRANKENBERG, en 1980, observa que l'éthane-thiosulfonate ou le propane-thiosulfonate combiné à de la rhodanèse augmente respectivement la DL₅₀ de l'ion cyanure de 20,8 et 15,4 fois. [115] Administrés sans rhodanèse, ces composés ne sont pas des antidotes efficaces alors même que ce sont d'excellents substrats de l'enzyme.

Tétrathionate, éthane-thiosulfonate, propane-thiosulfonate et p-toluène-thiosulfate constituent des substances donneuses de radicaux soufrés estimées comme antidotes potentiels de l'ion cyanure. La différence d'efficacité expérimentale entre ces substances semble mineure et est probablement due à la facilité avec laquelle chacune d'elle peut

franchir les membranes mitochondriales et accéder à la rhodanèse matricielle. Ainsi, les thiosulfates ont une efficacité inférieure à celle du thiosulfate ce qui serait lié au transporteur mitochondrial qui ne prendrait pas en charge les anions monovalents mais spécifiquement les anions bivalents. [115]

In vivo, tous les composés donneurs de radicaux soufrés ont une faible efficacité lorsqu'ils sont administrés seuls alors qu'ils ont une efficacité nette lorsqu'ils sont ajoutés à du nitrite de sodium, comme le montre l'étude de CHEN sur le tétrathionate. [67] L'efficacité du tétrathionate seul est supérieure à celle du thiosulfate dans la mesure où il ne sert pas seulement de substrat à la rhodanèse mais où il réagit spontanément avec le cyanure pour donner du thiocyanate, du thiosulfate et des sulfites. [18]

L'utilisation du tétrathionate est néanmoins limitée en raison de sa forte néphrotoxicité. [137]

Le mercaptopyruvate est aussi un antidote efficace du cyanure *in vivo*, même administré seul. [325] Son mode d'action met en jeu deux voies : la première le fait intervenir comme substrat de la mercaptopyruvate sulfure-transférase tandis que la seconde le fait réagir directement avec le cyanure pour former une cyanohydrine faiblement toxique. Son association avec le nitrite de sodium est aussi efficace que la combinaison nitrite-thiosulfate ; cette efficacité du mercaptopyruvate comme antidote du cyanure n'est pas retrouvée dans d'autres études ; ceci est probablement dû à l'instabilité de ce composé à un pH basique. [21] [257]

Le mercaptopyruvate n'est pas retenu dans le traitement antidotique à l'ion cyanure en raison de sa grande néphrotoxicité. [73]

III-II.D. Les agents méthémoglobinisants

Ces substances agissent en oxydant l'atome de fer de l'hémoglobine circulante en Fe^{3+} , conduisant à la formation de méthémoglobine. La grande affinité de l'ion cyanure pour la méthémoglobine a été évoquée dans la deuxième partie de ce travail. La formation d'un complexe entre le cyanure et la méthémoglobine ou cyanméthémoglobine, complexe stable et très peu toxique, constitue le principe d'action théorique de cette classe d'antidotes. [221] L'induction d'une méthémoglobinémie comprise entre 20 et 40 % peut être tolérée sans conséquences cliniques majeures par un adulte sain. [114]

L'action méthémoglobinisante est transitoire et réversible. Les systèmes réducteurs physiologiques de l'hémoglobine restaurent la forme non oxydée de l'hémoglobine avec une demi-vie de 1 à 3 heures. [89] [172]

III-II.D.1. Les nitrites : nitrite d'amyle et nitrite de sodium

L'oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine par les nitrites en conditions aérobies implique une série de réactions complexes qui ne sont pas totalement élucidées. [97]

Il est généralement admis que la formation de méthémoglobine se fait en deux étapes. La première est une transformation lente, avec une cinétique de premier ordre, tandis que la deuxième est une oxydation autocatalytique rapide. Cette dernière est l'étape prédominante. Du peroxyde d'hydrogène est formé et l'étape initiale de l'oxydation implique le transfert d'un électron singulet du nitrite au dioxygène lié de l'oxyhémoglobine ; l'anion superoxyde semble impliqué dans l'oxydation autocatalytique. [97]

Un complexe réversible se forme entre les ions nitrites libres, en excès, et l'hème ferrique de la méthémoglobine. Ce complexe nitrite-méthémoglobine peut se former à l'intérieur des érythrocytes. [291]

III-II.D.1.a. Structure chimique et propriétés

Le nitrite d'amyle ou isoamyl-nitrite a pour formule chimique brute $C_5H_{11}NO_2$, CAS 110-46-3 et CAS 017-89-8 ; c'est en fait un mélange de 2 esters (le 2-méthylbutan-1-ol et le 3-méthylbutan-1-ol), de masse moléculaire $117,5 \text{ g.mol}^{-1}$. La tension de vapeur relativement élevée du mélange confère au nitrite d'amyle des propriétés de volatilité ; c'est une substance également explosive et très inflammable. [137]

Le nitrite de sodium, CAS 7632-00-0 est un nitrite inorganique, de formule chimique brute NO_2Na . [137]

Historiquement, l'effet antidote des nitrites fut noté en premier par PEDIGO en 1888 lors de l'observation de chiens « empoisonnés » par du cyanure par voies digestive et respiratoire. Une fois les premiers signes d'intoxication observés, du nitrite d'amyle fut administré, saupoudré « généreusement » sur un mouchoir placé sous la truffe de l'animal. Les fonctions respiratoires et cardiaques se normalisèrent très rapidement et les convulsions s'arrêtèrent. [290]

III-II.D.1.b. Pharmacodynamie

Si ces deux antidotes sont classiquement affectés au groupe des agents méthémoglobinisants, le mode d'action exact de ces substances dans l'intoxication aiguë à l'ion cyanure ne semble à ce jour non encore clairement élucidé.

Le mécanisme le plus souvent mis en avant reste la formation de méthémoglobine, capable de lier le xénobiotique dans le secteur circulant. Plusieurs éléments expérimentaux corroborent cette idée :

In vitro, le nitrite de sodium produit une conversion équimolaire d'hémoglobine en méthémoglobine dans du sang de chien [146] tandis que de la cyanméthémoglobine est retrouvée dans les urines de chien préalablement intoxiqués à l'ion cyanure et traités secondairement par des nitrites. [67]

Une ampoule de nitrite d'amyle, placée 3 minutes sous le museau de 4 chiens, donne une méthémoglobinémie comprise entre 16 et 32 % à la fin de l'inhalation. [160]

Chez des souris, du nitrite d'amyle inhalé à une concentration de 0,112 % (v/v) pendant 15 minutes induit une méthémoglobinémie de presque 60 %. [22]

Suite à une inhalation de nitrite d'amyle, une augmentation importante de la méthémoglobinémie fut montrée sur des chats avec 70 % de méthémoglobine induit pour 0,12 % (v/v) de nitrite d'amyle. [22]

L'administration de 40mg.kg^{-1} de nitrite de sodium induit une méthémoglobinémie moyenne de 50 % chez des lapins et des chiens. [146]

Des concentrations maximales de méthémoglobine de 65 % à 30 minutes et de 60 % à 4 heures furent observées chez des chiens intoxiqués en aigu par du cyanure, auxquels on a administré $22,5\text{mg.kg}^{-1}$ de nitrite de sodium immédiatement, puis $11,25\text{mg.kg}^{-1}$ 29 et 54 minutes après l'intoxication. [67]

Une injection intrapéritonéale de 75mg.kg^{-1} de nitrite de sodium chez des souris se traduit par un pic de méthémoglobine à 30-35 % environ 20 minutes après l'injection. [184]

D'autres résultats vont à l'encontre de ce premier mécanisme :

Le prétraitement par du bleu de méthylène, antagoniste de la formation de méthémoglobine, ne modifie en rien le rôle protecteur des nitrites dans l'intoxication aiguë à l'ion cyanure. [325]

La rapidité de l'efficacité des nitrites contraste avec la cinétique de formation de la méthémoglobine. [325]

A concentrations de méthémoglobine égales chez la souris, le nitrite de sodium protège plus d'une intoxication au cyanure que d'autres agents méthémoglobinisants comme le 4-DMAP. [184]

Le nitrite de sodium seul n'a aucune conséquence sur l'élimination respiratoire ou urinaire de cyanure de sodium marqué au ¹⁴C chez des souris. [59]

Il a été décrit des succès thérapeutiques par l'association de nitrite d'amyle et de nitrite de sodium, sans niveau de méthémoglobinémie » thérapeutique ». [165]

Les nitrites doivent probablement une grande partie de leur efficacité comme antidotes de l'ion cyanure à un autre mode d'action que l'induction d'une méthémoglobinémie. [114] [172] [325]

KRUSZYNA a montré *in vitro* l'action du nitrite d'amyle et du nitrite de sodium sur les muscles lisses des vaisseaux ; ils induisent une vasodilatation [183], qui augmente le flux sanguin capillaire. [325]

Par ailleurs, l'action antidote des nitrites se trouve potentialisée par l'utilisation de substances alpha-blocantes, comme la chlorpromazine. [114]

WAY a proposé d'expliquer l'effet bénéfique du nitrite d'amyle par la vasoplégie induite [325] par libération de monoxyde d'azote. [221] Les conséquences de cette action vasodilatatrice sont la réduction de la précharge et, dans une moindre mesure, de la postcharge. La baisse de la pression veineuse centrale associée à l'augmentation de la pression artérielle, s'opposerait à l'action hémodynamique de l'ion cyanure. [216] Une augmentation du flux sanguin aurait lieu vers les sites ou organes potentiellement métaboliseurs du xénobiotique, comme le foie. [172] D'autres vasodilatateurs, comme la chlorpromazine, ont montré une action protectrice face à l'intoxication aiguë à l'ion cyanure. [177] [251] MEREDITH considère que le nitrite d'amyle n'est qu'un méthémoglobinisant accessoire ; son mode d'action principal résiderait dans son action vasomotrice. [216]

D'autres actions pharmacodynamiques ont été proposées : expérimentalement, le nitrite de sodium seul semble protéger le transporteur calcique du réticulum endoplasmique d'une inhibition cyano-induite au niveau du système nerveux central. [232]

L'oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine induite par le nitrite de sodium est favorisée quand la PO_2 est élevée, avec l'hémoglobine sous forme d'oxyhémoglobine. [307] Ceci expliquerait la synergie observée entre oxygénothérapie et nitrite de sodium.

III-II.D.1.c. Données expérimentales

Si le mécanisme d'action des nitrites reste discuté, l'efficacité de ces substances a été prouvée expérimentalement.

Du nitrite d'amyle inhalé augmente d'un rapport de 5 la DL_{50} du cyanure de sodium injecté en sous-cutané chez des chiens. Le tableau suivant rapporte les résultats obtenus avec des nitrites sur les DL_{50} observées chez le chien : les nitrites ont un bénéfice seuls, mais sont meilleurs quand ils sont combinés avec du thiosulfate. [67]

Antidote	DL_{50}	Rapport des DL_{50}
Aucun antidote	5,36 +/- 0,28	1
Nitrite d'amyle	24,50 +/- 1,20	5
Nitrite de sodium	27,10 +/- 3,10	5
Nitrite d'amyle + thiosulfate de sodium	60,90 +/- 3,00	11
Nitrite de sodium + thiosulfate de sodium	96,70 +/- 23,6	18

Tableau III-6 : Majoration de la DL_{50} du cyanure de sodium par les nitrites d'amyle et de sodium combinés ou non au thiosulfate de sodium. Des groupes de chiens sont intoxiqués au cyanure de sodium puis traités par des nitrites seuls ou en combinaison avec du thiosulfate de sodium. Le rapport des DL_{50} est le rapport entre la DL_{50} obtenue avec l'antidote considéré sur la DL_{50} sans antidote. (D'après CHEN, 1952)

Le nitrite d'amyle a un effet thérapeutique sur des chiens exposés à du chlorure de cyanogène (CNCl) pour des valeurs de Ct de 3300 à 6300 $mg \cdot min^{-1} \cdot m^{-3}$ (Ct est le produit de la concentration du gaz en $mg \cdot m^{-3}$ par la durée d'exposition en minutes). Ceci ne fut pas retrouvé pour des Ct plus élevés, de 6900 à 11800 $mg \cdot min^{-1} \cdot m^{-3}$. [160]

Une augmentation significative du nombre de souris survivant à une intoxication à du CNCl est obtenue par traitement au nitrite d'amyle. [160]

Le nitrite d'amyle peut normaliser les fonctions cardiaques et respiratoires de 24 chiens sur 30 intoxiqués par du cyanure, avant même la formation significative de méthémoglobine. [318]

Une dose minimale de 5 mg.kg^{-1} de nitrite de sodium chez des chiens contre 200 mg.kg^{-1} chez des lapins est efficace comme antidote dans les cas d'intoxications à l'ion cyanure. [144] [145]

III-II.D.1.d. Chez l'Homme

CHEN a avancé qu'une dose unique de nitrite de sodium conduit à 20 % de méthémoglobinémie chez un adulte sain. [67] D'autres résultats obtenus chez l'Homme sont en contradiction avec ce qui est avancé par CHEN et observé dans les études animales.

L'inhalation de vapeurs de nitrite d'amyle n'augmente que peu la méthémoglobinémie physiologique. En 1959, BASTIAN et MERCKER montrèrent que la concentration moyenne en méthémoglobine n'est que de 3,45 % chez 6 volontaires sains ayant inhalé 0,1 mL de nitrite d'amyle, à raison de 10 inhalations de 20 secondes, et d'une inhalation par minute. [22]

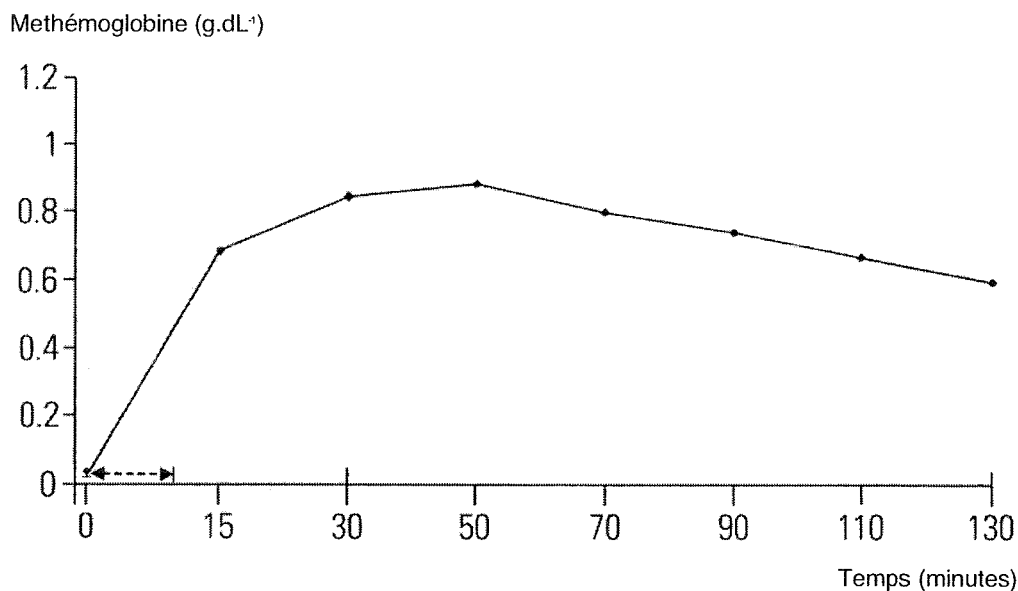


Figure III-6 : Méthémoglobinémie moyenne induite par le nitrite de sodium chez des volontaires sains, en fonction du temps. La concentration maximale de $0,9 \text{ g.dL}^{-1}$, soit 7,5 % demeure tardive, atteinte à la 50^{ème} minute qui suit la perfusion de 4 mg.kg^{-1} de nitrite de sodium sur les 10 premières minutes. (D'après TANEN, 2000)

D'autres auteurs estiment, qu'en moyenne, les méthémoglobinémies atteintes en pratique sont de l'ordre de 3,6 à 9,2 % [172], soit des niveaux peu probants.

TANEN, en 2000, rapporte les moyennes des méthémoglobinémies induites par l'injection de 4 mg.kg^{-1} de nitrite de sodium à des volontaires sains (voir figure III-6) : la méthémoglobinémie maximale est atteinte à la 50^{ème} minute après l'injection des nitrites à la

valeur de 0,9 g.dL⁻¹, soit 7,5 % de méthémoglobémie si l'on considère un taux d'hémoglobine basale de 12 g.dL⁻¹. [298]

Cette différence de réponse entre l'espèce humaine et les autres espèces animales n'est pas claire. En 1960, PAULET propose deux raisons : une différence intrinsèque de sensibilité de l'hémoglobine humaine ou l'utilisation de doses différentes, les doses relatives étant bien plus grandes dans les études menées sur des espèces autres que sur l'espèce humaine.

Une injection intraveineuse de 400 mg de nitrite de sodium chez des volontaires induit un pic de méthémoglobine de 10,1 % contre 17,5 % pour une dose de 600 mg. [67]

Selon WEGER, 6 % de méthémoglobine sont induits par injection intraveineuse de 1 mg de nitrite de sodium par kilogramme de poids. [329]

Aucune grande série ne semble avoir été rapportée ; néanmoins, CHEN décrit en 1952 une série de 44 cas d'intoxications à l'ion cyanure. Tous furent traités par nitrite d'amyle ou nitrite de sodium associé à du thiosulfate de sodium. 43 patients survécurent. [67]

Les nitrites sont utilisés en association avec le dioxygène et le thiosulfate de sodium. Les nitrites, utilisés seuls, permettent une multiplication des DL50 par un facteur 3 ; associés au thiosulfate de sodium, les nitrites multiplient les DL50 par un facteur 13. L'adjonction de dioxygène potentialise encore davantage cet effet [172], ce qui explique la stratégie utilisée aux Etats-Unis : nitrites et thiosulfate de sodium, associés au dioxygène.

III-II.D.1.e. Pharmacocinétique

Le nitrite d'amyle est très bien absorbé au travers des muqueuses, notamment au niveau alvéolaire. Par contre, son hydrolyse rapide dans le tractus gastro-intestinal conduit à son inactivation pharmacologique en cas de prise per os. Toute administration orale est donc inefficace. Il est rapidement absorbé depuis les muqueuses avec un taux d'absorption maximal au niveau de l'alvéole pulmonaire. [216] Le nitrite de sodium est quant à lui absorbé rapidement suite à une administration orale ; 60 % de la dose absorbée sont métabolisés, le reste étant éliminé inchangé dans les urines. [114]

Les ions nitrites disparaissent rapidement du système circulatoire. [19]
Environ 60 % des nitrites absorbés sont excrétés inchangés dans les urines.

III-II.D.1.f. Toxicité et effets indésirables

III-II.D.1.f.1. Etudes animales

Les DL₅₀ du nitrite de sodium trouvées chez différentes espèces sont données dans le tableau ci-dessous. Les doses létales 50 s'avèrent relativement basses, avec des différences peu marquées si on les compare avec les DL₅₀ des sels solubles de l'acide cyanhydrique.

Espèces	Voies d'administration	DL ₅₀ (mg.kg ⁻¹)	Référence
Souris	i.v.	135	PAULET, 1960
	i.p.	193	PAULET, 1961
	orale	214-216	RIEMANN, 1950
Rats	i.v.	65-105	DRUCKREY, 1963
	orale	180	SMITH, 1969
Lapins	i.v.	80-90	OLTMANN, 1931
Chiens	i.v.	40	PAULET, 1960
	s.c.	50-70	DOSSIN, 1911

Tableau III-7 : Doses létales 50 du nitrite de sodium, en fonction du modèle animal et de la voie d'administration. (D'après BALLANTYNE, 1987)

Tous les agents méthémoglobinisants sont toxiques dans la mesure où un surdosage s'avère rapidement fatal, par anoxie. Néanmoins, la méthémoglobinémie n'est pas entièrement responsable de la mort dans les cas de toxicité aiguë du nitrite de sodium.

Ainsi, une méthémoglobinémie de 90 % induite par du p-aminopropiophénone n'est pas fatale pour des chiens alors que pour cette même espèce, la dose létale de nitrite de sodium est associée à une méthémoglobinémie de 70-75 %. [244]

Expérimentalement, chez le chien, le nitrile d'amyle, injecté par voie veineuse ou inhalé, provoque une baisse de la pression artérielle, une bradycardie, une diminution de la PaO₂, avec augmentation de la PaCO₂, et une acidose lactique. [176]

Expérimentalement, l'association de nitrite de sodium et de 4-DMAP, à des doses nécessaires à l'induction d'une méthémoglobinémie de 25 à 30 %, conduit à l'expression d'effets indésirables chez le rat : augmentation de la concentration en pyruvate, augmentation de la concentration en lactates, hyperammoniémie transitoire, atteinte multi-viscérale, pulmonaire, rénale et hépatique, et dans une moindre mesure, diminution de la pression artérielle moyenne et diminution des fréquences respiratoires et cardiaques. [37]

III-II.D.1.f.2. Chez l'Homme

Les effets secondaires des nitrites sont liés aux actions pharmacocinétiques, c'est-à-dire à l'action vasodilatatrice et à l'augmentation de la méthémoglobémie, celle-ci n'étant pas toujours contrôlée. [256] [315]

La production excessive de méthémoglobine est un risque classiquement rapporté, même s'il semble qu'un seul cas soit clairement documenté : il s'agissait d'un enfant qui avait reçu une dose excessive d'antidote. [131] La célérité particulière de formation de la méthémoglobine [289], combinée au déficit relatif en méthémoglobine réductase [18], expliquerait la grande sensibilité des enfants au nitrite de sodium et la toxicité accrue de ce dernier.

Le nitrite de sodium, en tant que vasodilatateur, peut entraîner une hypotension si il est rapidement injecté. [131] Certains auteurs considèrent qu'une hypotension survient avant même que le taux de 5 % de méthémoglobine soit atteint. [114] Une injection de 4 mg.kg⁻¹ de nitrite de sodium conduit à la baisse de la pression artérielle systolique de 20 mmHg avec des signes d'hypotension orthostatique. [Gold8] De fortes doses peuvent induire un collapsus, voire un état de choc. [35] [49]

L'hypoxémie induite est aggravée lors des co-intoxications par le monoxyde de carbone, comme c'est le cas lors d'expositions aux fumées d'incendies. Expérimentalement, le traitement d'animaux intoxiqués de manière concomitante à l'ion cyanure et au monoxyde de carbone par des nitrites, augmente de manière significative la mortalité. [220] HALL rapporte le cas d'un patient qui n'a pas pu être sauvé du fait de la synergie entre la carboxyhémoglobine et la méthémoglobine induite par les nitrites. L'auteur propose de ne pas utiliser les nitrites dans ce contexte et de leur préférer un antidote non méthémoglobinisant. [133]

Le nitrite d'amyle induirait également une augmentation importante de la pression du liquide céphalo-rachidien. [231] La dose létale orale moyenne du nitrite de sodium chez l'Homme adulte avoisine probablement 1000 mg sans traitement. [125]

Pour certains, à cause de leurs effets secondaires délétères, les nitrites ne devraient plus être utilisés pour traiter l'intoxication aiguë à l'ion cyanure. [33] [256]

III-II.D.1.g. Administration et posologies

L'utilisation du nitrite d'amyle est d'un emploi temporaire : il doit être réservé pour initier la prise en charge, avant même qu'une voie veineuse ne soit disponible. [172]

D'un point de vue pratique, les ampoules de verres « perles », contenant la substance, sont cassées dans le ballon de ventilation. La ventilation de l'antidote se fait en alternance avec de l'oxygène : 30 secondes de nitrite d'amyle suivies de 30 secondes d'oxygène, si le patient ventile spontanément. En cas de ventilation assistée ou artificielle, le contenu des « perles » peut être placé dans un dispositif à aérosol, connecté en alternance avec le ballon de ventilation (type « AMBU® ») ou avec le respirateur, selon le même tempo des 30 secondes alternées, tout en permettant l'oxygénothérapie avec une FiO_2 à 100 %. [94] En relais, le nitrite de sodium sera injecté à la posologie de 300 mg (10 mL d'une solution à 3 %), sur une durée de 2 à 4 minutes, avec des posologies pédiatriques de $0,33 \text{ mL.kg}^{-1}$, de la même solution à 3 %, soit 10 mg.kg^{-1} .

Le thiosulfate de sodium est systématiquement associé aux nitrites et sera injecté par voie intraveineuse à la posologie de 12,5 grammes, soit 50 mL d'une solution concentrée à 250 mg.mL^{-1} .

Une seconde demi-dose peut être injectée si nécessaire.

Ces posologies sont applicables chez le sujet non-anémié ; étant donnée la réaction équimolaire entre le nitrite de sodium et l'hémoglobine, il convient d'adapter les doses chez les sujets anémiés. Par défaut, il sera supposé que le taux d'hémoglobine plasmatique du patient est de 12 g.dL^{-1} , comme le précise le tableau ci-dessous :

Hémoglobininémie (g.dL^{-1})	Nitrite de sodium (mL.kg^{-1} , 3 %)	Thiosulfate de sodium (mL.kg^{-1} , 25 %)
7	0,19	0,95
8	0,22	1,10
9	0,25	1,25
10	0,27	1,35
11	0,30	1,50
12	0,36	1,80
13	0,36	1,80
14	0,39	1,95

Tableau III-8 : Adaptation des doses de nitrite et de thiosulfate de sodium en fonction de l'hémoglobininémie. (D'après HALL, 1986)

Dans tous les cas, il est nécessaire de monitorer dans des délais brefs l'hémoglobine du patient, et d'estimer le taux de méthémoglobine induit, celui-ci devant être maintenu à moins de 30 %. [131] L'objectif de 20 à 30 % de méthémoglobine 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. [165]

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 méthémoglobine avec une hypoxémie secondaire, aux conséquences dramatiques. [49]

Des victimes d'intoxication aiguë à l'ion cyanure ont survécu avec des concentrations de méthémoglobine mesurables de 10 % ou moins. [91] [132] 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 %, comme on l'a parfois conseillé, est non seulement inutile mais aussi potentiellement dangereux. [91]

III-II.D.2. Le 4-diméthylaminophénol

Les agents méthémoglobinisants autres que les nitrites et connus pour être protecteurs face à l'ion cyanure, sont les aminophénols.

Cette classe regroupe p-aminopropiophénone (PAPP), p-aminoheptanoylphénone (PAHP), p-amino-octanoylphénone (PAOP) et 4-diméthylaminophénol (4-DMAP). [216]

III-II.D.2.a. Structure chimique

La structure chimique du 4-DMAP (diméthyl(para)aminophénol-hydrochloride) $C_8H_{11}ON, HCl$, CAS 619-60-3 est la suivante :

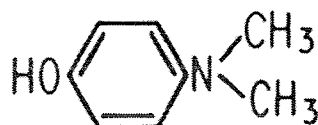


Figure III-7 : Structure chimique du 4-DMAP.
(D'après MEREDITH, 1993)

Parmi les aminophénols cités, seul le 4-DMAP est cliniquement utilisé comme antidote dans les cas d'intoxication aiguë à l'ion cyanure.

III-II.D.2.b. Pharmacodynamie

Le 4-DMAP induit très rapidement une augmentation de la méthémoglobinémie, confirmée chez différents animaux comme le montre la figure suivante.

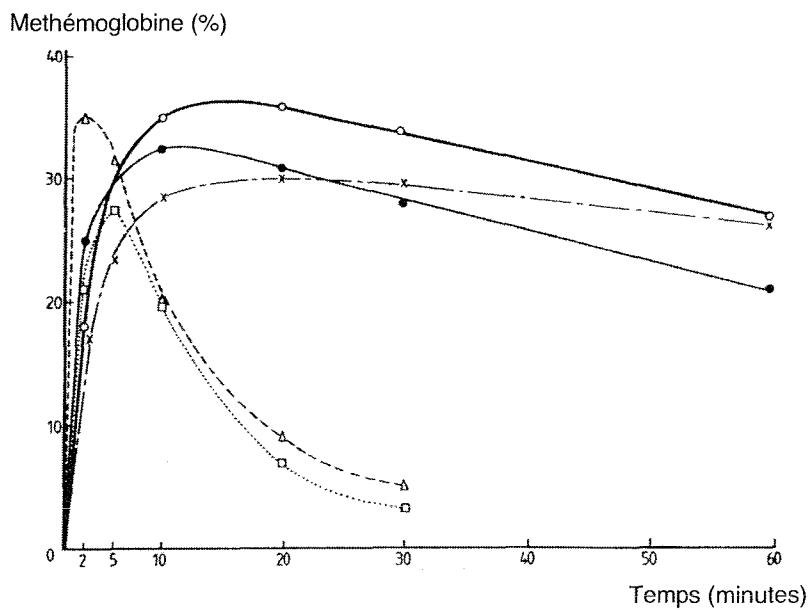


Figure III-8 : Evolution de la méthémoglobinémie induite chez différentes espèces, après injection intraveineuse de 4-DMAP, en fonction du temps. De haut en bas : chez le chien (cercles blancs), chez l'Homme (courbe des croix), chez le chat (courbe des cercles noirs), chez le lapin (courbe des triangles) et chez la souris (carrés blancs). (D'après BALLANTYNE, 1987)

On constate un pic de méthémoglobinémie atteint vers la 5^{ème} minute chez le lapin. Chez la souris, ce même pic s'avère légèrement retardé et se situe à 10-15 minutes pour le chat, le chien et l'Homme. Certains considèrent que la valeur maximale de méthémoglobinémie observée est indépendante de l'espèce considérée et se situe aux alentours de 30-35 %. [18]

La décroissance de la méthémoglobinémie n'obéit pas à la même cinétique selon les espèces. Si la décroissance reste très rapide chez le lapin et la souris, elle s'avère beaucoup plus lente chez le chien, le chat et l'Homme. [18]

La teneur maximale en méthémoglobine veineuse atteint 38,8 % en moins de 5 à 10 minutes. L'injection de la même dose d'antidote par voie intramusculaire se traduit par une méthémoglobinémie de 41,6 % après 30 minutes. [175]

Le DMAP génère donc de la méthémoglobine en bien plus grande quantité et est bien plus rapide que n'importe lequel des nitrites. [174]

Le mécanisme selon lequel le DMAP induit une augmentation de la méthémoglobinémie est très complexe. La réaction a lieu dans les érythrocytes et se termine par liaison covalente du DMAP oxydé aux groupements thiols de l'hémoglobine et du glutathion réduit. [101]

III-II.D.2.c. Données expérimentales

3,25 mg.kg⁻¹ de 4-DMAP injecté par voie intraveineuse à des chiens une minute après une exposition à une dose létale de 4 mg.kg⁻¹ de cyanure de potassium permettent leur survie. [175]

III-II.D.2.d. Chez l'Homme

Des cas cliniques montrent une plus ou moins grande susceptibilité au DMAP chez l'Homme et chez l'animal avec une méthémoglobinémie pouvant atteindre, chez certains individus, 70 % lors d'une utilisation du 4-DMAP à dose thérapeutique classique de 3,25 mg.kg⁻¹. [314] [315]

VAN HEIJST relate des taux de méthémoglobine tout aussi excessifs avec des dosages inférieurs de 4-DMAP : 69 % de méthémoglobine obtenus avec 3,1 mg.kg⁻¹ et 52 % de méthémoglobinémie une demi-heure après administration par voie intraveineuse de 1 mg.kg⁻¹ d'antidote. [315]

Cette grande variabilité interindividuelle fait que la méthémoglobinémie induite doit être surveillée étroitement après injection de 4-DMAP. Pour les mêmes raisons que celles évoquées en étudiant les nitrites, les enfants s'avèrent particulièrement sensibles au risque de méthémoglobinémie excessive.

III-II.D.2.e. Pharmacocinétique

Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible chez les animaux de laboratoire. Chez l'Homme, 68 % d'une dose de DMAP injecté par voie veineuse sont éliminés par voie urinaire, se répartissant entre 41 % de glucuro-conjugués, 12 % de sulfo-

conjugués et 15 % de thioéthers produits lors du métabolisme hépatique pour les deux premiers [175], et par métabolisme érythrocytaire pour les derniers. [101]

III-II.D.2.f. Toxicité, effets indésirables

L'action méthémoglobinisante importante du 4-DMAP se traduit par une hypoxémie pouvant conduire au décès. Les doses létales 50 retenues chez différents animaux sont consignées dans le tableau ci-dessous :

Voie d'administration	Modèle expérimental	DL 50 (mg.kg ⁻¹)
orale	Souris	946
orale	Rats	780
orale	Cobayes	1032
i.v.	Souris	70
i.v.	Rats	57
i.p.	Rats	90

Tableau III-9 : DL50 obtenues chez différents modèles animaux en fonction de la voie d'administration du DMAP. (D'après MARRS, 1984)

Ces doses sont bien supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'Homme, du fait de la sensibilité accrue de l'espèce humaine aux méthémoglobinisants. [206]

KLIMMEK, en 1983, a recensé divers effets secondaires à l'utilisation de DMAP comme antidote de l'ion cyanure chez l'Homme. Ont été constatées une phlébite après administration par voie intraveineuse de 4-DMAP et des augmentations notables des concentrations de bilirubine totale, de bilirubine conjuguée, du fer sérique quelle que soit la voie d'administration de l'antidote : le 4-DMAP est un agent hémolytique puissant. [175]

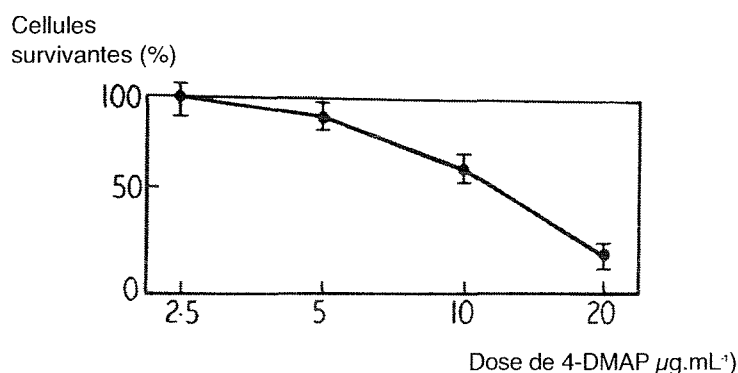


Figure III-9 : Cytotoxicité du 4-DMAP sur des cellules V79 de Mammifères en culture. (D'après LEE et WEBER, 1986)

Si le 4-DMAP semble disposer d'une cytotoxicité montrée sur des hépatocytes *in vitro* comme le montre la figure ci-dessus, celle-ci ne semble pas s'objectiver *in vivo*. [207] La seule toxicité d'organe semble uniquement rénale : le 4-DMAP est un agent néphrotoxique quand il est utilisé à fortes doses. [175]

III-II.D.2.g. Utilisation du DMAP comme antidote

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, du fait, d'une part, des incertitudes d'absorption en intramusculaire [216], et de l'important métabolisme hépatique d'autre part, qui obligerait à utiliser par voie orale des doses thérapeutiques 4 fois supérieures à celles utilisées par voie intraveineuse. [175]

L'administration de 4-DMAP devrait toujours être suivie d'une injection i.v. de thiosulfate de sodium. [216]

Le DMAP doit être utilisé avec prudence chez les enfants, comme mentionné précédemment, et avec réserve chez les patients présentant un déficit en glucose-6 phosphatase déshydrogénase érythrocytaire. [315]

Dans tous les cas, 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. [314] [315]

Le DMAP, convenablement stocké, c'est-à-dire à l'abri de l'air en raison de son oxydabilité, peut être conservé plus de trois ans.

III-II.E. Les antidotes à base de cobalt

La capacité de l'ion cyanure à se fixer à l'ion cobalt est montrée dès la fin du XIX^{ème} siècle et conduit alors à l'utilisation de sels de cobalt inorganiques comme antidotes de l'ion cyanure [292], du fait de la faible toxicité des complexes formés. [216]

In vitro, un complexe se forme entre un cobalt et cinq atomes de cyanure lors de l'addition de cyanure de potassium à des sels de cobalt, alors que EVANS a montré, *in vivo*, qu'il s'agirait plutôt d'un complexe avec 6 atomes de cyanure. [105] Néanmoins, il s'est vite avéré que les sels de cobalt (II) inorganiques avaient une toxicité, notamment pour le cœur, le foie et les reins. [216]

Un regain d'intérêt pour les composés cobaltiques comme antidotes dans l'intoxication aiguë à l'ion cyanure a eu lieu au milieu du XX^{ème} siècle avec l'introduction de cobalts organiques ; PAULET proposa l'introduction de l'EDTA dicobaltique en 1960 [244] tandis que MUSHETT expérimenta sur l'hydrocobalamine en 1952. [223]

III-II.E.1. L'EDTA dicobaltique

III-II.E.1.a. Structure et dénominations

L'EDTA dicobaltique, dicobalt-edetate ou dicobalt-éthylènediamine-NNN'N'-tétra-acétate, CAS : 36499-65-7 dispose de la structure suivante :

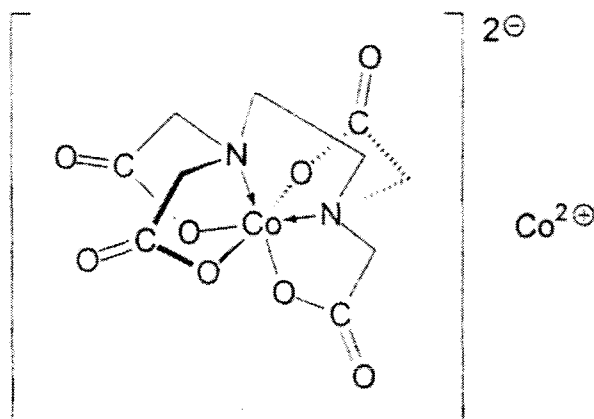


Figure III-10 : Structure de l'EDTA dicobaltique.
(D'après FLANAGAN, 2001)

III-II.E.1.b. Pharmacodynamie et pharmacocinétique

L'EDTA lie l'ion cyanure, en donnant par une liaison stable et covalente du cyanure de cobalt ($\text{Co}(\text{CN})_6$) et de l'EDTA monocobaltique, chaque complexe d'EDTA étant ainsi capable de fixer 2 ions cyanures. [49]

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. [225]

Ces deux composés sont éliminés inchangés dans les urines en moins de 24 heures [139], tandis que l'EDTA dicobaltique est lui-même éliminé inchangé dans les urines en cas d'absence d'ion cyanure dans l'organisme. [114]

Rares sont les données supplémentaires sur le franchissement de la barrière hémato-encéphalique par cet antidote. [216]

III-II.E.1.c. Etudes animales

Des expérimentations animales menées sur des souris par TERZIC, en 1963, montrent que l'injection intrapéritonéale d'EDTA dicobaltique, immédiatement après l'application de cyanure de potassium, donne les degrés de protection suivants :

- 20 % des animaux intoxiqués survivent avec 15mg.kg^{-1} d'EDTA dicobaltique
- 80 % des animaux survivent avec 30 mg.kg^{-1}
- 100 % des animaux survivent avec 40 mg.kg^{-1}

Ces mêmes expérimentations montrent que l'EDTA dicobaltique présente une efficacité antidotique supérieure à celle du nitrite de sodium utilisé seul, comme rapporté dans le tableau suivant. [299]

Antidote	DP ₉₅ (mg.kg ⁻¹)	DL ₅₀ (mg.kg ⁻¹)	DL ₅₀ / DP ₉₅
EDTA dicobaltique	40	225	5,6
Nitrite de sodium	50	200	4,0

Tableau III-10 : Comparaison des coefficients thérapeutiques entre l'EDTA dicobaltique et le nitrite de sodium. Le coefficient thérapeutique est calculé par le rapport entre la DL₅₀ et la dose protectrice 95 (DP₉₅) soit la dose d'antidote qui permet la survie de 95 % des animaux exposés à la dose létale 100 de xénobiotique. Le coefficient thérapeutique de l'EDTA dicobaltique est supérieur à celui du nitrite de sodium. (D'après TERZIC, 1963)

La figure III-11, page suivante, montre l'effet de doses respectivement croissantes d'EDTA dicobaltique et de nitrite de sodium sur le pourcentage d'animaux survivant à la DL₁₀₀ de cyanure de potassium.

Ainsi, l'EDTA dicobaltique offre une protection complète dans l'intervalle de 40 à 225 mg.kg⁻¹ et apparaît aussi plus efficace que l'association nitrite-thiosulfate de sodium.

TERZIC a également montré que l'EDTA potentialise les effets du thiosulfate de sodium alors qu'aucune synergie n'est observée entre l'EDTA dicobaltique et le nitrite de sodium. [299]

Une critique possible de ces données expérimentales serait d'avoir utilisé le modèle expérimental murin. En effet, ces animaux possèdent une insensibilité particulièrement importante aux méthémoglobinisants du fait d'une NADH-méthémoglobine réductase

intraérythrocytaire. [216] De ce fait, l'extrapolation à l'Homme de la supériorité antidotique de l'EDTA peut être sujette à caution.

Protection pour des doses
toujours mortelles de KCN (%)

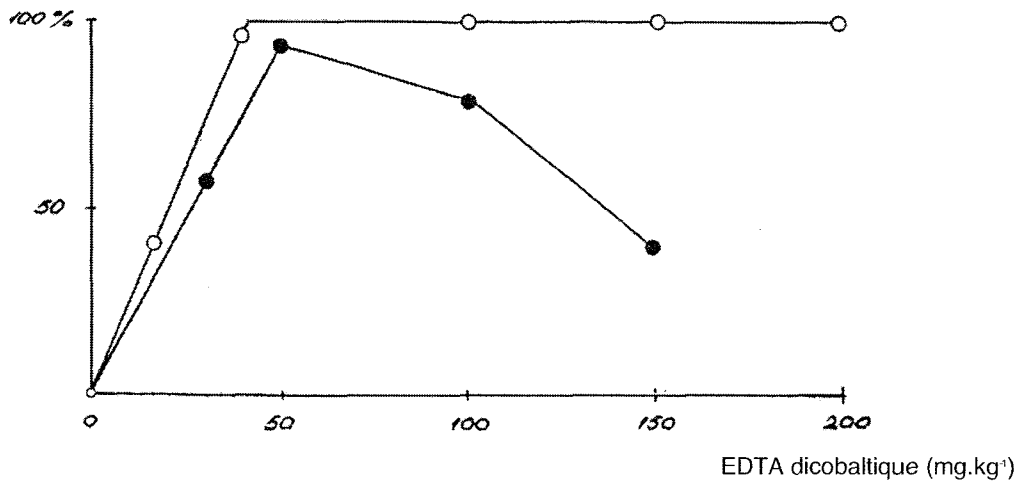


Figure III-11 : Comparaison de l'effet protecteur expérimental de l'EDTA dicobaltique et du nitrite de sodium. Le pourcentage de protection pour des DL100 de xénobiotique est rapporté en fonction des doses d'antidote administrées. Le nitrite de sodium s'avère moins efficace : l'augmentation de la dose s'avère rapidement néfaste sur les groupes d'animaux intoxiqués, objectivant un effet additif des effets toxiques entre l'ion cyanure et le nitrite de sodium seul. (D'après TERZIC, 1963)

D'autres études expérimentales chez des chiens ont révélé une supériorité du DMAP sur l'EDTA. [207] [216]

III-II.E.1.d. Chez l'Homme

MEREDITH a montré, en 1993, une normalisation de l'E.E.G., une reprise de l'activité respiratoire et le retour à un état conscient, en quelques minutes, de victimes d'une intoxication à l'ion cyanure traités par de l'EDTA dicobaltique. [216]

III-II.E.1.e. Effets indésirables et toxicité

La DL₅₀ de l'EDTA dicobaltique administrée par voie intrapéritonéale a été évaluée chez des souris à 225 mg.kg⁻¹. [299] Chez des rats, la DL₅₀ est de 100 mg.kg⁻¹ par voie intrapéritonéale.

Par voie intraveineuse, l'EDTA présente des DL₅₀ de 50 mg.kg⁻¹ et 43 mg.kg⁻¹ chez, respectivement, des souris et des rats. [216]

Les effets indésirables de l'EDTA sont nombreux et potentiellement sévères : sueurs profuses [33], vomissements [209], hypoglycémie, convulsions, tachycardie, arythmies ventriculaires [131], hypertension ou hypotension sévère par vasoplégie, douleurs thoraciques, hémorragie digestive [141], œdème facial notamment dans les aires périorbitaires, la langue, les lèvres et le cou [209], oedèmes laryngés et pulmonaires. [304]

Ces effets durent de moins de 10 minutes à 3 heures. L'œdème facial est normalement résolutif en 24h. Néanmoins, un œdème facial sévère associé à un œdème aigu du poumon lentement résolutif en 36 heures a été décrit chez un patient. [93] [217] Collapsus et convulsions se voient rarement. [114]

Les effets indésirables sont d'autant plus marqués et d'autant plus sévères qu'il n'existe pas d'intoxication à l'ion cyanure. L'EDTA dicobaltique présente une toxicité intrinsèque importante et ne doit être préconisé qu'en cas de forte probabilité ou de certitude d'intoxication aiguë à l'ion cyanure. [131] [33] [212]

Le glucose diminue la toxicité de l'EDTA dicobaltique. [244] L'injection concomitante d'une solution glucosée a été proposée pour limiter les effets indésirables liés à l'utilisation de l'antidote. [216]

III-II.E.1.f. Mode d'administration et posologies

L'EDTA est commercialisé en France sous la dénomination KELOCYANOR®. Il s'agit d'une solution glucosée dosée à 0,240 g.100 mL⁻¹ de cobalt libre, soit 1,35 à 1,65 g.100 mL⁻¹ d'EDTA dicobaltique et 4 g de glucose.

1 à 2 ampoules, soit 300 à 600mg d'EDTA dicobaltique, doivent être injectées par voie intraveineuse sur une durée de une minute. Si la réponse n'est pas suffisante, une 3^{ème} ampoule peut être administrée 15 minutes après la première injection, chaque injection devant être suivie de l'injection d'une solution hypertonique de glucose par la même voie.

Selon MEGARBANE, l'EDTA dicobaltique s'avère très efficace, d'action immédiate et de durée d'action longue. [212]

La durée de conservation de cette solution antidotique est de 3 ans à température ambiante et à l'obscurité.

III-II.E.2. L'hydroxocobalamine

L'hydroxocobalamine de formule brute $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$, (CAS 13422-51-0) notée aussi OHB_{12} ou (α -5-6-Diméthylbenzimidazolyl hydroxocobamide), existe physiologiquement dans l'organisme à des taux très faibles, de l'ordre de $500 \mu g.L^{-1}$. C'est une forme naturelle de la vitamine B_{12} humaine, ou vitamine B_{12a} . [216]

Sa transformation en 5'-désoxyadénosylcobalamine ou forme biologiquement active de la vitamine B_{12} constitue son rôle cinétique essentiel. [267]

Un autre rôle de l'hydroxocobalamine est de détoxifier l'ion cyanure. [267] Sa capacité de complexation à l'ion cyanure est indéniable, mais ses faibles concentrations dans l'organisme font que celle-ci est rapidement dépassée lors d'une intoxication aiguë à l'ion cyanure, d'autant qu'une déplétion en hydroxocobalamine est alors notée. [267] Un apport exogène est donc nécessaire ; son utilisation comme antidote est ancienne puisque la première étude rapportant son action antidotique dans le cas d'une intoxication à l'ion cyanure chez des souris est attribuée à MUSHETT, en 1952. [223]

III-II.E.2.a. Structure et propriétés de l'hydroxocobalamine

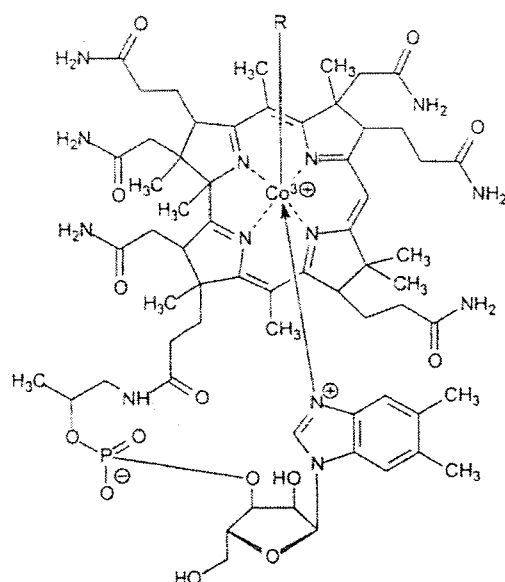


Figure III-12 : Structure chimique de l'hydroxocobalamine.

La structure chimique de l'hydroxocobalamine est caractérisée par un noyau tétrapyrolique, par une substitution des pyroles par de nombreux radicaux méthyles, acétamides et propionamides, et par un atome de cobalt, associé aux quatre atomes d'azote des pyroles et lié à un radical hydroxyle. L'atome d'hydrogène noté « R » sur la figure est remplacé par le radical $-CN$ dans la cyanocobalamine. (D'après FLANAGAN, 2002)

A température ambiante, l'hydroxocobalamine se présente en phase solide sous forme d'une poudre rouge-foncé. Une chaleur supérieure à 200°C fait virer l'hydroxocobalamine au marron. [267] Sa solubilité dans l'eau est satisfaisante à température ambiante jusqu'à une concentration de 10 %. Au-delà, une adjonction de glucose à 5 % est nécessaire. En solution, l'hydroxocobalamine se trouve sous forme d'aquacobalamine. [267] Le pH d'une solution à 5 % est de 8,70. [267] Son instabilité à la lumière et à la température fait qu'elle doit être conservée à l'obscurité et à - 4°C. Sa structure, déterminée par diffraction aux rayons X, est donnée par la figure précédente.

III-II.E.2.b. Pharmacodynamie de l'hydroxocobalamine

L'utilisation d'OHB₁₂ comme antidote dans l'intoxication au cyanure est liée à ses propriétés de liaison quasi-irréversible avec l'ion cyanure. La molécule d'hydroxocobalamine comporte notamment un atome de cobalt lié de manière covalente à un groupe hydroxyle (figure III-12). Le groupement hydroxyle porté par le cobalt est substitué par un radical cyanure beaucoup plus nucléophile formant ainsi la cyanocobalamine, éliminée par voie urinaire. [51] Cette réaction est équimolaire ; en raison des différences de poids moléculaires entre l'ion cyanure (27 Da pour HCN) et l'hydroxocobalamine (1346,4 Da), ceci revient à dire que sur le plan massique, 1 gramme d'hydroxocobalamine est capable de fixer 110 mg d'acide cyanhydrique ce qui explique les grandes quantités d'hydroxocobalamine requises lors des traitements. [51]

La réaction de formation de la cyanocobalamine est quasi-irréversible, avec une constante d'affinité de 10¹² mol⁻¹ et une vitesse d'autant plus importante que le pH du milieu est acide. [267] L'acidose métabolique qui accompagne une intoxication aiguë à l'ion cyanure favorise donc la chélation des cyanures. [267]

La cyanocobalamine formée est capable de fixer un deuxième ion cyanure pour former de la dicyanocobalamine mais dans des conditions physico-chimiques extra-physiologiques : à pH 9 et avec un excès de cyanure. [267]

L'efficacité de l'hydroxocobalamine dans le traitement spécifique de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure a été constatée *in vitro* sur des myocytes cardiaques chez lesquels elle corrige en 5 minutes tout dysfonctionnement cyano-induit. [267]

L'hydroxocobalamine a une plus grande affinité pour l'ion cyanure que pour la cytochrome oxydase et, par conséquent, est capable de libérer l'enzyme du xénobiotique et de restaurer son activité normale dans la respiration cellulaire. [261]

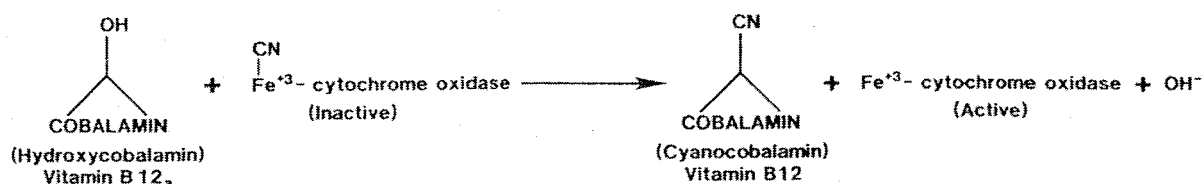


Figure III-13 : Hypothèses sur le mécanisme de réactivation de la cytochrome oxydase par l'hydroxocobalamine. (D'après HALL, 1986)

In vivo, l'administration de NaCN à des Babouins entraîne très rapidement des pauses respiratoires, rétablies en moins de 3 minutes par l'administration d'hydroxocobalamine par voie veineuse. [258] Cette efficacité fut aussi démontrée *in vivo* chez des souris [223], des cobayes [258] et des chiens. [268]

MUSHETT montra également que le délai entre l'arrêt respiratoire cyano-induit et l'administration d'hydroxocobalamine est un facteur déterminant de la survie des souris : [223]

- Injection 1 à 2 minutes après l'arrêt respiratoire : 0 % de décès
- Injection 4 minutes après l'arrêt respiratoire : 17 % de décès
- Injection 8 minutes après l'arrêt respiratoire : 100 % de décès.

Le tableau suivant rapporte quelques valeurs de DL₅₀ observées chez des souris exposées à de l'acide cyanhydrique par voie intrapéritonéale à différentes concentrations, auxquelles on injecte de l'hydroxocobalamine par voie intraveineuse. [105]

Dose d'HCN ($\mu\text{mol.kg}^{-1}$)	Dose d'OHB ₁₂ ($\mu\text{mol.kg}^{-1}$)	Rapport des DL ₅₀
600	600	5,4
500	600	4,5
500	500	4,5
300	600	2,7
300	300	2,7
150	167	1,4

Tableau III-11 : Quelques effets du traitement par hydrocobalamine de souris intoxiquées par de l'acide cyanhydrique. Les souris bénéficient de l'injection d'hydroxocobalamine après avoir été exposées à des doses variables d'acide cyanhydrique. Le rapport des doses létales 50 est calculé entre un groupe non traité et un groupe traité, pour la même exposition à HCN. (D'après EVANS, 1964)

EVANS a ainsi montré qu'à doses équimoléculaires, l'hydroxocobalamine multiplie la dose létale 50 du cyanure par un facteur de 4,5 à 5,0 chez des souris. L'effet d'antidote

dose-dépendant est également montré ici, expliquant par là-même pourquoi certaines études avaient conclu à un effet antidotique faible de l'hydroxocobalamine, vraisemblablement du fait d'une dose administrée trop peu importante. [267]

III-II.E.2.c. Pharmacocinétique de l'hydroxocobalamine

III-II.E.2.c.1. A faible dose (inférieure à 4 grammes)

Une expérience menée *in vitro* sur du sang humain, avec une concentration plasmatique de $1,33 \mu\text{g.L}^{-1}$ d'hydroxocobalamine, montre que celle-ci se lie à 35 % à des protéines. [132]

Une injection intraveineuse d'OHB₁₂ à faible dose démontre que l'hydroxocobalamine se fixe préférentiellement à une globuline plasmatique : la transcobalamine II, et à un moindre degré aux transcobalamines II et III. [51]

Les taux de cobalamines sériques culminent à 13 ng.mL^{-1} deux heures après une injection intramusculaire de 0,2 mg d'hydroxocobalamine. [132]

L'étude sur des lapins, du transport de la cyanocobalamine depuis le sang jusqu'au liquide céphalorachidien, montre un passage aisé et rapide de celle-ci à travers la barrière hémato-encéphalique. [335]

In vitro, l'incubation de fibroblastes humains avec 500 μmoles d'hydroxocobalamine induit une décroissance de 75 % du pool intracellulaire de cyanures avec formation concomitante de cyanocobalamine dans les cellules, montrant ainsi que l'hydroxocobalamine franchit bien la membrane plasmique. [12]

Le passage membranaire de l'hydroxocobalamine est actif, notamment au niveau du foie où elle est transformée en adénosylcobalamine. [51]

L'hydroxocobalamine est stockée notamment dans le foie et la moelle osseuse. [56]

A faibles doses, l'hydroxocobalamine ne dispose que d'une demi-vie très courte, de l'ordre de 5 minutes, et est rapidement métabolisée et excrétée. [316] Plus de 50 % de l'hydroxocobalamine sont éliminés inchangés dans les urines. [123]

III-II.E.2.c.2. A forte dose (supérieure à 4 gramme)

La pharmacocinétique de l'hydroxocobalamine à forte dose (supérieure à 4 ou 5 g) n'a été que peu étudiée, mais semble très différente de celle décrite ci-dessus pour de faibles doses. Une des rares données toxicocinétiques chez l'animal est disponible chez le chien. [267]

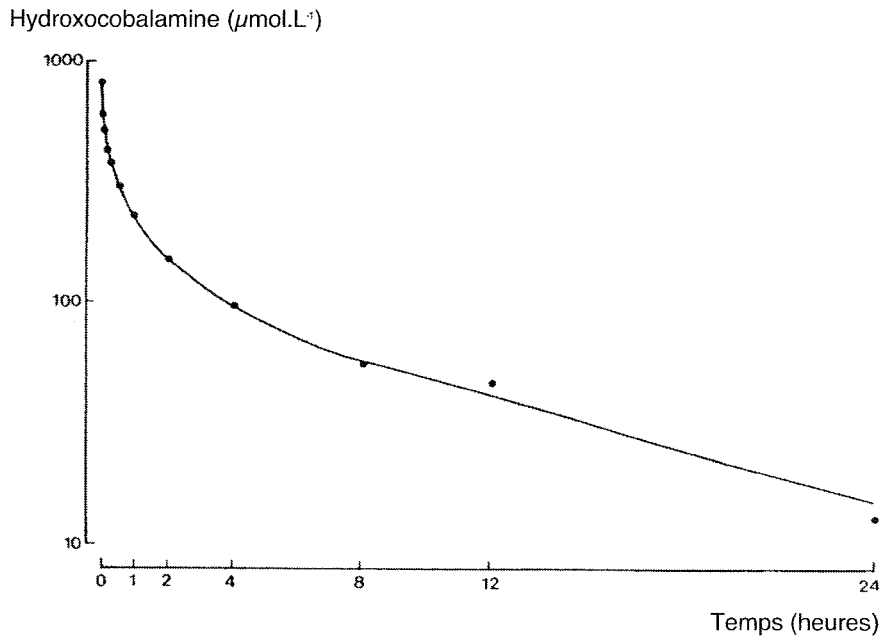


Figure III-14 : Pharmacocinétique d'un bolus intraveineux d'hydroxocobalamine chez un chien. Une dose de 70 mg.kg^{-1} est injectée à un chien. Le dosage du cobalt est réalisé par spectroscopie de plasma induit à haute température. Le volume de distribution a été estimé à $0,08 \text{ L.kg}^{-1}$, avec un $T_{1/2\alpha}$ de 35 minutes suivi d'un $T_{1/2\beta}$ de 7 heures. (D'après RIOU, 1990)

A fortes doses, la cinétique est biphasique avec une demi-vie de distribution de l'ordre de 1,86 h, une demi-vie d'élimination de l'ordre de 26 h et un volume de distribution de $0,45 \text{ L.kg}^{-1}$. [142] Ce volume de distribution apparent suggère une partition prédominante de l'antidote en extracellulaire. [142]

Même pour des doses fortes, de l'ordre de 10 grammes, l'expérience clinique indique une élimination urinaire totale sous forme inchangée et de cyanocobalamine. [81]

Une étude d'élimination urinaire du cyanure chez des lapins menée par MIZOULE montre que le premier produit de détoxification est la cyanocobalamine quand l'hydroxocobalamine est administrée seule. Quand l'hydroxocobalamine est administrée en association avec le thiosulfate de sodium, le produit de détoxification primaire, éliminé dans les urines, est le thiocyanate. [219] La cyanocobalamine sert alors de substrat à la rhodanèse et donne du thiocyanate, régénérant ainsi l'hydroxocobalamine. [132] Ce recyclage de

l'hydroxocobalamine pourrait expliquer la plus faible dose d'OHB₁₂ efficace et nécessaire quand elle est associée au thiosulfate.

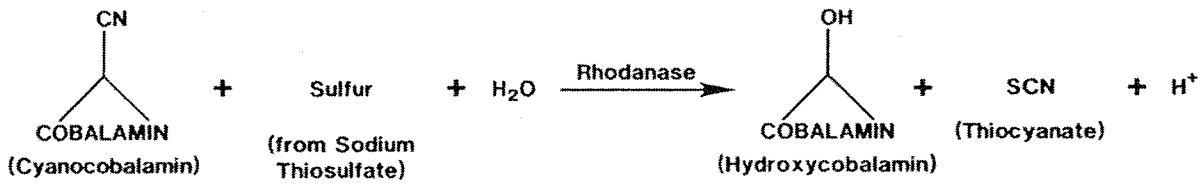


Figure III-15 : Mécanisme possible expliquant l'excrétion de près de 50 % de la dose d'hydroxocobalamine inchangés dans les urines. (D'après HALL, 1987)

La clairance rénale évaluée par HOUETO en 1996 est de 0,31 L.kg⁻¹ : la réabsorption par le néphron est donc négligeable, ce qui fait de cette molécule un marqueur de choix, au même rang que l'inuline, pour estimer le débit de filtration glomérulaire. [99]

III-II.E.2.d. Etudes cliniques

Les cas d'intoxications par les cyanures traités par hydroxocobalamine sont peu fréquents, ceux où l'hydroxocobalamine est le seul antidote utilisé sont très rares. [267] L'efficacité clinique de l'hydroxocobalamine a été montrée chez des victimes d'intoxications par des fumées d'incendies de 1989 à 1994 prises en charge par les Sapeurs Pompiers de Paris. 69 patients, victimes d'incendies domestiques, ont reçu, dans un délai de 15 à 30 minutes, sur le lieu de l'incendie, une perfusion intraveineuse de 5 grammes d'OHB₁₂. [81]

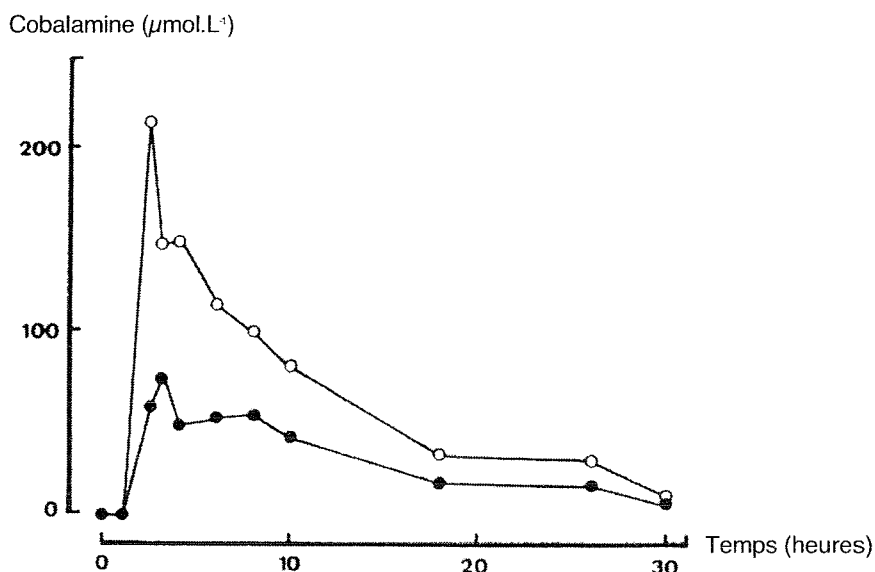


Figure III-16 : Démonstration de l'importance de la chélation des cyanures par l'hydroxocobalamine. L'antidote est administré chez un patient intoxiqué par des fumées d'incendies. Le taux initial d'ions cyanures est de 123 µmol. La courbe des points blancs représente l'évolution des concentrations de cyanocobalamine ; la courbe des points noirs représente l'évolution des concentrations de l'hydroxocobalamine. (D'après RIOU et BAUD, 1990)

L'apparition d'un pic très précoce et important de cyanocobalamine est constatée à partir de la figure précédente. [267] Le suivi des victimes de fumées d'incendies montre une évolution plutôt positive avec, notamment, une amélioration significative des troubles neurologiques sous hydroxocobalamine (46 guérisons sans séquelles) et un taux de survie élevé de 72 %. [81]

Une série rétrospective menée sur 9 patients intoxiqués par doses massives de cyanure, à la suite d'ingestions ou d'inhalations industrielles, et traités par hydroxocobalamine a montré la guérison de 6 patients sur 9, les 3 décès s'expliquant par le retard d'administration de l'antidote. [81]

L'hydroxocobalamine, dont l'efficacité en préventif dans les cas d'intoxications à l'ion cyanure induites par le nitroprussiate de sodium a été montrée relativement tôt [77], a également un rôle curatif indéniable dans ce type d'intoxication. [98] [108] [138] [346]

L'hydroxocobalamine est donc efficace dans toutes les circonstances d'intoxications cyanhydriques.

III-II.E.2.e. Association de l'hydroxocobalamine à d'autres antidotes

L'association d'hydroxocobalamine et de thiosulfate de sodium est efficace et fut montrée chez des animaux de laboratoire [219] et chez l'Homme. [23] 12 cas d'intoxications aiguës à l'ion cyanure furent décrits par BAUD en 1986. Parmi les 12 cas, celui d'un homme de 55 ans exposé à du propionitrile par inhalation et voie cutanée et traité par une combinaison d'OHB₁₂ et de thiosulfate montre une réversion complète de la dépression du système nerveux central et une normalisation des signes vitaux.

Une série de 10 cas est également décrite par HALL et RUMACK. 8 patients sur les 10 ont ingéré du cyanure de potassium à des concentrations variant de 50 mg à 1,5 g ; une injection d'hydroxocobalamine et de thiosulfate de sodium a permis d'annuler les signes de toxicité cyano-induite. [132]

L'administration de thiosulfate de sodium et d'hydroxocobalamine est plus efficace que l'administration seule d'hydroxocobalamine. L'association chez l'Homme d'hydroxocobalamine et de 8 g de thiosulfate de sodium traduit une synergie entre les deux antidotes, permettant l'abaissement de la dose d'hydroxocobalamine à 4 g. [261]

Le point faible du thiosulfate de sodium, comme nous l'avons déjà expliqué, est 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. [261]

L'hydroxocobalamine réagit avec les thiosulfates [105] et il est donc conseillé, lors d'une administration des deux antidotes, de les injecter avec un intervalle d'au moins 1 minute.

L'association de l'hydroxocobalamine à du thiosulfate et à du nitrite de sodium s'avère également efficace. MANNAIONI rapporte le cas d'une patiente âgée de 80 ans, intoxiquée par l'ion cyanure, arrivée inconsciente à l'hôpital avec une acidose métabolique sévère. L'intoxiquée se remet totalement en 48 h avec à un traitement associant nitrite de sodium (2 doses de 300 mg par voie intraveineuse), thiosulfate (3 g i.v.) et hydroxocobalamine (4 g.24h⁻¹). [204]

III-II.E.2.f. Toxicité de l'hydroxocobalamine

L'hydroxocobalamine dispose de plusieurs indications thérapeutiques chez l'Homme comme en premier lieu l'anémie pernicieuse mais aussi l'amblyopie tabagique, la névrite rétrobulbaire, l'atrophie optique de Leber, l'ataxie nutritionnelle nigérienne et la Spina Bifida (complémentation des femmes enceintes). [43]

Cette multiplicité d'utilisations d'OHB₁₂ et son administration à fortes doses (500mg) [43] font penser que cette molécule a une toxicité intrinsèque très faible.

L'innocuité de l'hydroxocobalamine a été éprouvée chez des souris et des rats auxquels on a administré 1000 mg.kg⁻¹ et qui n'ont montré aucun signe ou symptôme pouvant évoquer une toxicité du xénobiotique ni immédiatement, ni même quelques jours plus tard, ce qui autorise l'administration à de fortes doses de l'hydroxocobalamine. [219]

Les effets hémodynamiques de fortes doses d'hydroxocobalamine ont été étudiés chez le chien chroniquement traité. Seule la dose supra-thérapeutique (140 mg.kg⁻¹) entraîne un effet inotrope négatif.

Chez l'Homme, l'hydroxocobalamine n'induit ni effets hémodynamiques ni anomalies du transport du dioxygène. [142] Sont néanmoins rapportés des cas de tachycardies et

d'hypertensions, d'hyperkaliémies et de polyglobulies lors de l'administration de fortes doses d'OHB₁₂ chez 20 patients volontaires, gros fumeurs. [51]

Quelques réactions immuno-allergiques ont en outre été décrites chez l'Homme telles que des réactions anaphylactoïdes [80] [159] 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. [90]

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. Cette coloration temporaire est spontanément résolutive en 12-24 h et sans conséquence. [90]

III-II.E.2.g. Utilisation de l'hydroxocobalamine comme antidote dans l'intoxication aiguë à l'ion cyanure

Historiquement, l'hydroxocobalamine a tout d'abord été utilisée sous forme lyophilisée, en association avec du thiosulfate de sodium (Trousse anti-cyanure-Laboratoire Amphar-Rolland) mais des possibilités de réaction entre OHB₁₂ et 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 $\mu\text{moles.L}^{-1}$. [142]

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 ne peuvent conduire qu'à un stockage de 2 ans.

III-III. Discussion et stratégies thérapeutiques

Théoriquement, plusieurs facteurs sont en cause dans le choix d'un antidote pour le traitement spécifique de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure. Parmi ceux-ci, il convient de citer la nature de la substance cyanogène responsable de l'exposition, le degré de sévérité de l'intoxication, degré constaté ou attendu, l'évaluation du risque inhérent à la toxicité intrinsèque de l'antidote lui-même, le nombre de patients à traiter et les capacités des structures médicales d'urgences pouvant être impliquées.

Si l'on tient compte de ces considérations, il ne semble pas exister d'antidote « parfait », en tout cas, une seule substance ou un seul protocole susceptible de pouvoir répondre à toutes les situations, avec le meilleur résultat possible. Même si l'on considérait les données expérimentales comparatives entre les schémas de traitements spécifiques de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure extrapolables à l'Homme, les critères de disponibilité et de coût des antidotes demeurent très importants, notamment lorsque l'on considère un nombre élevé de victimes en cause.

Nous proposons de revoir point par point, les différents critères qui définissent théoriquement un antidote de choix, comme énoncés en début de troisième partie de ce travail.

III.III.A. Revue des critères de choix d'un antidote

III.III.A.1. Arguments théoriques et pratiques d'efficacité

Tous les antidotes évoqués dans les précédentes pages disposent de preuves expérimentales de leur efficacité chez l'animal. Le thiosulfate de sodium doit néanmoins être utilisé en association avec d'autres antidotes pour traiter les intoxications secondaires aux expositions dues aux agents cyanogènes mettant rapidement les ions cyanures à la disposition de l'organisme.

Même si les modes d'actions ne sont pas tous clairement compris et sont encore discutés pour certains agents, dans l'absolu, une efficacité semble avoir été objectivée chez l'Homme pour chaque protocole en vigueur cliniquement.

III.III.A.2. Voie d'administration

A l'exemple de l'absorption intestinale quasi-nulle n'autorisant pas la prise orale efficace de thiosulfate de sodium, tous les antidotes sont administrés par voie intraveineuse, si l'on exclut le nitrite d'amyle et le dioxygène qui disposent de moyens d'administrations simples. Le geste technique de la pose d'une voie, périphérique ou centrale, nécessairement réalisé par un médecin ou une infirmière, même entraînés, augmente le délai entre l'exposition et le début d'action du traitement spécifique.

L'administration de dioxygène à une FiO₂ de 1 peut être réalisée par un secouriste, même en l'absence de ventilation spontanée du patient, à condition de disposer d'un minimum de matériel spécifique, comme un masque facial et un ballon type « AMBU® ».

III.III.A.3. Rapidité d'action

Le principal point faible du thiosulfate de sodium réside en sa cinétique : lenteur d'action, répartition essentiellement extracellulaire, faible passage transmembranaire vers son site d'action *classiquement* intramitochondrial, faible demi-vie et élimination urinaire rapide. Ceci a conduit certains auteurs à le considérer comme un antidote de seconde ligne, [18] alors que d'autres retiennent l'indication de son utilisation non associée pour traiter les expositions à des agents cyanogènes à libération lente d'ions cyanures, comme les nitriles ou le nitroprussiate de sodium.

La rapidité d'action des agents méthémoglobinisants demeure contrastée, notamment chez l'Homme. Seul le DMAP est capable d'induire une méthémoglobinémie significative dans les 5 à 10 minutes qui suivent l'injection. Certes, nous l'avons discuté, l'induction de méthémoglobinémie ne semble pas constituer le mode d'action principal des nitrites, mais il n'en demeure pas moins que sur ce point, le 4-DMAP semble d'action plus rapide que ces derniers.

La rapidité d'action des antidotes à base de cobalt semble tout à fait comparable à celle du 4-DMAP. Par exemple, la cyanocobalamine est obtenue quasi-instantanément durant la perfusion même de l'hydroxocobalamine.

III.III.A.4. Toxicité intrinsèque de l'antidote

Le thiosulfate de sodium se caractérise par sa très faible toxicité, n'induisant que peu ou pas d'effets indésirables, y compris en cas d'intoxication non avérée à l'ion cyanure, ce qui laisse un « droit à l'erreur » au clinicien.

Pour l'hydroxocobalamine, les faibles effets indésirables encourus, notamment si l'on considère le ratio bénéfice/risque lors du traitement d'une intoxication aiguë à l'ion cyanure, constitue un avantage certain par rapport aux agents d'action rapide que sont les méthémoglobinisants et l'EDTA-dicobaltique. Cet avantage se retrouve y compris en l'absence d'intoxication avérée. RIOU et BAUD considèrent l'hydroxocobalamine comme le plus efficace et le moins délétère des antidotes de l'ion cyanure. [267]

Le risque inhérent à l'action des antidotes méthémoglobinisants réside dans la difficulté de contrôler le niveau de méthémoglobinémie induit, notamment chez l'enfant ou chez les patients pour lesquels le statut anémique reste inconnu au moment de la prise en charge. Par « effet-classe », devant la majoration de l'effet hypoxémiant, les méthémoglobinisants ne doivent pas être utilisés lors d'un co-intoxication à l'ion cyanure et au monoxyde de carbone, c'est à dire lors d'une exposition à des fumées d'incendies.

Leur action vasodilatatrice pouvant nécessiter des mesures actives de réanimation, associées au risque d'hypoxie par méthémoglobinémie excessive, conduit à considérer que les méthémoglobinisants ne sont pas utilisables en dehors d'une médicalisation du patient. Enfin, ils sont contre-indiqués chez les patients porteurs d'un déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase. [247]

Les effets indésirables sévères induits pas l'EDTA dicobaltique, notamment en cas de non intoxication à l'ion cyanure, ne doivent autoriser l'utilisation cet antidote qu'en cas de très forte suspicion ou de certitude d'intoxication, comme cela peut facilement s'imaginer dans un contexte accidentel sur le lieu de travail.

III.III.A.5. Coût et facilité de conservation

Le coût du cyanokit® représente un écueil quant à sa disponibilité large. Cette difficulté est majorée par la durée de vie d'un kit qui n'est que de 2 ans : l'hydroxocobalamine ne peut donc pas être disponible à grande échelle dans tous les centres hospitaliers, limitant son intérêt de fait en cas d'exposition simultanée d'un grand nombre de victimes. Par ailleurs, lors de notre enquête réalisée auprès de 27 centres antipoison de différents pays, la

raison du coût de l'hydroxocobalamine était celle évoquée en premier lieu pour justifier la non disponibilité de cet antidote dans le pays concerné.

La conservation en ampoules du nitrite d'amyle, sans altération de sa composition pendant près de 2 ans [216], est à contre-balancer avec son pouvoir de réaction avec l'air et le dioxygène formant un mélange explosif, ce qui le rend inutilisable en cas d'incendie. Le coût modéré des nitrites permet une disponibilité facile.

4-DMAP et EDTA dicobaltique disposent d'une durée de conservation semblable de 3 ans.

III.III.B. Indications en fonction de la sévérité de l'intoxication

III.III.B.1. Intoxication faible

Repos et oxygène seuls peuvent constituer le traitement d'une telle intoxication. Certains objectivent que seuls les patients inconscients doivent bénéficier d'un traitement spécifique autre que le dioxygène. [30]

III.III.B.2. Intoxication modérée

La présence de brèves périodes d'inconscience ou de convulsions conduit à l'utilisation d'antidotes par voie intraveineuse. 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.

III.III.B.3. Intoxication sévère, avec un faible nombre de victimes

Devant la tolérance, la rapidité d'action, l'absence de contre-indication, y compris en cas d'intoxication aux fumées d'incendies, l'hydroxocobalamine se présente comme l'antidote à envisager au premier plan.

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 2^{ème} intention pour sa polyvalence, puisque non contre-indiqué 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.

III.III.B.4. Intoxication sévère, avec un grand nombre de victimes

L'intoxication sévère avec un grand nombre de victimes pourrait être rencontrée au décours d'un attentat terroriste utilisant de l'acide cyanhydrique, dans un espace clos ou relativement clos, comme une salle de spectacle ou des galeries de métro.

La disponibilité et le coût des antidotes se placent au premier plan des critères de choix dans une telle situation. Il paraît illusoire de pouvoir disposer rapidement d'une grande quantité d'hydroxocobalamine à tout instant et en tout point du territoire.

Nous avons exposé les critères de priorisation et de tri des victimes dans une telle situation en début de troisième partie de ce travail. Qu'en est-il de la difficile question du choix d'un antidote dans une telle situation ?

Au-delà de l'administration d'oxygène à la FiO_2 de 1, pour tous les critères déjà évoqués dans le cadre de l'intoxication sévère simple, l'hydroxocobalamine s'avère être l'antidote de choix. Néanmoins, si l'on tient compte du scénario évoqué, il apparaît évident que la forte présomption du diagnostic d'intoxication à l'ion cyanure peut être avancée. L'EDTA dicobaltique demeure alors une solution de seconde ligne, à la fois pour son efficacité et pour l'absence de nécessité de monitorer rapidement des niveaux de méthémoglobine plasmatique, comme cela serait le cas avec le 4-DMAP. Un tel monitoring serait, en effet, consommateur de moyens analytiques probablement peu disponibles dans un contexte de gestion d'un nombre important de victimes.

Enfin, si l'on doit discuter des schémas impliquant des agents méthémoglobinisants, la rapidité d'action du 4-DMAP le place au premier plan de cette classe. Les commodités de mise en œuvre du nitrite d'amyle, pourtant séduisantes puisque ne nécessitant pas d'emblée d'abord veineux, ne permettent pas de s'affranchir de la question de son efficacité réelle avant l'administration de nitrite de sodium par injection.

III.III.C. Cas particulier des accidents sur le lieu de travail

L'exposition accidentelle à l'ion cyanure dans le contexte du travail semble quelque peu différente des autres situations imaginables. La connaissance de l'existence du risque

doit permettre la mise en place d'actions de prévention et l'établissement de protocoles en amont de tout accident. Ainsi, il est probable que le nombre de victimes impliquées dans un tel accident soit estimable de manière prédictive. Par ailleurs, dans la plupart des cas survenant dans un contexte industriel, nous pouvons penser que la découverte d'un accident d'exposition ne souffre que d'un délai très court entre l'exposition et l'alerte.

Quelle prise en charge spécifique est-il raisonnable d'envisager ?

L'oxygénothérapie semble devoir constituer le premier versant de la prise en charge. En effet, comme déjà évoqué, en attendant la médicalisation de la victime, tout secouriste est capable de ventiler un intoxiqué avec une FiO_2 de 1. La mise à disposition de volumes d'oxygènes suffisants sur les lieux de travail peut constituer une mesure simple et rentable en terme d'efficacité.

L'administration d'antidotes par voie intraveineuse reste conditionnée à l'arrivée d'une équipe SMUR ou au transfert du patient vers une jonction médicale ou vers un centre hospitalier. Ainsi, sauf en cas de présence constante d'un médecin du travail sur place, il ne semble pas s'avérer indispensable de stocker des antidotes injectables sur le lieu de travail.

L'hydroxocobalamine reste, ici encore, l'antidote de choix, même si la certitude de l'intoxication à l'ion cyanure permettrait l'utilisation de l'EDTA dicobaltique, en cas de non disponibilité de cyanokit®.

La connaissance des risques industriels par les médecins urgentistes d'une zone géographique donnée et l'établissement de conventions entre les services d'accueils des urgences, donc les équipages SMUR, et les entreprises utilisant des « cyanures » devraient être encouragés. Or, la réglementation actuelle n'implique pas le classement des sites utilisant des cyanures par les D.R.I.R.E., et une telle démarche ne peut donc être basée que sur la clairvoyance des médecins du travail des entreprises concernées.

III.III.D. Perspectives thérapeutiques spécifiques

Les perspectives de traitements spécifiques de l'intoxication à l'ion cyanure sont multiples. Si de nombreuses molécules ont été évoquées et évaluées expérimentalement comme la mélatonine [340], la naloxone [190], le tétrathionate de sodium [20], le phosphate de pyridoxal [170] et la dihydroxyacétone [230], nous ne citerons que quelques-uns de ceux-ci.

L'évaluation expérimentale de solutions de méthémoglobine « libre » ou « stroma-free methemoglobin » chez le rat objectivent la survie de l'ensemble des groupes d'animaux traités et exposés à des doses létales d'ion cyanure. [178] [54] Si les résultats de ces études sont encourageants, les problèmes d'anaphylaxie et de tolérance inhérentes à l'injection d'hémoglobine humaine ne manqueront pas de se poser.

L'acide alpha-cétoglutarique, un intermédiaire du cycle de Krebs, est lui aussi évalué seul et en association avec le thiosulfate de sodium. [38] [39] [40] [338] [310] Les hypothèses sur le mode d'action de cette substance s'appuient sur les propriétés de l'ion cyanure nucléophile à se lier aux groupements carbonyles pour former des cyanohydrines atoxiques. [147] Associé au thiosulfate de sodium, l'alpha-cétoglutarate induit une diminution de 70 à 88 % de la létalité chez des souris.

En juillet 2003, lors d'un symposium en Floride, l'hydroxocobalamine fut présentée comme le meilleur antidote dans le cas d'une intoxication possible à l'ion cyanure, du fait de son efficacité et de sa non-toxicité. Pourtant, elle n'est que peu utilisée en dehors de la France et n'a été agréée par le Food and Drug Administration aux Etats-Unis qu'en octobre 1985, et uniquement comme « médicament orphelin ». [132]

Une des explications possibles de cette situation réside probablement dans l'absence d'études comparatives entre le protocole nitrite-thiosulfate de sodium anglo-saxon et l'hydroxocobalamine.

Néanmoins, le développement récent de nouvelles méthodes bioanalytiques pour le dosage de l'ion cyanure, dans le cadre d'une étude d'efficacité de l'hydroxocobalamine chez le chien, permettrait de s'affranchir de toutes les interférences causées par la présence d'hydroxocobalamine, de cyanhydroxocobalamine et de thiosulfate de sodium dans les liquides dosés. Ceci devrait permettre l'établissement d'un profil pharmacocinétique très fiable visant à prouver l'efficacité et la supériorité de l'hydroxocobalamine dans l'intoxication aiguë à l'ion cyanure, et permettre son introduction sur le continent américain. [51]

Enfin, très récemment, le cobinamide, l'avant-dernier précurseur de synthèse de la cobalamine, a été évalué expérimentalement. [55] Théoriquement, les différences structurales entre cette molécule et la vitamine B₁₂ permettent de libérer deux sites de liaisons potentiels pour l'ion cyanure, ce qui conduit à une affinité bien plus grande pour le xénobiotique (K_a de 10^{12} mol⁻¹ pour l'hydroxocobalamine *versus* 10^{22} mol⁻¹ pour le cobinamide, soit un rapport de 10^{10}). Cette affinité très élevée permettrait théoriquement

l'utilisation de doses moins importantes que celles nécessaires pour l'hydroxocobalamine, de l'ordre de 1 à 1,5 gramme pour traiter un Homme adulte. [55]

Les auteurs objectivent une très nette supériorité de réactivation de la respiration, sur un modèle de cellules rénales de rongeurs en culture, par réactivation de la cytochrome oxydase. A la dose de 200 μmol , il existe une différence de 70 points entre les pourcentages de réactivation de la respiration cellulaire par la cobalamine et le cobinamide.

Une série d'expérimentations animales, toutes réalisées par les mêmes auteurs, montrent clairement la supériorité du cobinamide sur l'hydroxocobalamine en terme de survie au cours d'une exposition aiguë à l'ion cyanure. Sa toxicité serait comparable à celle de la vitamine B_{12a} ; il est par ailleurs naturellement présent dans l'alimentation.

En outre, la plus faible masse moléculaire du cobinamide autoriserait son administration par voie respiratoire, par un simple système de nébulisation : un modèle animal traité efficacement par un système similaire est décrit dans la publication. [55]

Avec les retenues habituelles qu'il convient d'appliquer pour la transposition de résultats expérimentaux animaux à l'Homme, les auteurs concluent en proposant l'évaluation du cobinamide comme antidote de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure, notamment en cas d'exposition massive. [55]

Conclusion

Ainsi, au cours de notre travail, nous avons tout d'abord pu décrire la diversité des agents cyanogènes, ainsi que les secteurs d'activités humaines et les circonstances en cause dans l'intoxication aiguë à l'ion cyanure.

En dépit de la revue bibliographique menée, les données toxicodynamiques et toxicocinétiques actuelles apparaissaient éparées. Une des difficultés rencontrées fut de synthétiser celles-ci pour en déduire et élaborer des schémas-bilans.

L'acquisition de ces notions sur l'ion cyanure a permis d'aborder et de mieux comprendre la problématique du traitement spécifique de l'intoxication aiguë à ce xénobiotique. Néanmoins, après avoir tenté de mieux cerner chaque antidote utilisé actuellement en thérapeutique, y compris au-delà de nos frontières, nombreuses sont les questions encore en suspens.

La comparaison objective de l'efficacité des traitements spécifiques chez l'Homme et la place réelle de l'oxygénothérapie hyperbare se heurtent à différents écueils. Citons la grande difficulté de réalisation d'études contrôlées, inhérente à la nature-même de la toxicologie clinique, qui se complique d'autant que le xénobiotique en cause ne conduit à des expositions « pures » qu'avec une faible fréquence, ne permettant pas l'inclusion aisée et efficace des patients intoxiqués.

Les recherches constantes menées pour développer un « antidote idéal », utilisable lors de l'intoxication aiguë, confirment l'intérêt du monde médical pour « l'archétype du poison » qu'est l'ion cyanure.

Ces études permettront probablement d'objectiver d'autres cibles biologiques de l'ion cyanure et, peut-être, de mieux connaître les modes d'actions de xénobiotiques apparentés, tel l'acide hydrazoïque, et d'en imaginer des traitements spécifiques.

Liste des tableaux

Partie I

Tableau I-1 :	Classification de l'acide cyanhydrique, des cyanures, des nitriles et substances apparentées
Tableau I-2 :	Classification des "cyanures"
Tableau I-3 :	Proposition de classement toxicologique des principales substances cyanogènes et potentiellement cyanogènes
Tableau I-4 :	Liste indicative des principales plantes renfermant des glycosides cyanogéniques
Tableau I-5 :	Quelques exemples de glycosides cyanogéniques et leur origine végétale
Tableau I-6 :	Concentration en équivalents d'acide cyanhydrique de quelques préparations végétales
Tableau I-7 :	Liste indicative des sels peu ou non dissociables de l'acide cyanhydrique
Tableau I-8 :	<i>Propriétés physico-chimiques des principaux agents cyanés</i>
Tableau I-9 :	Lieux des intoxications professionnelles à l'acide cyanhydrique
Tableau I-10 :	Répartition des voies d'intoxications
Tableau I-11 :	Répartition de 26 victimes d'une intoxication cyanhydrique en fonction de l'agent cyané en cause
Tableau I-12 :	Concentrations sanguines totale et précoce en HCN chez des victimes d'incendies
Tableau I-13 :	Liste indicative des matériaux classiquement libérateurs d'ions cyanures lors d'un incendie domestique

Partie II

Tableau II-1 :	Distribution de l'ion cyanure en fonction de la voie de pénétration chez l'animal
Tableau II-2 :	Distribution de l'ion cyanure en fonction de la voie de pénétration chez l'Homme
Tableau II-3 :	Distributions comparatives des principales sulfure-tranfêrases chez le rat
Tableau II-4 :	Elimination des métabolites de l'ion cyanure
Tableau II-5 :	Elimination des métabolites de l'ion cyanure
Tableau II-6 :	Concentrations létales 50 en fonction de l'organe étudié
Tableau II-7 :	Critères diagnostics d'une intoxication aiguë à l'ion cyanure dans un contexte d'exposition à des fumées d'incendies
Tableau II-8 :	Réponse clinique attendue en fonction de l'exposition à des vapeurs d'acide cyanhydrique
Tableau II-9 :	Réponse clinique attendue en fonction de la concentration sanguine totale en ion cyanure
Tableau II-10 :	Valeurs réglementaires d'exposition professionnelle aux principaux cyanogènes en France

Partie III

Tableau III-1 :	Critères de tri pour la prise en charge des victimes exposées en grand nombre à l'ion cyanure
Tableau III-2 :	Classement des antidotes de l'ion cyanure en fonction de leur mode d'action
Tableau III-3 :	Potentialisation de différentes combinaisons d'antidotes avec le dioxygène
Tableau III-4 :	Taux de mortalité expérimental en fonction de l'oxygénothérapie réalisée chez des animaux intoxiqués par l'ion cyanure
Tableau III-5 :	Bénéfice apporté par l'administration de thiosulfate de sodium à des modèles animaux exposés à l'ion cyanure
Tableau III-6 :	Majoration de la DL50 du cyanure de sodium par les nitrites d'amyle et de sodium combinés ou non au thiosulfate de sodium
Tableau III-7 :	Doses létales 50 du nitrite de sodium, en fonction du modèle animal et de la voie d'administration

- Tableau III-8 : Adaptation des doses de nitrite et de thiosulfate de sodium en fonction de l'hémoglobinémie
- Tableau III-9 : DL50 obtenues chez différents modèles animaux en fonction de la voie d'administration du DMAP
- Tableau III-10 : Comparaison des coefficients thérapeutiques entre l'EDTA dicobaltique et le nitrite de sodium
- Tableau III-10 : Comparaison des coefficients thérapeutiques entre l'EDTA dicobaltique et le nitrite de sodium
- Tableau III-11 : Quelques effets du traitement par hydrocobalamine de souris intoxiquées par de l'acide cyanhydrique

Liste des figures

Partie I

- Figure I-1 : Structure chimique d'un glycoside cyanogénique type
- Figure I-2 : Exemple de l'hydrolyse de l'amygdaline
- Figure I-3 : Evolution dans le temps de la température et des concentrations ambiantes en CO et HCN lors d'un incendie d'appartement
- Figure I-4 : Production expérimentale de HCN et de CO à partir de la dégradation thermique de mousse de polyuréthane, en fonction de la température
- Figure I-5 : Production expérimentale de HCN et de CO à partir de la dégradation thermique de laine, en fonction de la température

Partie II

- Figure II-1 : Absorption digestive de l'ion cyanure chez l'Homme
- Figure II-2 : Effet du pH sur la fixation de l'ion cyanure sur l'arabinose
- Figure II-3 : Schématisation de la voie accessoire de détoxification par la réaction spontanée de la cystéine avec l'ion cyanure
- Figure II-4 : Place de la cystéine dans la détoxification de l'ion cyanure par transsulfuration
- Figure II-5 : Modélisation de la réaction de sulfuration de l'ion cyanure par la sérum albumine
- Figure II-6 : Corrélation expérimentale entre la concentration plasmatique des cyanates et la concentration en ion cyanure du sang total lors d'une intoxication aiguë à l'ion cyanure
- Figure II-7 : Cinétique plasmatique des ions cyanures et du butyronitrile
- Figure II-8 : Modification des vitesses de métabolisation de l'acétonitrile par l'éthanol et par le diméthyl sulfoxyde
- Figure II-9 : Schéma de synthèse des aspects toxicocinétiques de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure
- Figure II-10 : Trajet supposé des électrons dans la cytochrome oxydase
- Figure II-11 : Modèles binucléaires à pont cyanure

- Figure II-12 : Organisation et fonctionnement de la chaîne respiratoire
- Figure II-13 : Organisation schématique du métabolisme cellulaire : anaérobiose cyano-induite
- Figure II-14 : Etapes de réduction de l'oxygène
- Figure II-15 : Conséquences sur des cellules cérébelleuses de l'inhibition des enzymes antioxydantes par l'ion cyanure
- Figure II-16 : Schématisation des modalités d'augmentation de la concentration calcique dans une cellule type
- Figure II-17 : Résumé des conséquences de l'augmentation de la concentration cellulaire en calcium
- Figure II-18 : Nature et relation entre les principaux radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène et de l'azote intervenant dans le phénomène du stress oxydant
- Figure II-19 : Schéma de synthèse des actions toxicodynamiques de l'ion cyanure
- Figure II-20 : Corrélation entre les concentrations en lactates plasmatiques et la concentration en ion cyanure dans le sang total
- Figure II-21 : Echelle des doses létales 50 par absorption digestive, chez le rat

Partie III

- Figure III-1 : Répartition des pays utilisant un antidote spécifique en complément de l'oxygène et/ou du thiosulfate de sodium
- Figure III-2 : Modes d'actions des antidotes
- Figure III-3 : Effet de l'oxygène sur l'inhibition de la cytochrome oxydase chez le lapin
- Figure III-4a : Inhibition de la cytochrome oxydase *in vivo*
- Figure III-4b : Activité de la cytochrome oxydase en fonction de la FiO_2
- Figure III-5 : Métabolisation cumulative du glucose marqué en présence de cyanure
- Figure III-6 : Methémoglobinémie moyenne induite par le nitrite de sodium chez des volontaires sains, en fonction du temps
- Figure III-7 : Structure chimique du 4-DMAP
- Figure III-8 : Evolution de la methémoglobinémie induite chez différentes espèces, après injection intraveineuse de 4-DMAP, en fonction du temps

- Figure III-9 : Cytotoxicité du 4-DMAP sur des cellules V79 de Mammifères en culture
- Figure III-10 : Structure de l'EDTA dicobaltique
- Figure III-11 : Comparaison de l'effet protecteur expérimental de l'EDTA dicobaltique et du nitrite de sodium
- Figure III-12 : Structure chimique de l'hydroxocobalamine
- Figure III-13 : Hypothèses sur le mécanisme de réactivation de la cytochrome oxydase par l'hydroxocobalamine
- Figure III-14 : Pharmacocinétique d'un bolus intraveineux d'hydroxocobalamine chez un chien
- Figure III-15 : Mécanisme possible expliquant l'excrétion de près de 50 % de la dose d'hydroxocobalamine inchangés dans les urines
- Figure III-16 : Démonstration de l'importance de la chélation des cyanures par l'hydroxocobalamine

Références bibliographiques

Note : certaines références concernent des bases de données toxicologiques médicamenteuses ou chimiques (par exemple, les fiches toxicologiques de l'Institut National de Recherche et de Sécurité). Les renvois s'y rapportant concernent la fiche de la substance ou du médicament en cause dans la base citée.

- 1 AARON C.K. Cyanide Antidotes dans Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 6ème édition. New-York (U.S.A.) : Stamford, 1998, 1583-1585.
- 2 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (A.T.S.D.R.).
Site internet : [<http://www.atdsr.cdc.gov/toxprofiles>] (consulté en octobre 2005).
- 3 AKINTONWA A., TUNWASHE O.L. Fatal cyanide poisoning from cassava-based meal. Human and Experimental Toxicology, 1992, 11, 47-49.
- 4 ALARIE Y.C., ANDERSON R. Toxicologic acute lethal hazard evaluation of thermal decomposition products of synthetic and natural polymers. Toxicology and Applied Pharmacology, 1979, 51, 341-362.
- 5 ALARIE Y.C. Toxicity of fire smoke. Critical Review in Toxicology, 2002, 32(4), 259-289.
- 6 ALBERTS B., JOHNSON et al. Biologie moléculaire de la cellule. 4ème édition. Paris : Médecine-Sciences-Flammarion, 2004. 1219 pages.
- 7 ANSELL M., LEWIS F.A.S. A review of cyanide concentration found in human organs. Journal of Forensic Medicine, 1970, 17, 148-155.
- 8 ANTONINI E., BRUNORI M. et al. The interaction of cyanide with cytochrome oxidase. European Journal of Biochemistry, 1971, 23, 396-400.
- 9 AOKI C., RHEE J. et al. NMDA-R1 subunit of the cerebral cortex co-localizes with neuronal nitric oxide synthase at pre- and postsynaptic sites and spines. Brain Research, 1997, 750, 25-40.
- 10 ARDELT B.K., BOROWITZ J.L. et al. Brain lipid peroxidation and antioxidant protectant mechanisms following acute cyanide intoxication. Toxicology, 1989, 56, 147-154.
- 11 ARDELT B.K., BOROWITZ J.L. et al. Cyanide-induced lipid peroxidation in different organs : subcellar distribution and hydroperoxide generation in neuronal cells. Toxicology, 1994, 89, 127-137.

- 12 ASTIER A., BAUD F.J. Complexation of intracellular cyanide by hydroxocobalamin using a human cellular model. *Human and Experimental Toxicology*, 1996, 15, 19-25.
- 13 BALLANTYNE B., BRIGHT J.E. et al. An experimental assessment of decreases in measurable cyanide levels in biological fluids. *Journal-Forensic Science Society*, 1973, 13, 111.
- 14 BALLANTYNE B. Blood, brain and cerebrospinal fluid cyanide concentrations in experimental acute cyanide poisoning. *Journal Forensic Science Society*, 1975, 15(1), 51-56.
- 15 BALLANTYNE B. An experimental assessment of the diagnostic potential of histochemical and biochemical methods for cytochrome oxidase in acute cyanide poisoning. *Cellular and molecular biology, including cyto-enzymology*, 1977, 22(1), 109-123.
- 16 BALLANTYNE B., BRIGHT J.E. Comparison of kinetic and end-point microdensitometry for the direct quantitative histochemical assessment of cytochrome oxidase activity. *The Histochemical Journal*, 1979, 11(2), 173-186.
- 17 BALLANTYNE B. et al. Acute systemic toxicity of cyanides by topical application on the eye. *Journal of Toxicology. Cutaneous and ocular toxicology*, 1983, 2 (2 et 3), 119-129.
- 18 BALLANTYNE B., MARRS T.C. *Clinical and experimental toxicology of cyanide*. Londres : Edition Wright, Bristol, 1987. 480 pages.
- 19 BASELT R.C. *Cyanide and nitrite. Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. 2ème édition. Davis, California : Biomedical Publications, 1982.
- 20 BASKIN S.I., KIRBY S.D. The effect of sodium tetrathionate on cyanide conversion to thiocyanate by enzymatic and non-enzymatic mechanisms. *Journal of Applied Toxicology*, 1990, 10(5), 379-382.
- 21 BASKIN S.I., PORTER D. et al. In vitro and in vivo Comparison of Sulfur Donors as Antidotes to Acute Cyanide Intoxication. *Journal of Applied Toxicology*, 1999, 19, 173-183.
- 22 BASTIAN G., MERCKER H. Zur Frage der Zweckmäßigkeit der Inhalation von Amylnitrit in der Behandlung der Cyanidvergiftung. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 1959, 237, 285-295.
- 23 BAUD F.J., BISMUTH C., ASTIER A. Toxicocinétique des cyanures et des thiocyanates lors d'un accident professionnel au propionitrile. *Archives des maladies professionnelles de médecine du travail et de sécurité sociale*, 1986, 47, 85-86.
- 24 BAUD F.J., BARRIOT P. Toxicité systémique des fumées d'incendies. *Journal Européen des Urgences*, 1988, 1, 83-88.
- 25 BAUD F.J., BARRIOT P. et al. Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *The new England Journal of Medicine*, 1991, 325(25), 1761-1766.
- 26 BAUD F.J., BARRIOT P. Intoxications par les cyanures après inhalation de fumées d'incendies. *Journal Européen des Urgences*, 1992, 5, 6-11. Abstract seul

- 27 BAUD FJ, BORRON SW. Relation between plasma lactate and blood cyanide concentrations in acute cyanide poisoning. *British Medical Journal (Clinical research ed.)* 1996, 6(312), 26-27.
- 28 BAUD F.J., BARRIOT P. et al. *Les antidotes*. Paris : édition Masson, 1997.
- 29 BAUD F.J., BORRON S. et al. Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. *Critical Care Medicine*, 2002, 30(9), 2044-2050.
- 30 BEASLEY D.M.G., GLASS W.I. Cyanide poisoning : pathophysiology and treatment recommendations. *Occupational Medicine*, 1998, 48(7), 427-431.
- 31 BECKER C., Reports from the 1985 Scientific meeting : the role of cyanide in fires. *Veterinary and Human Toxicology*, 1985, 27(6), 487-490.
- 32 BENAÏSSA M.L., HANSTON P. et al. Mercury oxycyanide and mercuric cyanide poisoning : two cases. *Intensive Care of Medicine*, 1995, 21(12), 1051-1053.
- 33 BENAÏSSA M.L., HANTSTON P. et al. Cyanure et toxiques cyanogéniques. *Encyclopédie Médico-chirurgicale, Toxicologie-Pathologie professionnelle*. Paris : Elsevier, 1999. 7 pages.
- 34 BENZ F., NERLAND E. et al. Acute Acrylonitrile Toxicity : Studies on the Mechanism of the Antidotal Effect of D- and L-Cysteine and Their N-Acetyl Derivatives in the Rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1990, 102, 142-150.
- 35 BERLIN A.M. The treatment of cyanide poisoning in children. *Pediatrics*, 1970, 46, 793-796.
- 36 BERTOL E., MARI F. et al. Combustion products from various kinds of fibers : toxicological hazards from smoke exposure. *Forensic Science International*, 1983, 22, 111-116.
- 37 BHATTACHARYA R., PANT S. et al. Toxicity Evaluation of Two Treatment Regimens for Cyanide Poisoning. *Journal of Applied Toxicology*, 1995, 15(6), 439-441.
- 38 BHATTACHARYA R., KUMAR D. et al. Acute Toxicity Studies of alpha-ketoglutarate : a Promising Antidote for Cyanide Poisoning. *Journal of Applied Toxicology*, 2001, 21, 495-499.
- 39 BHATTACHARYA R., LAKSHMANA P.V. et al. In vitro and in vivo attenuation of experimental cyanide poisoning by alpha-ketoglutarate. *Toxicology Letters*, 2002, 128, 185-195.
- 40 BHATTACHARYA R., VIJAYARAGHAVAN R. Promising role of alpha-ketoglutarate in protecting against the lethal effects of cyanide. *Human and Experimental Toxicology*, 2002, 21, 297-303.
- 41 BIRKY M.M., CLARKE F.B. Inhalation of toxic products from fires. *Bulletin of the New-York Academy of Medicine*, 1981, 57(10), 997-1013.
- 42 BISMUTH C., CANTINEAU J.P. et al. Priorité de l'oxygénation dans l'intoxication cyanhydrique. *Journal de Toxicologie médicale*, 1984, 4 (2), 107-121.
- 43 BISMUTH C., BAUD F.J. et al. Hydroxocobalamin in chronic cyanide poisoning. *Journal de Toxicologie Clinique et Expérimentale*, 1988, 8(1), 35-38.

- 44 BISMUTH C. Toxicologie Clinique. 5ème édition. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000, 1092 pages.
- 45 BODANSKY O. Methemoglobinemia and methemoglobin-producing compounds. Pharmacological Reviews, 1951, 3(2), 144-196.
- 46 BOROWITZ J.L., KANTHASAMY A. et al. Toxicodynamics of Cyanide dans SOMANI S.M. (Ed) Chemical Warfare agent. San Diego : Academic Press Inc., 1992, 209-236.
- 47 BOROWITZ J.L., RATHINAVELU A. et al. Accumulation of labeled cyanide in neuronal tissue. Toxicology and Applied Pharmacology, 1994, 129, 80-85.
- 48 BOROWITZ J.L., BORN G.S. et al. Potentiation of evoked adrenal catecholamine release by cyanide : possible role of calcium. Toxicology, 1998, 37-45.
- 49 BORRON S.W., BAUD F.J. Acute cyanide poisoning : clinical spectrum, diagnosis, and treatment. Arhiv za higijenu rad i toksikologiju, 1996, 47, 307-322.
- 50 BORRON S.W. Recognition and Treatment of Acute Cyanide Poisoning. Journal of Emergency Nursing, 2006, 32, 12-17.
- 51 BOUCHET S. Le cyanure et son antidote, l'Hydroxocobalamine (Cyanokit®). Développement et validation d'une méthode bioanalytique de dosage du cyanure dans le sang total. Applications. 107 pages. Mémoire : Pharmacie spécialisée : Strasbourg : 2006.
- 52 BRAMBRINK A.M., DICK W.F. Neurogenic pulmonary edema. Pathogenesis, clinical picture and therapy. Anaesthetist, 1997, 46(11), 953-63. (Abstract seul)
- 53 BREEN P., ISSERLES S. et al. Effect of Oxygen and Sodium Thiosulfate during Combined Carbon Monoxide and Cyanide Poisoning. Toxicology and Applied Pharmacology, 1995, 134, 229-324.
- 54 BREEN P., PETER H. et al. Protective Effect of Stroma-free Methemoglobin during Cyanide Poisoning in Dogs. Anesthesiology, 1996, 85(3), 558-564.
- 55 BRODERICK K.E., POTLURI P. et al. Cyanide Detoxification by the Cobalamin Precursor Cobinamide. Experimental Biology And Medicine, 2006, 231(5), 641-649.
- 56 BROUARD A., BLAISOT B. et al. Hydroxocobalamine in cyanide poisoning. Journal de Toxicologie Clinique et Expérimentale, 1987, 7(3), 155-168.
- 57 BROWN G.C. Regulation of mitochondrial respiration by nitric oxide inhibition of cytochrom oxidase. Biochimica et Biophysica Acta, 2001, 1504, 46-57.
- 58 BRUNETON J. Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants. Springer-Verlag, 1995. 928 pages.
- 59 BURROWS G.E., DHW L. et al. Effect of antagonists on the physiological disposition of sodium cyanide. Journal of toxicology and environmental health, 1982, 10, 181-189.
- 60 CARDEN E. Hyperbaric Oxygen in cyanide poisoning. Anaesthesia, 1970, 25 (3), 442-443.
- 61 CARDOZO R.H., EDELMAN I.S., The volume of ditribution of sodium thiosulfate as a measure of the extracellular fluid space. The Journal of Clinical Investigations, 1952, 31(3), 280-290.

- 62 CASSEL G., KARLSSON L. et al. On the inhibition of Glutamic Acid Decarboxylase and gamma-aminobutyric Acid Transaminase by Sodium Cyanide. *Pharmacology and Toxicology*, 1991, 69, 238-241.
- 63 CASSEL G.E. Estimation of the convulsive effect of cyanide in rats. *Pharmacology and Toxicology*, 1995, 77, 259-263.
- 64 Catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages des matières fertilisantes et des supports de cultures homologués en France (e-phy). Ministère de l'Agriculture et de la Pêche. Site internet : [<http://e-phy.agriculture.gouv.fr/>] (consulté en octobre 2005).
- 65 CHATAIGNER D., GARNIER R. et al. Intoxication aiguë par inhalation d'acide cyanhydrique. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 1989, 50 (5), 441-445.
- 66 CHEN K.K., ROSE C.L. et al. Amyl nitrite and cyanide poisoning. *The Journal of the American Medical Association*, 1933, 100, 1920-1922.
- 67 CHEN K.K., ROSE C.L. Nitrite and thiosulfate therapy in cyanide poisoning. *The Journal of the American Medical Association*, 1952, 149, 113-119.
- 68 CHIN R., CALDERON Y. et al. Acute cyanide poisoning : a case report. *The Journal of Emergency Medicine*, 2000, 18(4), 441-445.
- 69 CHRISTEL D., EYER P. et al. Pharmacokinetics of cyanide in poisoning of dogs, and the effect of 4-Dimethylaminophenol or thiosulfate. *Archives of Toxicology*, 1977, 38, 177-189.
- 70 CLARK J.M., LAMBERTSEN C.J. Rate of development of pulmonary O₂ toxicity in man during O₂ breathing at 2.0 Ata. *Journal of Applied Physiology*, 1971, 30, 739-752.
- 71 CLAYTON G.D., CLAYTON F. *Patty's industrial Hygien and Toxicology*. 3ème édition. New-York : John Wiley and sons, 1982, vol. 3, Cyanide and nitriles, 4845-4863.
- 72 CLEMEDSON C.J., HULTMAN H.I. The antidote effect of some sulfur compounds and rhodanese in experimental cyanide poisoning. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1954, 32(2-3), 245-251.
- 73 CLEMEDSON C.J., HULTMAN H.I. A combinaison of rhodanese and ethanethiosulfate as an antidote in experimental cyanide poisoning. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1955, 35(1), 31-5.
- 74 Commission de la Santé et de la Sécurité au Travail, service du répertoire toxicologique, Gouvernement du Québec (SIMDUT). Site internet : [<http://www.reptox.csst.qc.ca/SIMDUT.htm>.] (consulté en novembre 2005).
- 75 COPE C., ABRAMOWITZ S. Respiratory responses to intravenous sodium cyanide, a function of the oxygen-cyanide relationship. *The american review of respiratory disease*, 1960, 321-328.
- 76 COPE C. The importance of oxygen in the treatment of cyanide poisoning. *The Journal of the American Medical Association*, 1961, 175(12), 1061-1064.
- 77 COTTRELL J., CASTHELY P. et al. Prevention of nitroprusside-induced cyanide toxicity with hydroxocobalamin. *The New England Journal of medicine*, 1978, 298(15), 809-811.
- 78 CROMPTON M., PALMIERI F. et al. The transport of thiosulfate in rat liver mitochondria. *Febs Letters*, 1974, 46(1), 247-250.

- 79 CUMMINGS T.F. The treatment of cyanide poisoning. *Occupational Medicine*, 1992, 54, 82-85.
- 80 CURRY S.C., CONNOR D.A. et al. Effect of the cyanide antidote hydroxocobalamin on commonly ordered serum chemistry studies. *Annals of emergency medicine*, 1994, 24(1), 65-67.
- 81 CYANOKIT®, Extrait du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché. Merk Liplha Santé, Lyon, décembre 2005.
- 82 DANIEL V., SERVE F. et al. Intoxication cyanhydrique : place de l'oxygénothérapie hyperbare. *La Presse Médicale*, 1986, 15(2), 79.
- 83 DANIEL V., BARRIOT P. Les intoxications aiguës. Paris, Arnette, 1993.
- 84 DAWSON V.L., DAWSON T.M. et al. Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1991, 88, 6368-6371.
- 85 DE LORENZO R.A., FACEP M. Cyanide : the deadly terror weapon that every EMS provider must know about. *Journal of Emergency Medical Services*, 1999, 55-65.
- 86 DELAHAYE A., BAUD F. Terrorisme chimique et cyanures dans BARRIOT P., BISMUTH C., les armes de destruction massive. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2004.
- 87 DELATTRE J., BEAUDEUX J.L. et al. Radicaux libres et stress oxydant-Aspects biologiques et pathologiques. Paris : Lavoisier, 2005. 523 pages.
- 88 DENNIS D.L., WILLIAM S.F. Toxicity of sodium thiosulfate, a nitrogen mustard antagonist, in the dog. *Cancer Chemotherapy reports*, 1966, 50(5), 255-257.
- 89 DENNIS P. Methemoglobinemia dans Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7ème édition. New-York : McGraw-Hill, 2002. 1438-1449.
- 90 DESLAURIERS C.A., BURDA A.M. et al. Hydroxocobalamin as a cyanide Antidote. *American Journal of therapeutics*, 2006, 13, 161-165.
- 91 DINAPOLI J., HALL A.H. et al. Cyanide and arsenic poisoning by intravenous injection. *Annals of Emergency medicine*, 1989, 18, 308-311.
- 92 DIXON, M., WEBB E. Enzymes. 2ème édition. New-York : Academic Press, 1964.
- 93 DODDS C., MCKNIGHT C. Cyanide toxicity after immersion and the hazards of dicobalt edetate. *British Medical Journal*, 1985, 291, 785-786.
- 94 DONOGHUE A.M. Alternative methods of administering amyl nitrite to victims of cyanide poisoning. *Occupational and Environmental Medicine*, 2003, 60, 147.
- 95 DOROSZ P. Dorosz Guide pratique des médicaments. 24ème édition. Paris : Maloine, 2004.
- 96 DORR R.T. Antidotes to Vesicant Chemotherapy Extravasations. *Blood Reviews*, 1990, 4, 41-60.
- 97 DOYLE M.P., PICKERING R.A. et al. Involvement of peroxide and superoxide in the oxidation of hemoglobin by nitrite. *Biochemical and biophysical research communications*, 1982, 105, 127-132.

- 98 DREW R. The use of hydroxocobalamin in the prophylaxis and treatment of nitroprusside-induced cyanide toxicity. *Veterinary and Human Toxicology*, 1983, 25, 342-345.
- 99 DUCHER F. Activité complexante de l'hydroxocobalamine sur les ions cyanure : séparation des produits de dégradation de l'hydroxocobalamine en vue de leur identification. Th. D : Pharmacie, chimie analytique : Paris, Chatenay : 1997.
- 100 DUGARD P.H., MAWDSLEY S.J. Percutaneous absorption of cyanide from aqueous sodium cyanide. *Clinical and experimental toxicology of cyanides*. England : Bristol. 127-137.
- 101 ECKERT K.G., EYER P. Differences in the reaction of isomeric ortho- and para-aminophenols with hemoglobin. *Biochem Pharmacol*, 1983, 32: 1019-1027. (Abstract seul)
- 102 ECKSTEIN M. Cyanide as a chemical terrorism weapon. *Journal of Emergency Medical Services*, 2004, 29(8), suppl, 22-31.
- 103 EISNER D.A., NICHOLS C.G. et al. The effects of metabolic inhibition on intracellular calcium and pH in isolated rat ventricular cells. *Journal of Physiology*, 1989, 411, 393-418.
- 104 ELLENHORN M.J. Cyanide poisoning dans *Ellenhorn's Medical Toxicology : Diagnostic and treatment of Human Poisoning*. 2ème édition. Baltimore : Willians&Wilkins, 1997. 1476-1489.
- 105 EVANS C. Cobalt compounds as antidotes for hydrocyanic acid. *British Journal of clinical Pharmacology*, 1964, 23, 455-475.
- 106 EYER P., HERTLE H. et al. Kinetics of ferrihemoglobin formation by some reducing agents, and the role of hydrogen peroxyde. *Molecular Pharmacology*, 1974, 11, 326-334.
- 107 EYER P., LENGFELDER E. Radical formation during autooxidation of 4-dimethylaminophenol and some properties of the reaction products. *Biochemical Pharmacology*, 1984, 33(7),1005-1013.
- 108 FAHMY N.R. Consumption of vitamin B12 during Sodium Nitroprusside administration in Humans. *Anesthesiology*, 1981, 54, 305-309.
- 109 FAROOQUI M.Y., AHMED A.E. Molecular interaction of acrylonitrile and potassium cyanide with rat blood. *Chemico-biological Interactions*, 1982, 38(2), 145-59.
- 110 Fiches de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques de l'INERIS. Site internet : [www.ineris.fr/index.php?module=doc&action=getFile&id=2348] (consulté en septembre 2005).
- 111 Fiches toxicologiques de l'Institut National de Recherche et de Sécurité. Site internet : [<http://www.inrs.fr/>] (consulté en septembre 2005).
- 112 FINCK P.A. Postmortem distribution studies of cyanide. *The Medical Annals of the District of Columbia*, 1969, 38, 357-358.
- 113 FINELLI P.F. Changes in the basal ganglia following cyanide poisoning. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1981, 5(5), 755-756.
- 114 FLANAGAN R.J., JONES A.L. et al. *Antidotes*. London : CRC Press., 2001. 326 pages.
- 115 FRANKENBERG L. Enzyme therapy in cyanide poisoning : effect of rhodanese and sulfur compounds. *Archives of Toxicology*, 1980, 45, 315-323.

- 116 FREEMAN J.J., HAYES E.P. Microsomal metabolism of acetonitrile to cyanide. *Biochemical Pharmacology*, 1988, 37(6), 1153-1159.
- 117 FROST D.V., LAPIDUS M. et al. Differential stability of various analogs of cobalamin to vitamin C. *Science*, 1952, 116, 119-121.
- 118 GARDES-ALBERT M., BONNEFONT-ROUSSELOT et al. Espèces réactives de l'oxygène. Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? *Actualité chimique*, 2003, 91-96.
- 119 GARNIER-DELAMARE Dictionnaire illustré des termes de médecine. 28ème édition. Paris : Maloine, 2004. 1001 pages.
- 120 GETTLER A., BAINE J.O. The toxicology of cyanide. *The American Journal of the Medical Sciences*, 1938, 195, 182-198.
- 121 GIBSON G.E., SHIMADA M. et al. Alterations in acetylcholine synthesis and cyclic nucleotides in mild cerebral hypoxia. *Journal of Neurochemistry*, 1978, 31(4), 757-760.
- 122 GONZALES E.R. Cyanide evades some noses, overpowers others. *The Journal of the American Medical Association*, 1982, 248 (18), 2211.
- 123 GOODMAN L.S., GILMAN A. The pharmacological basis of therapeutics. 5ème édition. New York : 1975, Mac Millan Publishing Co., p. 1334.
- 124 GORDH T., NORBERG B.O. Studies on Oxygen Treatment in connection with Experimental Hydrocyanic Poisoning. *Acta physiologica scandinavica*, 1947, 13, 26-34.
- 125 GOSSELIN R.E., HODGE H.C. et al. Clinical Toxicology of commercial products. Acute poisoning. 4ème édition. Baltimore : The Williams and Wilkins Compagny, 1976, 800 pages.
- 126 GRACIA R., SHEPERD G. Cyanide poisoning and its treatment. *Pharmacotherapy*, 2004, 24(10), 1358-1365.
- 127 GRAHAM D., LAMAN D. et al. Acute cyanide poisoning complicated by lactic acidosis and pulmonary edema. *Archives of Internal Medicine*, 1977, 137, 1051-1055.
- 128 GREMION C., WICKY R. et al. Triage et prise en charge initiale des victimes d'inhalation de fumées d'incendies. *Revue médicale suisse*, 2005, 1, 1905-1909.
- 129 GUERRINI L., BLASI F. et al. Synaptic activation of NF-kappa B by glutamate in cerebellar granule neurons in vitro. *Biochemistry*, 1995, 92, 9077-9081.
- 130 GUNASEKAR P.G., KANTHASAMY A.G. et al. NMDA receptor activation produces concurrent generation of nitric oxide and reactive oxygen species : implication for cell death. *Journal of Neurochemistry*, 1995, 65(5), 2016-2021.
- 131 HALL A., RUMACK B. et al. Clinical toxicology of cyanide. *Annals of Emergency Medicine*, 1986, 15, 1067-1074.
- 132 HALL A.H., RUMACK B.H. Hydroxycobalamin/sodium thiosulfate as a cyanide antidote. *The Journal of Emergency Medicine*, 1987, 5(2), 115-121.
- 133 HALL A.H., KULIG K.W. et al. Suspected cyanide poisoning in smoke inhalation ; complications of sodium nitrite therapy. *Journal de Toxicologie Clinique et Expérimentale*, 1989, 9(1), 3-9.

- 134 HALSTROM F., MOLLER K.O. The content of cyanide in humans organs from cases of poisoning with cyanide taken by mouth. With a contribution to the toxicology of cyanides. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 1945, 1, 18-28.
- 135 HART G., STRAUSS M.B. et al. Treatment of smoke inhalation by hyperbaric oxygen. *The Journal of Emergency Medicine*, 1985, 3, 211-215.
- 136 HARTUNG R. *Patty's industrial Hygien and Toxicology*. 3ème édition. New York : John Wiley and sons, 1978. Vol. 2C, Cyanide and nitriles, 4845-4863.
- 137 Hazardous Substances Data Bank.
Site internet (HSDB) : [<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>]
(consulté en septembre 2005).
- 138 HEWICK D.S., BUTLER A.R. et al. Sodium nitroprusside : pharmacological aspects of its interaction with hydroxocobalamin and thiosulphate. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1987, 39, 113-117.
- 139 HILLMAN B., BARDHAN K.D. et al. The use of dicobalt edetate (Kelocyanor) in cyanide poisoning. *Postgraduate Medicine*, 1974, 50, 171-174.
- 140 HIMWICH W.A., SAUNDERS J.P. Enzymatic conversion of cyanide to Thiocyanate. *American Journal of Physiology*, 1948, 153, 348-354.
- 141 HOLLAND M., KOZLOWSKI L.M. Clinical features and management of cyanide poisoning. *Clinical Pharmacy*, 1986, 5, 737-741.
- 142 HOUETO P., BORRON S. et al. Pharmacokinetics of hydroxocobalamin in smoke inhalation victims. *Clinical Toxicology*, 1996, 34(4), 397-404.
- 143 HUANG J., NIKNAHAD H. et al. Hepatocyte-catalysed detoxification of cyanide by L- and D-cysteine. *Biochemical Pharmacology*, 1998, 55, 1983-1990.
- 144 HUG E. L'intoxication par l'acide cyanhydrique. Action antidote du bleu de méthylène, du nitrite de sodium et du sulfure de sodium. *Social Biology*, 1932, 111, 88-90.
- 145 HUG E. Action combinée du nitrite de sodium dans le traitement de l'intoxication cyanhydrique chez le lapin. *Social Biology*, 1933, 114, 84-86.
- 146 HUG E., MARENZI A.D. Mécanisme de l'action antidote du sodium vis-à-vis de l'intoxication par l'acide cyanhydrique. *Social Biology*, 1933, 114, 86-87.
- 147 HUME A.S., JAMES R. et al. Antidotal efficacy of alpha-ketoglutaric acid and sodium thiosulfate in cyanide poisoning. *Clinical Toxicology*, 1995, 33(6), 721-724.
- 148 IMBERT M., BAUD F-J. et al. Toxicité aiguë des fumées d'incendies. *Encyclopédie Médico-chirurgicale, Toxicologie-Pathologie professionnelle*. Paris : Elsevier, 1993. 7 pages.
- 149 INOUE M., FUJISHIRO N. et al. Hypoxia and cyanide induced depolarization and catecholamine release in dispersed guinea-pig chromaffin cells. *The Journal of Physiology*, 1998, 507, 807-818.
- 150 ISOM G., WAY J.L. Effect of oxygen on cyanide intoxication. Reactivation of cyanide-inhibited glucose metabolism. *The journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1974, 189, 235-243.

- 151 ISOM G., BURROWS G.E. et al. Effect of oxygen on the antagonism of Cyanide Intoxication-Cytochrome Oxidase, in Vivo. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1982, 65, 250-256.
- 152 ISOM G., WAY J. Effects of oxygen on the antagonism of cyanide intoxication : cytochrome oxidase, in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1984, 74, 57-62.
- 153 International Chemical Safety Cards, NIOSH.
Site internet : [<http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0662.html>] (consulté en septembre 2005).
- 154 IVANKOVICH A., BRAVERMAN B. et al. Cyanide antidotes and methods of their administration in dogs : a comparative study. *Anesthesiology*, 1980, 52, 210-216.
- 155 IVANKOVICH A., BRAVERMAN B. et al. Sodium thiosulfate disposition in humans : relation to sodium nitroprusside toxicity. *Anesthesiology*, 1983, 58, 11-17.
- 156 IVANOV K.P. The effect of elevated oxygen pressure on the animals poisoned with potassium cyanide. *Farmakologija i Toksikologija*, 1959, 22, 468-473. (Traduit du russe)
- 157 IZUMI Y., BENZ A.M, et al. Nitric oxid inhibitors attenuate N-methyl-D-aspartate excitotoxicity in rat hippocampal slices. *Neuroscience Letters*, 1992, 135, 227-230.
- 158 JACOB S., AHMED A.E. Species differences in the disposition of acrylonitrile : quantitative whole-body autoradiographic study in rats and mice.
Toxicology and Industrial health, 2004, 20(1-5), 9-19. (Abstract seul)
- 159 JAMES J., WARIN R. Sensivity to cyanocobalamin and hydroxocobalamin. *British Medical Journal*, 1971, 2, 262.
- 160 JANDORF B.J., BODANSKY O. Therapeutic and prophylactic effects of methemoglobinaemia in inhalation poisoning by hydrogen cyanid and cyanogen chloride.
The Journal of industrial hygiene and toxicology, 1946, 28, 125-132.
- 161 JARABAK R., WESTLEY J. Serum albumin and cyanide detoxication. *The Journal of Biological Chemistry*, 1986, 261(23), 10793-10796.
- 162 JOHNSON J.D., ISOM G. The oxidative disposition of potassium cyanide in Mice.
Toxicology, 1985, 37, 215-224.
- 163 JOHNSON J.D., CONROY W.G. et al Peroxidation of brain lipids following cyanide intoxication in mice. *Toxicology*, 1987, 46, 21-28.
- 164 JOHNSON R., MELLORS J. Arteriolization of venous blood gases : a clue to the diagnosis of cyanide poisoning. *The Journal of Emergency medicine*, 1988, 6, 401-404.
- 165 JOHNSON W., HALL A. et al. Cyanide poisoning successfully treated without "therapeutic Methhemoglobin Levels". *American Journal of Emergency Medicine*, 1989, 7(4), 437-440.
- 166 JONES D.A. Why are so many plants cyanogenic ? *Phytochemistry*, 1988, 47(2), 155-162.
- 167 KANTHASAMY A.G., BOROWITZ J.L. et al. Cyanide-induced increases in plasma catecholamines : relationship to acute toxicity. *Neurotoxicology*, 1991, 12, 777-784.
- 168 KAPLIN A., SNYDER S.H. et al. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide-selective stimulation of inositol 1,4,5-triphosphate receptors mediates hypoxic mobilisation of calcium. *The Journal of Neuroscience*, 1996, 16(6), 2002-2011.

- 169 KATSUMATA Y., SATO K. et al. Kinetic analysis of the shift of aerobic to anaerobic metabolism in rats during acute cyanide poisoning. *Life Sciences*, 1980, 27, 1509-1512.
- 170 KENISTON R., CABELLON S. et al. Pyridoxal 5'-phosphate as an antidote for Cyanide, Spermine, Gentamicin, and Dopamine Toxicity : an in vivo rat study. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1987, 88, 433-441.
- 171 KERNBAUM S. Dictionnaire de médecine- 7ème édition. Flammarion Médecine, 2001.
- 172 KERNS W., ISO G. et al. Cyanide and hydrogen sulfide dans Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7ème édition. New-York : McGraw-hill, 2002. 1498-1514.
- 173 KIANG J.G., SMALLRIDGE R.C. Sodium Cyanide increases cytosolic free calcium : evidence for activation of the reversed mode of the NA^+/CA^{2+} exchanger and Ca^{2+} mobilization from Inositol Triphosphate-intensive pools. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1994, 127, 173-181.
- 174 KLIMMEK R., FLADERER H. et al. Effects of 4-dimethylaminophenol and Co^{2+} -EDTA on circulation, respiration and blood homeostasis in dogs. *Archives of Toxicology*, 1979, 42, 75-84.
- 175 KLIMMEK R., KRETTEK C. et al. Effects of biotransformation of 4-dimethylaminophenol in man and dogs. *Archives of Toxicology*, 1983, 53, 275-288.
- 176 KLIMMEK R., KRETTEK C. Effects of amyl nitrite on circulation, respiration and blood homeostasis in cyanide poisoning. *Archives of Toxicology*, 1988, 62, 161-166.
- 177 KONG A., SHEN A. et al. Effect of chlorpromazine on cyanide intoxication. *Toxicology and Applied pharmacology*, 1983, 71, 407-413.
- 178 KONTUGANOV N.N., SMIRNOV I.V. The experimental treatment of cyanide poisoning with a methemoglobin solution. *Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologija*, 1992, 55(3), 59-61. (Traduit du russe)
- 179 KOSCHEL M.J. Cyanide : an old Enemy with heightened Risks. *Journal of Emergency Nursing*, 2006, 32, S1-S2.
- 180 KOSCHEL M.J. Management of the Cyanide-Poisoned Patient. *Journal of Emergency Nursing*, 2006, 32, S19-S26.
- 181 KRAPEZ J.R.R., VESEY C.J. et al. Effects of cyanide antidotes used with sodium nitroprusside infusions : sodium thiosulphate and hydroxocobalamin given prophylactically to dogs. *British Journal of Anaesthesia*, 1981, 53(8), 793-804.
- 182 KRÖNCKE K.D., FEHSEL K. et al. Inducible nitric oxide synthase-derived nitric oxide in gene regulation, cell death and cell survival. *International Immunopharmacology*, 2001, 1, 1407-1420.
- 183 KRUSZYNA H., KRUSZYNA R. et al. Cyanide and sulfite interact with nitrogenous compounds to influence the relaxation of various smooth muscles. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1985, 179, 44-49.
- 184 KRUSZYNA R., KRUSZYNA H. et al. Comparison of hydroxylamine, 4-Diméthylaminophénol and nitrite protection against cyanide poisoning in mice. *Archives of Toxicology*, 1982, 49, 191-202.

- 185 LAMBERT R.J., KINDLER B.L. The efficacy of superactivated charcoal in treating rats exposed to a lethal oral dose of potassium cyanide. *Annals of emergency medicine*, 1988, 17(6), 595-598.
- 186 LANGTON HEWER C. hyperbaric oxygen in cyanide poisoning. *Anaesthesia*, 1970, 23(3) 442-443.
- 187 LAUWERYS R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 4ème édition. Paris : Masson, 2003, 943 pages.
- 188 Le Monde. Archives du journal.
Site internet : [<http://www.lemonde.fr>] (consulté en octobre 2005).
- 189 LENDLE L. Wirkungsbedingungen von blausäure und Schwefelwasserstoff und Möglichkeiten der Vergiftungsbehandlung. *Japanese Journal of Pharmacology*, 1964, 14, 215-224.
- 190 LEUNG P., SYLVESTER D. et al. Stereospecific effect of Naloxone hydrochloride on cyanide intoxication. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1986, 83, 525-530.
- 191 LEVINE S., HIRANO A. et al. Experimental cyanide encephalopathy : electron microscopic observations of early lesions in white matter. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 1967, 26(1), 172-174. (Abstract seul)
- 192 LIEBOWITZ M.D., SCHWARTZ B.S. Cyanide poisoning : report of a case with recovery. *American Journal of Clinical Pathology*, 1948, 18, 965-970.
- 193 LIESKE C.N., CLARK C.R. Temperature effects in cyanolysis using elemental sulfur. *Journal of Applied Toxicology*, 1996, 16, 171-175. (Abstract seul)
- 194 LIEVRE V. Participation du stress oxydant dans la réponse neuronale à un épisode hypoxique cérébral au cours du développement-Étude sur un modèle de neurones fœtaux de rats en culture. 162 pages. Th. : Neurosciences : Nancy : 2001.
- 195 LIM DY., PARK HG et al. Carbonyl cyanide m-chlorophenylhydrazone enhances catecholamines release from the perfused rat adrenal medulla. *Autonomic Neuroscience : basic and clinical*, 2006, 128(1-2), 37-47.
- 196 LIPOWSKI G. Etudes fonctionnelles de deux enzymes bactériennes : cytochrome c oxydase *cbb3* et nouvelle thymidilate synthase *ThyX*. 108 pages. Th. : Biologie : Paris : 2003.
- 197 LITOVITZ T.L., LARKIN R.F. et al. Cyanide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *American Journal of Emergency Medicine*, 1983, 1, 94-101.
- 198 LOGUE B.A., KIRSCHTEN N.P. et al. Determination of the cyanide metabolite 2-aminothiazoline-4-carboxylic acid in urine and plasma by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 2005, 819, 237-244.
- 199 LOSEK J.D., ROCK A.L. et al. Cyanide poisoning from a cosmetic nail remover. *Pediatrics*, 1991, 88(2), 337-340.
- 200 LUDWIN S.K., NORTHWAY WH, et al. Oxygen toxicity in the new born. Necrotizing bronchiolitis in mice exposed to 100 per cent oxygen. *Laboratory investigation : a journal of technical methods and pathology*, 1974, 31(5), 425-435.
- 201 LUNDQUIST P., ROSLING H. et al. Determination of cyanide in whole blood, erythrocytes and plasma. *Clinical Chemistry*, 1985, 31(4), 591-595.

- 202 LUNDQUIST P., KAGEDAL B. et al. Analysis of the cyanide metabolite 2-aminothiazoline-4-carboxylic acid in urine by high-performance liquid chromatography. *Analytical Biochemistry*, 1995, 228, 27-34.
- 203 MACNAMARA B.P. Estimation of the toxicity of hydrocyanide acid vapors in man. Edgewood Arsenal Technical Report Number EB-TR-76023. 1976. Department of the Army.
- 204 MANNAIONI G., VANNACCI et al. Acute cyanide intoxication treated with a combination of hydroxocobalamin, sodium nitrite and sodium thiosulfate. *Clinical Toxicology*, 2002, 40(2), 181-183.
- 205 MARCHETTI D., BOSCHI H. et al. The death of Adolf Hitler-Forensic aspects. *Journal of Forensic Sciences*, 2005, 50(5), 1147-1153.
- 206 MARRS T.C., SCAWIN J. et al. The acute intravenous and oral toxicity in mice, rats and guinea-pigs of 4-dimethylaminophenol (DMAP) and its effects on haematological variables. *Toxicology*, 1984, 31, 165-173.
- 207 MARRS T.C., BRIGHT J.E. et al. 4-Dimethylaminophenol and dicobalt edetate (Kelocyanor) in the treatment of experimental cyanide poisoning. *Human Toxicology*, 1985, 4, 591-600.
- 208 MARTIN-BERMUDEZ R., MAESTRE-ROMERO A. et al. Venous blood arteriolization and multiple organ failure after cyanide poisoning. *Intensive Care of Medicine*, 1997, 23, 1286-1289.
- 209 MCKIERNAN M.J. Emergency treatment of cyanide poisoning. *The Lancet*, 1980, 2(8185), 86.
- 210 McMILLAN D.E., SVOBODA IV C. The role of erythrocytes in Cyanide detoxification. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 1982, 22(1), 37-42.
- 211 Medical Subject Heading Database (M.E.S.H.).
Site internet : [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>]
(consulté en janvier 2006).
- 212 MEGARBANE B., DELAHAYE A. et al. Antidotal treatment of cyanide poisoning. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2003, 66, 193-203.
- 213 MELIN F. Synthèse de porphyrines à anse phénanthroline : nouveaux modèles de cytochrome c oxydase. 155 pages. Th. : Biochimie : Strasbourg : 2005 ; n°4986.
- 214 MERCK E. *The Merck Index : An encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*. 14ème édition. John Wiley and sons, 2006. 2564 pages.
- 215 MEREDITH T.J., JACOBSEN D. et al. IPCS/CEC evaluation of antidotes series. Naloxone, Flumazenil and Dandelone as antidotes. Grande Bretagne : Cambridge University Presse, 1993. Vol(1), 175 pages.
- 216 MEREDITH T.J., JACOBSEN D. et al. IPCS/CEC evaluation of antidotes series . Antidotes for poisoning by cyanide. Grande Bretagne : Cambridge University Presse, 1993. Vol(2), 175 pages.
- 217 MICHAELIS H.C., CLEMENS H.K. et al. Acetonitrile serum concentrations and cyanide blood level in a case of suicidal oral acetonitrile ingestion. *Clinical toxicology*, 1991, 29(4), 447-458.
- 218 MILITZER W. The addition of cyanide to sugars. *Archives of Biochemistry*, 1949, 21, 143-148.

- 219 MIZOULE J. Etude de l'action antidote de l'hydroxocobalamine à l'égard de l'intoxication cyanhydrique. Thèse : Pharmacie : Paris : 1966, n° 146.
- 220 MOORE S.J., NORRIS J.C. et al. Antidotal use of methemoglobin forming cyanide antagonists in concurrent carbon monoxide/cyanide intoxication. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1987, 242(1), 70-73.
- 221 MOROCCO A.P. Cyanides. *Critical Care Clinics*, 2005, 21, 691-705.
- 222 MURPHY M.P. Nitric oxide and cell death. *Biochimica et biophysica acta*, 1999, 1411, 401-414.
- 223 MUSHETT C.W., KELLEY K., et al. Antidotal efficacy of vitamin B12 (hydroxocobalamin) in experimental cyanide poisoning. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine society for experimental biology and medicine*, 1952, 81, 234-237.
- 224 MYERS R.A., SCHNITZER B.M. Hyperbaric oxygen use. Update 1984. *Postgraduate Medicine*, 1984, 76(5), 83-95.
- 225 NAGLER J., PROVOOST R.A. et al. Hydrogen cyanide poisoning treatment with cobalt EDTA. *Journal of occupational Medicine*, 1978, 20, 414-416.
- 226 NANDI D.L., HOROWITZ P.M. et al. Rhodanese as a thioredoxin oxidase. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2000, 32, 456-473.
- 227 National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH).
Site internet : [<http://www.cdc.gov/niosh/topics/emres/chemagent.html>.]
(consulté en janvier 2006).
- 228 NELSON L. Acute Cyanide Toxicity : Mechanisms and Manifestations. *Journal of Emergency Nursing*, 2006, 32, S8-S11.
- 229 NICHOLSON P.J., FERGUSON-SMITH J. et al. Time to discontinue the use of solutions A and B as a cyanide ""antidote"". *Occupational Medicine*, 1994, 44, 125-128.
- 230 NIKNAHAD H., GHELICHKHANI E. Antagonism of cyanide poisoning by dihydroxyacetone. *Toxicology Letters*, 2002, 132, 95-100.
- 231 NORCROSS N.C. Intracerebral blood flow. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 1938, 40, 291.
- 232 ODUNUGA O.O., ADENUGA G.A. et al. Sodium nitrite alone protects the brain microsomal CA²⁺-ATPase against potassium cyanide-induced neurotoxicity in rats. *Bioscience Reports*, 1997, 17(6), 543-546.
- 233 OKAFOR P.N., OKOROWKWO C.O. et al. Occupational and dietary exposures of humans to cyanide poisoning from large-scale cassava processing and ingestion of cassava foods. *Food and Chemical Toxicology*, 2002, 40, 1001-1005.
- 234 OKOH P.N. Excretion of 14-C-labeled Cyanide in rats exposed to chronic intake of potassium cyanide. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1983, 70, 335-359.
- 235 OLDENDORF W.H. Lipid solubility and drug penetration of the blood brain barrier. *Proceedings of the society for experimental Biology and Medicine*, 1974, 147, 813-816.

- 236 OLKKOLA K.T., NEUVONEN P. Treatment of intoxications using single and repeated doses of oral activated charcoal. *Journal de Toxicologie Clinique et Expérimentale*, 1989, 9(4), 265-275.
- 237 OTDJIAN N. A propos d'une observation d'un syndrome parkinsonien après intoxication au cyanure de potassium. Th. D. : Médecine : Aix-Marseille : 1986.
- 238 PADMAJA G. Cyanide detoxification in cassava for food and feed uses. *Critical reviews in Food Science and Nutrition*, 1995, 35(4), 299-339. (Abstract seul)
- 239 PATEL M.N., ARDELT B.K. et al. Cyanide induces Ca²⁺-dependent and independent release of glutamate from mouse brain slices. *Neuroscience Letters*, 1991, 131, 42-44.
- 240 PATEL M.N., YIM G.K.W. et al. N-Methyl-D-Aspartate receptors mediate cyanide-induced cytotoxicity in hippocampal cultures. *Neurotoxicology*, 1993, 14(1), 35-40.
- 241 PATEL M.N., PEOPLES R.W. et al. Enhancement of NMDA-mediated responses by cyanide. *Neurochemical research*, 1994, 19 (10), 1319-1323.
- 242 PAULET G. De l'importance relative de la défaillance respiratoire et de la défaillance cardiaque dans l'action létale des cyanures. *Archives internationales de Physiologie et de Biochimie*, 1955, 63(3), 328-339.
- 243 PAULET G. Sur une nouvelle mise au point de l'intoxication cyanhydrique. *La Presse Médicale*, 1957, 65 (25), 573-576.
- 244 PAULET G. L'intoxication cyanhydrique et son traitement. Paris : Masson, 1960. 101 pages.
- 245 PEACHEY J.E. A review of the clinical use of disulfiram and calcium carbimide in alcoholism treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1981, 1(6), 368-375. (Abstract seul)
- 246 PEARCET L., BOMINAAR E.L. et al. Reversal of cyanide inhibition of cytochrome c oxidase by the auxiliary nitric oxide. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(52), 52139-52145.
- 247 PEDDY S.B., RIGBY M.R. et al. Acute cyanide poisoning. *Pediatric Critical Care of Medicine*, 2006, 7(1), 79-81.
- 248 PEIWEN S., STANLEY G. et al. Modulation of the NMDA Receptor by Cyanide : enhancement of Receptor-mediated Responses. *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics*, 1997, 280, 1341-1348.
- 249 PELLEGRINI-GIAMPIETRO D.E., CHERICI G. et al. Excitatory amino acid release from rat hippocampal slices as a consequence of free-radical formation. *Journal of Neurochemistry*, 1988, 1960-1963.
- 250 PERSSON S.A., CASSEL G. et al. Acute cyanide intoxication and central transmitter systems, *Fundamental and Applied Toxicology*, 1985, 5, S150-S159.
- 251 PETERSEN J.C., COHEN S.D. Antagonism of cyanide poisoning by chlorpromazine and sodium thiosulfate. *Toxicology and applied pharmacology*, 1985, 81(2), 265-273. (Abstract seul)
- 252 PETERSEN J.C., COHEN S.D. The effects of cyanide on brain mitochondrial cytochrome oxidase and respiratory activities. *Journal of Applied Toxicology*, 1993, 13(1), 9-14.
- 253 Pharmacopée française. 10^{ème} édition. Collection Afssaps, 2005. 3 classeurs, 2710 pages.

- 254 PITTI R., RIOU B. et al. Intoxication cyanhydrique aiguë dans DANIEL V., BARRIOT P. Les intoxications aiguës. Paris, Arnette, 1993.
- 255 POCOCK J.M., NICHOLLS D.G. Exocytotic and nonexocytotic modes of Glutamate release from cultured cerebellar granule cells during chemical ischaemia. *Journal of Neurochemistry*, 1998, 70(2), 806-813.
- 256 PONTAL, BISMUTH P.G. et al. Therapeutic attitude in cyanide poisoning retrospective study of 24 non-lethal cases. *Veterinary and Human Toxicology*, 1982, supplément, 90-94.
- 257 PORTER D.W., NEALLEY E.W. et al. In vivo détoxification of cyanide by cystathionase gamma-lyase. *Biochemical Pharmacology*, 1996, 52, 941-944.
- 258 POSNER M.A., TOBEY R.E. et al. Hydroxocobalamin therapy of cyanide intoxication in Guinea Pigs. *Anesthesiology*, 1976, 44(2), 157-160.
- 259 POTTER J., SMITH R.L. et al. An assessment of the release of inorganic cyanide from the fragrance materials benzyl cyanide, geranyl nitrile and citronellyl nitrile applied dermally to the rat. *Food and Chemical Toxicology*, 2001, 39, 147-151.
- 260 POTTER J., SMITH R.L. et al. Urinary thiocyanate levels as a biomarker for the generation of inorganic cyanide from benzyl cyanide in the rat. *Food and Chemical Toxicology*, 2001, 39, 141-146.
- 261 PRONCZUK DE GARBINO J., BISMUTH C. Propositions thérapeutiques actuelles en cas d'intoxication par les cyanures. *Toxicological European Research*, 1981, 3(2), 69-76.
- 262 PRONCZUK DE GARBINO J., HAINES J.A. et al. Evaluation of antidotes : activities of the international programme on chemical safety. *Clinical Toxicology*, 1997, 35(4), 333-343.
- 263 RAUBER C., KUPFERSCHMIDT H. Intoxications aux cyanures. Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, 2005.
Site internet : [http://www.toxi.ch/fre/pdf/1103291525_17001_1.pdf].
(consulté en novembre 2005).
- 264 RELLA J., MARCUS S. Rapid cyanide detection using the cyantesmo® Kit. *Journal of Toxicology*, 2004, 42(6), 897-900.
- 265 RENARD C., BORRON S.W. et al. Thiosulfate de sodium et intoxication cyanhydrique aiguë : étude chez le rat. *Annales Pharmaceutiques françaises*, 2005, 63, 154-161.
- 266 Reported death by causes, site internet de l'Organisation Mondiale de la Santé [<http://www.who.int/whosis/mort/en/>] (consulté en janvier 2006).
- 267 RIOU B., BAUD F.J. et al. In vitro demonstration of the antidotal efficacy of hydroxocobalamin in cyanide poisoning. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 1990, 2(4), 296-304.
- 268 ROSE C.L., WORTH R.M. et al. Hydroxocobalamin and acute cyanide poisoning in dogs. *Life sciences*, 1965, 4, 1785-1789.

- 269 RUMP S., EDELWEJN Z. Effects of centrophenoxine on electrical activity of the rabbit brain in sodium cyanide intoxication. *Internal Journal of Neuropharmacology*, 1968, 7(2), 103-113.
- 270 RUTKOWSKI J.V., ROEBUCK B.D. et al. Effects of protein-free diet and food deprivation on hepatic rhodanese activity, serum proteins and acute cyanide lethality in Mice. *The Journal of Nutrition*, 1985, 115(1), 132-137.
- 271 RUTKOWSKI J.V., ROEBUCK B.D. et al. Liver damage does not increase the sensitivity of mice to cyanide given acutely. *Toxicology*, 1986, 38, 305-314.
- 272 RUTTIMANN M., FORTIN J.L. Gestion médicale des intoxications par des fumées d'incendies en milieu souterrain. *La revue des SAMU*, 2003, Numéro spécial, février, 87-92.
- 273 SALKOWSKI A.A., PENNEY D.G. Cyanide poisoning in animals and humans : a review. *Veterinary and Human Toxicology*, 1994, 36(5), 455-466.
- 274 SAPORI J.M., MEYRAN S. et al. L'intoxication aux cyanures. Bilan de 15 ans d'appels au centre anti-poisons et d'autopsies à l'institut de médecine légale. *Journal de Toxicologie Clinique et Expérimentale*, 1992, 12(4-5), 353-359.
- 275 SAVIUC P., DANIEL V. Les antidotes dans BARRIOT P., DANIEL V. Intoxications aiguës en Réanimation. 2ème édition. Rueil-Malmaison : Arnette, 1999, 89-96.
- 276 SCHLESINGER P., WESTLEY J. An expanded mechanism for rhodanese catalysis. *The Journal of Biological Chemistry*, 1974, 249(3), 780-788.
- 277 SCHNEPP R., EMT-P et al. Cyanide : sources, perceptions and risks. *Journal of Emergency Nursing*, 2006, 32(4 Suppl.), 3-7.
- 278 SCHULZ V., BONN R. et al. Kinetics of elimination of Thiocyanate in 7 Healthy subjects and in 8 subjects with renal failure. *Klinische Wochenschrift*, 1979, 57, 243-247.
- 279 SCHULZ V., BONN R. et al. Counteraction of cyanide poisoning by thiosulphate when administering sodium nitroprusside as a hypotensive treatment. *Klinische Wochenschrift*, 1979, 57, 905-907.
- 280 SCHULZ V., ROTH B., Detoxification of cyanide in a new-born child. *Klinische Wochenschrift*, 1982, 60(10), 527-528.
- 281 SCHULZ V., GROSS R. Cyanide toxicity of sodium nitroprusside in therapeutic use with and without sodium thiosulfate. *Klinische Wochenschrift*, 1982, 60, 1393-1400.
- 282 SCHULZ V. Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulphate and thiocyanate. *Clinical Pharmacokinetics*, 1984, 9(3), 239-251.
- 283 SCHULZE-OSTHOFF K., FERRARI D. et al. Regulation of NF-KB activation by MAP kinases cascades. *Immunobiology*, 1997, 198, 35-49.
- 284 SCHÜTZ F. Cyanate. *Experientia*, 1949, V(4), 133-172.
- 285 SCHWARTZ C., MORGAN R.L. et al. Antagonism of cyanide intoxication with sodium pyruvate. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1979, 50, 437-441.
- 286 SHEA M., KOZIOL J.A., Kinetics of sodium thiosulfate, a cisplatin neutralizer. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1984, 35(3), 419-425.

- 287 SHEEHY M., WAY J.L. Effect of oxygen on cyanide intoxication. III. Mithridate. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1968, 161, 163-168.
- 288 SHOU Y., GUNASEKAR G. et al. Cyanide-induced apoptosis involves oxidative-stress-activated Nf-KB in cortical neurons. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2000, 164, 196-205.
- 289 SHUVAL H.I., GRUENER N. Epidemiological and toxicological aspects of nitrates and nitrites in the environment. *American Journal of public health*, 1972, 62(8), 1045-1052.
- 290 SIDELL F.R., TAKAFUJI E.T. et al. Medical aspects of chemical and biological warfare. Washington D.C. : The office of the Surgeon General Département of the Army, Walter Reed Army Medical Center, 1997.
- 291 SMITH R.P. The nitrite methemoglobin complex-its significance in methemoglobin analyses and its possible role in methemoglobinemia. *Biochemical Pharmacology*, 1967, 16(9), 1655-1664.
- 292 SMITH R.P. Cobalt salts : effects in cyanide and sulfide poisoning and on methemoglobinemia. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1969, 15, 505-516.
- 293 STERNI L.M., MONTROSE M.H. et al. Intracellular calcium responses to hypoxia and cyanide in cultured type I cells from newborn and adult rabbits. *Advances in Experimental Medicine and biology*, 1994, 360, 325-328.
- 294 SWENNE I., ERIKSSON U.J. et al. Cyanide detoxification in rats exposed to acetonitrile and fed a low protein diet. *Fundamental and Applied toxicology*, 1996, 32, 66-71.
- 295 SYLVESTER D.M., HAYTON W.L. et al. Effects of thiosulfate on cyanide pharmacokinetics in dogs. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1983, 69, 265-271.
- 296 TADIC V. The in vivo effects of cyanide and its antidotes on rat brain cytochrome oxidase activity. *Toxicology*, 1992, 76, 59-67.
- 297 TAKANO T., MIYAZAKI Y., et al. Effect of hyperbaric oxygen on cyanide intoxication : in situ changes in intracellular oxidation reduction. *Undersea Biochemical Research*, 1980, 7(3), 191-197.
- 298 TANEN D.A., LOVECCHIO F. Failure of intravenous N-acetylcysteine to reduce methemoglobin production by sodium nitrite in human volunteers : a randomized controlled trial. *Annals of Emergency Medicine*. 2000, 35(4), 369-373.
- 299 TERZIC M., MILOSEVIC M. Action protectrice de l'éthylène-diamine-tétra-acétate-dicobaltique dans l'intoxication cyanée. *Thérapie*, 1963, 18, 55-61.
- 300 TESTUD F., GARNIER R. et al. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Tome I. Principes généraux, insecticides, fongicides et fumigants. Paris : éditions ESKA, 2001. 269 pages.
- 301 TESTUD F. Pathologie toxique professionnelle et environnementale. Paris : Editions ESKA, 2005. 672 pages.
- 302 TETI A., GRANO M. et al. Voltage dependent calcium channel expression in isolated osteoclasts. *Bolletino Della Societa Italiana di Biologia sperimentale*, 1989, 65(12), 1115-1118.
- 303 THELOT B. Les accidents de la vie courante, *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (B.E.H.)*, Institut National de Veille Sanitaire, Bulletin N° 19-20/2004 du 11 mai 2004, 12 pages.

- 304 Thériaque, Banque de donnée sur le médicament.
Site internet : [<http://www.theriaque.org>] (consulté en septembre 2006).
- 305 THOMSON MICROMEDEX® - Healthcare series, vol 126, Expires 12/2005.
- 306 TOMASZEWSKI C.A., THOM S.R. Use of hyperbaric oxygen in toxicology. *Emergency Medicine clinics of North America*, 1994, 12(2), 437-459.
- 307 TOMODA A., YONEYAMA Y. Analysis of intermediate hemoglobins in solutions of hemoglobin partially oxidized with ferricyanide. *Biochimica and biophysica acta*, 1979, 581(1), 128-135.
- 308 TOR-AGBIDYE J., PALMER V.S. et al. Bioactivation of cyanide to Cyanate in sulfur aminoacid deficiency : relevance to neurological disease in human subsisting on cassava. *Toxicological sciences* , 1999, 50, 228-235.
- 309 TRAPP W.G. Massive Cyanide Poisoning with recovery : a Boxing-Day story. *Canadian Medical Association Journal*, 1970, 102, 517.
- 310 TULSAWANI R.K., DEBNATH M. et al. Effect of sub-acute oral cyanide administration in rats : protective efficacy of alpha-ketoglutarate and sodium thiosulphate. *Chemico-Biological Interactions*, 2005, 156, 1-12.
- 311 TURCHEN S.G., MANOQUERRA A.S. et al. Severe cyanide poisoning from th ingestion of an acetonitrile-containing cosmetic. *American Journal of Emergency Medicine*. 1991, 9(3), 264-267.
- 312 TURRINA S., NERI C. et al. Effect of combined exposure to carbon monoxide and cyanides in selected forensic cases. *Journal of Clinical Forensic Medicine*, 2004, 11, 264-267.
- 313 TURSKY T., SAJTER V. The influence of potassium cyanide poisoning on the gamma-aminobutyric acid level in rat brain. *Journal of Neurochemistry*, 1962, 9, 519-523.
- 314 VAN DIJK A., GLERUM J.H., et al. Clinical evaluation of the cyanide antagonist 4-DMAP in a lethal cyanide poisoning case. *Veterinary and Human Toxicology*, 1987, 29, 38-39.
- 315 VAN HEIJST A.N.P., DOUZE J.M.C. et al. Therapeutic problems in cyanide poisoning. *Clinical Toxicology*, 1987, 25(5), 383-398.
- 316 VESEY C.J., COLE P.V. Cyanide antagonist. *Canadian Anaesthetics Society Journal*, 1981, 28(3), 290.
- 317 VETTER J. Plant cyanogenic glycosides. *Toxicon : Official Journal of the International Society of toxinology*, 2000, 38, 11-36.
- 318 VICK J.A., FROEHLICH H.L. Studies of cyanide poisoning. *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, 1985, 273(2), 314-322.
- 319 VINCENT M., VINCENT F. et al. Cyanide and its relationship to nervous suffering. *Physiopathological aspects of intoxication. Clinical Toxicology*, 1981, 18(12), 1519-1527.
- 320 WALSH M.A., OTWINOWSKI Z. et al. Structure of cyanase reveals that a novel dimeric and decameric arrangement of subunits is required for formation of the enzyme active site. *Structure*, 2000, 8(5), 505-14.
- 321 WALTON D.C., WITHERSPOON M.G. Skin absorption of certain gases. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1926, 26, 315-324.

- 322 WATSON W.A., LITOVITZ T.L. et al. Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Toxicology*, années 2002, 2003 et 2004.
- 323 WAY J.L., GIBBON S.L. et al. Effect of oxygen on cyanide intoxication. I. Prophylactic Protection. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1966, 153, 381-385.
- 324 WAY J.L., END E. et al. Effect of oxygen on cyanide intoxication IV. Hyperbaric oxygen. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1972, 22, 415-421.
- 325 WAY J.L. Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism. *Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology*, 1984, 24, 451-481.
- 326 WAY J.L., LEUNG P. et al. The mechanism of cyanide intoxication and its antagonism. *Ciba Foundation symposium*, 1988, 232-243.
- 327 WEBER H.D., FRIEDBERG K.D. et al. Beurteilung therapeutischer Massnahmen bei der Blausäurevergiftung unter constanter Cyanidinfusion. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 1962, 244, 1-16.
- 328 WEBER M., SZCZEPKOWSKI T.W. Role of thiosulfate in the formation of sulfates in the animal organism. *Acta Biochemica Polonica*, 1961, 8, 71-82. (Abstract seul)
- 329 WEGER N. Aminophenols as antidotes to prussic acide. *Archives für Toxikologie*, 1968, 24, 49-50.
- 330 WESTLEY J., ADLER H. et al. The sulfurtransferases. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1983, 3, 377-382.
- 331 WESTLEY J. Mammalian cyanide detoxification with sulphane sulphur. *Ciba Foundation Symposium*, 1988, 140, 201-218.
- 332 WILLHITE C.C., SMITH R.P. The role of cyanide libération in the acute toxicity of aliphatic nitriles. *Toxicology and applied pharmacology*, 1981, 59, 589-602.
- 333 WILSON M.T., ANTONINI G. et al. Probing the oxygen binding site of cytochrome c oxidase by cyanide. *The Journal of Biochemical Chemistry*, 1994, 269, 39, 24114-24119.
- 334 WOOD J.L., COOLEY S.L. Detoxication of cyanide by cystine. *The Journal of biological Chemistry*, 1955, 218, 449-457.
- 335 WORM-PETERSEN J. Transport of vitamin B12 from blood to cerebrospinal fluid. *Biochemistral Pharmacology*, 1961, 8, 332-340.
- 336 WRIGHT I.H., VESEY C.J. Acute poisoning with gold cyanide. *Anaesthesia*, 1986, 41(9), 936-9. (Abstract seul)
- 337 YACOUB M., FAURE J. et al. L'intoxication cyanhydrique aiguë. Données actuelles sur le métabolisme du cyanure et le traitement par l'hydroxocobalamine. *Journal Européen de Toxicologie*, 1974, 7(1), 22-29.
- 338 YAMAMOTO H. Protection against cyanide-induced convulsions with alpha-ketoglutarate. *Toxicology*, 1990, 61, 221-228.
- 339 YAMAMOTO H. A hypothesis for cyanide-induced tonic seizures with supporting evidence. *Toxicology*, 1995, 95, 19-26.
- 340 YAMAMOTO H., TANG H.W. Antagonist effect of melatonin against cyanide-induced seizures and acute lethality in mice. *Toxicology Letters*, 1996, 19-24.

- 341 YAMAMOTO K., YAMAMOTO Y. et al. Effects of routes of administration on the cyanide concentration distribution in the various organs of cyanide-intoxicated rats. *The Tokoky Journal of Experimental Medicine*, 1982, 137, 73-78.
- 342 YAMAMOTO Y., GAYNOR R.B. Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappa B pathway in the treatment of inflammation and cancer. *The Journal of clinical Investigation*, 2001, 107 (2), 135-142.
- 343 YEOH M.J., M.B. et al. Carbon monoxide and cyanide poisoning in fire related deaths in Victoria, Australia. *Journal of Toxicology*, 2004, 42 (6), 855-863.
- 344 YONG-XIAO W., YUN-MIN Z. Metabolic inhibition with cyanide induces intracellular calcium release in pulmonary artery myocytes and *Xenopus oocytes*. *American journal of physiology-cell physiology*, 2002.
- 345 ZAKNUN J.J., STIEGLBAUER K. et al. Cyanide-induced akinetic rigid syndrome : clinical, MRI, FDG-PET, Beta-CIT and HMPAO SPECT findings. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2005, 11, 125-129.
- 346 ZERBE N.F., WAGNER J. et al. Use of vitamine B12 in the treatment and prevention of nitroprusside-induced cyanide toxicity. *Critical Care Medicine*, 1993, 21(3), 465-468.

Table des matières

	Page
Liste de Professeurs	2
Dédicaces	8
Serment	15
Sommaire	16
Introduction	18
Partie I : Agents cyanés, épidémiologie et circonstances de l'intoxication à l'ion cyanure	19
I-I. Les agents cyanés	20
I-I.A. Propriétés chimiques de l'ion cyanure	20
I-I.B. Propriétés physico-chimiques et classification toxicologique des substances cyanées	21
I-I.B.1. Classe 1	24
I-I.B.1.a. L'acide cyanhydrique	24
I-I.B.1.b. Le cyanogène	27
I-I.B.1.c Les sels simples facilement dissociables de l'acide cyanhydrique	28
I-I.B.1.c.1. Les cyanures de sodium et de potassium	28
I-I.B.1.c.2 Le cyanure de calcium	30
I-I.B.1.c.3. Le cyanure de baryum	30
I-I.B.1.c.4. Le cyanure d'ammonium	31
I-I.B.2. Classe 2	31
I-I.B.2.a. Le chlorure de cyanogène	32
I-I.A.B.2.b Le bromure de cyanogène	33
I-I.B.2.c L'iodure de cyanogène	33
I-I.B.3. Classe 3	34
I-I.B.3.a L'acrylonitrile	35
I-I.B.3.b Le méthacrylonitrile	36
I-I.B.3.c L'acétonitrile	37
I-I.B.3.d Le propionitrile	37
I-I.B.4. Classe 4	38
I-I.B.5. Classe 5	42
I-I.B.5.a Les sels peu solubles de l'acide cyanhydrique	42
I-I.B.5.b Les cyanates et les autres substances cyanées non cyanogènes	43
I-II. Epidémiologie et circonstances de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure	46
I-II.A. Vue d'ensemble	46
I-II.B. Classement en fonction des circonstances d'expositions	48
I-II.B.1. Expositions involontaires ou accidentelles	48
I-II.B.1.a Les expositions professionnelles	48
I-II.B.1.b Les autres circonstances accidentelles	49
I-II.B.2. Expositions volontaires	49

I-II.C. Classement en fonction de la voie d'intoxication	50
I-II.D. Classement en fonction des agents cyanogènes et des doses d'expositions	50
I-II.E. Contexte particulier de l'utilisation du cyanure comme d'une arme	52
I-II.F. Contexte particulier de l'intoxication par des fumées d'incendies	54
I-II.F.1. Présentation générale	54
I-II.F.2. Présence d'ions cyanures dans les fumées d'incendies	55
I-II.F.3. Origine des ions cyanures présents dans les fumées d'incendies	56
I-II.F.4. Epidémiologie	59
Partie II : Aspects Toxicologiques de l'exposition aiguë à l'ion cyanure	61
<hr/>	
II-I. Toxicocinétique	62
II-I.A. Absorption	62
II-I.A.1. Données générales	62
II-I.A.2. Voie orale	63
II-I.A.2.a. Expérimentation animale	63
II-I.A.2.b. Chez l'Homme	64
II-I.A.3. Voie respiratoire	65
II-I.A.3.a. Etudes animales	65
II-I.A.3.b. Chez l'Homme	65
II-I.A.4. Voie tégumentaire	65
II-I.A.4.a. Etudes animales	65
II-I.A.4.b. Chez l'Homme	66
II-I.B. Distribution	67
II-I.B.1. Considérations générales	67
II-I.B.1.a. Etudes animales	67
II-I.B.1.b. Chez l'Homme	68
II-I.B.2. Considérations sur le secteur circulant	68
II-I.B.2.a. Etudes animales	68
II-I.B.2.b. Chez l'Homme	69
II-I.B.3. Fixation de l'ion cyanure : moyen de détoxification endogène	69
II-I.B.3.a. Fixation de l'ion cyanure sur les métalloprotéines endogènes	69
II-I.B.3.a.1. Fixation de l'ion cyanure sur la méthémoglobine et sur la metmyoglobine	69
II-I.B.3.a.2. Fixation sur l'hydroxocobalamine endogène	70
II-I.B.3.b. Fixation de l'ion cyanure sur les fonctions aldéhydes et cétones	71
II-I.B.4. Distribution en fonction de la voie d'administration	72
II-I.B.4.a. Etudes animales	72
II-I.B.4.b. Chez l'Homme	72
II-I.B.5. Pénétration cellulaire	73
II-I.C. Métabolisme	74
II-I.C.1. La voie métabolique principale : oxydation de l'ion cyanure en thiocyanates	74
II-I.C.1.a. La rhodanèse de Lang	74
II-I.C.1.b. La β -mercaptopyruvate-sulfure-transférase	76
II-I.C.1.c. Les autres voies possibles de formation de thiocyanates	76
II-I.C.1.c.1. La thiosulfate réductase	77
II-I.C.1.c.2. La gamma-cystathionase	77
II-I.C.1.c.3 Rôle de la cystéine	77
II-I.C.1.c.4. Rôle de la sérum albumine	79

II-I.C.2. Les voies métaboliques accessoires	81
II-I.C.2.a. Intégration de l'ion cyanure dans le métabolisme monocarboné	81
II-I.C.2.b. Formation de cyanate	81
II.I.D. Elimination	82
II.I.D.1. Données expérimentales	83
II-I.D.2. Chez l'Homme	84
II.I.E. Particularités toxicocinétiques des nitriles	84
II-II. Toxicodynamie	89
II-II.A. Inhibition de la cytochrome c oxydase	89
II-II.A.1. Mise en évidence	89
II-II.A.2. Rappels du rôle physiologique de la cytochrome c oxydase	90
II-II.A.3. Modalités d'inhibition de la cytochrome c oxydase par l'ion cyanure	91
II-II.A.4. Conséquences de l'inhibition de la cytochrome c oxydase	92
II-II.A.4.a. Inhibition de l'utilisation du dioxygène	92
II-II.A.4.a.1. Le déficit en ATP	92
II-II.A.4.a.2. Le catabolisme anaérobie	93
II-II.A.4.b. Diminution de synthèse d'acétylcholine	94
II-II.A.4.c. Production d'espèces réactives de l'oxygène	95
II-II.B. Interaction avec d'autres protéines	95
II-II.B.1. Fixation à l'hémoglobine	95
II-II.B.2. Inhibition d'enzymes de synthèse de neurotransmetteurs	96
II-II.B.2.a. Inhibition de la glutamate décarboxylase	96
II-II.B.2.b. Inhibition d'enzymes de la chaîne de biosynthèse de la dopamine	97
II-II.B.3. Inhibition des systèmes anti-oxydants	97
II-II.B.3.a. les systèmes de défense anti-oxydante	97
II-II.B.3.b. Conséquences du stress oxydant cyano-induit	98
II-II.C. Peroxydation lipidique	100
II-II.D. Augmentation du calcium intracellulaire	101
II-II.D.1. Mécanisme d'augmentation du calcium intracellulaire	101
II-II.D.1.a. Augmentation de l'influx calcique depuis le milieu extracellulaire	101
II-II.D.1.b. Mobilisation des réserves intracellulaires	101
II-II.D.2. Conséquences de l'augmentation du calcium intracellulaire	102
II-II.D.2.a. Induction de l'apoptose	102
II-II.D.2.b. Effets sur la libération de neurotransmetteurs	103
II-II.D.2.b.1. Aspartate et glutamate	103
II-II.D.2.b.2. Catécholamines	104
II-II.E. Production de monoxyde d'azote	104
II-II.E.1. Apoptose NO induite	106
II-II.E.2. Inhibition de la phosphorylation oxydative	106
II-III. Aspects cliniques et paracliniques de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure	108
II-III.A. Aspects cliniques par appareils et systèmes	108
II-III.A.1. Système nerveux central	108
II-III.A.2. Appareil cardio-vasculaire	109
II-III.A.3. Appareil respiratoire	110
II-III.A.4. Appareil digestif	110
II-III.A.5. Téguments et muqueuses	111



II-III.B. Tableaux cliniques	111
II-III.B.1. Forme suraiguë	111
II-III.B.2. Forme aiguë	112
II-III.B.3. Forme subaiguë	112
II-III.C. Aspects paracliniques	113
II-III.C.1. Recherche d'une acidose lactique	113
II-III.C.2. Les gaz du sang	114
II-III.C.3. Le trou anionique	114
II-III.C.4. Contribution de la toxicologie analytique	115
II-III.C.5. Electrocardiogramme	115
II-III.D. Diagnostic	116
II-III.E. Evolutions et séquelles	117
II-IV. Seuils toxiques	118
II-IV.A. Données expérimentales	118
II-IV.B. Relations dose–effet chez l'Homme	119
II-IV.C. Valeurs réglementaires	120
Partie III : Aspects thérapeutiques de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure	122
III-I. Prise en charge non spécifique	123
III-I.A. Limitation de l'exposition	123
III-I.A.1. Décontamination externe	123
III-I.A.2. Décontamination digestive	124
III-I.A.2.a. Vomissements provoqués et lavage gastrique	124
III-I.A.2.b. Charbon végétal activé	124
III-I.A.2.c. Décontamination digestive « orientée »	125
III-I.A.3. Limiter l'exposition respiratoire	125
III-I.B. Maintien des fonctions vitales	126
III-II. Prise en charge spécifique	127
III-II.A. Considérations générales	127
III-II.A.1. Absence de consensus international	127
III-II.A.2. Définition d'un antidote	129
III-II.A.3. Les différentes classes d'anticyanures	131
III-II.B. Le dioxygène	133
III-II.B.1. Oxygénothérapie normobare	133
III-II.B.1.a. Arguments expérimentaux précoces	133
III-II.B.1.b. Arguments cliniques	133
III-II.B.1.c. Mécanismes d'action du dioxygène	134
III-II.B.1.c.1. Action sur la cytochrome oxydase	134
III-II.B.1.c.2. Majoration de la détoxification du cyanure	136
III-II.B.1.c.3. Activation de voies métaboliques alternatives	137
III-II.B.1.c.4. Potentialisation de l'efficacité d'autres antidotes	137
III-II.B.1.c.5. Modalités de traitement de l'intoxication à l'ion cyanure	138

III-II.B.2. L'oxygénothérapie hyperbare	139
III-II.B.2.a. Données expérimentales	139
III-II.B.2.b. Cas rapportés	140
III-II.B.2.c. Indications	141
III-II.C. Les donneurs de radicaux soufrés	142
III-II.C.1. Le thiosulfate de sodium	142
III-II.C.1.a. Pharmacodynamie	142
III-II.C.1.b. Données expérimentales	143
III-II.C.1.c. Cas cliniques	144
III-II.C.1.d. Pharmacocinétique	145
III-II.C.1.d.1. Absorption	145
III-II.C.1.d.2. Distribution	145
III-II.C.1.d.3. Métabolisme	146
III-II.C.1.d.4. Élimination	147
III-II.C.1.e. Toxicité du thiosulfate de sodium et effets indésirables	147
III-II.C.1.e.1. Etudes animales	147
III-II.C.1.e.2. Données cliniques	147
III-II.C.1.f. Administration, posologies	148
III-II.C.2. Autres donneurs de radicaux soufrés	148
III-II.D. Les agents méthémoglobinisants	149
III-II.D.1. Les nitrites : nitrite d'amyle et nitrite de sodium	150
III-II.D.1.a. Structure chimique et propriétés	150
III-II.D.1.b. Pharmacodynamie	151
III-II.D.1.c. Données expérimentales	153
III-II.D.1.d. Chez l'Homme	154
III-II.D.1.e. Pharmacocinétique	155
III-II.D.1.f. Toxicité et effets indésirables	156
III-II.D.1.f.1. Etudes animales	156
III-II.D.1.f.2. Chez l'Homme	157
III-II.D.1.g. Administration et posologies	158
III-II.D.2. Le 4-diméthylaminophénol	159
III-II.D.2.a. Structure chimique	159
III-II.D.2.b. Pharmacodynamie	160
III-II.D.2.c. Données expérimentales	161
III-II.D.2.d. Chez l'Homme	161
III-II.D.2.e. Pharmacocinétique	161
III-II.D.2.f. Toxicité, effets indésirables	162
III-II.D.2.g. Utilisation du DMAP comme antidote	163
III-II.E. Les antidotes à base de cobalt	163
III-II.E.1. L'EDTA dicobaltique	164
III-II.E.1.a. Structure et dénominations	164
III-II.E.1.b. Pharmacodynamie et pharmacocinétique	164
III-II.E.1.c. Etudes animales	165
III-II.E.1.d. Chez l'Homme	166
III-II.E.1.e. Effets indésirables et toxicité	166
III-II.E.1.f. Mode d'administration et posologies	167
III-II.E.2. L'hydroxocobalamine	168
III-II.E.2.a. Structure et propriétés de l'hydroxocobalamine	168
III-II.E.2.b. Pharmacodynamie de l'hydroxocobalamine	169
III-II.E.2.c. Pharmacocinétique de l'hydroxocobalamine	171
III-II.E.2.c.1. A faible dose (inférieure à 4 grammes)	171
III-II.E.2.c.2. A forte dose (supérieure à 4 gramme)	172
III-II.E.2.d. Etudes cliniques	173

III-II.E.2.e. Association de l'hydroxocobalamine à d'autres antidotes	174
III-II.E.2.f. Toxicité de l'hydroxocobalamine	175
III-II.E.2.g. Utilisation de l'hydroxocobalamine comme antidote dans l'intoxication aiguë à l'ion cyanure	176
III-III. Discussion et stratégies thérapeutiques	177
III.III.A. Revue des critères de choix d'un antidote	177
III.III.A.1. Arguments théoriques et pratiques d'efficacité	177
III.III.A.2. Voie d'administration	178
III.III.A.3. Rapidité d'action	178
III.III.A.4. Toxicité intrinsèque de l'antidote	179
III.III.A.5. Coût et facilité de conservation	179
III.III.B. Indications en fonction de la sévérité de l'intoxication	180
III.III.B.1. Intoxication faible	180
III.III.B.2. Intoxication modérée	180
III.III.B.3. Intoxication sévère, avec un faible nombre de victimes	180
III.III.B.4. Intoxication sévère, avec un grand nombre de victimes	181
III.III.C. Cas particulier des accidents sur le lieu de travail	181
III.III.D. Perspectives thérapeutiques spécifiques	182
Conclusion	185
Liste des tableaux	186
Liste des figures	189
Références bibliographiques	192
Table des matières	213
Autorisation d'imprimer	219

VU

NANCY, le **16 octobre 2006**

Le Président de Thèse

Professeur H. LAMBERT

NANCY, le **17 octobre 2006**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **19 octobre 2006**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Longtemps considérée comme plutôt rare, l'intoxication aiguë à l'ion cyanure constitue un problème de santé publique depuis la mise en évidence d'acide cyanhydrique dans les fumées d'incendies. Après une description des agents cyanés susceptibles de conduire à l'absorption ou à la libération d'ions cyanures dans l'organisme et un résumé des circonstances d'expositions conduisant à l'intoxication, nous proposons une synthèse critique des aspects toxicocinétiques, toxicodynamiques et thérapeutiques de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure à partir d'une revue de la littérature scientifique et médicale actuelle.

TITRE EN ANGLAIS

Acute cyanide ion poisoning's current toxicocinetical, toxicodynamical and therapeutical views.

THESE : MEDECINE GENERALE, ANNEE 2006

MOTS CLEFS :

Cyanure, intoxication, toxicocinétique, toxicodynamie, antidote.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex.