**INTRODUCTION**

* Les cyanures, minéraux et organiques sont indissociables de la vie (comme intermédiaires du métabolisme) et de l’industrie.
* Ces poisons = de polluants des eaux de surfaces et des sols.
* Les cyanures = moyen d’empoisonnement (temps de l’Empire romain).
* Les Allemands ont utilisé le cyanure d’hydrogène contre leurs prisonniers pendant la Seconde Guerre Mondiale (chambre à gaz).

***DEFINITION ET CLASSIFICATION***

La toxicité des cyanures et des toxiques cyanogéniques est fonction de leur capacité à libérer des ions (CN-).

Ils peuvent être divisés en plusieurs classes selon leurs particularités chimiques et toxicologiques.

Les composés capables de libérer du cyanure peuvent être de nature inorganique ou organique.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Substance Chimique** | | **NOMS** | **Forme Physique** | **Caractéristiques** |
| **Grp**  **I** | HCN | | Ac cyanhydrique  Ac prussique  Cyanure d’hydrogene  Formotrile | Liquide (volatil)  Gaz à T>25.7°C | - Liquide bleu pale ou gaz incolore.  - Tension de vapeur élevée, donc composé très volatil qui se fixe difficilement sur le charbon activé.  -Inflammable et explosif.  -Très hydrophile.  - Odeur d’amande amère. |
| Sels De  Cyanures | Ca(CN)2 | Cyanure de calcium | Solides (poudre ou paillettes) | -Hydrosoluble.  -Libèrent l’HCN sous l’action d’acide. |
| KCN | Cyanure de potassium | poudre granuleuse blanche |
| NaCN | Cyanure de sodium | solide cristallin blanc |
| NH4CN | Cyanure d’ammonium  Ammonium cyanide | Solide cristallisé |
| (CN)2 | | Cyanogène Dinitrile oxalique | Gaz | -Incolore. |
| **Grp**  **II** | ClCN | | Chlorure de cyanogène | Liquide volatil | -Intermédiaire de synthèse.  -très volatils.  -Odeur âcre.  -peu soluble dans l'eau. |
| BrCN | | Bromure de cyanogène | Solide |
| **Grp**  **III** | H2C=CN-CN | | Acrylonitrile  cyanure de propène | Liquide incolore  ou jaunâtre | -Liposoluble.  -très Réactif.  -Odeur légèrement piquante (odeur d’ail ou d’oignons). |
| H3C-CN | | Acétonitrile | Liquide volatil | -Solvant. |
| **Grp**  **IV** | Ca=N-CN | | Cyanamide calcique | Corps solide | -Engrais, herbicide. |
| OCN(CH2)6NCO | | Isocyanates | Liquide ou corps solide | -Fabrication de mousses rigides et flexibles. |
| **Grp**  **V** | +  2 glucoses | | Glucosides cyanogènes  Amygdalosides | Corps solide | -la décomposition de l'amygdaline→l'ion cyanure et du benzaldéhyde (bêta-glucosidases). |

***ETIOLOGIE DES INTOXICATIONS***

1. ***Intoxications professionnelles Souvent collectives***

* ***Groupe I***
* *HCN :* odeur caractéristique d’amandes amères

L’acide cyanhydrique est utilisé pour la fabrication :

* + - D’insecticides,
    - De nitriles et de résines monomères (acrylonitrile…),
    - De chlorure de cyanogène,
    - De cyanures métalliques, ferrocyanures, etc.

Surtout, il est produit accidentellement :

* + - Par l’action d’un acide, même faible, sur un cyanure métallique ;
    - Par l’incendie ou la combustion des nitriles et polyacryliques, des polyuréthanes, de laine.
    - Il peut également se dégrader dans les hauts fourneaux dans les coqueries…
* *Cyanures de sodium, de potassium, de calcium :* émettent des vapeurs d’acide cyanhydrique au simple contact de l’humidité, et surtout au contact d’un acide même faible.
* Leurs emplois sont variés :
  + - Galvanoplastie
    - Extraction de certains minerais (or, argent…)→cyanuration
    - Industrie pharmaceutique,
    - Pesticides (cyanures de potassium…)
    - Photographie industrielle.
    - *Le cyanogène :* utilisé comme fumigant et présent dans les gaz des hauts fourneaux. Il peut être produit par l’incendie ou la combustion de certaines matières plastiques.
* ***Groupe II*** (dérivés halogénés)
* *Chlorure et Bromure de cyanogène: (*fortes propriétés caustiques)
  + utilisés comme :
    - Fumigants,
    - Comme agents de synthèse en chimie organique,
    - Dans les procédés d’extraction de l’or.
* ***Groupe III*** (nitriles) substances très irritantes.
* *Acrylonitrile*: fabrication de fibres synthétiques, résines thermoplastiques, caoutchoucs.
* *Acétonitrile*: solvant, intermédiaire de synthèse.
* ***Groupe IV*** (corps apparentés)
* *Cyanates / Cyanamide calcique* :
* utilisés comme
  + - herbicides, intermédiaire de synthèse

1. ***Intoxications suicidaires*** 
   1. Existent mais elles sont rares.
   2. Intoxications massives.
   3. Professions en contact avec des produits cyanés.
2. ***Inhalation de fumée d’incendie (80% des décès lors de feu)*** 
   1. Intoxication fréquente et grave.
   2. Poly-intoxication (CO, HCN).
   3. Dégagement d’HCN lors de la combustion : soie, laine, polyuréthanes, polyamides, poly acrylonitriles, …
3. ***Intoxication alimentaire***:

* D’origine végétale (glycosides cyanogènes) : Noyaux de cerises, abricots, pommes, pêches, amande amère : amygdaline
* Eaux contaminées par un composé de cyanure
* Personnes qui ont un contact avec le sol et les surfaces contaminés et qui, par la suite, mangent avec leurs mains et/ou touchent leurs bouches, peuvent également être exposées.

1. ***Autres :***

* Tabagisme : 35µg d’HCN par bouffée pour des cigarettes sans filtres.
* Gaz d’échappement des voitures.

***TOXICOCINETIQUE***

* 1. ***Absorption***
* Respiratoire: importante /HCN et très rapide/nitriles.
* Digestive: concerne tous les produits cyanogènes ;
  + l’absorption par la muqueuse gastr-ointestinale dépend du pH gastrique (PH acide→HCN) et de la solubilité dans les lipides du composé cyanuré en cause.
  + Très rapide et importante pour les sels de cyanures.
* Cutanée : concerne HCN et nitrile, favorisée par les érosions cutanées et la sudation.
  1. ***Distribution***
* Répartition inégale dans l’organisme.
* Principalement au niveau de : rate, sang, foie, cerveau et rein.
* [CN-] sang 2 fois plus élevée que [CN-] plasma (affinité pour le fer de l’hémoglobine) → ce qui reflète sa tendance à se fixer à la méthémoglobine.
* Il s’accumule dans les cellules en se fixant aux métalloprotéines ou aux enzymes comme la catalase ou la cytochrome-c-oxydase.
* Traverse la barrière placentaire → important.

RQ: Demie-vie plasmatique de l’ion CN- varie de 20 minutes à une heure.  
 Pour une concentration d’HCN<15g/l →La transformation des cyanures en SCN- est totale.

* 1. ***Métabolisme***
* Principale voie métabolique (80%): formation de thiocyanate (peu toxique) => foie+++, reins/pancréas/thyroïde



thiocyanates

thiocyaates

* + - * + Fixation sur le Fer de molécules organiques



* Fixation sur les composés carbonyls
* Fixation sur le cobalt de la vitamine B12 (cobalamine)



* 1. ***Excrétion***Cyanure→excrétion respiratoire et urinaire très faible sous forme HCN.  
     Excrétion essentiellement urinaire→ sous forme de Métabolites : thiocyanate.

***Rq :***

On peut retrouver une faible concentration d’HCN dans l’air expiré résultant de l’oxydation du thiocyanate présent dans la salive par les peroxydases ou de l’élimination respiratoire d’HCN.

***MECANISME D’ACTION TOXIQUE :***

L’ion cyanure (CN-) est un poison cellulaire = nucléophile, il se lie à certains ions métalliques (fer, cuivre, cobalt) et certains dérivés soufrés, contenus dans les pigments de l’hémoglobine, de la méthémoglobine, et jouant des rôles actifs dans plusieurs systèmes enzymatiques (chez l’homme, plus de 40 systèmes enzymatiques peuvent ainsi être inactivés par le cyanure).

Il se combine par complexation avec le fer ferrique et le cuivre de l'enzyme mitochondriale " ***cytochrome oxydase*** ", => bloquant la respiration cellulaire.

* En effet cette enzyme représente le chaînon final du mécanisme de transfert des électrons de l'oxygène moléculaire au niveau des tissus.
* La fixation de l'ion cyanure →formation de la cyancytochrome oxydase Fe3+ qui supprime ce transfert d'électrons et l'oxygène ne peut donc plus être activé, stade nécessaire à une union avec les protons pour former de l'eau → EOR.
* Le *cytochrome oxydase* est la plus sensible à l'ion CN-

→ Les tissus les plus riches en cytochrome- oxydase (cerveau, rétine) sont les plus sensibles à l’action de l’ion CN- et les plus rapidement touchés.

* L’ion cyanure (CN-), est capable d'inhiber la catalase et glutathion S transférase → EOR.
* Les ions cyanures (CN-) sont également à l’origine de la formation de :
  + CN- + Fe3+ (Hb) → cyan (Hb), spectre est identique à celui de l’oxyhémoglobine.
  + CN- + Fe2+ (MetHb) → cyan (MetHb).

***Autres actions :***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Voies respiratoires | Action irritante | des dérivés halogénés du CN  Lorsque les cyanures sont acidifiés (suc gastrique après ingestion)→ HCN (composé volatil et très toxique, qui attaque directement les poumons). |
| Tube digestif | Action ulcérogène | des dérivés halogénés du CN |
| Thyroïde | Hypothyroïdie | CN- inhibe la captation iodique  SCN- font chuter la thyroxine. |
| Cancérogène | Cancer groupe 2A | Acrylonitrile |
| Tératogène | --------------- | Acrylonitrile |

**Remarque**

* Signes biologiques de l’intoxication aux cyanures
  + Acidose métabolique →(acide lactique).
  + Hyperglycémie → reflet de l’inhibition du métabolisme de l’oxygène au niveau de la mitochondrie.
* Dosage des lactates = paramètre intéressant dans l’intoxication par les cyanures:
  + Lactacidémie *(normale 1 a 2 mmol/L)* ≥ 10mmol/L chez victimes d’incendie intoxiquées par les cyanures.
  + Corrélation étroite entre la lactacidémie et la concentration sanguine en cyanure.
  + Lactacidémie permet de suivre de façon indirecte l’évolution des concentrations sanguines de cyanure.

***SYMPTOMATOLOGIE DES INTOXICATIONS :***

* ***Groupe I***: cyanure

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Intoxication suraiguë** | Perte de connaissance  Convulsions Arrêt cardiorespiratoire  En quelques minutes | ***Remarque:*** *quelques bouffées d’HCN ou 200 à 300mg de cyanure de potassium*\* → Intoxication suraiguë |
| ***Intoxication aiguë*** | Troubles de la conscience (coma parfois convulsif) | ***Remarque:*** *il n’y a pas de cyanose, les téguments sont roses en raison de l’abolition de la consommation tissulaire de l’oxygène.* |
| * *Atteinte neurologique*   + Angoisse.   + Céphalées, vertiges.   + Troubles visions et audition.   + Etat confusionnel. |
| *Atteinte respiratoire*  Dyspnée ample et profonde  Puis apnée brutale |
| *Atteinte cardiovasculaire*  Insuffaisance circulatoire aiguë.  Forme sévère→ arrêt cardiorespiratoire. |
| ***Intoxication chronique*** | *Signes non spécifiques:*  céphalées, vomissement, asthénie.  troubles de l’olfaction, dyspnée. |  |
|  | *Altération métabolique.*  Altération de la fonction thyroïdienne.  Diminution des taux de vit B12.  Diminution des taux d’acide folique. | Valeurs limites d’exposition :  \*Hygiène industrielle : HCN  -VME (8h): 2mg/m3.  -VLE (15min): 10mg/m3.  \*Population générale : OMS qualité de l’eau (1996)  -DJA/VO : 12 µg /Kg  -[CN-] eau : 70µg/l |

* ***Groupe II:*** Chlorure et bromure de cyanogène
  + - Toxicité identique à celle du cyanure
    - Produits caustiques: irritation oculaire, respiratoire, OAP retardé.
* **Groupe III:** nitriles

|  |  |
| --- | --- |
| **Acrylonitrile** | **Acétonitrile** |
| ***Aiguë***  Idem cyanure mais retardée (biotransformation)  Irritation (cutanée, muqueuse)  Cytolyse hépatique  Atteinte tubulaire rénale | ***Aiguë***  Idem cyanure mais retardée (biotransformation)  Irritation (cutanée, muqueuse) |
| ***Chronique***  Cancérogène (poumons, prostate, estomac, colon, SNC)  Foetotoxique  Tératogène |  |

***TRAITEMENT DE L’INTOXICATION AIGUË***

1. Traitement évacuateur :

Évacuation de la victime / Décontamination en cas de projection cutanée (nitriles).

En cas d’ingestion lavage gastrique.

Protection des secouristes de tout risque d’intoxication.

Le charbon actif ne semble pas être efficace.

1. Traitement symptomatique

Oxygénothérapie→le plus rapidement possible.

Eviter le bouche à bouche car risque de contamination due à l’élimination respiratoire de HCN.

Remplissage vasculaire.

Catécholamines si nécessaires.

Traitement des convulsions →Diazépam

Correction de l’acidose métabolique

1. Traitement spécifique :

* **Oxygène** (normobare)→le plus tôt possible.

L’hyperoxie favorise la réactivation de cytochrome oxydase (déplacement des CN-).

Activation de la voie de transformation des cyanures en thiocyanates.

* **Thiosulfate de sodium** (inj) (Composé naturel de l’organisme)

Utilisation de la voie de détoxication de la rhodanèse.

Lente, utilisation seule limitée

* **Hydroxocobalamine** (Cyanokit®) : c’est l’antidote le plus efficace



Cyanocobalamine

* **Agents méthémoglobinisants** : cyanide antidote package

→Nitrite d’amyle (inhalation : imbiber un mouchoir d’une ampoule → de 0.3ml pdt 30)

→Nitrite de sodium (inj).

Affinité CN-/Méthémoglobine > Affinité CN-/Cytochrome oxydase



* **EDTA dicobaltique** (Kelocyanor®): agit en chélatant l’ion CN- (formation d’un complexe atoxique).

***TOXICOLOGIE ANALYTIQUE***

1. Détection et dosage des cyanures dans le sang et autres milieux biologiques :
   * Essentiellement utilisés pour l’évaluation de la gravité d’une intoxication aigue.
   * Ces dosages doivent être réalisés rapidement après l’arrêt de l’exposition car la demi- vie d’élimination de l’ion cyanure est brève, mais aussi rapidement après le prélèvement (dans les 24 h).

* Extraction des cyanures à partir du sang et des viscères par la méthode de CHELLE :

→Distillation en milieu acide (H3PO4, H2SO4) → distillat contenant L’HCN et un résidu = SCN-.

* Oxydation chromique du résidu sec : SCN- → CN-

→ Entraînement à l’air

→Fixation par KOH : permettant l’identification et le dosage

**\***Formation d’isopurpurate alcalin (Réaction de Guignard) : en milieu alcalin

Acide picrique + 2 CN- → Isopurpurate alcalin (rougeâtre)

\*Réaction au bleu de Prusse :

Fe2+ +6CN- → [Fe(CN)6]4

[Fe(CN)6]4- + Fe3+ → Fe [Fe(CN)6]- =ferrocyanure ferrique = bleu de Prusse soluble.

* Dosage par microdiffusion :en employant une cellule du même type que celle décrite pour le CO (cellule de Conway)
* Spectrophotométrie UV- Visible – IR
* Méthode potentiométrique: (Electrode d’argent).
* Méthodes chromatographiques : CPG/FID, CPG/SM, HPLC

1. Dosage des cyanures dans l’eau et dans l air**:**

* la présence des CN- dans les eaux naturelles est surtout liée aux rejets industriels
* prélèvement de l’air pour HCN : sur tubes échantillonneurs contenant 2 plages d’adsorbant constitué de chaux en milieux basique.
* Sels de cyanures (KCN, NaCN) : sur filtres en PVC associés à des barboteurs de KOH 0.1N

Dosage par méthode colorimétrique / spectrométrique