

DOSSIER D'INFORMATION 30 A

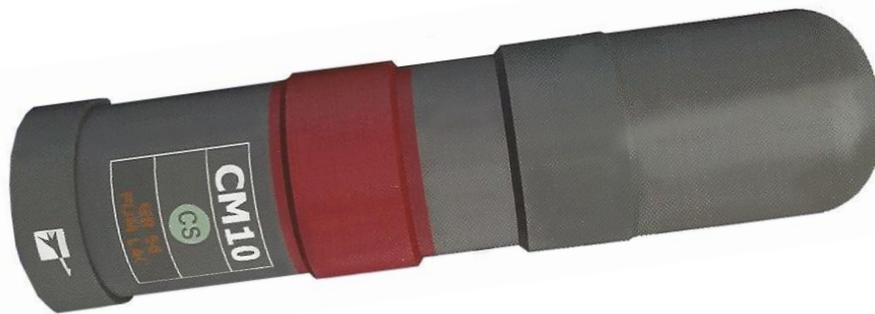
L'UTILISATION DU GAZ LACRYMOGENE CS SES EFFETS TOXIQUES A PLUS OU MOINS LONG TERME

Alexander SAMUEL

Docteur en Biologie

André PICOT

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



En collaboration avec :

Dr. **Josiane Clépier** (aide à la rédaction),
Dr. **Christiane Blondin** (aspects ophtalmologiques),
Dr. **Renaud Fiévet** (étude du métabolisme),
Dr. **Jaïs Adam-Troïan** (Conclusion),
Julien Chaize (aspects historiques),

+33 6 10 82 44 21 andre.picot@gmail.com

+33 6 01 93 20 41 alexander.samuel@laposte.net

Association Toxicologie-Chimie

*9 bis rue Gérando, 75009 Paris - FRANCE 07 85 15 72 51 atc@atctoxicologie.fr
<http://www.atctoxicologie.fr> Association loi 1901*

Déclaration d'activité enregistrée sous le n° 11 75 51695 75 - Siret n° 43808949200021

Ce Document est en cours de Relecture, en particulier par des Médecins toxicologues et sera disponible en Version définitive en Juillet 2020

L'UTILISATION DU GAZ LACRYMOGENE CS

SES EFFETS TOXIQUES A PLUS OU MOINS LONG TERME

Table des matières

Préface.....	4
1 L'Origine des Gaz lacrymogènes et leur Emploi.....	7
A) Les Armes chimiques depuis la Première Guerre mondiale.....	7
B) Histoire des Grenades lacrymogènes en France.....	12
C) Les Grenades lacrymogènes, utilisées aujourd'hui en France.....	17
2 Effets irritants des Gaz lacrymogènes et leur Impact sur la Santé.....	20
A) Généralités sur les Effets irritants et leurs Mécanismes moléculaires.....	20
B) Expositions animales.....	24
C) Expositions militaires.....	24
D) Expositions en Milieu Policier.....	25
E) Expositions touchant des Civils ou des Manifestants.....	25
3 Métabolisation des Principaux Composants du Gaz lacrymogène CS.....	26
A) L'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile.....	27
B) Chlorure de potassium.....	41
C) Résines Epoxy.....	41
D) Acide maléique.....	42
E) 4,7-Methanoisobenzofuran-1,3-dione (Nadic Méthyl Anhydride).....	42
4 Conséquences biochimiques sur l'Organisme, du Gaz CS.....	43
A) Blocage de la Chaîne respiratoire.....	44
B) Stress oxydatif.....	46
C) Carbamylation.....	48
D) Métaux.....	49
E) Métabolisme.....	49
F) Antagonisme.....	53
5 Effets indirects du Gaz lacrymogène CS.....	55
A) Effets toxiques caractéristiques.....	56
B) Discussion sur des Evénements pathologiques inattendus survenus chez des Personnes impactées par le Gaz CS.....	66
C) Effets sur l'Environnement.....	69
6 Conclusion.....	71

ANNEXE : EFFETS DIRECTS DU GAZ CS SUR LA SANTE.....	93
A) La Peau.....	93
B) Les Yeux.....	104
C) La Voie respiratoire	109
D) Effets Gastro-intestinaux	116
E) Effets Cardiovasculaires	117
F) Cancérogenèse	119
G) Létalité	120

Préface

Partir du réel.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Note :

Les images de ce dossier sont issues des publications citées dans les références, ou sont des créations des auteurs du dossier. L'utilisation des images de grenades s'est faite avec l'accord du collectif Désarmons-les [1] et de Hervé Hyvernats [2].

L'UTILISATION DU GAZ LACRYMOGENE CS

SES EFFETS TOXIQUES A PLUS OU MOINS TERME

1 L'Origine des Gaz lacrymogènes et leur Emploi

A) Les Armes chimiques depuis la Première Guerre mondiale

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

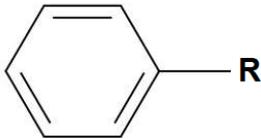
Les principaux Eléments chimiques composant les Gaz de combat à cette Epoque pour la Partie minérale sont l'Azote, le Chlore, le Brome, l'Arsenic... Dans le cas des composés organiques, en général, le Squelette Hydrocarboné possède un Noyau aromatique de type benzénique, mais il y a de nombreuses Exceptions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

Selon la nature de la Molécule chimique, on peut faire la différence entre [4] :

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

Pour classer de façon plus détaillée les Armes chimiques, il faut être capable de distinguer d'une part les Effets irritants des Effets liés à la Toxicité propre de ces Molécules. Ces Effets toxiques peuvent être très spécifiques, ne faisant interagir qu'une Voie métabolique donnée ou au contraire impacter plus largement un grand nombre de Cibles, affectant en totalité un Organisme [5]. L'impact des Effets sur la Santé des Produits chimiques peut être très important. En ce qui concerne une Arme chimique, ses Effets peuvent être Irritants, Incapacitants et parfois létaux. Evidemment, les Frontières entre ces différentes Catégories ne sont pas toujours très bien délimitées et des Effets multiples peuvent s'additionner entraînant des Effets de synergie, souvent aggravants.

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

Squelette	Substituants à base
Noyau aromatique substitué 	<ul style="list-style-type: none"> - d'Azote N - de Chlore Cl - de Brome Br - d'Arsenic As - ...

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

Tableau 1 : Gaz de combat utilisés lors de la Première Guerre mondiale [6, 7],

A : par les Alliés

E : par les Empires Centraux.

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

- les Effets neurotoxiques, principalement par inhibition de l'Acétylcholinestérase (Enzyme du Système nerveux) : Tabun, Sarin, Soman, VX. Certains autres Neurotoxiques comme la Saitoxine, la Toxine botulique, ou la Nicotine (agent Agoniste de l'Acétylcholine) qui sont d'Origine biologique, ont des Mécanismes d'action différents.
- les Effets hématologiques : surtout l'Arsenic qui entraîne des Hémolyses [8], on y classe parfois à tort le Cyanure d'hydrogène (Acide cyanhydrique : HCN) et le Monoxyde de carbone (CO), qui agissent plutôt sur la Chaîne respiratoire et le Transport du Dioxygène (O₂).
- les Effets directs sur les Voies respiratoires dont les Poumons : Phosgène et Diphosgène, libérant par Hydrolyse de l'Acide chlorhydrique entraînant des Brûlures importantes au niveau des Poumons mais aussi de la Peau, en cas de Contact cutané [9], et le Cyanure d'hydrogène (Acide cyanhydrique).
- les Effets sur la Peau et les Muqueuses : Gaz moutarde (Ypérite) et Phosgène oxime, qui induisent un Stress oxydatif [10], endommagent l'ADN en provoquant l'Apoptose cellulaire

[11] et détruisant la Membrane cellulaire [12]. La Lewisite est un Composé organo-arsénié qui a des Effets toxiques similaires [13].

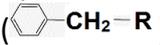
- Le Stress oxydatif ou Agression oxydante, est un Mécanisme impliqué dans de nombreux Processus toxiques et qui libère des Entités chimiques fortement Oxydantes dites ROS.
- les Atteintes mitochondriales impactent la Respiration cellulaire : Monoxyde de carbone (CO) bloquant à la fois le Transport du Dioxygène (O₂) et la Chaîne respiratoire [14], Cyanure d'hydrogène (Acide cyanhydrique) et Chlorure cyanurique, bloquant la Chaîne respiratoire au niveau du Fer(III) ferrique de la Cytochrome c oxydase [15].
- les autres Effets cellulaires : Ricine, qui bloque la Production de Protéines spécifiques [16], Anthrax provoquant l'Apoptose cellulaire [17], Tétroxyde d'osmium (OsO₄) très irritant, pouvant endommager la Membrane cellulaire [18] et dégradant les Nerfs.

Quelques Incapacitants :

- Tranquillisants : Carfentanil, Isoflurane, et Benzylate de 3-Quinuclidinyle, notamment utilisés à Moscou lors de la prise d'otages de 2002 [19].
- Hallucinogènes : LSD qui ne s'est pas montré assez efficace en application militaire [20].
- Vomitifs : Diphénylaminechlorarsine (DM) et Diphénylchloroarsine, principalement à base d'Arsenic, qui peuvent également entraîner à haute dose le décès [21].

Quelques Irritants :

- Lacrymogènes : Alpha Chloroacétophénone (CN), ortho-Chlorobenzylidene malonitrile (CS) et l'Oléorésine Capsicum (OC) sont les principaux Agents lacrymogènes utilisés. Plus rarement, la Dibenzoxazépine (CR) peut être utilisée. Un dérivé de l'OC, le Nonivamide (PAVA pour Pelargonic Acid VANillylamide), a été récemment développé.
- Quelques Malodorants, essentiellement les Organosoufrés réduits : les Thiols autrefois dénommés Mercaptans [22].

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

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

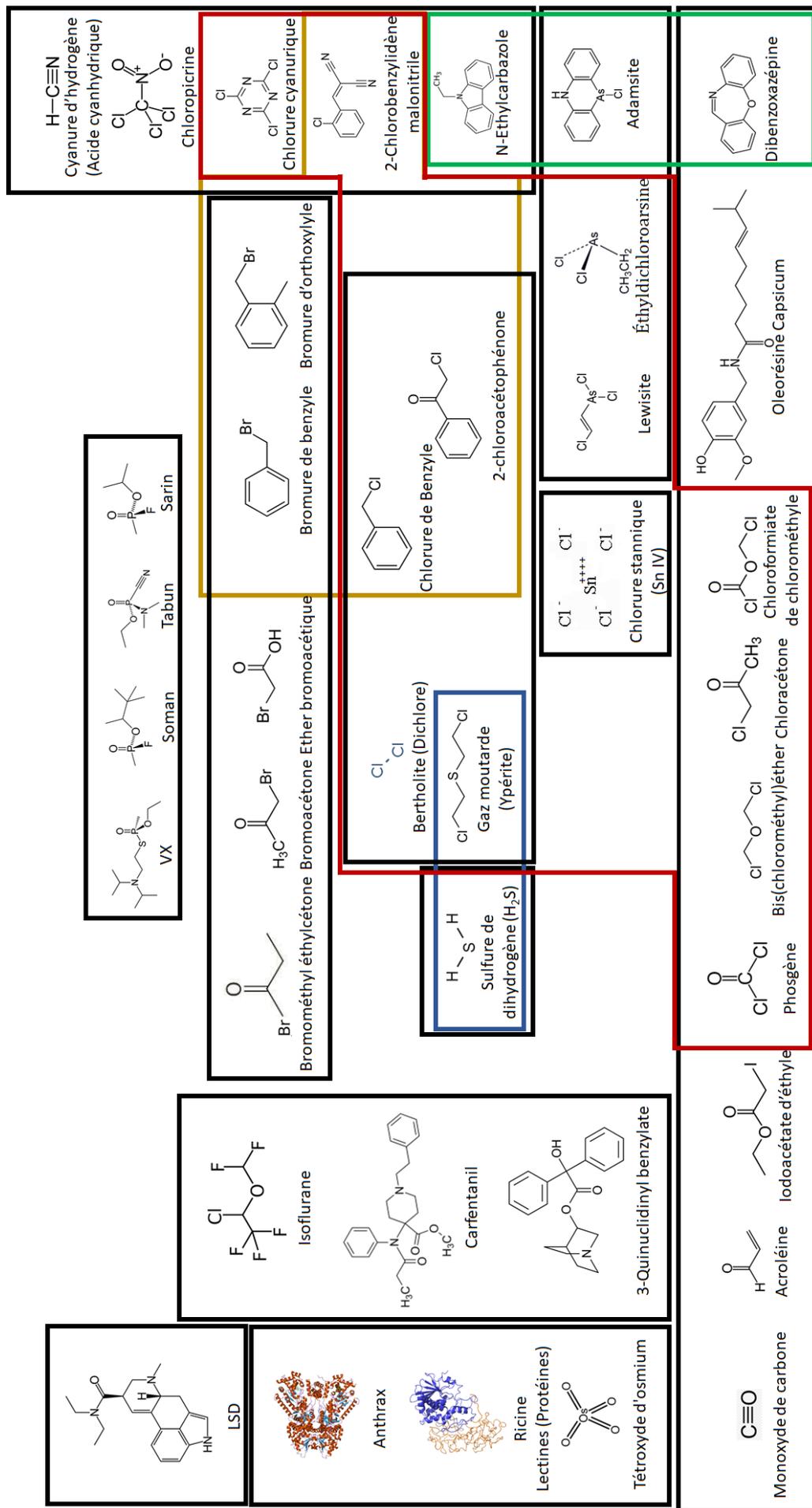


Figure 1 : Molécules utilisées comme Armes chimiques, regroupées selon leurs Groupements réactifs.

L'ensemble de ces Armes chimiques a fait l'objet d'une interdiction dans le cadre d'une Application militaire lors de la Convention de Genève de 1993 [23]. Son utilisation la plus connue reste sans doute par l'Armée américaine durant la Guerre du Vietnam [24, 25]. L'emploi de ce Gaz CS en France est un cas particulier, ce Gaz étant ailleurs déployé principalement dans les Situations d'émeute les plus violentes (Bloody Sunday en Irlande, Printemps arabe en Egypte, Bataille de Seattle aux Etats-Unis, Manifestations anti-G7 à Gênes en Italie...). Une Etude récente portant sur l'année 2017 indique qu'aux Etats-Unis, seul 0,2% des Cas d'hospitalisations suite à une Exposition aux Gaz lacrymogènes concerne le CS, alors que la grande majorité des cas est liée aux Gaz Oléorésine Capsicum (OC) et à l'Alpha Chloroacétophénone (CN), ce qui confirme bien qu'il est très peu utilisé dans le cadre du Maintien de l'ordre, dans ce pays [26].

B) Histoire des Grenades lacrymogènes en France

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

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



Figure 2 : Grenade Mle 1914

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

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



Figure 3 : Grenade « Bertrand »

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

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



Figure 4 : Grenade Mle 1916

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

L'entre-deux Guerres ne connut pas de nouvelles créations, ni la deuxième Guerre mondiale d'ailleurs. On observe le développement et l'amélioration des Grenades "lacrymogènes" existantes, mais peu d'informations sont accessibles sur leur utilisation. Néanmoins, nous savons que les Recherches sur les Gaz ou les Liquides toxiques que ces Grenades renferment n'ont jamais été arrêtées, et ceci pour leurs évolution, amélioration et production.

Les Produits développés et utilisés sont alors la CN (2-Chloroacétophénone), le CND ou le CN2D (mélange de 2-Chloroacétophénone et d'Adamsite) ainsi que le CS (ortho Chlorobenzylidènemalonitrile). Le Toxique CS fut développé dès 1928 en Angleterre par les chimistes Corson et Stoughton [27], et est toujours utilisé aujourd'hui. Le CB est l'ancêtre du CS en France, Composé de la même Molécule.



Figure 5 : Grenade Mle 1951

Après-guerre, la Grenade lacrymogène Mle 1951 en acier ([Figure 5](#)), assemblée par sertissage, d'un diamètre de 59 mm dont le poids total est de 315 grammes avec un chargement composé de 80 grammes de Produit lacrymogène CN2D ou CND est équipée d'un bouchon allumeur automatique développé en 1935 avec un détonateur retard de 2 secondes. Elle fut utilisée pendant la Guerre d'Algérie, suivie par la Grenade lacrymogène Mle 1959 ([Figure 6](#)). Celle-ci est en fer blanc avec un fond serti. Son poids total est de 255 grammes avec un chargement composé de 80 grammes de Produit lacrymogène CN2D ou CND ou CB.



Figure 6 : Grenade Mle 1959

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

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

poids, ainsi que celui de ses composants, resteront secrets. C'est le point de départ du Secret d'état sur cette Arme de guerre.



Figure 7 : Grenade Mle 1964 et son propulseur

Ces grenades furent de moins en moins utilisées en Guerre, car considérées comme trop Toxiques, et donc trop Dangereuses. Cependant une Application civile fut maintenue. La suite de son développement, donna naissance à la Grenade Lacrymogène F1 (Lac F1, [Figure 8](#)).



Figure 8 : Grenade Lac F1

Cette grenade commence à ressembler de plus en plus à ce que l'on connaît de nos jours, composée d'un bouchon allumeur type F8/F10, d'un poids de 380 grammes dont 170 grammes de CB avec une efficacité d'ue à la persistance et au déplacement du nuage de Gaz lacrymogène. Très dépendante des conditions atmosphériques, elle devint l'Arme de prédilection avec le "bâton" utilisé contre les Contestations sociales dont celles de "Mai 68". Dans la continuité de l'adaptation à l'Utilisation contre les Civils, la Grenade lacrymogène MF2 ([Figure 9](#)) fut développée. Produite dès 1975, les premiers marquages réglementaires firent

leur apparition. Ceux-ci indiquent « gr » pour Grenade, « lac » pour lacrymogène, le type de Grenade « MF2 » mais aussi leur contenu : CB ou CS.



Figure 9 : Grenade MF2

En 1980 la Grenade lacrymogène F2 ([Figure 10](#)) n'existe plus qu'avec du Gaz toxique CS, mais les charges et les poids qui ne sont pas communiqués. Une opacité apparaît au fil du temps sur la Composition exacte des Grenades lacrymogènes [2]... Cela devient un Secret d'Etat.



Figure 10 : Grenade F2

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

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

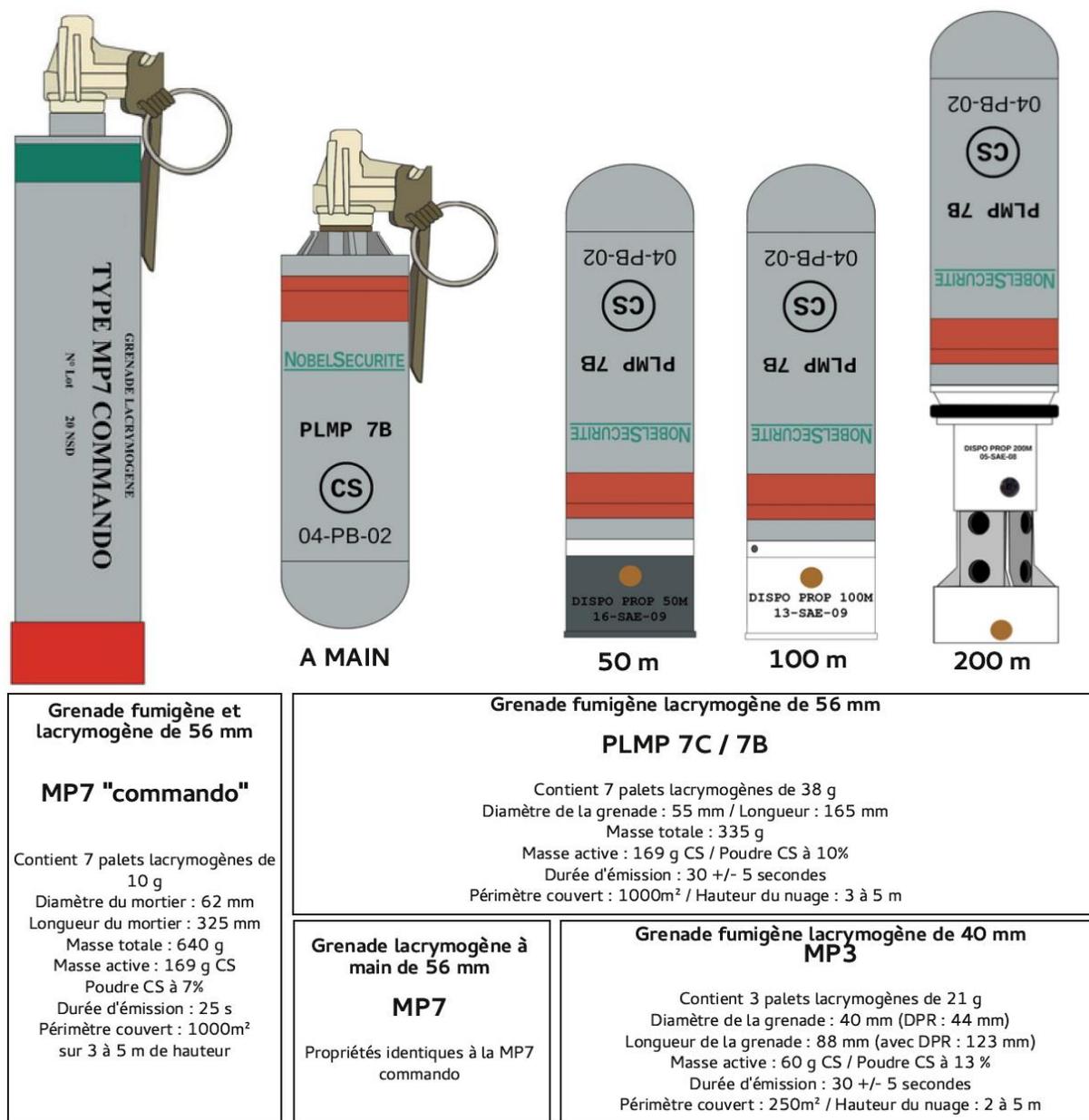


Figure 11 : Grenades lacrymogènes de la gamme Nobel Sécurité

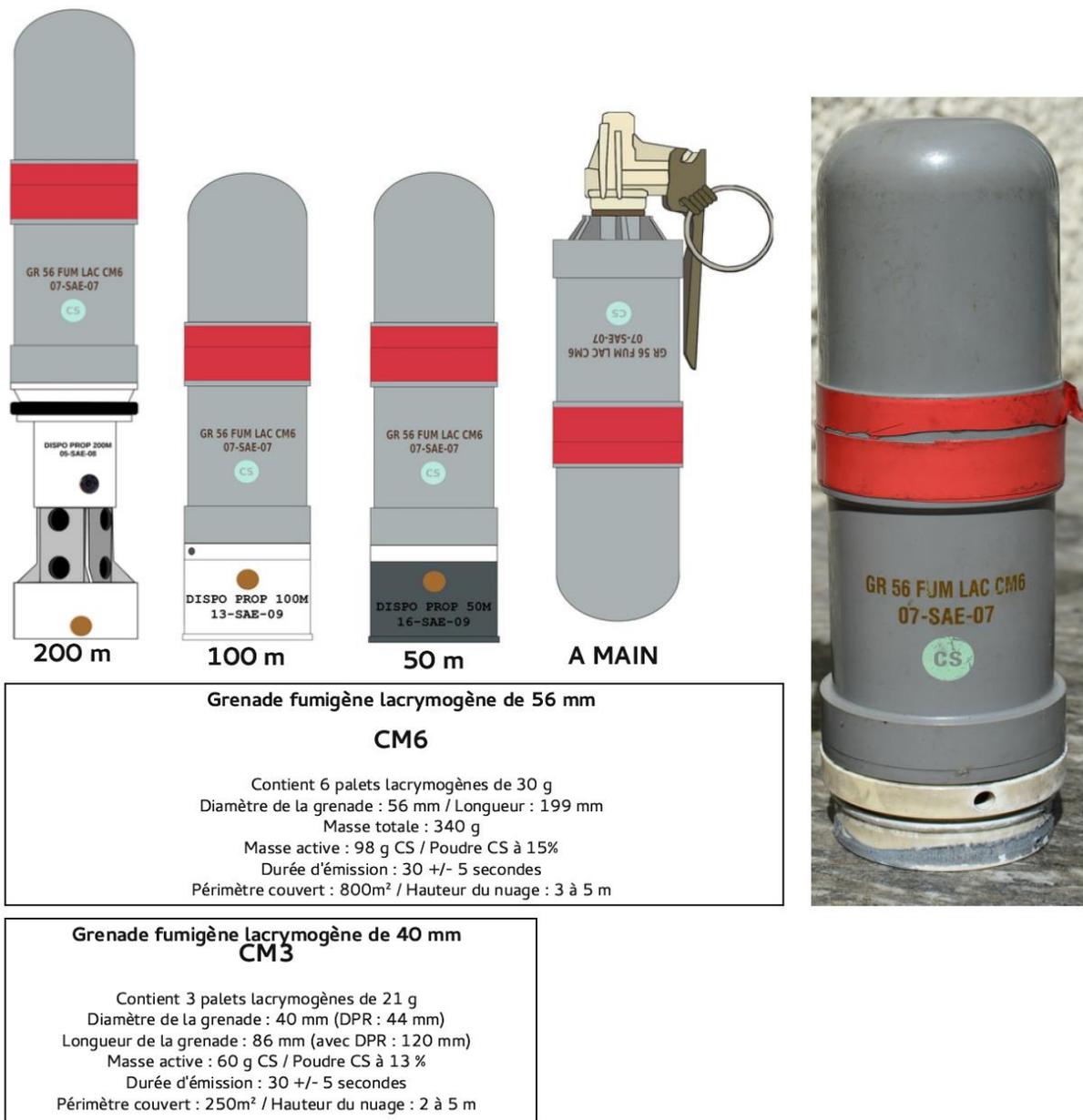


Figure 12 : Grenades de la gamme S.A.E. Alsetex

L'utilisation du CS est différente, selon que ce soit pour une Application militaire ou civile. De ce fait, le CS2 correspond à la première variante de CS, le CS1, microencapsulé et siliciné, distribuée avec de l'Hexaméthylsilazane comme Solvant. Le CS1 ne persiste que deux semaines dans l'Environnement et est adapté à l'utilisation civile alors que le CS2 a une plus forte résistance aux conditions environnementales et peut persister bien plus longtemps. Il est destiné aux fins militaires d'après le Ministère de la défense américain [28]. Une autre utilisation du CS dans un petit pistolet a été développée, mais celle-ci a causé de très graves blessures à l'œil et son étude en Milieu animal comme chez l'Homme ont montré de fortes inquiétudes, limitant son utilisation [29]. L'usage des différents Agents lacrymogènes sous forme de Spray est bien documenté ([Tableau 2](#)) [30].

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

Tableau 2 : Différents types de Sprays lacrymogènes vendus dans le commerce

Le Solvant Méthylisobutylcétone (MIBK) sera discuté plus en détail, car son action s'additionne aux Effets directs du Gaz lacrymogène. Le Solvant Dichlorométhane (CH_2Cl_2) est métabolisé en Monoxyde de carbone, et a déjà entraîné un Empoisonnement avec une saturation à 20,4% de l'Hémoglobine, ayant nécessité un traitement au Dioxygène sous pression [31].

En 1998, le Spray CS est extrêmement concentré en France, atteignant en aérosol 5% de CS alors qu'il n'est que de 1% aux Etats-Unis. Le Spray français délivre un volume de 5 ml alors que le Spray américain ne délivre qu'un volume de 1 ml. Ainsi, le Spray de fabrication française est 25 fois plus concentré que le Spray de conception américaine. C'est dans ce contexte qu'un document de travail du Parlement Européen a pointé du doigt la France en 1998. En Effet, il y est indiqué que dans le but de masquer la dangerosité du Gaz CS, la Gendarmerie française ne gardait volontairement pas de traces ou de rapports concernant son emploi. De plus, S.A.E Alsetex a exporté en Angleterre du Gaz CS surdosé sans respecter la limite de 5%, pouvant entraîner des Kératites [32]. Le Royaume-Uni ayant immédiatement déployé ces Gaz sans les tester ne s'est donc pas retourné contre la Société française [33]. Récemment en France, on a pu amplement constater les Effets toxiques sur les Populations exposées au Gaz CS des Grenades lacrymogènes.

2 Effets irritants des Gaz lacrymogènes et leur Impact sur la Santé

A) Généralités sur les Effets irritants et leurs Mécanismes moléculaires

Le Gaz lacrymogène CS est un Irritant qui agit sur les Yeux, le Nez, la Bouche, la Peau et tout le Système respiratoire [34].

Structurellement, la Molécule d'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile composant le Gaz CS possède un Atome d'Halogène en α d'une Fonction activante, ici le Benzylidène malonitrile, qui est caractéristique de nombreuses Molécules à Activité lacrymogène. De plus, en présence d'Eau, cette Molécule libère du 2-Chlorobenzaldéhyde, dont la Structure renferme un Halogène en α d'une Fonction Aldéhyde, également connue pour ses Propriétés lacrymogènes [35].

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

L'Action physiologique du solide contenu dans les Aérosols, le Benzylidène MaloNitrile (BMN), y compris le Gaz lacrymogène (CS) dans des essais « historiques » sur des Volontaires humains, est en corrélation avec l'Activation du Canal ionique d'Ankyrine 1 du Potentiel Récepteur transitoire humain (hTRPA1) présent dans les Neurones des Ganglions dorsaux et des Ganglions trijumeaux primaires sensoriels. Ceci suggère que l'Irritation entraînée par le plus puissant de ces Composés, résulte de l'Activation de ce Canal [36, 37]. A titre de modèle, le schéma ci-dessous, met en évidence comment la Molécule d'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile (CS) est inactivée au niveau de sa Fonction réactive Benzylidène en présence de l'Ester méthylique de la N-Acétyl cystéine. Cet Exemple met en évidence comment il est possible d'inactiver au niveau du Site actif du Récepteur du Canal ionique d'Ankyrine 1. Il faut remarquer que ce Récepteur est activé par la Chaleur et inactivée par le

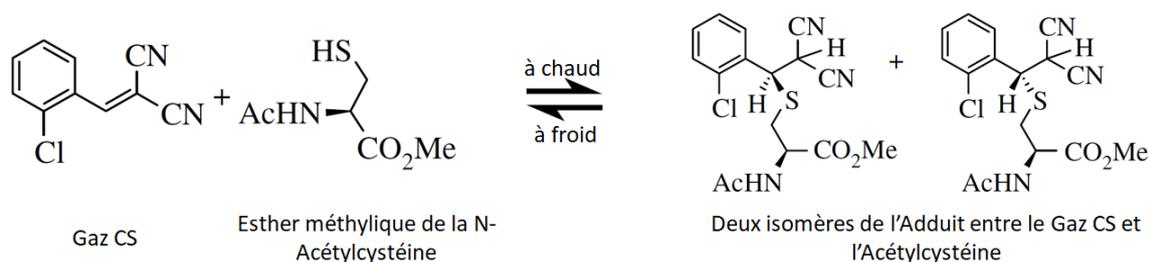


Figure 13 : Action de l'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile sur l'Esther méthylique de la N-Acétylestéine

Froid (Figure 13).

Le Canal ionique TRPA1 est un Récepteur des Irritants des Neurones nociceptifs impliqués dans la Perception de la Douleur chez l'Homme [38] et probablement pour les Espèces apparentées [39]. Il s'est révélé comme un avertissement précoce du Système de protection contre les Produits chimiques potentiellement nocifs pénétrant dans le Corps et est en

relation avec la panoplie des Réflexes défensifs : Larmolement, Eternuements, Toux et Irritation de la Peau. Les Benzylidène malonitriles (BMN) solides ainsi que d'autres Irritants chimiques solides, agressent les Humains, ce qui pourrait être lié soit à divers Processus de Dissolution, soit à la Réactivité de la fonction Benzylidène malonitrile avec les Fonctions Thiols des Protéines.

A partir de ces considérations, les Relations structure-irritation des BMN ainsi que les Mécanismes mis en jeu peuvent être rationalisés. La nécessité de solubiliser dans l'Eau les BMN les plus puissants pour provoquer une Irritation s'appuie sur le fait que le CS anhydre n'irrite pas la Peau humaine [40]. L'agression de la Peau par le Gaz CS est seulement ressentie en présence d'Humidité et s'intensifie en cas de Transpiration, de Larmolement ou de Rhinorrhée [40-42].

Les Symptômes peuvent apparaître de manière répétée après une Exposition cutanée par mouillage [43] pendant 24 heures maximum, bien que la diminution de l'atteinte se fait au fil du temps.

On ne comprend pas la constante de la Réaction entre les BMN et leur Récepteur lors de l'activation du Canal ionique d'Ankyrine 1. Il doit y avoir un moyen de désactiver le Canal, car l'Irritation entraînée par les BMN physiologiquement actifs disparaît en moins de 10 minutes une fois que l'Homme a quitté la Zone contaminée et aucun dommage permanent n'est évident [41].

Les BMN peuvent permettre de mieux comprendre la Douleur ressentie. Cette Douleur est perçue immédiatement, se poursuit pendant l'Exposition avec une intensité proportionnellement à la concentration en BMN, puis disparaît peu de temps après la fin de l'Exposition. Elle recommence à la suite d'une nouvelle Exposition qui serait suffisamment longue ou répétée, mais s'estompe ou est tolérée [41] (ce qui suggère une désensibilisation). L'Activation des Récepteurs hTRPA1 dans les différentes zones tissulaires affectées est présumée provoquer les différentes Réponses physiologiques dont la Perception de la Douleur... Ces données devraient aider la Recherche pour lutter contre les Maladies impliquant une Douleur médiée par hTRPA1 ainsi que les Symptômes de Larmolement, Eternuements, Toux et Irritation de la Peau. Une approche du Traitement de ces Symptômes s'appuie sur la Corrélacion entre l'Activation du Canal et les Effets physiologiques, qui s'en suivent.

Une série de 597 Demandes de Renseignements de Patients au Poisons Information Service de Londres, en 1997, concernant les Gaz CS et CN a été rapportée. Leur Analyse a révélé que les Symptômes de 454 personnes (76%) sont apparus dans les six heures suivant l'Exposition et 143 personnes (24%) après six heures. 11% de ces derniers ont été examinés plus de 36 heures après l'Exposition. Il y avait significativement plus de Symptômes cutanés et gastro-intestinaux après six heures Post-exposition par rapport aux six premières heures après Exposition. Ceci met bien en évidence des Effets agressifs retardés, suite à une Exposition au Gaz CS ([Tableau 3](#)) [44].

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

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

Une autre revue de 31 études dans 11 pays avec 5 131 Personnes blessées, dont deux qui sont décédées et dont 58 ont subi une invalidité permanente, a été réalisée. Sur l'ensemble des 9261 blessures, 8,7% étaient graves et ont requis une prise en charge médicale professionnelle, tandis que 17% étaient modérées et 74,3% étaient mineures. Des Blessures graves sont survenues dans toutes les parties du corps, avec la majorité des Blessures touchant la Peau et les Yeux ([Figure 14](#)). Le mode d'emploi de ces Gaz lacrymogènes pose un problème notamment lorsqu'il est utilisé trop abondamment, dans de mauvaises Conditions environnementales, pendant une Durée trop longue et surtout dans des Espaces clos. Les Projectiles lacrymogènes ont causé 231 blessures, avec 63 (27%) qui étaient des Blessures graves, notamment à la Tête, causant entre autre des Pertes de Vision [45].

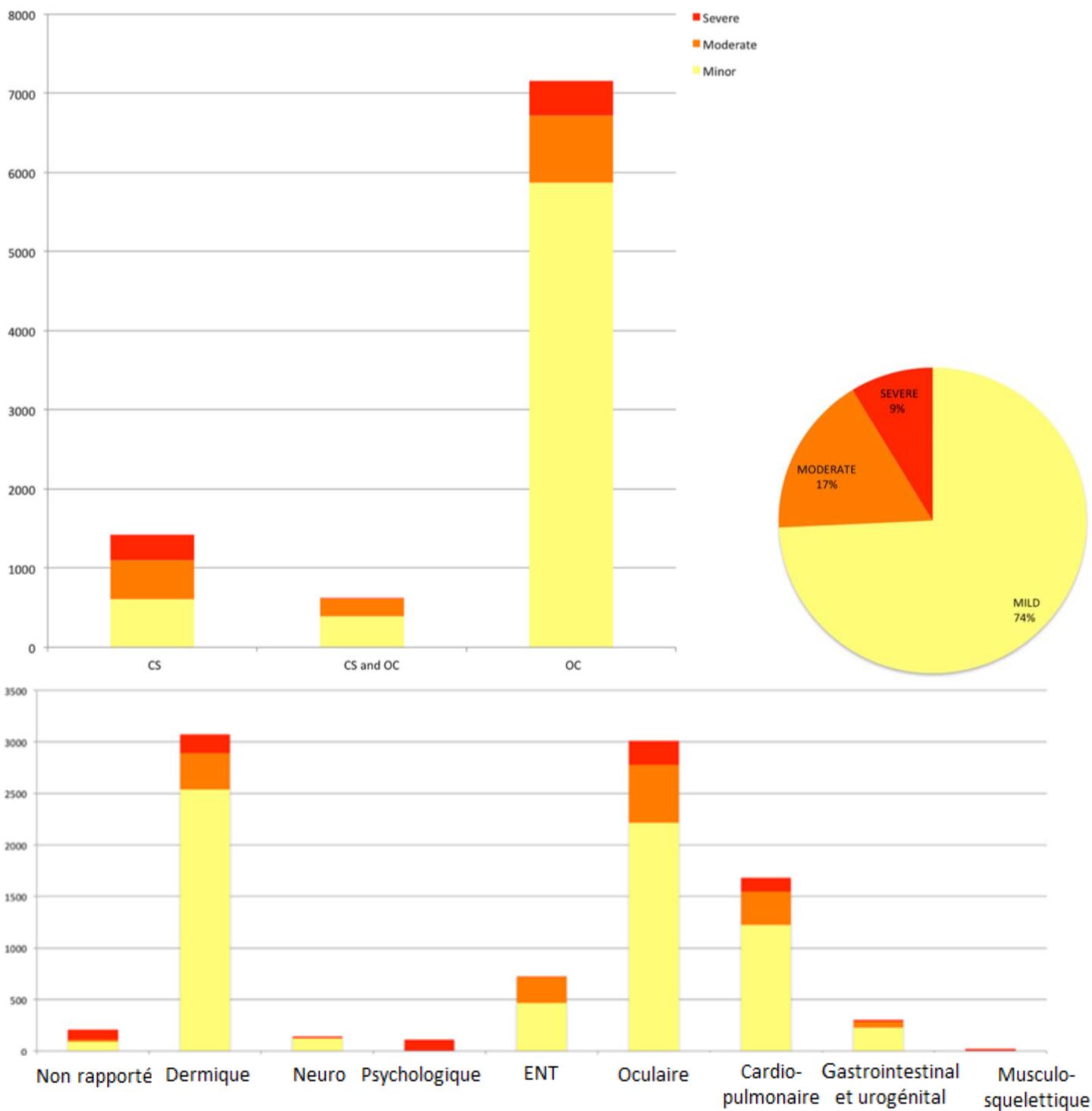


Figure 14 : Revue des 9261 Blessures documentées suite à l'Utilisation de Gaz lacrymogènes OC ou CS, avec des Effets légers, modérés ou sévères sur différents Organes ou Systèmes.

B) Expositions animales

En Expérimentation animale, l'Exposition au Gaz CS entraîne une Irritation de la Peau [46], une Réaction inflammatoire au niveau des Yeux, entraînant un Larmolement, une Blépharite, une Irritation conjonctivale et des Kératites [47], on peut aussi observer une Hépatite [48], des Gastroentérites [49] ainsi qu'une Vasodilatation cardiaque par libération de Bradykinine [50, 51]. A très forte dose, les Effets sur les Poumons étaient beaucoup plus marqués, impliquant une Hémorragie, une Congestion voire un Œdème pulmonaire (OAP) [48, 52]. Dans ces mêmes études, les Organes tels que les Reins, le Foie ou la Rate pouvaient également présenter des Congestions ou des Nécroses.

Il semble que chez le Rat il n'y ait aucune relation entre le Gaz CS et une interaction avec l'ADN [53]. Cependant, des Etudes sur des Lignées cellulaires ont montré que le Gaz CS peut entraîner des Cassures au niveau de l'ADN [54, 55], mais aussi endommager les Protéines nucléaires [56-62]. Des Effets mutagènes ont été confirmés sur une Lignée cellulaire spécifique [63]. Ces Résultats n'ont cependant pas pu être confirmés chez des Souris ou des Rats [54], même si une étude a montré, avec de fortes doses de Gaz CS, une légère augmentation des Carcinomes [64]. De ce fait, les Effets génotoxiques du Gaz CS restent à démontrer.

C) Expositions militaires

L'Exposition de Militaires américains lors de la Guerre du Vietnam, a mis en évidence des Erythèmes, Dermatites et Bulles au niveau de la Peau. Des Brûlures au premier et au second degré pouvaient apparaître [65]. Des Etudes dans des Bases militaires ont permis d'étudier les paramètres déclenchant ces Symptômes avec plus de précision : l'Humidité, la Température et la Couleur de peau influent sur l'apparition de ces derniers [43]. Sur les Yeux, les études se sont limitées à des Expositions à des Doses plutôt faibles et prolongées, indiquant que les Effets étaient réversibles et peu importants, avec dans le pire des cas, des Conjonctivites [66]. Au niveau Gastro-intestinal, à faible dose, les Expositions n'ont entraîné que des Nausées, et très rarement des Diarrhées. La Tension artérielle était quant à elle légèrement plus élevée au moment et peu après Exposition [42]. Lors d'Entraînements militaires, les Expositions à de plus fortes Doses ont entraîné des Symptômes respiratoires comme de la Toux, de la Dyspnée, des Hémoptysies avec des infiltrats visibles en radiographie. Dans les cas les plus graves, des Symptômes respiratoires ont persisté pendant plusieurs mois [67, 68]. De plus, les Militaires qui s'exposent à ce Gaz lacrymogène CS ont des Risques de problèmes accrus de Santé touchant le Tractus respiratoire : Sinusite, Irritation de la Gorge, Toux, Rhinopharyngite, Bronchite et même une plus forte probabilité d'être infecté par le Virus de la Grippe et par divers Microorganismes [69, 70]. Un suivi plus détaillé des Soldats effectuant un entraînement militaire avec exposition au Gaz lacrymogène CS a été réalisé. Les Atteintes respiratoires comme l'Oppression thoracique, la Dyspnée à l'effort, la Dyspnée sur terrain plat, la Toux hivernale, la présence de Mucosités hivernales et une grande Fatigue, étaient près de 2 à 2,5 fois plus élevés chez les Sujets exposés au Gaz lacrymogène lors d'entraînements en Mask Confidence Training (MCT). Les Sujets exposés aux Gaz lacrymogènes présentaient un risque de Bronchite chronique plus élevé [71]. Au niveau cardiaque, le Rythme cardiaque semble augmenté lors de l'Expositions au Gaz CS [72]. Il est à noter que deux cas d'Infarctus cardiaque ont été décrits lors de ces entraînements [73].

D) Expositions en Milieu Policier

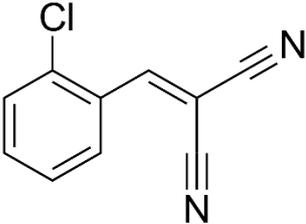
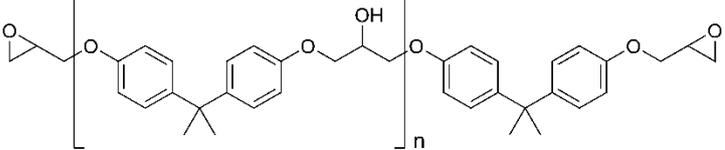
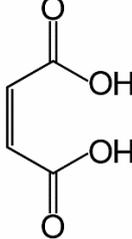
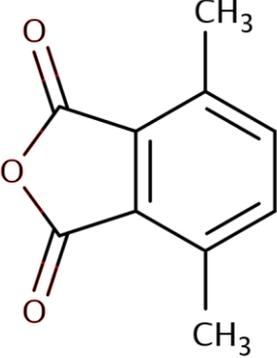
Les Officiers de police exposés au Spray CS ont développé des Symptômes tels que des Dermatites, pouvant aller jusqu'à une Leucodermie défigurante dans le cadre d'Allergies de contact [74]. Ils se sont également plaints d'Injections conjonctivales et parfois cornéennes, d'Erosions épithéliales ponctuelles, et d'une Atteinte oculaire sèche [75]. Certains Officiers se sont retournés contre leur Gouvernement [76]. Une Exposition accidentelle dans un Centre commercial du Tennessee a provoqué chez des Officiers de police Larmoiement, Brûlures de la Peau et des Yeux, Rhinorrhée, Toux et Dyspnée [77].

E) Expositions touchant des Civils ou des Manifestants

Des Expositions de Civils ou de Manifestants au Gaz lacrymogène CS ont été rapportés à travers le Monde. Au niveau de la Peau, ce sont des Dermatites de contact principalement, pouvant être associées à des Kératites, des Vésiculations ou des Bulles. Ceci a été observé à Séoul [78], en France [79], en Finlande [80], au Royaume-Uni [81]... Dans le Cadre d'Émeutes dans une Prison à Hong Kong, ce sont plusieurs centaines de Personnes qui ont été atteintes avec des Dermatites et des Brûlures allant du premier au troisième degré [82, 83]. Lors de ces Expositions, il a été observé des cas de Nausées, de Vomissements, de Diarrhées et d'Hématémèses. Des Cas plus graves que ceux étudiés en Milieu contrôlé ont été rapportés au niveau des Yeux, surtout lorsque le Spray ou la Grenade lacrymogène étaient tirés à courte distance. Dans le pire des cas, il y avait Perforation de la Cornée [84-87]. Les Voies respiratoires sont aussi très souvent atteintes, avec une Oppression thoracique, un Bronchospasme, une Anomalie spirométrique [88, 89] et dans les Cas les plus graves des Infiltrations visibles en radiographie [90]. Le Gaz CS peut entraîner un Syndrome Réactif de Dysfonctionnement des Voies respiratoires ou des Atteintes hépatiques [91, 92]. Deux cas d'Infarctus du Myocarde lié au Gaz CS, ont été décrits dans la Littérature scientifique [93, 94].

3 Métabolisation des Principaux Composants du Gaz lacrymogène CS

Bien que la Composition détaillée du Gaz lacrymogène produit et utilisé en France ne soit pas rendue publique, des informations concernant la Production de ces Armes chimiques existent. La principale Composition connue implique l'utilisation de 45% d'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile, 30% de Chlorure de potassium, 14% de Résine Epoxy, 7% d'Acide maléique anhydre et 3% de 4,7-Méthanoisobenzofuran-1,3-dione [95].

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

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

A) L'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile

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

La Molécule principale composant le Gaz CS est l'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile. Cette Molécule est liposoluble et peut pénétrer dans l'Organisme par la Peau [51] mais aussi par la Voie respiratoire ou par le Système gastro-intestinal [96]. Dans le Sang et dans les autres Liquides biologiques, le 2-Chlorobenzylidènemalonitrile réagit avec l'Eau selon une Réaction dite de rétro-knoevenagel, libérant du 2-Chlorobenzaldéhyde et du Malonitrile [97] ([Figure 15](#)) dont la demi-vie est de 5 secondes [96]. Ceci rend très aléatoire sa mise en évidence *in situ*.

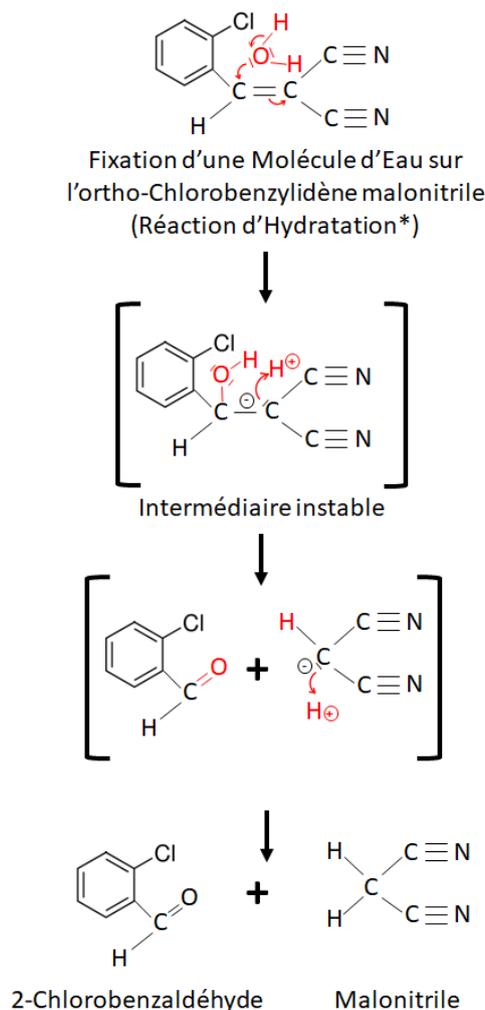
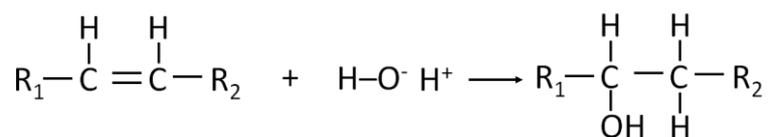
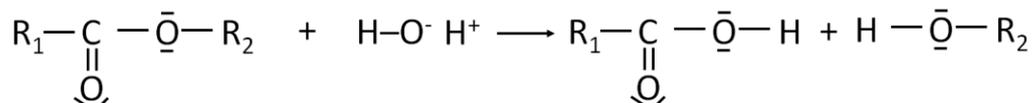


Figure 15 : Hydratation de l'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile

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



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



A.2) Comment se métabolise le Malonitrile ?

Dès 1979, André Picot, dans un Document du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), intitulé « Aspect biochimique de la Toxicité de diverses Substances chimiques » [98], émettait l'Hypothèse que les Nitrites ($R-C\equiv N$), comme leur plus simple Représentant, l'Acétonitrile ($CH_3-C\equiv N$) étaient métabolisés par Oxydation d'une Liaison C-H (vraisemblablement catalysée par une Monoxygénase à Cytochrome P-450). Le Composé

intermédiaire formé, un α -Hydroxynitrile dénommé Cyanhydrine ($\begin{matrix} R_2 \\ | \\ R_1-C-C\equiv N \\ | \\ O-H \end{matrix}$) est généralement instable. La Cyanhydrine s'hydrolyse ultérieurement en libérant une Molécule

d'Anion cyanure ($N\equiv C|^-$) et un composé carbonylé ($\begin{matrix} O \\ || \\ R_1-C-R_2 \end{matrix}$).

Dans l'Exemple de l'Acétonitrile, il avait été émis l'Hypothèse qu'il se formait du Formaldéhyde ($\begin{matrix} O \\ || \\ H-C-H \end{matrix}$) (Figure 16).

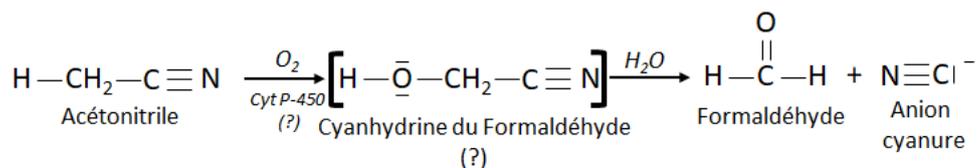


Figure 16 : Hypothèse sur la Métabolisation de l'Acétonitrile par Oxydation en présence de Cytochrome P-450

En 1985, deux Chercheurs japonais, H. Tanii et K. Hashimoto [3], proposent que les Dinitriles type Malonitrile, par Métabolisation, sont hydroxylés, au niveau d'une liaison C-H en α d'un Groupement cyané en formant une Cyanhydrine intermédiaire, celle-ci va spontanément se scinder par Hydrolyse en libérant l'Acide cyanhydrique ($H-C\equiv N$) et un Composé carbonylé

($\begin{matrix} O \\ || \\ R_1-C-R_2 \end{matrix}$).

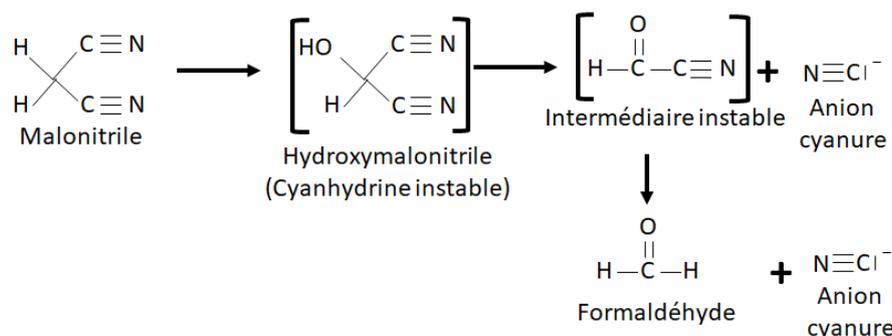


Figure 17 : Hypothèse H. Tanii et K. Hashimoto [3] sur la Métabolisation du Malonitrile

Selon leur Hypothèse, on imagine que le Malonitrile, libère d'abord une Molécule de Cyanure ($\text{N}\equiv\text{C}^-$) et un Composé hypothétique, qui à son tour libère la seconde Molécule de Cyanure ($\text{N}\equiv\text{C}^-$) et du Formaldéhyde ($\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$) comme indiqué sur la [Figure 17](#).

Comme H. Tanii et K. Hashimoto, nous sommes d'accord que la première Etape d'Oxydation du Malonitrile conduit transitoirement à l'Hydroxymalonitrile ([Figure 17](#)). Cette Cyanhydrine, certainement très instable doit s'hydrolyser en libérant une première Molécule d'Anion cyanure ($\text{N}\equiv\text{C}^-$) et un Composé cationique intermédiaire à deux Atomes de Carbone (Figure 18) [99].

Le Contre-ion, correspond donc théoriquement à un Carbocation Hydroxyacétonitrile (Entité à deux Atomes de Carbone), qui en présence d'Anion Hydroxyde ($\text{H}-\text{O}^-$), apporté par l'Eau, doit former du Dihydroxyacétonitrile (Composé organique hypothétique à deux Atomes de Carbone, qui semble non décrit dans la Littérature). Ce Dihydroxyacétonitrile, certainement très instable, par Hydrolyse conduit à la Libération de la seconde Molécule d'Anion cyanure ($\text{N}\equiv\text{C}^-$) ([Figure 18](#)).

L'Entité organique restante, ne possède qu'un seul Atome de Carbone (donc dérivée du Méthane) et pourrait par exemple apparaître sous forme d'un Composé hypothétique, le Trihydroxyméthane, qui va se stabiliser en éliminant une Molécule d'Eau et former de l'Acide formique. Ce dernier peut être éliminé directement dans les Urines sous forme de Formiate. La Figure 16 résume cette Proposition, qui à partir du Gaz CS, libère deux Molécules d'Anion Cyanure. Classiquement, le Formiate peut aussi être Oxydé en Dioxyde de carbone (CO_2) éliminé lors de l'Expiration ou sous forme d'Hydrogénocarbonate dans les Urines (Figure 18).

La [Figure 18](#), résume les Voies principales de Métabolisation de l'OrthoChlorobenzylidènemalonitrile en, d'une part le 2-Chlorobenzaldéhyde et d'autre part en Malonitrile. La Biotransformation ultérieure du Malonitrile, conduit à deux Molécules d'Anion Cyanure et à un Formiate, qui sera éliminé par Voie urinaire.

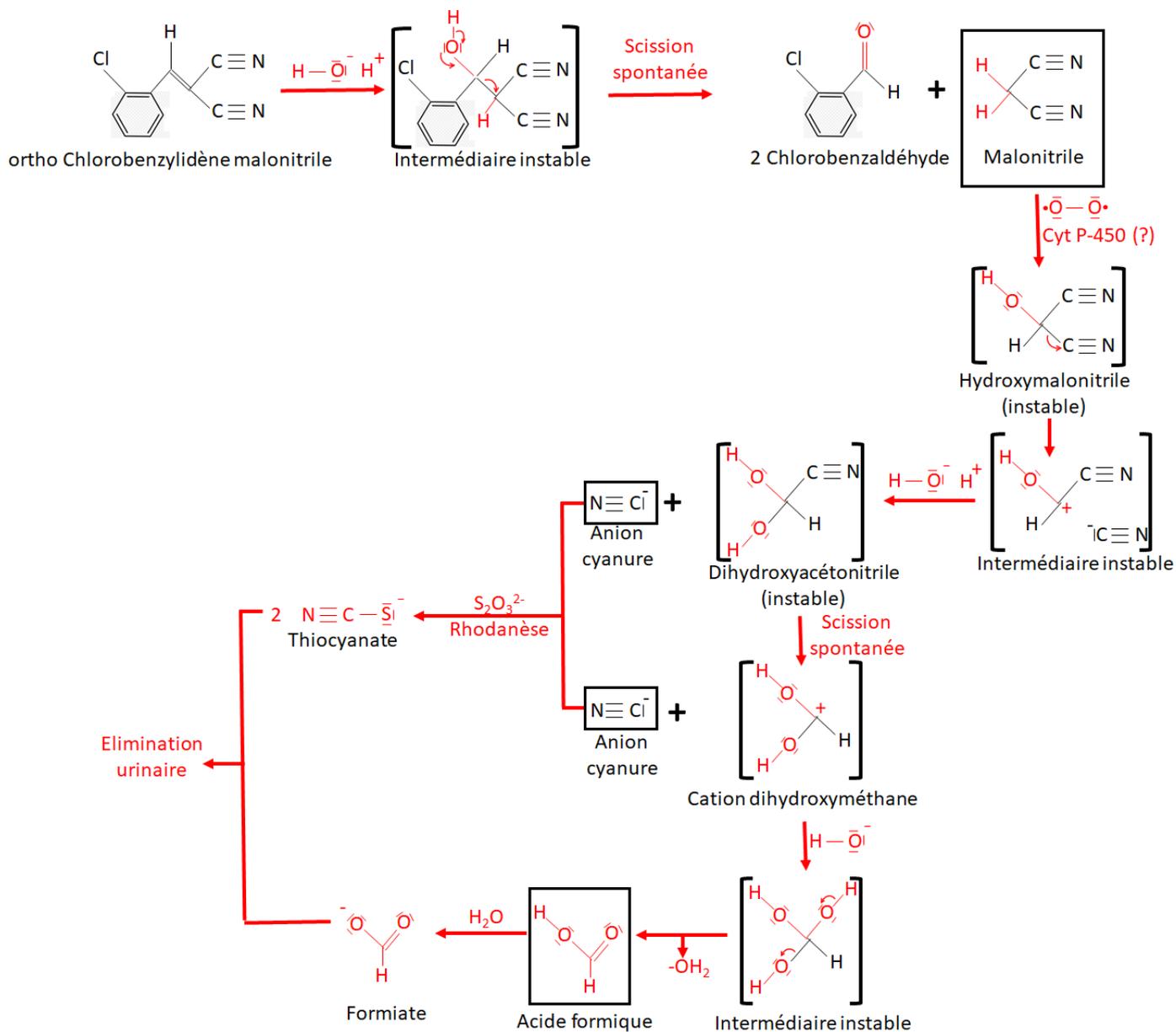


Figure 18 : Métabolisme de l'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile en 2-Chlorobenzaldéhyde et Malonitrile. Ce dernier est oxydé puis en présence d'Eau, libère successivement deux Molécules de Cyanure (détoxifié sous forme de Thiocyanate que l'on retrouve dans les Urines). L'Atome de Carbone restant est libéré sous forme d'Anion formiate éliminé, aussi par Voie urinaire.

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

Finalement, à partir de l'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile (gaz CS), une Oxydation suivie d'Hydrolyse libère théoriquement deux Molécules d'Anion Cyanure. Il est admis que c'est le Cyanure, dont les Systèmes de détoxification sont saturés, qui va bloquer diverses Molécules biologiques, parmi lesquelles la Cytochrome-oxydase de la Chaîne respiratoire mitochondriale, Enzyme terminale qui joue un Rôle essentiel dans la Respiration cellulaire. L'Anion cyanure ($\text{N}\equiv\text{C}^-$) bloque la Cytochrome-oxydase, en se Complexant avec le Cation ferrique (Fe^{3+}) du Cytochrome a3, le dernier Coenzyme de la Chaîne respiratoire mitochondriale, inhibant rapidement et totalement la Respiration cellulaire. En Effet, dans le Complexe IV de la Chaîne respiratoire, le Cytochrome a3, à base de Cation ferrique, va complexer l'Anion cyanure et ainsi bloquer totalement la Chaîne respiratoire, empêchant la Réduction du Dioxygène en Eau, inhibant toute Libération d'Énergie et entraînant une Anoxie cellulaire ([Figure 19](#)) [100].

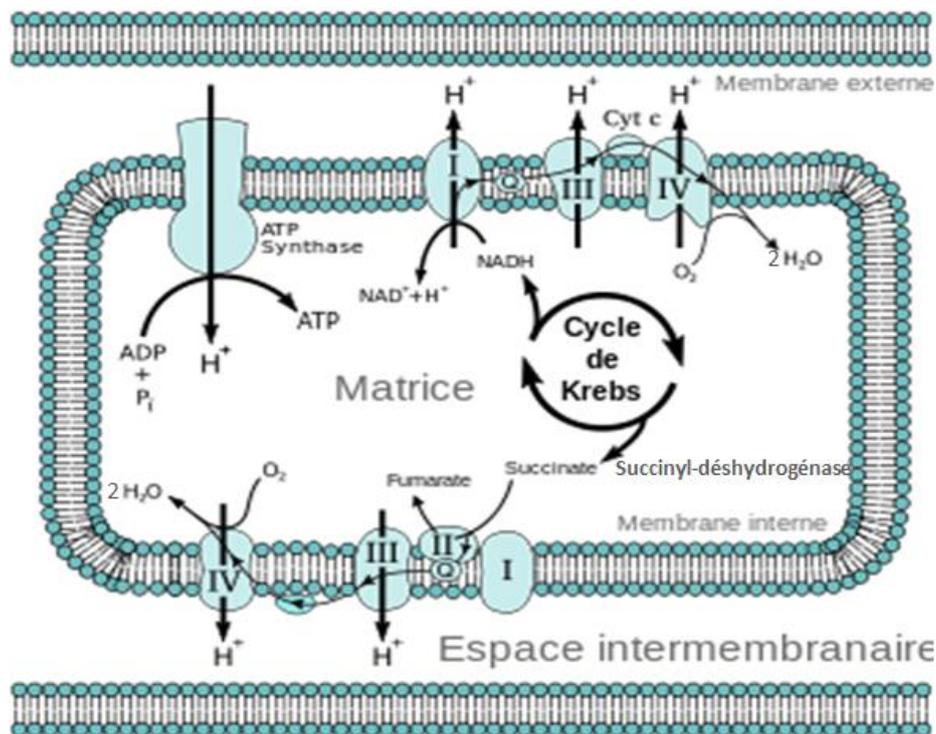


Figure 19 : Chaîne respiratoire : le Cyanure bloque le Complexe IV de la Cytochrome-oxydase
 P_i = Phosphate

L'Organisme est capable de détoxifier le Cyanure par Fixation d'un Atome de Soufre, apporté par un Thiosulfate (S_2O_3^-) et ceci en présence de la Rhodanèse [101], une Enzyme mitochondriale que l'on retrouve dans la Salive et dans le Foie. Cette Réaction de détoxification conduit ainsi au Métabolite final principal : le Thiocyanate ($\text{N}\equiv\text{C-S}^-$), éliminé après Filtration rénale, dans les Urines.

A.4) Métabolisation du 2-Chlorobenzaldéhyde

Le 2-Chlorobenzaldéhyde peut emprunter deux Voies métaboliques distinctes [102]. Sa demi-vie est de 15 secondes [96]. Son Oxydation dans le Foie en présence d'Aldéhyde déshydrogénase forme de l'Acide 2-Chlorobenzoïque, qui conjugué à de la Glycine (l'Acide α -aminé le plus simple) en présence de Glycine-transférerase forme de l'Acide 2-

Chlorohippurique, qui représente le Métabolite final majoritaire après Biotransformation du Gaz CS [103]. Les autres Produits secondaires issus du Métabolisme du Gaz CS, empruntent une Voie distincte : la Réduction du 2-Chlorobenzaldéhyde en Alcool-2-Chlorobenzyle en présence d'Alcool-déshydrogénase ([Figure 20](#)).

⊥ Blocage de la Chaîne respiratoire
Italique : Réactions enzymatiques
[] Formes intermédiaires instables

AIR

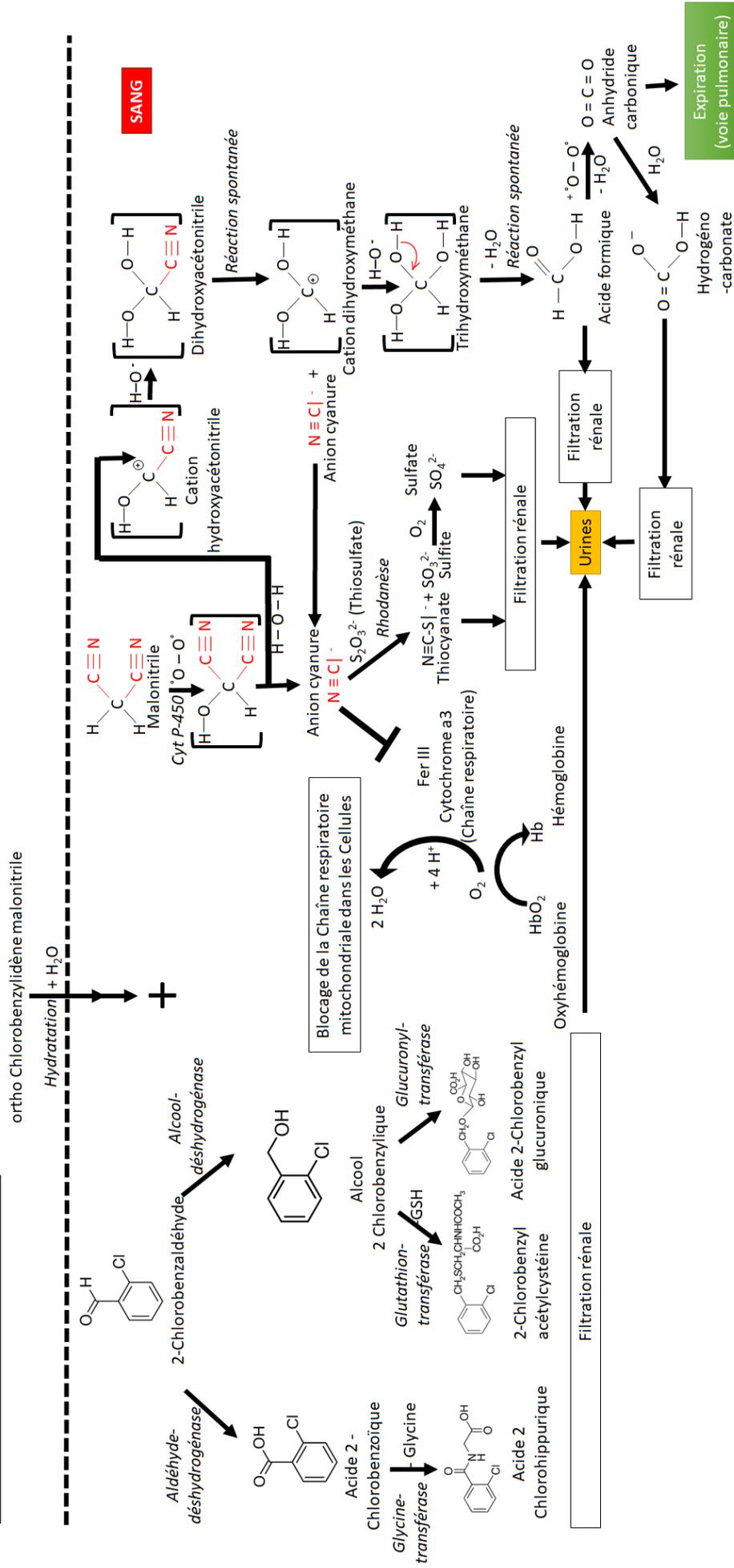


Figure 20 : Métabolisation de l'ortho-Chlorobenzylidène malonitrile en 2 Chlorobenzaldéhyde, Acide formique et deux Molécules d'Anion cyanure.

A.5) Voie Métabolique minoritaire

Une autre Voie métabolique minoritaire a été décrite. Celle-ci correspond à la Réduction de la Molécule d'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile en ortho-Chlorodihydrobenzylidènemalonitrile CSH₂, laquelle a une Demi-vie de 660 secondes [96]. L'ortho-Chlorodihydrobenzylidènemalonitrile est détoxifié selon deux Voies métaboliques. Par la première Voie, il est conjugué à la Glycine et forme de la 1-Chlorophénylacétylglycine. Dans la seconde, une Fonction cyanée du Groupement dinitrile (R-C≡N) est partiellement hydrolysée en Amide formant du 2-Chlorophényl-2-cyanopropinamide. Celui-ci est en final hydrolysé en Acide 2-Chlorophényl-2-cyanopropionique, éliminé dans les Urines.

La 1-Chlorophénylacétylglycine et l'Acide 2-Chlorophényl-2-cyanopropionique sont deux Métabolites urinaires très minoritaires. Cette seconde Voie métabolique a lieu dans le Cytoplasme des Erythrocytes, mais également au niveau de l'Estomac et nécessite l'intervention d'une Enzyme NADPH-dépendante [103].

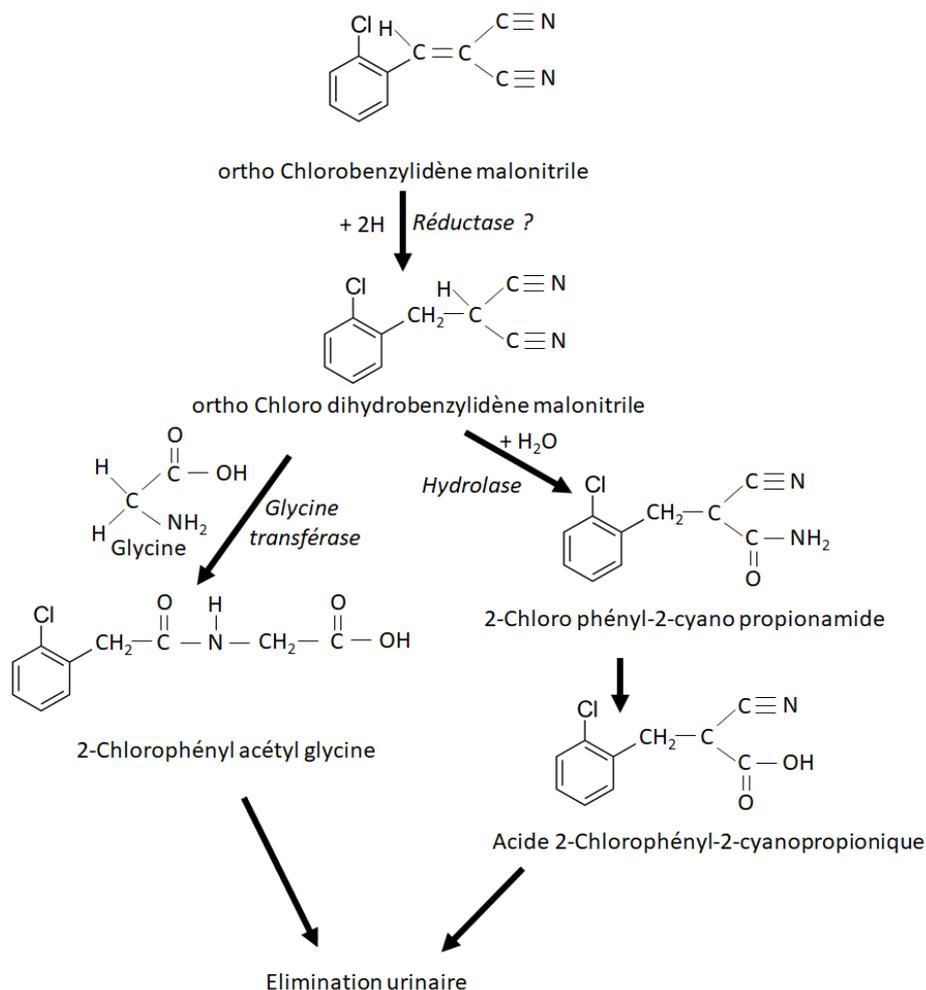
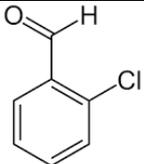
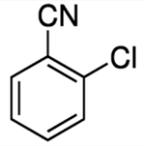
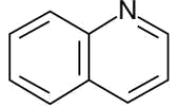
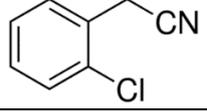
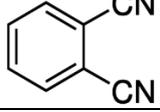


Figure 21 : Voie métabolique secondaire réductrice du Gaz CS

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

La Dégradation thermique du Gaz lacrymogène CS a été étudiée extensivement. A des Températures comprises entre 490°C et 625°C, les Molécules libérées sont CO, CO₂, Cl₂, NH₃, N₂O, (NO)_x, C₂H₂ et H₂O [104], mais cette Liste a été complétée plus tard par l'adjonction d'autres Gaz : CS, CO, CO₂, HCl, HCN [105]. Il est à noter que des Molécules comme l'Acide chlorhydrique (HCl) ou le Cyanure d'hydrogène (HCN) sont directement libérées dans l'Air, à haute Température. Cette présence a été confirmée lorsqu'un Palet* de lacrymogène a été chauffé à plus de 700°C [106]. Une étude plus récente s'est spécifiquement intéressée au Cyanure, indiquant que la Quantité de Cyanure libérée était directement liée à la Température et indiquant qu'il y avait une Libération de Cyanure, dès 100°C. Des inquiétudes, quant à une Exposition à long terme des Militaires, ont été évoquées [107].

D'autres Produits de Dégradation thermique, ont été mis en évidence [108] : 2-Chlorobenzaldéhyde, 2-Chlorobenzonitrile, Quinoleïne, Cyanure de 2-Chlorobenzyle, 1,2-Dicyanobenzene, 3-(2-Chlorophényl)propyl nitrile, Isomères cis- et trans- du 2-Chlorocinnamonitrile, 2,2-Dicyano-3-(2chlorophenyl)oxirane, 2-Chlorodihydrocinnamonitrile, Benzylidènemalonitrile, Isomères cis- et trans- du 2-Cyanocinnamonitrile, 2-Chlorobenzylmalonitrile, 3-Quinoléine carbonitrile et 3-Isoquinoléine carbonitrile. La plupart de ces Produits sont obtenus par des Réarrangements et des pertes de Groupements cyanés et d'Atomes de Chlore. Les Concentrations de Cyanure et d'Acide chlorhydrique, présentes dans une Pièce de 240 m³ (Figure 22) étaient au-dessus des Niveaux autorisés par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) et le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) américains.

2-Chlorobenzaldéhyde	
2-Chlorobenzonitrile	
Quinoleïne	
Cyanure de 2-Chlorobenzyle	
1,2-Dicyanobenzene	

*Palet : Petit objet cylindrique contenant la poudre de CS dans les grenades lacrymogènes, permettant de disperser le produit.

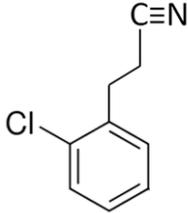
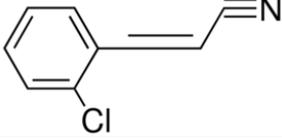
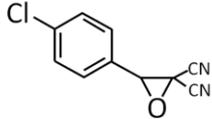
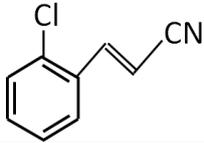
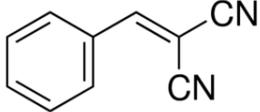
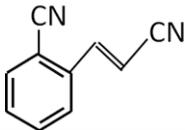
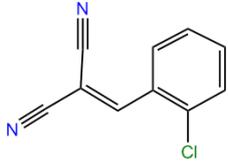
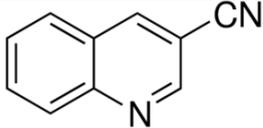
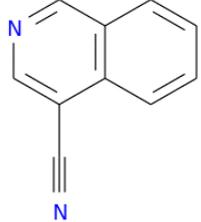
3-(2-Chlorophényl)propylnitrile	
2-Chlorocinnamonnitrile	
2,2-Dicyano-3-(2chlorophenyl)oxirane	
2-Chlorodihydrocinnamonnitrile	
Benzylidènemalonitrile	
2-Cyanocinnamonnitrile	
2-Chlorobenzylmalonitrile	
3-Quinoléine carbonitrile	
3-Isoquinoléine carbonitrile	



Figure 22 : Dispersion de Gaz CS à Fort Meade, Maryland, en vue de l'Analyse des Produits de combustion

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

La Formation de Cyanure par Métabolisation du Gaz CS, a été très discutée, dès les premières Utilisations de ces Gaz lacrymogènes. En Effet, dès les Années 1950, des Etudes sur le Malonitrile, en Expérimentation animale ont montré sa Métabolisation en Cyanure, puis en Thiocyanate. L'impact sur le Métabolisme cellulaire, entraîne une Augmentation du taux d'Acide lactique [109]. L'Hydratation du CS en Malonitrile, a été mise en évidence également très tôt, dès les Années 1960 et était à cette Epoque assimilée à une Hydrolyse [110]. C'est pour cette raison, que l'Hypothèse d'Effets impliquant le Cyanure sur l'Organisme à partir du Gaz lacrymogène CS, a été postulée dès les Années 1970 [111]. Cette Formation de Cyanure a été confirmée et étudiée de façon très approfondie en Expérimentation animale, dans laquelle les Effets toxiques du CS ont pu être neutralisés, par Addition de Thiosulfate, bloquant l'Action toxique du Cyanure [50]. Des Etudes complémentaires en Expérimentation animale, ont montré que par Injection intraveineuse, les Concentrations de Cyanure et de Thiocyanate étaient bien augmentées, entraînant un Blocage de la Cytochrome-oxydase [112].

Bien que la Métabolisation du Gaz CS en Expérimentation animale soit bien établie, les Etudes sur l'Homme sont demeurées peu nombreuses. Il a été cependant possible de confirmer la Voie métabolique, aboutissant à la Formation de Cyanure en l'étudiant par Etapes successives. D'une part, une Etude a mesuré les Niveaux d'Acide 2-Chlorohippurique après Exposition brève (6 minutes) à de faibles Concentrations ($2,7 \text{ mg/m}^3$) chez des Soldats américains équipés d'un Masque de protection (M40) [113]. Ce Composé étant formé après Libération du Malonitrile, il est donc intéressant d'étudier la Métabolisation du Malonitrile chez l'Homme. Comme en Expérimentation animale [3, 114], le Malonitrile est métabolisé en Cyanure chez l'Homme. Les Mesures de concentrations en Thiocyanate dans le Sang passant de 1 mg/L à 8 mg/L après injection de 0,7 gramme de Malonitrile le confirment [115]. De plus, l'Utilisation d'une autre Source de Malonitrile, le 1,1,3-Tricyano-2-amino-l-propène (U-9189), a permis de mettre en évidence l'Elévation des Concentrations de Thiocyanate dans le Sang (Figure23) [116]. Des Observations cliniques sur des Patients Schizophrènes, traités avec du Malonitrile, confirment la Production de Cyanure. Les Symptômes tels que Nausées, Vomissements ou Maux de tête, cessent instantanément, après Administration de l'Antidote, le Thiosulfate de sodium ($\text{S}_2\text{O}_3\text{Na}_2$) [117].

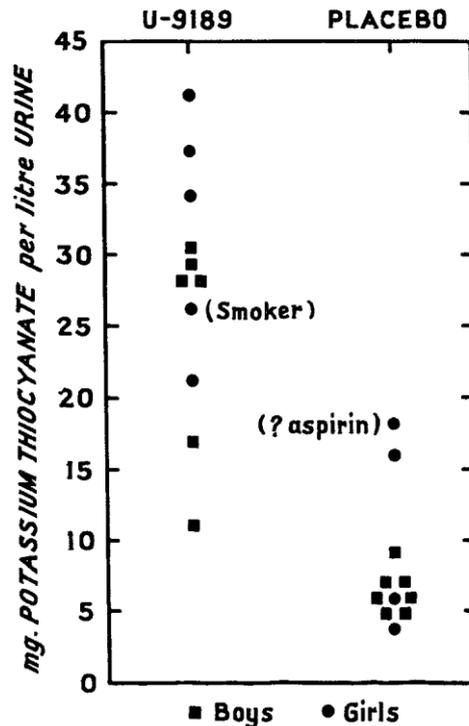


Figure 23 : Mesure de la Concentration en Thiocyanate (mg/L) chez des jeunes garçons (Boys) ou filles (Girls) avec un cas de fumeur (Smoker), après prise d'un Placébo ou d'une Source de Malonitrile (U-9189). Les Concentrations plus élevées de Thiocyanate, retrouvées chez des filles ayant eu le Placébo, pourraient être dues à la prise d'Aspirine (? aspirin), ce qui nous semble étonnant !

Tous ces Eléments permettent sans conteste de confirmer que la Voie métabolique majoritaire chez l'Homme est bien la Libération de théoriquement deux Molécules de Cyanure par Molécule de Gaz CS ([Figure 24](#)).

Un Calcul a été réalisé, indiquant que pour une Exposition considérée comme intolérable à 10 mg/m³ de CS, pendant une Minute, avec un Volume respiratoire de 20 litres en une Minute, si l'intégralité du Gaz inhalé est absorbée, on aurait ainsi 0,02 x 10 = 0,2 mg de CS absorbé. La Masse molaire du CS étant de 188 g/mol, la Quantité absorbée, correspondrait à 1,05 µmol. Un seul des deux Groupement Cyanure étant libéré selon la Littérature disponible, on considère alors que 1,05 µmol de Cyanure est formé, de Masse molaire 26 g/mol, soit 27,3 µg. Ceci correspond au Cyanure contenu dans une Bouffée de cigarette de 30 ml, des Années 1970 [118]. Cependant, en pratique, la Dose de CS libérée par une Grenade n'est pas homogène et une Modification a été proposée, indiquant qu'un Individu situé à 20 ou 30 mètres d'une Grenade, ne pourrait absorber qu'une Dose de 2,1 µmol de Cyanure, soit environ 54,6 µg. S'appuyant sur le Fait que peu de Métabolites du Gaz CS n'ont été retrouvés après Exposition d'Hommes sains aux Gaz [119], la Conclusion a été que la Dose de Cyanure était trop faible, puisqu'elle ne correspond qu'à deux Bouffées de Cigarettes de l'époque. Les Cigarettes plus récentes étant moins dosées, une Bouffée ne contiendrait que 1 à 2 µg de Cyanure [120] et la Quantité absorbée par une Exposition aux Gaz lacrymogènes, correspondrait donc davantage à l'équivalent d'une à plusieurs Cigarettes.

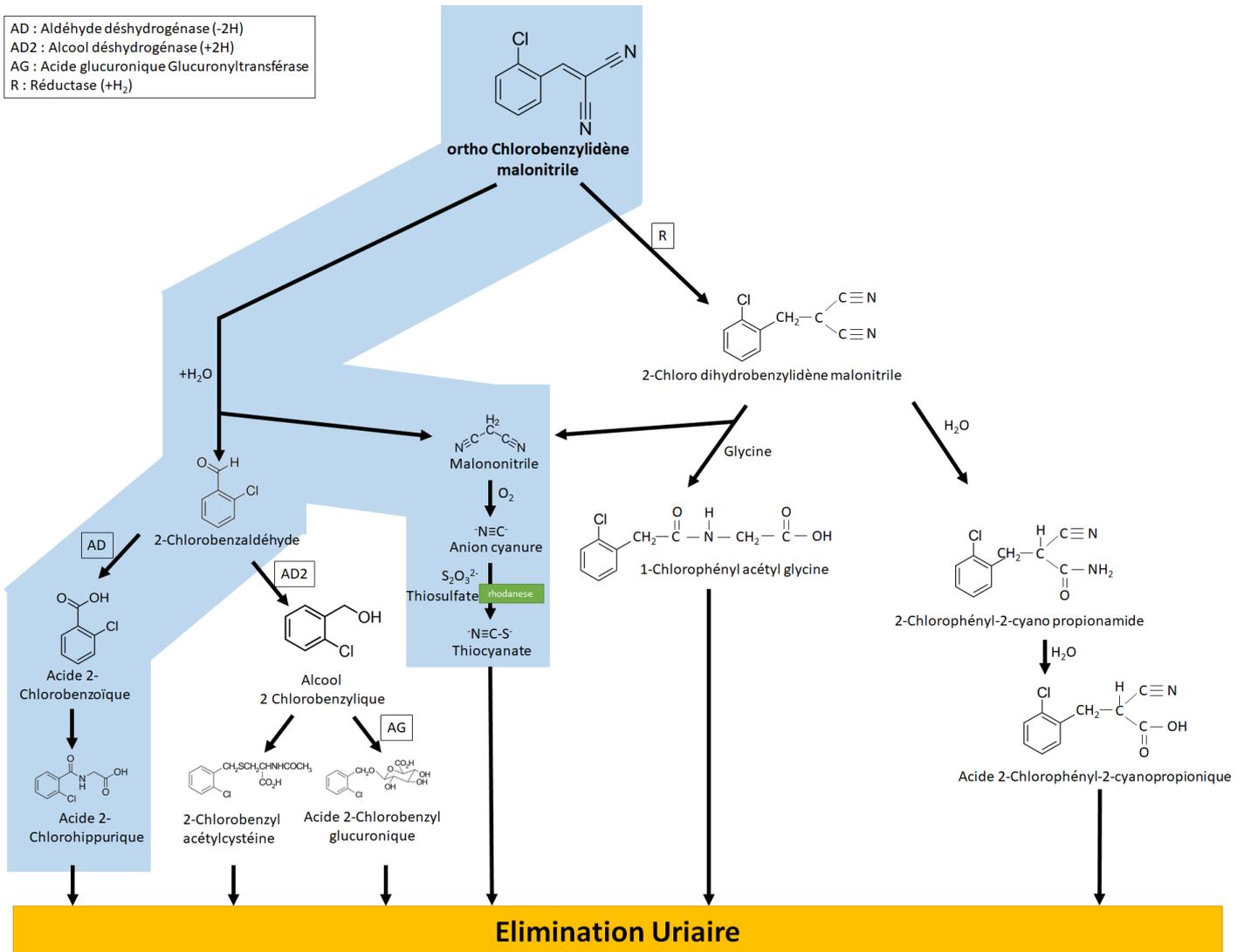


Figure 24 : Voies de Métabolisation du Gaz CS, démontrées en Expérimentation animale. La Voie colorée correspond à la Voie majoritaire, ce qui a été confirmé chez l'Homme.

Par ailleurs, une Etude récente réalisée en Egypte, a montré qu'il n'y avait pas de baisse des niveaux de Thiocyanate dans le temps sur 14 Personnes exposées en moyenne 2,8 minutes aux Gaz lacrymogènes et dont les Concentrations ont été vérifiées quelques heures après Exposition puis deux Semaines plus tard [121]. Dans cette Etude, la Concentration en Thiocyanate, pour 18 Personnes avait été mesurée au départ et 4 Personnes ne se sont pas présentées. Aucune Information sur le Tabagisme de ces Personnes n'a été indiquée. Ils ont été comparés à des Groupes contrôles non-Fumeurs, Fumeurs et gros Fumeurs, et leur Concentration en Thiocyanate, était proche de celle des Fumeurs. Aucune information n'a été donnée sur leurs Habitudes alimentaires ou sur une nouvelle Exposition aux Gaz lacrymogènes durant les deux Semaines. A l'inverse, une Etude sur des Soldats américains volontaires,

exposés au Gaz lacrymogène, a montré que celui-ci était bien absorbé. L'Acide 2-Chlorohippurique a été retrouvé dans les Urines à un niveau beaucoup plus élevé que pour une Population non exposée ou que pour ces mêmes Soldats avant Exposition [113, 122]. Un rapport d'un Cas récent d'un Employé dans un Centre de formation de la Police en France, exposé plusieurs Jours à du Gaz CS, lors d'une Livraison de Grenades qui présentaient une légère Fuite, a eu des Symptômes tels que Vomissements, Maux de tête et Irritations cutanées, probablement liés à une Exposition directe au CS, mais également des Symptômes moins courants comme des Vertiges, une Asthénie, et une Perte de Poids conséquente sur le long terme. Ces derniers Symptômes pourraient être liés à une Intoxication chronique au Cyanure [123].

Un Calcul peut être effectué avec les Données du Fabricant, dans le cas du Décès du jeune fêtard Steve Caniço lors de la Fête de la Musique, à Nantes en Juin 2019. On sait qu'au moins 33 Grenades lacrymogènes ont été utilisées, en moins d'une demi-heure. Ceci indique donc l'Utilisation de 33×30 secondes soit 16 minutes 30 secondes d'Exposition sur une Période de temps très courte. La Concentration dans le Nuage devait être comprise entre 1,3 et 7 mg/m³. Le même Calcul que précédemment, aboutirait à une Concentration de Cyanure comprise entre 77 µg et 0,32 mg absorbée en moyenne, dans le Nuage. Si on ajoute la possibilité de Formation de deux Molécules de Cyanure, plutôt qu'une, il serait donc possible d'absorber jusqu'à 0,64 mg en Théorie dans ces conditions. Il est évident que les Personnes, bloquées à proximité des Palets de lacrymogène ont pu absorber des Doses bien plus élevées, que celles présentes en moyenne dans le Nuage. Dans la pire des Hypothèses, le Nuage pouvant atteindre une Concentration de 5000 mg/m³, directement à proximité de la Grenade, c'est 228 mg de Cyanure qui auraient été absorbés avec la même Méthode de Calcul et 456 mg, si on tient compte de la Formation d'une seconde Molécule de Cyanure par le Malonitrile, bien au-delà du Seuil de mortalité. Sans Analyses exactes des Niveaux de Cyanure dans le Sang, il est impossible d'établir la Quantité exacte de Cyanure ayant été produite. Cependant, le Schéma clinique décrit par les Personnes (Pertes de connaissance, Désorientation, ...), semble indiquer des Concentrations moyennes en Cyanure.

Ce Calcul peut être complété par un autre, utilisant les Concentrations d'Acide 2-Chlorohippurique retrouvées dans les Urines de Soldats américains exposés au Gaz CS à une Concentration de 2,7 mg/m³ pendant 6 minutes et portant un Masque, puis 15 secondes sans Masque de protection de type M40 [113]. Dans ces Conditions, le Calcul précédent indique la Production de 0,04 mg de Cyanure. L'Acide 2-Chlorohippurique était présent dans les Urines jusqu'à 24 heures après Exposition et a été quantifié très précisément, avec une Moyenne de 509,3 mg/L, mais avec un maximum à 2180 mg/L. Dans cette Voie métabolique, le Malonitrile est libéré et va donc être métabolisé sous forme de Cyanure. Si on considère la Libération d'un seul Groupement cyané par Molécule d'Acide 2-Chlorohippurique formée, cela correspond à 0,062 mg/L dans les Urines en moyenne ou 0,27 mg/L dans les Urines selon la Valeur maximale. Si on considère un Volume urinaire journalier de 0,8 à 1,5 litre, cela correspond donc à une concentration en Cyanure comprise entre 0,05 et 0,4 mg (entre 0,1 et 0,8 mg si on tient compte de la seconde Molécule de Cyanure libérée par le Malonitrile). Il y aurait donc, en l'absence d'Absorption par la Voie respiratoire (puisque les Soldats sont équipés de Masque), Absorption et Production d'importantes Quantités de Cyanure par la Voie cutanée, plus conséquentes encore que celle absorbée par la Voie respiratoire.

A Montpellier, en Juin 2019, la Concentration en Cyanure a été mesurée directement dans le Sang, suite à une Exposition aux Gaz lacrymogènes et ceci grâce au Cyanokit, développé par la Firme Cyanoguard [124]. Trois Prélèvements ont été réalisés dans le Cadre de Manifestations en France. (T0, avant Exposition ; T1, le plus rapidement possible après Gazage : entre 5 et 15 minutes ; et T2, 10 minutes plus tard). Neuf Personnes ont participé à cette Etude, mais au Départ, certains ne se sont pas présentés. Les Résultats sont reportés dans le [Tableau 4](#) [125]. Ils indiquent que le Niveau de Cyanure après Exposition aux Gaz CS atteint des Niveaux supérieurs au Seuil de dangerosité de 0,5 mg/L. Ces Analyses ont été effectuées après que leurs Auteurs aient pris connaissance d'une cinquantaine de cas de Manifestants ayant eu un Niveau anormalement élevé de Thiocyanate, dans le Sang ou les Urines.

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

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

Les Symptômes décrits par les Manifestants exposés aux Gaz lacrymogènes, correspondent à des Troubles respiratoires, cutanés, oculaires, mais indiquent également une Atteinte secondaire au niveau du Système nerveux central, ce qui serait cohérent avec une Intoxication légère au Cyanure [126]. Les Effets jusqu'à présent non décrits qui sont apparus seront également discutés dans le Chapitre 5.

B) Chlorure de potassium

Le Chlorure de potassium (KCl), pris à Dose modérée, est globalement un Sel assez peu toxique, utilisé dans l'Alimentation animale pour réduire la dose de Sodium dans les Sels à base de Chlorure de sodium (NaCl) [127]. Il ne semble guère présenter de danger comme constituant des Grenades lacrymogènes.

C) Résines Epoxy

La Résine Epoxy est un Polymère souvent dilué en Solution dans la Méthylisobutylcétone (MIBC). L'utilisation de ce Solvant dans les Gaz lacrymogènes en Angleterre ne semblait pas entraîner de Problème de Santé majeur, car c'est seulement en vidant complètement l'Aérosol qu'il a été possible d'excéder les Valeurs recommandées de 100 ppm dans 4 Essais sur 18. Ce Composé, en Expérimentation animale, est métabolisé en 4-Hydroxy-4-méthyl-2-pentanone et 2-Méthyl-4-pentanol, qui seront ensuite oxydés et éliminés sous forme de Dioxyde de carbone (CO₂) [128]. Son Elimination chez l'Homme est très rapide et on en retrouve très peu dans les Urines [129]. Une Exposition prolongée durant trois Mois,

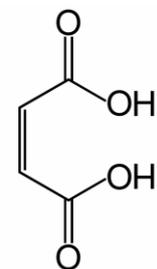
augmente l'Activité métabolique liée au Cytochrome P-450 [130, 131]. Il n'est pas très Irritant au niveau de la Peau, mais une Exposition répétée peut entraîner un Assèchement de celle-ci suite à son Action délipidante. Au niveau des Yeux, les Effets irritants sont également faibles. Une Inhalation répétée provoque des Atteintes hépatique et rénale, avec une Augmentation de la Masse de ces Organes [128]. Des Doses répétées à partir de 250 mg/kg ou par Inhalation à 4100 mg/m³ peuvent entraîner des Atteintes au niveau du Foie et des Reins [132].

Une Exposition oculaire avec du CS à 7% dans ce Solvant, est la seule Etude synergique réalisée. Des Effets irritants sévères ont été observés, avec une Opacification de la Cornée, qui a disparu après 8 jours, sans dommages irréversibles [133]. Des Dermatitis, ont été observées 6 heures après Exposition [134, 135].

Une Etude réalisée en Angleterre, à Porton Down, a indiqué que le Chlorure de méthylène (CH₂Cl₂) est un bien meilleur Solvant pour les Gaz lacrymogènes à base de CS, car il présente moins de Risques, notamment parce qu'il produit des Gouttelettes liquides et non des Particules solides. Néanmoins, le Chlorure de méthylène est classé Cancérogène probable chez l'Homme (Classification 2A, du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de Lyon).

D) Acide maléique

L'Acide maléique, est un Diacide organique insaturé qui est totalement métabolisé en Dioxyde de carbone (CO₂), ce qui a été démontré après Marquage au ¹⁴C [136]. Il peut entraîner des Atteintes rénales, notamment en augmentant l'Élimination urinaire du Glucose, des Phosphates et de divers Acides aminés [137]. Cette Atteinte rénale est proche du Syndrome de Fanconi avec blocage des ATPases Na/K dépendantes et des ATPases H⁺ du Tubule rénal proximal [138, 139]. A forte Concentration, l'Acide maléique est également Irritant pour les Yeux et selon la Concentration il peut entraîner une Opacité de la Cornée [140]. L'Acide maléique possède une Activité spermicide et réduit la Fertilité en Expérimentation animale, notamment chez le Hamster, où il empêche la Pénétration de l'Ovocyte par les Spermatozoïdes [141, 142]. Un Effet génotoxique, mais non mutagène a été également signalé, dont l'Action majeure est de retarder la Synthèse de l'ADN [143].



Acide maléique

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

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

Cette Molécule est principalement utilisée en Chimie, notamment en Chimiluminescence [144] et pour obtenir des Polymères [145]. Cette Molécule a été très peu étudiée, et on ne connaît pas sa Toxicité. Elle provoque des Irritations cutanées, des Voies respiratoires et une sévère Irritation des Yeux.

4 Conséquences biochimiques sur l'Organisme, du Gaz CS

Un premier Effet toxique général du Gaz CS sur l'Organisme est lié à son Activité alkylante, qui correspond à sa Capacité à se fixer, grâce à sa forte Réactivité sur des Molécules biologiques présentant des Sites riches en Electrons : des Sites dits nucléophiles. L'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile peut grâce à ses Propriétés alkylantes, entraîner des Substitutions nucléophiles, notamment en réagissant sur les Groupements Thiol (SH) portés par les Cystéines des Protéines. Les principales Cibles sont la Lactate déshydrogénase, le Glutathion (GSH) [146, 147] et les Fonctions Thiol (-SH) des Protéines. Une autre Cible biologique est l'Acide lipoïque, Composé présentant deux fonctions Thiol. L'ensemble des Cibles touchées par ce type de Réactions présentées dans le [Tableau 5](#) [50, 51].

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

Tableau 5 : Cibles des Substitutions nucléophiles de type SN2 par le CS et leurs Conséquences

Le Cyanure a comme principal Effet, le Blocage de la Chaîne respiratoire au niveau du Cytochrome a3 présent dans la Chaîne respiratoire mitochondriale [148]. Les Conséquences de sa présence sont multiples : perte de l'Equilibre ionique, Excitotoxicité et Atteintes cellulaires par des Radicaux libres [149, 150]. Ceci entraîne comme Effets principaux la Production de Lactate, une forte baisse de l'Energie cellulaire avec un taux très réduit en Adénosine triphosphate (ATP), une Chute de l'Activité mitochondriale, la Production d'Espèces réactives du Dioxygène (ROS). De plus on observe une diminution du Potentiel Redox de la Cellule par réduction du Glutathion, de la Glutathion-peroxydase, de la Catalase et des Superoxyde-dismutases).

Un Effet important sur le Système nerveux central a été décrit [151], pouvant aller jusqu'à la Dégénérescence de certaines Régions du Cerveau [152-154]. Le Cyanure intervient en activant le Récepteur du N-méthyl-D-aspartate, bloquant ainsi l'Action de l'Aspartate, le Neurotransmetteur et augmentant le niveau de Calcium libre [155]. Des Réactions de Carbamylation (Esterification des Fonctions Amines libres par du CO₂) sont également produites en présence de Cyanure. Chacun de ces Effets sera analysé dans les Chapitres suivants.

On notera enfin une Approche originale qui a permis de mettre en évidence la Régulation de l'Expression génique suite à une Exposition au Cyanure sur un Modèle animal. La Pyruvate-déshydrogénase kinase, Enzyme capable de bloquer l'Entrée dans le Cycle de Krebs, est la principale Enzyme dont l'Expression est modifiée et qui semble avoir un Rôle de Protection dans le cas d'Intoxication aigüe au Cyanure [156].

A) Blocage de la Chaîne respiratoire

L'Action principale du Cyanure est de se lier au Fer ferrique (III) présent dans la Cytochrome-c-oxydase du complexe IV de la Chaîne respiratoire. Cette enzyme fut découverte en 1924 par Otto Warburg, qui reçut le prix Nobel de Physiologie et Médecine en 1931. Son Etude a suscité beaucoup d'intérêt, car elle joue un rôle clé dans la Production d'énergie au niveau de la Cellule. C'est pour cette raison qu'elle a été étudiée de façon très précise pour comprendre les Mécanismes de son fonctionnement [157, 158]. Une Réduction complète du Dioxygène nécessitant l'Apport de 4 Electrons, est couplée au Transfert de 4 Protons (H⁺) par Pompage au niveau de la Chaîne respiratoire, qui elle-même fonctionne grâce à cette Enzyme, qui aboutit à la Production de deux Molécules d'Eau ([Figure 25](#)). Le Cyanure se lie au niveau du Fer ferrique et bloque immédiatement cette réaction fondamentale et vitale [159].

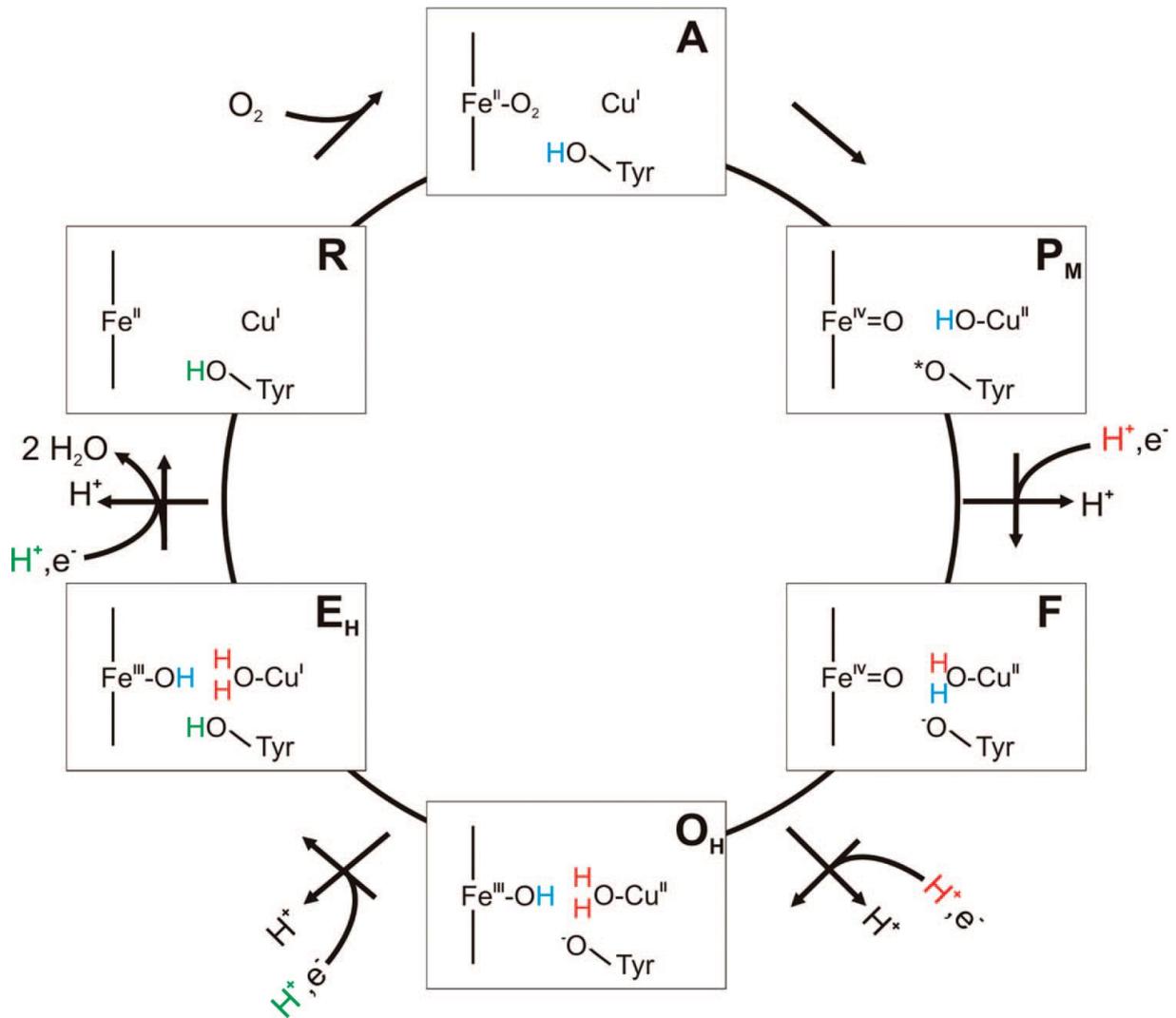


Figure 25 : Réduction du Dioxygène par la Cytochrome-c-oxydase.

R : Etat initial. *A* : liaison du Dioxygène sur le Site de Liaison. *P_M* : Scission du Dioxygène. Les Etapes suivantes (*F*, *O_H*, *E_H*) correspondent à des Etapes successives de Réduction, les deux premières étant couplées à la Pompe à Protons de type D (contenant de l'Eau et commençant par un Acide aspartique D) et les deux dernières de type K (ayant pour Site actif une Lysine K).
Tyr = Tyrosine

L'Inhibition de la Réduction Dioxygène (O₂) en Eau (H₂O) est proportionnelle à la Concentration mesurée en Cyanure ([Figure 26](#)). Cet Effet du Cyanure peut être bloqué par l'Action de la Rhodanèse, Enzyme qui lie également le Cyanure lors de son Métabolisme, et qui entre en Compétition avec la Cytochrome-c-oxydase, pour former une Liaison avec le Cyanure [160].

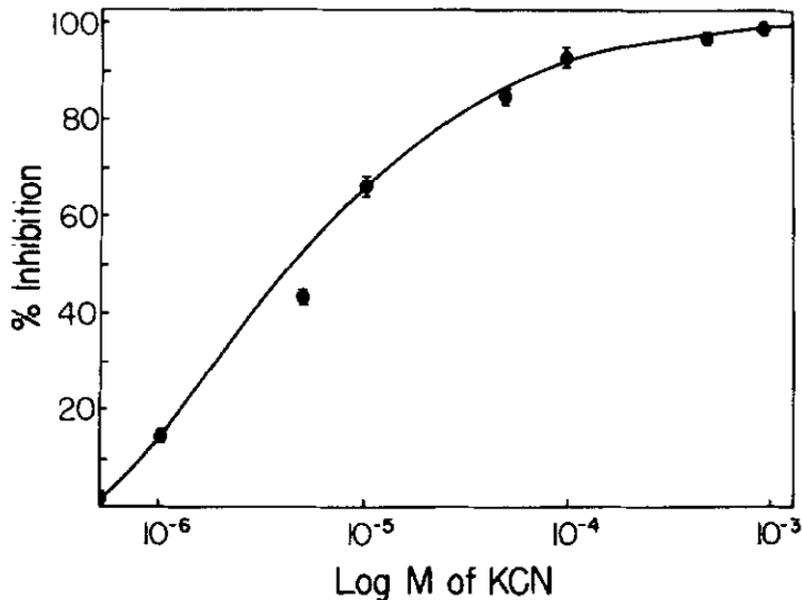


Figure 26 : Pourcentage d’Inhibition de l’Activité de la Cytochrome c oxydase en Fonction de la Concentration en Cyanure de potassium (KCN) ajoutée

Dans le cas d’une Intoxication aigüe au Cyanure, ce Blocage de la Chaîne respiratoire va donc entraîner un Effet d’Hypoxie ou d’Anoxie cellulaire, avec augmentation de la Glycolyse anaérobie et Production de Lactate.

Dans certains Organes comme les Reins ou le Cerveau, un Effet protecteur lié au Monoxyde d’azote (NO) semble permettre de réduire cette inhibition : par exemple seule 50% de l’Activité est inhibée dans les Mitochondries du Cerveau [161]. Ceci pourrait sans doute expliquer les Transplantations rénales réussies à partir de Donneurs empoisonnés au Cyanure [162].

B) Stress oxydatif

Le Blocage de la Chaîne respiratoire au niveau du Complexe IV, entraîne l’augmentation d’Espèces réactives du Dioxygène (ROS) [163] responsables du Stress oxydatif. Cette Agression oxydante, a aussi lieu grâce à la Formation d’Intermédiaires réactifs du Dioxygène comme le Peroxyde d’hydrogène (H_2O_2), l’Anion superoxyde ($\cdot O-O$) et le Radical hydroxyle ($H-O\cdot$) ce qui peut entraîner la Peroxydation des Lipides insaturés [164]. Dans les Reins, un marqueur de cette Peroxydation lipidique est le Malonaldéhyde, qui est formé à partir de la Peroxydation des Acides gras insaturés, lors d’une Exposition au Cyanure [165]. Au niveau neuronal, le Stress oxydatif entraîne de nombreuses Dégradations notamment liées à la Surexpression de la Cyclooxygénase-2 (COX2) [166]. Le niveau de Calcium libre (Ca^{++}) dans le Cytoplasme des Cellules neuronales devient également plus élevé, entraînant des Changements morphologiques [167, 168], mais aussi une baisse du pH cytoplasmique [169].

Les Conséquences du Stress oxydatif entraîné par le Cyanure, sont multiples et incluent des dommages à l’ADN pouvant mener à l’Apoptose cellulaire [170, 171]. Le Mécanisme entraînant des Dommages à l’ADN n’est cependant pas nécessairement dû à un Stress oxydatif, car *in vitro*, en absence d’Aggression oxydante des dommages de l’ADN peuvent

apparaître sur des cellules traitées au Cyanure, notamment par le biais d'un Déficit en Nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) dans des Cellules en Phase de réplication [172].

Le Mécanisme d'action détaillé du Cyanure au niveau de l'Apoptose a été décrit sur des Cellules neuronales dopaminergiques. Après avoir bloqué la Chaîne respiratoire et entraîné la Production d'Espèces réactives du Dioxygène (ROS), c'est au niveau de la Répression de la Protéine Bcl-2 que le Mécanisme d'Apoptose va se déclencher, cette Action étant modulée par une Protéine, l' « Uncoupling protein-2 » (UCP-2) [173].

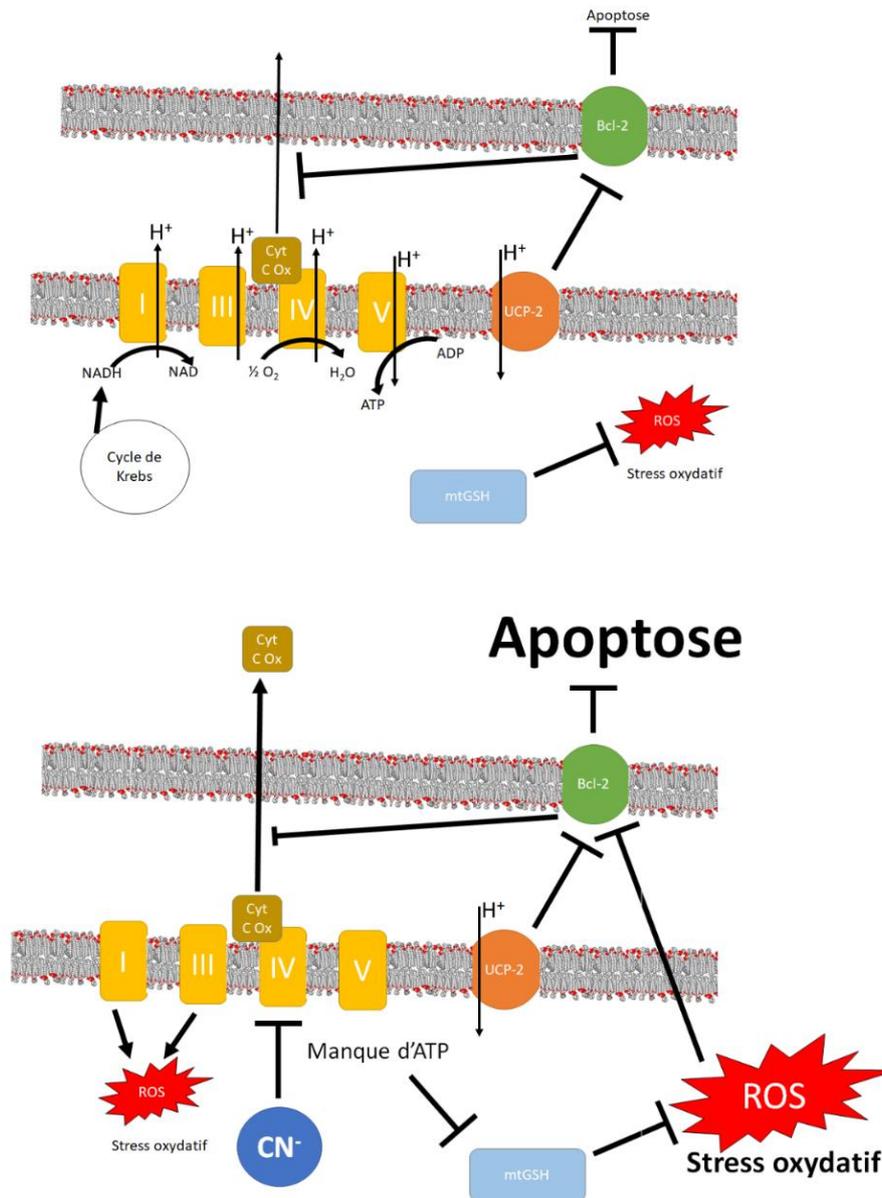


Figure 27 : Mécanisme de l'Apoptose cellulaire induite par le Cyanure. Le blocage de la Chaîne respiratoire entraîne un déficit en ATP, réduisant l'Expression de la GSH mitochondriale, aggravant ainsi le Stress oxydatif, qui inhibe la Protéine Bcl-2. La Cytochrome-c-oxydase peut également passer la Membrane externe mitochondriale et dans le Cytoplasme, cette Enzyme va produire des Espèces réactives du Dioxygène (ROS).

Il est intéressant de noter qu'au Niveau cardiaque, l'Ischémie provoque également un Stress oxydatif dû à l'Activité de la Cytochrome-c-oxydase passée dans le Cytoplasme. Dans ce cas spécifique, un pré-traitement par le Cyanure permet de réduire la Production d'Espèces réactives du Dioxygène (ROS) en bloquant l'Activité de la Cytochrome-c-oxydase dans le Cytoplasme [174, 175].

C) Carbamylation

Une Exposition à long terme, à faible dose en Cyanure, entraîne une Carbamylation au niveau des Protéines, y compris avec l'Hémoglobine [176]. Ceci est mis en évidence par la Production de Thiocyanate (CNS⁻) et de Cyanate (CNO⁻). On peut résumer ainsi une Réaction de Carbamylation ([Figure 28](#)).

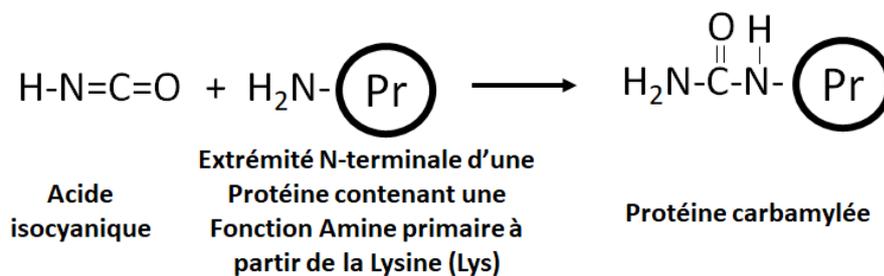


Figure 28 : Carbamylation de Protéines contenant une fonction Amine primaire à partir de la Lysine par l'Acide isocyanique

Cette Carbamylation modifie le Fonctionnement de la Protéine initiale, ce qui peut avoir des Effets sur la Santé. Les Lysines des Protéines peuvent préférentiellement subir cette Carbamylation sur leur Chaîne latérale comportant une Fonction amine primaire terminale (Pr-NH₂) [177]. Les Personnes atteintes d'Urémie, présentant donc des Taux élevés d'Urée dans le Sang, subissent également cette Carbamylation sur les Acides aminés circulants [178]. Chez les Patients atteints d'Anémie falciforme (Maladie chromosomique), un Traitement par administration de faibles doses de Cyanure a été réalisé, mais ce dernier a malheureusement entraîné des Effets sur la Santé liés à la Réaction de Carbamylation des Protéines de l'Organisme, outre la Perte de Poids par déplétion en Acides aminés essentiels utilisables observée dans les Maladies rénales [179], des Cataractes et des Polyneuropathies sont apparues [180].

La Myéloperoxydase (MPO), une Peroxydase présente surtout dans la Moëlle osseuse, lie le Thiocyanate entraînant la formation de Cyanate ([Figure 29](#)), à l'origine des Carbamylations de Protéines dans l'Organisme [181].

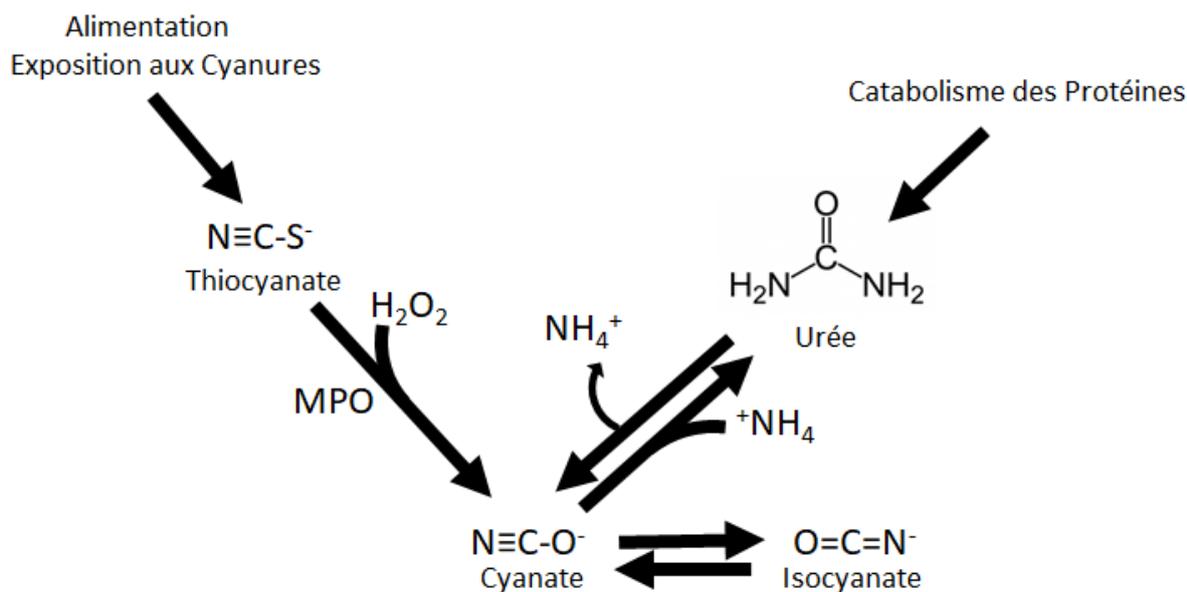


Figure 29 : Formation de Cyanate ou d'Isocyanate, responsables de Carbamylations dans l'Organisme à partir de Thiocyanate (réaction catalysée par la Myéloperoxydase) ou à partir d'Urée issue du Catabolisme des Protéines.

MPO : Myéloperoxydase

D) Métaux

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

Dans l'Etude de la Maladie du Konzo, le Taux des Eléments minéraux essentiels tels que le Zinc, le Cuivre et le Sélénium sont beaucoup plus faibles lorsque des Troubles neuromoteurs apparaissent chez les Enfants exposés chroniquement à des Cyanures, suite à une Alimentation trop riche en Manioc [182].

En Expérimentation animale, l'Action du Cyanure sur le Sélénium a été très bien documentée : il augmente son excrétion dans les Urines et réduit drastiquement la disponibilité de cet Oligoélément dans l'Organisme notamment au niveau du Sang, du Foie, des Reins et du Muscle [183]. Les niveaux de Zinc et de Cuivre sont également affectés directement lors d'intoxications par l'Anion Cyanure [184, 185]. Des Enzymes contenant des Métaux (Métalloenzymes) sont affectées. Ce sont souvent celles impliquées dans la Réponse à l'Aggression oxydante, comme par exemple les Super-oxydases (SOD), rendant l'Organisme plus sensible à un tel Stress [186].

E) Métabolisme

La Voie métabolique principale est sous la dépendance de la Rhodanèse et conduit à la formation de Thiocyanate grâce à un donneur de Soufre, généralement le Thiosulfate [187]. Cette enzyme est très largement distribuée et en de grandes quantités, le Facteur limitant dans une Intoxication aigüe par le Cyanure sera donc la disponibilité en Composés soufrés plutôt que celle de l'Enzyme [160]. Elle a un Rôle protecteur en général contre le Stress

oxydatif, y compris dans le cas de Dommages entraînés par les Radiations [101]. Son Expression est réduite lors de Maladies liées à une Intoxication au Cyanure comme le Konzo [188]. L'Activité protectrice contre l'Anion Cyanure est également réduite, lors d'Expositions répétées au Cyanure [189].

La Biotransformation du Cyanure en Thiocyanate est classique en cas d'Intoxication au Cyanure et sera décrite dans le chapitre suivant. Des Biotechniques pour amplifier cette Voie métabolique ont donc été étudiées, notamment par l'ajout de Rhodanèse encapsulée [190]. L'enzyme ayant des Activités très variables selon son Polymorphisme dans la Population, une grande variabilité dans la Sensibilité au Cyanure peut exister [191].

Une autre Voie métabolique, est celle de la β -Mercaptopyruvate sulfurtransférase ou la β -Mercaptopyruvate-sulfurtransférase, qui conduit également au Thiocyanate [187], et ceci selon une réaction bien décrite (Figure 30) [192].

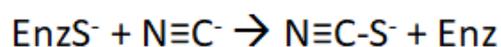
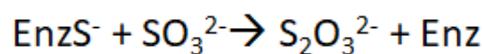
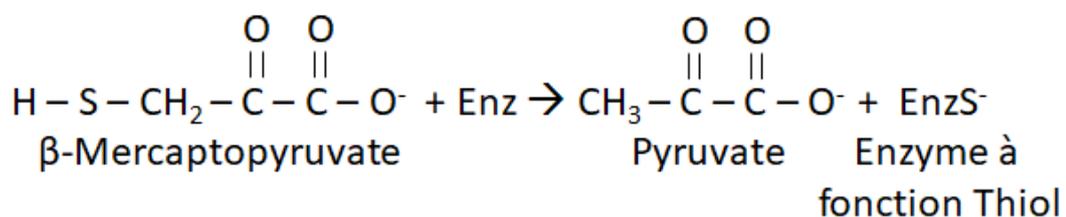


Figure 30 : Interaction entre une Enzyme et le β -Mercaptopyruvate entraînant la formation d'une Enzyme à Fonction Thiol

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

Une Voie métabolique minoritaire utilise la Cystine (Cys-S-S-Cys), la Forme oxydante de la Cystéine (Cys), pour former l'Acide 2-Aminothiazoline-4-carboxylique (ATCA) (Figure 31). Le Substrat principal est la Cystine, et l'Enzyme responsable de ces réactions est la Cystathionase γ -Lyase [193]. Bien que ce n'est pas la Voie principale de détoxification du Cyanure, elle peut influencer l'Issue fatale d'une Intoxication [194].

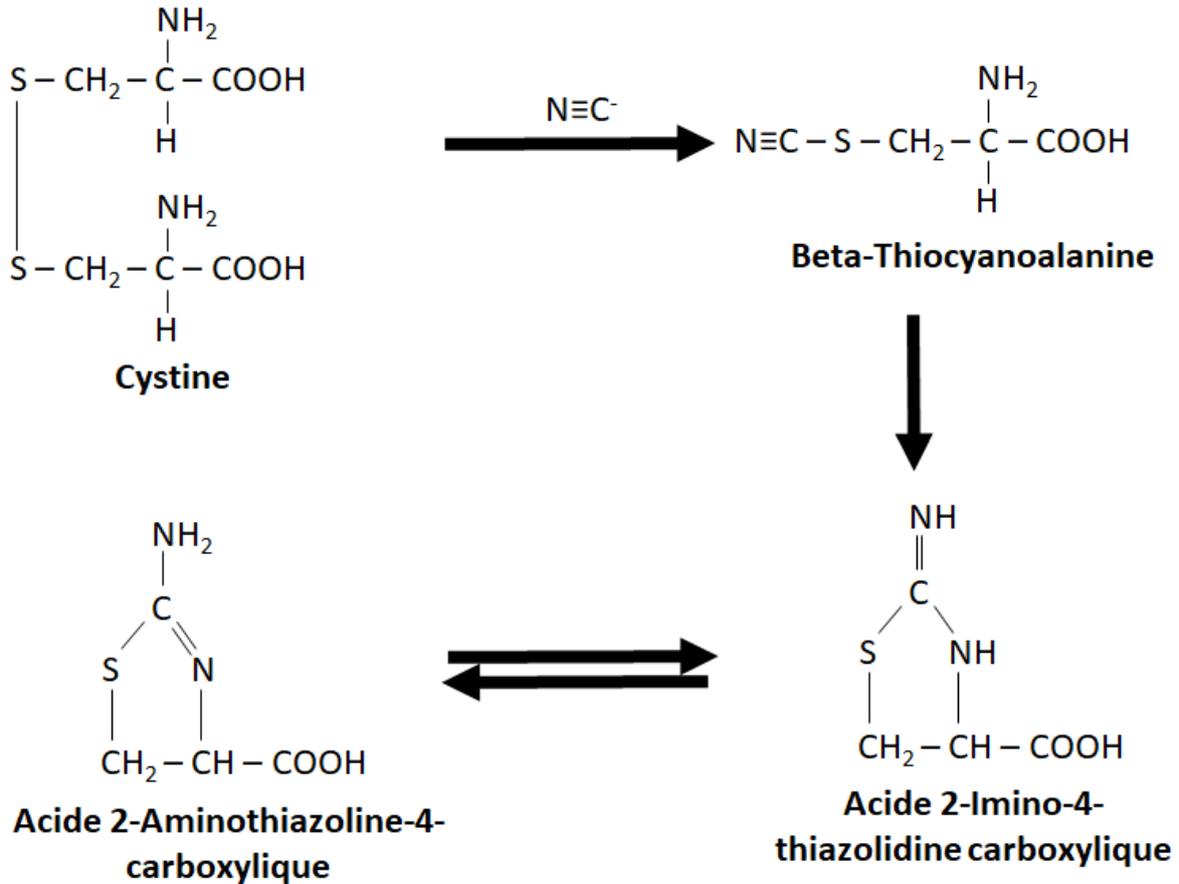


Figure 31 : Voie de détoxification du Cyanure par la Cystathionase γ -Lyase à partir d'une Cystine.

La Formation d'Acide 2-Aminothiazoline-4-oxoaminoéthanoïque est une Voie découverte récemment, passant par une Interaction avec le Glutathion et qui a une demi-vie légèrement plus longue que celle du Cyanure, de 92,2 minutes. C'est également un marqueur intéressant, mais qui est très rapidement éliminé [195].

D'autres Voies métaboliques ainsi que les Métabolites secondaires formés, lors d'une Intoxication aiguë au Cyanure restent actuellement très peu étudiées. Ainsi le Cyanure peut se fixer directement sur les Protéines [196], et une partie peut être éliminée directement par oxydation (O_2) en Acide fulminique ($\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}^+-\text{O}^-$) (Figure 32).

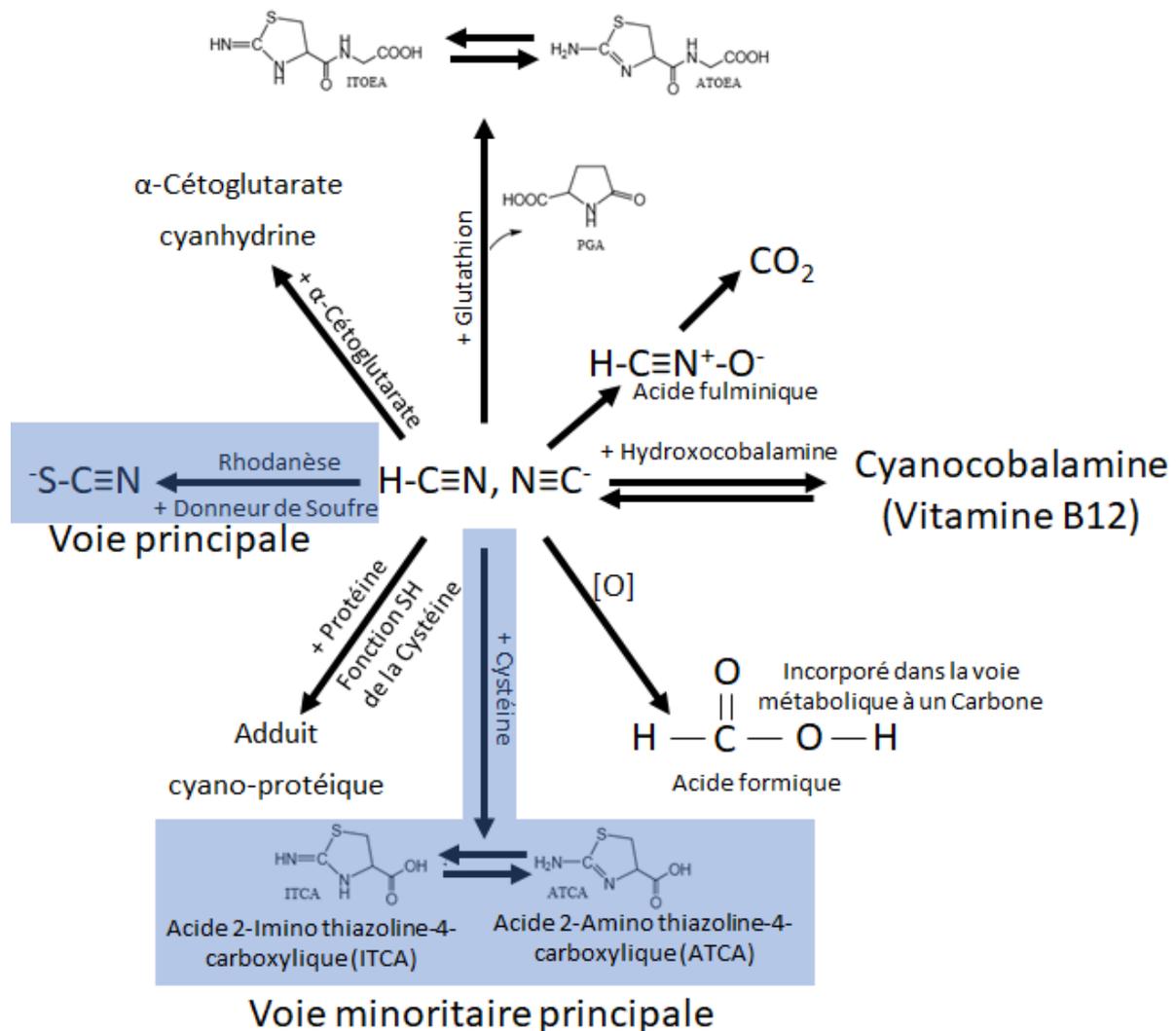


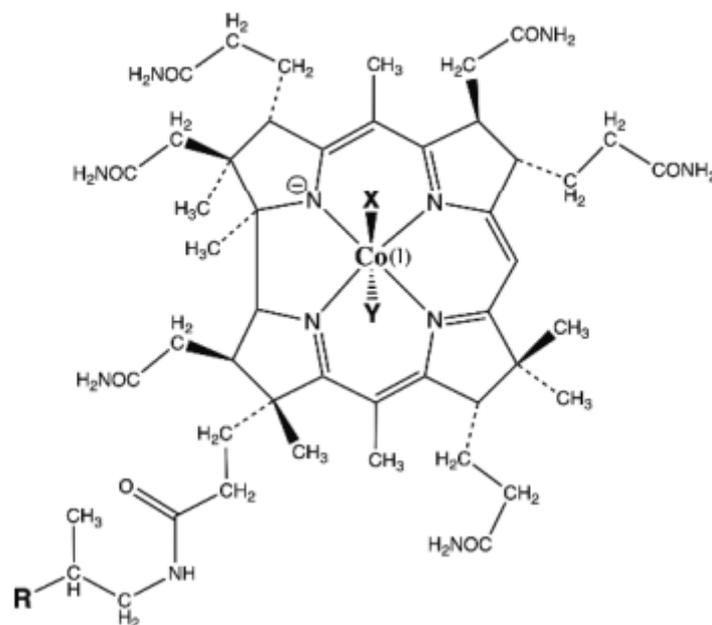
Figure 32 : Voies de métabolisation du Cyanure dans l'Organisme

D'un point de vue cinétique, ces Enzymes voient leur Activité varier selon les doses de Cyanure injectées, selon les Espèces chimiques, selon les Organes et les Tissus, et de ce fait il est difficile de bien caractériser l'Activité de chacune de ces Voies chez un Individu donné [197]. Il est à noter que la Voie majeure reste celle de la Formation de Thiocyanate, et la Voie de formation de l'ATCA est le plus souvent la voie mineure de Détoxification du Cyanure dans la plupart des Organismes. Chez le Lapin cependant, l'Acide 2-Aminothiazoline-4-carboxylique (ATCA) atteint un niveau très élevé, et l'Activité Rhodanèse du Lapin est la plus proche de celle de l'Homme [198]. L'ATCA est donc un excellent Candidat pour vérifier l'intoxication aigüe au Cyanure chez l'Homme, mais il est éliminé trop rapidement et sera surtout utile dans le cadre de la Médecine légale [199].

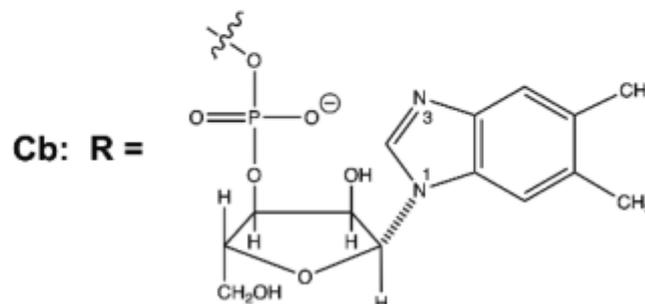
Le Pyridoxal 5' phosphate (PLP) a également été utilisé. Il s'agit du cofacteur de la Vitamine B6, qui permet la formation de Cyanhydrine à partir de Cyanure [208].

F.3 Composés cobaltiques

Le Cobalt (Co) est renommé pour sa Capacité à se lier et former un Complexe stable avec le Cyanure [209]. L'un des premiers Composés utilisés est l'Acide dicobaltéthylènediaminetétracétique (Co₂EDTA). Celui-ci a des Effets cardiotoxiques, provoquant une Hypertension et une Arythmie en cas d'Administration sans empoisonnement au Cyanure, ce qui le rend intéressant dans les cas précis d'Intoxication au Cyanure lié à des Effets cardiaques [210]. La Vitamine B12 native (Hydroxocobalamine) réagit avec le Cyanure pour former de la Cyanocobalamine, mais son Action est moins efficace que la Cobinamide, similaire en Structure, mais beaucoup plus instable, car n'ayant pas de Groupement stabilisateur 5,6-Benzimidazolyle [211].



Cbi: R = -OH



Cb: R =

Figure 34 : Cbi : Cobinamide, dont le Squelette est identique à celle de Cb : Cobalamine, avec comme unique différence le remplacement de la Fonction Alcool (OH) par un groupement 5,6-Benzimidazolyle

5 Effets indirects du Gaz lacrymogène CS

Dans le cadre d'une Intoxication au Cyanure à Dose non mortelle, plusieurs Symptômes peuvent apparaître aussi bien au niveau des Système nerveux central et respiratoire, ou encore cardiovasculaire [212-214]. Lors d'Intoxications à long terme au Cyanure, les Atteintes observées concernent principalement trois Organes : le Cerveau, le Foie et les Reins ([Figure 35](#)). Le Mécanisme implique passe par un Blocage des "Métalloenzymes" (Enzymes dont le Site actif renferme au moins un Métal) [186]. Ceci a pour conséquence d'entraîner un Stress oxydatif [215]. Un traitement possible contre ce Stress oxydatif serait l'Association d'alpha-Cétoglutarate et de N-acétyl cystéine [207]. L'autre Effet classique d'une Intoxication au Cyanure est la Carbamylation des Protéines, Peptides et Acides aminés circulants, ce qui va avoir des conséquences néfastes sur tout l'Organisme.

Le tableau caractéristique d'une Intoxication aiguë au Cyanure, associe classiquement une Hyperpnée, des Palpitations, des Céphalées, des Vertiges, un Etourdissement, le tout pouvant se présenter comme une Attaque de panique et confondre le diagnostic à ce stade. Les Vomissements, la Bradycardie, l'Hypotension, le Coma, les Convulsions et l'Apnée sont des Signes plus tardifs [216]. Une Phase de latence de 15 - 30 minutes à plusieurs heures peut être observée après le moment de l'Ingestion selon qu'il s'agit respectivement des Cyanures alcalins et de Composés cyanogènes comme les Nitriles ou des Glycosides cyanogénétiques [217].

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

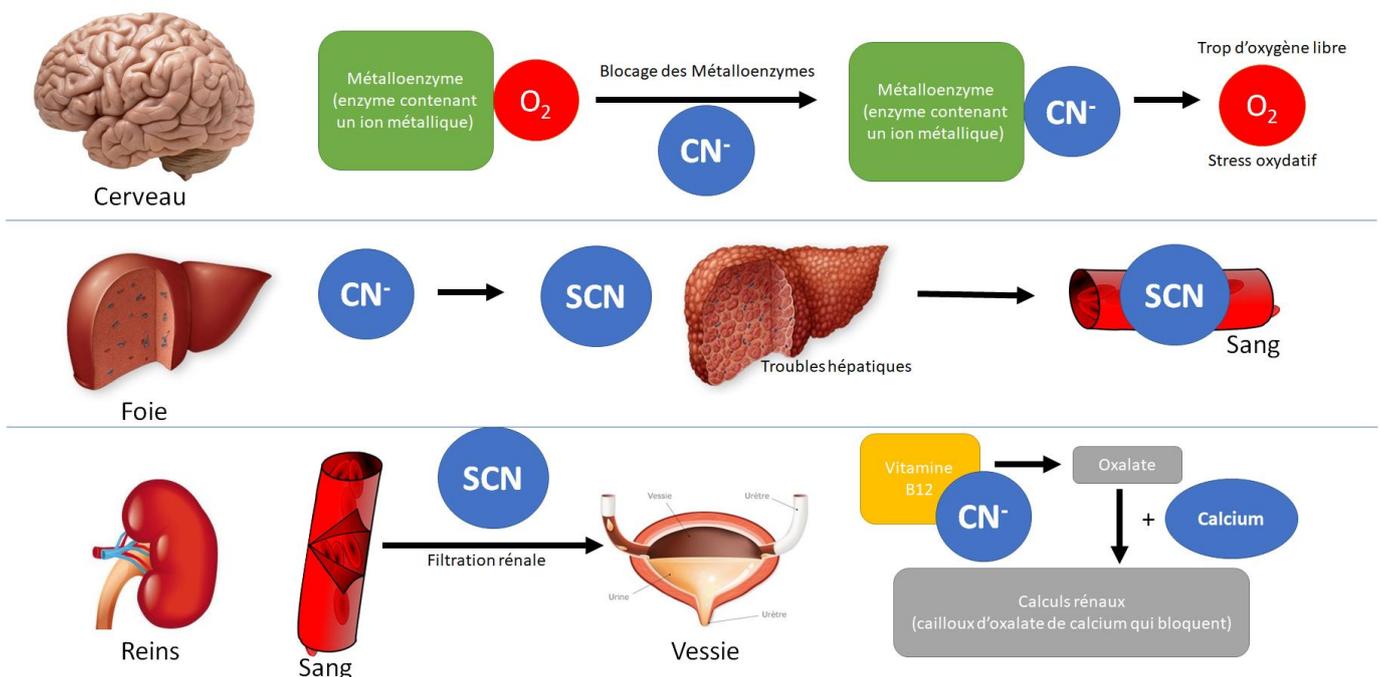


Figure 35 : Dans le Cerveau, le Cyanure provoque des Agressions directement par Stress oxydatif. Dans le Foie, le Cyanure est Métabolisé en Thiocyanate, avec au Niveau cellulaire une Vacuolisation importante. Dans les Reins, le Thiocyanate est éliminé dans les Urines mais l'augmentation du taux d'Oxalate peut provoquer par Précipitation d'Oxalate de calcium des Calculs rénaux.

A) Effets toxiques caractéristiques

A.1) Au niveau du Système nerveux central

Les Effets directs sur le Système nerveux central sont proches de ceux d'une Hypoxie, qui correspond au blocage de la Chaîne respiratoire ce qui entraîne un manque de Production d'Energie sous forme d'ATP dans la cellule, provoquant Anxiété, Maux de tête, Etourdissements, Vertiges, Confusion, Mydriase, Veines rétiniennes brillantes [218-221]... Des Pertes de conscience, des Paralysies, ou Coma voire la Mort peuvent intervenir selon la Dose de Cyanure à laquelle l'individu est exposé [219, 222, 223]. Dans certains cas, des Psychoses paranoïaques peuvent se déclencher [154]. Le Mécanisme impliqué dans ces Symptômes passe par un Stress oxydatif avec la Formation d'Espèces réactives du Dioxygène (ROS) [215].

En Expérimentation animale, au niveau du Cerveau, la Matière grise subit des Lésions, de même que la Matière blanche. Les Oligodendrocytes (Cellules Gliales) sont rétrécis et subissent une Pycnose, et les Fibres myélinisées dégèrent lors d'Expositions aiguës [224, 225]. Ces Effets sont similaires à ceux observés lors d'Expositions à long terme à faible dose : Dégénérescence cellulaire, Démyélinisation et Effets liés à l'Anoxie ont été observés chez le Rat exposé pendant 22 semaines à de Faibles doses de Cyanure [226]. Une Vacuolisation au niveau du Système nerveux central a été décrite lors d'Expositions chroniques au Cyanure [227].

Des dégradations au niveau du Système nerveux central après Exposition au Cyanure ont été retrouvés dans de nombreux Modèles animaux comme l'Agneau [228], le Cheval [229], la Chèvre [230], le Bovin [231] nourris au Sorgho. Chez la Souris, le Traitement prolongé avec du Cyanure, a entraîné des Lésions cérébrales principalement au niveau du Cortex et de la Substantia nigra [232]. Chez le Rat, les Effets d'une Exposition à long terme avec du Cyanure, impactent principalement le Système nerveux central [233].

Chez l'Homme, on retrouve des Neuropathies chez les Consommateurs de Manioc, également exposés au Cyanure, apporté par leur Alimentation [234, 235]. Celles-ci sont associées à une Démyélinisation des Nerfs concernés [236]. De nombreuses formes de Neuropathies ont été décrites en Association avec une Exposition au Cyanure : Amblyopie Alcool-Tabac [237], Neuropathie rétrobulbaire, Anémie pernicieuse [238], Neuropathie optique de Leber [239] et Neuropathie optique de Cuba [240]. Des Doses assez faibles peuvent entraîner un Coma, c'est par exemple le cas d'un Adolescent ayant ingéré un gramme de Cyanure de potassium [241]. Dans les Cas d'exposition à long terme liée au Manioc, l'Ataxie neuropathique tropicale a été décrite [242] avec un niveau de Vitamine B12 réduit [243]. Dans les cas les plus extrêmes, les Atteintes neuronales entraînent un Konzo, Paralysie présente dans certaines régions d'Afrique [244], avec comme Marqueur potentiel le niveau de 8,12-Iso-iPF₂α-VI F2-isoprostane [245].

Dans les Expositions plus importantes, des Autolyses ont été observées dans différentes régions du Cerveau : Ganglion basal, Thalamus, Hypothalamus, et Cervelet avec Apoptose des Cellules gliales dans la Matière blanche [246]. Les Effets sont proches de ceux de la Maladie de Parkinson [152, 247, 248] avec des Atteintes principalement au niveau du Globus pallidus et du Putamen [249-253] indiquant un lien entre Intoxication au Cyanure et pouvant entraîner la Maladie de Parkinson.

A.2) Au niveau du Tractus respiratoire

La Respiration est affectée lors d'Exposition au Cyanure : dans une première étape, on observe des Effets accélérant la Respiration, tels que l'Hyperventilation ou la Tachypnée [202, 219, 254-256]. Dans les cas d'Expositions à plus long terme, c'est de la Dyspnée qui apparaît [220, 221]. Une Dyspnée est également observée dans le cas d'ingestion de Cyanure [257-259].

En Expérimentation animale, l'Inhalation à forte dose provoque une Asphyxie chez le Rat [260] pouvant aller jusqu'à l'Œdème pulmonaire chez le Chien [261]. Une Exposition de 30 minutes à 63 ppm provoque une diminution de 50% de la Respiration chez la Souris [262]. En Exposition à long terme, les Effets sur le Système respiratoire, ne sont pas très importants par Inhalation [263] mais une Dyspnée est néanmoins apparue chez le Chien [264]. Dans le cas d'Ingestion à long terme de Cyanure, les Effets sur le Système respiratoire sont plus marqués : Congestion alvéolaire, Œdème pulmonaire, et Activité enzymatique réduite chez le Lapin pour les Superoxydes-dismutases, la Catalase et la Phosphatase alcaline [265]. A très faible Dose, ces Effets sont absents, et aucun Effet dû à une Exposition à long terme n'a été observé [266].

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

A.3) Au niveau du Système cardiovasculaire

Des Etudes à un Stade précoce ont montré des Troubles dus au Rythme cardiaque [267] qui est diminué dès les premières minutes ([Figure 36](#)), ce qui a été confirmé dans des Etudes plus récentes [268]. Des Effets tels que l'Hypotension et des Palpitations ont été observés à des Doses non déterminées d'Exposition au Cyanure d'hydrogène [219, 256].

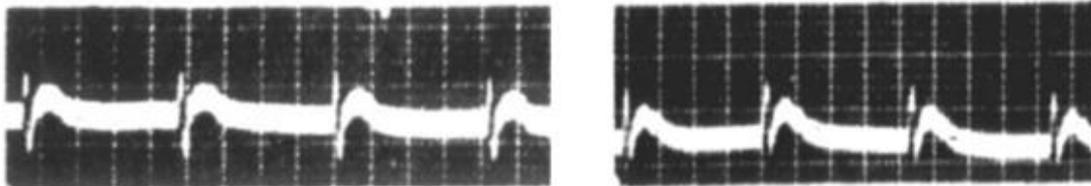


Figure 36 : *Electrocardiogramme d'un Individu intoxiqué au Cyanure. La vague P est absente, le segment ST est dévié et la vague T est modulée. QRS et vague T sont plus fusionnés et plus raides. Une vague J peut être remarquée.*

Au niveau du Système cardiovasculaire on observe une Réponse en deux Etapes à l'Action toxicodynamique de l'Anion Cyanure. La première phase précoce entraîne une Hypertension, accompagnée d'une Bradycardie réflexe. Des Arythmies supraventriculaires peuvent compliquer cette première phase, probable conséquence de la Libération de Catécholamines endomyocardiques ou systémiques, avec Vasoconstriction sympathique [269]. La Seconde phase plus tardive correspond à une phase d'Hypotension artérielle, conséquence d'une Vasoplégie, d'une Action inotrope négative du Xénobiotique et d'une Dépression en ATP, le tout accompagné d'une Tachycardie réflexe. Ces deux phases peuvent se résumer à un Effet inotrope positif transitoire, suivi d'un Effet inotrope négatif [270]. 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 Etat de choc cardiogénique. Une Caractéristique intéressante de l'Evolution finale est que le Collapsus peut être associé à une absence de Tachycardie, soit un Etat de choc à Fréquence cardiaque conservée [271, 272].

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 [248, 273, 274].

Au Niveau cellulaire, la Modification des Concentrations ioniques devient importante, notamment par une Surcharge en Cation Calcium (Ca^{++}) et une augmentation de la Concentration en Potassium (K^+) extracellulaire. L'Homéostasie de la Cellule est fortement perturbée [275]. Les Canaux affectés sont principalement les Canaux I_{KATP} , $I_{Clswell}$, et I_{Ca-L} [276]. L'Electrophysiologie cellulaire est très affectée et la Toxicité cardiaque du Cyanure ressemble à celle entraînant une Ischémie. D'autres Effets sont observés comme une Augmentation de la Sécrétion de Catécholamines, une Augmentation du Cation Magnésium (Mg^{2+}) libre et des Modifications du pH [277, 278].

Les Effets ont été confirmés où un Pouls très faible voire filant et des Bruits inaudibles ont été observés chez un Patient ayant ingéré 15 mg de Cyanure par kg de masse corporelle. Après Lavage gastrique et Injection de Glucose, le Pouls et la Tension artérielle se sont élevés, avec une Augmentation du Volume cardiaque [255]. Des Douleurs à la Poitrine sont des Symptômes souvent décrits par les Patients exposés [220]. Des Effets tels que Bradycardie, Arythmie ou encore Anomalies de la Vague T, ont été décrits chez des Personnes exposées 30 minutes à une dose de 100 ppm de Cyanure d'hydrogène [279]. En cas d'Exposition cutanée, des Vasoconstrictions périphériques peuvent apparaître [280].

En Expérimentation animale, des Effets ont été également observés au niveau de l'Activité spécifique de la Créatinine-phosphokinase [281]. Cependant sur le long terme aucun Effet n'a été montré pour des Doses de 12,5 ppm chez le Rat et le Singe [263]. En Expérimentation animale à long terme, des Etudes d'Ingestion de Cyanure n'ont pas montré d'Effets majeurs au Niveau cardiaque [265, 266, 282].

A.4) Au niveau de la Thyroïde

Des Perturbations au niveau du Système endocrinien thyroïdien apparaissent lors d'Expositions au Cyanure, avec une Dérégulation de la TSH (Thyroid stimulating hormone) et des Niveaux légèrement plus élevés que la normale en Thyroxine T_3 [220]. Ces Niveaux élevés ont été interprétés comme un effet Post inhibiteur, la mesure ayant été faite longtemps après exposition.

A l'inverse, une Diminution du niveau en Thyroxine T_3 a été décrite dans une Etude en Expérimentation animale chez la Chèvre [283]. Le Volume de la Thyroïde a été augmenté, avec une Elévation de l'Absorption d'Iodure (I⁻) [221]. L'apparition d'un Goître a également été décrite chez des Animaux d'expérience [284, 285].

Un Mécanisme d'action pourrait passer par une Compétition entre l'Anion Thiocyanate ($\text{N}\equiv\text{C-S}^-$) avec l'Anion Iodure (I^-) au niveau du Symport Na^+/I^- de la Thyroïde, ayant pour conséquence une Inhibition de la Synthèse des Hormones thyroïdiennes [286]. Ce mécanisme impliquerait une production réduite d'Hormones thyroïdiennes, entraînant une augmentation de la TSH sécrétée par l'Hypophyse. Cette TSH stimule à son tour la Glande thyroïdienne qui grossit sans pour autant être en mesure de produire suffisamment d'Hormones, d'où la formation d'un Goître. En Afrique Centrale, l'Alimentation à base de Manioc, semble être en cause dans l'Apparition de Goître [287, 288].

En Expérimentation animale, les Effets sur la Thyroïde ont également été décrits. Des Lésions au niveau de la Thyroïde chez le Rat exposé à long terme au Cyanure de potassium [289] sont apparues. Des Rats exposés à de fortes Doses de Cyanure montrent une Diminution de la Concentration plasmatique en Thyroxine, avec simultanément une Augmentation relative de la Masse thyroïdienne [227]. Ce Résultat a été confirmé chez le Cochon nourri au Manioc [290] ou exposé directement au Cyanure de potassium, ce qui entraîne une baisse de la Fonction thyroïdienne.

A.5) Au niveau du Tractus gastro-intestinal

Des Nausées et des Vomissements ont été rapportés dans 69% des cas de Travailleurs exposés à une dose de 15 ppm de Cyanure d'hydrogène [220], les Vomissements sont constants pour des Expositions plus faibles de l'ordre de 6,4-10,4 ppm [221]. Deux Hypothèses peuvent expliquer ces Symptômes : soit il s'agit d'Effets dus au Système nerveux central, soit il s'agit d'Irritation de la Muqueuse gastrique. Ces Vomissements sont cependant observés dans les cas d'Ingestion par Voie orale [256]. Lors d'Intoxications alimentaires impliquant du Cyanure, notamment dans le cas de Consommation de Manioc contenant de forts taux de Glucosides cyanogénétiques générateurs de Cyanure, il a été clairement montré que des Symptômes tels que des Nausées, des Vomissements, des Douleurs abdominales et des Diarrhées apparaissaient [291, 292]. De tels Troubles sont aussi apparus aux Etats-Unis, lorsque des Enfants ont accidentellement mangé des Fruits de Plantes ornementales contenant du Cyanure : Nausées, Vomissements, et Diarrhées étaient les principaux Symptômes observés [293]. Dans certains cas, des Spasmes et des Nécroses gastro-intestinales ont été décrits chez l'Homme [250, 294].

En Expérimentation animale, une Etude sur le Chien a mis en évidence l'Apparition de Vomissements après Inhalation de 45 ppm de Cyanure d'hydrogène [264]. Ceci a été confirmé chez le Cochon en Exposition à long terme par Ingestion [176]. Des Inflammations intestinales sont apparues en Exposition à long terme chez le Chien [295]. Des Diarrhées ont été observées chez le Rat [296]. Les Mécanismes d'action intervenant dans l'apparition de ces Symptômes, actuellement imparfaitement connus, pourraient impliquer une Action inhibitrice sur certaines Enzymes digestives [297, 298].

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

Une Augmentation de l'Hémoglobine et des Lymphocytes a été observée chez des Ouvriers exposés à des doses de 6,4 à 10,4 ppm de Cyanure d'hydrogène, en Association avec un Sel de Cuivre [221]. A l'inverse, une autre étude a montré une baisse de l'Hémoglobine associée à une augmentation des Neutrophiles et du taux de Sédimentation des Erythrocytes [299].

Aucun Effet hématotoxique n'a été montré sur une Personne ayant ingéré 15 mg de Cyanure de potassium [255].

Aucun Effet n'a été montré par Inhalation chez l'Animal en Exposition long terme à 25 ppm [263]. De même, par ingestion, les Principaux Effets ont été observés lors d'Expositions au Cyanure cuivrique ($\text{Cu}(\text{CN})_2$), avec des Effets peut-être dus au Cation cuivrique (Cu^{++}) plutôt qu'au Cyanure [300].

A.7) Effets musculosquelettiques

Dans le cas d'Ingestion de Cyanure, on peut observer une Rigidité musculaire [250] ou des Lésions musculaires de type Rhabdomyolyse [258].

Aucun Effet musculosquelettique n'a été montré par Inhalation chez l'Animal, en Exposition à 25 ppm durant de longues Périodes [263].

A.8) Effets hépatiques

Une augmentation sérique de la Phosphatase alcaline a été observée lors d'une Exposition au Cyanure, mais la Bilirubine sérique est restée à un niveau normal [299]. Une augmentation de la Créatinine et de la Phosphocréatinine-kinase (CPK) ont aussi été observées dans un cas d'Ingestion chez l'Homme [258].

En Expérimentation animale, des Vacuolisations ont été observées chez le Rat exposé pendant 15 jours à une Dose élevée de Cyanure (3,6 mg par kg de masse corporelle), ces Effets étaient modérés mais toujours visibles à une Dose 10 fois inférieure [289]. Plusieurs Modèles animaux ont confirmé ce résultat ([Figure 37](#)) : chez le Lapin [301], le Poisson [302], la Chèvre [230], le Chien [282]. L'expérience a été confirmée chez le Rat [303].

Cette Vacuolisation correspond à une Réponse à une Intoxication et permet au Foie dans un premier temps de se défendre et ceci a longtemps été le Signe précurseur de Défaillances voire de Nécroses hépatiques [304]. Une Vacuolisation importante entraînée par une Agression oxydante entraîne la Mort cellulaire des Cellules hépatiques cancéreuses [305] et est considérée comme un Traitement contre le Cancer primitif du Foie, en particulier par l'utilisation antérieure d'Amygdaline, le Composé cyanogénétique des amandes amères.

Chez le Lapin, lors d'une Exposition prolongée à forte Dose (15 mg/kg de masse corporelle) durant quatre Semaines, les Dommages hépatiques étaient importants, aussi bien au niveau histopathologique, avec des signes de Nécrose, ou enzymatique avec une Activité hépatique réduite pour les Superoxydes dismutases, la Catalase et la Phosphatase alcaline, mais par contre plus élevée au Niveau sérique pour la Lactate-déshydrogénase ou l'Alanine aminotransférase [265].

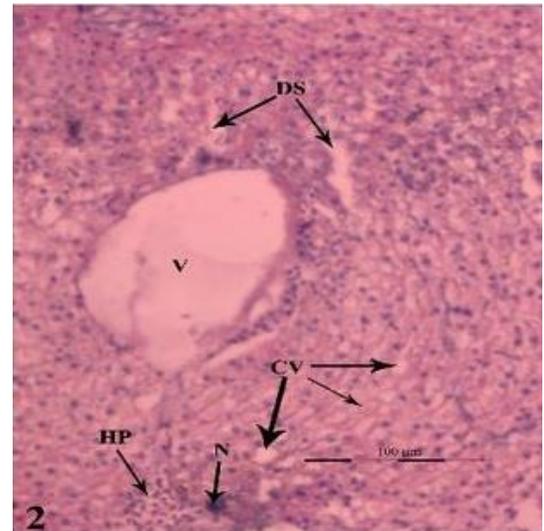
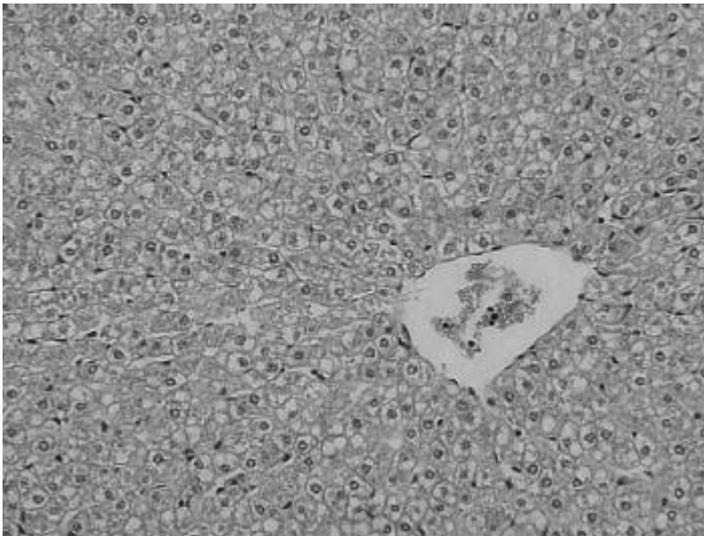


Figure 37 : Vacuolisations hépatiques dans divers Modèles animaux : Chèvre à gauche et Poisson à droite

A.9) Effets toxiques au niveau des Reins

Une Etude a mis en évidence une Anurie suivie d'une Polyurie chez une Personne exposée à une dose de 200 ppm de Cyanure d'hydrogène [223]. La Polyurie a été confirmée par Exposition dermique au Cyanure [280]. En Ingestion, une Albuminurie a été décrite [255].

Les Reins filtrent le Thiocyanate et dans certains Cas cliniques, une Défaillance rénale peut apparaître après Traitement d'une Intoxication [306]. De plus, l'Utilisation d'une Antidote – l'Hydroxocobalamine (Vitamine B12) – entraîne une production importante d'Oxalate qui Chélate les ions Calcium (Ca^{++}), entraînant des Calculs rénaux par formation d'Oxalate de calcium [307].

Une Transplantation rénale réalisée chez un Patient décédé suite à une Intoxication au Cyanure a été étudiée [162]. Dans ce cas, des Cristaux d'Oxalate calcique insoluble ont été retrouvés dans les Reins, dès les premiers jours suite à la Transplantation.

En Expérimentation animale, une Congestion avec Vacuolisation a été observée chez le Rat [289] et chez le Chien [282, 295], aboutissant à une Nécrose tubulaire et glomérulaire chez le Lapin [308].

A.10) Effets sur la Peau

Des Rougeurs apparaissent en cas d'Exposition à l'air au Cyanure d'hydrogène [220, 223].

A.11) Effets sur les Yeux

Après une première Atteinte toxique directe sur la Conjonctive, une deuxième attaque neurotoxique secondaire entraînant parfois des Myosis, pouvant aller d'une Baisse passagère de la Vision de plusieurs heures, mais pouvant aussi aboutir à une Perte de la Vision. En général, la Métabolisation des Protoxiques peut s'effectuer soit par Voie sanguine, soit directement par passage dans l'Œil.

L'Exposition à 8 ppm de Cyanure, entraîne une Irritation des Yeux, alors qu'une Exposition deux fois plus faible est sans Effet, l'observation chez l'Homme ayant été confirmée par une Etude sur le Rat [260]. Une légère Perte de Vue périphérique a été observée de façon

persistante dans un cas d'Exposition aigüe [222]. L'Irritation des Yeux a été rapportée dans plusieurs cas d'Expositions au Cyanure d'hydrogène [221, 309]. Une Dégénérescence maculaire et une Atrophie du Nerf optique ont été observées chez des Patients s'alimentant de Manioc, avec des Taux urinaires élevés en Thiocyanates [310]. Le Cyanure, accidentellement projeté directement dans l'Œil, provoque des Dégâts importants avec Décollement de la Membrane de Descemet, une Inflammation de l'Iris et une Opacification du Cristallin [311].

Au Niveau oculaire, deux Mécanismes d'action sont décrits pour le Cyanure : il provoque une Fluidification des Milieux oculaires pouvant entraîner un Œdème cornéen, le plus souvent réversible et il modifie les Protéines du Cristallin avec à forte Dose un Risque potentiel de Polymérisation secondaire. L'Œil présente des Zone non vascularisées, la Cornée et le Cristallin, et une Zone cellulaire sans noyau : le Stroma de la Cornée et le Noyau du Cristallin. Le Stroma de la Cornée est à Hydratation constante, grâce à des Cellules hexagonales de l'Endothélium, qui déversent l'excédent d'Eau dans l'Humeur vitrée. C'est leur Dysfonctionnement qui entraîne l'Œdème de la Cornée [312]. Lors d'un Dysfonctionnement de la Pompe endothéliale (< 300 à 500 cellules/mm²), les Fluides s'accumulent dans les Espaces extracellulaires entre les Fibres et les Lamelles de Collagène, entraînant une diminution de la Transparence cornéenne, aboutissant à une Perte d'Acuité visuelle. Si l'Œdème persiste, les Fluides biologiques s'infiltrant dans l'Epithélium et peuvent créer des Bulles épithéliales douloureuses [313].

Le Cyanure réagit avec les Protéines du Cristallin et notamment sa Protéine majeure, l'Alpha Crystalline, et ceci grâce à une Réaction de Carbamylation [314, 315]. Cette Carbamylation des Protéines du Cristallin, va entraîner une Opacification du Cristallin, que ce soit *in vitro* [316], dans le cas de Traitements de l'Anémie falciforme par du Cyanure chez l'Homme [317], ou en Expérimentation animale chez le Chien [318]. Il est à noter que les petites Protéines de choc thermique (small Heat shock Proteins sHsps), qui sont impliquées dans la Protection contre les Chocs thermiques, le Stress oxydatif, ou l'Ischémie, possèdent une séquence en Acides aminés appelée « domaine Alpha cristallin », très similaire à l'Alpha crystalline et qui peut être également carbamylée. Le Mécanisme d'action de ces petites Protéines de choc thermique est lié à la Protection par des Enzymes inhibant la Carbamylation, ainsi que la Glycation mais aussi empêchant les Fonctions Aldéhydes de réagir [319]. La perte de l'Activité chaperone a été démontrée, comme étant directement liée à une Carbamylation, avec une Relation dose dépendante lors d'expérimentation avec du Cyanure de potassium marqué [320]. Ces Protéines chaperones ont été considérées comme des Systèmes de défense contre les Effets du Stress anoxique ou du Stress dû à une Stimulation excessive[321].

Le Cristallin a une Structure fibrillaire, avec des Cellules qui ne possèdent pas de Noyaux ([Figure 38](#)) [322] et qui n'ont pas de Mitochondries, liée à un Mécanisme d'Apoptose partielle [323], ce qui leur permet d'acquérir une certaine Transparence. Au Centre du Cristallin se trouve un Noyau contenant des Protéines nommées Crystallines formées durant l'Embryogénèse. Lorsqu'un Xénobiotique toxique pénètre dans l'Humeur aqueuse, il peut traverser l'Épithélium et peut réagir directement avec les Protéines de structure. Les Crystallines sont divisées en trois Familles : alpha, bêta et gamma. Les Familles alpha sont divisées en groupes Acides et Basiques. Les bêta et gamma sont considérés comme des Super familles. Les Gamma cristallines constituent un groupe homogène et ont été impliquées dans le Développement de la Cataracte. On remarque notamment la Crystalline gamma D qui est une des principales Protéines du Cristallin, conservée tout au long de la Vie. Sa Dégradation peut provoquer une Modification de la Transparence et de l'Indice de Réfraction, donc à terme de la Vision [324]. La Carbamylation de ces Protéines, facilitée dans ces Cellules par l'absence de Mitochondries et d'un Noyau, entraîne donc qu'il n'y a pas d'autre Cible possible pour le Cyanure, ce qui peut être une explication pour l'apparition de la Cataracte.

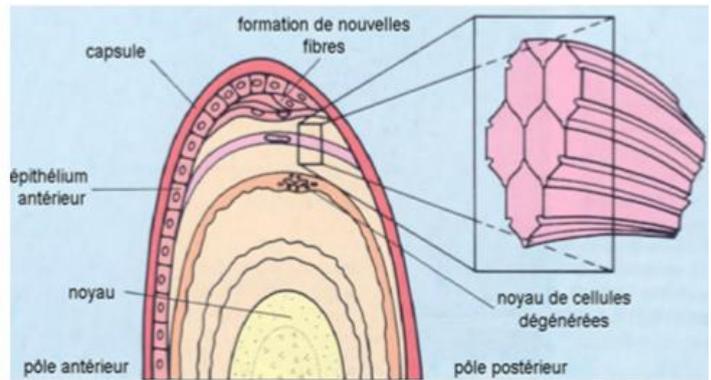


Figure 38 : Coupe schématique du cristallin

De nombreux Indices lient l'Exposition au Cyanure à l'Apparition de la Cataracte. On peut notamment citer le fait que l'Urée, connue comme étant Cyanogène, provoque des Cataractes lorsqu'elle est présente dans le Sang [325], notamment en cas de Déficience rénale[326]. Il a été remarqué qu'une opacité du Cristallin apparaissait déjà avant Dialyse chez des Patients atteints de ce type de Déficience [327]. Etant donné que la Concentration en Urée dans le Sang s'équilibre avec celle de l'Humeur vitrée [328] et dans le Cristallin [329], il est possible que l'Urée se trouve en Contact direct avec les Protéines du Cristallin [330]. La Carbamylation des Protéines du Cristallin est donc à l'origine de Problèmes de Vision tels que la Cataracte [331]. Ceci a été confirmé par des Techniques d'analyse récentes [332].

L'Aspirine pourrait être un Médicament contre ce problème oculaire car elle bloque la réaction de Carbamylation des Protéines solubles du Cristallin [333]. L'Ibuprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien, est également un traitement potentiel [334] ([Figure 39](#)).

Un autre Mode d'action potentiel serait par Action directe du Cyanure sur le Glutathion et sur les fonctions Thiol de diverses Enzymes comme la Glucose-6-phosphate-déshydrogénase [335], et l'ATPase, mais aussi un Coenzyme comme l'Acide tétrahydrofolique [336]. Le Processus toxique passerait donc par une Altération du Métabolisme et du Transport, d'autant plus que le Cyanure peut Carbamyle les Protéines des Microtubules [337].

En résumé, les Crystallines du Cristallin, ont la particularité d'être des Protéines peu renouvelées, conservées presque tout au long de la vie et des Modifications de leur Structure

par Carbamylation due au Cyanure, peuvent entraîner des Effets néfastes sur la Vision dont des Cataractes.

Cette Hypothèse est d'autant plus valide que les Facteurs de Risque connus pour le développement de la Cataracte sont la Consommation de Tabac, dont le Mécanisme pourrait être lié au Cyanure, la consommation d'Alcool, dont l'Intervention serait liée au Stress oxydatif qu'entraîne son Métabolisme [338] et enfin le fait de Travailler sur une Base militaire où l'Incidence est doublée par rapport à une Population témoin, pour lequel il n'y avait pas encore d'Explication rationnelle, d'autant plus que ces trois Facteurs de Risque avaient été montrés comme étant indépendants [339]. Le fait que les Personnels travaillant sur les Bases militaires, sont plus régulièrement exposés au Gaz CS et les inquiétudes soulevées par des Etudes quant à l'Exposition à long terme au Cyanure, pourraient être une bonne Explication pour cette Interrogation restée encore sans réponse [107].

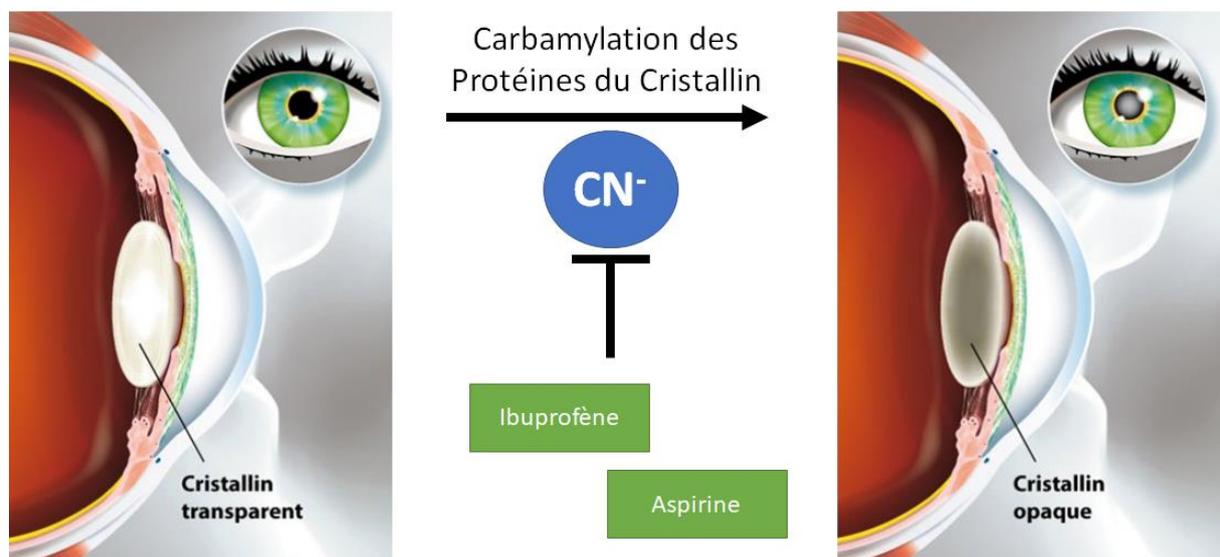


Figure 39 : Mécanisme d'action du Cyanure au niveau des Yeux

De plus chez l'Homme, de petites Doses répétées de Cyanure provoquent une Démyélinisation au niveau du Système nerveux central. Ces Symptômes sont en Corrélation avec une Déficience en Vitamine B12 [340-342]. Des Atrophies optiques après consommation de Manioc ont été décrites. Il est intéressant de noter que l'Atrophie optique de Leber passe par un Dysfonctionnement mitochondrial, or le Cyanure a un impact important au niveau des Mitochondries [343, 344]. Il semble donc qu'une seconde Voie de dégénérescence nerveuse, entre en jeu dans les Pathologies visuelles causées par une Exposition à long terme au Cyanure, entraînant des Atrophies optiques, peut-être par Altération des Mitochondries, comme dans l'Atrophie optique de Leber.

A.12) Perte de poids

La Perte d'Appétit et de Poids a été observée dans le cas d'Exposition au Cyanure [220]. Au Congo, chez les Enfants exposés au Cyanure, à partir d'une Alimentation riche en Manioc, on observe nettement un Retard de Croissance, expliqué notamment par le Manque de disponibilité du Soufre, utilisé pour détoxifier le Cyanure [345], ce qui a été confirmé en Expérimentation animale [227, 346].

La Perte de Poids a été confirmée en Expérimentation animale chez le Rat [227, 263, 289], le Cochon [284], le Mouton [346], le Chien [347], la Chèvre [283] ou le Lapin [308]. Une Etude a montré que la Perte de Poids était exacerbée, lorsque l'Alimentation avec une faible dose de Cyanure de potassium était en plus déplétée en Vitamine B12 [227].

Dans un second temps, la Thyroïde peut être affectée par le biais de la Production de Thiocyanate et diminue la Quantité de Triiodothyronine (T₃) responsable de la Croissance et en général du Métabolisme [283] ([Figure 40](#)).

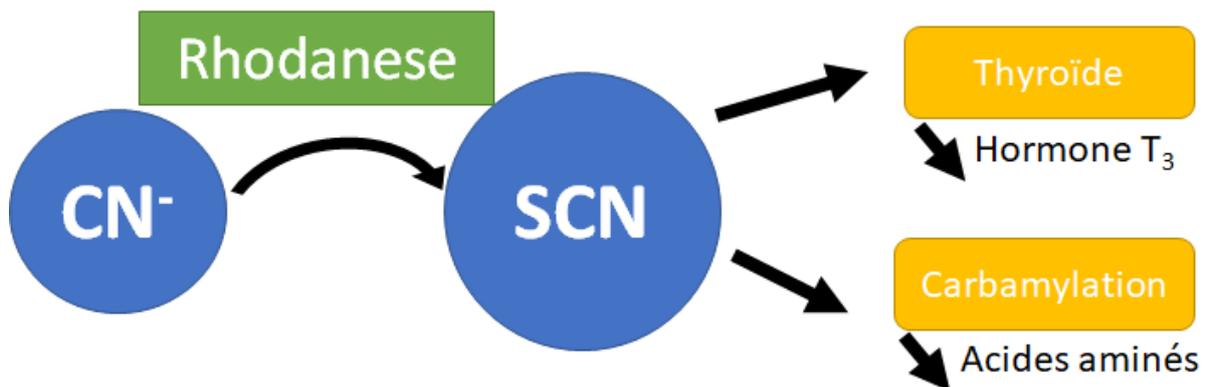


Figure 40 : Résumé des Effets « Cyanure » entraînant la Perte de Poids. Le Métabolisme du Cyanure implique une Utilisation du Soufre disponible dans l'Organisme et donc une Perte de certains Acides aminés peuvent entraîner une Perte de Poids. Les Thiocyanates ont une Action sur la Thyroïde, également impliquée dans la Régulation du Poids.

A.13) Effets reproductifs et développementaux

Des Expériences chez le Rat ont montré qu'il fallait une dose de 80% de Manioc dans l'Alimentation pour entraîner une Mortalité embryonnaire [348]. Le Poids des Gonades de Rats a été augmenté en Exposition à long terme pendant 10 jours à 14,5 mg/kg/jour ou pendant 90 jours à 2,6 mg/kg/jour [300]. Chez le Chien nourri à 1,04 mg/kg/jour pendant 14 semaines, le Cycle de la Spermatogénèse était réduit avec des Dégénération des Cellules germinales testiculaires [282]. Chez le Rat exposé durant 13 semaines à 12,5 mg/kg/jour, le poids de l'Épididyme était réduit, de même que celui des Testicules. Une réduction du Taux des Spermatozoïdes a également été observée [349].

Des Anomalies développementales telles que Microcéphalies avec Yeux ouverts, défauts de Membres ou Retards de Croissance ont été observées chez 28% des Fœtus de Rats exposés à 80% de Manioc dans leur Nourriture [348]. Des Effets tératogènes ont été décrits chez le Hamster et ceci à très forte dose [350]. Une Toxicité foétale a également été observée chez le Hamster nourri avec des Aliments cyanogènes amenant une Concentration sanguine en Cyanure de 2,8mg/L, ou directement avec du Cyanure à 1 mg/kg/jour [351-353]. Aucun Effet majeur n'a été observé chez le Rat nourri avec une plus faible Dose de Cyanure, de 1,2mg/kg/jour [354] ou chez le Cochon nourri avec une Dose de 11,3 mg/kg/jour [290].

A.14) Action sur la Rate

La Rate est connue pour être un lieu privilégié d'Accumulation des Cyanures [355]. Cette Accumulation semble due à la présence dans cet organe de beaucoup de Ferritine [356]. Or l'Activité de la Rhodanèse y est plus faible qu'ailleurs [357, 358] et ce n'est donc probablement pas l'Organe le plus atteint. Chez le Poisson, il a été montré cependant qu'une Vacuolisation pouvait se produire dans la Rate [302].

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

B.1) Apparition de Règles abondantes

Un Symptôme encore peu associé aux Gazages massifs est celui de l'Apparition de Ménorrhées atypiques observées chez les Femmes. En Effet, après Gazage, beaucoup de Femmes se plaignent d'avoir observé un Cycle anormal avec des Règles très abondantes et ceci pendant plusieurs jours. Des Femmes ménopausées présentent également des Saignements utérins inexplicables.

Du fait de l'Intoxication à faible Concentration en Cyanure, on se trouve en situation d'Hypoxie tissulaire. Et l'Hypoxie est classique dans un Cycle menstruel normal [359], en déclenchant la Croissance de l'Endomètre. Si on provoque une Situation d'Hypoxie anormale, il est possible que la Croissance de l'Endomètre soit déclenchée au mauvais moment du Cycle, entraînant alors des Ménorrhées abondantes.

Celles-ci peuvent être la cause d'Anémies avec baisse de la Concentration en Fer pouvant entraîner des Symptômes handicapants [360].

Le Mécanisme de Régulation permettant d'adapter l'Organisme à une Situation d'Hypoxie est en théorie simple : le Facteur de transcription Hypoxia Induced Factor 1 alpha (HIF1a) est continuellement synthétisé et détruit par une enzyme (PHD) utilisant le Dioxygène (O₂). En l'Absence d'Oxygène, HIF1a est synthétisée sans être détruite et va modifier la Dynamique de l'Organisme, en particulier pour s'adapter à un manque de Dioxygène [361].

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

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

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

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

n'a encore été décrit comme Perturbateur endocrinien [362], et leur Effet porte plutôt sur une Modification de la durée du Cycle menstruel, que d'avoir des Règles abondantes [363].

B.2) L'impact d'un Stérilet en Cuivre

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

L'Affinité du Cyanure pour le Cuivre est bien connue et même mis à profit en Milieu industriel [364]. Il provoque sa Corrosion par Oxydation [365]. La présence de Cyanure dans le Sang pourrait donc expliquer la Corrosion subie par les Stérilets en Cuivre.

En général, les Fumeurs ont un taux de Cuivre circulant plus élevé que chez les Non-fumeurs [366] avec une diminution de l'Élimination du Cuivre ionisé (Cu^{++}) dans les Urines. Ainsi une Femme fumeuse, ayant perdu son Stérilet pourrait sans doute s'inquiéter des Taux de Cuivre dans son Sang, ce qui pourrait être à l'Origine de plusieurs Problèmes de Santé [367].

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

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

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

Le Cyanure peut agir indirectement sur l'État de Fatigue d'une Personne. Ceci peut être lié, en partie, à une Fatigue du Foie, lieu des Biotransformations des Xénobiotiques, mais aussi parce qu'il interagit fortement avec certains Éléments minéraux et peut donc faire baisser la Concentration du Fer, du Sélénium et du Zinc, qui en cas de Carence peuvent entraîner de la Fatigue.

L'Apparition de Fatigue extrême, suite à une Exposition au Cyanure a été mise en évidence chez des Pompiers de la région de Providence dans le Connecticut aux Etats-Unis [368]. Il est décrit comme un Symptôme de l'Exposition à long terme au Cyanure [369]. Expérimentalement, la Fatigue musculaire a pu être mise en évidence, liée à une Exposition prolongée au Cyanure [370].

La Carence en Oligoéléments (Métaux, Sélénium...) essentiels a été bien documentée lors d'Intoxications à long terme avec du Cyanure, notamment dans le cas de la Maladie du Konzo. Celle-ci est liée à la Consommation de Manioc, mal lavé qui laisse des Quantités non

négligeables de Cyanure. Avec le Manioc, c'est une Carence en Zinc, en Sélénium et en Cuivre qui serait responsable de cette Fatigue chronique [182].

Les Personnes atteintes de Konzo avaient des Taux de Thiocyanate urinaire compris entre 10 et 60 mg/L et des Taux de Thiocyanate sanguin compris entre 5 et 19 mg/L [245]. En France, on peut donc s'attendre, vu les Niveaux observés dans les Analyses de Personnes exposées au Gaz CS, à des carences en Oligoéléments essentiels. Il serait important de vérifier chez ces Personnes, leur Taux sanguin en ces Minéraux essentiels.

Le Sélénium en faible Concentration est un Anti-oxydant puissant pour lutter contre l'Etat de Fatigue [371]. La carence en Zinc et en Fer est aussi souvent associée à une grande Fatigue [372].

Ainsi, le Foie beaucoup impliqué dans des Processus de détoxification qui nécessitent très souvent des Oligoéléments essentiels, doit certainement contribuer dans l'apparition de ces Fatigues extrêmes, observées chez des Personnes exposées de façon prolongée au Gaz CS ([Figure 41](#)).

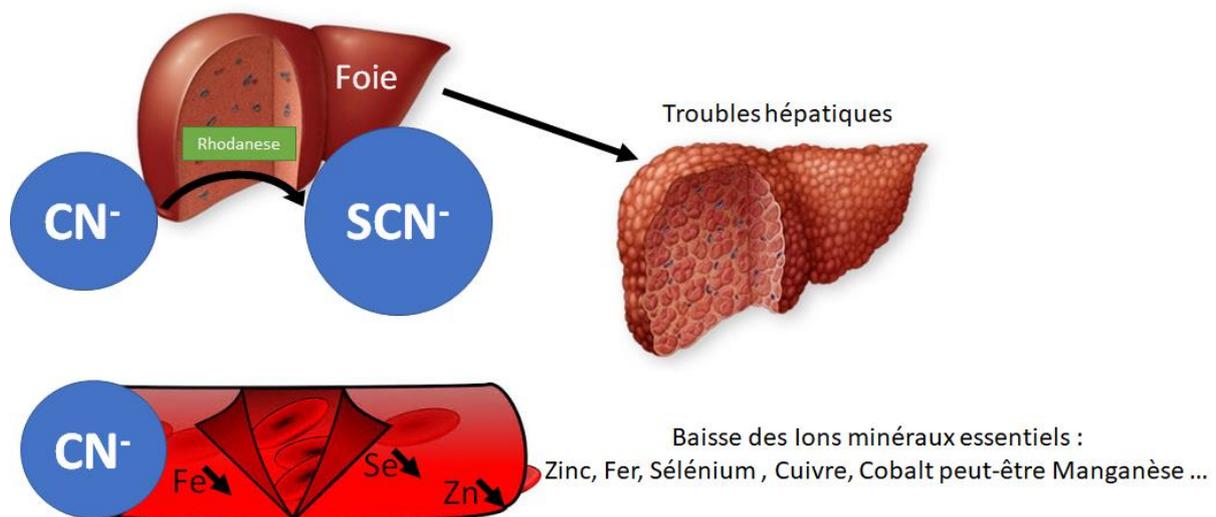


Figure 41 : Schéma général, impliquant le Cyanure dans des Atteintes hépatiques, avec Carence en certains Oligoéléments essentiels

B.4) Implication dans l'Alopécie

Une Baisse de la Concentration sanguine en Vitamine B12 a été associée à l'Alopécie, suite à un Traitement à l'Acétate de Cyprotérone et avec de l'Ethinyl-oestradiol, des Médicaments à Activité Oestrogénique [373]. Cette Association a été confirmée par le fait que dans une autre étude, liant l'Anémie à des Niveaux de Ferritine bas et à des Troubles de la Thyroïde dans le cas de Femmes souffrant d'une forme d'Alopécie, l'Effluvium de Téloïgen, par ailleurs la plupart d'entre elles étaient végétariennes [374]. Or les Végétariens ont souvent une Carence en Cobalt donc en Vitamine B12. L'étude n'a cependant pas intégré d'Analyse des Niveaux de Vitamine B12 chez ces Patientes. A cette Carence en Vitamine B12 est associée une Carence en Vitamine D, en Folate, en Ferritine, et en Zinc [375]. Ces Carences sont donc souvent étudiées dans le cadre d'Etudes sur des Personnes atteintes d'Alopécie [376]. Il est donc

possible que des Alopécies apparaissent suite à des Expositions à long terme au Cyanure, par Déplétion en Cobalt, en Vitamine B12, en Fer et en Zinc, voire en Sélénium.

C) Effets sur l'Environnement

L'usage de plus en plus massif du Gaz CS pose également un problème nouveau : celui de la Pollution environnementale. La thématique de la préservation de l'Environnement est de plus en plus présente dans les discussions actuelles de notre Société, avec notamment les rapports du Groupe d'experts Intergouvernemental sur l'Evolution du Climat (GIEC).

D'une part, comme l'indiquent d'ailleurs les fabricants, notamment sur le Spray CS, lors de la dispersion du Gaz lacrymogène, des Molécules altérant la Couche d'Ozone sont libérées. On peut notamment citer le Dichlorométhane (Chlorure de méthylène), le Solvant du CS, dont la concentration est en nette augmentation dans l'Atmosphère. Des mesures ont été prises pour restreindre la présence d'autres Composés halogénés dans l'Atmosphère, comme les Chlorofluorocarbones, responsables de la réduction de la Couche d'Ozone. Cependant, actuellement, celle en Dichlorométhane inquiète car elle pourrait à nouveau entraîner une Attaque de la Couche d'Ozone, à peine remise des Effets des Chlorofluorocarbones [377]. Des niveaux dépassant le seuil limite d'émission recommandé par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) sans atteindre les doses aiguës présentant un risque de mortalité ont été mesurés [378].

D'autre part, le Malonitrile inquiète aussi de par sa Dégradation en présence d'Eau en Cyanure. Sa détection dans l'eau a fait l'objet d'un Développement technologique récent grâce à un Réactif, le Mal-P1 (Figure 42), devenant fluorescent en sa présence, mis au point pour détecter les traces de Malonitrile, ayant pour vocation une application d'un usage après utilisation de Gaz lacrymogène dans l'Environnement. L'Objectif est de vérifier la qualité des Nappes phréatiques et de l'Eau, les auteurs étant inquiets de la Pollution environnementale causée par ces gaz [379].

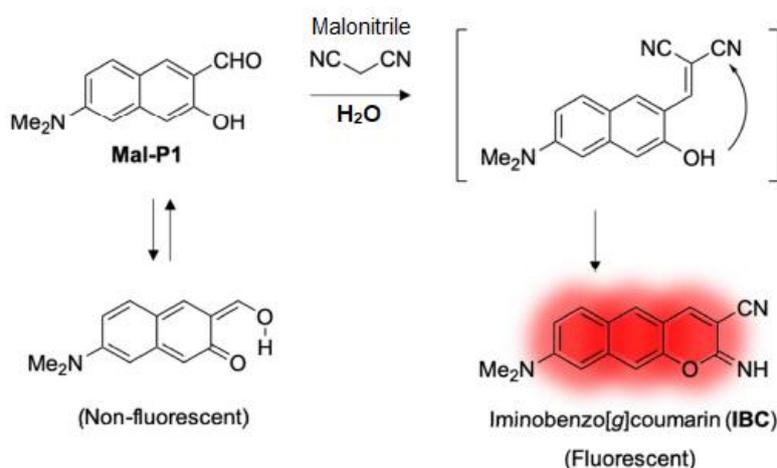


Figure 42 : Réaction permettant la détection du Malonitrile dans l'Eau

Enfin, la persistance du Gaz CS a été discutée et il a été remarqué que des habitants de quartiers exposés subissaient également des conséquences sur leur Santé et ce sur le long

terme [380]. Au Liban par exemple, Charbel Afif, directeur du département de Chimie à l'Université Saint-Joseph et Spécialiste en Pollution de l'Air, a indiqué que « les Composantes du Gaz se déposent au Sol : sur les Trottoirs, sur les Bâtiments, mais aussi sur les Habits, les Cheveux et la Peau. Il faut cette fois compter 50 à 60 jours pour une décontamination naturelle totale. Par ailleurs, le produit est très peu soluble dans l'Eau, mais il peut se retrouver par entraînement dans les nappes phréatiques, notamment le composé Cyanure qu'il contient. » [381]

6 Conclusion

Le Gaz lacrymogène CS a été longtemps présenté comme Inoffensif pour la Santé. Son Emploi a été justifié comme étant moins Létal et entraînant moins de Traumatisme que d'autres Techniques de maintien de l'ordre. Cependant, dès sa première Utilisation civile, des Cas inexplicables de Morts ont entraîné de fortes Inquiétudes parmi la Population. Les Effets néfastes tant aigus, qu'à plus ou moins long terme sur la Santé sont évidents et par exemple bien connus officiellement pour les Militaires et les Forces de police.

Le nombre d'Etudes recommandant la Prudence, une Restriction, un Contrôle, des Formations ou des Guides d'utilisation de ces Gaz sont nombreuses et les Scientifiques étudiant les Gaz de combat comme le Gaz CS se sont toujours inquiétés de leurs Effets sur la Santé, que ce soit sur les Populations à Risques comme les Enfants, les Femmes enceintes, les Personnes âgées, les Personnes souffrant de Pathologies diverses et souvent sous Traitements, aux Effets secondaires importants. En particulier les Personnes exposées à de fortes Doses sont incontestablement des Cibles privilégiées, qui vont subir des Atteintes corporelles et souvent psychologiques plus ou moins graves.

A Dose plus ou moins élevée, le Gaz CS provoque un Effet irritant, pouvant entraîner des Dommages susceptibles de devenir irréversibles au niveau des Yeux, de la Peau, des Poumons et du Tractus gastro-intestinal... Les Effets immédiats sur la Santé de l'Anion cyanure sont bien documentés : Effets irritants au niveau des Yeux, de la Peau, du Tractus respiratoire, Atteinte du Système cardio-vasculaire et du Système nerveux central (entraînant des Maux de tête, des Etourdissements, une grande Fatigue...). Sur un plus long terme, l'Anion cyanure peut aggraver ces atteintes et également toucher le Système endocrinien (Thyroïde). Actuellement, la Carcinogénicité est encore discutée, mais des Etudes biochimiques laissent à penser qu'il pourrait avoir une Activité mutagène, voire épigénétique. De nombreux Cas de Mortalité ont été décrits, dont certains récents mais ont toujours été contestés ou dissimulés.

A partir du Gaz CS lors de sa Distribution dans l'Organisme et ensuite lors de sa Métabolisation, deux Molécules d'Anion Cyanure (CN^-) sont libérées ([Figure 43](#)). Il semble logique que deux Molécules d'Anion cyanure soient formées, à partir du Groupement Malonitrile qui est en effet constitué de deux Fonctions Nitrile (Groupement organique, possédant une Fonction cyanée, liée à un Atome de Carbone, $\text{R-C}\equiv\text{N}$).

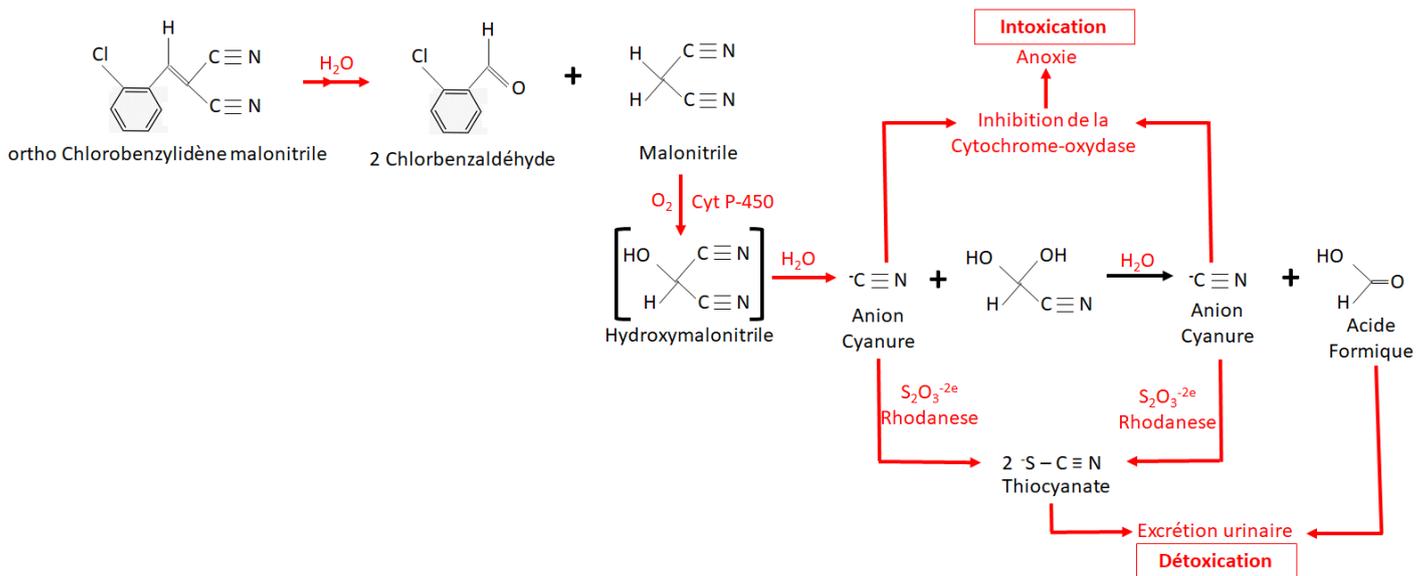


Figure 43 : Métabolisation de l'ortho Chlorobenzylidènemalonitrile. Dualité entre Intoxication et Détoxification.

Les Effets aigus du Cyanure sont caractéristiques comme des Vertiges ou une Perte de connaissance. Dans le cas d'une Exposition à long terme à de faibles Doses en Cyanure, libéré par Métabolisation à partir du Gaz lacrymogène CS, utilisé de façon répétitive, entraînant entre autres une grande Fatigue, est discuté dans le présent travail bibliographique. Une telle Exposition, impactant des Constituants essentiels de l'Organisme est un Facteur de Risque majeur pour le Cerveau, le Foie, les Reins, les Yeux, le Système gastro-intestinal, le Système cardiovasculaire, la Thyroïde... Globalement, tous ces Effets toxiques, graves, affectant les Organismes vivants, ont indéniablement un Impact important sur les Populations en contact répété avec des Concentrations élevées en Gaz CS. Une Elévation permanente du niveau de Thiocyanate dans le Sang, principal Marqueur biologique du Cyanure, comme c'est le cas chez les Fumeurs, peut également avoir des Effets à long terme sur la Santé, car caractéristiques d'un taux élevé en Cyanure (grande Fatigue, Troubles neurologiques, endocriniens...).

L'Augmentation du Recours à ces Armes chimiques dites « moins létales », dans des Proportions de plus en plus importantes et sans Règles d'utilisation bien encadrées juridiquement, entraîne une Exposition à risque pour les Personnels équipés de ces Armes, les Manifestants, et bien entendu la Population habitant les Quartiers exposés... Par ailleurs, les Effets sur l'Environnement beaucoup moins étudiés, sont certainement non négligeables.

Certains Etats ou Régions commencent à préconiser des Directives de Protection en cas d'Exposition, par exemple l'Etat du New Jersey aux Etats-Unis, qui demande à ce que soient réalisées des Analyses urinaires de Thiocyanate en Cas d'Exposition au Gaz CS et recommande d'évaluer l'Impact sur le Foie et les Reins [382]. Au Québec, les Autorités préconisent qu'après un Gazage au Gaz CS que les Surfaces de travail soient lavées, ainsi que les Fruits et les Légumes, mais aussi que les Filtres et les Hottes utilisés dans les Maisons ou Etablissements alimentaires, de même que les Filtres des Systèmes de Réfrigération des Chambres froides soient changés. Les Directives concernant les Commerces et la Surveillance des Habitants de

Quartiers exposés sont très strictes [383]. Alors pourquoi de telles Recommandations ne sont-elles pas appliquées dans l'Union Européenne et en particulier en France ?

Avec l'Augmentation de l'Utilisation du Gaz CS lors de Manifestations ([Figure 44](#)), il devient urgent que les Gouvernements faisant usage du Gaz CS prennent des Décisions contraignantes allant dans le sens de la Protection de la Santé publique, ce qui ne peut aller que dans le sens des Recommandations de l'Organisation pour l'Interdiction des Armes Chimiques (OIAC) et de certaines Organisations Non Gouvernementales (ONG).

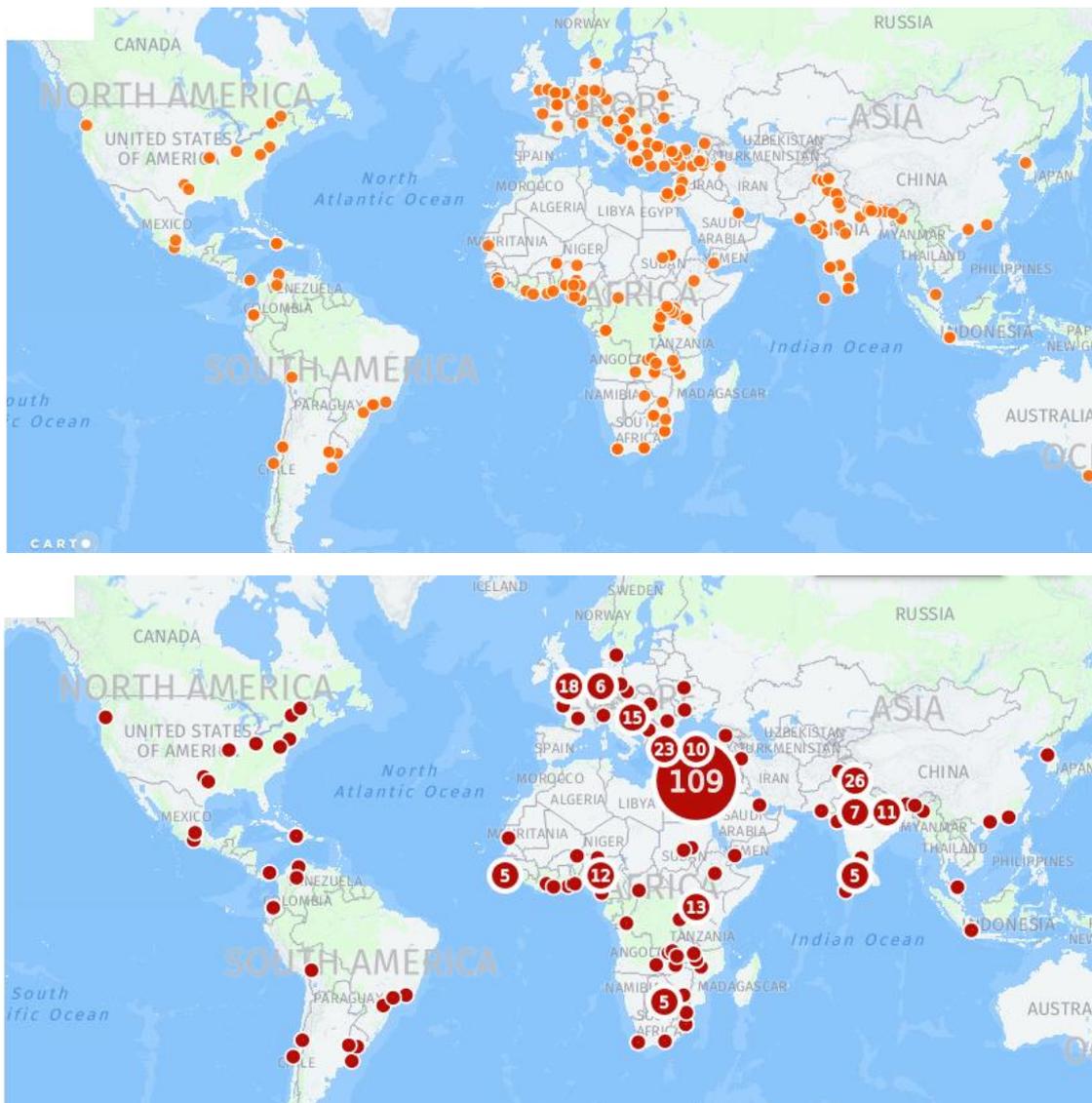


Figure 44 : Incidents (orange) et Nombre d'utilisations (rouge) de Gaz lacrymogènes dans le Monde en 2015. Dans l'ordre, les plus gros Utilisateurs sont Israël, la Turquie, l'Inde, la France, l'Afrique du Sud, le Nigeria, la Grèce, les Etats-Unis et l'Ouganda.

BIBLIOGRAPHIE

1. <https://desarmons.net/>. 2019.
2. <http://titus2h.e-monsite.com>. 2019.
3. Tanii, H. and K. Hashimoto, *Structure-acute toxicity relationship of dinitriles in mice*. Arch Toxicol, 1985. **57**(2): p. 88-93.
4. US Army Chemical School, *Potential Military Chemical/Biological Agents and Compounds*. US Army, Marine Corps, Navy and Air Force, 2005.
5. Schwenk, M., *Chemical warfare agents. Classes and targets*. Toxicol Lett, 2018. **293**: p. 253-263.
6. Cowell, E.M., *Chemical Warfare and the Doctor-I*. Br Med J, 1939. **2**(4109): p. 736-8.
7. Gibson, C.A., *Chemical Warfare as Developed During the World War-Probable Future Development*. Bull N Y Acad Med, 1937. **13**(7): p. 397-421.
8. Yamauchi, T., et al., *Possible production of arsenic hemoglobin adducts via exposure to arsine*. J Occup Health, 2015. **57**(2): p. 161-8.
9. Holmes, W.W., et al., *Conceptual approaches for treatment of phosgene inhalation-induced lung injury*. Toxicol Lett, 2016. **244**: p. 8-20.
10. Paromov, V., et al., *Sulfur mustard toxicity following dermal exposure: role of oxidative stress, and antioxidant therapy*. J Burns Wounds, 2007. **7**: p. e7.
11. Kan, R.K., et al., *Sulfur mustard-induced apoptosis in hairless guinea pig skin*. Toxicol Pathol, 2003. **31**(2): p. 185-90.
12. Goswami, D.G., et al., *Topical nitrogen mustard exposure causes systemic toxic effects in mice*. Exp Toxicol Pathol, 2015. **67**(2): p. 161-70.
13. Li, C., et al., *Molecular Mechanism Underlying Pathogenesis of Lewisite-Induced Cutaneous Blistering and Inflammation: Chemical Chaperones as Potential Novel Antidotes*. Am J Pathol, 2016. **186**(10): p. 2637-49.
14. Bleecker, M.L., *Carbon monoxide intoxication*. Handb Clin Neurol, 2015. **131**: p. 191-203.
15. Pearce, L.L., et al., *Reversal of cyanide inhibition of cytochrome c oxidase by the auxiliary substrate nitric oxide: an endogenous antidote to cyanide poisoning?* J Biol Chem, 2003. **278**(52): p. 52139-45.
16. Schep, L.J., et al., *Ricin as a weapon of mass terror--separating fact from fiction*. Environ Int, 2009. **35**(8): p. 1267-71.
17. Liu, S., et al., *Key tissue targets responsible for anthrax-toxin-induced lethality*. Nature, 2013. **501**(7465): p. 63-8.
18. Catena, R., et al., *Enhanced multiplexing in mass cytometry using osmium and ruthenium tetroxide species*. Cytometry A, 2016. **89**(5): p. 491-7.
19. Riches, J.R., et al., *Analysis of clothing and urine from Moscow theatre siege casualties reveals carfentanil and remifentanil use*. J Anal Toxicol, 2012. **36**(9): p. 647-56.
20. De Gregorio, D., et al., *d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology*. Int J Mol Sci, 2016. **17**(11).
21. Henriksson, J., et al., *The toxicity of organoarsenic-based warfare agents: in vitro and in vivo studies*. Arch Environ Contam Toxicol, 1996. **30**(2): p. 213-9.
22. Wennig, R., S. Schneider, and F. Meys, *GC/MS based identification of skunk spray maliciously deployed as "biological weapon" to harm civilians*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010. **878**(17-18): p. 1433-6.
23. Du, C., et al., *Repeated exposure to temperature variation exacerbates airway inflammation through TRPA1 in a mouse model of asthma*. Respirology, 2019. **24**(3): p. 238-245.
24. Hu, H., et al., *Tear gas--harassing agent or toxic chemical weapon?* JAMA, 1989. **262**(5): p. 660-3.
25. Organization, W.H., *Health aspects of chemical and biological weapons : report of a WHO group of consultants*. 1970.

26. Olaitan, P.B. and J.N. Ubah, *Accidental tear gas injuries in security agents*. Niger J Med, 2011. **20**(2): p. 275-8.
27. Corson, B.B. and R.W. Stoughton, *Reactions of Alpha, Beta-Unsaturated Dinitriles*. Journal of the American Chemical Society, 1928. **50**(10): p. 2825-2837.
28. Blumenfeld, R.M., M., *The military value and political implications of the use of riot control agents in chemical warfare*. Carnegie Endowment, New York, 1971.
29. Rengstorff, R.H., *The effects of the riot control agent CS on visual acuity*. Mil Med, 1969. **134**(3): p. 219-21.
30. Katz, S. and H. Salem, *Incapacitating Agents and Technologies: A Review **. 2019: p. 245-276.
31. Duenas, A., et al., *CO poisoning caused by inhalation of CH₃Cl contained in personal defense spray*. Am J Emerg Med, 2000. **18**(1): p. 120-1.
32. Varma, S. and P.J. Holt, *Severe cutaneous reaction to CS gas*. Clin Exp Dermatol, 2001. **26**(3): p. 248-50.
33. Wright, S., *An Appraisal of Technologies of Political Control*. Working document for the STOA, 1998.
34. Blain, P.G., *Tear gases and irritant incapacitants. 1-chloroacetophenone, 2-chlorobenzylidene malononitrile and dibenz[b,f]-1,4-oxazepine*. Toxicol Rev, 2003. **22**(2): p. 103-10.
35. Archieri, M.-J., H. Janiaut, and A. Picot, *Sécurité et prévention III : Les produits irritants*. . L'Actualité Chimique, 1992. **A - Les irritants cutanés et oculaires**(169): p. 241-256.
36. Lindsay, C.D., et al., *Potency of irritation by benzylidenemalononitriles in humans correlates with TRPA1 ion channel activation*. R Soc Open Sci, 2015. **2**(1): p. 140160.
37. Brone, B., et al., *Tear gasses CN, CR, and CS are potent activators of the human TRPA1 receptor*. Toxicol Appl Pharmacol, 2008. **231**(2): p. 150-6.
38. Bell, J.T., et al., *Differential methylation of the TRPA1 promoter in pain sensitivity*. Nat Commun, 2014. **5**: p. 2978.
39. Kang, K., et al., *Analysis of Drosophila TRPA1 reveals an ancient origin for human chemical nociception*. Nature, 2010. **464**(7288): p. 597-600.
40. Holland, P. and R.G. White, *The cutaneous reactions produced by o-chlorobenzylidenemalononitrile and -chloroacetophenone when applied directly to the skin of human subjects*. Br J Dermatol, 1972. **86**(2): p. 150-4.
41. Beswick, F.W., P. Holland, and K.H. Kemp, *Acute effects of exposure to orthochlorobenzylidene malononitrile (CS) and the development of tolerance*. Br J Ind Med, 1972. **29**(3): p. 298-306.
42. Punte, C.L., E.J. Owens, and P.J. Gutentag, *Exposures to orthochlorobenzylidene malononitrile. Controlled human exposures*. Arch Environ Health, 1963. **6**: p. 366-74.
43. Shmunes, E. and J.S. Taylor, *Industrial contact dermatitis. Effect of the riot control agent orthochlorobenzylidene malononitrile*. Arch Dermatol, 1973. **107**(2): p. 212-6.
44. Wheeler, H. and V. Murray, *Treating CS gas injuries to the eye. Poisons centre will monitor cases*. BMJ, 1995. **311**(7009): p. 871.
45. Haar, R.J., et al., *Health impacts of chemical irritants used for crowd control: a systematic review of the injuries and deaths caused by tear gas and pepper spray*. BMC Public Health, 2017. **17**(1): p. 831.
46. Annas, A., et al., *Towards Development of a Dermal Pain Model: In Vitro Activation of Rat and Human Transient Receptor Potential Ankyrin Repeat 1 and Safe Dermal Injection of o-Chlorobenzylidene Malononitrile to Rat*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2015. **117**(6): p. 375-82.
47. Ballantyne, B., et al., *The ophthalmic toxicology of o-chlorobenzylidene malononitrile (CS)*. Arch Toxicol, 1974. **32**(3): p. 149-68.
48. Ballantyne, B. and S. Callaway, *Inhalation toxicology and pathology of animals exposed to o-chlorobenzylidene malononitrile (CS)*. Med Sci Law, 1972. **12**(1): p. 43-65.
49. Gaskins, J.R., et al., *Lacrimating agents (CS and CN) in rats and rabbits. Acute effects on mouth, eyes, and skin*. Arch Environ Health, 1972. **24**(6): p. 449-54.
50. Cucinell, S.A., et al., *Biochemical interactions and metabolic fate of riot control agents*. Fed Proc, 1971. **30**(1): p. 86-91.

51. Olajos, E.J. and H. Salem, *Riot control agents: pharmacology, toxicology, biochemistry and chemistry*. J Appl Toxicol, 2001. **21**(5): p. 355-91.
52. Colgrave, H.F. and J.M. Creasey, *Ultrastructure of rat lungs following exposure to o-chlorobenzylidene malonitrile (CS)*. Med Sci Law, 1975. **15**(3): p. 187-97.
53. von Daniken, A., et al., *Tests for mutagenicity in Salmonella and covalent binding to DNA and protein in the rat of the riot control agent o-chlorobenzylidene malonitrile (CS)*. Arch Toxicol, 1981. **49**(1): p. 15-27.
54. National Toxicology, P., *NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of CS2 (94% o-Chlorobenzylmalonitrile, CAS No. 2698-41-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies)*. Natl Toxicol Program Tech Rep Ser, 1990. **377**: p. 1-211.
55. Bauchinger, M. and E. Schmid, *Clastogenicity of 2-chlorobenzylidene malonitrile (CS) in V79 Chinese hamster cells*. Mutat Res, 1992. **282**(4): p. 231-4.
56. Schmid, E. and M. Bauchinger, *Analysis of the aneuploidy inducing capacity of 2-chlorobenzylidene malonitrile (CS) and metabolites in V79 Chinese hamster cells*. Mutagenesis, 1991. **6**(4): p. 303-5.
57. Schmid, E., et al., *2-Chlorobenzylidene malonitrile (CS) causes spindle disturbances in V79 Chinese hamster cells*. Mutat Res, 1989. **226**(2): p. 133-6.
58. Ziegler-Skylakakis, K., K.H. Summer, and U. Andrae, *Mutagenicity and cytotoxicity of 2-chlorobenzylidene malonitrile (CS) and metabolites in V79 Chinese hamster cells*. Arch Toxicol, 1989. **63**(4): p. 314-9.
59. Salassidis, K., E. Schmid, and M. Bauchinger, *Mitotic spindle damage induced by 2-chlorobenzylidene malonitrile (CS) in V79 Chinese hamster cells examined by differential staining of the spindle apparatus and chromosomes*. Mutat Res, 1991. **262**(4): p. 263-6.
60. Nusse, M., S. Recknagel, and W. Beisker, *Micronuclei induced by 2-chlorobenzylidene malonitrile contain single chromosomes as demonstrated by the combined use of flow cytometry and immunofluorescent staining with anti-kinetochore antibodies*. Mutagenesis, 1992. **7**(1): p. 57-67.
61. Miller, B.M. and M. Nusse, *Analysis of micronuclei induced by 2-chlorobenzylidene malonitrile (CS) using fluorescence in situ hybridization with telomeric and centromeric DNA probes, and flow cytometry*. Mutagenesis, 1993. **8**(1): p. 35-41.
62. Weller, E.M., M. Kubbies, and M. Nusse, *Induction of cell cycle perturbations by the tear gas 2-chlorobenzylidene malonitrile in synchronously and asynchronously proliferating mammalian cells*. Cytometry, 1995. **19**(4): p. 334-42.
63. McGregor, D.B., et al., *Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay. II: 18 coded chemicals*. Environ Mol Mutagen, 1988. **11**(1): p. 91-118.
64. Marrs, T.C., et al., *A repeated dose study of the toxicity of inhaled 2-chlorobenzylidene malonitrile (CS) aerosol in three species of laboratory animal*. Arch Toxicol, 1983. **52**(3): p. 183-98.
65. Weigernd, D.A., *Cutaneous Reaction to the Riot Control Agent CS*. Military Medicine, 1969. **134**(6): p. 437-440.
66. Rengstorff, R.H. and M.M. Mershon, *CS in water. II. Effects on human eyes*. Mil Med, 1971. **136**(2): p. 149-51.
67. Thomas, R.J., et al., *Acute pulmonary effects from o-chlorobenzylidenemalonitrile "tear gas": a unique exposure outcome unmasked by strenuous exercise after a military training event*. Mil Med, 2002. **167**(2): p. 136-9.
68. McDonald, E.C. and R.T. Mahon, *U.S. Marine Corps Amphibious Reconnaissance (Recon) students requiring hospitalization with pulmonary edema after strenuous exercise following exposure to o-chloro-benzylidenemalonitrile*. Mil Med, 2002. **167**(11): p. iii-iv.
69. Hout, J.J., et al., *Evaluation of an Intervention to Reduce Tear Gas Exposures and Associated Acute Respiratory Illnesses in a US Army Basic Combat Training Cohort*. The Open Epidemiology Journal, 2014. **7**(1): p. 37-45.

70. Hout, J.J., et al., *O-chlorobenzylidene malononitrile (CS riot control agent) exposure in a U.S. Army basic combat training cohort*. J Environ Health, 2014. **77**(3): p. 14-21.
71. Arbak, P., et al., *Long term effects of tear gases on respiratory system: analysis of 93 cases*. ScientificWorldJournal, 2014. **2014**: p. 963638.
72. Cole, T.J., et al., *Ventilation, cardiac frequency and pattern of breathing during exercise in men exposed to O-chlorobenzylidene malononitrile (CS) and ammonia gas in low concentrations*. Q J Exp Physiol Cogn Med Sci, 1977. **62**(4): p. 341-51.
73. Vittitow, W.L., *Technical Report of Industrial Hygiene Accident Investigation No. B7106-092/070-0233-01 Regarding Building 7106, Gas Mask Test Chamber*. Department of Preventive Medicine Services. Fort Knox, Kentucky, 2002.
74. Watson, K. and R. Rycroft, *Unintended cutaneous reactions to CS spray*. Contact Dermatitis, 2005. **53**(1): p. 9-13.
75. Gray, P.J., *Letter*. Eye, 1997. **11**(6): p. 949-950.
76. Gray, P.J., *Is CS spray dangerous. Formulation affects toxicity*. BMJ, 2000. **321**(7252): p. 46-7.
77. Ferslew, K.E., R.H. Orcutt, and A.N. Hagardorn, *Spectral differentiation and gas chromatographic/mass spectrometric analysis of the lacrimators 2-chloroacetophenone and o-chlorobenzylidene malononitrile*. J Forensic Sci, 1986. **31**(2): p. 658-65.
78. Ro, Y.S. and C.W. Lee, *Tear gas dermatitis. Allergic contact sensitization due to CS*. Int J Dermatol, 1991. **30**(8): p. 576-7.
79. Parneix-Spake, A., et al., *Severe cutaneous reactions to self-defense sprays*. Arch Dermatol, 1993. **129**(7): p. 913.
80. Kanerva, L., et al., *A single accidental exposure may result in a chemical burn, primary sensitization and allergic contact dermatitis*. Contact Dermatitis, 1994. **31**(4): p. 229-35.
81. Sommer, S. and S.M. Wilkinson, *Exposure-pattern dermatitis due to CS gas*. Contact Dermatitis, 1999. **40**(1): p. 46-7.
82. Zekri, A.M., et al., *Acute mass burns caused by o-chlorobenzylidene malononitrile (CS) tear gas*. Burns, 1995. **21**(8): p. 586-9.
83. Anderson, P.J., et al., *Acute effects of the potent lacrimator o-chlorobenzylidene malononitrile (CS) tear gas*. Hum Exp Toxicol, 1996. **15**(6): p. 461-5.
84. Hoffmann, D.H., *Eye burns caused by tear gas*. Br J Ophthalmol, 1967. **51**(4): p. 265-8.
85. Levine, R.A. and C.J. Stahl, *Eye injury caused by tear-gas weapons*. Am J Ophthalmol, 1968. **65**(4): p. 497-508.
86. Leopold, I.H. and T.W. Lieberman, *Chemical injuries of the cornea*. Fed Proc, 1971. **30**(1): p. 92-5.
87. Oksala, A. and L. Salminen, *Eye injuries caused by tear-gas hand weapons*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1975. **53**(6): p. 908-13.
88. McClean, R., *Riot-control agents: personal experience*. Br Med J, 1969. **3**(5671): p. 652-3.
89. Hu, H. and D. Christiani, *Reactive airways dysfunction after exposure to teargas*. Lancet, 1992. **339**(8808): p. 1535.
90. Park, S. and S.T. Giammona, *Toxic effects of tear gas on an infant following prolonged exposure*. Am J Dis Child, 1972. **123**(3): p. 245-6.
91. Bayeux-Dunglas, M.C., et al., *[Occupational asthma in a teacher after repeated exposure to tear gas]*. Rev Mal Respir, 1999. **16**(4): p. 558-9.
92. Hill, A.R., et al., *Medical hazards of the tear gas CS. A case of persistent, multisystem, hypersensitivity reaction and review of the literature*. Medicine (Baltimore), 2000. **79**(4): p. 234-40.
93. Zakhama, L., et al., *Can CS gas induce myocardial infarction?* Tunis Med, 2016. **94**(10): p. 626-628.
94. Almog, C. and A. Grushka, *[Acute myocardial infarction after exposure to tear gas]*. Harefuah, 1974. **87**(10): p. 459-61.
95. Ledgard, J., *The Preparatory Manual of Black Powder and Pyrotechnics*. 2007.

96. Leadbeater, L., *The absorption of ortho-chlorobenzylidenemalononitrile (CS) by the respiratory tract*. Toxicol Appl Pharmacol, 1973. **25**(1): p. 101-10.
97. Lukey, B.J., et al., *Chemical Warfare Agents Chemistry, Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics*. 2007.
98. Picot, A., *Aspect biochimique de la toxicité de diverses substances chimiques (solvants, produits mutagènes, cancérrogènes...)*. C.N.R.S., 1975.
99. Frankenberg, L. and B. Sorbo, *Formation of cyanide from o-chlorobenzylidene malononitrile and its toxicological significance*. Arch Toxicol, 1973. **31**(2): p. 99-108.
100. Hamel, J., *A review of acute cyanide poisoning with a treatment update*. Crit Care Nurse, 2011. **31**(1): p. 72-81; quiz 82.
101. Nakajima, T., *Roles of Sulfur Metabolism and Rhodanese in Detoxification and Anti-Oxidative Stress Functions in the Liver: Responses to Radiation Exposure*. Med Sci Monit, 2015. **21**: p. 1721-5.
102. Council, N.R., *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 16*. 2014, Washington, DC: The National Academies Press. 398.
103. Brewster, K., et al., *The fate of 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS) in rats*. Xenobiotica, 1987. **17**(8): p. 911-24.
104. Porter, E.S., D.V.; Tees, T.F.S., *The pyrolysis of o-chlorobenzylmalononitrile in a gas flow system*. Porton Technical Paper, 1961. **788**.
105. McNamara, B.P.O., E.J.; Weimer, J.T.; Ballard, T.A.; Vocci, F.J., *Toxicology of riot chemical chemicals - CS, CN, and DM*. Medical Research Laboratory Edgewood Arsenal, 1969.
106. Kluchinsky, T.A., Jr., et al., *Liberation of hydrogen cyanide and hydrogen chloride during high-temperature dispersion of CS riot control agent*. AIHA J (Fairfax, Va), 2002. **63**(4): p. 493-6.
107. Johnson-Kanapathy, E., *Quantification of Hydrogen Cyanide at Low Temperature CS Dispersal*. Faculty of the PMB Graduate Program, 2013.
108. Kluchinsky, T.A., Jr., et al., *Formation of 2-chlorobenzylidenemalononitrile (CS riot control agent) thermal degradation products at elevated temperatures*. J Chromatogr A, 2002. **952**(1-2): p. 205-13.
109. Stern, J., H. Weil-Malherbe, and R.H. Green, *The effects and the fate of malononitrile and related compounds in animals tissues*. Biochem J, 1952. **52**(1): p. 114-25.
110. Patai, S. and Z. Rappoport, *71. Nucleophilic attacks on carbon-carbon double bonds. Part II. Cleavage of arylmethylenemalononitriles by water in 95% ethanol*. J. Chem. Soc., 1962. **0**(0): p. 383-391.
111. Jones, G.R. and M.S. Israel, *Mechanism of toxicity of injected CS gas*. Nature, 1970. **228**(5278): p. 1315-7.
112. Ballantyne, B., *The cyanogenic potential of 2-chlorobenzylidene malononitrile*. Toxicologist, 1983.
113. Buchanan, M.A., et al., *Association between exposure to o-chlorobenzylidene malononitrile (CS riot control agent) and urinary metabolite 2-chlorohippuric acid in U.S. Army Mask Confidence Training*. J Occup Environ Hyg, 2017. **14**(9): p. 712-719.
114. Ahmed, A.E. and M.Y. Farooqui, *Comparative toxicities of aliphatic nitriles*. Toxicol Lett, 1982. **12**(2-3): p. 157-63.
115. Petrakis, N.L., H.R. Bierman, and M.B. Shimkin, *Substituted malononitriles in neoplastic diseases in man*. Cancer Res, 1952. **12**(8): p. 573.
116. Brown, E.S., et al., *Toxicity of a trimer of malononitrile*. Lancet, 1968. **2**(7570): p. 736-7.
117. Meyers, D., *Effect of "Malononitrile" on Physical and Mental Status of Schizophrenic Patients*. Archives of Neurology And Psychiatry, 1950. **63**(4): p. 586.
118. Ballantyne, B. and D.W. Swanston, *The comparative acute mammalian toxicity of 1-chloroacetophenone (CN) and 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS)*. Arch Toxicol, 1978. **40**(2): p. 75-95.

119. Leadbeater, L., G.L. Sainsbury, and D. Utley, *Ortho-chlorobenzylmalononitrile: a metabolite formed from ortho-chlorobenzylidenemalononitrile (CS)*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1973. **25**(1): p. 111-6.
120. Yamanaka, S., et al., *Validity of salivary thiocyanate as an indicator of cyanide exposure from smoking*. *Bull Tokyo Dent Coll*, 1991. **32**(4): p. 157-63.
121. K El-Masry, M., *Thiocyanate Blood Levels in Chlorobenzylidenemalononitrile (CS) Riot Control Gas Patients;the Egyptian Experience*. *Journal of Forensic Toxicology & Pharmacology*, 2013. **02**(01).
122. Riches, J.R., et al., *The development of an analytical method for urinary metabolites of the riot control agent 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS)*. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013. **928**: p. 125-30.
123. J. Deschamps, F., *Involuntary occupational drug exposure*. *Clinical Case Reports and Reviews*, 2016. **2**(2).
124. Cherbuin, M., F. Zelder, and W. Karlen, *Quantifying cyanide in water and foodstuff using corrin-based CyanoKit technologies and a smartphone*. *Analyst*, 2018. **144**(1): p. 130-136.
125. Anizon, E., <https://www.nouvelobs.com/societe/20190724.OBS16335/alexander-samuel-l-homme-qui-enquete-sur-le-gaz-lacrymogene-utilise-contre-les-gilets-jaunes.html>. 2019.
126. Anizon, E., <https://www.nouvelobs.com/societe/20190807.OBS16885/une-etude-de-gilets-jaunes-se-penche-sur-les-effets-du-gaz-lacrymogene-sur-la-sante.html>. L'obs, 2019.
127. Stanley, R.E., C.G. Bower, and G.A. Sullivan, *Influence of sodium chloride reduction and replacement with potassium chloride based salts on the sensory and physico-chemical characteristics of pork sausage patties*. *Meat Sci*, 2017. **133**: p. 36-42.
128. Johnson, W., Jr., *Safety assessment of MIBK (methyl isobutyl ketone)*. *Int J Toxicol*, 2004. **23** **Suppl 1**: p. 29-57.
129. Hjelm, E.W., et al., *Percutaneous uptake and kinetics of methyl isobutyl ketone (MIBK) in the guinea-pig*. *Toxicol Lett*, 1991. **56**(1-2): p. 79-86.
130. Lapadula, D.M., et al., *Induction of cytochrome P450 isozymes by simultaneous inhalation exposure of hens to n-hexane and methyl iso-butyl ketone (MiBK)*. *Biochem Pharmacol*, 1991. **41**(6-7): p. 877-83.
131. Abou-Donia, M.B., et al., *The synergism of n-hexane-induced neurotoxicity by methyl isobutyl ketone following subchronic (90 days) inhalation in hens: induction of hepatic microsomal cytochrome P-450*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1985. **81**(1): p. 1-16.
132. Phillips, R.D., et al., *A 14-week vapor inhalation toxicity study of methyl isobutyl ketone*. *Fundam Appl Toxicol*, 1987. **9**(3): p. 380-8.
133. Centre, B.S., *Comparison of ocular irritation in the New Zealand rabbit of two products CAP-STUN and CS (7% in MIBK)*. 1993.
134. Euripidou, E., R. MacLehose, and A. Fletcher, *An investigation into the short term and medium term health impacts of personal incapacitant sprays. A follow up of patients reported to the National Poisons Information Service (London)*. *Emerg Med J*, 2004. **21**(5): p. 548-52.
135. Wheeler, H., et al., *Surveillance into crowd control agents*. *Lancet*, 1998. **352**(9132): p. 991-2.
136. Sacks, W., *Evidence for the metabolism of maleic acid in dogs and human beings*. *Science*, 1958. **127**(3298): p. 594.
137. Harrison, H.E. and H.C. Harrison, *Experimental production of renal glycosuria, phosphaturia, and aminoaciduria by injection of maleic acid*. *Science*, 1954. **120**(3120): p. 606-8.
138. Woods, L.L. and E.W. Young, *Impaired renal hemodynamic response to protein feeding in dogs with experimental Fanconi syndrome*. *Am J Physiol*, 1991. **261**(1 Pt 2): p. F14-21.
139. Eiam-ong, S., et al., *Insights into the biochemical mechanism of maleic acid-induced Fanconi syndrome*. *Kidney Int*, 1995. **48**(5): p. 1542-8.
140. Grant, W.M. and C.C. Thomas, *Toxicology of the eye, third edition*. *Journal of Toxicology: Cutaneous and Ocular Toxicology*, 2008. **6**(2): p. 155-156.
141. Brown-Woodman, P.D., et al., *Effects of malonic, maleic, citric and caffeic acids on the motility of human sperm and penetration of cervical mucus*. *Int J Fertil*, 1985. **30**(3): p. 38-44.

142. Stein, D.M. and H. Schnieden, *Effect of antidepressant drugs on the in-vitro egg-penetrating ability of golden hamster epididymal spermatozoa*. J Reprod Fertil, 1983. **68**(1): p. 227-33.
143. Yanagisawa, K., K. Nishio, and S. Gotoh, *Screening for carcinogens by the DNA synthesis inhibition test using human fibroblasts*. Mutat Res, 1987. **183**(1): p. 89-94.
144. Tcharkhtchi, A., L. Audouin, and J. Verdu, *Chemiluminescence of diglycidyl ether of bisphenol A--norbornene anhydride networks*. J Biolumin Chemilumin, 1993. **8**(6): p. 315-23.
145. Saragas, N., et al., *Exploring the Reactivity of Na[W2(mu-Cl)3Cl4(THF)2](THF)3 towards the Polymerization of Selected Cycloolefins*. Molecules, 2015. **20**(12): p. 21896-908.
146. Rietveld, E.C., et al., *2-Chlorobenzylmercapturic acid, a metabolite of the riot control agent 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS) in the rat*. Arch Toxicol, 1983. **54**(2): p. 139-44.
147. Rietveld, E.C., M.M. Hendriks, and F. Seutter-Berlage, *Glutathione conjugation of chlorobenzylidene malononitriles in vitro and the biotransformation to mercapturic acids in rats*. Arch Toxicol, 1986. **59**(4): p. 228-34.
148. Isom, G.E. and J.L. Way, *Effects of oxygen on the antagonism of cyanide intoxication: cytochrome oxidase, in vitro*. Toxicol Appl Pharmacol, 1984. **74**(1): p. 57-62.
149. Pettersen, J.C. and S.D. Cohen, *Antagonism of cyanide poisoning by chlorpromazine and sodium thiosulfate*. Toxicol Appl Pharmacol, 1985. **81**(2): p. 265-73.
150. Johnson, J.D., et al., *Peroxidation of brain lipids following cyanide intoxication in mice*. Toxicology, 1987. **46**(1): p. 21-8.
151. Way, J.L., *Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1984. **24**: p. 451-81.
152. Carella, F., et al., *Dystonic-Parkinsonian syndrome after cyanide poisoning: clinical and MRI findings*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988. **51**(10): p. 1345-8.
153. Funata, N., et al., *A study of experimental cyanide encephalopathy in the acute phase--physiological and neuropathological correlation*. Acta Neuropathol, 1984. **64**(2): p. 99-107.
154. Kales, S.N., et al., *Paranoid psychosis after exposure to cyanide*. Arch Environ Health, 1997. **52**(3): p. 245-6.
155. Patel, M.N., et al., *Enhancement of NMDA-mediated responses by cyanide*. Neurochem Res, 1994. **19**(10): p. 1319-23.
156. Sips, P.Y., et al., *Identification of specific metabolic pathways as druggable targets regulating the sensitivity to cyanide poisoning*. PLoS One, 2018. **13**(6): p. e0193889.
157. Yoshikawa, S., K. Muramoto, and K. Shinzawa-Itoh, *Proton-pumping mechanism of cytochrome C oxidase*. Annu Rev Biophys, 2011. **40**: p. 205-23.
158. Kaila, V.R., M.I. Verkhovskiy, and M. Wikstrom, *Proton-coupled electron transfer in cytochrome oxidase*. Chem Rev, 2010. **110**(12): p. 7062-81.
159. Yoshikawa, S. and A. Shimada, *Reaction mechanism of cytochrome c oxidase*. Chem Rev, 2015. **115**(4): p. 1936-89.
160. Himwich, W.A. and J.P. Saunders, *Enzymatic conversion of cyanide to thiocyanate*. Am J Physiol, 1948. **153**(2): p. 348-54.
161. Pettersen, J.C. and S.D. Cohen, *The effects of cyanide on brain mitochondrial cytochrome oxidase and respiratory activities*. J Appl Toxicol, 1993. **13**(1): p. 9-14.
162. Hendrix, R.J., et al., *Successful Renal Transplantation after Presumed Cyanide Toxicity Treated with Hydroxocobalamin and Review of the Literature*. Case Rep Transplant, 2018. **2018**: p. 3753479.
163. Chen, Q., et al., *Production of reactive oxygen species by mitochondria: central role of complex III*. J Biol Chem, 2003. **278**(38): p. 36027-31.
164. Mills, E.M., et al., *Cyanide-induced apoptosis and oxidative stress in differentiated PC12 cells*. J Neurochem, 1996. **67**(3): p. 1039-46.
165. Ola-Mudathir, K.F. and E.N. Maduagwu, *Antioxidant Effects of Methanol Extract of Allium cepa linn on Cyanide-induced Renal Toxicity in Male Wistar Rats*. Niger J Physiol Sci, 2014. **29**(2): p. 147-51.

166. Li, L., et al., *Oxidative stress and cyclooxygenase-2 induction mediate cyanide-induced apoptosis of cortical cells*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2002. **185**(1): p. 55-63.
167. Maduh, E.U., et al., *Cyanide-induced neurotoxicity: calcium mediation of morphological changes in neuronal cells*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1990. **103**(2): p. 214-21.
168. Maduh, E.U., et al., *Cyanide-induced neurotoxicity: mechanisms of attenuation by chlorpromazine*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1988. **96**(1): p. 60-7.
169. Maduh, E.U., J.L. Borowitz, and G.E. Isom, *Cyanide-induced alteration of cytosolic pH: involvement of cellular hydrogen ion handling processes*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1990. **106**(2): p. 201-8.
170. Bhattacharya, R. and P.V. Lakshmana Rao, *Pharmacological interventions of cyanide-induced cytotoxicity and DNA damage in isolated rat thymocytes and their protective efficacy in vivo*. *Toxicol Lett*, 2001. **119**(1): p. 59-70.
171. Jones, D.C., et al., *Cyanide enhancement of dopamine-induced apoptosis in mesencephalic cells involves mitochondrial dysfunction and oxidative stress*. *Neurotoxicology*, 2003. **24**(3): p. 333-42.
172. Douiev, L. and A. Saada, *The pathomechanism of cytochrome c oxidase deficiency includes nuclear DNA damage*. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2018. **1859**(9): p. 893-900.
173. Zhang, X., et al., *Cyanide-induced death of dopaminergic cells is mediated by uncoupling protein-2 up-regulation and reduced Bcl-2 expression*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009. **238**(1): p. 11-9.
174. Yang, Z., et al., *Inhibiting Cytochrome C Oxidase Leads to Alleviated Ischemia Reperfusion Injury*. *Korean Circ J*, 2017. **47**(2): p. 193-200.
175. Petkovic, A.M., et al., *The Effects of Potassium Cyanide on the Functional Recovery of Isolated Rat Hearts after Ischemia and Reperfusion: The Role of Oxidative Stress*. *Oxid Med Cell Longev*, 2018. **2018**: p. 5979721.
176. Jackson, L.C., et al., *Carbamylation of hemoglobin in vivo with chronic sublethal dietary cyanide: implications for hemoglobin S*. *Biochem Med Metab Biol*, 1988. **39**(1): p. 64-8.
177. Zeng, J., *Lysine modification of metallothionein by carbamylation and guanidination*. *Methods Enzymol*, 1991. **205**: p. 433-7.
178. Kraus, L.M., M.R. Jones, and A.P. Kraus, Jr., *Essential carbamoyl-amino acids formed in vivo in patients with end-stage renal disease managed by continuous ambulatory peritoneal dialysis: isolation, identification, and quantitation*. *J Lab Clin Med*, 1998. **131**(5): p. 425-31.
179. Kalim, S., *Protein carbamylation in end stage renal disease: is there a mortality effect?* *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2018. **27**(6): p. 454-462.
180. Peterson, C.M., et al., *Sodium cyanate induced polyneuropathy in patients with sickle-cell disease*. *Ann Intern Med*, 1974. **81**(2): p. 152-8.
181. Delporte, C., et al., *Myeloperoxidase-catalyzed oxidation of cyanide to cyanate: A potential carbamylation route involved in the formation of atherosclerotic plaques?* *J Biol Chem*, 2018. **293**(17): p. 6374-6386.
182. Bumoko, G.M., et al., *Lower serum levels of selenium, copper, and zinc are related to neuromotor impairments in children with konzo*. *J Neurol Sci*, 2015. **349**(1-2): p. 149-53.
183. Beilstein, M.A. and P.D. Whanger, *Effects of cyanide on selenium metabolism in rats*. *J Nutr*, 1984. **114**(5): p. 929-37.
184. Zdrojewicz, Z., et al., *[Evaluation of magnesium, zinc, copper and calcium levels in workers exposed to organic solvents, hydrogen cyanide and harmful physical factors]*. *Med Pr*, 1996. **47**(3): p. 217-25.
185. Behari, J.R., K. Mengel, and K.D. Friedberg, *Zinc, copper and manganese in the organs of rats after sublethal cyanide intoxication*. *Arch Toxicol*, 1981. **48**(1): p. 41-50.
186. Organization, W.H., *Hydrogen Cyanide and Cyanides: Human Health Aspects*. Concise International Chemical Assessment Document 2004. **61**.
187. Westley, J., et al., *The sulfurtransferases*. *Fundam Appl Toxicol*, 1983. **3**(5): p. 377-82.

188. Kambale, K.J., et al., *Lower sulfurtransferase detoxification rates of cyanide in konzo-A tropical spastic paralysis linked to cassava cyanogenic poisoning*. Neurotoxicology, 2017. **59**: p. 256-262.
189. Kimani, S., et al., *Cross-species and tissue variations in cyanide detoxification rates in rodents and non-human primates on protein-restricted diet*. Food Chem Toxicol, 2014. **66**: p. 203-9.
190. Petrikovics, I., et al., *Encapsulation of rhodanese and organic thiosulfonates by mouse erythrocytes*. Fundam Appl Toxicol, 1994. **23**(1): p. 70-5.
191. Libiad, M., A. Sriraman, and R. Banerjee, *Polymorphic Variants of Human Rhodanese Exhibit Differences in Thermal Stability and Sulfur Transfer Kinetics*. J Biol Chem, 2015. **290**(39): p. 23579-88.
192. Scott, E.M. and R.C. Wright, *Identity of beta-mercaptopyruvate sulfurtransferase and rhodanese in human erythrocytes*. Biochem Biophys Res Commun, 1980. **97**(4): p. 1334-8.
193. Ansell, M. and F.A. Lewis, *A review of cyanide concentrations found in human organs. A survey of literature concerning cyanide metabolism, 'normal', non-fatal, and fatal body cyanide levels*. J Forensic Med, 1970. **17**(4): p. 148-55.
194. Porter, D.W., E.W. Nealley, and S.I. Baskin, *In vivo detoxification of cyanide by cystathionase gamma-lyase*. Biochem Pharmacol, 1996. **52**(6): p. 941-4.
195. Gyamfi, O.A., et al., *Metabolism of Cyanide by Glutathione To Produce the Novel Cyanide Metabolite 2-Aminothiazoline-4-oxoaminoethanoic Acid*. Chem Res Toxicol, 2019. **32**(4): p. 718-726.
196. Fasco, M.J., et al., *Cyanide adducts with human plasma proteins: albumin as a potential exposure surrogate*. Chem Res Toxicol, 2007. **20**(4): p. 677-84.
197. Singh, P., P. Rao, and R. Bhattacharya, *Dose and time-dependent effects of cyanide on thiosulfate sulfurtransferase, 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, and cystathionine lambda-lyase activities*. J Biochem Mol Toxicol, 2013. **27**(12): p. 499-507.
198. Sousa, A.B., et al., *Toxicokinetics of cyanide in rats, pigs and goats after oral dosing with potassium cyanide*. Arch Toxicol, 2003. **77**(6): p. 330-4.
199. Li, S.Y., I. Petrikovics, and J. Yu, *The potential use of 2-aminothiazoline-4-carboxylic acid (ATCA) as a forensic marker for cyanide exposure in medicolegal death investigation: A review*. Forensic Sci Rev, 2019. **31**(1): p. 45-58.
200. Zijlstra, W.G. and A. Buursma, *Rapid multicomponent analysis of hemoglobin derivatives for controlled antidotal use of methemoglobin-forming agents in cyanide poisoning*. Clin Chem, 1993. **39**(8): p. 1685-9.
201. Lavon, O. and Y. Bentur, *Does amyl nitrite have a role in the management of pre-hospital mass casualty cyanide poisoning?* Clin Toxicol (Phila), 2010. **48**(6): p. 477-84.
202. Chen, K.K. and C.L. Rose, *Nitrite and thiosulfate therapy in cyanide poisoning*. J Am Med Assoc, 1952. **149**(2): p. 113-9.
203. Klimmek, R., H. Fladerer, and N. Weger, *Circulation, respiration, and blood homeostasis in cyanide-poisoned dogs after treatment with 4-dimethylaminophenol or cobalt compounds*. Arch Toxicol, 1979. **43**(2): p. 121-33.
204. Cittadini, A., T. Galeotti, and T. Terranova, *The effect of pyruvate on cyanide-inhibited respiration in intact ascites tumor cells*. Experientia, 1971. **27**(6): p. 633-5.
205. Norris, J.C., W.A. Utley, and A.S. Hume, *Mechanism of antagonizing cyanide-induced lethality by alpha-ketoglutaric acid*. Toxicology, 1990. **62**(3): p. 275-83.
206. Satpute, R.M., J. Hariharakrishnan, and R. Bhattacharya, *Effect of alpha-ketoglutarate and N-acetyl cysteine on cyanide-induced oxidative stress mediated cell death in PC12 cells*. Toxicol Ind Health, 2010. **26**(5): p. 297-308.
207. Satpute, R.M., et al., *Efficacy assessment of co-treated alpha-ketoglutarate and N-acetyl cysteine against the subchronic toxicity of cyanide in rats*. Toxicol Ind Health, 2019. **35**(6): p. 410-423.

208. Keniston, R.C., S. Cabellon, Jr., and K.S. Yarbrough, *Pyridoxal 5'-phosphate as an antidote for cyanide, spermine, gentamicin, and dopamine toxicity: an in vivo rat study*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1987. **88**(3): p. 433-41.
209. Hambright, P. and R. Langley, *Cyanide scavengers: kinetics of the reactions of cyanide with a water soluble cobalt(III) porphyrin*. *J Inorg Biochem*, 1988. **32**(3): p. 197-205.
210. Nagler, J., R.A. Provoost, and G. Parizel, *Hydrogen cyanide poisoning: treatment with cobalt EDTA*. *J Occup Med*, 1978. **20**(6): p. 414-6.
211. Yuan, Q., L.L. Pearce, and J. Peterson, *Relative Propensities of Cytochrome c Oxidase and Cobalt Corrins for Reaction with Cyanide and Oxygen: Implications for Amelioration of Cyanide Toxicity*. *Chem Res Toxicol*, 2017. **30**(12): p. 2197-2208.
212. DesLauriers, C.A., A.M. Burda, and M. Wahl, *Hydroxocobalamin as a cyanide antidote*. *Am J Ther*, 2006. **13**(2): p. 161-5.
213. Hall, A.H., R. Dart, and G. Bogdan, *Sodium thiosulfate or hydroxocobalamin for the empiric treatment of cyanide poisoning?* *Ann Emerg Med*, 2007. **49**(6): p. 806-13.
214. Nelson, L., *Acute cyanide toxicity: mechanisms and manifestations*. *J Emerg Nurs*, 2006. **32**(4 Suppl): p. S8-11.
215. Bhattacharya, R., et al., *Oxidative damage mediated iNOS and UCP-2 upregulation in rat brain after sub-acute cyanide exposure: dose and time-dependent effects*. *Drug Chem Toxicol*, 2018: p. 1-8.
216. Hall, A.H. and B.H. Rumack, *Clinical toxicology of cyanide*. *Ann Emerg Med*, 1986. **15**(9): p. 1067-74.
217. Morocco, A.P., *Cyanides*. *Crit Care Clin*, 2005. **21**(4): p. 691-705, vi.
218. Lam, K.K. and F.L. Lau, *An incident of hydrogen cyanide poisoning*. *Am J Emerg Med*, 2000. **18**(2): p. 172-5.
219. Peden, N.R., et al., *Industrial exposure to hydrogen cyanide: implications for treatment*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986. **293**(6546): p. 538.
220. Blanc, P., et al., *Cyanide intoxication among silver-reclaiming workers*. *JAMA*, 1985. **253**(3): p. 367-71.
221. El Ghawabi, S.H., et al., *Chronic cyanide exposure: a clinical, radioisotope, and laboratory study*. *Br J Ind Med*, 1975. **32**(3): p. 215-9.
222. Bonsall, J.L., *Survival without sequelae following exposure to 500 mg/m³ of hydrogen cyanide*. *Hum Toxicol*, 1984. **3**(1): p. 57-60.
223. Singh, B.M., et al., *The metabolic effects of fatal cyanide poisoning*. *Postgrad Med J*, 1989. **65**(770): p. 923-5.
224. Brierley, J.B., A.W. Brown, and J. Calverley, *Cyanide intoxication in the rat: physiological and neuropathological aspects*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1976. **39**(2): p. 129-40.
225. Levine, S. and W. Stypulkowski, *Experimental cyanide encephalopathy*. *AMA Arch Pathol*, 1959. **67**(3): p. 306-23.
226. Smith, A.D., S. Duckett, and A.H. Waters, *Neuropathological Changes in Chronic Cyanide Intoxication*. *Nature*, 1963. **200**: p. 179-81.
227. Philbrick, D.J., et al., *Effects of prolonged cyanide and thiocyanate feeding in rats*. *J Toxicol Environ Health*, 1979. **5**(4): p. 579-92.
228. Bradley, G.A., et al., *Neuroaxonal degeneration in sheep grazing Sorghum pastures*. *J Vet Diagn Invest*, 1995. **7**(2): p. 229-36.
229. Adams, L.G., et al., *Cystitis and ataxia associated with sorghum ingestion by horses*. *J Am Vet Med Assoc*, 1969. **155**(3): p. 518-24.
230. Soto-Blanco, B. and S.L. Gorniak, *Toxic effects of prolonged administration of leaves of cassava (Manihot esculenta Crantz) to goats*. *Exp Toxicol Pathol*, 2010. **62**(4): p. 361-6.
231. McKenzie, R.A. and L.I. McMicking, *Ataxia and urinary incontinence in cattle grazing sorghum*. *Aust Vet J*, 1977. **53**(10): p. 496-7.
232. Mills, E.M., et al., *Differential susceptibility of brain areas to cyanide involves different modes of cell death*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999. **156**(1): p. 6-16.

233. Soto-Blanco, B., P.C. Marioka, and S.L. Gorniak, *Effects of long-term low-dose cyanide administration to rats*. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2002. **53**(1): p. 37-41.
234. Makene, W.J. and J. Wilson, *Biochemical studies in Tanzanian patients with ataxic tropical neuropathy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1972. **35**(1): p. 31-3.
235. Osuntokun, B.O., G.L. Monekosso, and J. Wilson, *Relationship of a degenerative tropical neuropathy to diet: report of a field survey*. *Br Med J*, 1969. **1**(5643): p. 547-50.
236. Williams, A.O. and B.O. Osuntokun, *Peripheral neuropathy in tropical (nutritional) ataxia in Nigeria. Light and electron microscopic study*. *Arch Neurol*, 1969. **21**(5): p. 475-92.
237. Solberg, Y., M. Rosner, and M. Belkin, *The association between cigarette smoking and ocular diseases*. *Surv Ophthalmol*, 1998. **42**(6): p. 535-47.
238. Freeman, A.G., *Sublingual cobalamin for pernicious anaemia*. *Lancet*, 1999. **354**(9195): p. 2080; author reply 2081.
239. Tsao, K., P.A. Aitken, and D.R. Johns, *Smoking as an aetiological factor in a pedigree with Leber's hereditary optic neuropathy*. *Br J Ophthalmol*, 1999. **83**(5): p. 577-81.
240. Hedges, T.R., 3rd, et al., *Epidemic optic and peripheral neuropathy in Cuba: a unique geopolitical public health problem*. *Surv Ophthalmol*, 1997. **41**(4): p. 341-53.
241. Valenzuela, R., J. Court, and J. Godoy, *Delayed cyanide induced dystonia*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. **55**(3): p. 198-9.
242. Osuntokun, B.O., A. Aladetoyinbo, and O. Bademosi, *Vitamin B nutrition in the Nigerian tropical ataxic neuropathy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985. **48**(2): p. 154-6.
243. Monekosso, G.L. and J. Wilson, *Plasma thiocyanate and vitamin B12 in Nigerian patients with degenerative neurological disease*. *Lancet*, 1966. **1**(7446): p. 1062-4.
244. Tshala-Katumbay, D.D., et al., *Cyanide and the human brain: perspectives from a model of food (cassava) poisoning*. *Ann N Y Acad Sci*, 2016. **1378**(1): p. 50-57.
245. Makila-Mabe, B.G., et al., *Serum 8,12-iso-iPF2alpha-VI isoprostane marker of oxidative damage and cognition deficits in children with konzo*. *PLoS One*, 2014. **9**(9): p. e107191.
246. Riudavets, M.A., P. Aronica-Pollak, and J.C. Troncoso, *Pseudolaminar necrosis in cyanide intoxication: a neuropathology case report*. *Am J Forensic Med Pathol*, 2005. **26**(2): p. 189-91.
247. Feldman, J.M. and M.D. Feldman, *Sequelae of attempted suicide by cyanide ingestion: a case report*. *Int J Psychiatry Med*, 1990. **20**(2): p. 173-9.
248. Chin, R.G. and Y. Calderon, *Acute cyanide poisoning: a case report*. *J Emerg Med*, 2000. **18**(4): p. 441-5.
249. Uitti, R.J., et al., *Cyanide-induced parkinsonism: a clinicopathologic report*. *Neurology*, 1985. **35**(6): p. 921-5.
250. Grandas, F., J. Artieda, and J.A. Obeso, *Clinical and CT scan findings in a case of cyanide intoxication*. *Mov Disord*, 1989. **4**(2): p. 188-93.
251. Rosenberg, N.L., J.A. Myers, and W.R. Martin, *Cyanide-induced parkinsonism: clinical, MRI, and 6-fluorodopa PET studies*. *Neurology*, 1989. **39**(1): p. 142-4.
252. Zaknun, J.J., et al., *Cyanide-induced akinetic rigid syndrome: clinical, MRI, FDG-PET, beta-CIT and HMPAO SPECT findings*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005. **11**(2): p. 125-9.
253. Rachinger, J., et al., *MR changes after acute cyanide intoxication*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002. **23**(8): p. 1398-401.
254. Potter, A.L., *The successful treatment of two recent cases of cyanide poisoning*. *Br J Ind Med*, 1950. **7**(3): p. 125-30.
255. Liebowitz, D. and H. Schwartz, *Cyanide poisoning; report of a case with recovery*. *Am J Clin Pathol*, 1948. **18**(12): p. 965-70.
256. Lasch, E.E. and R. El Shawa, *Multiple Cases of Cyanide Poisoning by Apricot Kernels in Children from Gaza*. *Pediatrics*, 1981.
257. Goodhart, G.L., *Patient treated with antidote kit and hyperbaric oxygen survives cyanide poisoning*. *South Med J*, 1994. **87**(8): p. 814-6.
258. Saincher, A., N. Swirsky, and M. Tenenbein, *Cyanide overdose: survival with fatal blood concentration without antidotal therapy*. *J Emerg Med*, 1994. **12**(4): p. 555-7.

259. Suchard, J.R., K.L. Wallace, and R.D. Gerkin, *Acute cyanide toxicity caused by apricot kernel ingestion*. *Ann Emerg Med*, 1998. **32**(6): p. 742-4.
260. McNerney, J.M. and H.H. Schrenk, *The Acute Toxicity of Cyanogen*. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 2007. **21**(2): p. 121-124.
261. Haymaker, W., A.M. Ginzler, and R.L. Ferguson, *Residual neuropathological effects of cyanide poisoning; a study of the central nervous system of 23 dogs exposed to cyanide compounds*. *Mil Surg*, 1952. **111**(4): p. 231-46.
262. Matijak-Schaper, M. and Y. Alarie, *Toxicity of carbon monoxide, hydrogen cyanide and low oxygen*. *J. Combust. Toxicol.*, 1982.
263. Lewis, T.R., W.K. Anger, and R.K. Te Vault, *Toxicity evaluation of sub-chronic exposures to cyanogen in monkeys and rats*. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 1984. **5**(4-5): p. 151-63.
264. Valade, P., *[Lesions of the central nervous system in chronic experimental poisoning by gaseous hydrocyanic acid]*. *Bull Acad Natl Med*, 1952. **136**(16-17): p. 280-5.
265. Okolie, N.P. and C.U. Iroanya, *Some histologic and biochemical evidence for mitigation of cyanide-induced tissue lesions by antioxidant vitamin administration in rabbits*. *Food Chem Toxicol*, 2003. **41**(4): p. 463-9.
266. Howard, J.W. and R.F. Hanzal, *Pesticide Toxicity, Chronic Toxicity for Rats of Food Treated with Hydrogen Cyanide*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1955. **3**(4): p. 325-329.
267. Wexler, J., J.L. Whittenberger, and P.R. Dumke, *The effect of cyanide on the electrocardiogram of man*. *Am Heart J*, 1947. **34**(2): p. 163-73.
268. Katzman, G.M. and D.G. Penney, *Electrocardiographic responses to carbon monoxide and cyanide in the conscious rat*. *Toxicol Lett*, 1993. **69**(2): p. 139-53.
269. Franz, D.R., E.T. Takafuji, and F.R. Sidell, *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. 1997.
270. Murray, L., *Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 7th edition*. *Emerg Med Australas*, 2004. **16**(1): p. 87.
271. Borron, S.W. and F.J. Baud, *Acute cyanide poisoning: clinical spectrum, diagnosis, and treatment*. *Arh Hig Rada Toksikol*, 1996. **47**(3): p. 307-22.
272. Megarbane, B., et al., *Antidotal treatment of cyanide poisoning*. *J Chin Med Assoc*, 2003. **66**(4): p. 193-203.
273. Johnson, R.P. and J.W. Mellors, *Arteriolization of venous blood gases: a clue to the diagnosis of cyanide poisoning*. *J Emerg Med*, 1988. **6**(5): p. 401-4.
274. Puskarczyk, E., *Acute cyanide ion poisoning's current toxicocinetic, toxicodynamical and therapeutical views*. 2006, UHP - Université Henri Poincaré. p. non renseigné.
275. Balaban, R.S., *Cardiac energy metabolism homeostasis: role of cytosolic calcium*. *J Mol Cell Cardiol*, 2002. **34**(10): p. 1259-71.
276. Elliott, A.C., G.L. Smith, and D.G. Allen, *Simultaneous measurements of action potential duration and intracellular ATP in isolated ferret hearts exposed to cyanide*. *Circ Res*, 1989. **64**(3): p. 583-91.
277. Mitra, J., et al., *Cardiorespiratory changes induced by vertebral artery injection of sodium cyanide in cats*. *Respir Physiol*, 1992. **87**(1): p. 49-61.
278. Van der Heyden, G., J. Vereecke, and E. Carmeliet, *The effect of cyanide on the K-current in guinea-pig ventricular myocytes*. *Basic Res Cardiol*, 1985. **80 Suppl 1**: p. 93-6.
279. Purser, D.A., P. Grimshaw, and K.R. Berrill, *Intoxication by cyanide in fires: a study in monkeys using polyacrylonitrile*. *Arch Environ Health*, 1984. **39**(6): p. 394-400.
280. Dodds, C. and C. McKnight, *Cyanide toxicity after immersion and the hazards of dicobalt edetate*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985. **291**(6498): p. 785-6.
281. O'Flaherty, E.J. and W.C. Thomas, *The cardiotoxicity of hydrogen cyanide as a component of polymer pyrolysis smokes*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1982. **63**(3): p. 373-81.
282. Kamalu, B.P., *Pathological changes in growing dogs fed on a balanced cassava (Manihot esculenta Crantz) diet*. *Br J Nutr*, 1993. **69**(3): p. 921-34.

283. Soto-Blanco, B., S.L. Gorniak, and E.T. Kimura, *Physiopathological effects of the administration of chronic cyanide to growing goats--a model for ingestion of cyanogenic plants*. Vet Res Commun, 2001. **25**(5): p. 379-89.
284. Tewe, O.O., *Serum and tissue thiocyanate concentrations in growing pigs fed cassava peel or corn based diets containing graded protein levels*. Toxicol Lett, 1984. **23**(2): p. 169-76.
285. Gutzwiller, A., *The effect of a diet containing cyanogenetic glycosides on the selenium status and the thyroid function of sheep*. Animal Science, 2016. **57**(03): p. 415-419.
286. Dohan, O., A. De la Vieja, and N. Carrasco, *Molecular study of the sodium-iodide symporter (NIS): a new field in thyroidology*. Trends Endocrinol Metab, 2000. **11**(3): p. 99-105.
287. Cliff, J., et al., *Thyroid function in a cassava-eating population affected by epidemic spastic paraparesis*. Acta Endocrinol (Copenh), 1986. **113**(4): p. 523-8.
288. Delange, F. and A.M. Ermans, *Role of a dietary goitrogen in the etiology of endemic goiter on Idju Island*. Am J Clin Nutr, 1971. **24**(11): p. 1354-60.
289. Sousa, A.B., et al., *Does prolonged oral exposure to cyanide promote hepatotoxicity and nephrotoxicity?* Toxicology, 2002. **174**(2): p. 87-95.
290. Tewe, O.O. and J.H. Maner, *Performance and pathophysiological changes in pregnant pigs fed cassava diets containing different levels of cyanide*. Res Vet Sci, 1981. **30**(2): p. 147-51.
291. Alitubeera, P.H., et al., *Outbreak of Cyanide Poisoning Caused by Consumption of Cassava Flour - Kasese District, Uganda, September 2017*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2019. **68**(13): p. 308-311.
292. Penas, J., et al., *A retrospective cohort study on cassava food poisoning, Santa Cruz, Davao del Sur, Philippines, October 2015*. Western Pac Surveill Response J, 2018. **9**(4): p. 7-11.
293. Forrester, M.B., *Pediatric Nandina domestica ingestions reported to poison centers*. Hum Exp Toxicol, 2018. **37**(4): p. 338-342.
294. Thomas, T.A. and J.W. Brooks, *Accidental cyanide poisoning*. Anaesthesia, 1970. **25**(1): p. 110-4.
295. Hertting, G., et al., *[Studies on the results of prolonged administration of acute toxic doses of sodium cyanide in dogs]*. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh), 1960. **17**: p. 27-43.
296. Bhattacharya, R., et al., *Toxicity of alpha-ketoglutarate following 14-days repeated oral administration in Wistar rats*. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2011. **57** Suppl: p. OL1543-9.
297. Aletor, V.A., *Dietary interactions of lima bean (Phaseolus lunatus) trypsin inhibitor, haemagglutinin and cyanide. Part 2. Effect on pancreatic and intestinal alpha-amylase (EC 3.21.1.1) in growing albino rats*. Nahrung, 1989. **33**(5): p. 457-61.
298. Aletor, V.A. and B.L. Fetuga, *The interactive effects of lima bean (Phaseolus lunatus) trypsin inhibitor, hemagglutinin and cyanide on some hepatic dehydrogenases, ornithine carbamoyltransferase and intestinal disaccharidases in weanling rats*. Vet Hum Toxicol, 1988. **30**(6): p. 540-4.
299. Kumar, P.D., M.; and Kumar, A., *Health status of workers engaged in heat treatment (case hardening) plant and electroplating at cyanide bath*. Ind J Environ Protect, 12, 179-183., 1992.
300. Gerhart, J.M., *Ninety-day oral toxicity study of copper cyanide (CuCN) in Sprague-Dawley rats*. Prepared for the Dynamac Corporation, Rockville, MD, by IIT Research Institute, Chicago, IL, 1986.
301. Avais, M., et al., *Histopathological changes induced in liver, kidney, heart and pancreas of rabbits by prolonged oral cyanide exposure*. Pak J Pharm Sci, 2018. **31**(5): p. 1797-1803.
302. David, M. and R.M. Kartheek, *Histopathological alterations in spleen of freshwater fish Cyprinus carpio exposed to sublethal concentration of sodium cyanide*. Open Vet J, 2015. **5**(1): p. 1-5.
303. Bolaji, O.M. and O.O. Olabode, *Modulating effect of aqueous extract of Telfairia occidentalis on induced cyanide toxicity in rats*. Niger J Physiol Sci, 2011. **26**(2): p. 185-91.
304. Nayak, N.C., et al., *The nature and significance of liver cell vacuolation following hepatocellular injury--an analysis based on observations on rats rendered tolerant to hepatotoxic damage*. Virchows Arch, 1996. **428**(6): p. 353-65.

305. Zheng, K., et al., *Gypenoside L, Isolated from Gynostemma pentaphyllum, Induces Cytoplasmic Vacuolation Death in Hepatocellular Carcinoma Cells through Reactive-Oxygen-Species-Mediated Unfolded Protein Response*. J Agric Food Chem, 2016. **64**(8): p. 1702-11.
306. Pascual, B., et al., *[Acute renal failure after attempted suicide with cyanide and mercury salts. Report of a case]*. Nefrologia, 2006. **26**(3): p. 397-8.
307. Legrand, M., et al., *Risk of oxalate nephropathy with the use of cyanide antidote hydroxocobalamin in critically ill burn patients*. Intensive Care Med, 2016. **42**(6): p. 1080-1.
308. Okolie, N.P. and A.U. Osagie, *Liver and kidney lesions and associated enzyme changes induced in rabbits by chronic cyanide exposure*. Food Chem Toxicol, 1999. **37**(7): p. 745-50.
309. Chandra, H., et al., *Chronic cyanide exposure--A biochemical and industrial hygiene study*. J Anal Toxicol, 1980. **4**(4): p. 161-5.
310. van Heijst, A.N., et al., *Chronic cyanide poisoning in relation to blindness and tropical neuropathy*. J Toxicol Clin Toxicol, 1994. **32**(5): p. 549-56.
311. Zhang, B., F. Pan, and Y.F. Yao, *Spontaneous resolution of extensive descemet membrane detachment caused by sodium cyanide injury to the eye*. Cornea, 2012. **31**(11): p. 1344-7.
312. Green, K., et al., *Advances in Ocular Toxicology*. 1997.
313. Ho Wang Yin, G.H., *Louis Traitements de l'œdème cornéen. Mise au point sur les nouveautés*. Pratiques en Ophtalmologie 2014.
314. Yan, H., J. Zhang, and J.J. Harding, *Identification of the preferentially targeted proteins by carbamylation during whole lens incubation by using radio-labelled potassium cyanate and mass spectrometry*. Int J Ophthalmol, 2010. **3**(2): p. 104-11.
315. Hockwin, O.S., K.; Leske, M.C., *Risk Factors for Cataract Development*. Developments in Ophthalmology, 1989. **17**.
316. Kinoshita, J.H. and L.O. Merola, *Cyanate effects on the lens in vitro*. Invest Ophthalmol, 1973. **12**(7): p. 544-7.
317. Nicholson, D.H., et al., *Cyanate-induced cataracts in patients with sickle-cell hemoglobinopathies*. Arch Ophthalmol, 1976. **94**(6): p. 927-30.
318. Kern, H.L., R.W. Bellhorn, and C.M. Peterson, *Sodium cyanate-induced ocular lesions in the beagle*. J Pharmacol Exp Ther, 1977. **200**(1): p. 10-6.
319. Ganea, E., *Chaperone-like activity of alpha-crystallin and other small heat shock proteins*. Curr Protein Pept Sci, 2001. **2**(3): p. 205-25.
320. Yan, H., L. Yao, and Y. Hui, *[Decreased chaperone activity of alpha-crystallin by carbamylation in vitro]*. Yan Ke Xue Bao, 2004. **20**(4): p. 264-7.
321. Detry-Morel, M., *Perspectives dans le traitement médical de la neuropathie glaucomateuse*. Journal Français d'Ophtalmologie, 1999.
322. Spalton, D.J.H., Roger A.; Hunter, Paul A., *Atlas d'ophtalmologie clinique*. Elsevier Masson, 1996.
323. Dahm, R., *Dying to see*. Sci Am, 2004. **291**(4): p. 82-9.
324. Zarour, F., *Prévention et traitement de la cataracte*. Université de Toulouse III, 2015.
325. Clayton, R.M., et al., *Analysis of individual cataract patients and their lenses: a progress report*. Exp Eye Res, 1980. **31**(5): p. 553-66.
326. Berlyne, G.M., et al., *Cataracts of chronic renal failure*. Lancet, 1972. **1**(7749): p. 509-11.
327. Laqua, H., *[Cataract in chronic renal insufficiency and dialysis]*. Klin Monbl Augenheilkd, 1972. **160**(3): p. 346-50.
328. Adler, F.H., *Is the Aqueous Humor a Dialysate?* Trans Am Ophthalmol Soc, 1933. **31**: p. 131-42.
329. Pederson, J.E. and K. Green, *An estimate of the solute permeability coefficients and reflection coefficients of the ciliary epithelium from aqueous-plasma concentration ratios*. Exp Eye Res, 1979. **28**(1): p. 81-91.
330. Harding, J.J.C., James C., *The Eye - Chapter 3 - The Lens: Development, Proteins, Metabolism and Cataract*. Elsevier Masson Academic Press, 1984.
331. Lapko, V.N., D.L. Smith, and J.B. Smith, *In vivo carbamylation and acetylation of water-soluble human lens alphaB-crystallin lysine 92*. Protein Sci, 2001. **10**(6): p. 1130-6.

332. Liu, X. and S. Li, *Carbamylation of human lens gamma-crystallins: relevance to cataract formation*. Yan Ke Xue Bao, 1993. **9**(3): p. 136-42, 157.
333. Crompton, M., K.C. Rixon, and J.J. Harding, *Aspirin prevents carbamylation of soluble lens proteins and prevents cyanate-induced phase separation opacities in vitro: a possible mechanism by which aspirin could prevent cataract*. Exp Eye Res, 1985. **40**(2): p. 297-311.
334. Plater, M.L., D. Goode, and M.J. Crabbe, *Ibuprofen protects alpha-crystallin against posttranslational modification by preventing protein cross-linking*. Ophthalmic Res, 1997. **29**(6): p. 421-8.
335. Glader, B.E. and M.E. Conrad, *Cyanate inhibition of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase*. Nature, 1972. **237**(5354): p. 336-8.
336. Francis, K.T., R.W. Thompson, and C.L. Krumdieck, *Reaction of tetrahydrofolic acid with cyanate from urea solutions: formation of an inactive folate derivative*. Am J Clin Nutr, 1977. **30**(12): p. 2028-32.
337. Mellado, W., J.C. Slebe, and R.B. Maccioni, *Tubulin carbamoylation. Functional amino groups in microtubule assembly*. Biochem J, 1982. **203**(3): p. 675-81.
338. Lindblad, B.E., et al., *Alcohol consumption and risk of cataract extraction: a prospective cohort study of women*. Ophthalmology, 2007. **114**(4): p. 680-5.
339. van Heyningen, R. and J.J. Harding, *A case-control study of cataract in Oxfordshire: some risk factors*. Br J Ophthalmol, 1988. **72**(11): p. 804-8.
340. Chiotoroiu, S.M., et al., *Tobacco-alcohol optic neuropathy--clinical challenges in diagnosis*. J Med Life, 2014. **7**(4): p. 472-6.
341. Smiddy, W.E. and W.R. Green, *Nutritional amblyopia. A histopathologic study with retrospective clinical correlation*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1987. **225**(5): p. 321-4.
342. Syed, S. and V. Lioutas, *Tobacco-alcohol amblyopia: a diagnostic dilemma*. J Neurol Sci, 2013. **327**(1-2): p. 41-5.
343. Flahaut, M., *Cyanide in history and present intoxications*. 2015. p. 109.
344. Gilleron, M., *Complexity of mitochondrial diseases : from two examples*. 2014, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI.
345. Banea-Mayambu, J.P., et al., *Dietary cyanide from insufficiently processed cassava and growth retardation in children in the Democratic Republic of Congo (formerly Zaire)*. Ann Trop Paediatr, 2000. **20**(1): p. 34-40.
346. Onwuka, C.F.I., A.O. Akinsoyinu, and O.O. Tewe, *Role of sulphur in cyanide detoxification in ruminants*. Small Ruminant Research, 1992. **8**(4): p. 277-284.
347. Ibebunjo, C., B.P. Kamalu, and E.C. Ihemelandu, *Comparison of the effects of cassava (Manihot esculenta Crantz) organic cyanide and inorganic cyanide on muscle and bone development in a Nigerian breed of dog*. Br J Nutr, 1992. **68**(2): p. 483-91.
348. Singh, J.D., *The teratogenic effects of dietary Cassava on the pregnant albino rat: a preliminary report*. Teratology, 1981. **24**(3): p. 289-91.
349. *NTP Toxicity Studies of Sodium Cyanide (CAS No. 143-33-9) Administered by Dosed Water to F344/N Rats and B6C3F1 Mice*. Toxic Rep Ser, 1993. **37**: p. 1-D3.
350. Willhite, C.C., *Congenital malformations induced by laetrile*. Science, 1982. **215**(4539): p. 1513-5.
351. Frakes, R.A., R.P. Sharma, and C.C. Willhite, *Comparative metabolism of linamarin and amygdalin in hamsters*. Food Chem Toxicol, 1986. **24**(5): p. 417-20.
352. Frakes, R.A., R.P. Sharma, and C.C. Willhite, *Developmental toxicity of the cyanogenic glycoside linamarin in the golden hamster*. Teratology, 1985. **31**(2): p. 241-6.
353. Frakes, R.A., et al., *Effect of cyanogenic glycosides and protein content in cassava diets on hamster prenatal development*. Fundam Appl Toxicol, 1986. **7**(2): p. 191-8.
354. Tewe, O.O. and J.H. Maner, *Long-term and carry-over effect of dietary inorganic cyanide (KCN) in the life cycle performance and metabolism of rats*. Toxicol Appl Pharmacol, 1981. **58**(1): p. 1-7.

355. Charlier, C., et al., *Cyanures et thiocyanates en toxicologie hospitalière*. Annales de Toxicologie Analytique, 2000. **12**(2): p. 131-136.
356. Zhang, B., et al., *Rate of iron transfer through the horse spleen ferritin shell determined by the rate of formation of Prussian Blue and Fe-desferrioxamine within the ferritin cavity*. Biophys Chem, 2006. **120**(2): p. 96-105.
357. Aminlari, M., et al., *Rhodanese distribution in porcine (*Sus scrofa*) tissues*. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 2002. **132**(2): p. 309-13.
358. Nazifi, S., M. Aminlari, and M.A. Alaibakhsh, *Distribution of rhodanese in tissues of goat (*Capra hircus*)*. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 2003. **134**(3): p. 515-8.
359. Maybin, J.A., et al., *Hypoxia and hypoxia inducible factor-1alpha are required for normal endometrial repair during menstruation*. Nat Commun, 2018. **9**(1): p. 295.
360. Peuranpaa, P., et al., *Effects of anemia and iron deficiency on quality of life in women with heavy menstrual bleeding*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014. **93**(7): p. 654-60.
361. Semenza, G.L., *Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level*. Physiology (Bethesda), 2004. **19**: p. 176-82.
362. Nelson, W., et al., *Review of the Effects of Perinatal Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in Animals and Humans*. Rev Environ Contam Toxicol, 2020. **251**: p. 131-184.
363. Rattan, S., et al., *Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility*. J Endocrinol, 2017. **233**(3): p. R109-R129.
364. Isildar, A., et al., *Two-step bioleaching of copper and gold from discarded printed circuit boards (PCB)*. Waste Manag, 2016. **57**: p. 149-157.
365. Ahmad, Z., *Principles of Corrosion Engineering and Corrosion Control*. 2006.
366. Kulikowska-Karpinska, E., M. Zdanowicz, and M. Galazyn-Sidorczuk, *[Estimation of mercury in the urine of cigarette smokers]*. Wiad Lek, 2017. **70**(4): p. 697-702.
367. Campagna, C., <https://www.inspq.qc.ca/eau-potable/cuivre>. 2013.
368. Varone, J.C., et al., *Report of the investigation committee into the cyanide poisonings of Providence firefighters*. New Solut, 2008. **18**(1): p. 87-101.
369. Australia, S.W., *Guide for Preventing and Responding to Cyanide Poisoning in the Workplace*. 2013.
370. Zhang, S.J., et al., *Limited oxygen diffusion accelerates fatigue development in mouse skeletal muscle*. J Physiol, 2006. **572**(Pt 2): p. 551-9.
371. Shao, C., et al., *Therapeutic Effect and Metabolic Mechanism of A Selenium-Polysaccharide from Ziyang Green Tea on Chronic Fatigue Syndrome*. Polymers (Basel), 2018. **10**(11).
372. Abdelhaleim, A.F., et al., *Association of Zinc Deficiency with Iron Deficiency Anemia and its Symptoms: Results from a Case-control Study*. Cureus, 2019. **11**(1): p. e3811.
373. Ramsay, I.D. and D.H. Rushton, *Reduced serum vitamin B12 levels during oral cyproterone-acetate and ethinyl-oestradiol therapy in women with diffuse androgen-dependent alopecia*. Clin Exp Dermatol, 1990. **15**(4): p. 277-81.
374. Deo, K., et al., *Clinicoepidemiological Observational Study of Acquired Alopecias in Females Correlating with Anemia and Thyroid Function*. Dermatol Res Pract, 2016. **2016**: p. 6279108.
375. Cheung, E.J., J.R. Sink, and J.C. English Iii, *Vitamin and Mineral Deficiencies in Patients With Telogen Effluvium: A Retrospective Cross-Sectional Study*. J Drugs Dermatol, 2016. **15**(10): p. 1235-1237.
376. Ozturk, P., et al., *Evaluation of Anxiety and Levels of Serum B12, Folate, TSH, Ferritin, and Zinc in Telogen Alopecia Patients with Trichodynia*. Int J Trichology, 2012. **4**(4): p. 251-4.
377. Hossaini, R., et al., *The increasing threat to stratospheric ozone from dichloromethane*. Nat Commun, 2017. **8**: p. 15962.
378. Park, S.H., et al., *A study for health hazard evaluation of methylene chloride evaporated from the tear gas mixture*. Saf Health Work, 2010. **1**(1): p. 98-101.
379. Jung, Y., et al., *Latent turn-on fluorescent probe for the detection of toxic malononitrile in water and its practical applications*. Anal Chim Acta, 2020. **1095**: p. 154-161.

380. Dagli, E., et al., *Respiratory Effects Of Tear Gas Exposure On Innocent By-Standers*. ATS Journals, 2014.
381. Peschard, Q. and M. Loaëc, <https://www.lorientlejour.com/article/1204802/le-gaz-lacrymogene-une-arme-sans-blesses-mais-pas-sans-effets.html>. L'Orient le Jour, 2020.
382. *Hazardous Substance Fact Sheet - o-chlorobenzylidene malononitrile*. New Jersey department of health and senior services, 2000.
383. Brodeur, J.B., Monique; Roy, Lucie-Andrée; Lavigne, Jocelyn, *Guide toxicologique pour les urgences en santé environnementale* Institut national de santé publique du Québec - Direction de santé publique de Montréal, 2003.
384. Momeni, A.Z., et al., *Skin manifestations of mustard gas. A clinical study of 535 patients exposed to mustard gas*. Arch Dermatol, 1992. **128**(6): p. 775-80.
385. Goverman, J., et al., *Sulfur mustard gas exposure: case report and review of the literature*. Ann Burns Fire Disasters, 2014. **27**(3): p. 146-50.
386. Himsforth, H.B., DAK; Crawford, T, *Report of the enquiry into the medical and toxicological aspects of CS (ortho-chlorobenzylidene malonitrile). II: Enquiry into the toxicological aspects of CS and its use for civil purposes*. HMSO, 1971.
387. Government, A., *Final Report of the Expert Panel to Review SAS Veterans' Health Concerns* 2003.
388. Fisher, A.A., *Dermatitis due to tear gases (lacrimators)*. Int J Dermatol, 1970. **9**(2): p. 91-5.
389. Ballantyne, B., *Acute toxicity and primary irritancy of 2-amino-3,5-dicyano-4-o-chlorophenyl-6-ethoxy pyridine*. Drug Chem Toxicol, 1985. **8**(3): p. 171-82.
390. Karalliedde, L., et al., *Possible immediate and long-term health effects following exposure to chemical warfare agents*. Public Health, 2000. **114**(4): p. 238-48.
391. Dimitroglou, Y., G. Rachiotis, and C. Hadjichristodoulou, *Exposure to the riot control agent CS and potential health effects: a systematic review of the evidence*. Int J Environ Res Public Health, 2015. **12**(2): p. 1397-411.
392. Maibach, H.M., F, *Allergic sensitization potential of riot control lacrimants: Human Draize Test*. Contact Dermatitis, 1971.
393. Southward, R.D., *Cutaneous burns from CS incapacitant spray*. Med Sci Law, 2001. **41**(1): p. 74-7.
394. Morrone, A., et al., *Tear gas dermatitis*. Clin Exp Dermatol, 2005. **30**(4): p. 447-8.
395. Wu, K., A. Husain, and R. Barry, *Acute generalized exanthematous pustulosis induced by a topical agent: 2-chlorobenzylidene malonitrile (CS) gas*. Br J Dermatol, 2011. **164**(1): p. 227-8.
396. Shambhu, S. and R. Kurtis, *Allergic contact dermatitis due to CS spray*. Emerg Med J, 2011. **28**(4): p. 345.
397. Ballantyne, B., *Evaluation of ophthalmic hazards from an aerosol generator of 2-chlorobenzylidene malonitrile (CS)*. Mil Med, 1979. **144**(10): p. 691-4.
398. Rengstorff, R.H. and M.M. Mershon, *CS in trioctyl phosphate: effects on human eyes*. Mil Med, 1971. **136**(2): p. 152-3.
399. Ballantyne, B. and D.W. Swanston, *The irritant potential of dilute solutions of ortho-chlorobenzylidene malonitrile (CS) on the eye and tongue*. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh), 1973. **32**(3): p. 266-77.
400. Gray, P.J. and V. Murray, *Treating CS gas injuries to the eye. Exposure at close range is particularly dangerous*. BMJ, 1995. **311**(7009): p. 871.
401. Gray, P.J., *CS gas is not a chemical means of restraining a person*. BMJ, 1997. **314**(7090): p. 1353.
402. Petersen, K.K., H.M. Schroder, and S.P. Eiskjaer, *[CS tear gas spray as an injurious agent. Clinical aspects]*. Ugeskr Laeger, 1989. **151**(22): p. 1388-9.
403. Bhattacharya, S.T. and A.W. Hayward, *CS gas--implications for the anaesthetist*. Anaesthesia, 1993. **48**(10): p. 896-7.
404. Kiel, A.W., *Ocular exposure to CS gas: the importance of correct early management*. Eye (Lond), 1997. **11** (Pt 5): p. 759-60.

405. Breakell, A. and G.G. Bodiwala, *CS gas exposure in a crowded night club: the consequences for an accident and emergency department*. J Accid Emerg Med, 1998. **15**(1): p. 56-7.
406. Chapman, A.J. and C. White, *Death resulting from lacrimatory agents*. J Forensic Sci, 1978. **23**(3): p. 527-30.
407. Pipkin, C., *Does exposure to CS gas potentiate the severity of influenza?* J R Nav Med Serv, 1990. **76**(3): p. 188-9.
408. Health, L.D.o., *Statement on 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS) and CS spray*. . Committees on Toxicity, Mutagenicity and Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products, and the Environment, 1999.
409. Krapf, R. and H. Thalmann, [*Acute exposure to CS tear gas and clinical studies*]. Schweiz Med Wochenschr, 1981. **111**(52): p. 2056-60.
410. Karaman, E., et al., *Acute laryngeal and bronchial obstruction after CS (o-chlorobenzylidenemalononitrile) gas inhalation*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009. **266**(2): p. 301-4.
411. Solomon, I., et al., *Report of accidental CS ingestion among seven patients in central Israel and review of the current literature*. Arch Toxicol, 2003. **77**(10): p. 601-4.
412. Athanaselis, S., et al., *Lacrimatory Agents: Self-Defense Devices or Dangerous Weapons?* Journal of Toxicology: Cutaneous and Ocular Toxicology, 2008. **9**(1): p. 3-8.
413. Beswick, F.W., *Chemical agents used in riot control and warfare*. Hum Toxicol, 1983. **2**(2): p. 247-56.
414. Striker, G.E.S.C.S.F., D.F.; Herman, L.H.; Helland, D.R., *A Clinicopathologic Study of the Effects of Riot Control Agents on Monkey: IV. oChlorobenzylidene Malononitrile (CS) Grenade*. Technical Report EATR 1967.
415. Punte, C.L., et al., *Toxicologic studies on o-chlorobenzylidene malononitrile*. Toxicol Appl Pharmacol, 1962. **4**: p. 656-62.
416. Zucchetti, M.T.R., *Toxicity and Health Effects of Ortho-chloro-benzylidene-malononitrile (CS gas)*. Fresenius Environmental Bulletin 2017.
417. Thorburn, K.M., *Injuries after use of the lacrimatory agent chloroacetophenone in a confined space*. Arch Environ Health, 1982. **37**(3): p. 182-6.
418. Stein, A.A. and W.E. Kirwan, *Chloroacetophenone (Tear Gas) Poisoning: A Clinico-Pathologic Report*. J Forensic Sci, 1964. **9**(3): p. 374-82.
419. BBC, <https://www.bbc.com/news/world-middle-east-26626367>. 2014.
420. Feigenbaum, A., *Tear Gas: From the Battlefields of World War I to the Streets of Today*. Paperback, 2017.
421. Profits, W., *Crowd Control Weapons in the Occupied Palestinian Territories*. Who Profits Research Center, 2014.
422. Jones, G.R., *Verdict on CS*. Br Med J, 1971. **4**(5780): p. 170.
423. Danto, B.L., *Medical problems and criteria regarding the use of tear gas by police*. Am J Forensic Med Pathol, 1987. **8**(4): p. 317-22.
424. Heinrich, U., *Possible lethal effects of CS tear gas on Branch Davidians during the FBI raid on the Mount Carmel compound near Waco, Texas* The Office of Special Counsel - John C. Danforth, 1999.
425. Graham, M.A., *Forensic Pathology Evaluation of the 1993 Branch Davidian Deaths and Other Pertinent Issues*. Office of Special Counsel - John C. Danforth, 2000.
426. Yeoh, M.J. and G. Braitberg, *Carbon monoxide and cyanide poisoning in fire related deaths in Victoria, Australia*. J Toxicol Clin Toxicol, 2004. **42**(6): p. 855-63.
427. Cookson, J.N., Judith, *A survey of chemical and biological warfare*. New York : Monthly Review Press, 1969.
428. Judiciary, U.S.C.o.t., *Activities of Federal Law Enforcement Agencies Toward the Branch Davidians; Part 2: Joint Hearings Before the Subcommittee on Crime of the Committee on National Security, International Affairs*. Forgotten Books, 2018.

429. Longuet, S., *Permitted for law enforcement purposes but prohibited in the conduct of hostilities: The case of riot control agents and expanding bullets*. International Review of the Red Cross 2017(98): p. 249-274.
430. McGuffin, J., *The guineapigs / [by] John McGuffin*. Penguin special. 1974, Harmondsworth [etc.]: Penguin.
431. Spiegel, D., *Wer CS einsetzt, nimmt den Tod in Kauf*. Der Spiegel, 1986. **51**.
432. SNESUP, *Mai 1968 et le SNESUP Souvenirs de militant.e.s*. <https://www.snesup.fr/article/mai-1968-et-le-snesup-souvenirs-de-militantes>, 2014.
433. Ruzicka, M., et al., *Application of 2-Aminothiazoline-4-carboxylic Acid as a Forensic Marker of Cyanide Exposure*. Chem Res Toxicol, 2017. **30**(2): p. 516-523.
434. Tissot, S. and A. Pichard, *Seuils de Toxicité Aigüe : Acide Cyanhydrique (HCN)*. INERIS, 2005: p. 48.
435. Picot, A., *Aspect biochimique de la toxicité de diverses substances chimiques (solvants, produits mutagènes, ...)*. CNRS, Gif sur Yvette, 1979: p. 500.
436. Ballantyne, B., T.C. Marrs, and T. Syversen, *General and Applied Toxicology III Ed*. 2009. **5**.
437. Lauwerys, R., et al., *Toxicologie Industrielle et Intoxications Professionnelles*. Masson, 2007: p. 844-847.
438. Baud, F. and R. Garnier, *Toxicologie clinique, 6ème Edition*. Lavoisier Médecine Sciences Publications, 2017.
439. Ballantyne, B. and T.C. Marrs, *Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides*. Butterworth-Heinemann Ltd, 1987.

ANNEXE : EFFETS DIRECTS DU GAZ CS SUR LA SANTE

A) La Peau

D'autres substances réactives ont servi à la base de la Synthèse des Armes chimiques classiques et notamment l'Ypérite, le Gaz moutarde soufré (Dichlorodéthylsulfure) qui est considéré comme l'Agent alkylant vésicant type. Il a été utilisé pour la première fois par les Allemands pendant la Première Guerre mondiale (1917), faisant plus de 125 000 victimes. Il a ensuite été remis au goût du jour, pendant la Seconde Guerre mondiale et pendant la guerre d'Iran-Irak (1980-1988), impactant gravement des milliers de soldats. Les atteintes cutanées peuvent être précoces ou tardives. Les lésions précoces correspondent à un Erythème, une Lésion bulleuse accompagnée d'un Purpura (épanchement sanguin cutané); ces lésions type Dermatite bulleuse, sont principalement localisées au niveau des Plis du Visage et de la Peau. Les manifestations tardives sont caractérisées par une Pigmentation et une Desquamation [384, 385].

Depuis, de nouveaux Gaz lacrymogènes ont été développés, mais ceux-ci ont toujours eu une forte agressivité au niveau de la Peau. Les Effets cliniques des Gaz lacrymogènes sont généralement peu pris en considération dans la littérature médicale et les Effets agressifs cutanés ne sont pas le plus souvent pris en compte comme des Accidents qui peuvent être liés en théorie à de très nombreuses Substances qui composent les Armes chimiques interdites. Le Composé chimique le plus couramment utilisée dans les Gaz lacrymogènes à Effet irritant est l' α -Chloroacétophénone (Gaz CN). Depuis les années 1950, le Gaz à base de CN a été remplacé par le Gaz CS, un Composé de synthèse généralement moins toxique d'un point de vue général mais 10 fois plus irritant. Des concentrations dans l'air aussi faibles que 4 mg / m³ peuvent obliger des sujets déterminés à s'éloigner d'une zone contaminée, en raison d'un larmolement, d'une salivation, d'une rhinorrhée, d'un blépharospasme, de sensations de brûlure au niveau des Yeux, de la Bouche, du Nez, de la Gorge et des Poumons, ainsi que des sensations constrictives dans la Poitrine (difficultés à respirer) [386].

Une injection sous-cutanée avec une seule dose intradermique de 20 μ l à 20 mM de CS chez le Rat a provoqué au bout de quatre jours l'apparition de croûtes circulaires superficielles au site d'injection ([Figure A1](#)). L'Analyse histopathologique a révélé une Réaction inflammatoire aigüe légère au niveau de l'Epiderme et du Derme, au site d'injection intradermique du CS et ceci un Jour après l'administration intradermique. Après 14 jours, l'Epithélium épidermique était entièrement restauré [46]. A cette faible dose, il n'y a donc pas de dommages irréversibles sur la Peau. En toute logique, des Doses plus fortes semblent avoir des Effets irritants, beaucoup plus importants.

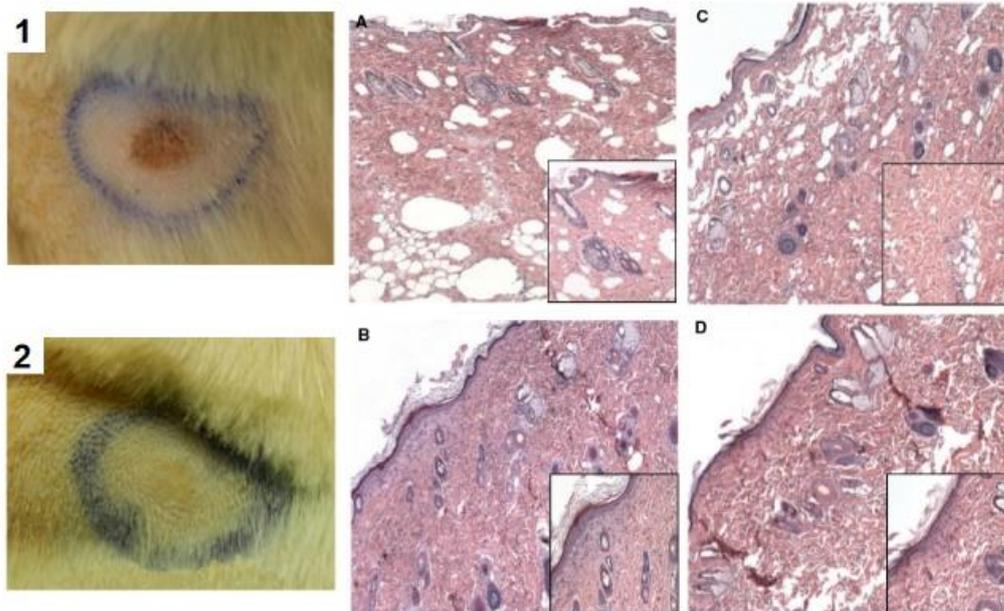


Figure A1 : injection sous-cutanée de CS chez le rat, avec formation d'une croûte (1) qui disparaît après 14 jours (2) avec élargissement des canaux lymphatiques et infiltration dans le derme (A et C) résorbés après 14 jours (B et D).

Lors de la Guerre du Vietnam, des Troupes américaines ont observé des Réactions irritatives cutanées liées à l'exposition au gaz CS. Celles-ci n'étaient pas immédiates, le picotement se développait au bout de quelques Minutes. Plusieurs facteurs peuvent agir sur la gravité de la Réaction cutanée au CS, tels que la couleur de Peau, la chaleur et l'humidité (aggravation par des températures et une humidité élevées). Il a été rapporté que le CS n'affecte pas la cicatrisation des Plaies cutanées ou les Brûlures. Une situation à haut risque a été étudiée dans les Entrées des Tunnels souterrains où de nombreuses grenades CS ont été déversées, entraînant de fortes concentrations en Gaz CS. La Grenade qui brûle pendant environ 30 secondes libère un nuage de Particules en suspension généré thermiquement pendant environ 10 à 15 minutes. Une concentration de 2 000 à 5 000 mg par mètre cube est produite au point d'éclatement et une concentration de 1 000 mg par mètre cube peut être atteinte à 50 mètres sous le vent à 8 km/heure. Une exposition relativement brève à de telles Concentrations de CS, peut entraîner des Brûlures au deuxième degré. Des Pompiers, en entrant dans les Bâtiments en flammes, ont développé un Erythème et un Œdème de la Peau au niveau du Visage et du Cou. Il faut préciser, qu'après libération du Gaz CS, celui-ci a peut-être été réactivé par le mouvement des Hommes mais aussi par la Pulvérisation d'Eau [65].

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

Erythèmes et des Bulles, dont la durée est plus ou moins longues sont survenus au niveau du Visage, à une concentration de CS de 14 000 mg par mètre cube et par minute [387].

Tous les Gaz lacrymogènes y compris le CS produisant un Larmolement sont de puissants Irritants pour la Peau à des concentrations élevées et peuvent provoquer des Brûlures au premier voire au deuxième degré. Une exposition au Gaz CS sur la Peau humide pourrait même provoquer des Brûlures au troisième degré avec Ulcération. Une Dermatite irritante a été remarquée chez les Techniciens et les Personnes manipulant des Lacrymateurs, en particulier à base de CS. Celui-ci est également un Produit allergisant (un Agent sensibilisant), et une Dermatite de contact eczémateuse allergique a été observée chez des Personnels exposés dans l'Armée, la Police ou celles impliqués dans la Fabrication ou la Manipulation du CS ([Figure A2](#)). La Dermatite de contact a pu prendre une forme eczémateuse typique, souvent accompagnée d'Œdème [388].

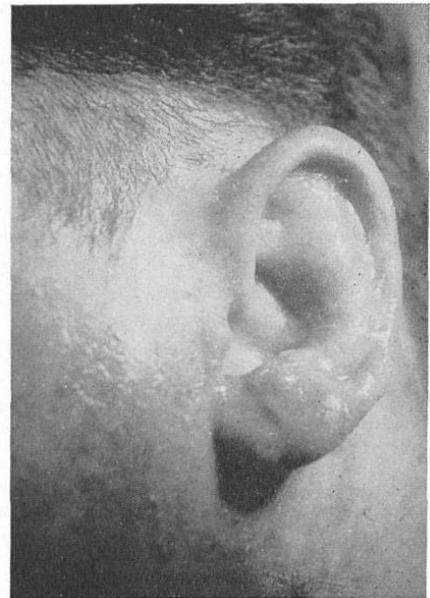


Figure A2 : Dermatite de contact eczémateuse allergique au niveau de la région auriculaire



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

Dès les Années 1960, les Effets vésicants du Gaz CS sous forme d'Aérosol à base de Chlorure de méthylène (CH_2Cl_2) à 20% ont été expérimentés sur le Site d'Edgewood dans le Maryland aux Etats-Unis ([Figure A3](#)). Des Concentrations de CS de 4 400 à 9 480 mg par mètre cube par minute, ont provoqué des Picotements des Avant-bras cinq à dix minutes après l'Exposition et un Erythème une minute après l'Exposition, qui a persisté pendant 10 à 30 minutes. A des concentrations de 14 040 et 17 700 mg par mètre cube par minute, une importante Réaction cutanée est apparue immédiatement. Elle a disparu dans les trois heures suivantes, mais a été suivie de Brûlures retardées et ceci au premier voire au deuxième Degré. Des Etudes ultérieures auprès de groupes plus importants ont révélé qu'en général, 50% des Hommes développeraient un Erythème, lorsque la Concentration était de 3 500 mg par mètre cube par minute dans l'Air chaud et humide. Les Effets observés de picotement et d'Erythème dépendent de la Chaleur et sont plus importants quand il fait chaud. L'apparition d'Erythèmes nécessite une Exposition deux fois plus longue sur une Peau noire que sur une Peau blanche. Des Etudes en Expérimentation animale chez le Chien Beagle et le Lapin albinos, ont montré que le premier Changement histologique au niveau des Sites du Test en patch sur la Peau exposée à de la Poudre de CS₂ pendant quatre heures était une Dégénérescence hydropique, dans la Couche cellulaire basale. Une Spongiose minime, dans la Couche épineuse de l'Épiderme a suivi dans les 24 heures. Une Nécrose épidermique est survenue après une exposition prolongée au CS.

Il est aussi rapporté que 12 Hommes portant des uniformes imbibés de pluie lors d'une Mission de formation, pris dans un nuage de CS1, auraient été brûlés au premier et au deuxième degrés au niveau des Zones exposées au Gaz. Dans une Usine qui employait plus de 100 Ouvriers dans la Fabrication de CS, deux Travailleurs ont été hospitalisés pour des Brûlures de deuxième et troisième degrés. Un Eczéma retardé est survenu au niveau du Test sur l'avant-bras d'un Homme 10 jours après une seule Exposition à un Aérosol de CS dans des Conditions climatiques tropicales simulées. Une Sensibilisation cutanée s'est produite chez cinq des neuf Sujets exposés au niveau cutané à une Concentration de 1% de CS dans l'Alcool. D'après les Observations cliniques, cinq des onze travailleurs employés dans une Usine de CS ont montré une Sensibilisation après une Dermatite localisée initiale et ont réagi plus rapidement et sur une zone plus large lors de la Réexposition au CS. Une Hypersensibilité retardée est induite chez les Cobayes, en utilisant des Dilutions de CS, par Voie topique et intradermique [43].

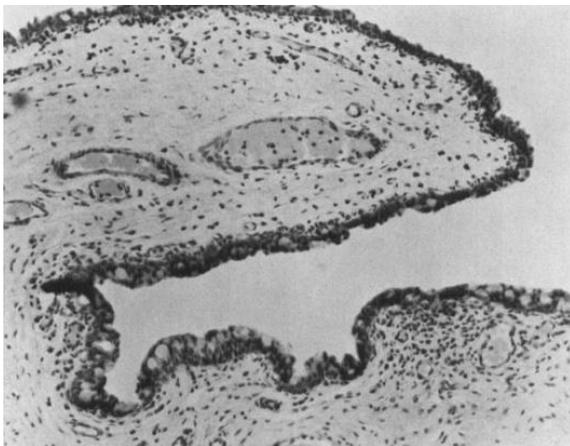


Figure A4 : *Conjonctivite des Paupières 14 Jours après Exposition avec Congestion et Infiltration de Neutrophiles et Prolifération des Cellules à Mucus dans l'Épithélium*

Après un Contact cutané de six heures avec 100 mg de CS sec ou humide chez huit Lapins, un Erythème local modéré et un Œdème léger sont apparus avec une atténuation progressive au bout de deux à trois Jours. Un Examen pathologique des Biopsies cutanées, pris 18 heures après le retrait du Pansement occlusif, a révélé une Spongiose, avec Congestion, un Œdème et des Zones dans le Derme d'Infiltration de Globules blancs neutrophiles. Des Signes résiduels d'Inflammation ont aussi été observés 14 jours après exposition ([Figure A4](#)) [389]. Du CS en Aérosol à une concentration de 14 040 et 17 700 mg par mètre cube par minute a provoqué une forte augmentation de la Réponse cutanée initiale, nécessitant trois heures pour la faire disparaître ([Figure A5](#)). Après 12 à 24 heures, une Réaction retardée de Brûlures du premier et du

deuxième degrés a été observée. Une Apparition de Cloques est survenue chez quatre des huit Sujets. Après Traitement, ces Lésions ont disparu entre 10 et 14 Jours. Six Semaines plus tard, il subsistait encore une petite Zone de Pigmentation post-Inflammatoire [269].

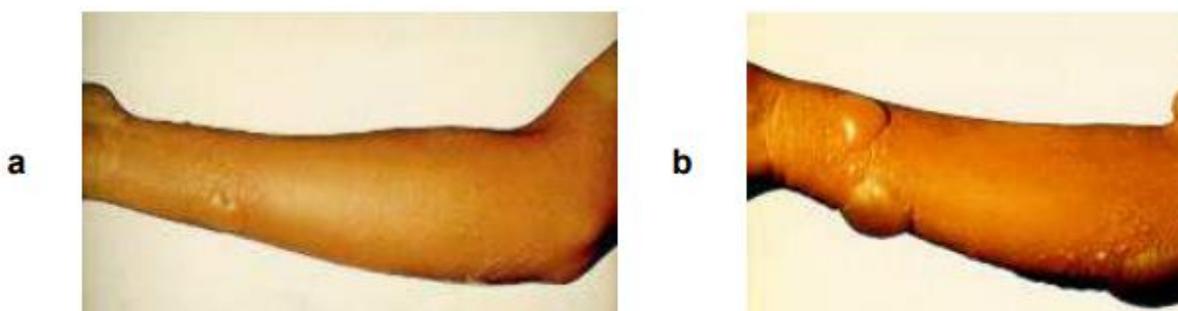


Figure A5 : *Un Erythème apparu après Exposition à une Concentration en CS de 14 040 mg par mètre cube par minute (a) suivi après 45 heures (b).*

Sur la Peau, il a été établi que le CS, entraînait une Dermatite érythémateuse et une Dermatite de contact allergique avec Vésicules et Croûtes. Il a été noté que cette Eruption se produisait entre 12 heures et 3 jours après l'Exposition [390]. Selon une revue de 39 études, dans 25 à 30% des cas, des Effets à long terme peuvent persister [391].

Des expositions sur des Volontaires ont également été étudiées ([Tableau A1](#)). Au départ apparaissait une sensation de Brûlure sur les Zones cutanées exposées et ceci pendant plusieurs heures, le tout exacerbée par l'humidité. Ils sont apparus lors du Lavage des Zones exposées ou des Cheveux. De fortes Expositions, par exemple lors du Travail quotidien avec de grandes quantités de CS, entraînent une Vésiculation et un Erythème, qui ressemblent à une brûlure au deuxième degré. Des Patch-tests (24 heures) ont été effectués sur des Sujets utilisant du CS ou des Composés proches. Il a été constaté que le CS représentait un Irritant puissant cutané [42].

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

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

Un Test de Draize modifié a été réalisé, impliquant l'Application de 5 Gouttes de 1% de CS dans de l'Alcool placées dans un cercle de 3 cm de diamètre sur la Peau en application non couverte. Cinq Sujets sur neuf étaient fortement sensibilisés au CS. Des Sujets sensibilisés ont également présenté des Réactions cutanées, à partir de 0,1% de CS, mais pas à 0,01% CS [392].

Un essai sur des Soldats volontaires en bonne santé, âgés entre 18 et 30 ans, sans antécédent ni preuve clinique d'Allergie cutanée ou d'autres Allergies, a été réalisé au Chemical Defense Establishment, Porton Down (Royaume-Uni). 100 cristaux de CS ont été appliqués (à la fois sec

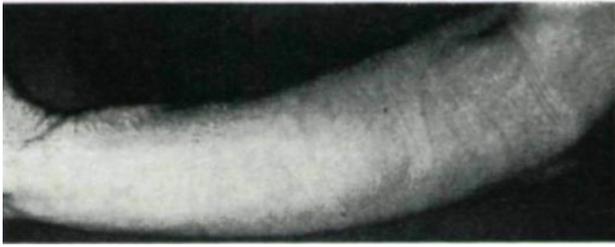


Figure A6 : Erythèmes provoqués par du CS humidifié à des Doses croissantes de 10, 20 ou 30 mg (de gauche à droite)

et humidifié avec deux gouttes de Solution saline) sur la Peau de l'Avant-bras, sous un verre de montre, pendant une heure. Les sujets ont été examinés au bout d'une heure, six heures puis quotidiennement. À l'état sec, il n'y avait pas d'irritation de la Peau, Erythème ou Vésication, dans n'importe quel groupe de six Sujets testés à des Concentrations de 2, 5, 10 et 15 mg. À 20 mg, il y avait une légère Irritation de la Peau chez les trois Sujets testés,

alors qu'à 25 mg, une légère irritation cutanée a été observée chez trois des sept sujets. En Milieu humide, une légère Irritation cutanée et un Erythème ont été observés chez les quatre Sujets testés à 10 mg. Une Irritation cutanée légère et un Erythème (Figure A6) ont été observés chez les quatre Sujets à 20 mg, dans trois des sept Sujets à 25 mg et chez les quatre Sujets à 30 mg (bien que seulement trois ont montré un érythème). L'Irritation de la Peau a débuté jusqu'à 30 minutes après l'application et a disparu après son Enlèvement. L'Erythème de la Peau a duré pendant une à deux Journées. Aucune Pigmentation résiduelle ou Blanchissement de la Peau n'a été observée. Aucune Vésication n'est apparue. Le CS provoque globalement des Démangeaisons, des Picotements, des Rougeurs, avec possibilité de Formation de Phlyctènes ou de Dermatites [40].

Deux jeunes Femmes exposées à Séoul en Corée du Sud, ont déclaré une Dermatite de contact dûe au Gaz CS. L'une a développé un Eczéma sur les Joues et le Cou, persistant pendant 7 Jours. La seconde a développé un Eczéma durant deux Jours au niveau du Visage et des Avant-bras pendant deux Jours. L'Eczéma était constitué de Vésicules érythémateuses (Figure A7) [78].



Figure A7 : Erythèmes et Vésicules sur le Visage

En France à Paris, 11 cas de Dermatites avec formations de Bulles ont été décrits sur une période de trois Ans après Exposition au Gaz CS ([Figure A8](#)). Neuf Patients sur 11 étaient des Hommes et près de la moitié d'entre eux étaient sans abri, impliqués dans un Comportement délictueux. Cinq cas avaient déjà été exposés à des pulvérisations d'autodéfense. Le tableau clinique impliquait une Dermatite érythémateuse localisée sur des zones directement exposées au Spray (Visage, Cou et Mains) ou atteint par l'Agent s'écoulant le long du Corps (Epaules et Tronc). Des Vésicules, des Cloques et des Croûtes étaient présentes. La Dermatite a débuté entre 12 heures et trois jours après l'Exposition. Sept Sujets avaient un Gonflement du Visage, associé et trois cas avaient une Kératite (sur neuf qui avaient eu un Examen ophtalmologique). L'étendue de la surface corporelle impliquée variait de 2% à 13%, avec une moyenne de 8%. La durée moyenne d'Hospitalisation était de six journées. La gravité ou le moment de la Pathologie dans les cinq cas précédemment exposés au CS ne différait pas des autres Cas. Cette constatation suggère que la Dermatite, était de nature irritante plutôt qu'allergique. Mais la nature allergique n'a pas pu être définitivement exclue, car des Patch-tests n'ont pas été réalisés [79].



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

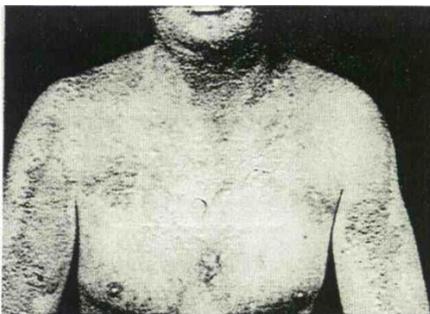


Figure A9 : Dermatite de contact allergique due au CS

Un certain nombre de Patients atteints de Dermatite de contact allergique suite à une Exposition unique ont été hospitalisés dans une Clinique de Dermatologie finlandaise. Un Homme de 36 ans sans antécédents personnels ou familiaux d'Atopie a été exposé à un Spray CS à 2,5% sur le Visage, le Cou, le Torse et les Bras lors de son arrestation par la Police. Il n'avait jamais été exposé au CS auparavant. Sept jours après l'exposition, il s'est présenté au Service hospitalier pour une Dermatite bulleuse érythémateuse et inflammatoire sur les Zones exposées. Des Patch-tests au CS, à une Concentration aussi faible que 1 : 1 000 000 ont provoqué une Réaction allergique ([Figure A9](#)) [80].

En 1996, des « Boat people » Vietnamiens se trouvaient dans un Camp de détention à Hong Kong. Lors d'une émeute, un usage intense de Gaz lacrymogènes a été effectué, entraînant de fortes inquiétudes et une étude a été réalisée. 184 personnes exposées au "Gaz" CS se sont plaintes de Symptômes compatibles avec les Effets du CS dans les 21 jours suivant l'incident. La Consultation médicale dans la Clinique a été faite entre 1 et 19 jours (moyenne à 5 jours). Des Démangeaisons et des Eruptions cutanées étaient présentes chez 6% des patients. Dix Patients avaient une Dermatite de contact. 52% des Patients présentaient des Signes de Brûlures au premier degré (16 patients), au deuxième degré (78 patients) ou des Brûlures au troisième degré (22 patients). La majorité des brûlures étaient localisées aux Bras et aux Jambes, mais un petit nombre l'était sur l'Abdomen, la Poitrine ou le Dos. Beaucoup de Brûlures avaient un aspect "poivré" et se prolongeaient sur des Zones de Peau recouvertes de

vêtements. Seuls quatre Patients ont eu des Contacts directs avec des Bonbonnes de Gaz lacrymogène chaudes. Un grand nombre de ces Brûlures ont guéri avec des Cicatrices chéloïdes et parfois une Défiguration [83].



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

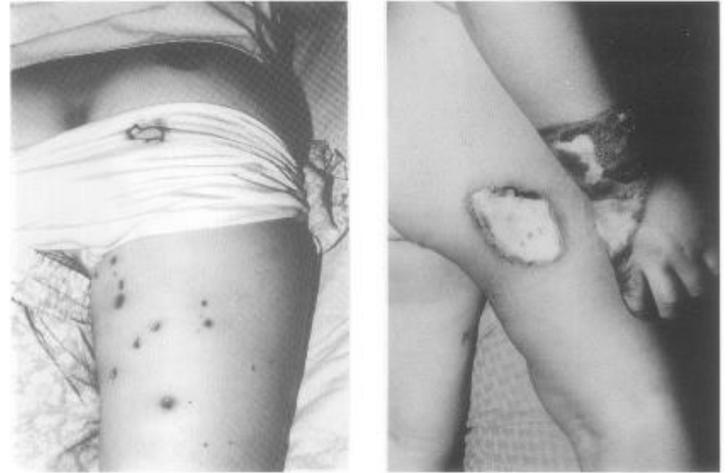


Figure A11 : Brûlures chimiques dues au CS

Ces 96 cas de Brûlures aiguës ont été étudiées plus en détail. Cet Effet secondaire imprévu du CS lors d'une Situation de Troubles auprès de 1500 Réfugiés de Hong Kong dans un Centre de détention a été observé à la Clinique de la Croix-Rouge et au centre Burns. Il y avait 47 Femmes et 49 Hommes dont l'Age était compris entre 0 et 51 ans. Ces Brûlures ont été classées comme Brûlures mineures, avec une Surface corporelle totale allant de 1% à 8%. Selon l'Historique et la Présentation clinique recueillis auprès des Patients, les Brûlures ont été classés en 44 cas de Brûlures par Flamme, 39 Cas de Brûlures de contact et 13 cas de Brûlures chimiques. Les Flammes ont été causées par le Feu résultant de l'Explosion de Grenades lacrymogènes à proximité des Victimes. Les Brûlures de contact étaient dûes à des Bidons chauds touchant directement le Corps des Patients ([Figure A10](#)). Les Brûlures chimiques ont été causées par l'Effet de la poudre de CS à l'intérieur des Bidons. Ces Produits chimiques se sont répandus sur les Vêtements des Patients à proximité et atteint leur Peau par contact. L'examen clinique de ceux qui ont eu des Brûlures chimiques a montré des Traces de Poudre blanche évidentes au niveau des Brûlures et sur les Vêtements contaminés. Le Personnel médical ayant fait ces observations a ressenti une Irritation des Yeux. Un jeune Patient était un garçon de 5 ans qui a subi une Brûlure chimique de 4% impliquant la Main et la Cuisse ([Figure A11](#)). Ce Patient a eu besoin d'un Débridement chirurgical et greffe pour la Brûlure de la Cuisse de 7 cm sur 5 cm de profondeur. Trois Patients se sont présentés deux Semaines après la Lésion initiale avec Hypergranulation (Tissu de granulation surélevé par rapport au niveau épithélial) et cinq Patients ont été suivis pour la Formation de Cicatrices hypertrophiques [82].

Un Homme de 24 ans présentant une Dermatite allergique de contact provoquée par un aérosol de CS a été pris en charge à l'Hôpital de Leeds au Royaume-Uni. Cette Personne a été arrêtée par la Police qui avait utilisé du Gaz CS. Il a développé une irritation cutanée immédiate qui s'est ultérieurement améliorée. Six jours après l'Exposition au CS, le Patient a développé une dermatite bulleuse, accompagnée d'un Œdème étendu avec des Cloques. 10 jours après l'Exposition au CS, le Patient a dû être traité par des Stéroïdes topiques et oraux ([Figure A12](#)). Il avait déjà été exposé au Gaz CS, mais n'avait aucun antécédent de Maladie de Peau ni d'Atopie. L'Histologie a mis en évidence une Dermatite spongiotique avec une analyse sanguine avec un taux élevé d'Eosinophiles, compatible avec une Dermatite aigüe. Le Patch-test n'a pas été effectué, car le Patient ne s'est plus présenté au Médecin. La Formulation du CS utilisée était à 5% de CS en Solution dans de la Méthylisobutylcétone [81].



Figure A12 : Dermatite bulleuse 10 jours après exposition au CS

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

l'Exposition, alors que la Dermatite avait disparu 6 à 7 Mois après l'Exposition. Un Patch-test après la Dermatite, a montré des Réactions positives à 48 heures avec toutes les Dilutions de CS et une moindre réponse au CN. Le Sujet avait des Antécédents médicaux d'Allergie avec Rhino-conjonctivite et une Inhalation occasionnelle de Marijuana, de Cocaïne et dans le passé d'Héroïne. Un diagnostic de Réaction d'Hypersensibilité a été établi avec Bronchoconstriction et Pneumonie, une Dermatite et une Hépatite. Le Trouble de type asthmatique persistant a été pris en compte et a répondu aux Critères de Diagnostic du Syndrome de Dysfonctionnement des Voies respiratoires réactives. La projection de Gaz CS a été mise en cause en s'appuyant sur la Sensibilisation cutanée marquée, qui a été observée [92].



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

Un Homme de 30 ans hospitalisé au Pays de Galles a eu pendant cinq jours une Réaction cutanée grave après avoir été pulvérisé avec 5% de CS en solution dans la Méthylisobutylcétone (MIBC). Le Patient a reçu une Pulvérisation de CS sur le Visage, alors qu'il se trouvait dans une Voiture en espace confiné. Douleur et Gonflement du Visage puis Œdème péri-orbitaire sont apparus dans les 6 à 8 heures suivant l'Exposition. Le Patient a été pris en charge à l'Hôpital deux jours après l'Exposition. L'Examen a révélé un Erythème facial et un œdème grave, une Vésiculation cutanée, une Suppuration et des croûtes (Figure A13). Des Ecouvillons provenant de l'Oreille gauche ont révélé la présence de Streptocoques du groupe G et de Staphylocoques dorés. Le Traitement était à base d'Antibiotiques par Voie intraveineuse et de Corticoïdes. Le patient avait été exposé à une pulvérisation de CS neuf mois auparavant, sans au préalable aucune Réaction cutanée. Il avait des antécédents de Psoriasis et de Dépression et c'était un Fumeur quotidien et Buveur d'Alcool. La nature exacte de la Réaction cutanée était incertaine, soit une Dermatite de contact irritante, soit une Réaction allergique. Le Patient n'a pas eu de suivi et il n'a pas été rapporté s'il a eu des Séquelles sur le long terme [32].

Un Patient de sexe masculin âgé de 20 ans a été traité pour une Brûlure superficielle dans le Service des Urgences d'un Hôpital britannique après une Exposition au Gaz CS. Le Sujet s'est présenté 36 heures après avoir reçu une pulvérisation de CS sur le Visage, vaporisé longuement. L'examen a révélé un Erythème du cuir chevelu, de



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

la Peau et des Sourcils, une Pathologie semblable à de l'Eczéma sur le Menton et une Brûlure superficielle derrière l'Oreille droite ([Figure A14](#)). Le Patient n'a plus été suivi [393].

Sept cas de Professionnels avec un cas d'Allergie de contact, une Leucodermie défigurante et une Dysesthésie secondaire à la Pulvérisation de CS, un cas initial et un cas d'exacerbation de la Dermatite séborrhéique et aggravation de la Rosacée par pulvérisation de CS chez six Policiers et un Surveillant de Porte ont été décrits. Ces Réactions cutanées ont nécessité des changements de poste à long terme pour les Personnes impactées. Tous ces Professionnels en contact avec ce Gaz doivent, si possible, être évalués par un Médecin [74].



Figure A15 : Lésion érythémato-papulaire dans la Région scapulaire

Autre exemple, chez un Patient masculin de 31 ans, ayant une importante Lésion cutanée sur son Omoplate gauche, liée au Gaz CS, qui a observé au bout de 4 jours la Lésion de type Brûlure évoluer vers une Dermatite. Le Patient s'est plaint d'une Brûlure intense, Sensation qui a persisté pendant plusieurs heures, durant l'Enquête policière prolongée, suite à des Emeutes au cours de laquelle il n'a pas pu se déshabiller ni se laver la Peau jusqu'au soir. À l'examen clinique, il y avait une grande plaque, érythémateuse à marge indistincte et des Lésions vésico-bulleuse contenant un liquide séreux au centre de manière semi-circulaire ([Figure](#)

[A15](#)). La Peau était chaude au toucher et le Patient s'est plaint d'une Sensation de Brûlure intense et de Prurit. Il n'a pas été possible de réaliser des Tests de Patch à cause de la difficulté à récupérer la cartouche de Gaz lacrymogène, et le Patient a refusé une Biopsie cutanée. Le Traitement de Dermatite atopique a été instauré avec rémission complète des Symptômes et des Signes cutanés à l'Exception d'une petite Cicatrice chéloïde semi-lunaire [394].

Un Homme de 37 ans a présenté une Eruption cutanée et pustuleuse touchant le Visage, la Poitrine, les Bras et les Cuisses antérieures douze jours après avoir reçu une Pulvérisation de Gaz CS. Sur

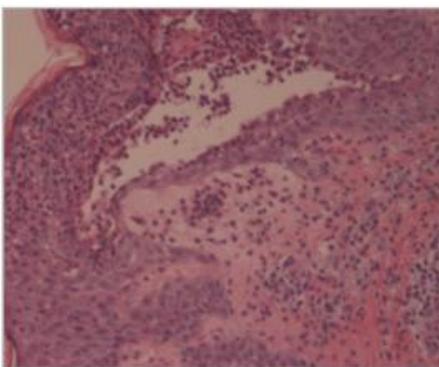


Figure A17 : Histologie montrant une Pustulose neutrophile intraépidermique florissante



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

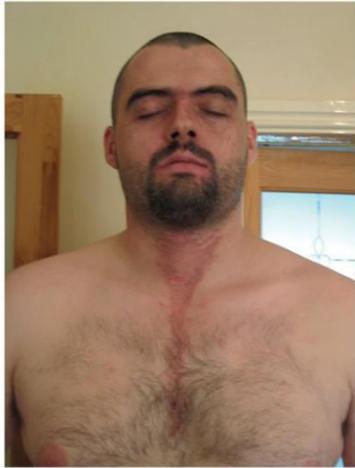


Figure A18 : Eruption cutanée en forme de V due au col du t-shirt du patient

les zones en contact avec le Gaz CS se sont développées de grosses Cloques, admis au service de chirurgie plastique pour une Thérapie topique intensive pendant 10 jours avec comme résultat, disparition complète de son Eruption « cloquante ». Deux jours plus tard, il a été réadmis à l'Unité de dermatologie suite à une Eruption douloureuse pustuleuse érythémateuse localisée à des Zones qui ont été en contact avec le Gaz CS ([Figure A16](#)), mais ceci sans atteinte des Muqueuses. Sur le plan hémodynamique, le Patient était normal mais son Bilan biologique a montré une augmentation des Globules blancs. Une Culture de la Peau positive infestée au Staphylocoque doré a été entreprise. La Biopsie cutanée ([Figure A17](#)) a révélé une Pustulose neutrophile intra-épidermique florissante, associée à un Infiltrat inflammatoire, ainsi qu'un Infiltrat lymphocytaire périvasculaire léger dans le Derme et en plus un Œdème papillaire du Derme. Un diagnostic d'Exanthème généralisé aigu avec Pustulose, initiée par une Exposition topique au Gaz CS, a été établi sur la base du Tableau clinique et des Résultats histologiques [395].

Une Eruption cutanée a été décrite chez un Homme de 37 ans 48 heures après Exposition ([Figure A18](#)), due à une Dermatite de Contact allergique au Gaz CS [396]. Des cas de Dermatites bulleuses sont apparues, sans avoir été extensivement analysés lors d'Entraînements de Soldats américains ([Figure A19](#)).

B) Les Yeux

Les Yeux sont une des Cibles principales et privilégiées des Gaz lacrymogènes. En expérimentation animale, une Etude chez le Lapin, avec du CS en solution (0,5% à 10% dans du Polyéthylène glycol 300), sous forme solide (0,5 à 5 mg), et sous forme de Fumée produite par Pyrotechnie (exposition de 15 minutes à 6 g par mètre cube) a été réalisée sur 168 Lapins albinos adultes. Le CS en solution et sous forme solide était introduit dans le Sac conjonctival de l'Œil droit et l'Œil gauche était utilisé comme un contrôle non traité. La Fumée a été générée par la Détonation d'une Grenade contenant un mélange de 25% de CS, 30% de Chlorate de potassium, 30% de Lactose et 15% de Kaolin. Les Lapins ont été examinés pendant une Semaine au maximum pour des Expériences impliquant du CS solide ou en fumée et jusqu'à 45 jours pour le CS en solution. Il a causé Larmolement, Blépharite et Irritation conjonctivale avec toutes les Méthodes de contamination prescrites, dont la Sévérité et la Durée augmentaient avec la Dose appliquée. Les Effets étaient les plus graves avec du CS en solution, moins avec le CS solide et encore moins marqués avec de la Fumée. Des Kératites et des Iritis légers et transitoires sont survenus avec la Solution de CS à 1%, plus sévères et prolongés aux Concentrations les plus élevées. La Kératite était toujours présente 57 jours après Exposition à une Solution à 5% de CS chez un Lapin et 45 jours après l'exposition à 10% de CS solution



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

chez un autre Lapin. Une vascularisation de la Cornée a été observée chez cinq Lapins traités avec 5% ou 10% de CS en Solution pendant 7 jours avant résorption. L'Examen histologique a confirmé les cas de Kératites et n'a révélé aucune anomalie pour les Yeux apparaissant normaux à l'échelle macroscopique. La Kératite n'a pas été observée après exposition au CS sous forme de Fumée et des Lésions superficielles de la Cornée de courte durée (24 heures) ne se sont produites que chez peu d'Animaux traités avec 5 mg de CS solide. Une augmentation dose dépendante de la Tension intra-oculaire, d'une durée inférieure à une heure, s'est produite avec le CS en Solution (52% d'augmentation à 5%). Tandis que la plupart des Effets inflammatoires étaient réversibles, la Kératite qui s'est produite avec la Solution à 5% de CS, bien que légère, était persistante [47]. Le Solvant utilisé dans les Solutions de CS peut affecter à la fois la Nature et la Durée de tous les Effets produits par l'agent actif : dans d'autres Solvants comme le 1,1,1-Trichloréthane avec du CS à 10%, il n'y avait pas de Lésions cornéennes [49].



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

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

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

Un Générateur d'aérosol a déchargé du CS à 10% dans du Dichlorométhane pressurisé avec du Dichlorodifluorométhane à 0,6 m et 0,15 m des Yeux de 12 Lapins. L'Exposition a duré une seconde (correspondant au contact avec environ 10 mg de CS). Les Animaux ont été mis en Observation pendant 21 jours, puis un examen histologique des Yeux a été réalisé. L'Effet à 0,15 m sur six Lapins était non négligeable : le Larmolement s'est atténué au bout de 3 jours, l'Inflammation conjonctivale s'est calmée après 8 jours, l'Œdème a disparu après 7 jours. La Blépharite a persisté pendant environ deux Semaines, la Contracture des Bords des Paupières s'est résorbée durant la deuxième semaine, et un Iritis transitoire tout juste détectable est survenu chez deux Lapins pendant la première semaine. Une Kératite diffuse a été observée chez trois Lapins au bout de 24 heures et s'est résolue après 3 jours pour le premier, une semaine pour le second, mais était toujours présente avec Ulcération de la Cornée à trois semaines chez un troisième Lapin. L'Effet à 0,6 m sur six Lapins a été un léger larmolement qui a duré moins d'une heure avec une inflammation modérée de la Conjonctive pendant 24 heures chez deux Lapins. Les Effets irritatifs étaient dus à l'action combinée de CS et du Dichlorométhane [397].

Six Lapins albinos femelles adultes ont reçu une dose de 10 mg de CS placée dans le Sac conjonctival inférieur de l'Œil droit. L'Etat des Yeux a été surveillé pendant les deux Semaines suivantes. Un Larmolement modéré a duré environ trois jours, une Blépharite légère à modérée et une Inflammation conjonctivale d'une durée de six à sept jours et une Chimiose bénigne de trois jours et un léger Iritis avec Kératite apparus au bout de 24 heures et persistant pendant trois à six jours. L'Examen histologique des Yeux procédés deux semaines après Exposition au CS a été normal. Les Paupières avaient un Epiderme normal, mais on a observé une Hypertrophie et une Prolifération des Glandes de Meibomius, une Prolifération des Cellules calciformes dans l'Epithélium palpébral avec des Atteintes inflammatoires au niveau du Derme [389].

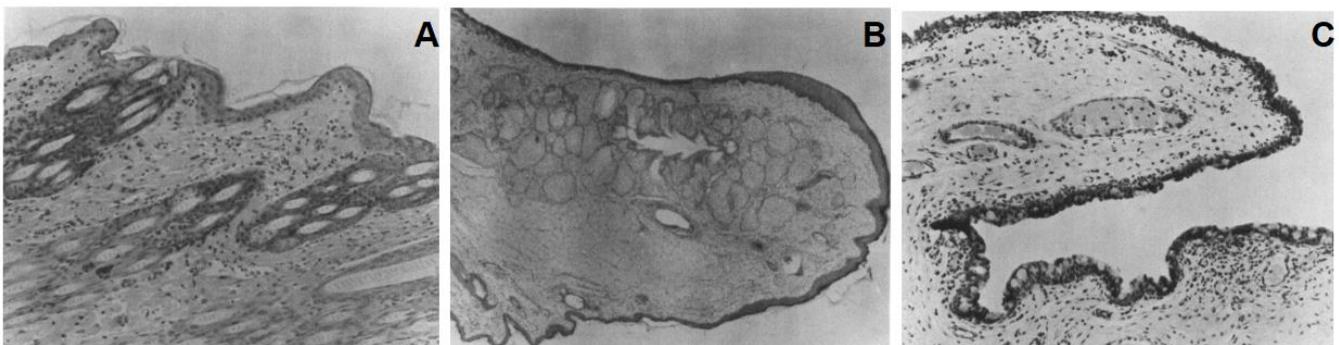


Figure A21 : A : Congestion avec infiltration avec des Neutrophiles et Œdème au bout de 18h (100 mg de CS)

B : Acanthose de l'Epiderme et de la Jonction mucodermique, résidu d'Inflammation de la Conjonctive de la Paupière, Hypertrophie avec Prolifération des Glandes de Meibomius et ceci à 14 jours (10 mg de CS)

C : Conjonctive et Paupière avec Congestion et infiltration par des Neutrophiles, Prolifération de Cellules calciformes et ceci à 14 jours (10 mg de CS)

De nombreuses Etudes sur des Volontaires sains ont permis de mieux caractériser les Effets du Gaz CS sur l'Acuité visuelle pendant et après Exposition. Dans des Etudes réalisées sur l'Homme à Edgewood (Etats-Unis), une Solution de 0,1% et une de 0,25% de CS dans de l'Eau avec 0,5% de Polysorbate a été déposée directement sur l'Œil sous forme d'une Goutte. Cette Etude n'a pas montré de Dommage sur le long terme de la Cornée malgré une Conjonctivite transitoire [66]. Dans une seconde Etude, un Orthorater® (Bausch et Lomb Vision Tester, un Test de Vision avec des Damiers sur lesquels il faut indiquer la position d'un objet, ayant des Tailles décroissantes) a été utilisé pour mesurer l'Acuité visuelle avant et après l'exposition au CS-2 (CS traité avec de la Silice pyrogénée Cab-o-sil 5® et avec de l'Hexaméthylsiloxane). Après que des Mesures d'Acuité visuelle de base aient été prises sur chaque Volontaire, ils ont été exposés au Gaz grâce à une Soufflerie spécialement conçue. Le Tunnel de 0,28 m² mesurait 6 m de long et était suspendu à 1,4 m au-dessus du Plancher. Un distributeur de poudre Metronics® a disséminé des Concentrations données de CS-2 sous forme de Particules de 0,8 micron de Diamètre avec une Vitesse de Vent simulée de 7 km/h. À l'autre extrémité, chaque Volontaire s'est assis sur une Chaise et a mis sa tête dans une Ouverture en caoutchouc située dans le Tunnel, s'exposant au Vent chargé de CS-2. La Tête a été maintenue dans le Tunnel jusqu'à ce que le sujet ne puisse plus tolérer le Produit ou pendant un maximum de 10

minutes. Les Hommes ont été observés à travers les parois transparentes du Tunnel. Quelques minutes après leur retrait, le Test d'Acuité visuelle a été répété. Le Changement moyen dans l'Acuité visuelle de loin est - 0.4 et dans les scores d'acuité visuelle de près est de 0,4. Il ne semble pas y avoir de différence significative entre l'Acuité visuelle des Hommes exposés dans la Soufflerie et ceux exposés dans une Chambre. Il n'y a pas non plus de Relation apparente entre les Changements dans les Scores d'acuité visuelle et la concentration de CS ou de CS-2, ou le Temps d'exposition. Ces Changements dans les Scores d'Orthorater correspondent à de très petites Variations de l'Acuité visuelle. Les Acuités visuelles binoculaires à longue Distance pendant l'Exposition à diverses Concentrations de CS pendant 10 minutes de Volontaires avec l'Acuité visuelle de base de 20/20 pour chaque œil. L'Acuité visuelle pendant l'Exposition au CS a varié de 20/30- à 20/20. Tous les volontaires ont eu 20/20 d'Acuité dans les minutes après avoir quitté la Chambre. Ces Essais n'ont pas révélé de Pertes d'Acuité visuelle sur le long terme, celles-ci revenant à leur niveau de départ après quelques minutes [29]. Cette Innocuité a été confirmée par une Etude sur 16 Volontaires exposés à du CS dans du Phosphate de trioctyle par gouttes ou par spray, avec un Examen ultérieur après 36 jours. Aucun Effet durable n'a été observé, seule une Conjonctivite s'est déclenchée à ces faibles doses d'exposition, entre 0,1 et 1% de CS [398]. En expérimentation animale comparée à l'Homme, il a été montré que les Seuils de sensibilité sont sept fois plus bas chez l'Homme que chez le Cochon d'inde et 18 fois plus bas que chez le Lapin. L'Homme est donc très sensible au Gaz CS et cette Sensibilité s'est avérée être Dose dépendante et plus forte en Aérosol qu'en Solution. Il faut des Doses 6650 fois supérieures pour entraîner des Dommages irréversibles sur la Cornée [399].

Malgré ces Résultats expérimentaux, indiquant que le Gaz lacrymogène CS n'est a priori pas très dangereux sur le long terme pour les Yeux, des cas plus graves ont été rapportés, surtout lorsque le Spray ou la Grenade lacrymogène, était tirée à courte distance [84-87]. Certains auteurs ont donc exprimé leurs fortes Inquiétudes [400, 401]. Ces Articles ne mentionnent pas le type de Gaz lacrymogène et peuvent donc faire référence au CN comme au CS. Les Dégâts résultaient principalement de l'Explosion, de Fragments de grenade ou encore de l'Agent

chimique lui-même (Figure A22) mais étaient la plupart du temps rapidement résorbés (Figure A23). Certaines fois, des perforations de la Cornée pouvaient apparaître (Figure A24).



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

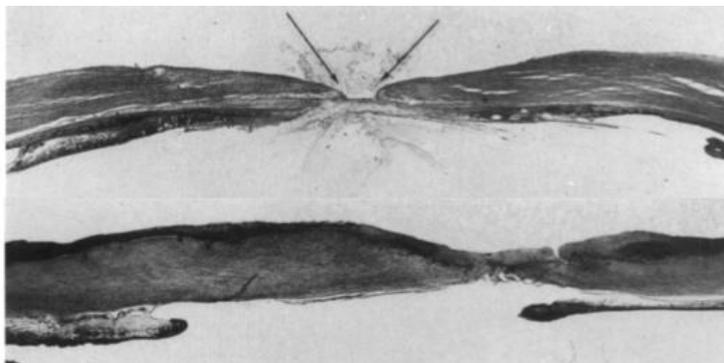


Figure A24 : Perforations de la Cornée après Exposition aux Gaz lacrymogènes

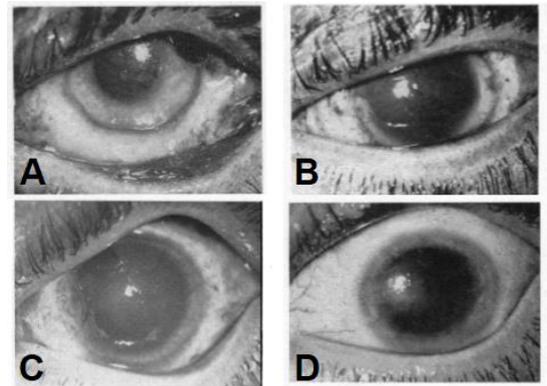


Figure A23 : Etapes d'une Brûlure au Gaz lacrymogène

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

B : Erosion de la Cornée après 12 jours

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

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

Lors de l'Emploi du Gaz CS en Angleterre à la fin des Années 90, des Ophtalmologistes se sont prononcés très clairement sur les Cas qu'ils ont eu à examiner. Les Officiers de police avaient subi de graves Lésions au niveau de leurs Yeux, notamment dans le cadre de démonstrations, avec Injections conjonctivales et parfois cornéennes, des Erosions épithéliales ponctuelles, et une Atteinte oculaire sèche [75]. Plus tard, ce même Ophtalmologiste rapportera, en s'appuyant sur les Etudes pré existantes et l'Exemple d'un Cas de dégâts sur le long terme [402], que plusieurs Patients, dont des Officiers de police, étaient en attente d'un Examen judiciaire pour une Indemnisation [76].

Un incident dans lequel un Pot de Poudre blanc jaunâtre était trouvé par des Officiers de police dans un Centre commercial du Tennessee a provoqué chez eux Larmoiement, Brûlures de la Peau et des Yeux, Rhinorrhée, Toux et Dyspnée. Un traitement a été administré à l'Hôpital ophtalmologique local, à cause d'une Irritation grave des Yeux. Des données spectrales (Ultraviolets, Fluorescence, Résonance magnétique nucléaire, Infrarouge) et une Technique en chromatographie en phase Gazeuse avec Spectrométrie de masse, ont permis d'identifier la Poudre comme étant du CS. Aucun détail n'a été donné sur les Complications oculaires des Patients [77].

Un vieil Homme aspergé de CS sur le Visage et blessé par Coups de Couteau a dans un Hôpital de Middlesex subi une intervention chirurgicale abdominale. En phase postopératoire, il a développé une Conjonctivite, qui s'est résorbée en deux jours [403].

Trois cas de Kératites ont également été décrite à Paris, sur les 9 Patients examinés ayant subi une Exposition sévère au CS avec des Atteintes cutanées importantes [79].

Sur les 184 Cas exposés à Hong Kong, lors d'une Emeute dans un Centre de détention qui sera discuté plus tard sur les Effets pulmonaires, seuls 2% se sont plaints d'Effets oculaires car les Larmoiments avaient déjà disparu au moment de la Visite médicale. Quatre Cas de Conjonctivite ont été rapportés [83].

Six Patients sont arrivés à l'Unité d'ophtalmologie de Southampton, suite à la Pulvérisation, en lieu Public, d'une Substance inconnue, supposée être du CS. L'Examen effectué 30 minutes après l'Exposition n'a révélé qu'une légère Irritation conjonctivale. Le lendemain, tous les Patients étaient asymptomatiques. Aucune Séquelle oculaire n'a été mentionnée [404].

23 Jeunes exposés en Boîte de nuit dans un Espace clos, ont été admis en Urgence à Leicester au Royaume-Uni. 11 sujets se sont plaints de Lésions oculaires graves, d'Irritation et de Problèmes respiratoires, et six d'entre eux ont nécessité une Irrigation oculaire. Il n'y a aucune mention de Séquelles oculaires sur le long terme [405].

Un détenu exposé au Gaz lacrymogène CS et hospitalisé à Brooklyn, aux Etats-Unis, présentait 8 jours après Exposition, une Conjonctive et un léger Ictère [92].

D'après l'ensemble de ces Résultats, le Gaz CS présente une dangerosité pour les Yeux. Immédiatement, il provoque Larmoiment, Blépharospasme, Démangeaisons et Sensation de Brûlure [85]. Une Hyperhémie et une augmentation des Cellules caliciformes de la Conjonctive apparaissent histologiquement ([Figure A21](#) C). Cliniquement, le Test à la Fluorescéine, indiquant des Lésions de l'Épithélium de la Cornée peut rester positif 48 heures. Ceci peut provoquer des Blessures graves à long terme : Œdème stromal cornéen, Larmoiment conjonctival et Vascularisation profonde de l'Œil [69] ou encore Hémorragie dans la vitrée, Neuropathie optique traumatique, Symblépharon, Pseudoptérygion, Kératite infectieuse, Kératopathie trophique, Glaucome secondaire et Cataracte [400].

C) La Voie respiratoire

Plus de 200 Cas d'Exposition au CS ont été traités par un Médecin pendant les Troubles de Derry où 1000 Cartouches et 14 Grenades à main ont été tiré sur une Période de 48 h. Un Homme de 22 ans avec des Antécédents de Crises très mineures d'Asthme dans l'Enfance et un Episode de Bronchite asthmatique l'Année précédente présentait des Symptômes d'Oppression thoracique, un Bronchospasme et une Anomalie spirométrique avec un Volume expiratoire maximal seconde / capacité vitale forcée (VEMS/CV) à 58%. Malgré un Traitement, trois semaines après l'exposition au CS, le Patient avait une amélioration symptomatique, mais l'Examen clinique démontrait encore le Bronchospasme et la Spirométrie était encore anormale [88].

Un Nourrisson de quatre mois auparavant en bonne santé a subi une Exposition prolongée au CS pendant deux à trois heures à l'intérieur d'une Maison, ce qui a entraîné une Atteinte initiale des Voies respiratoires supérieures. Ces Symptômes se sont rapidement aggravés avec Cyanose, Détresse respiratoire grave, Respiration sifflante. Des Lésions ont été observées sur la Radiographie pulmonaire avec Infiltration pulmonaire. L'enfant a été hospitalisé pendant 28 jours. Le traitement comprenait de l'Oxygène, une Ventilation à Pression positive et des Antibiotiques. Il n'y a pas eu de Données supplémentaires sur les Séquelles respiratoires [90].

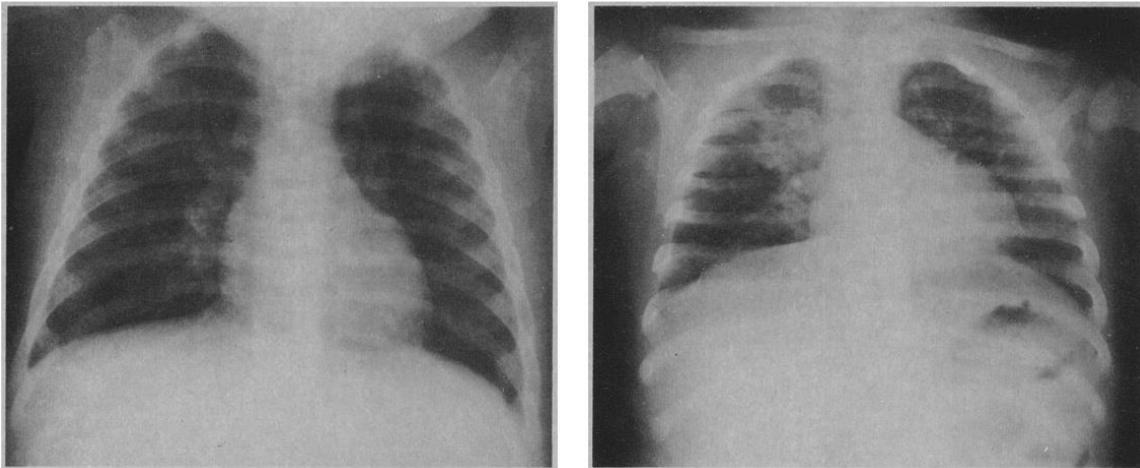


Figure A25 : Rayons X des Poumons du Nourrisson à 7 jours (gauche) et 14 jours (droite) après Exposition, avec une progression nette de la Lésion apparue sur le Poumon droit.

Un Détenue de Peau blanche de 33 ans est décédée des suites de l'Utilisation de Gaz lacrymogène dans une prison de l'Oklahoma. La personne a été retrouvée décédée environ 46 heures après la première Exposition au Gaz lacrymogène. Avant cela, les autres Détenus avaient remarqué qu'il avait les Yeux rouges et avait des Vomissements sanglants (Hématémèse). Un Examen post mortem a révélé que la Cause du décès était une Nécrose aigüe laryngotrachéale chimique. Des zones éparses de Bronchopneumonie, d'Œdème et de Lésions intra-alvéolaires minimes avec des Hémorragies ont également été observées histologiquement. La Recherche de CN dans les Prélèvements d'Autopsie a été négative [406].

Une série de Cas concernant dix Soldats du Royal Commando Training Centre au Royaume-Uni, ont eu une Aggravation des Symptômes de leur Grippe, après une brève Exposition au CS. Les Patients présentant des Symptômes pseudo-grippaux importants, ont été admis à l'Hôpital. La Sérologie a mis en évidence une Augmentation du Taux d'Anticorps dirigés contre *Haemophilus influenzae A* avec une Irritation caractéristique des Voies respiratoires, dont un cas avec des Difficultés respiratoires, liées à la Toux [407].

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

Corticostéroïdes par Voie intraveineuse, des Antibiotiques, de la Théophylline et des Bêta-bloquants. Quatre Semaines après l'Exposition au CS, la Spirométrie a mis en évidence un Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) réduit (62% prévu) et une Capacité Vitale Forcée (CVF) réduite (78%). Les Symptômes ont persévéré pendant deux Ans avec un Traitement de fond avec des Bêta-bloquants et des Corticostéroïdes en Aérosol, et parfois avec des Corticostéroïdes oraux [89].

Un Adolescent de 19 ans a reçu des Coups de Couteau et a été pulvérisée au Visage avec du Gaz CS. En postopératoire, le Patient a développé un petit Epanchement pleural et une Pneumopathie au niveau inférieur du Poumon gauche. Le Patient présentait une sensibilisation aux Processus infectieux avec Allergie à l'Anesthésique [403].

Dans un Centre de détention vietnamien à Hong Kong, 1500 personnes ont été transférées après une Emeute. La première consultation avec un Médecin de la clinique allait de 1 jour à 19 jours (moyenne 5 jours). Il y a eu un total de 244 Visites (fourchette de 1 à 6 visites par patient, mais seulement deux patients ont nécessité plus de trois visites).

La Plainte la plus courante était la Toux. La majorité des Patients a complètement guéri dans les deux semaines suivant l'Exposition, bien qu'une Fille asthmatique, âgée de 10 ans, ait eu une persistance de la Toux, de Maux de gorge et d'Essoufflement pendant 38 Jours après la Pulvérisation. Lors de cette première visite, 38% des Patients se plaignaient de Toux (durée maximale 22 Jours), et 21% se sont plaint d'Essoufflement (durée maximale de 33 Jours). 15-20% de ces patients se sont plaints de Douleurs dans la Poitrine, mais seulement environ 1% d'entre eux lors de la troisième visite (22 à 27 jours). 10 à 15% des Patients se sont plaints de Fièvre, mais cela n'a été confirmé cliniquement que chez 4% des Patients ([Figure A26](#) et [Figure A27](#)). Des accès de Fièvre n'étaient présents que chez 1 à 2% des Patients et ceci à la troisième visite. 15 Patients ont déclaré avoir eu une Hémoptysie, qui n'a été confirmée par un échantillon d'expectorations que chez un seul Patient et sa radiographie pulmonaire était normale. Six Patients avaient une Respiration sifflante et 10 Patients avaient des sifflements à l'examen clinique. Trois patients étaient des Asthmatiques connus et deux patients avaient des antécédents de Pneumopathie liés à la Tuberculose. Aucun Signe de Dysfonctionnement respiratoire prolongé chez ces Patients mis à part une Fille asthmatique âgée de dix ans qui s'est plainte de Dyspnée pendant 33 jours et qui avait à la Spirométrie des Débits expiratoires de Pointe faibles (sans que la Fonction pulmonaire ne soit sérieusement affectée). Un Patient a été admis à l'Hôpital avec une Pneumonie peu de temps après son retrait de l'exposition au CS, mais il n'a pas été mis en évidence de relation entre cet épisode et son exposition au CS [83].

Une Série de Cas de 23 jeunes exposés dans un espace clos, dans une Boîte de nuit, ont été admis au Service d'urgence à Leicester (Royaume-Uni). 11 Sujets se sont plaints de Lésions oculaires graves et de Problèmes respiratoires (Difficultés respiratoires, Oppression thoracique et Sensation de Suffocation) et sept d'entre eux ont eu besoin d'un Traitement sous Oxygène pour calmer leurs Difficultés respiratoires. Deux des Sujets nécessitant un Apport d'Oxygène souffraient d'Asthme sans Signes cliniques mais un Patient asthmatique a eu besoin de son Traitement de fond. Un Patient pourtant en Bonne santé a été admis à l'Hôpital pendant 24 heures avec Oppression thoracique, qui a ensuite totalement disparu mais avec des Maux de gorge qui ont persisté. Les Valeurs de Débit de pointe étaient inchangées entre l'Admission et la Sortie chez les Patients, présentant des Symptômes respiratoires [405].

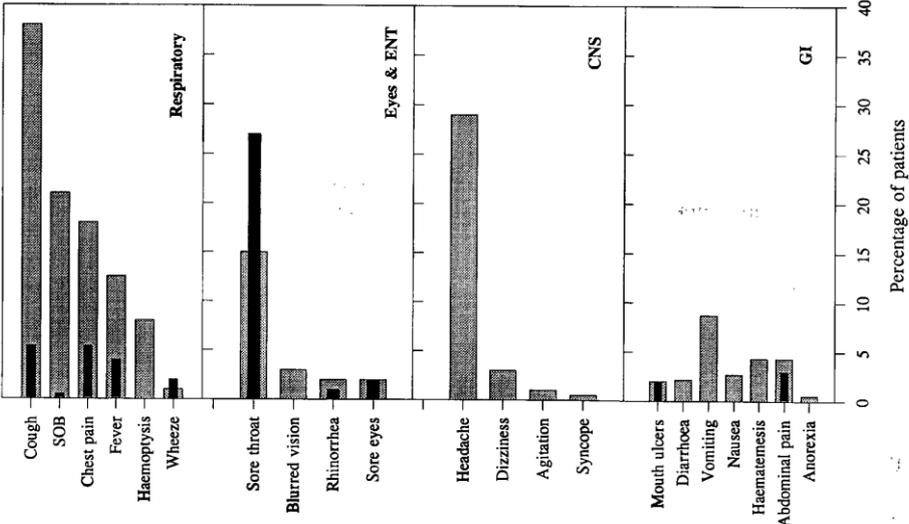


Figure A26 : Symptômes dont se sont plaints les patients sans confirmation médicale, et observations médicales (barres noires).

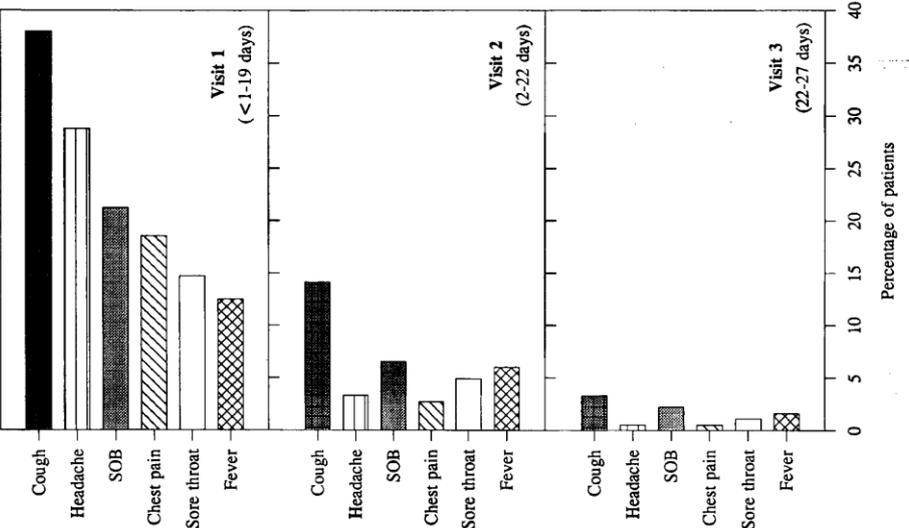


Figure A27 : Plaintes de plus de 10% des patients lors de leur première visite et le pourcentage toujours affecté à la deuxième et troisième visite.

Une Enseignante âgée de 26 ans en Bonne santé a développé des Symptômes proches de ceux liés à l'Asthme, et ceci après Expositions répétées à des Gaz lacrymogènes CS pulvérisés dans sa Salle de classe. Des Signes d'Hyperréactivité bronchique modérée, ont été détectés lors du Test à la Métacholine. C'est un Syndrome réactif de Dysfonctionnement de bas niveau des Voies respiratoires [91].

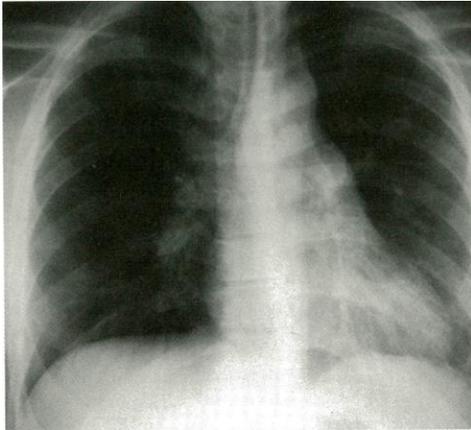


Figure A28 : Radiographie 8 Jours après Exposition montrant un Infiltrat en Verre dépoli et des Opacités dans le Lobe inférieur gauche et de la Lingula ainsi qu'un Aspect réticulonodulaire à droite

Un jeune Prisonnier hispanique de 30 ans, après avoir été fortement "aspergé" de CS a été pris en charge à l'Hôpital de Brooklyn. Le diagnostic a confirmé une Réaction d'Hypersensibilité avec Bronchoconstriction, Pneumonie, ainsi qu'une Dermate et une Hépatite ([Figure A28](#)). Les Symptômes respiratoires persistants (Asthme) ont été considérés comme répondant au diagnostic du Syndrome Réactif de Dysfonctionnement des Voies respiratoires [92].

Neuf Marines américains ont développé un Syndrome pulmonaire transitoire aigu compatible avec un Œdème pulmonaire, après une Exposition importante à un nuage de CS dans le Cadre d'un Entraînement sur le Terrain. Les neuf Marines faisaient partie d'un Groupe de 38 Marines qui suivaient un Cours intensif d'entraînement de Reconnaissance amphibie d'une durée de 8 Semaines. Au moment de l'Exposition au CS, les 38 Marines avaient suivi six jours de Formation intense avec un minimum de Sommeil, la Nourriture était restreinte et les Conditions météorologiques étaient chaudes et humides. Les 38 Marines ont été exposés à un nuage CS dense généré thermiquement à partir de Bidons tombés à leurs pieds. L'Exposition a duré plusieurs minutes, mais ils étaient munis de Protection respiratoire. Les Marines ont ensuite complété une course de 2,4 km. Les Symptômes cliniques étaient associés à un Exercice physique intense supplémentaire, avec un Début entre 36 et 84 Heures après l'Exposition au Gaz CS. Les neuf Sujets ont nécessité une Hospitalisation ([Figure A29](#) et [Figure A30](#)). Ils étaient tous auparavant en bonne Santé et huit étaient des non-Fumeurs. Tous les neuf Patients avaient de la Toux et de la Dyspnée. Cinq avaient une Hémoptysie (du Sang rouge dans les Expectorations) et quatre avaient une Hypoxie (nécessitant une Surveillance intensive). Quatre avaient des infiltrats sur les Radiographies thoraciques. Tous ces Symptômes ont disparu dans les 72 Heures suivant l'Hospitalisation. 8,5 jours après l'Exposition au CS. Tous les neuf Sujets avaient une Fonction pulmonaire normale à la Spirométrie avant et après Effort et sur leurs Radiographies thoraciques. Les Auteurs ont noté que de 1996 à 2002, environ 200 000 Marines américains avaient été exposés au CS, dans une Tente ou un Bâtiment pour Exercices d'entraînement avec Masque à Gaz, et ceci sur de Courtes périodes. Il n'y a pas eu de rapports de Cas similaires [67, 68].

34 Personnes ont été exposées au CS dans une Zone fermée. 23 ont eu des Problèmes respiratoires une Heure après la Cessation de l'Exposition. Pour 5 Sujets, les Symptômes respiratoires ont persisté pendant 10 Mois.

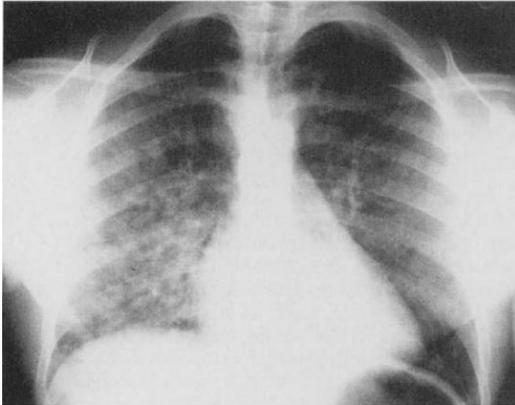


Figure A29 : Radiographie du premier Marine admis, présentant une Infiltration tachetée sur le Poumon droit

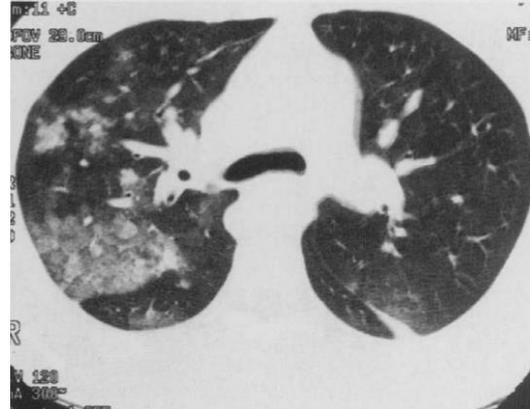


Figure A30 : Tomographie au jour 2 du premier Marine admis montrant une mise en évidence d'une Tâche au niveau du Poumon droit

Toutes les Recrues entrant dans l'Armée américaine sont exposées à l'Agent anti-émeute o-Chlorobenzylidènemalonitrile (CS) pendant la Formation obligatoire "Mask confidence training" (MCT) en Entraînement de base au Combat (BCT). Sur les 5 298 Recrues ayant participé au MCT au Cours de la Période de Surveillance, la majorité (55%) ont achevé le MCT pendant la deuxième Semaine de BCT et 96% ont terminé la formation au cours des trois premières Semaines de BCT. Les Soldats ressentent les Effets agressifs presque immédiatement liés au Gaz CS, lors du retrait du Masque (Brûlure au niveau du Tractus respiratoire, Larmolement, Toux et parfois des Vomissements), ceci met en évidence qu'un Masque de protection correctement ajusté, protège l'Utilisateur contre les Risques chimiques présents dans l'Air. Une Etude récente portant sur 6 723 Recrues assistant à la BCT de l'Armée américaine à Fort Jackson [69, 70] a montré que la Méthode standard de l'Armée, utilisée lors de la Formation MCT, a entraîné l'Exposition de 100% des Soldats soumis à des Concentrations de Gaz CS, dépassant le Seuil défini par la Conférence des Hygiénistes industriels américains (ACGIH). 98% de la Population étudiée a également dépassé la Limite (2,00 mg / m³) considérée par l'Institut national pour la Sécurité et la Santé au travail Santé (NIOSH) comme immédiatement dangereux pour la Vie et la Santé (IDLH). Les Chercheurs ont mis en évidence que les Recrues étaient exposées en moyenne à des Concentrations de CS environ cinq fois supérieures par rapport à la valeur IDLH. Les Niveaux d'exposition mesurés allaient de 1,74 à 55,24 mg / m³ et les Recrues ont été exposées pendant des Périodes aussi longues que deux minutes, sans aucune Protection respiratoire. De nombreuses Recrues ont développé des Insuffisances respiratoires aiguës (IRA) après leur Formation MCT. Celles-ci sont beaucoup plus fréquentes, qu'avant exposition et sont dépendantes de la Concentration en Gaz CS auxquels elles ont été exposées ([Figure A31](#)). 155 cas d'IRA ont été diagnostiqués cliniquement (4 avec fièvre et 151 sans fièvre). Environ un tiers (n = 56) des Cas sont survenus

au bout de sept Jours avant l'Exposition au Gaz CS (pré-chambre) et les deux tiers restants (n = 99) sont survenus au cours des sept Jours après Exposition au Gaz CS (post-chambre). Le Risque global d'IRA est significativement plus élevé au cours des sept Jours suivant l'Exposition au Gaz CS par rapport aux sept Jours précédant l'Exposition. Un risque accru d'IRA a été observé indépendamment de la Semaine d'exposition au Gaz CS ou du Type de bâtiment dans la Caserne. Les IRA ont un impact significatif sur la Santé générale, mais aussi sur le Tonus requis pour la Force de combat nécessaire actuellement. Les Recrues exposées au Gaz CS lors de leur Stage MCT ont presque 2,5 fois plus de Risques d'être diagnostiqués avec une IRA, après la fin de cet Entraînement lors de leur Formation. Des Mesures ont été prises, visant à réduire ou à éliminer l'Exposition afin de diminuer les Risques d'hospitalisation, les Coûts de Soins de santé et le Temps de formation pour BCT. En résumé, les Militaires qui s'exposent à ce Gaz lacrymogène CS ont des Risques de problèmes accrus de Santé touchant le Tractus respiratoire : Sinusite, Irritation de la Gorge, Toux, Rhinopharyngite, Bronchite et même une plus forte probabilité d'être infecté par le Virus de la Grippe et par divers Microorganismes.

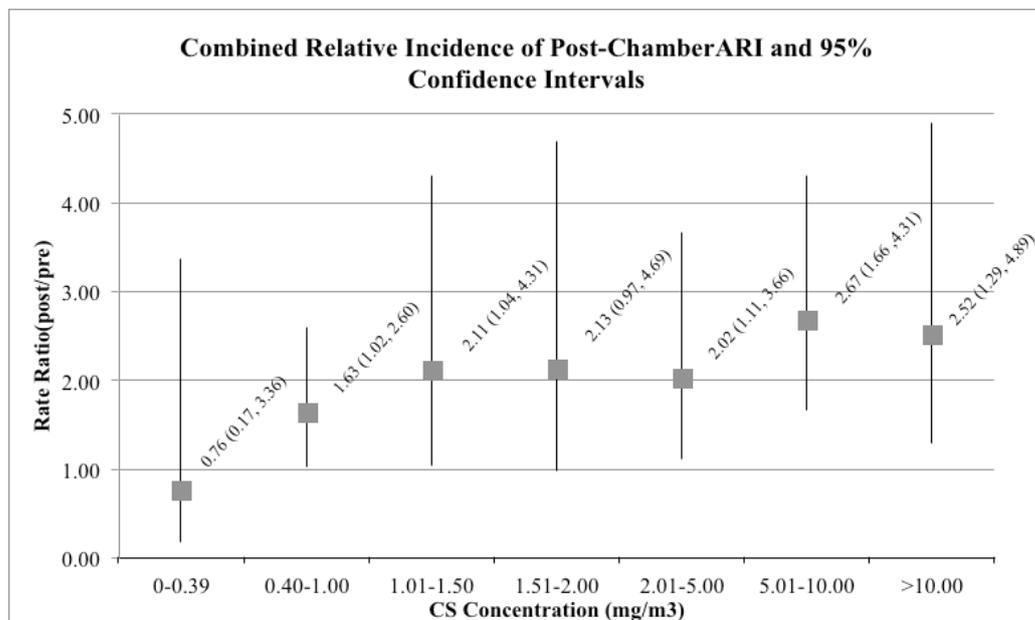


Figure A31 : Graphique représentant le ratio des IRA post/pré MCT parmi les Recrues selon la Concentration en Gaz CS auxquelles elles ont été exposées

Les Atteintes respiratoires à long terme des Gaz lacrymogènes chez les Sujets ayant des Antécédents d'Exposition fréquente à des Gaz irritants ont été soumis à un Questionnaire du NIOSH et à des Tests d'évaluation de la Fonction pulmonaire. Ceci a été réalisé sur 93 Hommes exposés fréquemment à du Gaz CS et sur 55 Sujets non exposés. Cette étude a été réalisée entre mars 2012 et octobre 2012 auprès d'enseignants, étudiants, journalistes, syndicalistes professionnels et militants politiques avec des expositions fréquentes (au total sur 93 personnes). Cinquante-cinq personnes non exposées - travailleurs de la Santé, employés de bureau, Travailleurs et Membres du Corps professoral – d'âge varié et de sexe masculin ou féminin, en tenant compte du Tabagisme, formaient le Groupe de contrôle. Un questionnaire sur l'Exposition recouvrait des questions concernant le nombre total d'exposition au cours des

2 dernières années, le type de Gaz lacrymogène et la Distance de la Source d'exposition, l'Hospitalisation après Exposition et les Protections individuelles contre l'Exposition. Le nombre moyen d'expositions totales était de $8,4 \pm 6,4$ fois, celui des deux dernières années $5,6 \pm 5,8$ fois. Les sujets exposés aux Gaz lacrymogènes, présentaient une Fréquence plus élevée de Toux avec présence de Mucosités dans le Tractus respiratoire et ceci pendant plus de 3 mois (24,7% versus 11,3%, $> 0,05$). Les Spirométries avec Mesure du Volume expiré moyen par seconde / capacité vitale forcée moyenne et le Débit expiratoire minimal et maximal (MMFR) ont été réalisés. Les résultats sur les Sujets exposés et qui étaient des Fumeurs sont significativement inférieurs à ceux des Témoins fumeurs (81,7% contre 84,1%, $= 0,046$ et 89,9% contre 109,6%, $= 0,0004$, respectivement). Le MMFR chez les sujets non-fumeurs exposés est significativement inférieur à celui des sujets témoins non-fumeurs (99,4% versus 113,1%, $= 0,05$). Les Atteintes respiratoires comme l'Oppression thoracique, la Dyspnée à l'effort, la Dyspnée sur terrain plat, la Toux hivernale, la présence de Mucosités hivernales et une grande fatigue étaient près de 2 à 2,5 fois plus élevés chez les Sujets exposés au Gaz lacrymogène. Le nombre des Troubles respiratoires étaient élevés dans les Cas d'Exposition aux Gaz lacrymogènes. Les sujets exposés aux Gaz lacrymogènes présentaient un risque de Bronchite chronique plus élevé [71].

En résumé, lorsque le Gaz CS est inhalé, on observe de la Toux, des Suffocations, une Salivation et une Oppression thoracique [269]. Sur le Long terme, les Symptômes sont plus marqués : Toux persistante, Douleur thoracique, Production d'expectorations, Hémoptysie, Difficultés respiratoires et Ecoulement nasal, pouvant durer parfois plusieurs Semaines après l'Exposition. Les Blocages pulmonaires avec Obstruction des Voies respiratoires sont observées plus souvent chez les Femmes [380]. Pour les Habitants de Quartiers Gazés non manifestants, des Effets respiratoires persistants ont été décrits [380].

L'étude des Gaz lacrymogènes employés en Angleterre, a montré que des Gouttelettes d'un Diamètre inférieur à $100 \mu\text{m}$ pouvaient contenir plus de $20 \mu\text{g}$ de la Molécule CS, et qui peut atteindre les Voies respiratoires impactées par un processus inflammatoire entraînant de l'Asthme [408].

D'après le Rapport Himsworth [386], les Personnes souffrant d'Asthme bronchique ou de Bronchopneumopathie chronique obstructive, nécessite un Suivi car leur Etat pourrait être aggravé par les Effets irritants puissants du Spray CS [386].

D) Effets Gastro-intestinaux

Après des premiers soupçons d'une Hépatotoxicité directe [48], des études chez l'Animal ont mis en évidence une Nécrose hépatocellulaire non spécifique, mais celle-ci a été attribuée à une Hypoxie [118, 386]. Des Gastroentérites ont été observées chez le Lapin [49].

Dans les études entreprises sur des Volontaires sains exposés à de Faibles doses de Gaz CS, aucune Atteinte hépatique n'a été mise en évidence. Les Concentrations en Enzymes hépatiques sériques n'ont pas été augmentées [41, 386]. Néanmoins, les Sujets présentaient des Nausées avec Vomissements, semblant provenir de l'ingestion de grandes Quantités de Salive. Tous les Effets se sont tous dissipés, après 10 minutes à l'Air pur.

Des Sujets ont été exposés sur la Base militaire d'Edgewood, aux Etats-Unis. Sur le Plan digestif il a été observé une Aversion pour des Substances telles que les Cigarettes et les Boissons Gazeuses (persistante pendant 30 minutes). On a observé des Nausées (soulagées à l'Air frais), mais pas de Vomissement, des Diarrhées chez environ 1% des Sujets (sévères chez un Sujet et ayant duré 8 heures) ainsi que des Eructations chez six Sujets, durant un à sept jours. Occasionnellement des Brûlures durant les Mictions ont été notées. Des Bilans biologiques ont été réalisés, et n'ont révélé aucune Anomalie clinique concernant d'une part les Electrolytes sériques (Sodium et Potassium) et d'autre part les Analyses d'urine (Albumine, Densité) mesurées avant et après Exposition. Les Mesures de la Fonction hépatique concernant la Sulfobromophtaléine et la Phosphatase alcaline, mesurées avant et après Exposition mais aussi deux mois après l'Exposition (uniquement pour le PAL), n'ont montré aucune Anomalie, mis à part une Elévation de la Turbidité du Test au Thymol chez un Sujet (mesuré avant, après et deux mois après l'Exposition). 7 Sujets ont été exposés 10 fois de suite. Aucun sujet n'a développé de Tolérance notable au Gaz CS, pendant ces dix Expositions [42].

Un cas d'Atteinte hépatocellulaire a été décrit, suite à une Exposition aigüe au Gaz CS [409]. Des Atteintes gastro-intestinales classiques ont été rapportées dans l'Etude portant sur les 1500 Détenus Vietnamiens de Hong-Kong : Nausées, Vomissements, Diarrhées... Mais de nouveaux symptômes ont été décrits : Hémoptysie (8% des Patients) et Hématémèse (4% des Patients) qui n'ont pu être confirmés que chez un seul Patient qui a pu produire un Echantillon de son Vomi ([Figure A21](#)) [83]. Une Etude portant sur la Période du 16 Janvier au 31 Septembre 1998 à Londres à partir de 277 incidents d'exposition au Spray CS, avec Questionnaires, rapporte des Symptômes tels que Nausées, Vomissements, Faiblesses et Pertes d'appétit [134]. Dans un cas d'Hypersensibilité persistante multisystémique, le Patient a souffert d'une Hépatite liée à des Produits chimiques [92]. Les autres Symptômes gastro-intestinaux décrits sont des Douleurs abdominales [34, 403], accompagnées de la Perte d'appétit [92, 410]. Les Lèvres sont douloureuses et on observe un Engourdissement de la Langue [74]. Dans un Cas très rare d'Ingestion de poudre CS, il a été décrit des Diarrhées, des Douleurs abdominales, des Nausées et des Vomissements [411]. Des Diarrhées, des Nausées et des Vomissements sont décrits comme des Effets connus classiquement suite à l'Exposition au Gaz lacrymogène CS en Grèce. Il faut noter que l'utilisation du Gaz CS y est interdit [412].

E) Effets Cardiovasculaires

Au Niveau cardiovasculaire, sous l'Effet du Gaz CS, il y a libération de Bradykinine, ce qui entraîne une Vasodilatation cardiaque [34, 50, 51].

La Fonction cardiaque a été analysée en utilisant l'Electrocardiogramme (ECG) réalisé avant et après Exposition au Gaz CS et ceci chez 10 Sujets. Le Schéma de l'ECG n'a pas varié, cependant une Diminution significative de la Fréquence cardiaque a été observée (avant CS 80, après CS 67). La Tension artérielle a été mesurée avant et pendant l'Exposition au Gaz CS chez 27 Sujets. Il y avait une Augmentation importante immédiatement après l'Exposition au Gaz CS au niveau des deux Voies systoliques (avant CS de 122,7 mm Hg, après CS de 142,0 mm Hg) et la Pression artérielle diastolique était de 73,1 à 84,4 mm Hg, par rapport aux Niveaux avant Exposition au CS. Cependant, après 20 minutes d'Exposition au Gaz CS, la Tension artérielle avait retrouvé

ses Niveaux initiaux [42]. Des Effets cardiovasculaires ont également été décrits, correspondant à de la Tachycardie et à de l'Hypertension [413].

Les Effets sur la Fonction respiratoire et la Fréquence cardiaque ont été étudiés chez 17 Volontaires masculins en Bonne santé exposés à un Aérosol de Gaz CS, et ceci à une Dose de 0,4 à 4,4 mg par mètre cube. Des Mesures (y compris un Test d'exercice sous-maximal progressif) ont été effectués pendant trois Jours de contrôle ou pendant l'Exposition au Gaz CS. Les Examens étaient similaires sauf que pendant l'Exposition au Gaz CS, la Température ambiante, a augmenté par rapport aux jours de contrôle (24°C au lieu de 20°C). La Fréquence cardiaque a été augmentée lors de l'Exposition au Gaz CS passant de 101,3 à 107,3 par minute. La Fonction respiratoire (volume normal) a été diminuée au cours de l'Exposition au Gaz CS, passant de 25,1 à 23,6 Litres par minute. La Fréquence respiratoire était légèrement augmentée lors de l'exposition au Gaz CS.

Les Auteurs ont considéré que, dans les Dosages mis en œuvre, la Réponse cardiorespiratoire au Gaz CS ne reflétait pas l'inconfort majeur associé. L'augmentation de la Fréquence cardiaque pendant l'Exposition au Gaz CS était considérée comme étant le résultat de la hausse de la Température, la Réduction du volume respiratoire, qui peut être due à l'Action de l'Aérosol de Gaz CS qui peut stimuler les Récepteurs présents au niveau des Voies respiratoires [72].

Un Etudiant masculin de 24 ans, sans antécédent particulier, s'est présenté à l'Hôpital avec une Douleur thoracique aiguë, une Dyspnée suivie de Vomissements, quatre heures après l'Exposition directe au Gaz CS. Il avait été exposé deux fois en dix minutes lors d'une séance d'entraînement quotidien. L'Examen physique a montré une Détresse respiratoire avec des Ronchi (râle ronflant) diffus à l'Auscultation des Poumons. Sa Tension artérielle était de 90/70 mm Hg et la Fréquence cardiaque était à 130 battements/min. L'Electrocardiogramme a montré une Elévation du Segment ST sur le Territoire antérieur du Poumon. Les Bilans biologiques ont montré des Niveaux élevés de Troponine-I (pic à 97 ng/ml) avec signes d'Insuffisance rénale aiguë (Créatinine à 116 mol/L). Les Paramètres concernant la Coagulation étaient normaux. Des Opacités pulmonaires multiples ont été observées sur la Radiographie pulmonaire et le CT-Scan pulmonaire ont indiqué un Œdème alvéolo-interstitiel. L'Echocardiographie transthoracique (TTE) a indiqué une Akinésie des Parois inféro-septale et antéro-latérale, avec une fraction ventriculaire gauche d'éjection latérale à 32% et un Thrombus apical. La Coronarographie a indiqué une Thrombose descendante antérieure gauche de l'Artère pulmonaire ([Figure A32](#)). La Résonance magnétique nucléaire appliquée au Cœur (CMR) a confirmé le diagnostic de l'Infarctus du Myocarde, avec un Thrombus intra-ventriculaire ([Figure A32](#)).

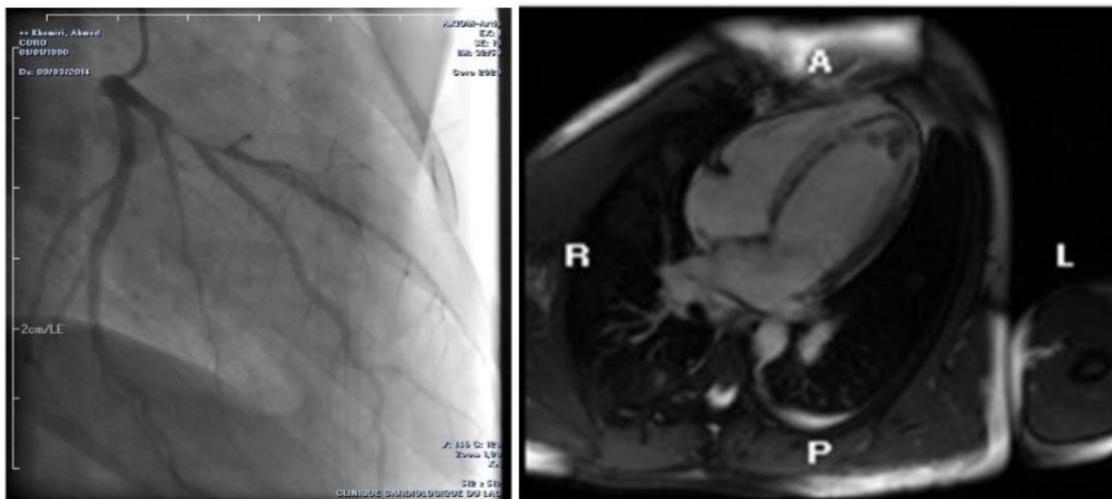


Figure A32 : Gauche : Thrombose descendante antérieure gauche, Droite : Thrombus intra-ventriculaire

Le Patient a été traité avec des Corticostéroïdes et la Triple Thérapie antithrombotique. L'Evolution clinique était favorable, mais une TTE à quarante jours a montré l'Akinésie persistante de la Paroi avec un Dysfonctionnement ventriculaire gauche grave. Le Patient a développé un Infarctus du myocarde dû à la Thrombose au niveau de l'Artère descendante antérieure gauche, quatre heures après Exposition intense au Gaz CS. L'Association avec le Thrombus intraventriculaire chez un jeune Patient suggère un Désordre thrombogénique sous-jacent mais aucun facteur de Risque thrombogénique n'a été identifié. À l'exception de la Bradycardie, de l'Arythmie et des Changements biphasiques de la Pression artérielle, les Expériences avec le Gaz CS n'ont montré aucune Toxicité myocardique spécifique significative. C'est le deuxième cas d'Infarctus du myocarde lié au Gaz CS décrit dans la Littérature scientifique [93, 94].

D'après le rapport Himsworth [386], les Personnes souffrant d'Hypertension ou d'autres Troubles cardiovasculaires, nécessitent un Suivi en raison des Effets transitoires du Gaz CS sur l'Augmentation de la Pression artérielle.

Deux cas de Décès par Infarctus cardiaque ont été rapportés à Fort Knox, survenus deux heures après un Entraînement en chambre à Gaz CS, chez de jeunes Recrues de l'Armée américaine [73].

F) Cancérogenèse

Il semble que chez le Rat il n'y ait aucune Relation entre le Gaz CS et une modification de l'ADN [53]. Cependant, des Etudes sur des Lignées cellulaires ont montré que le Gaz CS peut entraîner des Cassures au niveau de l'ADN [54, 55], mais aussi endommager les Protéines nucléaires [56-62]. Des Effets mutagènes ont été confirmés sur une Lignée cellulaire spécifique [63]. Ces Résultats n'ont cependant pas pu être confirmés chez des Souris ou des Rats [54], même si une Etude a montré, avec de fortes doses de Gaz CS, une légère augmentation des Carcinomes [64].

G) Létalité

Le Gaz CS a remplacé le Gaz CN suite à de nombreuses Expérimentations animales qui ont mis en évidence une plus grande différence entre les Niveaux d'Exposition entraînant les Symptômes handicapants de type Larmolement, qui apparaissent à des Concentrations plus faibles. La toxicité aigüe du gaz CS est moins importante que celle du CN. Les Effets désagréables deviennent intolérables à des Concentrations plus basses (5 mg/m³ pour le Gaz CS contre 35 mg/m³ pour le Gaz CN). De plus, les Niveaux d'Exposition pouvant entraîner la Mort sont beaucoup plus élevés pour le Gaz CS (2500 mg/m³ pour le CS contre 850 mg/m³ pour le Gaz CN) [118]. Différents Seuils de Toxicité ont été déterminés chez l'Homme en fonction de la Concentration dans l'Air de ces Gaz, avec des Symptômes apparaissant à 0,004 mg/m³ et une Létalité chez les Animaux d'expérience fixée à 2500 mg/m³ ([Tableau A2](#)) [386]. La Dose létale 50 a été estimée à 52 000 mg min/m³ sur la Base d'Etudes sur de nombreux Modèles animaux, réalisées sur la Base militaire d'Edgewood [105]. Une Exposition à 52 grammes de CS pendant une Minute dans un Volume d'un mètre cube serait ainsi fatale pour 50% des Hommes exposés d'après ces données, qui ont intégré de forts biais statistiques sur des Espèces animales où les Tests n'ont été effectués que sur quelques individus (moins de 5). En ne prenant que les Espèces animales testées sur un Echantillon supérieur à 30 Individus, cette Valeur moyenne est retenue à 31 000 mg min / m³.

Concentration	Symptômes
0,004 mg/m ³	La plus faible concentration détectable s'appuyant sur l'irritation de l'Œil et de la Gorge
0,5 mg/m ³	Concentration qui permet de disperser des Personnes non émeutières et non protégées dans une situation d'Emeute
4,0 mg/m ³	Concentration qui permet de disperser des Personnes actives et non protégées dans une situation d'Emeute
10 mg/m ³	Concentration maximale pouvant être supportée par des Troupes en Exercice sans Protection
2500 – 3500 mg/m ³	Dose létale pour l'Espèce la plus sensible, le Cochon d'inde

Tableau A2 : Effets de la Concentration en Gaz CS sur l'Homme

8 Singes *Macaca mulata* ont été exposés à des Grenades CS dans des Pièces d'un Volume de 20 000 litres avec des Concentrations moyennes de 900 mg/m³ pendant 3 Minutes, 1700 mg/m³ pendant 5 Minutes, 2850 mg/m³ pendant 10 Minutes ou 2500 mg/m³ pendant 30 Minutes. Les Symptômes observés étaient de plus en plus importants, selon les Durées d'exposition, allant du Larmolement au Vomissement. A la Dose la plus importante, quatre Singes sont morts dans les 12 heures et un autre est mort après quatre Jours. Des Effets importants sur le Système respiratoire ont été retrouvés à tous les Niveaux d'exposition, notamment des Œdèmes pulmonaires, des Emphysèmes et des Congestions pulmonaires [414].

Des Groupes de 10 Rats exposés entre 25 et 90 minutes ont montré des Effets lacrymogènes et respiratoires, principalement au niveau pulmonaire de la Dyspnée. La Dose létale 50 était

de 32 500 mg min / m³ et les Animaux survivants ont été soumis à des analyses histopathologiques, ce qui montre une Inflammation des Voies respiratoires associée à une Conjonctivite le tout compliqué par des Nécroses aux Niveaux respiratoire et gastrointestinal. Un Œdème pulmonaire a également été observé [415]. Hémorragies, Congestion et Œdèmes pulmonaires ont été retrouvés chez des Rats exposés à des Doses proches de 6000 mg/m³ pendant 5 à 15 Minutes [52].

Des Rats exposés à des Doses de 750 mg/m³ pendant 30 Minutes ont survécu, certains présentant des Congestions au niveau des Capillaires des Alvéoles pulmonaires avec ou sans Hémorragie et un Rat présentait des Nécroses au Niveau du Tubule rénal. A 480 mg/m³ pendant 1 Heure, certains Rats sont morts (3% des femelles et 10% des mâles), les Survivants présentaient des Congestions ou des Œdèmes pulmonaires, ainsi que des Congestions ou des Nécroses hépatiques. Chez les Rats décédés, les Changements histopathologiques étaient plus avancés, notamment au niveau des Reins et du Foie pouvant présenter des Nécroses ou des Congestions. Aussi les Poumons présentaient des Congestions ou des Œdèmes. A 150 mg/m³ pendant 2 Heures, les Effets étaient moindres : aucune mortalité et des Atteintes pulmonaires uniquement chez quelques femelles [48]. Sur le long terme, les principales Atteintes étaient également pulmonaires, rénales et hépatiques.

Des Rats exposés à des doses d'environ 4000 mg/m³ de Gaz CS pendant 5, 10, 15 ou 20 Minutes ont eu des Effets principalement pulmonaires, avec Congestion, Hémorragies et Œdèmes. Les Expositions de 15 à 20 Minutes ont entraîné une forte Mortalité, chez ces Animaux des Congestions du Foie, des Reins, de la Rate et une Dilatation du Ventricule droit du Cœur ont pu être observés. Les Animaux survivants ne présentaient pas de Lésions à long terme [48]. Ces Résultats ont été confirmés avec les mêmes Observations avec des Doses d'environ 2000 mg/m³ pendant 10 Minutes, 45 Minutes ou 1 Heure [118].

Les Résultats présentés chez le Rat ont également été reproduits dans les mêmes Etudes chez la Souris, le Cochon d'Inde, le Lapin et le Hamster. Pour la Souris, la Dose létale (DL50) est de 43500 mg min / m³, pour le Cochon d'Inde 8300 mg min / m³ et pour le Lapin 17000 mg min / m³.

Chez le Chien, après une exposition de 25 secondes à 25 mg/m³, une augmentation de la Pression sanguine artérielle associée à une Tachycardie et à une Modification du Rythme respiratoire ont été observés [50]. Une Exposition plus importante à 2600 mg / m³ pendant 23 minutes a entraîné la mort d'un Chien sur deux.

Sur la base de ces Etudes animales, des Normes AEGL (Acute Exposure Guidelines) ont été définies par l'Académie Nationale des Sciences américaines [102]. Trois niveaux existent :

AEGL-1 : Concentration à laquelle la Population peut ressentir de l'Inconfort, de l'Irritation et certains Symptômes non sensoriels, réversibles, transitoires et ne persistant pas après Exposition.

AEGL-2 : Concentration au-delà de laquelle la population subit des Effets irréversibles ou sérieux et persistants, ou est dans l'incapacité de s'éloigner.

AEGL-3 : Concentration au-delà de laquelle la Population risque de subir des Effets mettant en danger leur Vie ou pouvant causer la Mort.

Ces valeurs ont été définies pour le Gaz lacrymogène CS ([Tableau A3](#)).

Classification	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h	Références
AEGL-1	-	-	-	-	-	
AEGL-2	0,083	0,083	0,083	0,083	0,083	[41]
AEGL-3	140	29	11	1,5	1,5	[48, 105, 118]

Tableau A3 : Normes AEGL du Gaz lacrymogène CS (Concentrations en mg/m³)

D'après les Données du fabricant des Grenades lacrymogènes de modèle CM3 et CM6 utilisées en France, les Concentrations ont été calculées ([Tableau A4](#)). Cependant, le nuage de Gaz n'est pas homogène et les Concentrations peuvent beaucoup varier selon la Distance à laquelle le Sujet exposé se trouve de la Grenade avec des Concentrations pouvant atteindre 2000 à 5000 mg/m³ au Centre du nuage [65, 416].

Grenade	Masse	% CS	Surface	Hauteur minimale	Hauteur maximale	Concentration minimale	Concentration maximale	Concentration pièce 40m ³
CM3 (2014)	42 g	10	300 m ²	2 m	5 m	2,8 mg/m ³	7 mg/m ³	105 mg/m ³
CM6 (2014)	84 g	10	1300 m ²	2 m	5 m	1,3 mg/m ³	3,2 mg/m ³	210 mg/m ³
CM3 (2019)	60 g	13	250 m ²	2 m	5 m	6,24 mg/m ³	15,60 mg/m ³	195 mg/m ³
CM6 (2019)	98 g	15	800 m ²	3 m	5 m	3,68 mg/m ³	6,13 mg/m ³	367,5 mg/m ³
MP3 (2019)	60 g	13	250 m ²	3 m	5 m	6,24 mg/m ³	10,40 mg/m ³	195 mg/m ³
MP7 (2019)	169 g	7	1000 m ²	3 m	5 m	2,37 mg/m ³	3,94 mg/m ³	295,75 mg/m ³
PLMP7C/B (2019)	169 g	10	1000 m ²	3 m	5 m	3,38 mg/m ³	5,63 mg/m ³	422,5 mg/m ³

Tableau A4 : Concentrations en Gaz lacrymogène calculée à partir des Données du Fabricant

Comme on pouvait s'y attendre, en Milieu confiné, le Gaz CS a entraîné des Morts, notamment dans des Prisons américaines [406, 417, 418]. Il est très difficile de collecter clairement des Informations concernant la Mortalité liée au CS, notamment du fait des Enjeux politiques. A titre d'Exemple, des Rapports oraux sans preuves établies relatés par des Médecins indiquent des Mortalités en Zone de guerre ou en Zone de tensions aussi bien au Vietnam, en Palestine, ou encore en Egypte [419-421]. Des dizaines voire des centaines de Morts sont ainsi documentés. Ces Rapports sont parfois décrits par des Scientifiques ou des Médecins reconnus intègres et qui apportent ainsi leur propre Crédibilité, comme ce fut le cas du docteur Marcel-Francis Kahn en mai 1968 en France. Les Scientifiques ayant étudié les Gaz lacrymogènes ont parfois fait part de leur désaccord aux Rapports officiels comme celui d'Himsworth [386] et relatifs à des Descriptions de Cas de mortalité [422]. L'utilisation de Gaz

lacrymogènes par la Police peut provoquer des Incendies créant un Risque supplémentaire de Mort suite à l'inhalation de Fumées toxiques. Ainsi, dans une Intervention de la Police américaine avec Tir de 40 Grenades lacrymogènes, dans la Maison occupée par un Homme très agité pendant deux heures a entraîné un incendie et l'Homme est décédé par Inhalation des Fumées toxiques et du Gaz lacrymogène [423]. En ce qui concerne les Infarctus touchant des Soldats américains, peu de temps après Exposition en Chambre à Gaz, un Rapport a indiqué que les Décès ne sont pas en lien avec le Gaz CS [73].

Un Exemple très particulier s'est passé lors du siège de Waco, dans le Texas (aux Etats-Unis), au cours duquel du Gaz CS a été pulvérisé le 19 Avril 1993. Un Incendie s'est alors déclaré et a entraîné la Mort de 75 personnes, dont 28 enfants. Cet Incident a ébranlé l'image du Federal Bureau of Investigation (FBI). Un Débat contradictoire a eu lieu pour savoir si la Mortalité pouvait être attribuée au Gaz lacrymogène CS et notamment à sa Transformation en Cyanure. Un Calcul théorique a été effectué, avec une Concentration de 100 mg/m³ dans les Pièces durant 30 minutes, indiquant qu'il se formerait alors environ 0,27 mg de Cyanure par minute [424]. A l'autopsie, les niveaux de Cyanure et de Monoxyde de carbone ont été mesurés. La Métabolisation du Dichlorométhane (Chlorure de méthylène), le Solvant du Gaz lacrymogène CS, forme du Monoxyde de carbone. Le Gaz lacrymogène quant à lui libère du Cyanure après Métabolisation. Mais il faut savoir que les Incendies peuvent parfois former ces Composés. Il est donc difficile d'interpréter les Valeurs mesurées dans les Analyses en cours d'Autopsie, et de connaître la Source de Monoxyde de carbone ou de Cyanure [425]. Ces Valeurs ([Tableau A5](#)) permettent cependant de montrer qu'il n'y a pas de Corrélation directe entre les Niveaux de Monoxyde de carbone et de Cyanure dans le Sang ([Figure A33](#)), alors que c'est le Cas lorsque ces Intoxications sont dues à des Incendies [426]. Les taux de Cyanure sont restés bas (sous 0,5 mg/L) malgré une saturation élevée en Monoxyde de carbone (79%), et des

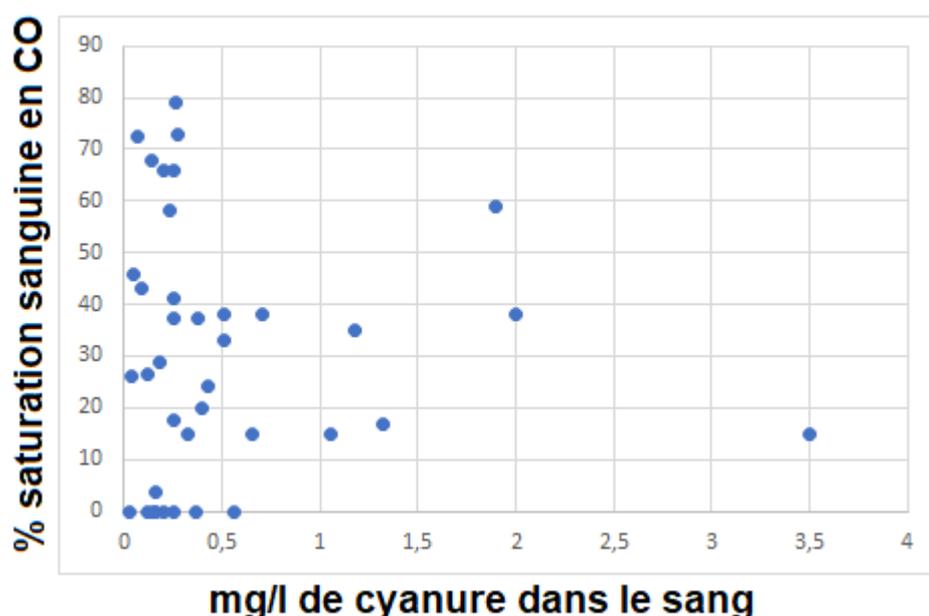


Figure A33 : Saturation en Monoxyde de carbone (CO) par rapport à la Concentration en Cyanure, analyse sanguine parmi les Victimes de Waco

Concentrations significatives en Cyanure ont été retrouvés dans le Sang (au-delà de 0,25 mg/L), malgré l'absence d'impact de Brûlure ou de la Présence de Suie dans les Voies respiratoires. L'incendie n'est donc probablement pas seulement responsable d'Intoxication au Cyanure observée parmi certaines Victimes.

Lors de l'Incident de Waco, les Débats scientifiques qui ont suivi ont été particulièrement intéressants. Un premier Débat a eu lieu au cours duquel Janet Reno, la Procureure générale, a justifié son Choix d'ordonner l'Assaut, avec emploi de Gaz lacrymogène CS, dans le but de mettre fin au Siège pour libérer les Enfants. Le docteur Stone a alors évoqué le cas du Nourrisson ayant subi une grave intoxication [90]. Mais son intervention a été ignorée, car il est Psychiatre, et que le Spécialiste Harry Salem a indiqué qu'il n'y avait pas de Danger immédiat pour un Enfant. Cette décision a été très critiquée par l'Avocat des Davidiens, Me. Zimmermann et celui de David Koresh, Me. DeGuerin. Le premier a évoqué son passé de Marine, et son Expérience avec le Gaz lacrymogène CS : Désorientation, Vomissements, Douleur extrême. La Difficulté pour un enfant de mettre et d'ajuster un Masque à Gaz non adapté à sa taille a également été évoquée. La Vision du Toxicologue William L. Marcus à propos du Gaz est claire : « qu'est-ce que c'est le Gaz CS ? Du Malonitrile. Mais puisqu'aucun Membre du comité n'est Chimiste ou ne sait ce qu'est un Nitrile, un Nitrile c'est un groupement Cyanure lié à une Structure organique » (c'est-à-dire formée de Carbone et d'Hydrogène). C'est lui qui, après avoir évoqué le Prix Nobel Dr Hamons ayant travaillé sur la formation de Cyanure à partir de Molécules organiques à fonction Nitrile ($R-C\equiv N$) dans l'Organisme, et son Collègue, n'étant autre que le fils du Dr Hamons et également prix Nobel de Médecine, a présenté un Masque à Gaz impossible à mettre pour un Enfant. Dr. Marcus évoquera alors les Rapports d'un Couple de Médecins, Cookson et Nottingham, qui indiquent une Mortalité adulte de 10% et une Mortalité infantile de 90% lors de la Guerre du Vietnam [427]. Le Dr Stone évoquera également une Mortalité animale après moins d'une Heure d'Exposition, pour critiquer le Plan prévu d'exposer pendant près de 48 heures les Membres de la secte à Waco [428].

Cyanure Sang (mg/L)	Cyanure urines (mg/L)	Cyanure bile (mg/L)	Monoxyde de carbone sang (%)	Lieu
0,04			26	Escalier chapelle
0,16			3,75	Escalier chapelle
0,32			15	Escalier chapelle
0,25	0,6		0	Escalier chapelle
0,56			0	Salle communicante
1,18			35	Salle communicante
0,25			66	Cuisine
0,26			79	Cuisine
3,5	3,3		15	Cuisine
0,51			33	Cuisine
0,37	0,51		0	Cuisine
0,51			38	Cuisine
0,12			26,5	Cuisine
0,15			29 à 35	Cuisine
0,25			41	Cuisine
0,25			17,5	Cuisine
0,16			0	Escalier cuisine
1,9			59	Couloir
0,65			15	Couloir 1er
0,14			68	Couloir 1er
0,7			38	Couloir 1er
0,23			58	Couloir 1er
0,18	0,04		29	Couloir 1er
2			38	Couloir 1er
0,09			43	Entrée du bunker
0,25	0,01		37,5	Entrée du bunker
0,38			37,5	Haut du bunker
	0,1		44 à 50	Haut du bunker
1,32			17	Haut du bunker
0,43			24	Haut du bunker
0,2			0	Haut du bunker
	0,44		3,75	Haut du bunker
0,4	0,3		20	Haut du bunker
0,2		0,07	66	Haut du bunker
	0,06		37,5 à 50	Haut du bunker
1,05			15	Surface du bunker
		0,05	52,5	Surface du bunker
0,05	0,02		46	Surface du bunker
0,12			0	Surface du bunker
0,07		0,1	72,5	Bunker
		0,06	8,75	Bunker
		0,07	50	Bunker
0,27			73	Bunker
0,03			0	Abri tornade

Tableau A5 : Niveaux de Cyanure (mg/L) et de Monoxyde de carbone (% de saturation) pour les Victimes de Waco

La référence à la Guerre du Vietnam dans ce contexte est encore une fois très pertinente, et montre l'Ecart entre les Etudes en laboratoire et publiées dans les Journaux scientifiques, et les Rapports de Médecins lors d'usages dans des Conditions réelles à plus grande Echelle. Par exemple, l'Utilisation des « Mighty Mite » ([Figure A34](#)) pour Gazer les Viêt-Congs dans les Tunnels, a causé de nombreux Morts [427]. Le Docteur Alje Vennema fait par exemple état de 50% de Mortalité parmi 20 à 30 Personnes, ayant subi de tels Gazages 6 à 18 heures auparavant [429].

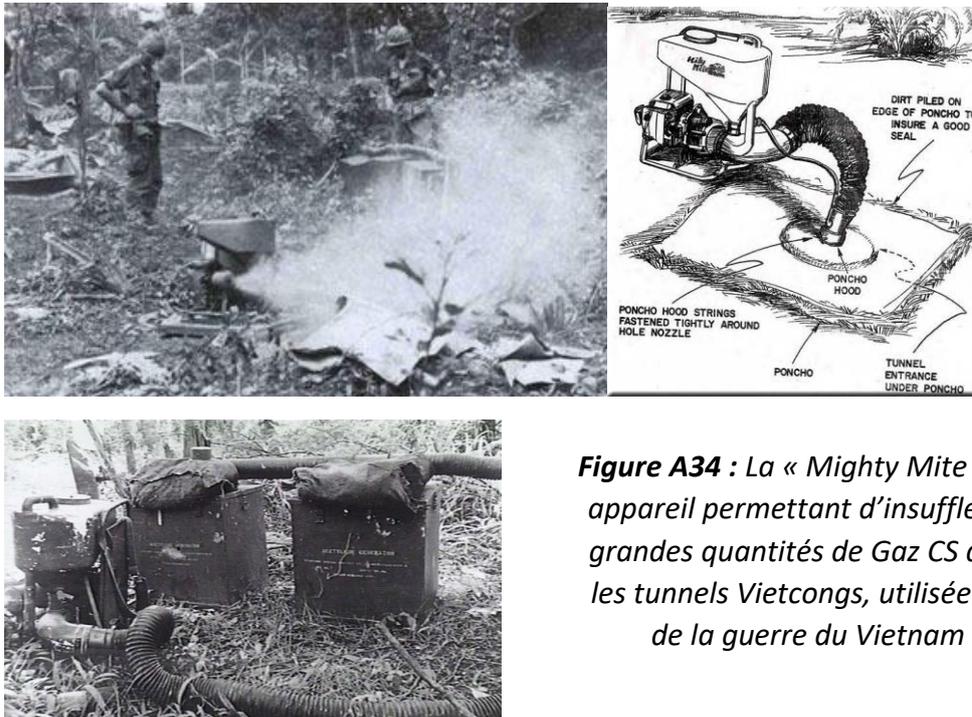


Figure A34 : La « Mighty Mite », un appareil permettant d'insuffler de grandes quantités de Gaz CS dans les tunnels Vietcongs, utilisée lors de la guerre du Vietnam

Dans le cas du rapport d'Himsworth [386], de vives Critiques ont également été émises, et notamment la Contradiction entre le Rapport et les Effets ressentis par les Habitants des Quartiers gazés, documentés dans la Presse de l'Epoque comme *The times* ou *The Observer*, et confirmés par les Médecins locaux, indiquant Nausées, Diarrhées, Vomissements, Irritation de la Peau, Cloques notamment chez les plus jeunes [430].

En Allemagne également, la Presse a relaté les Evénements de 1986 concernant des Manifestations contre le Nucléaire. En 1981 déjà, Herbert Schnoor, 59 ans, Ministre de l'intérieur du Land Nordrhein-Westfalen, avait décidé de tester sur lui-même les Effets du Gaz lacrymogène, se laissant exposer avec les Equipements anti-émeutes alors en Service dans le Pays. Il semblait choqué, désorienté, étourdi et on ne pouvait plus lui parler pendant plusieurs Minutes. C'est pour cette raison qu'il a interdit l'utilisation du Gaz CS dans son Land. Cinq ans plus tard, lors de l'Utilisation massive du Gaz CS contre les Manifestants à Brocksdorf et Wackersdorf, le Médecin Wolf-Dieter Grahn, le Médecin interne Walter Angebrand, le Toxicologue Karl-Heinz Summer et le Chimiste Rainer Griebhammer se sont exprimés pour expliquer la Dangerosité de ce Gaz lacrymogène. Leurs Analyses résultaient de la Consultation de Centaines de Patients dans les Cabinets médicaux, Patients qui avaient des Symptômes normalement observés uniquement lors d'Exposition en milieu confiné, parmi ces Symptômes il y avait des Œdèmes pulmonaires ou des Brûlures au premier ou au second degré. Le

Toxicologue spécialiste des poisons Max Daunderer, auteur d'un des rares manuels Ouest allemands de Toxicologie clinique, a relevé des Saignements de Gencives et du Nez, des Atteintes au Foie (élévation du taux de Ferritine comme chez les Alcooliques), des Abcès et des Dermatitis. Ces Observations ont été confirmées par l'Université Ludwig Maximilian de Munich. De nombreux Manifestants ont été désorientés ou ont perdu Connaissance, ce que Max Daunderer a expliqué par un Effet connu lors du métabolisme du Gaz CS en Cyanure, Effet qui selon lui est trop souvent « glissé sous le Tapis » [431].

En France, c'est lors des Evénements de Mai 1968 que les Inquiétudes et les Discussions concernant l'Emploi du Gaz lacrymogène ont émergé. Le Docteur Marcel Francis Kahn se remémore notamment le Décès de Mme Massina, qui venait d'inhaler du Gaz CS, tout en ayant des antécédents pulmonaires, au service d'Orthopédie de l'hôpital Cochin. Il fait état d'un Chantage ourdi afin d'empêcher toute Enquête. De même, un Décès impliquant un Eclat de Grenade dans le Cœur révélé par une Autopsie pratiquée par un Médecin militant s'étant rendu sur le lieu du Décès rue Monsieur Le Prince, le 20 Mai 1968, a été dissimulé pour ne pas provoquer un Raz-de-marée populaire selon le Docteur Marcel Francis Kahn [432].

Plus récemment, deux cas de Mortalité liées à un Usage élevé de Gaz lacrymogène CS ont eu lieu en 2019. La première est Zineb Redouane, décédée d'un Arrêt cardiaque 24 heures après l'Explosion et la Dispersion d'une Grenade lacrymogène dans son appartement, et Steve Maia Caniço, qui s'est noyé dans la Loire après une Charge policière impliquant l'Utilisation de 33 Grenades lacrymogènes en moins d'une demi-heure et ceci d'après le rapport de l'Inspection Générale de la Police Nationale (IGPN), ayant entraîné au moins cinq Pertes de connaissance et des Désorientations nombreuses chez les Personnes Gazées lors de ce Rassemblement musical d'après des Témoignages directs. Dans ces deux Cas, l'Autopsie n'a pas inclus une analyse des niveaux d'Acide 2-chlorohippurique [113], ni de Thiocyanate ou d'Acide 2-aminothiazoline-4-carboxylique [199, 433] qui auraient pu indiquer le Degré d'absorption de ce Gaz lacrymogène ou son éventuelle Transformation en Cyanure, lequel aurait entraîné, entre autre, des Effets désorientants.