

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2024

THESE 2024/TOU3/2076

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée publiquement
par

Hervé DECROIX

GUERRE, CHIMIE, TOXICOLOGIE : UNE HISTOIRE DE LA PHARMACIE

Jeudi 3 octobre 2024

Directeur de thèse : Lajoie-Halova Barbora

JURY

Président : SERONIE-VIVIEN Sophie, professeure
1er assesseur : LAJOIE-HALOVA Barbora, professeure
2ème assesseur : GHEDIN Damien, pharmacien titulaire
3ème assesseur : STIGLIANI Jean-Luc, professeur
4^{ème} assesseur : BROUILLET Fabien, professeur
5^{ème} assesseur : BEGUIN Maxime, pharmacien adjoint

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 17/04/2024

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs Emérites

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.
M. CESTAC P.
M. CHATELUTE.
Mme DE MAS MANSATV.
M. FAVRE G.
Mme GANDIA P.
M. PASQUIERC.
Mme ROUSSIN A.
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)
M. VALENTIN A.

Immunologie Pharmacie
Clinique Pharmacologie
Hématologie Biochimie
Pharmacologie
Bactériologie - Virologie
Pharmacologie Pharmacie
Clinique Parasitologie

Mme BERNARDES-GENISSON V.
Mme BOUTET E.
Mme COSTE A.
Mme COUDERC B.
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)
Mme DERA EVE C.
Mme ECHINARD-DOUIN V.
M. FABRE N.
MmeGIROD-FULLANAS.
M. GUIARD B.
M. LETISSE F.
Mme MULLER-STAU MONT C.
Mme REYBIER-VUATTOUX K.
M. SEGUIB.
MmeSIXOUS.
Mme TABOULET F.
Mme WHITE-KONING M.

Chimie thérapeutique
Toxicologie - Sémiologie
Parasitologie Biochimie
Physiologie
Chimie Thérapeutique
Physiologie
Pharmacognosie
Pharmacie Galénique
Pharmacologie
Chimie pharmaceutique
Toxicologie - Sémiologie
Chimie analytique
Biologie Cellulaire
Biochimie
Droit Pharmaceutique
Mathématiques

Universitaires

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURTN.
MmeJOUANJUS E.
Mme JUILLARD-CONDAT B.
Mme KELLER L.
M. PUISSET F.(*)
Mme ROUCH L.(*)
Mme ROUZAUD-LABORDE C
Mme SALABERT A.S.
Mme SERONIE-VIVIEN S.(*)
Mme THOMAS F. (*)
Mme ARELLANO C. (*)
Mme AUTHIER H.
M. BERGE M.(*)
Mme BON C. (*)
M. BOUJILAJ. (*)
M. BROUILLET F(*).
Mme CABOU C.
Mme CAZALBOU S. (*)
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)
Mme COLACIOS C.(*)
Mme ELGARAH F.
MmeELHAGES.
Mme FALLONE F.

Biochimie
Pharmacologie Droit
Pharmaceutique
Biochimie Pharmacie
Clinique Pharmacie
Clinique Pharmacie
Clinique Biophysique
Biochimie
Pharmacologie

Universitaires

Mme FERNANDEZ-VIDAL A.

Chimie Thérapeutique
Parasitologie
Bactériologie - Virologie
Biophysique
Chimie Analytique
Pharmacie Galénique
Physiologie
Pharmacie Galénique
Bactériologie - Virologie
Immunologie
Chimie Pharmaceutique
Chimie Pharmaceutique
Toxicologie
Toxicologie

Mme GADEA A.	Pharmacognosie Chimie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Pharmaceutique
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie Physiologie
Mme LEFEVRE L.	Pharmacognosie
Mme LE LAMERA-C. (*)	Toxicologie Biochimie
M. LENAOURA.	Pharmacognosie
M. LEMARIEA.f*)	Biochimie Microbiologie
M. MARTI G.	Chimie Analytique
Mme MONFERRAN S (*)	Physiologie
M. PILLOUX L.	Chimie Pharmaceutique
Mme ROYOJ.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Hématologie Pharmacie
M. STIGLIANIJ-L.	Galénique
M. SUDORJ. (*) MmeTERRISSE A-	Pharmacognosie
D. Mme TOURRETTE-DIALLO A.	
(*) Mme VANSTEEELANDT M.	

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires Attaché Temporaire d'Enseignement et

M. ALSAATIA Mme
BAKLOUTI S.
Mme CLARAZ P.
Mme CHAGNEAU C.
Mme DINTILHAC A M.
GRACIA M.
Mme RIGOLOTL
MmeSTRUMIAM.
Biochimie
Pharmacologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Droit Pharmaceutique

Pharmacologie Biologie
Cellulaire, Immunologie
Pharmacie Clinique
Mme CROSSAY E.
Mme GRISSETI H.
Mme MALLI S.
Mme MTAT DALI LA D.
Mme MONIER M.
M. TABTI R.

de Recherche (ATER)

Pharmacognosie
Biochimie
Pharmacie Galénique
Chimie Pharmaceutique
Microbiologie
Chimie Thérapeutique

Remerciements

A ma famille, avec une pensée particulière pour mes arrière-grand-pères maternels et paternels, dont deux ont été blessés sur les champs de bataille de la guerre 14-18. A Patrick, Merci pour ta complicité, ton aide et tes conseils.

A madame Lajoie-Halova, merci d'avoir accepté de m'encadrer pour la réalisation de ce travail. Merci pour vos conseils, votre gentillesse et votre bienveillance.

A toute l'équipe de la pharmacie Purpan. Merci à Bertrand Chaptal de m'accorder sa confiance pour mon exercice de pharmacien. Merci à toutes et à tous, Marie-Françoise, Maxime, Aurora, Coline, Mélina, Claire, Myriam, Manon, Noémie, Nathalie, Vanessa, Leatitia pour votre gentillesse et votre bienveillance.

Aux membres du jury, merci d'avoir accepté d'être mes juges. Madame Séronie-Vivien, merci pour la qualité de votre enseignement et d'avoir répondu à toutes mes questions. Monsieur Brouillet et Monsieur Stigliani merci de m'avoir soutenue durant mon stage officinal de 6^e année et d'avoir été là lorsque j'étais en difficulté. Monsieur Ghedin, merci pour votre présence.

Sommaire

Introduction.....	8
Partie A - Caractérisation physico-chimiques, toxicologiques, techniques et traitements.....	9
I - Propriétés physico-chimiques.....	9
II - Propriétés toxicologiques.....	10
III - Dispositifs de dispersion.....	11
A. Cylindres à gaz.....	11
B. Mortiers et bombes chimiques.....	11
C. Obus.....	12
IV - les traitements des intoxications.....	12
Partie B - Histoire de la guerre chimique.....	14
I - Les temps anciens.....	14
II - Du moyen âge à la renaissance.....	15
III - L'époque moderne.....	17
IV-Le XIXe siècle.....	19
V - la première guerre mondiale.....	20
A. La guerre industrielle.....	20
1. L'impréparation française.....	20
2. La fabrication des gaz de combat.....	21
B. L'organisation des services chimiques français.....	23
C. Les débuts de la guerre et la suprématie allemande.....	25
1. Les attaques par nuées dérivantes.....	25
2. L'artillerie chimique.....	29
D. Des difficultés au redressement français.....	29
E. La guerre chimique totale.....	33
F. Les dispositifs de protection contre les gaz.....	36
1. Premières protections : les dispositifs à l'hyposulfite.....	36
2. Les appareils respirateurs.....	37
3. Nouvelles armes chimiques et protections, vers les masques polyvalents.....	39
4. LestamponsT, TNH et M2.....	41
5. L'appareil respiratoire spécial.....	42
VI - L'entre-deux guerres.....	43
A. La guerre du rif.....	43
B. La seconde guerre italo-éthiopienne.....	44
C. Avancées et guerres menées par le japon (1937-1945).....	45
1. Débuts du programme chimique japonais.....	45
2. Le développement des centres de production et de recherche.....	46
3. L'instruction aux troupes.....	46
4. La guerre des gaz en orient.....	47
VII - la seconde guerre mondiale.....	49
A. Prologue : découverte des NOP.....	49
B. Une guerre presque sans armes chimiques.....	51
C. La guerre pharmacologique : l'usage des amphétamines.....	52

1.	La découverte et la mise sur le marché.....	52
2.	La drogue du blitzkrieg.....	53
3.	L'usage par les armées alliées.....	55
4.	Propriétés de la méthamphétamine.....	57
VIII -	Les années de la guerre froide (1945-1991).....	59
A.	États-Unis contre union soviétique.....	59
B.	Les guerres asymétriques.....	62
1.	La guerre du Yémen (1963-1967).....	62
2.	La guerre du Vietnam (1961-1973).....	62
3.	La guerre Iran Irak (1980-1988).....	67
IX -	les guerres de la fin du XXe siècle à aujourd'hui.....	70
A.	Guerre civile syrienne (2012-2024).....	70
B.	Des armes encore dans l'actualité : la guerre russo-ukrainienne.....	70
Partie C -	Agents létaux.....	71
I -	agents vésicants.....	71
A.	La moutarde au soufre.....	71
1.	Propriétés physico-chimiques et toxicocinétique.....	73
2.	Mode d'action.....	74
3.	Signes cliniques.....	75
4.	Traitements de l'intoxication.....	78
B.	Une arsine vésicante : la lewisite.....	81
1.	Caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques.....	81
2.	Mode d'action.....	82
3.	Toxicodynamie.....	83
4.	Signes cliniques.....	83
5.	Traitement de l'intoxication.....	84
II -	agents suffocants.....	87
A.	Propriétés physico-chimiques et toxicologiques des suffocants.....	87
1.	Caractéristiques physico-chimiques.....	87
2.	Toxicodynamie.....	89
3.	Relation dose-effet.....	89
B.	Signes cliniques.....	91
1.	Toxidrome suffocant.....	91
2.	Particularités de la chloropicrine.....	92
C.	Traitement de l'intoxication.....	93
1.	Traitements historiques.....	93
2.	Traitements actuels.....	93
III -	Toxiques généraux : les cyanures.....	95
A.	Propriétés physiopathologiques, physico-chimiques et toxicologiques.....	95
1.	Caractéristiques physico-chimiques.....	95
2.	Physiopathologie de l'intoxication.....	96
B.	Signes cliniques.....	98
C.	Traitements.....	99
1.	Traitement évacuateur.....	99
2.	Traitements symptomatiques.....	99
3.	Traitement spécifique.....	100

IV - Neurotoxiques organophosphorés	104
A. Propriétés physico-chimiques et toxicologiques	105
B. Mode d'action	108
C. Signes cliniques.....	109
D. Traitements	109
1. Traitement évacuateur	111
2. Traitements symptomatique	111
3. Traitements spécifiques.....	111
4. Traitement prophylactique.....	115
5. Traitements disponibles en France.....	116
Partie D-Agents incapacitants	118
I - Incapitantes physiques	118
A. Irritants lacrymogènes.....	118
1. Propriétés physico-chimiques	118
2. Mode d'action et relation dose-effet	119
3. Signes cliniques.....	120
4. Prise en charge	121
B. Irritants respiratoires : les arsines	121
1. Synthèse des arsines organiques.....	123
2. Propriétés physico-chimiques	124
3. Signes cliniques.....	125
II - Incapitants psychiques.....	126
A. Agent BZ ou benzylate de quinuclidinol	126
1. Mode d'action.....	127
2. Propriétés physico-chimiques et toxicocinétique	127
3. Signes cliniques.....	127
4. Traitement de l'intoxication	128
B. LSD-25.....	130
1. Propriétés physico-chimiques	130
2. Signes cliniques.....	130
3. Traitements	131
Partie E - Herbicides et dioxines	132
I - Mode d'action et toxicodynamie	132
A. Propriétés physico-chimiques des dioxines	132
B. Procédé chimique d'obtention	132
C. Estimation de la toxicité	133
D. Toxicocinétique	133
II - Propriétés physico-chimiques, chimie et toxicocinétique.....	134
III - signes cliniques.....	135
Conclusion	137

Introduction

« Science sans conscience n'est que ruine de l'âme » comment ne pas faire le parallèle entre les propos de François Rabelais, médecin de la Renaissance, et la mise à contribution de la chimie comme moyen de combat ? Des âges les plus reculés jusqu'à nos jours, l'humanité a su faire preuve de beaucoup d'imagination et d'habileté pour tuer, blesser, ou mettre hors de combat son adversaire. La première guerre mondiale demeure incontestablement la première guerre chimique moderne avec des agents toxiques jamais utilisés jusqu'alors comme moyens d'attaque. Leur développement, fabrication, comme leur utilisation, ont mobilisé les forces de tout un pays, qu'il s'agisse de la France, de l'Allemagne ou du Royaume-Uni. Les chimistes et les pharmaciens sont devenus les maillons essentiels de ce nouveau type de conflit en mettant à profit leur savoir, leurs compétences, et surtout leur terrible ingéniosité. Cette mobilisation aura aussi permis de développer les premiers moyens de protection face aux gaz : Des débuts avec des tampons imprégnés de solution neutralisantes jusqu'au premier masque à gaz moderne de conception française.

Le choix de ce sujet d'étude est motivé par le désir de mieux connaître ce qu'est ou a été la guerre chimique, ce qui s'est déroulé, et ce que sont ces types d'armes. D'un point de vue plus personnel, mes arrière-grands-pères ont connu et fait la première guerre mondiale et ont été confrontés à ces horreurs. De plus, l'un d'entre eux ayant été victime des attaques aux gaz il m'a paru important de savoir ce qu'il avait vécu.

L'objectif de cette thèse est dans un premier temps historique, mais s'attachera aussi à montrer quels moyens ont été mis en oeuvre des temps anciens jusqu'à aujourd'hui pour faire la guerre par la chimie. Elle s'intéressera dans un second temps à la description de la toxicité des principaux produits qui sont représentés par les agents létaux et incapacitants. Le premier type regroupe les toxiques vésicants, suffocants, les toxiques généraux qui correspondent aux cyanures et les neurotoxiques organophosphorés. Le deuxième type correspond aux incapacitants physiques caractérisés par les agents lacrymogènes et sternutatoires, et les incapacitants psychiques composés par le gaz BZ et le LSD-25. Un autre point sera abordé concernant les dioxines, qui ne sont pas des armes chimiques à proprement parler mais qui sont un dégât collatéral de la guerre de défoliation entreprise par les États-Unis au Vietnam.

Partie A - Caractérisations physico-chimiques, toxicologiques, techniques et traitements

I - Propriétés physico-chimiques

L'efficacité des agents de combats chimiques peut être décrite suivant deux grands axes : la durée de leurs effets puis la nature de leurs effets physiologiques. La durée des effets dépend de l'état physique de l'agressif chimique, qu'il soit sous forme de gaz, de liquide ou de solide et de la volatilité du composé. Les effets sur le corps humain permettent de les classer selon les catégories suivantes : Les agents létaux qui sont représentés par les agents vésicants, suffocants, les toxiques généraux et les neurotoxiques organophosphorés. La deuxième catégorie correspond aux agents incapacitants qu'ils soient physiques ou psychiques.

Les caractéristiques comprennent la stabilité du produit aux températures élevées de l'explosion lors de la dispersion, et la résistance à l'hydrolyse du composé chimique due à l'humidité tellurique ou atmosphérique. Il est aussi important de préciser deux paramètres physiques importants, la tension de vapeur (ou pression de vapeur) qui traduit la capacité de gaz à rester sous forme gazeuse, et la densité de vapeur qui caractérise la masse des vapeurs. Par exemple, à ébullition, la densité de vapeur du toluène est plus élevée que celle de l'alcool méthylique, ce qui se traduit par une diffusion plus proche du sol pour le toluène, alors que l'alcool méthylique se mélangera plus facilement à l'air (figure 1). Pour obtenir un gaz de combat, celui-ci doit être divisé en très fines particules dans l'air, formant une suspension pour les solides, pulvérisé ou vaporisé pour un liquide. [1] [2]

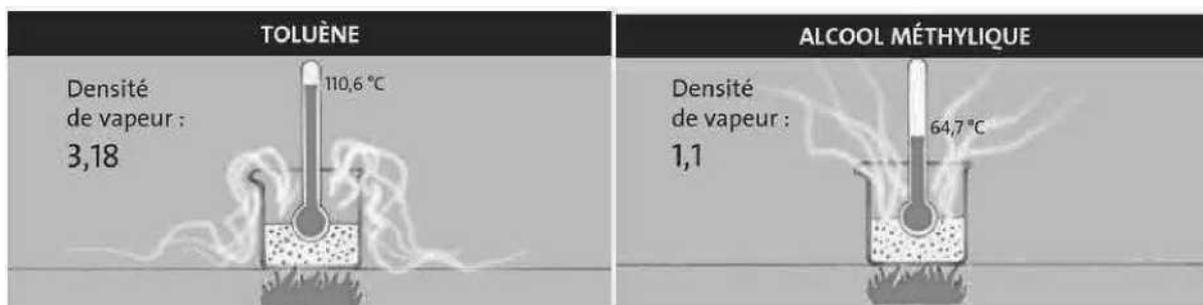


Figure 1 : Traduction physique des variations de densité de vapeur [3]

La pression de vapeur permet de caractériser la capacité du solvant à s'évaporer. Un agent avec une faible pression de vapeur s'évaporerait très lentement et tendrait à rester sous forme liquide. En revanche, une forte pression de vapeur permettrait au gaz de se vaporiser plus facilement et serait considéré comme non persistant.

Au final la durée des effets d'un toxique permet de former deux grandes classes de composés, les agents fugaces et les agents persistants :

Les premiers agissent surtout sous forme gazeuse, de vapeurs ou d'aérosols finement dispersés, facilement emportés par les vents. Leur point d'ébullition est relativement bas entre 8 et 25°C avec une tension de vapeur élevée. Ils sont absorbés par l'organisme au niveau des voies

respiratoires et agissent immédiatement. Les corps fugaces sont considérés d'un point de vue tactique comme des gaz d'attaque, ils n'ont pas vocation à persister pour ne pas gêner les assaillants dans leur offensive.

Les seconds sont plutôt liquides, visqueux en général, ils restent au sol et s'évaporent plus ou moins rapidement. Leur température d'ébullition est plus élevée, entre 150 et 300°C, et ont une faible tension de vapeur. Contrairement au premier type, ils sont susceptibles d'être transportés par les véhicules et les hommes. Ils pénètrent l'organisme par voie respiratoire (dispersion sous forme de gouttelettes atmosphériques) ou par voie cutanée. Leur persistance peut être augmentée par l'ajout de résines synthétiques (ex : Ypérite visqueuse ou d'été) ou diminuée par ajout de liquides volatils (ex : Ypérite vapeur ou d'hiver). Les corps persistants sont plutôt considérés comme des gaz de défense, ils permettent de contaminer le terrain pour que les assaillants s'y intoxiquent.

Agent	Température 10°C Pluie Vent modéré	Température 15°C Temps ensoleillé Brise légère	Température -10°C Temps ensoleillé Absence de vent Neige
Sarin	15 min à 1 heure	15 min à 4 heures	1 à 2 jours
VX	1 à 12 heures	3 à 21 jours	1 à 16 semaines
Acide cyanhydrique	Quelques minutes	Quelques minutes	1 à 4 heures
Chlorure de cyanogène	Quelques minutes	Quelques minutes	15 min à 4 heures
Ypérite	12 à 48 heures	2 à 7 jours	2 à 8 semaines

Tableau 1 : Influence des conditions météorologiques sur la persistance de quelques toxiques [1]

II - Propriétés toxicologiques

La toxicité d'un agent de combat chimique gazeux est régie par la loi de Haber. Elle s'exprime par le produit de la concentration du composé C (en mg.m⁻³) par la durée d'exposition t (en min) égale à une constante ou constante d'Haber :

$$k = C \times t$$

Une substance toxique a un pouvoir létal d'autant plus élevé que la constante est basse. Outre cette loi d'autres paramètres entrent en jeu pour estimer la toxicité d'un composé : La LD50 correspond à la dose létale entraînant la mort de 50% des individus, la LC50 est la concentration létale entraînant la mort de 50% des individus, et la LCT50 est la dose létale de poison entraînant la mort de 50% des individus exposés.

Pour être efficace en tant qu'arme, un agent chimique doit obéir à certaines exigences. Un produit toxique, même à faible dose ne constitue pas une arme. Il doit être actif à de faibles doses et être compatible avec les matériaux des systèmes de dispersion. Ensuite les concentrations efficaces doivent être atteintes facilement que ce soit par un aérosol ou sous forme de vapeur. Il doit être stable d'un point de vue physico-chimique lors du stockage ou lors de la dispersion sur le terrain. La létalité doit être possible à de très faibles doses et la protection contre l'agent doit être difficile.

Aussi, le produit doit être facile à préparer avec des matières premières abondantes et peu chères. Pour les agents incapacitants, d'autres exigences s'imposent : Les effets doivent être spontanément réversibles et ne pas laisser de séquelles, le rapport de la dose incapacitante sur la dose toxique doit être de l'ordre de 10⁻³,

enfin, le dispositif de dispersion ne doit pas présenter de dangers [4] [5] [2]

III - Dispositifs de dispersion

C'est au cours de la première guerre mondiale que l'ensemble des belligérants militarisèrent la chimie et ses applications. La difficulté principale consistait à développer des dispositifs capables de délivrer sur le terrain des poisons et des gaz toxiques pour neutraliser ou tuer l'adversaire.

A. Cylindres à gaz

Le premier mode de dispersion fut le cylindre à gaz pressurisé. Les bouteilles étaient enterrées dans la tranchée avec une ouverture au sommet du parapet en face de la ligne adverse. Les fûts étaient ouverts pour laisser le gaz dériver, porté par le vent vers les positions ennemies. Les premières utilisations furent un succès mais ne furent pas exploitées, on estime qu'environ 400 vagues gazeuses eurent lieu entre 1915 et 1918 pour l'ensemble des protagonistes. Ce type d'arme ne sera pas réutilisé après la première guerre mondiale.



Figure 2 : Emplacement des cylindres à gaz dans une tranchée (à gauche) ; fantassins anglais en train de calibrer un mortier stokes (à droite) [6] [7]

B. Mortiers et bombes chimiques

À partir de 1915 les Britanniques développèrent une nouvelle arme, le mortier de Stokes appelé aussi mortier chimique, premier dispositif de dispersion seulement conçu pour la dissémination d'agents chimiques. Cette pièce fut pour la première fois utilisée au cours de la bataille de Loos en septembre 1915. Une autre catégorie de mortier apparut également sur les champs de bataille à partir

de 1916, le projecteur Livens mis au point par le capitaine du même nom. Cette innovation permettait d'obtenir des concentrations en toxiques très élevées sur un point donné du front lorsqu'ils étaient utilisés en batteries. La teneur en poison était tellement importante qu'elle entraînait une saturation des masques de protection, ce qui emmènera les français et les allemands à s'inspirer de ce dispositif. Les bombes étaient projetées par un appareil de mise à feu électrique qui permettait d'envoyer le projectile à plusieurs kilomètres à partir d'un emplacement dans une tranchée peu profonde. [8] [9]



Figure 3 : Chargement de projecteurs Livens par des soldats anglais (à gauche) ; bombe pour mortier Livens (à droite) [10] [11]

C. Obus

Les premiers projectiles furent développés par l'Armée Allemande sous forme d'obus chimiques contenant des gaz lacrymogènes comme le chlorure de dianisidine que nous développerons plus loin. Les Français furent les prochains à modifier leurs munitions pour qu'ils puissent recevoir une charge chimique, ils seront ensuite suivis par l'ensemble des belligérants. Les obus se constituent d'un ou plusieurs compartiments selon la nature de l'agressif chimique s'il est corrosif ou non pour les métaux. L'explosion est déclenchée au moyen d'une fusée qui explose au contact du sol (obus percutant) ou en l'air après réglage du dispositif (obus fusant) ce qui permet de délivrer le toxique sous forme dispersée. L'arrivée dans les arsenaux chimiques de nouveaux toxiques comme les neurotoxiques organophosphorés, difficiles à manipuler, entraînera l'apparition d'obus binaires comme nous le verrons plus loin. Ils sont constitués de deux compartiments avec deux réactifs séparés par une cloison qui se brise au cours du vol de l'obus. Cette fracture permet de mélanger les deux composés qui réagissent pour donner le toxique à proprement parler.

IV - Le traitement des intoxications

La prise en charge des intoxications repose sur quatre grandes catégories de traitements.

Le traitement évacuateur a pour objectif l'élimination du toxique au niveau de sa voie de pénétration qui peut être digestive, pulmonaire ou cutanéomuqueuse. Au niveau digestif, la détoxification peut être réalisée par des vomissements provoqués par des agents émétiques comme le sirop d'Ipéca ou l'apomorphine. Le lavage gastrique est aussi préconisé, que l'intoxication soit précoce ou tardive. Pour la peau, la décontamination consistera à déshabiller le patient et à laver la peau à l'eau Page 12 | 150

et au savon ou bien avec des solutions oxydantes ou basiques. Les yeux seront lavés en général au sérum physiologique.

Le traitement symptomatique représente l'essentiel dans la majorité des cas. Il vise à maintenir les fonctions vitales du patient. La ventilation assistée est préconisée en cas de coma, complétée avec une oxygénothérapie en cas d'hypoxie. En cas de convulsions, le patient recevra des anticonvulsivants comme le diazépam ou le clonazépam. Les chocs hypovolémiques nécessiteront un remplissage vasculaire ou des amines vasopressives. Pour les anomalies métaboliques, notamment en cas d'acidose métabolique le patient recevra une perfusion de bicarbonates par voie IV.

Le traitement spécifique correspond au traitement par un antidote spécifique du xénobiotique. C'est un médicament utilisé pour combattre spécifiquement un poison. Il peut agir selon trois grands mécanismes. Il peut modifier la toxicodynamie du toxique en le déplaçant de son site d'action comme les oximes lors de l'intoxication aux neurotoxiques organophosphorés. Il peut modifier la toxicocinétique du produit en empêchant l'accès au site d'action comme le BAL dans le traitement de l'intoxication à la Lewisite. Enfin il peut contrer les effets du toxique comme le nitrite de sodium lors de l'intoxication aux cyanures.

Le traitement épurateur vise à éliminer le toxique par dialyse, diurèse osmotique ou exsanguinotransfusion. Pour que la dialyse fonctionne, le toxique doit être dialysable comme les ions thiocyanates lors de l'intoxication aux cyanures.

Partie B - Histoire de la guerre chimique

I - Les temps anciens

Les premières sources mentionnant l'utilisation d'armes chimiques remontent à plus de XX siècles avant JC dans l'Inde ancienne. Dans l'antiquité gréco-romaine, 500 ans avant JC, Pausanias évoque le traitement des eaux de la rivière Pleistos par Solon aux racines d'ellébore pour empoisonner ses ennemis perses dans la région de Delphes. Thucydide mentionne en 429 avant JC, au siège de Platée, pendant la guerre du Péloponnèse, l'usage par les Spartiates de fumées toxiques obtenues par la combustion de mélanges de poix (résine de pin, source de térébenthine) et de soufre. Ces vapeurs dégageaient du dioxyde de soufre qui obligèrent les défenseurs à abandonner leurs positions, mais le vent changea de direction et un orage éteignit l'incendie qui sauva la cité. [12]

Cinq ans plus tard, en 424 avant JC, les Boétiens, alliés de Sparte mirent au point le premier lance-flammes de l'histoire, qui fut utilisé lors du siège de Délion. Composé d'un rondin de bois creusé recouvert par du fer, ils y suspendirent un chaudron à une des extrémités raccordées par un tube de fer courbé vers le bas du chaudron. Cette pièce était remplie de charbons ardents, de résine de pin et de soufre comme à Platée. A l'autre extrémité était placé un soufflet de forgeron pour diriger les gaz toxiques vers leur cible. Avec une efficacité redoutable les Boétiens consumèrent les remparts et les défenseurs, leur permettant de prendre la cité.

En 332 avant JC l'armée d'Alexandre de Grand assiégea la ville phénicienne de Tyr au Liban. Ces derniers firent chauffer des bols de bronze avec du sable avec lesquels ils bombardèrent les agresseurs. Les victimes étaient affreusement brûlées car le sable s'instillait sous l'armure des soldats en causant d'atroces souffrances.



Figure 4 : Siège de Tyr par l'armée d'Alexandre le Grand en 332 av JC [12]

En l'an 189 les Romains assiègent Ambracie en Grèce. Ils creusèrent des tunnels sous les remparts de la ville pour ouvrir une brèche dans les défenses. Informés de la stratégie romaine, les

Ambraciens mirent au point une machine à fumée pour étouffer les sapeurs romains. Polyen raconte « les Ambraciens préparèrent une grande jarre de la même taille que le tunnel, percèrent des trous dans le fond et y

insérèrent un tube en fer ». Cette arme était remplie de plumes de poulet et de charbon de bois fumant qu'ils recouvrirent d'un couvercle perforé. Lors de la combustion des phanères, la cystéine, acide aminé soufré et constituant de la kératine, se transforme en dioxyde de soufre, déjà utilisé lors du siège de Délion. Le dioxyde de soufre ou anhydride sulfureux (SO₂) est très irritant pour les voies respiratoires et pour les yeux. C'est un suffocant qui commence à agir vers 0.6-0.7 g.m⁻³ et entraîne rapidement la mort à partir de 1.5-3 g.m⁻³. De façon similaire au lance flamme des Boetiens, les Ambraciens remplirent les tunnels de gaz toxiques obligeant les Romains à se replier. Ces derniers biens qu'hostiles à l'usage des poisons (*Armis bella non veneri geri*) firent usage de fumées suffocantes et de cendres caustiques soulevées par leurs cavaliers contre la cité.

En l'an 256, les Sassanides, originaires de Perse, auraient employé des pots composés de soufre et d'asphalte pour asphyxier les fantassins romains au siège de Doura Europos sur le Moyen Euphrate, dans l'actuelle Syrie. L'agent dégagé serait également du dioxyde de soufre. En 389 le général romain Quintus Sertorius remporte une victoire sur les barbares en Espagne grâce à l'emploi de « cendres irritantes ». [13]

II - Du Moyen Âge à la Renaissance

Au VII^e siècle une nouvelle arme apparut, le « feu grégeois », qui aurait été inventé par le byzantin Kallinikos. Cette substance est une pâte incendiatoire et toxique composée d'un mélange de poix, de soufre, de salpêtre et d'oxysulfure d'antimoine, dont la formule fut continuellement modifiée et améliorée ensuite. Ces derniers gardèrent jalousement la composition de cette préparation pendant plus de cinq siècles. Au cours de sa combustion le feu grégeois émet des vapeurs très toxiques d'anhydride sulfurique (SO₃) et sulfureux (SO₂). Trois grands types d'armes virent le jour sous forme de feu lancé par tubes (tuyau de roseau et d'airain mis à feu à l'une des extrémités), de cheirosiphones ou tubes à main, et de pots remplis du mélange ou pots à feu. Ces armes étaient utilisées par les défenseurs de Constantinople et les navires militaires byzantins qui tinrent en échec les flottes arabo- musulmanes qui tentèrent d'assiéger la ville en 674-678 et 717-718. Les navires étaient équipés d'une forme liquide du feu grégeois et était projeté sur les ennemis par des siphons pressurisés. [14] [15]



Figure 5 : Emploi du feu grégeois par les byzantins lors de la défense de Constantinople [16]

Cette arme était également redoutée des soldats en armure, car ni l'eau, ni le sable ni le crottin de cheval ne pouvait éteindre le feu. Elle persistait à la surface de l'eau ce qui nous renseigne sur sa composition qui pourrait être un produit pétrolier comme le naphte, courant au Proche Orient à cette époque et facile à obtenir grâce au pétrole présent autour de la Mer Noire. L'addition de chaux malaxée aux éléments précédemment cités permet aussi de maintenir un feu allumé à la surface de l'eau. Pour s'en protéger, les ennemis de Byzance, notamment les Arabes, tentèrent d'ignifuger leurs navires et leurs matériels de guerre par du talc. L'utilisation du feu grégeois allait se poursuivre pendant les croisades au cours desquelles, les témoignages, autant musulmans que chrétiens, abondent : les sièges de Jérusalem en 1099, d'Edesse en 1124, Saint Jean d'Acre entre 1149 et 1191, Le Caire en 1168, de Damiette en 1218 ou lors de la bataille de la Mansourah en 1249. D'autres produits furent ajoutés au mélange tels que des dérivés de l'arsenic et du mercure pour augmenter sa toxicité. Au final ce mélange continua à être utilisé jusqu'à l'arrivée de la poudre à canon. À la bataille de Tibériade (1187) les Sarrazins mettent le feu à des broussailles et la fumée contribue à la déroute des croisés luttant toute la journée sous un climat torride. Ayant perdu plusieurs batailles, amputée de ses territoires, Constantinople fut prise par les turcs en 1453. Cette ultime défaite entraîna la fin de l'Empire Romain d'Orient, qui avait débuté et résisté pendant plus de 1000 ans en partie grâce au feu grégeois. [17]

Du côté arabo-musulman, Hassan Abramamah, propose dès la fin du XIII^e siècle, entre 1275 et 1295 l'utilisation de vapeurs toxiques et somnifères sur les champs de bataille après combustion d'une pâte arsenicale. La chaux vive est employée, encore une fois par les Byzantins, au X^e siècle sur les navires ennemis, qui entraîne le dégagement de vapeurs suffocantes. Les Anglais, dirigés par Philippe d'Albini, commandant des vaisseaux du roi Henri III d'Angleterre, réitérèrent ces attaques en 1216 contre les navires de guerre français dans la Manche. La même année au château de Beaucaire, les défenseurs réussissent à enfumer les sapeurs ennemis par vapeurs de soufre grâce à la combustion de sacs contenant du soufre, de l'étope et des braises. A la fin du Moyen Âge, en 1456, les défenseurs de Belgrade utilisent des bombes, des grenades et des chiffons enflammés à l'arsenic contre les Turcs. La première grenade à gaz lacrymogène est décrite dans un manuel militaire allemand datant de 1457. En 1498, Menaut de Guerre, capitaine basque au service du roi de France, accuse le pape Alexandre Borgia d'avoir recours à des gaz asphyxiants pour étouffer la garnison française du château d'Ostie. [17]

L'arrivée de la poudre et des armes à feu dans les arsenaux militaires entraîna l'apparition de nouveaux projectiles : Dans un livre de la collection Ambraser datant du début du XV^e siècle, des boulets à base de soufre, de salpêtre, de charbon de tilleul de réalgar (bisulfure d'arsenic ou AS₂S₂) et d'orpiment (trisulfure d'arsenic ou AS₂S₃) voient le jour. Une chambre à poudre est aménagée dans chaque projectile, puis garnie et enflammée par une mèche avant le départ du coup. En éclatant la bombe disperse le gaz délétère. De même, peu de temps après, Augustinus Dachsberg, de Munich, préconise aux marins d'employer un mélange de chaux vive, de poivre et de tabac pour aveugler l'ennemi après l'abordage.

De nombreuses substances sont préconisées par des traités militaires, notamment le soufre, le mercure, la térébenthine, les nitrates, mais dont l'usage fut restreint. Léonard de Vinci invente à la fin du XV^e siècle des bombes fumigènes au soufre et à l'arsenic.

III - L'époque moderne

Autre exemple, l'autrichien Veit Wulff von Senfftenberg recommande en 1575, d'attaquer les turcs

avec des bombes chargées d'arsenic mais précise de ne jamais y recourir contre les chrétiens. En 1591, un traité d'arqueuserie, écrit par Brechtel, décrit des recettes d'engins fumigènes et d'obus toxiques. Ces machines à fumée sont constituées par des tonneaux remplis d'un mélange inflammable à base d'arsenic, de mercure, d'orpiment, de graines de jusquiame et d'aconit. Le tonneau est tourné vers l'ennemi, ouvert et allumé lorsque le vent est favorable. Les obus spéciaux se constituent d'ammoniaque (salmiac sublimé), de mercure et de poudre fine, avec de l'arsenic et du camphre. Le boulet est ensuite rempli de poudre et tiré par un canon standard, mais le mortier est préféré. Un médecin italien, Leonardo Fioravanti (1517-1590) décrit en 1644 la préparation d'une huile fétide composée de soufre, d'*Assa foetida* qui rend l'atmosphère irrespirable. Rudolph Glauber (1604-1668) propose de combattre les armées du sultan avec des grenades aveuglantes et stupéfiantes et des boulets chargés de térébenthine et d'acide nitrique (acide azotique). [18] [19]



Figure 6 : Gravure représentant Leonardo Fioravanti au XVIe siècle [20]

Leibniz, philosophe allemand, invente au XVII^e siècle des « pots puants » qui rependaient des fumées toxiques obligeant les ennemis à fuir. Ce dispositif sera employé par le Saint Empire Romain lors de la guerre de trente ans (1618-1648), et par les Français lors des dragonnades en Languedoc. Parallèlement, Fioravanti, invente un autre pot puant en 1604, contenant des matières fécales, de la térébenthine, du soufre et des résines. En 1726, Flemming, diplomate et écrivain allemand, propose dans un de ses livres, « le parfait soldat allemand », la fabrication de mélanges composés d'arsenic, de plomb, d'antimoine, de cuivre, de plomb, de céruse (carbonate de plomb basique, $PbC_2H_3O_2$), de minium, de vert-de-gris (carbonate de cuivre basique, $CuCO_3 \cdot Cu(OH)_2$) saupoudrés de plantes toxiques telles que la belladone, d'aconit, d'hellébore, de noix vomique et imprégné de divers venins.

Le dichlore est découvert en 1773 par Karl Sheele, un pharmacien suédois. Ce dernier se mit à étudier la magnésie noire ou oxyde de manganèse dans notre nomenclature actuelle, en soumettant ce composé à l'acide muriatique ou acide chlorhydrique. Il obtint un gaz vert jaunâtre d'odeur piquante et en décrivit les caractéristiques physico-chimiques, il le nomma « air muriatique acide dephlogistique ». Le phlogistique était un fluide supposé se trouver dans tous les corps et qui s'échappait lors de la combustion de ces objets. Cette théorie sera invalidée par Lavoisier qui montrera que lors de la combustion les corps prenaient du poids par fixation de l'oxygène tandis que l'évacuation du phlogistique devaient leur en faire perdre. Avec ces avancées, le dichlore fut nommé acide

oxymuriatique en raison de sa combinaison supposée avec l'oxygène. Il faudra attendre 1810 pour que Humphrey Davy, chimiste britannique, considère ce gaz comme un corps simple qu'il baptise chlore ou verdâtre en grec.



Figure 7 : Portrait de Karl Sheele (1742-1786) [21] et de Humphrey Davy (1778-1879) [22]

Pendant la Révolution Française (1789-1799) le commandant Antoine Santerre dirigeant l'armée révolutionnaire de La Rochelle voulait répandre des « pluies de vitriol » et des « fumées empoisonnantes » contre les insurgés vendéens.

Conrad Dissel, philosophe hermétique, fut le premier à synthétiser en 1704 le bleu de Prusse, qui correspond au ferro-cyanureferrique. L'acide cyanhydrique est un composé présent naturellement dans certaines plantes ce qui a conduit à son utilisation médicinale depuis l'Antiquité puis à l'étude du poison à partir du début du XVIII^e siècle. Il faut attendre cette période pour que le composé chimique soit isolé et identifié. En 1783 Karl Sheele dont nous avons parlé précédemment, obtint ce qu'il appela une « substance de coloration » à partir du chauffage du prussiate de potassium avec de l'acide sulfurique concentré. Il décrit une odeur sucrée caractéristique de ce mélange. Ce composé sera ensuite renommé par Guyton de Morveau sous le nom plus familier d'acide prussique. En 1800 un pharmacien allemand, Braum, réussit à synthétiser de l'acide prussique à partir de l'eau d'amandes amères. Un autre de ces confrères, Johan Karl Schraeder démontra en 1802 la présence d'acide prussique dans l'eau de laurier cerise qu'il nomma « Blausaure » ou acide bleu. Au cours de ses expériences, il traita les distillats d'eau de laurier par de la chaux (oxyde de calcium), avec du sulfate de fer, qu'il acidifia pour obtenir du bleu de Prusse. L'importante toxicité de l'acide prussique sera consécutivement démontrée par des expériences sur les animaux par l'allemand Cari Friedrich Emmert et le français François Magendie. L'exploitation de sa toxicité sera proposée par un pharmacien allemand en 1813 contre les soldats de Napoléon. Il proposa de remplacer les baïonnettes des fusils par des pinceaux plongés dans une solution d'acide cyanhydrique au moment de l'attaque. Le général en chef de l'armée prussienne, Von Bülow refusa.

Il faudra attendre 1815 pour que le chimiste français Joseph Louis Gay-Lussac établisse la formule de l'acide cyanhydrique et donne au radical CN le nom « cyano » issu du grec kuanos signifiant bleu. Le mécanisme d'action toxique sera découvert en 1927 et 1929 respectivement par Warburg et Keilin qui montrèrent que l'intoxication par le cyanure n'était pas une asphyxie, mais une anoxie hypocapnique par blocage du ferment respiratoire de Warburg connue aujourd'hui sous l'appellation cytochrome oxydase.

IV-Le XIX^e siècle

Le XIX^e siècle marqua l'essor de la chimie organique avec de nombreuses découvertes mais aussi l'emploi de tactiques de guerre déjà connues. Le phosgène est découvert en 1812 par le chimiste britannique John Davy en additionnant du dichlore à du monoxyde de carbone auparavant séchés par du chlorure de calcium dans un récipient contenant du mercure. Dans l'obscurité aucune réaction ne se produit et le mélange garde la couleur du dichlore. En revanche, exposé à la lumière pendant environ 15 minutes, le mélange se décolore et le volume diminue. Davy établit qu'il n'y avait ni acide carbonique (dioxyde de carbone), ni acide

muriatique (acide chlorhydrique) puisque le mélange était entièrement sec. Il nomma ce nouveau composé phosgène issu du grec « phos » ou lumière et de « gennân » ou engendre.

En 1830, Lefortier, un pharmacien de Sèvres, mit au point la première bombe sternutatoire dont l'explosion dégageait une fumée inodore mais provoquait des quintes de toux incoercibles. La proposition fut repoussée par le comité d'artillerie de l'armée française.

La chloropicrine est découverte en 1848 par le chimiste écossais John Stenhouse en faisant réagir de l'hypochlorite de sodium avec de l'acide picrique. En raison des précurseurs utilisés il baptise ce composé chloropicrine.

En 1852 le général français Pélissier fit usage de fumées toxiques, obtenues par combustion du bois vert, en Kabylie, pour asphyxier les tribus insurgées dans les grottes où elles s'étaient réfugiées. Ces méthodes expéditives soulevèrent alors une vague d'indignation dans l'opinion publique française.

Deux ans plus tard, lors de la guerre de Crimée (1853-1856), les militaires français et britanniques proposèrent l'emploi de bombes chimiques remplies de cacodyle (liqueur « Cadet de Gassicourt » formée d'un mélange d'oxyde de cacodyle et de cacodyle) et d'oxyde de soufre pendant le siège de Sébastopol. Sir Thomas Cochrane, duc de Dunndonald proposa, pour arriver à ses fins, d'utiliser 500 tonnes de soufre et 2000 tonnes de coke pour produire des vapeurs de soufre (SO₂) afin de déloger les russes de leurs positions. Les autorités politiques franco-britanniques rejetèrent ces propositions pour des raisons morales. La dernière année de la guerre, un officier de marine britannique propose une nouvelle fois d'enfumer les défenseurs avec des vapeurs de goudron et de sulfure de carbone, ce qui sera également refusé. [23]



Figure 8 : Combat dans la gorge de Malakoff en Crimée le 9 septembre 1855 [24]

D'autres projets furent proposés pendant la Guerre de Sécession (1861-1865). En 1862, John Doughty, chimiste à New York, suggéra la fabrication d'obus au chlore contre les sudistes, pour raccourcir la durée de la guerre. Bien que techniquement réalisable, la proposition fut rejetée. Les forces de l'union envisagèrent l'usage de vapeurs de soufre contre les confédérés au siège de Petersburg.

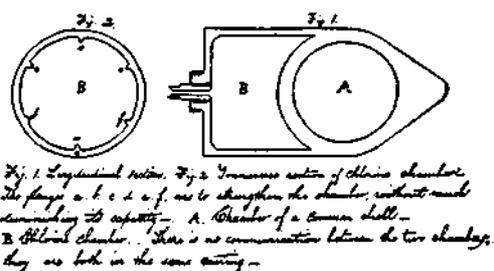


Figure 9 : Dessin de l'obus chimique proposé par John Doughty en 1862

Au cours de la guerre des Boers en Afrique du sud (1899-1902), les britanniques utilisent de l'acide picrique, un explosif qui, au moment de la détonation produit un gaz jaunâtre toxique, le trinitrophénol (combustion incomplète de l'acide picrique). Les soldats Boers réussirent à se protéger des vapeurs agressives par des tampons imprégnés de vinaigre. Pour la première fois dans l'Histoire l'usage d'un agent chimique comme arme de guerre suscita une vive émotion internationale.

Bibliographie I, II, III, IV : [23] [18]

V - La première guerre mondiale

La première guerre mondiale sera la première guerre chimique moderne. Dès le début du XX^e siècle, l'Allemagne, qui disposait d'une industrie chimique puissante, réussira à développer rapidement les premières armes chimiques, au mépris de la convention de la Haye de 1899 et 1907. La France avait déjà employé dès 1912 les gaz lacrymogènes et mettra tout en œuvre pour rattraper son retard par rapport aux forces allemandes.

A. La guerre industrielle

1. L'impréparation française

La première attaque chimique sur Ypres, en avril 1915, inaugura un nouveau genre de guerre qui fit naître des interrogations chez les militaires français et alliés sur les moyens de réplique face à la menace. Au début de 1914 l'industrie chimique française était déclassée par rapport aux moyens allemands, bien supérieurs, en termes de capacité de production et de matières premières. L'Allemagne fournit sans problème les produits chimiques pour ses armées grâce à sa puissante industrie chimique organique, notamment la chimie des colorants qui représente plus de 85% du marché mondial alors que la France atteint à peine 2%. L'industrie chimique, quel que soit le protagoniste se divise en quatre grandes branches qui sont l'acide sulfurique, la soude, la chimie organique que nous venons d'évoquer, et l'électrochimie, domaine où la France ne souffre d'aucun retard. Cette dernière

est représentée par les sociétés Saint-Gobain, Air Liquide et Kuhlmann, mais reste insuffisante par rapport aux capacités allemandes. Les lacunes de l'industrie française furent particulièrement ressenties au début de la guerre suite aux erreurs du commandement français qui pensait devoir mener une guerre de courte durée. L'état-major prévoyait d'utiliser 10 000 obus par jour alors qu'il en aurait fallu près de dix fois plus. Un premier élément de réponse avait été proposé dès octobre 1914 en créant l'Office des Produits Chimiques et Pharmaceutiques (OPCP) pour gérer la fabrication et l'approvisionnement en produits chimiques pour l'armée française. L'objectif de cette commission était de doter la France d'une industrie chimique puissante surtout dans le domaine de la chimie organique et des colorants. [25] [26]

Le professeur Béhal fut nommé directeur de l'institution et fut rejoint dès 1915 par d'éminents chimistes et pharmaciens dont le professeur Albin Haller, président de la direction des chimistes, également directeur du service des poudres. Cette assemblée joua un rôle crucial pour accomplir les modernisations et l'élaboration de la réplique chimique après la bataille d'Ypres. Les chimistes appelés sous les drapeaux furent rapatriés dans leur laboratoires et près de vingt nouvelles usines sortirent de terre ou furent agrandies à partir de 1915.

2. Fabrication des gaz de combats

a. Le brome

Le brome était déjà connu à l'époque pour ses propriétés bactéricides et avait été proposé pour la stérilisation des eaux. En outre l'industrie des colorants était très consommatrice de cet élément pour la fabrication de certaines teintures. [27] La production de brome était inexistante au début de la guerre et devait être extraite des eaux-mères des marais salants. En France, deux marais salants furent retenus, celui de Giraud et celui de Berre. Des gisements importants furent découverts en Tunisie, ce qui conduisit à la construction de deux usines de production, qui furent opérationnelles respectivement en avril 1916 et juin 1917. La principale était celle de de Sebka-el-Malah (1916), près de Zarzis, à 600 km au sud de Tunis. Elle produisit au total 850 tonnes de brome. [28] [9]

b. Le chlore

La fabrication de chlore était rare avant la guerre. Les stocks de chlore liquide étaient inexistantes et étaient importés d'Angleterre et d'Italie. Les usines qui en produisaient utiliseraient le vieux procédé Deacon. Il n'y avait que trois usines d'électrochimie, celle de Lamotte-Breuil, l'usine de La Volta à Moutiers et l'usine de Marseille l'Estaque propriété de la compagnie Pennaroya. Le capitaine Cuvelette indiqua la nécessité de recourir à des importations étrangères, et préconisa au ministère de la guerre le 8 juillet 1915 d'utiliser le procédé Berthollet (attaque du minerai de dioxyde de manganèse par de l'acide chlorhydrique), comme solution d'attente bien que le procédé soit coûteux et nécessite de l'acide chlorhydrique déjà grandement utilisé.

Pour le capitaine l'électrolyse du chlorure de sodium restait la plus adaptée. Il existait plusieurs procédés : le procédé Greisheim surtout, et le procédé Hargreaves-Bird utilisé à Chauny par Saint Gobain. Ils nécessitaient beaucoup d'énergie, de houille et de houille blanche. Le militaire livrait une situation préoccupante, l'industrie du chlore en France était presque inexistante et presque tout restait à créer. Il préconisa l'utilisation de procédés de fabrication éprouvés, l'érection d'usines dans des localisations adaptées, et le développement d'une filière de production nationale.

En février 1916 plusieurs entreprises signèrent pour fabriquer du chlore électrolytique pour le service des poudres parmi lesquelles la Société Chimique des Usines du Rhône (SCUR), la société Chimique de Baie et Chlore Liquide (Gillet et Loucheur). Chlore liquide monta une usine à Pont-de-Claix en Isère de même que Henri Gall et sa société d'électrochimie à Lacaye et Laplagne. Les établissements Kuhlmann rachètent la seule usine opérationnelle pour la fabrication du chlore liquide, l'usine de la Penarroya à Marseille l'Estaque. Au début de la guerre, seul le chlore gazeux était disponible avec du brome en petites quantités qui venait des États-Unis. D'intenses efforts furent déployés pour permettre aux armées françaises d'être indépendantes. Pas moins de onze usines sortirent de terre pour tenir un objectif de 30 tonnes de chlore produites par jour en 1915 à 50 tonnes en 1917. [5] [28]

Société	Usine	Année d'ouverture	Procédé
Chlore liquide	Pont de Claix	Mars 1916	Monthey
Société d'électrochimie	Pomblières Saint Marcel	Avril 1916	Outhenin-Chalandre
Compagnie des produits chimiques d'Alais et de Camargue	Saint-Auban	Août 1916	Solvay

Etablissements Chiris et Jeancard	Baus-Roux	Novembre 1916	Monthey
Société chimique des usines du Rhône	Roussillon	Novembre 1916	Monthey
Société des produits chimiques et colorants français	Jarrie-Vizille	Décembre 1916	Outhenin-Chalandre
Société des forces motrices de la Garonne	Mancioux	Mars 1917	Outhenin-Chalandre
Meillassoux	Beaucaire	Avril 1918	Griesheim-électron
Air liquide	Montereau	Avril 1918	Monthey
Société des produits chimiques	Paimboeuf	Avril 1918	Outhenin-Chalandre

Tableau 2 : Sociétés et usines productrices de chlore pendant la grande guerre

c. Le phosgène et la chloropicrine

La synthèse du phosgène peut se faire par deux grandes méthodes. La première consistait en une décomposition thermique du tétrachlorure de carbone en présence d'un oxydant, l'oléum. Ce procédé a été étudié par Grignard, Urbain, Maugin et Simon. Il a permis de produire 450 tonnes de phosgène mais a été abandonné en 1917 au profit de la méthode suivante.

La deuxième se faisait par combinaison du dichlore sur du monoxyde de carbone en présence d'un catalyseur selon plusieurs procédés (Charbon, Paterno). Ce mode de fabrication a permis de

produire plus de 15370 tonnes de phosgène. Ce fut un gros succès pour l'industrie chimique française qui sera utilisé jusqu'à l'armistice. Il était produit dans les usines de Laire, Pont-de-Claix et de Calais.

La chloropicrine était fabriquée par action du chlorure de chaux sur de l'acide picrique. Au cours de la guerre 500 tonnes furent produites. [28]

d. Le gaz moutarde

La fabrication de l'ypérite est mise en place par la Société chimique des usines du Rhône (SCUR) qui avait connaissance du procédé de synthèse découvert par Mayer en 1886. Elle utilisait un procédé au bichlorure de soufre ajouté à une solution de tétrachlorure de carbone mis sous pression avec de l'éthylène. La production industrielle d'ypérite fut mise au point par Joseph Frossard et Jacques de Kap- Herr en avril 1918. Les usines se situaient à Pont-de-Claix, à la société de savonnerie et de stéarinerie de Lyon et à l'usine Vendrier et Despret de Paimboeuf. Ce procédé fut aussi mis en place à la poudrerie d'Angoulême sur les indications de la SCUR. Le soufre venait d'Italie et une partie du tétrachlorure de carbone des États-Unis. A la fin du conflit la SCUR produisait 1510 tonnes d'ypérite, soit 20 tonnes par jour. La fabrication commença en mars 1918 à l'usine de Roussillon.

e. Les gaz lacrymogènes

L'acroléine est obtenue par déshydratation de la glycérine par le bisulfate de potasse. Au cours de la guerre, 200 tonnes seront fabriquées par la Société des matières colorantes de saint Denis. La bromoacétone est obtenue par action du brome sur l'acétone en présence de chlorate de soude, d'acide sulfurique et d'eau. 500 tonnes seront produites.

f. Les gaz au cyanure

Le cyanure d'hydrogène a été fabriqué suivant deux procédés. Le premier reposa sur l'action de l'acide sulfurique sur le ferrocyanure de potassium qui a permis la production de 1400 tonnes de ce dernier. Le deuxième procédé reposa sur l'action de l'acide sulfurique sur le cyanure de sodium qui fournira 2700 tonnes de produit. Au final, ce seront plus de 4000 tonnes de cyanure d'hydrogène qui auront été produites au cours de la guerre.

B. L'organisation des services chimiques français

Les recherches relatives à l'emploi des gaz furent d'abord confiées au service du génie. La commission des études chimiques de guerre sera créée en juin 1915, dirigée par Paul Weiss, et divisée en trois sous commissions : les études sur le front dirigées par le docteur André Kling, directeur du laboratoire municipal de Paris, les études d'agression dirigées par le professeur Charles Moureu, membre de l'institut de France, et les études sur la protection dirigées par le professeur Vincent, médecin inspecteur de l'armée.

Elle devait permettre à la France de créer, d'organiser ses moyens offensifs et défensifs en matière de chimie, qui étaient presque inexistantes après la première agression toxique allemande. En septembre 1915, un arrêté ministériel institua le service du matériel chimique placé sous la direction

du général Ozil, remplacé ensuite par le colonel Vinet, composé de deux organes : L'un destiné à l'étude des

composés chimiques, l'inspection des études et expériences chimiques (IEEC), et l'autre pour la fabrication, la direction du matériel chimique de guerre.

L'organe d'étude était lui-même composé d'une section de protection et d'une section des produits agressifs. Les recherches étaient menées dans 16 laboratoires, qui soumettaient leurs résultats d'étude sous forme de rapports au général inspecteur qui le faisait ensuite examiner par la section intéressée. Chaque proposition était transmise au ministre qui appliquait ensuite sa décision. Treize laboratoires travaillaient sur les agressifs chimiques. Les expériences sur le terrain étaient réparties dans quatre polygones. Le premier était à Satory (Seine et Oise) pour les expériences de protection individuelle et collective, de lance-flammes, et de petites émissions de gaz. Le second à Entressen (Bouches du Rhône) établi en 1918 pour les grandes émissions de gaz et les grandes expériences de tir d'artillerie. Le troisième à Fontainebleau pour les tirs d'artillerie à moyenne distance. Enfin le dernier était à Vincennes pour les expériences sur la protection des chevaux et les essais d'éclatement d'obus au repos.

L'organe de fabrication était dirigé par le commandant Papon et avait plusieurs missions: acheter les matières premières pour la confection des obus, passer des marchés pour fabriquer les appareils de protection et d'émission de gaz, réceptionner les appareils et les expédier aux armées. Cette organisation disposait de trois laboratoires : le laboratoire de contrôle de la fabrication des appareils de protection contre les gaz dirigé par le professeur Lebeau, le laboratoire de réception des produits chimiques dirigé par le professeur Delépine, et le laboratoire de réception des matières premières et éléments des masques dirigés par le commandant Cellier.

Le contrôle qualité des produits était réalisé par la section technique et industrielle et était aussi chargé de l'organisation des usines de produits agressifs. A partir de juillet 1915, la production française d'obus chimiques débuta, pour les gaz suffocants au fort d'Aubervilliers, les gaz lacrymogènes et fumigènes à Vincennes.



Figure 10 : professeur Marcel Delépine (gauche) [29] et du professeur André Kling (droite) [30]

Lorsqu'une attaque avait lieu sur le front, le professeur Kling était envoyé sur le terrain pour y faire les prélèvements nécessaires. Il était accompagné du médecin-chef du centre médico-légal concerné qui réalisait des prélèvements sur les viscères pour réaliser des analyses toxicologiques. Le nombre des attaques chimiques augmenta, Kling ne pouvait donc réaliser seul tous les prélèvements nécessaires. Il fut donc décidé de créer des officiers chimistes chargés d'effectuer les prélèvements et de les envoyer au laboratoire municipal de Paris. Les médecins des centres médicaux légaux

expédiaient les échantillons de viscères pour l'inspection des études et expériences chimiques, au laboratoire de toxicologie du professeur Lebeau et au laboratoire de physiologie du professeur Mayer. Les officiers vérifiaient que les armées étaient correctement protégées contre les gaz et évaluait la valeur des masques de protection. Ils diffusaient l'enseignement de la protection contre les toxiques par des conférences et exercices aux soldats. De plus, au cours de conférences à l'inspection des études et expériences chimiques, ils apportaient les observations des armées sur les différents types d'appareils, et s'informaient des dernières découvertes en matière de protection. [28]

C. Les débuts de la guerre et la suprématie allemande (1914-1915)

Les débuts du conflit sont marqués par les premiers essais de substances toxiques surtout pour l'Allemagne grâce à sa puissante industrie chimique. La France débute la guerre par l'utilisation de toxiques dispersées par des grenades, les grenades Bertrand. L'armée du Kaiser prend un avantage certain par la mise en place des nuées suffocantes au chlore au printemps 1915. Elle inaugure les attaques par l'artillerie chimique avec des gaz lacrymogènes puis par des agents létaux à la fin de l'été 1915. Les alliés, dépassés, sous le choc des premières attaques mettent en place les premières protections rudimentaires et entreprennent le développement de leurs premiers obus chimiques à la fin de l'année 1915. La guerre des gaz reste, malgré tous ces événements, marginale en comparaison des moyens octroyés à l'artillerie conventionnelle.

1. Les attaques par nuées dérivantes

La stabilisation du front à la fin de l'année 1914 poussa les militaires allemands à trouver des armes capables d'atteindre les soldats protégés dans les tranchées, ce qui ne pouvait s'obtenir par des obus explosifs conventionnels mais était possible par l'utilisation de gaz. Cette solution fut envisagée mais posait le problème de la dispersion du gaz. Le premier mode de livraison par des obus avait déjà été expérimenté avec le T-Stoff un gaz irritant, mais s'était révélé peu concluant, en raison d'une concentration insuffisante sur le champ de bataille.

C'est à ce moment qu'intervint Fritz Haber, chimiste de renom, et directeur du Kaiser Wilhem Institut, centre de recherche en chimie organique. Il proposa à l'état-major allemand de ne pas utiliser des obus mais des cylindres pressurisés de chlore contre les lignes ennemis. Cette technique consistait à placer le dispositif dans la tranchée et de laisser le gaz se disperser vers les positions ennemies en étant porté par le vent. Les généraux allemands qui respectaient Haber l'autorisèrent à mener ses premiers essais dès janvier 1915 et qui furent effectifs en février. La simplicité d'obtention chimique du dichlore, la facilité de sa production à l'échelle industrielle et ses propriétés physiques en faisait une arme simple qui allait prouver son efficacité deux mois plus tard. [31] [32]



Figure 11 : Fritz Haber (1868 -1934), lauréat du prix Nobel en 1918 et père de la guerre chimique (gauche)
Attaque gazeuse au chlore sur le front ouest (droite) [33] [34]

La première attaque a lieu le 22 avril 1915 à 17 h 30 dans la région d'Ypres en Belgique, après de multiples reports dues aux mauvaises conditions climatiques. Au cours de cette bataille 6000 cylindres répartis entre Steenstraat sur canal Yser et Poelcappelle se mirent à cracher 180 tonnes de chlore gazeux pendant 10 minutes jusqu'à ce que le gaz se disperse vers les lignes françaises. Les soldats de la 45^e et de la 81^e division d'infanterie françaises décrivent une forte odeur, irritante, similaire à du poivre, puis survint la toux, la respiration sifflante, une sensation d'étouffement et de suffocation. En quelques minutes entre 800 à 1400 succombèrent à l'intoxication auxquels s'ajoutèrent 5000 blessés. Devant l'avance du gaz poussé par le vent, les soldats français durent abandonner leurs lignes et se replier sur la 2^e ligne, en libérant un passage de 7 km sur le front. Néanmoins, les forces allemandes n'exploitent pas leur avantage et doivent se retrancher sans avoir pu prendre Ypres aux alentours de minuit. Ce coup d'arrêt fut également permis par des combats acharnés menés par les troupes canadiennes, belges et britanniques ainsi que la 153^e division d'infanterie du XX^e corps du général Deligny pour la France. [9] [4] [35]

Fort de cette première expérience, le haut commandement allemand qui avait au début été réticent à l'emploi des gaz fut impressionné par l'efficacité de cette nouvelle arme en l'intégrant à son arsenal. Le 31 mai 1915 l'armée allemande récidiva en employant le chlore sur le front de l'est à Bolimov face aux troupes de la 2^e armée russe. Cette attaque ouvrit un passage de 12 km à travers les lignes russes mais ne fut pas un succès militaire car le gaz n'avait pas neutralisé les défenseurs. Au final cette attaque se solda par plus de 8900 victimes dont plus de 1100 morts. D'autres gaz allaient être employés par la suite et notamment le phosgène en décembre 1915 contre les alliés à nouveau à Ypres.

La France réagit rapidement à ce nouveau type d'agression et créa les compagnies Z, unités spéciales du génie chargées d'élaborer et de mettre en place les attaques chimiques par nuées dérivantes. Elles étaient dirigées par les officiers des sapeurs-pompiers de la ville de Paris. En Allemagne cette tâche fut attribuée aux compagnies 35 et 36 des pionniers (génie allemand) et encadrées par des officiers chimistes. Ce mode de dispersion sera moins employé à partir de 1918 car son installation mobilisait beaucoup de moyens humains notamment pour apporter les cylindres et les enterrer sur la ligne de front. De plus, ces opérations devaient être réalisées de nuit afin d'éviter d'éveiller les suspicions ennemies.

2. L'artillerie chimique

Dès 1915, ingénieurs et scientifiques de chaque camp cherchaient des alternatives aux vagues dérivantes gazeuses qui présentaient de nombreux inconvénients. Un nouveau véhicule fut adopté pour sa

simplicité d'emploi et de fabrication : l'obus chimique. Le dispositif était composé du produit chimique sous forme liquide ou solide accompagné d'une charge explosive pour disperser le poison. La quantité optimale d'explosif fut difficile à évaluer. Une charge trop élevée entraînait une dispersion trop importante du toxique tandis qu'une charge trop faible livrait une flaque de produit inoffensive.

Les chercheurs allemands avaient commencé à étudier, en 1914, les toxiques susceptibles d'être utilisés pour les missions de bombardement, comme le bromure de xylyle proposé par le docteur Tappen, un puissant lacrymogène. Additionné avec du bromure de xylylène et d'autres hydrocarbures aromatiques chlorés, cet obus pris l'appellation T-Stoff. Son odeur était perçue comme celle d'un mélange d'essence d'amandes amères et de formol. La toxicité de ce composé était faible mais ses vapeurs, très denses, s'accumulaient dans les cavités et s'évaporait très rapidement ce qui en fit un gaz d'intérêt. Un autre engin, l'obus Niesgeschoss ou projectile Ni composé de sels de dianisidine, un agent lacrymogène sous forme solide fut proposé par le professeur Nernst. Plus de 3000 de ces obus furent tirés à Neuve-Chapelle le 29 octobre 1914, mais la faible persistance et les faibles concentrations obtenues ne donnèrent pas satisfaction à l'état-major allemand.

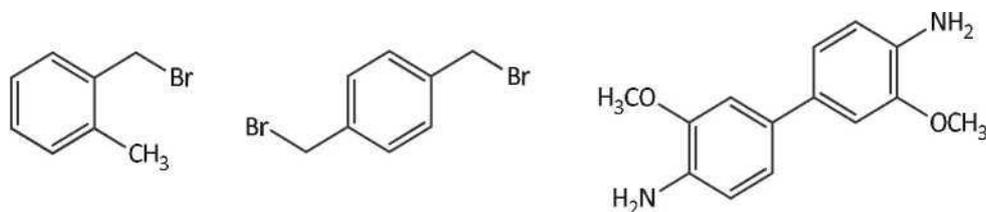


Figure 12 : constituants du T-Stoff : bromure de xylyle et bromure de xylylène (à gauche) ; Sel de dianisidine (à droite)

Le T-stoff sera de nouveau utilisé en janvier 1915 sur le front russe à Bolimov mais son utilisation ne fut pas concluante car les faibles températures à l'est ne permirent pas la vaporisation du produit. Il fut encore employé à partir du mois de mars 1915 sur le front ouest. Lors de cette opération un autre gaz, le bromure de benzyle fut employé en grande quantité sous cette même appellation. C'était un corps avec un haut pouvoir lacrymogène et additionné d'une petite toxicité. Chimiquement proche du bromure de xylyle, moins irritant pour les yeux et moins volatile ce caractère lui permettait de s'évaporer plus lentement et donc d'être plus persistant sur le terrain. Il pouvait persister plusieurs heures sur le champ de bataille et pouvait s'utiliser par temps froid. Cet agent avait aussi l'avantage de traverser les protections neutralisantes adverses. Près de 20 000 de ces obus éclatèrent sous forme de fumées blanches sur les lignes françaises. L'attaque mis hors de combat les défenseurs dépourvus de lunettes de protection et de masques neutralisants efficaces ce qui permit aux assaillants de faire plus de 2400 prisonniers. Les Allemands réitérèrent leurs offensives avec succès au cours des semaines suivantes, ce qui poussa l'armée française à distribuer plus rapidement des lunettes et des dispositifs de protection adéquats à ses soldats.

En juin 1915 les allemands utilisèrent un nouveau gaz beaucoup plus toxique que ceux décrits précédemment, le chloroformiate de méthyle monochloré additionné au chloroformiate de méthyle dichloré et de divers dérivés chlorés sous l'appellation K-stoff. Dix fois plus agressif que le chlore le chloroformiate de chlorométhyle était très lacrymogène, hautement suffocant et extrêmement toxique. Ses effets se rapprochent de ceux du phosgène avec une action irritante plus élevée que ce dernier sur les yeux et les voies respiratoires supérieures. C'est un toxique irritant à de faibles concentrations et devient mortel pour de fortes concentrations ce qui en fait le premier agent létal dispersé par obus. Au cours de ces recherches sur le front à Neuville-Saint-Vaast le professeur Kling baptisa ce composé palite puisqu'il avait été identifié au laboratoire municipal de Paris. Le K-stoff était un gaz peu persistant, principalement utilisée pour les offensives alors que le T-stoff était

employé lors d'harcèlement des positions ennemies et pour barrer l'accès aux positions stratégiques.

En juillet 1915 l'emploi des agents lacrymogènes tels que le bromure de xylyle et le bromure de benzyle se généralisa sur l'ensemble du front. Néanmoins le premier restera le plus utilisé car la fabrication du bromure de benzyle nécessitait du toluène déjà fortement employé dans la synthèse des explosifs nitrés utilisés par l'artillerie conventionnelle. Toutes ces munitions permirent à l'armée allemande de remporter plusieurs victoires au cours de l'offensive menée en Argonne à l'été 1915, au bois de Grurie au mois de juin et au bois de la Chalade au mois de juillet. Les français tentèrent une courageuse contre-attaque après la mi-juillet mais furent stoppés par un feu nourri et beaucoup allaient être capturés, neutralisés par l'usage des gaz.

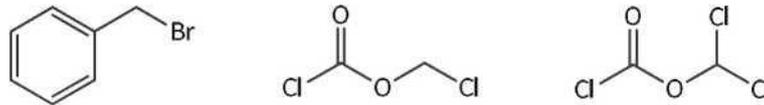


Figure 13 : Structures du bromure de benzyle et des constituants du K-stoff : chloroformiate de méthyle monochloré et dichloré

Autonome pour se fournir en matières premières, l'armée du Kaiser put utiliser le chlore et le brome en grande quantité. Avec leur propriétés lacrymogènes et suffocantes, augmentés par l'ajout de composés organiques halogénés, ces armes conféraient un avantage certain face aux alliés. Le brome livrait des vapeurs opaques rouges. Deux fois plus dense que le chlore il stagnait facilement dans les dépressions et les cavités qui ne pouvaient plus servir de refuge aux assaillants. Le B-stoff, apparue à la fin du mois de juillet 1915, était composé d'éther bromacétique et de bromacétone. De couleur brun- rouge les vapeurs de bromoacétone étaient très irritantes pour les yeux, additionnées de propriétés suffocantes mortelles en cas de persistance dans le milieu contaminé. Un contact cutané avec ce toxique était responsable de brûlures sévères très douloureuses. La toxicité du mélange sera augmentée en rajoutant des dérivées dibromés et sera même d'une toxicité supérieure à la palite.

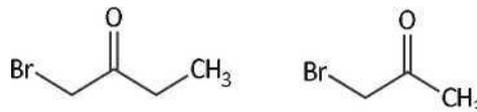


Figure 14 : Constituants du B-stoff : bromacétone (à droite) ; Constituant du Bn-stoff : bromométhyléthylcétone (à gauche)

Au mois d'août 1915, la bromométhylethylcétone fit son apparition sur le théâtre des opérations sous le nom de Bn-stoff, encore plus toxique que la bromacétone. Le C-stoff, composé de chlorhydrate sulfurique (HSO₃Cl) et d'anhydride sulfurique (SO₃), produisait des fumées opaques et légèrement suffocantes. Un contact cutané provoquait des brûlures graves et douloureuses. Toutes ses substances traversaient les masques de protection alliés à l'hyposulfite et n'étaient retenues que quelques minutes voire pas du tout par les premiers masques polyvalents comme le tampon P2 français.

D. Des difficultés au redressement français (1915-1917)

L'artillerie chimique française se développe mais les opérations de guerre des gaz restent en marge des grandes offensives. Les pharmaciens et chimistes français fournissent un travail remarquable d'investigations sur le terrain et de recherches en laboratoire pour se battre ou se protéger des toxiques. La France prend le dessus pour la conception de ses obus sur l'adversaire allemand ainsi que par l'emploi de nouveaux toxiques létaux.

1. La réaction française

Face aux offensives chimiques allemandes la France se réagit rapidement. Dans un premier temps elle fut complètement désorganisée en raison de la survenue brutale de ce nouveau type de guerre. Les services chimiques français créèrent les laboratoires de toxicologie divisionnaires, dirigés par des experts chimistes ou pharmaciens, pour prélever et analyser les échantillons de produits toxiques utilisés par l'adversaire sur le terrain. Ces prélèvements étaient ensuite envoyés au laboratoire du professeur Kling. Venait ensuite les équipes d'autres laboratoires, dirigés par d'éminents scientifiques chargées de concevoir les attaques chimiques, qu'elles soient sous forme de vagues ou de projectiles.

La faible disponibilité en chlore différa la conception d'attaques par nuées dérivantes et donna priorité à l'élaboration d'obus chimiques. En parallèle des offensives allemandes de l'été 1915 le professeur Urbain, professeur à la Sorbonne, proposa le tétrachlorosulfure de carbone pour charger le premier obus chimique français. Cet agent avait déjà été étudié par les professeurs Marcel Delépine et Gabriel Bertrand, il fut donc nommé obus BD1 pour « obus Bertrand-Delépine ». Sa simplicité de fabrication à partir de sulfure de carbone et de chlore gazeux devait permettre de produire suffisamment d'obus pour une utilisation en septembre 1915 pour l'offensive de Champagne. Son efficacité fut jugée insuffisante après des tirs d'essais réalisés en juillet 1915 ce qui n'empêcha pas l'envoi de ces projectiles au cours de l'offensive précitée, qui se révélèrent totalement inefficaces.

Au même moment chimistes et pharmaciens s'accordèrent pour orienter leurs recherches vers trois types de corps : les corps incendiaires, suffocants surtout représenté par le phosgène, et les corps toxiques comme l'acide cyanhydrique. Les professeurs Lebeau et Urbain axèrent leurs investigations sur le phosgène et l'acide cyanhydrique. Les essais sur ces deux gaz montrèrent une dispersion trop importante des vapeurs après l'éclatement de l'obus surtout pour l'acide cyanhydrique. Une solution fut trouvée en ajoutant des composés fumigènes comme le chlorure d'étain, d'arsenic ou de titane pour alourdir ces vapeurs. Ce nouveau mélange prit le nom de vincennite en raison du lieu où il fut

testé, au polygone de Vincennes. Ce nouveau composé, la vincennite binaire ne donna pas satisfaction. La formule dut être remaniée avec l'ajout de chloroforme pour former la vincennite ternaire qui n'était pas encore au point. Au final la vincennite quaternaire fut proposée, cette fois stabilisée avec du trichlorure d'arsenic, du tétrachlorure d'étain et du chloroforme. Du tétrachlorure d'étain sera également ajouté au phosgène pour former la Collongite baptisée en raison de son lieu de fabrication à Collonges près de Lyon. Les fumigènes furent aussi ajoutés pour repérer le lieu de l'explosion. En pratique ils ne purent être fabriqués qu'en faibles quantités du fait d'un faible approvisionnement en minerais de rutile. La conception et l'utilisation de ces gaz allaient redonner l'avantage à la France sur les champs de batailles du Nord.

2. Le développement de l'artillerie chimique française

Les premiers tirs d'obus au phosgène débutent en décembre 1915 et permettent de reprendre l'Hartmannswillerkopf, position stratégique située dans la au Nord-est de la France. Ils seront graduellement utilisés jusqu'à la fin de l'année 1916. L'emploi de ce gaz particulièrement toxique permit de lutter à armes égales avec l'Allemagne et la Russie. Le chloroformiate de chlorométhyle sera étudié par les professeurs Grignard et Kling, et fut même fabriqué en petites quantités mais les chimistes lui préférèrent le phosgène. Son utilisation sera importante au cours de la bataille de Verdun au mois de février 1916. C'est un gaz très volatil, faiblement perceptible, qui modifie le goût et l'odorat. A faible concentration il révèle son pouvoir lacrymogène

avec ensuite un haut pouvoir suffocant. De plus c'est un toxique sournois puisque, à faible dose, les symptômes ne s'expriment qu'après une phase de latence inversement proportionnelle à la dose inhalée. On estime à environ 100 000 le nombre de victimes de l'intoxication durant la première guerre mondiale ce qui en fait le toxique le plus meurtrier au cours de ce conflit. Il pouvait être mélangé à d'autres agressifs comme le dichlore.

Les nombreuses modifications apportées à la vincennite la rendirent opérationnelle seulement à partir de juillet 1916, pour la bataille de la Somme. Ce gaz était particulièrement employé puisqu'il permettait de contourner le problème de la pénurie de chlore. D'autres gaz au cyanure apparurent sur le front au mois de septembre 1916, en particulier le chlorure de cyanogène, plus lourd et moins volatil que l'acide cyanhydrique il présente la même toxicité additionnée de propriétés très irritantes, lacrymogènes et suffocantes. Le seul inconvénient de ce toxique concernait son chargement dans les obus puisqu'il devait être réfrigéré lors de cette opération. Il prit l'appellation de vitryte quand il était mélangé avec le trichlorure d'arsenic pour le rendre plus stable. Il était destiné à remplacer la vincennite qui manquait d'efficacité. Il sera étudié au laboratoire du professeur Simon de février 1916 à avril 1918. D'autres dérivés cyanés seront étudiés, notamment par le professeur Delépine, sans être cependant employés sur le champ de bataille.

Les ingénieurs français améliorèrent les obus en réduisant la quantité d'explosif nécessaire pour disperser l'agent chimique, laissant un volume plus important pour le toxique, qui représenta un progrès majeur par rapport aux obus allemands. Un autre problème important fut surmonté quant à la compatibilité entre les substances toxiques et les matériaux qui constituaient le corps des obus. Cette difficulté concernait surtout les agents lacrymogènes qui étaient souvent corrosifs pour la fonte, l'acier ou l'étain. Ces agents pouvaient aussi être incompatibles entre eux, notamment avec les fumigènes et nécessitait la division de l'obus en deux compartiments séparés. Une solution fut trouvée pour séparer le toxique du fumigène en formant une bouteille en verre dans le corps de l'obus qui accueillerait

l'agent chimique. Ce procédé de verrage fut mis au point par monsieur Triquet de la cristallerie de Choisy-le-Roi. Ce mode de fabrication, complexe et délicat ne sera effectif qu'à la fin de l'année 1916. D'autres incompatibilités nécessiterent le doublement de la paroi de l'obus par du plomb.

L'armée française utilisera aussi les gaz lacrymogènes à partir de la fin de l'année 1916 qui avaient déjà fait l'objet d'études au milieu de l'année 1915. Cependant la difficulté d'approvisionnement en matières premières et la réalisation d'obus spécialement adaptés ne rendrait leur utilisation massive qu'à partir de 1917. Les investigations s'étaient portées sur des composés dépourvus de chlore et de brome dont l'approvisionnement était insuffisant. Les britanniques semblaient obtenir des résultats prometteurs avec les composés iodés qui intéressèrent fortement les chimistes français. Les premiers corps étudiés furent l'iodacétone par Kling, Bertrand et Grignard, le chlorure d'orthonitrobenzyle par Moureu et Blanc et l'iodure de benzyle (fraissite) par Moureu et Dufraisse. Dotés de propriétés lacrymogènes plus ou moins fortes selon les composés l'orthonitrobenzyle se démarquait avec un pouvoir vésicant important. Des difficultés apparurent lors du chargement de ces toxiques dans les obus puisque ces derniers ne toléraient pas le contact de l'acier, problème qui serait résolu par le doublement de la paroi du projectile par du plomb. Pour l'iodacétone, également nommé Bretonite, le placement dans le corps de l'obus nécessita en plus un récipient en verre pour le séparer du corps lacrymogène et de la paroi métallique. Son utilisation sera restreinte en raison d'une demande importante d'iode par le service de santé des armées et de son coût élevé de production. Pour les mêmes raisons, le chlorure d'orthonitrobenzyle, appelé cédénite, ne sera que rarement utilisé avant d'être abandonné.

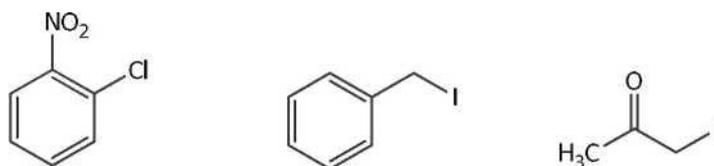


Figure 15 : Structure chimique de l'orthonitrobenzyle (gauche), iodure de bromobenzyle (milieu) et iodacétone (droite)

Un autre corps lacrymogène, le bromacétate d'éthyle, connu depuis 1912, sera utilisé dès 1914, sous l'impulsion d'un pharmacien, Gabriel Bertrand, sous forme de grenades à mains. Le composé se présente sous forme liquide, transparent et d'odeur désagréable. Instable, il se décompose sous forme de bromure d'hydrogène, de monoxyde et de dioxyde de carbone après chauffage. Corrosif pour les yeux, la peau et les muqueuses sous forme de liquide, il est aussi toxique sous forme de vapeurs. Les signes cliniques se caractérisent par des larmoiements avec un œdème de la cornée. L'inhalation entraîne des brûlures des voies respiratoires, une toux, une respiration sifflante avec un souffle court, des spasmes du larynx. Des nausées et vomissements sont possibles. Mortel dans un espace clos, le décès est secondaire à un œdème pulmonaire ou laryngé. Son utilisation au moyen d'obus restera limitée en raison de la pénurie de brome et de l'arrivée de poisons lacrymogènes plus puissants que nous avons déjà évoqués. Un peu plus tard, en Janvier 1915 Bertrand propose une nouvelle grenade à gaz, chargée cette fois en chloroacétone plus efficace et plus agressive.

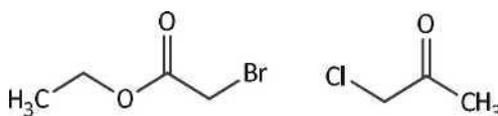


Figure 16 : Bromacétate d'ethyl (à gauche) et chloroacétone (à droite)

L'acroléine avait commencé à être étudiée en juillet 1915. C'était un composé hautement lacrymogène

additionné de propriétés toxiques et suffocantes importantes. Elle fut analysée au laboratoire du professeur Moureu. La particularité de ce composé était d'être un agent lacrymogène non halogéné mais qui présentait un caractère instable en formant un polymère, le disacryle, dénué de caractère toxique. Les professeurs Moureu et Lepape, qui donneront à l'acroléine le nom de papite, trouveront la solution pour le rendre stable et facile à produire au niveau industriel ce qui permettra son usage à la fin de l'année 1916. A partir de cette date, elle remplacera la chloracétone et le bromacétate d'éthyl d'abord dans les obus puis dans les grenades à main.

La bromacétone, déjà utilisée par l'Allemagne fut aussi employée par la France et l'Angleterre. Mais contrairement à elle, les alliées ne purent continuer à l'utiliser en raison d'une pénurie de brome et d'acétone. Cette substance sera la plus utilisée de toute la guerre par l'ensemble des acteurs. Appelée Martonite, elle était chargée dans les obus avec son fumigène, l'opacité ou tétrachlorure d'étain. Elle réagissait violemment avec le fumigène et perdait de son pouvoir toxique en réagissant avec les métaux qui composait le corps de l'obus ce qui amena comme nous l'avons vu précédemment à la charger dans des obus spéciaux. En revanche elle fut beaucoup plus utilisée en 1917, année à partir de laquelle les usines de fabrication de brome françaises purent fournir des quantités suffisantes de cet élément.



Figure 17 : professeur Charles Moureu (gauche) [36] et professeur Gabriel Bertrand (droite) [37]

D'autres travaux remirent en lumière la chloropicrine, déjà connue avant la guerre pour ses propriétés à la fois lacrymogènes, irritantes et suffocantes, par Gabriel Bertrand et Nicolardot. Elle fut rarement utilisée seule, mais plutôt en association avec d'autres matières toxiques comme le dichlore. Dans un premier temps, elle sera délaissée au profit de la chloracétone, considérée comme plus toxique, au début de 1915, puis de nouveau étudiée au mois d'août par le professeur Haller. Le deuxième frein à son utilisation vint du service des poudres qui réservait l'utilisation de l'acide picrique pour la fabrication des explosifs. Au final, elle ne sera chargée dans les obus qu'à la fin 1916 en association au chlorure d'étain pour former l'aquinite.

Les substances lacrymogènes utilisés par l'Allemagne firent l'objet d'un examen attentif par les services chimiques français. Outre la chloropicrine, le bromure de benzyle ou la bromacétone, les corps suivants furent entre autres étudiés : la bromométhylethylcétone, le chlorosulfonate d'éthyle, le chlorosulfonate de méthyle, le mélange de sulfate de méthyle et de chlorhydrate sulfurique. Les professeurs Moureu, Grignard, Mayer et Simon se penchèrent sur l'étude de ces corps.

Bibliographie : [28] [9] [38] [5] [32] [39]

E. La guerre chimique totale (1917-1918)

La guerre chimique prend un essor fulgurant et se développe à l'excès. L'artillerie chimique devient la

reine des batailles et les protagonistes disposent maintenant de stocks de projectiles conséquents. La France dispose des ressources nécessaires grâce à ses usines de brome et de chlore pour avoir un arsenal chimique important. Les protections se sont aussi développées avec l'arrivée du masque M2 et de l'ARS côté français. L'Allemagne prend un avantage avec l'utilisation de munitions chimiques nouvelles chargées avec des arsines organiques ou du terrible sulfure d'ethyl dichloré.

1. La course aux toxiques

En réponse aux avancées françaises l'armée allemande modifia ses obus avec d'autres substances, comme le K2-stoff rempli au diphosgène appelé surpalite par les français. Moins toxique que le phosgène et plus difficile à synthétiser, il sera préféré pour sa manipulation plus aisée et moins dangereuse lors de son processus de fabrication.

C'est au cours du printemps 1916 que les Allemands adoptèrent une nouvelle nomenclature pour leurs obus : la croix verte signifiait un contenu volatil et fortement toxique pour l'appareil respiratoire correspondant au phosgène, au chloroformiate de methyl perchloré et à la chloropicrine. La croix jaune correspond à un agent non volatil et persistant très toxique pour les muqueuses respiratoires, oculaires et pour la peau. Cette catégorie regroupe l'ypérite et plus tard la lewisite. Les obus croix bleu sont des corps solides aux propriétés irritantes. Ils regroupent les arsines qui sont utilisées pour l'attaque. Enfin les gaz croix blanche regroupent les gaz lacrymogènes comme la chloracetophenone, la bromacétone ou le bromure de xyllyle.

L'entrée dans l'année 1917 inaugura l'utilisation des premiers agents sternutatoires, composés organiques à l'arsenic. Au mois de mai 1917, l'attaque allemande au Chemin des dames, avec des arsines combinées au diphosgène montra l'intérêt de cette substance puisqu'elle obligeait les soldats à retirer leurs masques, entraînant leur intoxication par le gaz associé. Ainsi, les arsines furent qualifiées de « briseuses de masques », en raison de leur capacité à traverser les protections alors en vigueur. Les deux premiers composés, le chlorure de diphenylarsine (clark I) et le cyanure de diphenylarsine (clark II) n'eurent cependant pas les effets escomptés lors de l'offensive allemande de mars 1918, puisque les soldats alliés ne se rendirent même pas compte qu'ils étaient attaqués.

Une nouvelle étape fut aussi franchie dans la nuit du 11 au 12 juillet 1917, avec l'utilisation du sulfure d'ethyle dichloré par l'armée du Kaiser contre les alliés à Ypres, plus connue sous l'appellation

d'ypérite par les français ou LOST par les allemands. Un feu de près de 50 000 obus s'abattit sur les 15^e et 55^e divisions d'infanterie britanniques. L'émission du gaz, incolore, passa inaperçu et les soldats ne se rendirent pas compte de l'empoisonnement, c'est à peine s'ils sentirent une odeur d'ail ou de moutarde caractéristique. Après une nuit de sommeil, au petit matin, les hommes se réveillèrent avec des vomissements incoercibles et de terribles douleurs au niveau des yeux que seule la morphine parvint à calmer. Au cours des heures qui suivirent, les symptômes s'aggravèrent et firent un carnage dans les rangs britanniques. Au cours des 3 semaines qui suivirent, l'état-major enregistra près de 14 200 intoxiqués dont 489 décédèrent des suites de leurs blessures. Suite à cette terrifiante réussite, les chimistes allemands améliorèrent leur matériel en augmentant la charge explosive de l'obus et remplacent le solvant de dissolution du gaz. Le tétrachlorure de carbone est abandonné au profit du chlorobenzène, qui atténue en même temps l'odeur de l'ypérite. Ils obtiennent au final une arme plus dangereuse avec une nébulisation du gaz plus efficace permettant une pénétration du toxique plus profondément dans les voies pulmonaires.

La substance était connue depuis 1916, proposée par le médecin aide-major Chevalier puis testée par Mayer et Moureu qui mirent en évidence les propriétés vésicantes du toxique, sans qu'ils aient donné suite à son utilisation. Ces connaissances permirent l'identification rapide du poison sur le champ de bataille. Ensuite les professeurs Job et Bertrand mirent au point une méthode de synthèse bien plus rapide que celle employée par les Allemands, trente fois plus rapide selon le professeur Moureu, ce qui permit un chargement dans les obus au mois de juin 1918. La synthèse à partir de monochlorhydrine de glycol, employée par les Allemands, était remplacée par la méthode qu'avait employée Guthrie et Niemann en 1860. Les deux chercheurs constataient qu'une combinaison de chlorure de soufre sous pression avec barbotage de l'éthylène dans cette solution livrait le sulfure d'éthyle dichloré. Ces propriétés physico-chimiques en faisaient une arme vicieuse et redoutée. Présent sous forme liquide à température ambiante, il devait être dispersé sous forme de microgouttelettes et était persistant sur le terrain. Les fantassins devaient en permanence être protégés par leurs masques ainsi que des vêtements spéciaux imperméables, sous peine d'être affreusement brûlés. La découverte et l'utilisation du gaz moutarde ne fut pas un frein dans la course aux toxiques, et la pénurie de matières premières à la fin de l'année 1917 dopa les travaux de recherche sur les agents de combat.

Cr

TI

Figure 18 : Sulfure d'éthyle dichloré ou ypérite

De même des recherches approfondies sur les arsines étaient en cours en France dès le mois de décembre 1915, par le professeur Fourneau, spécialiste des arsines et assisté par Moureu. Fourneau proposera la dichlorométhylarsine comme toxique mais, grièvement blessé au cours de ses manipulations, ne pourra reprendre le travail qu'en 1917. Les scientifiques français portèrent leurs efforts de recherche sur les arsines aromatiques, plutôt que sur les corps aliphatiques, plus simples, moins coûteuses à produire, mais très instables et fragiles interdisant donc un usage militaire. La dichlorophénylarsine sera synthétisée en août 1918 par le professeur Tiffeneau par un procédé de synthèse simple et peu coûteux. Ensuite Le professeur Bougault et le pharmacien aide major Robin mirent au point de nombreux composés arséniés dont la dichlorophénylarsine, par un procédé de

synthèse performant, et la diphenylarsine. Mélangés, ces deux composés eurent pour nom de code Sternite, mais ne furent jamais utilisés suite à l'armistice de novembre 1918.

2. Les principaux gaz employés par la France

Gaz	Date d'apparition	Propriétés	Étudiés par
Tétrachlorosulfure de carbone	Septembre 1915	Suffocant	Urbain
Iodacétone	Fin 1915	Lacrymogène	Bertrand, Grignard, Kling, Lebeau
Chlorure d'ortho-nitrobenzyle	Fin 1915	Lacrymogène	Moureu
Iodure de benzyle	Fin 1915	Lacrymogène	Moureu et dufraisse
Phosgène	Février 1916	Suffocant	Lebeau et Urbain
Vincennite	Juillet 1916	Toxique	Lebeau
Chloropicrine	Fin 1916	Suffocant Lacrymogène	Bertrand, Freysse, Nicolardot
Acroléine	Fin 1916	Suffocant Lacrymogène	Moureu et Lepape
Bromacétone	Fin 1916	Suffocant Lacrymogène	Moureu et Grignard
Chlorosulfate d'éthyle	Fin 1916	Suffocant	Grignard
Sulfure d'ethyl dichloré	Juin 1918	Vésicant	Job, Goissedet, Guinot, Bertrand
Sulfate de méthyle et chlorhydrine sulfurique	Septembre 1918	Suffocant	Simon, Levailant, Boulin

Tableau 3 : gaz de combat employés par la France [38]

3. L'héritage de la guerre

Un nouvel agent vésicant, la lewisite, sera découvert fin 1918 sans qu'il puisse être utilisé par le chimiste W. Lee Lewis. Tout aussi toxique que l'ypérite, cette dernière devait se montrer plus redoutable en raison de l'absence d'intervalle asymptotique suite à l'intoxication.

Pour les agents lacrymogènes, les recherches se poursuivirent chez tous les acteurs jusqu'à la fin de la guerre avec le développement du cyanure de bromobenzyle par les équipes françaises, tandis que les Américains et les Britanniques mirent au point la chloroacétophénone (CN) qui sera le principal agent lacrymogène dans les mois précédents la fin du conflit. D'autres lacrymogènes seront découverts après la première guerre mondiale. En 1928, deux chimistes américains Ben Corson et Roger Stoughton synthétisent de multiples malonitriles de benzylidène avec un fort pouvoir sternutatoire au cours de recherches sur les propriétés chimiques des malonitriles. Les Britanniques et les Américains poursuivirent les investigations dans le but de trouver d'autres substances pour compléter leur arsenal de gaz incapacitants. Il faudra attendre le milieu des années 50 pour que le 2-nitrobenzalmalonitrile soit identifié comme étant le composé le plus toxique de la série des produits chimiques exploités. Bien qu'ayant un pouvoir toxique moins élevé, l'analogue chloré, le 2-chlorobenzalmalonitrile fut retenu, en

raison d'une meilleure stabilité thermique et d'une fabrication plus aisée. Ce composé fut nommé CS. Le dernier des principaux lacrymogènes fut découvert en 1962 sous le nom de gaz CR ou dibenzooxazépine. [31] [34] [41]

F. Les dispositifs de protection contre les gaz

1. Premières protections : les dispositifs à l'hyposulfite

Le lendemain de l'attaque aux gaz sur Ypres, le 22 avril 1915, les militaires français sont pris au dépourvu. En effet aucun dispositif de protection n'a été prévu en cas d'agression chimique et la nature du gaz employé est inconnue. Quelques jours plus tard le pharmacien major Launoy, directeur du laboratoire de toxicologie de la X^e armée est dépêché sur place pour enquêter. A partir d'un échantillon de coton retrouvé dans un masque de protection allemand, il propose le chlore comme étant l'agent agressif. De même il décrit la substance neutralisante du masque constitué d'hyposulfite de soude (thiosulfate de sodium), d'hydrate alcalin fixe sous forme de carbonate de soude dans une solution de glycérine. Cette formulation sera immédiatement copiée par les Français. La neutralisation du chlore gazeux s'opère suivant la réaction ci-dessous. Le carbonate de soude et la glycérine permettent de retenir l'acide sulfurique et l'acide chlorhydrique formés lors de la réaction.

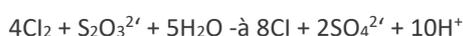


Figure 13 : réaction de neutralisation du chlore par l'hyposulfite (thiosulfate)

En parallèle, le général Joffre charge le général Curmer, de la section technique du génie d'évaluer la menace. Ce dernier prend contact avec Gabriel Bertrand, pharmacien et chef de service à l'Institut Pasteur, ainsi que André Kling, précurseurs dans l'étude des gaz lacrymogènes et suffocants en France. Kling se rend sur les lieux de l'attaque le 25 avril pour y réaliser des prélèvements. Le 26 avril, Bertrand informe le GQG que l'agent employé n'est autre que du chlore, confirmé ensuite par Kling le 27 avril en collaboration avec l'ingénieur du génie maritime Cartier. [42]

Le 28 avril, le général Curmer convoqua scientifiques, civils et militaires, représentants de l'industrie chimique à une réunion au comité du génie pour organiser la riposte après l'attaque d'Ypres. Outre la réflexion sur les armes chimiques à développer, l'étude des moyens de protection fut posée. Une première commande de tampons Cl, similaire aux masques allemands, fut réalisée à plus de 1 millions d'exemplaires pour équiper en priorité les armées du Nord qui reçurent les baillons le 12 mai 1915. Pour les postes clé du combat comme les mitrailleurs et les officiers, l'ingénieur en chef des mines Paul Weiss mis à disposition du personnel les appareils respiratoires Tissot conçu pour les équipes de secours des mines. Le système de filtration se composait d'une couche de charbon adsorbant, une couche de chaux sodée (mélange d'oxyde de calcium avec de la lessive de soude) granulée mêlée à du permanganate de potassium, le tout supporté par de la paille de fer. La dernière couche se composait de coton. L'utilisateur pouvait rajouter une cartouche additionnelle en cas de fortes concentrations toxiques, formée par une couche de charbon et de coton.



Figure 19 : Appareil Tissot et fantassins équipés d'un tampon CI [43]

Ces premières compresses ne donnèrent pas satisfaction pour des raisons pratiques puisqu'elles ne couvraient pas suffisamment le visage, ne permettaient pas de respirer facilement, s'asséchaient facilement et n'étaient pas suffisamment imprégnées de solution neutralisante. Le 27 mai, après consultation de Kling, les baillons furent agrandis pour devenir des compresses et furent distribués à chaque soldat avec une imprégnation suffisante de solution protectrice. De plus le tissu initial en coton ou en tulle sera remplacé par de l'étope. Enfin de l'hélianthine fut ajoutée à certains masques pour signaler par un virage en rouge que le chlore avait été consommé par l'hyposulfite. Pour combler l'insuffisance en appareils Tissot, des appareils Fernez furent proposés, composés d'une boîte métallique dans laquelle le chlore barbotait dans une solution d'hyposulfite de soude et de carbonate de soude.

De conception anglaise, les premières cagoules de protection furent livrées à l'armée française au mois de mai 1915. Elles étaient simples d'utilisation et appréciées des combattants. Le dispositif pouvait être plongé en entier dans une solution d'hyposulfite ou dotée d'une compresse imprégnée cousue dans le masque. Ce mode de protection présentait aussi l'avantage de protéger les yeux du soldat. Pour la protection oculaire, la section technique du génie et l'armée commandèrent des lunettes de protection à de multiples industriels, qui devaient se révéler insuffisantes en raison d'une faible étanchéité et d'une qualité sommaire.

Le pharmacien major Maurice Javillier qui dirigeait le laboratoire de chimie et de bactériologie du 36^e corps d'armée, sera particulièrement impliqué dans la conception des moyens de protection. C'est au sein de son laboratoire que furent testées et améliorées les premières compresses et cagoules de protection.

2. Les appareils respirateurs (1915-1918)

En parallèle des premiers tampons et compresses, des appareils respirateurs furent mis à disposition des armées pour se protéger des gaz. Les premiers systèmes étaient déjà connus avant la guerre et étaient utilisés par les secouristes qui devaient intervenir en milieux contaminés. En collaboration avec le commandant Cadroy, chef du génie à Dunkerque, Maurice Javillier, élaborera le respirateur Cadroy-Javillier proposé le 14 juin 1915. Le dispositif se composait de cartouches filtrantes métalliques et de tampons d'ouate de tourbe imbibées de solutions neutralisantes comme l'huile de ricin, le sulfate de cuivre, le sulfate ferreux et l'hyposulfite de soude. Jusqu'à la fin du conflit, le 36^e corps d'armée fera réaliser plus de 12 000 de ces appareils.



Figure 20 : Respirateur Cadroy-Javillier porté par une section de mitrailleuses (à gauche) et Maurice Javillier (1875-1955) [44]

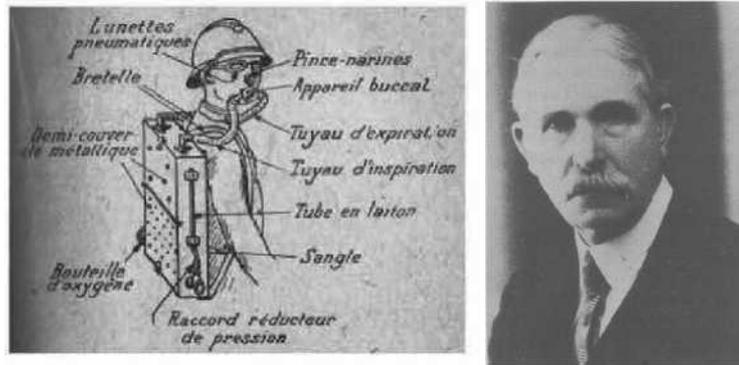
L'appareil Draeger est un respirateur déjà connu depuis 1906 qui était en cours de fabrication en 1915. Cependant, il devait rapidement révéler ses limites dues à une faible autonomie qui ne dépassait pas trente minutes. Les chimistes ajoutèrent une bouteille d'oxygène au dispositif pour augmenter la durée d'utilisation, mais l'appareil devint trop lourd à transporter. Au final, il fut remplacé à partir de 1916 par des appareils plus ergonomiques tels que le Fernz et le Tissot dont nous avons déjà parlé. Le Draeger fut relégué aux mitrailleurs et artilleurs dans les casemates, pour lutter contre le monoxyde de carbone qui était dégagé en grande quantité lors du tir. Un autre dispositif, l'appareil Jaubert à oxylithe (peroxyde de sodium), rencontra les mêmes difficultés associées à un fonctionnement complexe. Le Draeger sera maintenu en activité jusqu'à la fin de la guerre tandis que la production de Jaubert sera arrêtée en 1916.



Figure 21 : Appareil Draeger [43]

En août 1916, un nouveau dispositif fut présenté par Eugène Fenzy, officier et ingénieur. Le grand modèle était constitué de deux bouteilles d'air comprimé associé à un réactif à l'oxylithe et présentait l'avantage d'être utilisable plusieurs heures en milieu infecté. Il sera adopté en décembre 1916. Fenzy poursuivit ses recherches pour rendre son appareil moins volumineux. C'est ainsi que le Fenzy petit modèle vit le jour. Moins autonome, cet appareil fonctionnait avec des cartouches

d'oxylithe d'une durée de quatre minutes chacune. Il sera livré à partir de 1918 et était apprécié par les équipes



du génie malgré le scepticisme de l'état-major quant à son utilisation.

3. Nouvelles armes chimiques et protections, vers des masques polyvalents

L'emploi de nouveaux gaz de combat lacrymogènes par les Allemands, au cours des offensives d'Argonne en juin 1915 fut dramatique pour les soldats français, puisqu'aucune des protections développées jusqu'alors ne protégeait contre ces agressifs. Le 18 juin, la commission des gaz asphyxiants fut remplacée par la commission des études chimiques de guerre. Elle se réunit le 3 juillet pour chercher des nouveaux moyens de protection. Le 7 juillet, le bâillon et le masque STG (section technique du génie) ou masque Legouez, furent adoptés. Des recherches furent aussi menées pour remplacer les étoupes par des compresses gaze pour permettre au porteur de respirer normalement. Ces efforts furent insuffisants, puisque le masque protégeait du chlore mais pas des lacrymogènes employés et notamment des gaz bromés (bromure de xyle, bromure de benzyle, bromacétone).

Figure 22. Appareil Fenzy grand modèle et son concepteur Eugène Fenzy [43] [45]

La première solution vint du docteur Bonjean, chef du laboratoire d'hygiène publique de France qui imprégna de térébenthine résiniifiée une gaze fine (tampon tarlatane) pour se protéger du bromure de benzyle. Cette méthode fut efficace et portée à la connaissance de la commission le 20 juillet 1915. De son côté, le professeur Heim conçut un tube de caoutchouc rempli de pierre ponce et d'huile de lin pour neutraliser le gaz. Les travaux d'Hanriot et Bertrand établirent que cette huile semblait la plus efficace contre le bromure de benzyle, et que leur vieillissement augmentait leur pouvoir de filtration. Ces recherches se poursuivirent pour déterminer les huiles et essences les plus adaptées pour protéger des lacrymogènes.

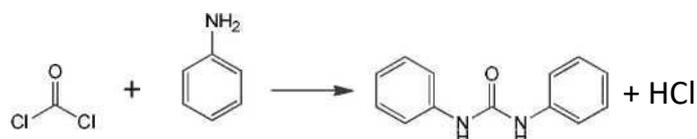
Le professeur Bertrand, quant à lui, étudia les moyens pour rendre étanches les lunettes de protection en rajoutant un molleton imprégné d'huile de ricin. Le 28 juillet 1915, le professeur Lebeau et le professeur Moureu, mirent au point un tampon de gaz imprégné d'huile de ricin et de ricinate de sodium qui protégeait du chlore et du bromure de benzyle. Le dispositif fut validé par la commission le 2 août, et sera produit à plus de 4 500 000 exemplaires d'août 1915 à janvier 1916. Il fut baptisé « tampon P » comme premier tampon polyvalent. La composition de la solution neutralisante se préparait avec de l'huile de ricin, la lessive des savonniers et de la glycérine. Le 13 août 1915, la solution neutralisante sera à nouveau modifiée pour donner naissance au tampon P2 composé de lessive de soude et d'alcool à 90° en plus de la solution P.



Figure 23 : Fantassin équipé d'un tampon P à gauche et d'un tampon P2 à droite [9]

Ces avancées confèrent aux fantassins une protection efficace contre les toxiques lacrymogènes, mais l'apparition de l'acide cyanhydrique et du phosgène incitèrent les scientifiques à poursuivre leurs investigations dans la protection contre ces nouvelles armes chimiques.

Les recherches pour se prémunir de l'acide cyanhydrique avaient débuté en Angleterre et se poursuivirent en France suite à la réunion de la commission le 3 août 1915. La solution d'acétate basique de nickel révéla son efficacité dans la neutralisation du composé grâce aux travaux de Lucien Plantefol, botaniste au laboratoire de l'Ecole Normale Supérieure. Pour le phosgène, l'emploi des huiles lourdes fut abandonné au profit des phénates alcalins comme le sulfanilate de soude ou l'aniline, qui réagissait rapidement avec ce composé. Les travaux des professeurs Lebeau et Damiens permirent de substituer le carbonate basique à



l'acétate basique de nickel, qui autorisait une meilleure imprégnation des compresses.

Le masque P2 allait donc être modifié pour accueillir de nouvelles compresses en plus de la compresse initiale à l'huile de ricin, qui lui confèrera son caractère polyvalent. Ainsi la commission proposa à l'armée un masque multi compresses : la compresse C1 imprégnée d'hyposulfite et de carbonate de sodium contre le chlore, la compresse C2 imprégnée de sulfanilate de soude de couleur rose (phosgiane) pour protéger du phosgène, et la compresse C3 imbibée d'acétate basique de nickel de couleur verte (vinciane) pour protéger contre l'acide cyanhydrique. Figure 24 : Réaction de l'aniline avec le phosgène

Ensuite, le professeur Lebeau mit au point une nouvelle formule qui était efficace à la fois contre le phosgène et l'acide cyanhydrique, ce qui permit la production de masques plus fins et plus respirables. La préparation se faisait à chaud en mélangeant du sulfate de nickel, de la glycérine et du carbonate de soude. Puis on ajoutait de l'urotropine (obtenue par le mélange de formol et d'ammoniaque, proposé par Lebeau) et du sulfanilate de soude (proposé par Moureu et Kling). La formule, qui portera l'appellation néociane, neutralisait les gaz précités, mais également de nombreux toxiques tels que le diphosgène, ou le chloroformiate de méthyle, et venait à bout de concentrations élevées en phosgène.

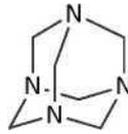


Figure 25 : structure chimique de l'urotropine utilisée pour neutraliser le phosgène

La réaction de neutralisation est similaire à celle entre le phosgène et l'ammoniaque qui donne de l'urée et du chlorure d'ammonium. Proposée en octobre 1915, la formule sera adoptée en novembre de la même année et perdurera jusqu'à la fin du conflit.



Figure 26 : réaction de neutralisation du phosgène par l'ammoniaque

Bien que le masque P soit une avancée importante, il devait se révéler insuffisant en raison d'une étanchéité incomplète observée au mois d'octobre 1915 par le docteur Kling et Flandin. Il sera modifié pour donner naissance au tampon T (masque Tambuté) bien plus étanche, puis au tampon TNH et enfin au masque M2.

4. Les tampons T, TNH et M2

Le docteur Banzet propose en octobre 1915 trois modèles de masques à la commission de protection pour remplacer le tampon P2, les masques Borrel, Regnier et Tambuté. Après examens de la commission et tests en atmosphère contaminée le masque Tambuté fut validé et la production débutée au début du mois de novembre 1915. Sa constitution était identique au masque P2 avec 3 compresses superposées. Malgré cette avancée, sa production devait s'arrêter au début du mois de décembre 1915 pour faire place au masque TN. Ce dernier était imprégné de la nouvelle formule élaborée par Lebeau que nous avons évoqué précédemment et était donc constitué de deux compresses protectrices. Sa livraison aux armées débuta en janvier 1916 et permettait, de protéger du chlore et du phosgène pendant 3 h. En parallèle, selon la demande du général Pétain, le professeur Lebeau proposa en décembre un masque à pièce unique formée du tampon et des lunettes de protection. La surface filtrante était étendue à l'ensemble du masque avec un pare-pluie en avant. Le dispositif fut baptisé « masque M2 » par analogie avec masque de la 2^e armée qui était sous le commandement de Pétain. Après d'autres modifications et à la demande du quartier général, les compagnies Z entreprirent les essais en conditions réelles d'utilisation au mois de février 1916, qui donneront amplement satisfaction. Ils seront distribués à partir de mars 1916. Ils permettaient de protéger l'utilisateur pendant 5 h dans une atmosphère saturée en chlore et en phosgène mais retenaient mal la chloropicrine.

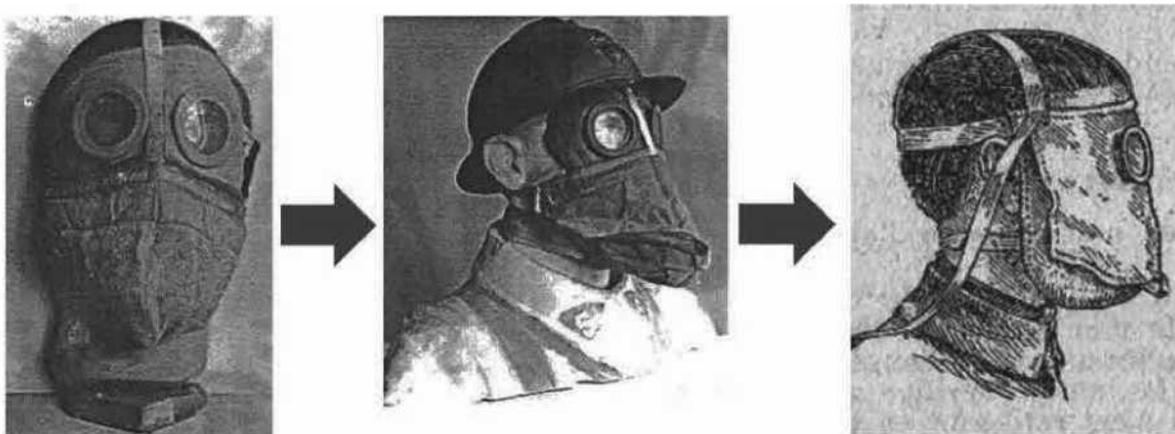


Figure 27 : L'évolution des masques de protection : à gauche le tampon T, au milieu le tampon TNH et à droite le masque M2 [43]

5. L'appareil respiratoire spécial

L'incapacité du masque M2 à arrêter tous les gaz ainsi qu'une gêne respiratoire conduit le professeur Lebeau à imaginer un nouveau masque, imperméable aux vapeurs toxiques, et doté d'une cartouche filtrante amovible. Les travaux débutent dès la fin de l'année 1915 et s'enrichissent d'études menées sur les masques allemands à cartouches filtrantes. Lebeau modifie la nature des enveloppes du masque pour le rendre imperméable aux lacrymogènes ce qui aboutit au premier prototype en avril 1916. Il étudie les propriétés absorbantes des charbons et découvre que tous les gaz de masse moléculaire supérieurs à 30 daltons sont retenus à l'exception du dihydrogène, de l'acide cyanhydrique et du monoxyde de carbone. Pour neutraliser ces derniers il suffit d'ajouter des neutralisants chimiques dans la cartouche. Au final après plusieurs études sur la constitution des matières absorbantes et la nature des tissus, un nouvel appareil émerge au début de 1917 que Lebeau baptise « ARS » pour Appareil Respiratoire Spécial.

Le masque se compose de deux étoffes superposées, l'une en caoutchouc à l'extérieur et une enduite de lin à l'intérieur. Une embase de métal vient s'y loger et comporte deux soupapes : une d'inspiration en mica et une autre d'expiration en caoutchouc. L'embase et les soupapes sont dues au médecin aide major Saunier. La cartouche se visse sur l'embase et contient les granulés absorbants plus tard dénommés granulés Z disposés en trois couches successives. La première est composée d'oxyde de zinc, de carbonate de soude et de charbon de bois pulvérisé qui sont agglomérés par de l'eau glycinée. Cette première couche sert à neutraliser le chlore et les substances acides. La deuxième est constituée par un charbon absorbant spécialement préparé et destiné à fixer les corps organiques complexes dont le phosgène et la chloropicrine. La troisième couche est constituée de plusieurs épaisseurs de gaze imprégnées d'urotropine pour neutraliser le phosgène. Lorsque les arsines apparurent sur le front en 1918, l'ARS s'avéra incapable de les arrêter par filtration. Lebeau modifia la cartouche en y ajoutant du coton pour arrêter le poison. La fabrication industrielle est lancée en février 1917 et les livraisons commencent en novembre 1917. Tous les combattants en seront équipés en avril 1918.



Photo 28 : Fantassin français équipé d'un ARS en 1918

Bibliographie partie III : [25] [26] [46] [9] [31] [18]

IV - L'entre-deux guerres (1918 -1939)

A. La guerre du rif (1921 - 1927)

La guerre du Rif (1921-1927) est un conflit colonial méconnu au cours duquel l'emploi des gaz fut important. A partir de 1921, Abdelkarim soulève les tribus marocaines du Rif contre le protectorat imposé par l'Espagne et la France depuis 1912 sur le Maroc. Contestant également l'occupation et l'exploitation minière de leur pays, les insurgés infligent une cuisante défaite à l'armée espagnole au cours de la bataille d'Anoual (22 juillet-9 août 1921). Humilié, le roi Alphonse XIII par l'intermédiaire de ses généraux décide d'employer les armes chimiques pour mater l'insurrection. Les premiers obus au phosgène sont tirés le 27 novembre 1921 aux alentours de Tanger, puis des bombes au phosgène et à la chloropicrine. L'Espagne, n'ayant pas l'industrie chimique adéquate, demande à l'Allemagne de lui livrer des armes chimiques malgré les interdictions imposées par le traité de Versailles. En juin 1922 les premiers obus chargés en phosgène et en chloropicrine sortent des usines de fabrication dirigées par la société Schneider. Le 20 décembre 1923, l'Espagne et l'Allemagne signent secrètement une convention pour la vente d'ypérite. Deux semaines plus tard, un navire débarque dans le port de Melilla des bidons de gaz moutarde, des bombes aériennes à chargement chimique, ainsi que des experts allemands spécialisés dans ce domaine. Cette collaboration permet à l'Espagne de construire ses propres usines de fabrication d'agents chimiques à La Maranosa, Guadalajara, Fix, Grenade et Majorque, avec l'appui de la société Stolzenberg. Les fabriques espagnoles permettront de produire 400 tonnes d'agents chimiques (ypérite, phosgène, chloropicrine). Les bombes chimiques étaient marquées par la lettre C et appelées « bombes spéciales » ou « bombes X ». Les obus à l'ypérite furent pour la première fois tirés à la bataille de Tizzi Azza en juillet 1923 et le premier bombardement aérien eut lieu en juillet 1924. Ces attaques entraînèrent de lourdes pertes chez les insurgés et chez les civils puisque les Espagnols choisissent les grands rassemblements de population pour larguer leurs bombes. Soucieuse de préserver le protectorat français au Maroc, la France bascule dans la guerre. Hubert Lyautey, ministre de la guerre, sollicite l'usage de munitions chimiques contre les Rifains en 1925, sans que les munitions parviennent au Maroc. L'armée française, d'une supériorité écrasante, dotée de chars, d'avions et d'artillerie lourde met fin aux combats. La guerre s'achève en 1927 avec la reddition d'Abdelkarim. [47] [48]



Photo 29 : Artillerie française en action dans la région de Taounate en juin 1925 [49]

B. La seconde guerre italo-éthiopienne

Les gaz sont une nouvelle fois utilisés au cours de la deuxième guerre italo-éthiopienne (1935-1936) par l'Italie. Les origines du conflit reposent sur la volonté de Mussolini d'agrandir son empire colonial et pour laver l'honneur de l'Italie après la cuisante défaite infligée par les éthiopiens à Adoua le 1^{er} mars 1896 lors de la première guerre italo-éthiopienne. Le duc déclare la guerre le 3 septembre 1935 et lance ses armées depuis l'Erythrée et la Somalie pour prendre en tenaille ses adversaires. Les généraux italiens, Graziani au sud et Badoglio au nord, ordonnèrent l'emploi de bombes chimiques face aux avancées des soldats Ethiopiens.

On estime qu'environ 350 tonnes d'armes chimiques furent répandues jusqu'à la fin du conflit. Les attaques aux gaz toxiques furent surtout le fait de la Regia Aeronautica, sous nom de code « action de barrage C » au moyen de bombes C.500.T de 280 kg chargées en ypérite, et des bombes C.100.P de 100 kg chargées en arsines, qui semèrent la terreur et le chaos parmi les forces éthiopiennes. Il est probable que les aviateurs italiens aient aussi utilisé de la Lewisite, qui, additionnée à l'ypérite, permet d'abaisser son point de fusion (14°C). Au total pas moins de 132 bombardements chimiques s'opérèrent entre le 23 décembre 1935 et le 29 mars 1936.

Le 2 mai 1936, le maréchal Badoglio pénètre dans la capitale, Addis-Abéba, ce qui aboutira ensuite à l'annexion du pays et la reddition de l'armée éthiopienne le 5 mai 1936. Le bilan de la guerre s'éleva à plus de 50 000 soldats et civils tués parmi lesquels 15 000 tués et blessés dus aux attaques chimiques. [50] [51] [47]



Figure 30 : Attaque de l'aviation italienne contre l'armée éthiopienne en 1936 [50]

C. Avancées et guerres menées par le Japon (1937-1945)

1. Débuts du programme chimique japonais

L'intérêt des japonais pour les armes chimiques débuta immédiatement après la fin de la première guerre mondiale en 1918 avec la création d'un comité de recherche temporaire sur les gaz toxiques. Les conclusions du rapport d'investigation recommandaient la production immédiate d'armes de guerre chimique. En 1919 le comité sera dissout tandis que l'unité n°2 du centre de recherche scientifique de l'armée fut créée en débutant ses travaux sur ces nouvelles armes. Le projet sera confié à l'unité n°3 à partir de 1925. Les essais se dérouleront dans un premier temps dans l'archipel puis hors du Japon en 1928 puis en Corée et à Taiwan en 1930. L'unité n°3 sera réorganisée en unité n°6 en 1941. En 1942 elle sera placée sous l'administration du quartier général administratif de l'armée japonaise. Entre 1925 et 1945, 41 tests sont conduits sur le sol de l'empire.

Au début du programme d'étude les japonais firent appel à des experts venus d'Allemagne, et utilisèrent dans un premier temps du matériel allemand. Le retard accumulé par rapport aux européens fut rattrapé, ce qui permit aux japonais d'augmenter la puissance des armes chimiques. Parmi ces réalisations, on peut citer l'utilisation à basse température du gaz moutarde pour un emploi dans les conditions de température au nord de la Chine, ou bien des recherches sur la stabilisation de l'acide cyanhydrique pour l'utiliser contre les chars soviétiques. L'étude se porta aussi sur les modes de dispersion des agents chimiques avec le développement de mortiers chimiques et de systèmes de pulvérisation portables. Au final les armes chimiques japonaises étaient les plus avancées au monde à la fin des années 30.

2. Le développement des centres de production et de recherche

En 1925 le Japon ne produit que 100 kg de phosgène par an et effectue la plupart de ses tests avec du gaz importé de France. Malgré l'interdiction par le protocole de Genève le gouvernement japonais entreprend la construction d'une usine secrète de fabrication d'armes chimiques sur l'île d'Okunojima. Opérationnelle à partir de 1929, elle sera connue sous le nom de « centre de production de Tadanoumi incorporé au second arsenal de

Tokyo » et placée sous la direction du lieutenant-colonel Nakajima Keitaro. Ce centre devient le plus grand lieu de production de gaz du Japon et en fabrique huit différents types comme l'ypérite, le phosgène, la lewisite et les arsines. Le nombre de bâtiments en fonction sur l'île augmente de 1927 à 1932 et un nouveau quartier est construit en 1939. Une autre manufacture entre en service en 1933 dans le département de Fukuoka. De même l'usine de Bandung, dans les Indes néerlandaises, est réquisitionnée par l'armée impériale à partir de 1942.

Ces activités sont tenues secrètes par l'état-major japonais et surveillées par les kempetai (police secrète japonaise). Plus de 5000 travailleurs y ont œuvré sans savoir quelles substances ils manipulaient. Les autorités leur expliquaient simplement que leur travail contribuait « à la victoire ». Plusieurs accidents auront lieux dans les premières années de fonctionnement et ce seront près de mille personnes qui succomberont de l'empoisonnement aux gaz. Entre 1931 et 1945 plus de 6600 tonnes de gaz seront produits dans l'usine d'Okunojima ainsi que plus de sept millions d'obus chimiques sur l'ensemble des centres de production. Ces installations ont aussi permis à l'armée japonaise de mener ses recherches sur les obus chimiques, la production et le stockage de ces agents.



Figure 31 : Vestiges de l'usine de gaz toxiques d'Okunojima [52]

3. L'instruction aux troupes

En 1933 le Japon crée son département des armes chimiques et des unités de guerre chimique. En même temps est créée l'école de l'armée Narashino, spécifiquement pour enseigner la guerre chimique à ces soldats et officiers. De 1933 à 1945, près de 40 000 hommes seront formés à ce type de combat. Cette école, outre sa mission de formation, avait un rôle planification et de conduite de la guerre chimique. Elle envoyait régulièrement ses instructeurs sur les champs de bataille pour aider les troupes à utiliser les gaz toxiques tandis que ses diplômés dirigeaient les opérations. Les expériences menées en Chine et au Japon mirent en évidence l'efficacité des mortiers chimiques.

4. La guerre des gaz en Orient

a. Les premières opérations

Les gaz sont employés pour la première fois lors d'une guerre coloniale après l'incident de Wushe entre le 20 et le 27 octobre 1930 à Taiwan. Face à une révolte populaire contre l'armée japonaise, cette dernière mobilise 1600 hommes et largue de l'ypérite, de l'acide prussique et du phosgène sur les rebelles. Le nombre de victimes est inconnu mais les témoignages abondent sur les blessures infligées par ces armes. Un autre exemple est celui de la tentative de coup d'état par une branche ultranationaliste de l'armée japonaise en février 1936 contre le gouvernement. L'état-major prévoyait d'utiliser des gaz vomitifs et sternutatoires sur les rebelles, mais les mutins se rendirent sans qu'aucune effusion de sang ne se produise.

b. La seconde guerre sino-japonaise (1937-1941)

L'incident du pont Marco Polo déclencha les hostilités le 7 juillet 1937. Les toxiques étaient utilisés dans deux cas de figure : Au cours des opérations militaires de grande envergure avec une stratégie préétablie, pour atteindre l'adversaire ou expérimenter de nouveaux toxiques. Ou encore pour semer la terreur parmi les populations civiles susceptibles de venir en aide aux partisans antijaponais. Quelques jours plus tard les japonais commencèrent à utiliser les gaz contre l'armée républicaine chinoise : Pas moins de seize unités de guerre chimique entrèrent en action. Le 16 août 1937 l'armée impériale employa son arsenal chimique pendant la bataille de Shanghai et se justifia en accusant les chinois de s'en servir.



Figure 32 : Soldats japonais équipés de masques à gaz au cours de la bataille de Shanghai en 1937

[53]

Leur usage et la toxicité des gaz augmentèrent au fur et à mesure que la guerre s'aggrava. Au début toutes les divisions japonaises reçurent des unités de guerre chimique car le haut

commandement japonais croyait que les chinois riposteraient par ces mêmes moyens. En réalité l'armée chinoise ne disposait pas de ce type d'armes, ni de moyens de protection adaptés. Les unités spéciales ont alors été rappelées au Japon tandis que les attaques chimiques étaient réalisées par l'armée régulière. Selon les sources officielles, des toxiques non mortels étaient utilisés jusqu'en 1939, en revanche, l'usage d'armes chimiques mortelles était confirmé à l'été 1941.

En 1938 l'arme chimique est utilisée à 375 reprises dans le centre et le sud de la Chine puis au cours de la campagne d'Oei dans le Guangdong en 1939. Les civils ne sont pas épargnés : en avril 1938, 226 paysans de la province du Shanxi sont tués. En 1939 dans la même région 1000 habitants d'un même village sont assassinés. Ces attaques, régulières étaient aussi un moyen de motivation efficace pour les troupes puisqu'elles étaient censées « accélérer la victoire ». La bataille de Xuzhou entre décembre 1937 et mai 1938 fera plus de 100 000 morts du côté chinois et la lutte contre la guérilla communiste chinoise sera aussi l'occasion d'attaques aux gaz.

En 1939, désireuses de confirmer les essais chimiques en laboratoires, les autorités japonaises autorisent les essais aux gaz vésicants par décret au mois de mai sur le terrain. Lors de la bataille d'Ychong, l'ypérite et la chloroacétophénone seront employés sous forme d'une pluie d'obus et de 300 bombes d'avions sur les positions chinoises. Cette attaque fera plus de 1600 victimes dans les rangs chinois dont 600 succomberont à leurs blessures. Durant la campagne des « trois tout » le programme chimique vient soutenir un conflit qui s'enlise : entre juillet 1937 et octobre 1938 plus de 14200 obus au gaz incapacitant sont tirés, entre avril 1939 et mars 1940 plus de 19000 et jusqu'à plus de 30800 entre avril 1940 et mars 1941. L'emploi du gaz de combat se banalise donc en Chine jusqu'en février 1945. Au final on dénombre, jusqu'à la fin de la seconde guerre mondiale, plus de 2091 attaques chimiques orchestrées par l'armée japonaise en Chine avec des pertes s'élevant entre 36000 à 80000 personnes, civiles ou militaires.

c. L'unité 516 : La section chimique de l'armée du Kwangtung

L'unité 516 est créée en mai 1939 dans la ville de Qiqihar (mais existe depuis août 1937 sous le nom de section technique de l'armée du Kwangtung). Elle est composée de 414 membres formés pour mener des expériences, développer et améliorer les armes chimiques. Elle est rebaptisée suite à sa collaboration avec d'autres entités. Elle effectue des « recherches expérimentales spéciales » dès août 1939, sur les gaz dans le Mandchoukouo en partenariat avec l'école de l'armée de terre de Narashino de Tokyo puis avec l'unité 731 dès 1941. Entre septembre 1940 et 1942 l'état-major lui adjoint, un régiment, deux bataillons et une unité spécialement dédiée à l'entraînement (unité 2532).

Le gaz fabriqué à Okunojima est envoyé à Qiqihar sous forme d'obus ou de grenades. Les tests consistent en général à bombarder des groupes de cobayes humains. Du gaz sous forme liquide est aussi donné à boire aux prisonniers. D'horribles expériences furent montées en exposant les prisonniers aux vésicants ou au phosgène et en évaluant le temps que mettait ces derniers à mourir. Le théâtre de guerre chinois se révélera être un vaste terrain d'exercice pour tester à grande échelle les recherches menées en laboratoire. Ces investigations devaient préparer l'armée japonaise en vue d'une guerre contre l'armée soviétique. Il est difficile d'avancer un chiffre exact mais certains auteurs estiment à 100 000 le nombre de victimes civiles et militaires sur le continent. Les autorités chinoises

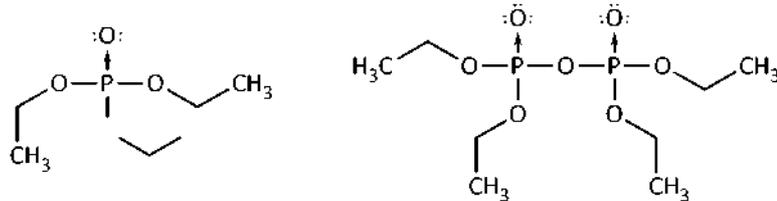
font état de plus de 47000 civils blessés, dont 6000 morts et 94000 soldats, dont 10000 morts. Ces sources n'incluent pas les civils, ni les blessés ayant succombé par la suite.

Bibliographie : [52] [23] [54] [55] [56]

VII - La seconde guerre mondiale

A. Prologue : la découverte des neurotoxiques organophosphorés (NOP)

Le premier composé organophosphoré fut synthétisé en 1801 par le chimiste français Jean Pierre



Boudet à partir d'alcool et d'acide phosphorique, et en 1820, le triéthylphosphate par le chimiste Jean Louis Lassaigne. Ensuite le tétraéthylpyrophosphate, premier organophosphoré à activité anticholinestérasique est découvert en 1854 par le chimiste français Philippe de Clermont.

Mais il faudra attendre 1932 pour que deux chimistes allemands Willy Lange et Gerda von Kruger mettent en évidence la toxicité de ces composés au cours de travaux sur les organophosphorés fluorés. D'autres études eurent lieu en France sur les substances modifiant l'influx nerveux au début des années 30. On attribue

au capitaine Baranger sous la direction du professeur Fourneau la découverte d'un éther carbamique de choline,

Figure 33 : structures chimiques du triéthylphosphate (à gauche) et du tétraéthylpyrophosphate (à droite)

le B31. Des tirs essais eurent lieu en 1935 sans qu'il y ait eu de développement ultérieur.

En 1935 un chimiste allemand de l'IG Farben, Gerhard Schrader travaille sur les composés organophosphorés et découvre les propriétés insecticides du N,N-diméthylaminophosphoryl fluoré. A partir de cette molécule il rechercha d'autres composés et découvrit d'autres insecticides appartenant à la série des dérivés P-acyl d'alkyl ester d'acide N,N-diméthylamidophosphorique. Au cours d'expériences sur les insectes et pour augmenter la toxicité des insecticides, il découvre de façon fortuite la toxicité sur l'homme de certains sous-groupes de composés parmi lesquels le diméthylaminocyanophosphite d'éthyle. Le tabun, premier neurotoxique organophosphoré venait d'être découvert le 23 décembre 1936, sous l'appellation « composé 9/91 ». Le composé était toxique à des doses si infimes qu'il envoya Schrader à l'hôpital pendant plusieurs semaines. Les scientifiques qui travaillaient sur les armes chimiques furent tellement impressionnés par la toxicité du composé qu'ils lui donnèrent le nom de tabun de l'allemand taboo signifiant « tabou ». Un échantillon fut envoyé au bureau des armes de l'armée de terre allemande en mai 1937 et fut identifié comme agent de combat potentiel, dont le développement fut ensuite tenu au secret. En 1939 une usine expérimentale

de production du tabun fut montée à Munster-Lager pour fournir à l'armée de terre les matériaux nécessaires pour des essais sur le terrain à Raubkammer. Une usine de production fut bâtie à

Dyhernfurth en Silésie et produisait jusqu'à 1000 tonnes de toxique par mois entre avril 1942 et le début de 1945. [35]



Figure 34 : Gerhard Schrader (1903-1990) [57]

Schader poursuit ses recherches et contribua à la découverte en 1938 d'un agent neurotoxique bien plus puissant, le méthylfluorophosphonate d'isopropyle. Le toxique ou « substance 146 » fut baptisé sarin en raison du nom des scientifiques qui avaient participé à son développement (Schrader, Ambras, Ritter, Van der LINde). Comme avec le tabun ce composé fut étudié et développé par les laboratoires de l'armée de terre allemande mais se révéla difficile à produire. Plusieurs voies de synthèses furent envisagées mais elles nécessitaient toutes de l'acide fluorhydrique hautement corrosif de même que les intermédiaires de synthèse du sarin qui nécessitait des récipients en quartz et en argent pour être manipulés. La construction d'une nouvelle usine de production à Falkenhagen commença dès septembre 1943 mais ne put être achevée suite aux avancées de l'armée rouge en 1945.



Figure 35 : Richard Kuhn (1900-1967) [58]

Le dernier des neurotoxiques, le soman ou méthylfluorophosphonate de pinacolyle, fut découvert en 1944 par un autre chimiste allemand Richard Kuhn, par un procédé identique à la production du sarin mais en remplaçant l'alcool isopropylique par l'alcool pinacolique. Les propriétés létales de ce gaz sont encore mal définies de nos jours mais on le considère comme deux fois plus toxique que le sarin. En 1952, le chimiste britannique Ranajit Ghosh synthétise le gaz VX en recherchant de nouveaux insecticides et découvre la dernière famille des neurotoxiques de guerre, nous y reviendrons plus loin.

B. Une guerre presque sans armes chimiques

À l'ouverture des hostilités en Europe, le 9 septembre 1939, chacun des belligérants disposait d'un stock important de produits toxiques. Néanmoins les peurs suscitées par ce type de guerre, ainsi que les souvenirs du précédent conflit mondial, firent qu'aucun toxique chimique ne fut utilisé pendant toute la durée des combats à l'exception des opérations en Extrême Orient. Chaque pays réaffirma son intention de respecter le protocole de Genève par peur des représailles de chacun des adversaires. De plus aucune armée n'était préparée, chacune disposait de toxiques à l'état brut mais aucune n'avait de munitions opérationnelles prêtes à être utilisées. Par ailleurs, l'usage des gaz, qui avaient été utilisés lors du précédent conflit, étaient adaptés à une guerre de position tandis que les tactiques employées au cours de la seconde guerre mondiale, étaient celles d'une guerre de mouvement. L'usage des armes chimiques était donc inadapté à cette nouvelle doctrine.

Après la défaite de la France en mai-juin 1940 l'Angleterre se retrouva seule face à la supériorité allemande. L'état-major britannique envisagea de bombarder ses plages d'ypérite pour prévenir tout débarquement allemand. Le 14 juillet Churchill relança le programme militaire chimique britannique pour produire et développer de nouvelles armes (site de Porton Down) ainsi qu'un plan de défense contre les agressifs chimiques. Dès la fin de l'année 1941 la Royal Air Force était en capacité de bombarder les grandes villes d'Allemagne, grâce à un arsenal de plus de 250 000 bombes chargées au phosgène ou à l'ypérite. L'idée d'utiliser ces poisons ressurgit en 1944 lorsque Londres se trouva sous le feu des fusées V1 lancées depuis la France. Le premier ministre envisagea d'attaquer les sites de lancement dans le pas de Calais et les sites industriels allemands dans le but de raccourcir la durée de la guerre. Son point de vue ne fut pas retenu par l'état-major britannique. Après le débarquement en Normandie le 6 juin 1944, les attaques par armes chimiques continuèrent à inquiéter l'état-major allié, comme moyen de représailles des armées allemandes en retraite. Au fur et à mesure de leur progression, les armées de libération découvrirent l'ampleur et la qualité du programme chimique allemand, notamment par les moyens de dissémination et les gaz développés, tels que les gaz neurotoxiques organophosphorés que les chimistes alliés n'avaient pas encore découvert.

Jusqu'au printemps 1942 le programme militaire chimique américain demeura relativement réduit selon la volonté de Franklin Roosevelt, que la guerre chimique révoltait pour des considérations morales et éthiques. La Maison Blanche déclara en 1943 que les États-Unis n'utiliseraient pas les gaz. Cependant, devant l'hypothétique usage d'agents chimiques par les troupes japonaises en Birmanie et les rapports alarmistes du major général Porter (dirigeant du Chemical warfare office) face à l'impréparation américaine, l'état-major céda. Un plan d'investissement pour doter les États-Unis de moyens de riposte chimique fut mis en place et permit l'édification de plus de 13 usines de produits chimiques entre 1942 et 1945. La production fut principalement destinée au théâtre des opérations dans le Pacifique, sans pouvoir mener une véritable guerre des gaz. De plus le stockage de ces munitions sous un climat tropical causa de sérieuses difficultés. Fin 1943 des expériences menées avec du gaz moutarde révélèrent qu'il était particulièrement adapté aux combats dans une atmosphère chaude et humide, de plus, l'utilisation des gaz toxiques aurait été utile pour déloger les japonais qui s'étaient repliés dans les galeries souterraines des îles du Pacifique. Après les batailles d'Iwo Jima et d'Okinawa, très coûteuses en vies humaines les stratèges américains envisagèrent l'utilisation des armes chimiques pour l'invasion du Japon afin d'éviter un massacre. Leur emploi fut prévu pour novembre 1945 mais la fin de la guerre en août 1945 empêcha ce recours. De leur côté les japonais

étaient réticents à employer l'arme chimique de peur de représailles de la part des États-Unis qui disposaient d'une industrie chimique puissante par rapport au Japon. Au final les armes chimiques ne furent pas utilisées pendant toute la durée du conflit mais servirent d'armes de dissuasion entre les protagonistes. L'armée

japonaise poursuit ses attaques criminelles contre les chinois avec une recrudescence des agressions de 1942 à 1943. Cependant au fur et à mesure que les américains progressaient dans le Pacifique, les offensives japonaises diminuèrent significativement.

Bibliographie : [4] [59]

C. La guerre pharmacologique : l'usage des amphétamines

1. La découverte et la mise sur le marché

L'histoire des amphétamines débute avec la découverte en 1885, par le chimiste japonais Nagai Nagayoshi, de l'éphédrine isolée à partir d'une plante « Ma Huang » (*Ephedra sinaca*) déjà utilisée comme remède en médecine traditionnelle chinoise. Le mélange se composait de 4 alcaloïdes correspondant avec deux composés majeurs, la L-éphédrine (40-90% des alcaloïdes totaux), la D- pseudoéphédrine et de deux composés mineurs avec une faible activité pharmacologique.



Figure 36 : tableau du professeur Nagai Nagayoshi (1845 - 1929) [60]

Deux ans plus tard en 1887 à l'université de Berlin le chimiste roumain Lazar Edeleanu découvre la première amphétamine de synthèse qu'il nomme phénisopropamine. Le but de ses travaux s'axait sur la recherche de nouveaux colorants pour l'industrie textile et le chercheur ne s'intéressa pas aux propriétés pharmacologiques de la molécule, ses avancés tombèrent donc dans l'oubli. La même année Kentaro Muira, un collègue de Nagayoshi, reprendra les travaux de ce dernier et expérimentera les effets pharmacologiques de l'éphédrine. Il en conclut que l'éphédrine était toxique par voie orale mais pouvait être utilisée pour déclencher une mydriase. Après plusieurs années la méthamphétamine fut synthétisée pour la première fois en 1893 par Nagayoshi par réduction de l'éphédrine à l'aide de l'acide iodhydrique. En 1919 un autre procédé de synthèse sera développé par réduction de la même molécule par le phosphore rouge et le diode pour obtenir ensuite la molécule sous forme de chlorhydrate, cristallisée grâce au chimiste japonais Akira Ogata.

Un an plus tard la méthamphétamine est brevetée. Les effets pharmacologiques et la structure chimique de l'éphédrine sont mis en lumière par When Ko Kuei Chen et Cari F Schmidt en 1923. Il faudra

attendre 1927 pour que le chimiste américain Gordon Ailes redécouvre la phénisopropamine et mette en évidence ses propriétés pharmacologiques. L'objectif de ses recherches étaient d'identifier des voies de synthèse artificielles pour produire de l'éphédrine. L'idée d'Ailes consistait à produire cette molécule à partir de phénisopropamine pour aboutir au composé souhaité. Ses recherches n'aboutirent pas mais le scientifique expérimenta les effets du composé en s'injectant lui-même 50 mg de composé. Il rapporta un « sentiment de

confiance euphorique, d'éveil et de vigilance », « nez dégagé-sec », « palpitations », « nuit sans sommeil. L'esprit semblait courir d'un sujet à l'autre » et fut donc le premier à décrire les effets psychotropes de la molécule. L'American Medical Association baptisera ce produit « amphétamine » dans les années 30 pour alpha-methyl-phenyl-ethyl-amine.

Ailes reçu en 1932 un brevet pour l'amphétamine permettant son utilisation et sa commercialisation comme médicament qu'il revendra ensuite à la société Smith, Klein et French de Philadelphie en 1934. Cette entreprise sera la première à mettre sur le marché la Benzédrine® spécialité contenant du sulfate d'amphétamine. La même année outre-Atlantique la firme allemande Temmler débute de nouvelles investigations pour produire ses propres pilules d'amphétamines et les substituer à la benzédrine® américaine. Ces travaux menés par le docteur Fritz Hauschild aboutissent en 1937 avec la redécouverte de la méthamphétamine de synthèse et le dépôt d'un brevet pour le chlorhydrate de méthamphétamine le 31 octobre 1937.

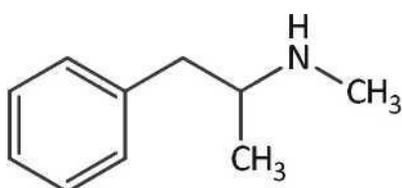


Figure 37 : Structure chimique de la méthamphétamine

Bibliographie : [61] [62] [63]

2. La drogue du Blitzkrieg

Ce nouveau médicament sera connu sous le nom de Pervitin® disponible sous la forme de comprimés dosés à 3 mg ou d'ampoules à 15 mg. Avant 1939, ce médicament était disponible dans toutes les pharmacies d'Allemagne sans ordonnance et était considéré comme un « booster d'énergie » efficace et peu cher. Les firmes allemandes qui produisaient la Pervitine® et la benzédrine® virent en l'armée allemande un marché à exploiter et contactèrent le général Waldman inspecteur médical des armées pour vendre leurs produits aux militaires. Ce dernier refusa, mais demanda au docteur Otto Ranck, directeur du département de physiologie à l'académie militaire médicale de Berlin, d'étudier la question. En collaboration avec ses collègues de l'institut de physiologie de Dortmund et après avoir relu les travaux de Hauschild, Ranke réalisa un essai clinique sur les cadets, tous volontaires, en manque de sommeil en septembre 1938. Il ne put terminer ses essais en raison des effets indésirables survenus au cours de ces investigations mais arriva aux conclusions suivantes : la Pervitin® à permet de maintenir la vigilance, de bonnes compétences mentales et motrices pendant huit heures. Elle pourrait causer un collapsus physique si elle est utilisée sur 24-36 heures. Son utilisation devrait toujours être suivie d'un long sommeil réparateur.



Figure 38 : professeur Otto F. Ranke (1899 - 1959) [64]

A partir de mai 1939 Ranke distribua des pilules de Pervitin® aux officiers médecins répartis dans les différentes unités motorisées pour évaluer leur résistance à la fatigue dans les conditions réelles d'utilisation, peu avant l'offensive sur la Pologne en septembre. Après cette première campagne de guerre éclair (Blitzkrieg) les médecins ayant participé à l'offensive sont interrogés sur les effets de la drogue. Ils en prirent eux-mêmes et en distribuèrent aux soldats exténués par le rythme de la guerre : La Pervitin® leur permit de rester alerte, compétent, lucide et contribua à diminuer le nombre d'accidents avec des véhicules motorisés. Ranke informa Waldman de ces bons résultats tout en alertant sur la nécessité de bonnes études de contrôle et sur le risque d'abus et de dépendance à la substance. Un mois plus tard Ranke écrit au docteur Leonardo Conti, le chef de la santé du Reich, pour que la Pervitin® devienne une substance contrôlée. Sous l'impulsion de Waldman, l'assistant de Ranke, le Dr Krueger retourna interroger les médecins militaires qui avaient servi en Pologne, qui confirmèrent les conclusions de Ranke en réaffirmant l'enthousiasme soulevé par la prise de Pervitin® mais en rappelant des cas d'abus. Ranke recommanda à l'armée d'adopter la méthamphétamine sous réserve qu'elle soit administrée par un médecin dans des conditions particulières d'épuisement mettant en jeu le pronostic vital. C'est ainsi que le docteur Waldman publia une directive qui introduit la Pervitin® dans l'armée allemande, à condition qu'elle soit utilisée selon les recommandations de Ranke. Les trousseaux médicaux des unités combattantes furent complétés avec des tubes de 30 comprimés de Pervitin® dosés à 3 mg.



Les pilules d'amphétamines furent alors largement utilisées lors de la campagne de France en mai-juin 1940, puisque d'avril à décembre les dépôts militaires distribuèrent près de 30 millions de comprimés. Ranke fut affecté au corps d'armée du général Kleist et pu constater que les soldats faisaient une consommation massive d'amphétamines avec des périodes d'activité de 24-36 h bien au-delà de ses recommandations, ou qu'ils les utilisaient pour soulager les états de veisalgie. Le

scientifique déplora à nouveau dans ses rapports le manque d'études contrôlées et insista sur les recommandations émises les années précédentes. En 1941, le nouvel inspecteur médical des armées, S. Handloser publia de nouvelles directives suite aux alertes du docteur Conti et de Ranke, qui entraîna probablement une diminution de la consommation d'amphétamines puisqu'environ 10 millions de comprimés

furent utilisés en 1941.

Après 1942 l'utilisation du Pervitin® par les armées allemandes est mal documentée mais des témoignages persistent des médecins militaires distribuant des comprimés aux soldats sur ordres de leurs supérieurs hiérarchiques. Leur utilisation s'est probablement accrue pour échapper aux encerclements menés par les armées soviétiques pendant les rudes hivers du front est. De 1942 à 1943 la firme allemande Temmler recommande la Pervitin® pour la gestion du choc chirurgical et pour réduire le temps de récupération après une anesthésie générale. La société avait aussi proposé une spécialité morphine-pervitine (pervitine 7.5 mg et morphine 20 mg) pour prévenir la somnolence de la morphine et la dépression cardiorespiratoire au cours des évacuations prolongées des blessés dans les froids hivers russes pour prévenir les risques d'engelures. D'autres expériences menées à l'académie médico-militaire de Berlin en 1944 affirmèrent un meilleur effet analgésique de la morphine due à la prise de Pervitin®.

Bibliographie : [65]

3. L'usage par les armées alliées

a. Les britanniques

Après l'évacuation de Dunkerque, en juin 1940, devait commencer la bataille d'Angleterre qui allait durer jusqu'en 1941. Au cours de ces raids aériens les militaires capturèrent des équipages de bombardier allemands qui portaient sur eux des comprimés de méthamphétamine. Après analyse par le chimiste Henry Dale ce dernier confirma qu'il s'agissait bien de cette drogue et qu'elle était en usage dans l'armée allemande, et conseilla à l'armée britannique d'approfondir les recherches sur ce stimulant. L'usage de cette drogue n'avait pas été autorisé dans les armées, ce qui n'empêcha par les pilotes d'en consommer en raison de la durée et de la difficulté de leurs missions. La protection contre les bombardiers allemands, la lutte anti-sous-marine et la protection des convois chargés de ravitailler l'île, effectués de nuit, prenaient jusqu'à onze heures voire trente-six heures de vol pour les équipages des hydravions à long rayon d'action.

Devant cet usage incontrôlé la RAF lança plusieurs travaux de recherches sur les effets de la Benzédrine® et de la Methedrine® (méthamphétamine) par un de ses officiers, R. H. Winfield d'avril à octobre 1941. Cet essai clinique fut réalisé par l'administration de deux comprimés de 5 mg de benzédrine pour chaque mission. Les tests se poursuivirent lorsque les bombardements sur l'Allemagne débutèrent à partir d'août 1941 jusqu'en juillet 1942. Les conditions de vol devinrent encore plus extrêmes puisque les missions se déroulaient à haute altitude et mettaient encore une fois les corps à l'épreuve. Winfield accrut ses recherches et livra des conclusions prometteuses puisque la drogue augmenta la vigilance des pilotes et améliorait les performances de l'équipage. La comparaison avec les groupes contrôle montra que les équipages traités étaient bien plus efficaces que les équipages non traités. Winfield recommanda dans son rapport à l'état-major, que les pilules de benzédrine® soient

distribuées à tous les équipages à raison de deux comprimés dosés à 5 mg, l'un pour l'aller et l'autre pour le retour. Finalement la RAF autorisa l'usage du sulfate de méthamphétamine pour toutes les escadrilles de bombardiers à partir de novembre 1942.



Figure 39 : Raid de Bombardiers Halifax sur l'Allemagne en 1943

L'armée de terre porta également un grand intérêt à ce produit. Au cours de la guerre du désert en août 1942, le général Montgomery proposa à ses troupes d'expérimenter la prise de benzédrine®. Satisfait des effets qu'elle procurait, le général encouragea ses soldats à en consommer de façon régulière. Deux mois plus tard, les armées britanniques d'Afrique mirent un coup d'arrêt à l'avance allemande lors de la bataille d'El-Alamein qui marquera avec les batailles de Stalingrad et de Midway le tournant de la guerre. Les amphétamines ont vraisemblablement joué un rôle dans la victoire finale avec plus de 100 000 pilules distribuées. Des rapports ont cependant mis en évidence des effets indésirables notamment des cas d'engourdissement et d'hallucinations chez les soldats et les équipages de chars britanniques. Pour conclure les armées britanniques ont consommé plus de 72 millions de comprimés de Benzédrine® au cours de la seconde guerre mondiale.



Figure 40 : Chars anglais crusader lors de la bataille d'El-Alamein en octobre 1942

b. Les américains

Comme nous l'avons vu précédemment les Américains connaissaient déjà les amphétamines et les utilisèrent pour les mêmes raisons que leur alliés anglais. L'US Air Force commença à se procurer

de la benzédrine® chez Smith, Kline & French dès 1942 pour ses pilotes qui devaient parourir de longues distances et pour des atmosphères bien trop pauvres en oxygène pour les équipages de bombardiers, sur le théâtre des opérations du pacifique. Toutes forces armées confondues, les aviateurs furent les plus grands utilisateurs de benzédrine®. L'armée de terre autorisa la consommation d'amphétamine pour ses soldats à partir de 1943 qu'ils appelaient « benny ». Les fantassins disposaient d'une trousse médicale d'urgence dans laquelle se trouvait des pilules d'amphétamines dosés à 5 mg. Les recommandations des médecins américains étaient la prise d'une pilule toutes les six heures ce qui n'empêcha pas les abus.



Figure 41 : Affiches vantant les mérites de la benzédrine

En novembre 1943, les marines américains furent confrontés à la bataille de Tarawa, une des plus brutales et sanglantes de toute la guerre du Pacifique, à tel point que les soldats la surnommèrent « Tarawa la maudite ». C'est aussi lors de cet évènement que les soldats reçurent les plus fortes doses de benzédrine® jusque-là utilisées pour faire face à la résistance acharnée des soldats nippons et de leur charges benzai qui créèrent de véritables traumatismes psychologiques chez les marines. Au final on estime que plus de 15% des militaires américains consommaient régulièrement de la benzédrine® pendant la deuxième guerre mondiale.

Bibliographie : [66]

4. Propriétés de la méthamphétamine

a. Propriétés physico-chimiques

La méthamphétamine base est une huile volatile incolore. C'est une molécule plutôt lipophile faiblement soluble dans l'eau et miscible aux solvants organiques comme l'éthanol, le diétyl éther ou le chloroforme. Elle présente un caractère basique faible avec un pKa à 9.87. Le sel de la méthamphétamine se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline à température ambiante. Son point de fusion est à 170.2°C (sous forme de chlorhydrate) et d'ébullition à 212°C. Elle est stable au cours du stockage mais se décompose en vapeurs toxiques d'oxydes nitreux aux fortes températures.

Elle existe sous forme de deux énantiomères qui forment un mélange racémique. L'énantiomère dextrogyre est un psychostimulant plus puissant sur le SNC, trois à cinq fois plus que l'énantiomère lévogyre. En revanche son action périphérique est plus faible.

b. Pharmacologie

Elle présente une structure proche des monoamines endogènes qui lui permet de bloquer les transporteurs de la dopamine (DAT), noradrénaline (NET) et de la sérotonine (SERT) responsables de leur recapture. Elle inverse aussi le flux du transporteur vésiculaire VMAT-2 ce qui augmente la concentration des monoamines dans le cytosol. Ce mode d'action permet d'augmenter le taux de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique qui entraîne une surstimulation du neurone post synaptique. Elle bloque également la monoamine oxydase dans le neurone présynaptique qui empêche leur dégradation.

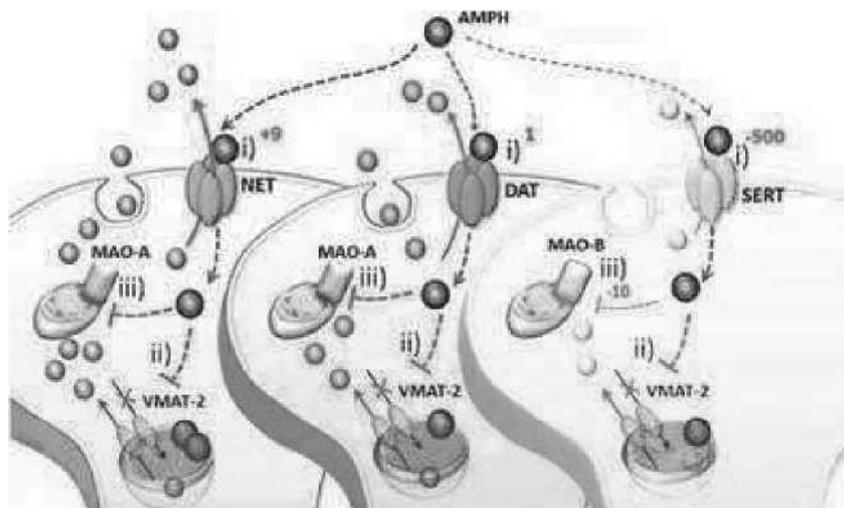


Figure 42 : Cibles moléculaires de la méthamphétamine : i) transporteurs, ii) transporteurs vésiculaires, iii) monoamine oxydases [67]

Les conséquences de la prise sont une hausse de la dopamine dans le noyau caudé du SNC et une hausse de la noradrénaline dans l'hippocampe et le cortex frontal. Le taux de sérotonine est aussi augmenté dans le noyau caudé. Le circuit de la récompense, représenté par le système mésolimbique, est activé par la hausse du taux de dopamine, avec une stimulation du système mésocortical et nigrostriée. Cette activation est responsable des effets euphoriques liés à la prise de la drogue. L'hippocampe et le cortex préfrontal sont impliqués dans les voies adrénergiques qui participent à la mémoire et au traitement cognitif de l'information. Les voies liées à la sérotonine sont réparties sur l'ensemble du cerveau et sont impliquées dans plusieurs fonctions telles que la respiration, la perception de la douleur, la libido, et les fonctions cognitives supérieures. Les neurones à opioïdes endogènes (dynorphines, enképhalines, endorphines) pourraient exercer un rôle sur le circuit de la récompense et la motivation puisqu'ils se situent dans la zone tegmentaire ventrale et le noyau accumbens.

c. Signes cliniques

Pour une administration de doses faibles à modérées entre 5 et 30 mg les signes somatiques sont les suivants : tachycardie, hypertension artérielle, hyperthermie, mydriase. Les symptômes psychiques sont principalement l'euphorie, l'excitation, la réduction de la fatigue et l'humeur positive. S'y ajoutent la réduction de l'appétit, la désinhibition comportementale, l'amélioration à court terme de fonctions cognitives et de l'anxiété. Pour des doses plus fréquentes et élevées les prises pourraient être responsable de troubles psychotiques.

La prise chronique de méthamphétamine épuise les réserves en neuromédiateur des neurones pré-synaptiques, entraîne une régulation négative des récepteurs post-synaptiques ainsi qu'une neurotoxicité. L'arrêt brutal de la substance entraîne un syndrome de sevrage caractérisé par une anhédonie, une hypersomnie, une irritabilité, de l'anxiété, de l'agressivité et un craving. La dépression consécutive à l'arrêt est caractéristique et persiste au-delà de deux semaines. Un retour à l'état d'avant la prise peut prendre plusieurs semaines.

d. Toxicité

La neurotoxicité s'exprime par la perte des terminaisons nerveuses et des neurones, qui semble liée à l'accumulation de dopamine dans le cytosol qui entraîne la formation d'espèces radicalaires de l'oxygène, responsables d'un stress oxydatif auquel doit faire face la cellule.

Un surdosage en méthamphétamine se manifeste par une agitation, une hyperthermie, des convulsions, une perte de connaissance et des troubles cardiaques. La dose létale d'amphétamine est généralement comprise entre 20 et 25 mg/kg. La plus petite dose létale rapportée est de 1.5 mg/kg mais des consommateurs chroniques supportent des doses très importantes de 70 à 200 mg/kg/j.

VIII - Les années de la guerre froide (1945-1991)

A. États-Unis contre Union soviétique

Au cours des mois précédant la défaite du IIIe Reich le 8 mai 1945, Soviétiques et Américains s'emparèrent des sites industriels allemands où étaient produites armes, munitions chimiques ainsi que les centres de recherches associés. Les usines de Dyhernfurth et de Falkenhagen en Allemagne orientale, qui produisaient les gaz neurotoxiques, furent démantelées puis transférées en Union Soviétique. De même, les derniers travaux de recherches scientifiques tombèrent entre leurs mains avec les dernières avancées sur le gaz soman. Les Américains firent de même pour les usines de production d'Allemagne occidentale et rapatrièrent les stocks de neurotoxiques aux États-Unis pour qu'ils y soient étudiés.

Après la fin de la seconde guerre mondiale il devient difficile de déterminer quel fut l'ampleur du programme d'armes chimiques soviétiques. Les sources à ce sujet sont presque inexistantes et reposent principalement sur les suppositions occidentales. Les agences de renseignement américaines tablaient sur un stock de 100 000 à 700 000 tonnes d'armes chimiques, toutes catégories confondues, à la fin des années 60. On sait également que la production de gaz tabun débuta en 1946, celle du

sarin en 1958-1959, celle de soman en 1967 et celle des gaz V en 1972. L'Armée Rouge disposait aussi d'une unité spéciale chimique de 80 000 à 100 000 hommes sous l'appellation «forces chimiques militaires ». Ses officiers étaient formés dans les écoles du génie militaire spécialisées dans la guerre chimique sur les sites de Saratov, Tambov et Kostroma. La direction de ces unités était dirigée par un général trois étoiles.

Les autres pays alliés comme la France et la Grande Bretagne construisirent des usines pilotes après la fin de la guerre pour obtenir de petites quantités de neurotoxiques. Des recherches intensives furent menées sur des analogues chimiques des neurotoxiques qui allaient déboucher en 1952 sur le premier agent V. Cette découverte fut attribuée au chimiste britannique Ranajit Ghosh à l'Impérial Chemical Industries lors de recherches sur les insecticides (amiton). Il remarqua que le remplacement d'une des liaisons phosphore alkoxy de l'amiton par une liaison phosphore méthyle permettait de découpler la toxicité de l'amiton.



Figure 43 : Substitution d'un groupement alkoxy (vert) de l'amiton par un groupement méthyle (rouge) qui augmente la toxicité du composé

Ce nouveau poison est découvert conjointement par Schrader chez Bayer en Allemagne et par Tammelin en Suède. Transférée sur le site de Porton Down, cette modification moléculaire allait aboutir au gaz V pour « venimeux ». L'agent V sera militarisé par l'armée américaine sous le nom « VX » en raison d'une toxicité percutanée importante et par sa bonne stabilité lors du stockage. L'union soviétique développe en parallèle de mêmes composés avec la militarisation d'un analogue chimique, le VR ou VX russe.

De leur côté les États-Unis ne débutèrent la production des neurotoxiques qu'en 1954 à des fins expérimentales et entreprirent la modernisation de leur arsenal chimique. En parallèle le Chemical Corps de l'US Army mit en place un programme d'opération de relations publiques appelé « Blue sky » pour convaincre la population américaine de la « non létalité » des armes utilisées, ainsi que de la menace chimique que faisait peser l'URSS sur les citoyens américains. Les années 60 furent marquées par la recherche sur les agents psychoactifs comme l'agent BZ (benzilate de 3-quinuclidinyle), opérationnel en 1963, et par l'aboutissement, en 1968, de la modernisation de l'arsenal chimique américain avec, notamment la militarisation des gaz neurotoxiques.

Le benzilate de 3-quinuclidinyl (3-QNB) est découvert en 1951 par les chercheurs des laboratoires Hoffman-La Roche au cours de recherches pour la synthèse de nouveaux agents antispasmodiques indiqués dans le traitement des affections gastrointestinales. Malheureusement cette molécule présentait de nombreux effets indésirables ce qui a entraîné l'arrêt de son développement, mais suscita l'intérêt de l'armée américaine. Ces propriétés anticholinergiques ont donc donné lieu à de nouvelles investigations de la part des militaires pour utiliser ce composé comme arme chimique non létale aux propriétés incapacitantes. Un programme de recherche chez l'homme fut débuté au début des années 60 sous le nom « Projet Dork » puis à Hawaii entre 1966 et 1967. Au

final le composé fut désigné par le code EA2277 avant d'être standardisé comme arme chimique en 1961 sous le nom d'agent BZ. Ces armes seront produites entre 1962 et 1965 sous la forme de bombes en grappes et de bombes en ligne dispersées par avion et sous forme d'aérosols. Ce toxique ne sera jamais utilisé et la production fut stoppée en 1976 car le composé fut jugé obsolète. Les stocks d'agent BZ des États-Unis furent selon le

gouvernement américain, entièrement détruits en 1989. [53] [54] [55] [56]

Les recherches furent stoppées en 1969 après qu'un incident, impliquant du gaz VX, sur le polygone d'essais de Dugway dans l'Utah tua 6000 moutons, ce qui choqua l'opinion publique américaine. Le Pentagone fut contraint d'arrêter les essais et les recherches sur de nouvelles armes chimiques pendant plus de vingt ans sans que les stocks d'armes soient détruits. En novembre 1969, le président Nixon s'engage à ce que les États-Unis n'utilisent plus d'agents chimiques létaux, sans toutefois interdire les agents lacrymogènes et défoliants déjà en usage par l'armée américaine au Vietnam. Neuf mois plus tard ce dernier propose au Sénat de ratifier le protocole de Genève. Il faudra attendre 1975 pour que cet engagement soit effectif, suite à la décision du président Ford de ne plus employer les défoliants et les lacrymogènes dans un conflit armé. L'armée envisagea même, en 1973, de dissoudre le Chemical Corps ou de le faire fusionner avec le corps d'artillerie. [72] [4] [73] [74] [75]

Ces événements marquèrent une courte détente avec l'Union Soviétique à propos des armes chimiques jusqu'à la guerre du Kippour. L'attaque conjointe de la Syrie et de l'Égypte pour reconquérir les territoires perdus lors de la guerre des six jours en 1967, est déclenchée en octobre 1973. Israël parvient, après plusieurs offensives arabes, à repousser les envahisseurs par une série de contre offensives mettant fin au conflit après dix-huit jours de combats. Au cours de ces événements, Tsahal (armée israélienne) met la main sur du matériel militaire soviétique des deux armées adverses. Ils découvrent du matériel de décontamination pour chars et avions, des abris portatifs à l'épreuve des produits chimiques, et des véhicules équipés de systèmes de filtration d'air pour se protéger des attaques chimiques. Des kits de détection d'agents chimiques étaient aussi présents. Tous ces éléments mirent à jour les capacités de l'Union Soviétique à mener une guerre chimique de grande envergure. En conséquence, les États-Unis rétablirent le Chemical Corps en 1976. En 1978, l'administration Carter lance un nouveau programme de modernisation de son arsenal chimique et entreprend la formation de son armée pour combattre dans un environnement contaminé. L'école de chimie de l'armée à Fort MacClellan en Alabama est réouverte en 1979 après qu'elle ait été dissoute en 1973. Onze compagnies dédiées à la défense chimique furent instituées et réparties au sein de chacune des divisions de l'armée de terre.

Avant 1960 les chimistes américains et soviétiques s'étaient penchés sur les problèmes qu'occasionnaient l'utilisation des actifs chimiques de guerre. La militarisation entraînait des dangers lors de la production, le stockage, le transport, et un coût élevé si ces armes devaient être détruites. C'est ainsi que furent mises au point les armes binaires : Formées de deux compartiments séparés par une cloison fracturable, chacun recevait l'un des deux réactifs non toxiques nécessaires pour synthétiser le poison. Lors du tir la cloison est brisée et la rotation causée par les rayures de la munition entraîne un mélange rapide des précurseurs pour produire l'agent au cours du vol de l'obus. Les américains lancèrent ces recherches à la fin des années 70. La production de ces armes était cependant limitée par la loi d'appropriation de 1976. Il faudra attendre 1985 pour que le congrès américain adopte

la loi 99-145 qui autorisa leur fabrication. Le président Reagan informa le congrès en 1987 que toutes les conditions étaient remplies pour lancer la production des armes binaires. [4]

Le début des années 80 est marqué par la guerre d'Afghanistan menée par l'URSS (1979-1989). Des attaques chimiques contre des moudjahidines furent aussi signalées six mois avant l'invasion soviétique. L'Armée Rouge semble avoir utilisé une grande variété d'agents chimiques notamment pour neutraliser les rebelles dissimulés dans les grottes et les réseaux souterrains ainsi que pour nettoyer certaines zones de toute

présence hostile. La stratégie militaire soviétique visait aussi à interdire l'accès à certaines zones ou à harceler l'adversaire. De l'été 1979 à 1981, 47 attaques chimiques sont recensées avec près de 3000 victimes. Les États-Unis, par l'intermédiaire du sénateur Alexander Haig, accusent, en 1982, l'union soviétique d'avoir eu recours aux armes chimiques lors de leur invasion sans toutefois fournir de preuves concrètes. A partir de cette année les attaques chimiques diminuent jusqu'à s'arrêter complètement en 1983 suite à l'image négative renvoyée par l'URSS à l'échelon international. Cependant l'armée soviétique continua d'avoir recours aux spécialistes de la guerre chimique lors d'opérations antiguérilla au moins jusqu'en 1987. [72]

B. Les guerres asymétriques

1. La guerre du Yémen (1963-1967)

L'Égypte a employé les armes chimiques en soutien des forces républicaines yéménite contre les royalistes du royaume mutawakkilite du Yémen soutenus par l'Arabie Saoudite. Pendant toutes ces années les forces aériennes égyptiennes ont répandu des gaz toxiques comme le phosgène, l'ypérite et le gaz CN (chloroacétophénone). La première attaque débute le 8 juin 1963 contre les villages royalistes au sud de Sadah, à proximité de la frontière avec l'Arabie Saoudite. En janvier 1965 plus de 100 villageois de la région du mont Urush sont soumis à un nouveau raid chimique. De nouvelles frappes surviennent entre mars et juillet dans la région de Sherazeih au nord-est de Sana. Les bombardements atteignent leur apogée lorsque qu'une flotte de 40 bombardiers égyptiens cibra le village de Kitaf avec des bombes au phosgène. Cette attaque, qui fera plus de 150 morts, provoqua un grand émoi international. La révélation fut permise par un accès facile à la zone touchée pour les journalistes et la Croix Rouge Internationale. L'Arabie Saoudite accusa même l'armée de Nasser d'utiliser des gaz neurotoxiques, affirmation qui sera infirmée par la Croix Rouge. L'Égypte nia les faits et poursuivit ses raids aériens. En juin 1967 le bastion royaliste de Wadi Hiran est ciblé. Le succès de cette attaque conduit les Egyptiens à cibler les villes frontalières d'Arabie Saoudite. Finalement le retrait égyptien de 1970 met un terme aux attaques chimiques suite à la défaite de Nasser face à Israël au cours des guerres israélo-arabes. Les pertes yéménites par armes chimiques s'élevèrent à plus de 1400 morts [76] [77] [78]

2. La guerre du Vietnam (1961-1973)

Le but des armes chimiques est de mettre hors de combat l'adversaire par des moyens létaux ou incapacitants, mais peut aussi intervenir de façon indirecte pour affaiblir les capacités offensives de l'ennemi. Les agents défoliants en sont un bon exemple et ont été massivement utilisés notamment lors de la guerre du Vietnam (1955 - 1975) en mettant aussi en évidence la dangerosité d'autres composés extrêmement toxiques, les dioxines.

a. Prologue : découverte des défoliants

La croissance des végétaux est stimulée par l'action de phytohormones. Charles Darwin est le premier à postuler l'existence de composés régulant la croissance des végétaux en 1880. La substance responsable de ce phénomène est découverte en 1885 par Salkowski mais il faudra attendre 1934 pour que deux groupes de chercheurs indépendants (L'équipe de Kôgl, Thimann et Koepfli) identifient sa structure chimique, l'acide 3-indolique. Ce composé sera baptisé auxine du grec ancien « auxê » (αὔξω) qui signifie croissance. Ces mêmes scientifiques montreront aussi que l'auxine peut inhiber la croissance des plantes à de fortes concentrations ou bien la favoriser aux faibles concentrations. Après ces découvertes les chercheurs mirent en évidence que des molécules structurellement proches de l'acide indolacétique et issues de la chimie de synthèse pouvait agir sur les végétaux tant sur la croissance que sur son inhibition. Le premier de ces composés fut l'acide naphthoxyacétique qui allait ouvrir la voie vers de nouvelles auxines synthétiques.

Entre 1936 et 1945, pas moins de quatre équipes, deux américaines et deux britanniques observèrent et démontrèrent indépendamment l'effet toxique des acides chlorophénoxyacétiques sur plusieurs plantes « indésirables ». Leurs travaux permirent d'introduire trois nouveaux herbicides, le MCPA (acide 2-méthyl-4-chlorophénoxyacétique), le 2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique) et le 2,4,5-T (acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique). Au total près de mille substances furent testées pour leur propriétés phytocides par les laboratoires anglais et américains.

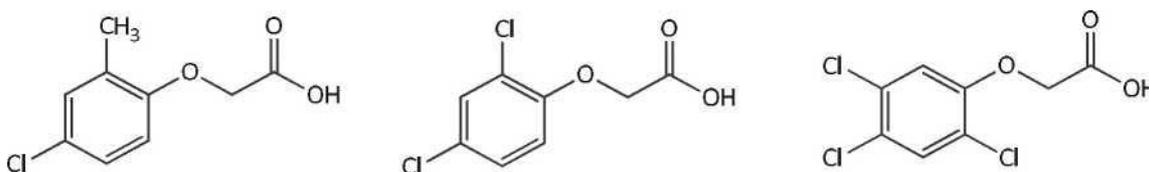


Figure 44 : Structures chimiques des herbicides (de gauche à droite) : MCPA ; 2,4-D ; 2,4,5-T

b. Les recherches américaines pour la conception des attaques chimiques

En 1943 le département de la défense des États-Unis entreprit des recherches pour développer des méthodes de contrôle de la végétation dans un but militaire. Le département de l'armée prit contact avec l'université de Chicago pour étudier les effets des herbicides récemment développés, le 2,4-D et le 2,4,5-T, sur les cultures de céréales et de dicotylédones. Ces recherches mirent en évidence qu'une petite quantité de ces herbicides étaient suffisants pour détruire les récoltes. Deux ans plus tard l'armée américaine testait ces produits à l'aérodrome de Bushnell en Floride sur 155 hectares de végétation avec une solution à 2% de 2,4-D et de 2,4,5-T. Leur usage fut envisagé pour détruire les cultures de l'Allemagne et du Japon mais la fin du conflit mit un terme aux opérations. [79] [80] [81]

À partir de 1952, le laboratoire du département des armes chimiques, basé à Camp Detrick dans le Maryland, initia un vaste programme de recherches pour déterminer comment utiliser ces armes. L'objectif était de développer des dispositifs d'épandages et les formulations tactiques adéquates d'herbicides, pour les utiliser contre l'armée nord-coréenne lors de la guerre de Corée. Une Page 63 | 150

fois de plus ces produits ne furent pas utilisés au cours de ce conflit mais les recherches se poursuivirent sur plusieurs sites aux États-Unis jusqu'en 1959 sous la supervision de Camp Detrick.

Au début des années 1960, l'ARPA (Advanced Research Project Agency), un organe du ministère de la défense mis en place le projet AGILE, en relai des études déjà menées, pour évaluer la faisabilité des opérations

de défoliation dans le cadre d'une guerre asymétrique. Un contrat fut passé en 1962 avec l'Institut des Analyses pour la Défense (Institut for Defenses Analysis) de Washington pour faire une analyse poussée des agents chimiques de contrôle de la végétation décrits dans la littérature scientifique.

Les travaux qu'ils effectuèrent se basèrent sur trois grands points : pour qu'un herbicide soit efficace les agents doivent induire une défoliation rapide par dessiccation, avoir une action systémique pour tuer la plante, avoir une action résiduelle sur le sol pour bloquer ou limiter la croissance du végétal.

Ils en conclurent qu'aucun agent ne pouvait atteindre seul ces trois objectifs et qu'une association d'herbicides était nécessaire pour obtenir des résultats fiables. Simultanément le corps chimique de l'armée entreprit des recherches sur la stabilité chimique des défoliants sous forme d'aérosols. C'est dans ces circonstances que furent développés les herbicides « Arc en ciel » (Rainbow herbicides : agent orange, bleu, violet, blanc, vert, rose) identifiables par la couleur des fûts les contenant. Chaque mélange était composé en proportions différentes de 2,4-D, 2,4,5-T, picloram (acide 4-amino-3,5,6-trichloropyridine-2-carboxylique) et d'acide cacodylique ((CH₃SHAsCH₃)).

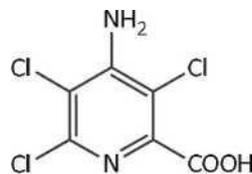


Figure 45 : Structure chimique du picloram

A l'issue de ces tests le corps chimique de l'armée conclut favorablement à l'usage des herbicides dans un cadre opérationnel. Les formulations à base de 2,4-D et de 2,4,5-T seraient utilisées comme défoliants tandis que les mélanges composés d'arsenic organiques seraient employés contre les cultures, en particulier les graines. Les essais permirent d'établir quel avion utiliser pour les missions de défoliation, le C-123 provider modifié, capable d'emporter un réservoir de 1000 gallons équipé d'un système de pompage efficace pour répandre l'agent chimique. La tâche serait confiée à l'«Air force spécial aerial spray flight» une unité spéciale de l'armée de l'air déjà chargée des opérations d'épandage d'insecticides dans le cadre de la lutte contre le paludisme au Vietnam.



Figure 46 : C-123 provider modifié utilisé pour les opérations de défoliation au Vietnam [82]

c. Les opérations militaires au Vietnam

A partir de 1961 le Sud Vietnam dut faire face à des insurrections communistes qui allaient menacer le gouvernement sud vietnamien de Ngo Dinh Diem. Soucieux d'éviter l'installation d'un gouvernement communiste au Sud Vietnam, les États-Unis apportèrent un soutien matériel et humain par l'envoi de conseillers militaires. Le président John F. Kennedy ordonna que la CDTC (Vietnamese Combat Développement and Test Center) vietnamienne soit placée sous la supervision de l'ARPA (Advanced Research projects agency). Le CDTC devait déterminer les moyens à employer pour détruire l'écran de végétation ainsi que les cultures qui alimentaient les Vietcongs. Les conséquences de ses changements entraînèrent un acheminement des hommes, des agents chimiques et du matériel au Vietnam à partir des autres bases américaines aux États-Unis et dans le

monde.

Du personnel américain employa des avions vietnamiens pour une série d'essais limités mais satisfaisants pour convaincre le président du Sud Vietnam d'utiliser les défoliants. En août 1961 les scientifiques venus de Fort Detrick débutèrent les essais au Sud Vietnam avec du dinoxol (20% 2,4-D ; 20% 2,4,5-T sous forme d'esters butyliques) dispersé sous forme d'aérosol par hélicoptère H-34 équipé du HIDAL (Helicopter insecticide dispersal apparatus). En septembre ce fut au tour du trinoxol (40% d'ester butylique de 2,4,5-T) d'être testé. Puis les quatre premiers herbicides arc-en-ciel, l'agent bleu, rose, violet et vert arrivèrent au Vietnam en novembre 1961.

C'est à cette date que le président Kennedy autorisa le programme « Trail Dust » dont l'objectif était la destruction de la végétation et des cultures alimentaires ennemies. Dans un premier temps les missions d'élimination ne furent envisagées qu'autour des lignes de communications, conscients qu'une attaque de plus grande envergure serait sûrement délétère à l'image des États-Unis au plan international. Plus tard les récoltes alimentaires seraient aussi ciblées. Le nom de code pour les missions de défoliation par avion fut baptisé « opération Ranch Hand ». La première phase des opérations était lancée, elle allait durer de décembre 1961 à mars 1965, permettant aux pilotes d'appréhender les appareils, de se familiariser avec le climat et l'environnement du pays.



Figure 47 : Opérations d'épandage d'herbicides en 1968 sur la forêt vietnamienne [83]

Les premières missions se firent aux moyens d'hélicoptères puis par avion pour éliminer ce que les premiers passages n'avaient pas détruit. Ils utilisaient l'agent violet auquel vint s'ajouter l'agent bleu en novembre 1962. Les agents rose et verts furent moins utilisés et étaient souvent associés lors des

missions Ranch Hand. Les premiers tests sur l'agent orange débutèrent en 1963 ainsi que d'autres formulations composées de picloram, d'agent violet et d'acide cacodylique. Les tests mirent en évidence une meilleure efficacité des combinaisons d'ester de butyle par rapport aux autres herbicides bien que l'agent bleu soit un puissant dessiccant. Le picloram présenta des effets plus puissants sur la végétation et nécessitait des doses plus faibles pour détruire la flore par rapport aux autres défoliants déjà utilisés. Il n'avait par ailleurs pas d'effets délétères pour l'homme. Une nouvelle formulation contenant du picloram et du 2,4-D présenta d'excellents résultats et pris le nom d'agent blanc qui sera utilisé comme herbicide tactique à partir de 1965.

La même année les agents verts, violets, et roses furent remplacés par l'agent orange moins volatil et devint l'herbicide le plus utilisé de tous les défoliants au Vietnam. Les quantités demandées par l'armée étaient telles, qu'elles excédaient la capacité de production des usines aux États-Unis. L'agent blanc quant à lui fut livré en faibles quantités en décembre 1965 au Vietnam et fut opérationnel au début de 1966.

A partir de 1965 une nouvelle phase d'opération débuta avec l'intervention militaire américaine sur le sol vietnamien qui devait perdurer jusqu'en janvier 1971. Au cours de cette période les agents bleu, blanc et orange furent les plus utilisés et entraînèrent une nouvelle série d'études pour leur dispersion. Les experts en conclurent que ces produits pouvaient être dispersés par l'UC-123 et étaient compatibles avec le diffuseur A/A45Y-1, de même que le système HIDAL par hélicoptère.

Herbicide	Années d'épandage	Constituants	Usage
Dinoxol, trinoxol	1961	20% 2,4-D ; 20% 2,4,5-T (esters butyliques) 40% d'ester butylique de 2,4,5-T	Tests de défoliation
Violet	1962-1965	50% ester n-butylique de 2,4-D 30% ester n-butylique de 2,4,5-T 20% ester iso-butylique de 2,4,5-T	Défoliation Destruction des cultures dicotylédones
Bleu (Poudre)	1962-1964	Acide cacodylique	Défoliation rapide, dessiccation des cultures de riz et d'herbes
Bleu (Aqueux)	1964-1971	26.4% cacodylate de sodium 4.7% d'acide cacodylique	
Rose	1961-1963	60% ester n-butylique de 2,4,5-T 40% ester iso-butylique de 2,4,5-T	Défoliation
Vert	1962	ester n-butylique de 2,4,5-T	Destruction des cultures
Orange	1965-1970	50% ester n-butylique de 2,4-D 50% ester n-butylique de 2,4,5-T	Défoliation, destruction des cultures
Orange II	1968-1970	50% ester n-butylique de 2,4-D 50% ester iso-octanolique de 2,4,5-T	Défoliation
Blanc	1966-1972	21.2% sels de triisopropanolamine de 2,4-D 5.7% picloram	Défoliation

Tableau 4 : Herbicides arc-en-ciel utilisés lors de la guerre du Vietnam [84]

d. Intoxications par les impuretés de synthèse : le ravage des dioxines

Les très nombreuses études menées sur les défoliants mentionnaient la présence d'impuretés de fabrication, les dioxines, connues comme des poisons hautement toxiques dont la présence fut ignorée. On estime qu'environ 65% de tous les défoliants employés au Vietnam étaient contaminés à des niveaux variables par ces composés toxiques. Pour toute la durée de l'opération Trail Dust plus de 75 millions de litres d'herbicides

furent répandus sur tout le Vietnam, ce qui entraîna la contamination de 9.6% de toute la surface du pays. Il est admis qu'environ 2.6 millions de personnes ont été exposées mais certaines estimations avancent un nombre de 4.8 millions de contaminés civils vietnamiens ou militaires américains. Au total ce seront plus de 370 kg de dioxines qui auront été répandues sachant qu'elle sont toxiques aux doses infinitésimales, les conséquences allaient s'avérer dramatiques. [85] [86] [87] [47]

A partir de septembre 1971 plusieurs études scientifiques mirent en évidence l'effet tératogène des dioxines ainsi que la présence de ces polluants dans les fûts d'agent orange envoyés au Vietnam. Ces nouveaux éléments firent réagir Melvin Laird, le secrétaire d'état à la défense des États-Unis. Il ordonna que tous les stocks d'agent orange soient immédiatement rapatriés dans leur pays d'origine en accord avec le gouvernement vietnamien. Le 31 octobre 1971 les opérations de défoliations menées par l'armée américaine étaient closes mais il faudra attendre avril 1972 pour que l'ensemble des réserves d'agent orange soient évacuées du Vietnam. Ce retrait n'allait pas empêcher une épouvantable catastrophe sanitaire puisque les dioxines allaient être responsables de maladies graves, de troubles de la reproduction et de malformations chez les nouveau-nés.

Bibliographie 2 : [87] [88] [81] [89] [79] [90] [91]

3. La guerre Iran-Irak (1980-1988)

Les origines du conflit entre l'Irak, laïc, et la République Islamique d'Iran sont multiples. Saddam Hussein accusa son voisin de multiples provocations envers son pays avec les tentatives d'attentats contre son ministre des affaires étrangères. Par ailleurs le dictateur irakien revendiquait la province iranienne du Khouzistan, où résidait une forme minorité arabophone, ainsi que plusieurs îles situées dans la voie fluviale de Chat al-Arab à proximité du Golfe persique. Les hostilités débutèrent le 22 septembre 1980 après plusieurs mois d'escarmouches et de combats préliminaires.

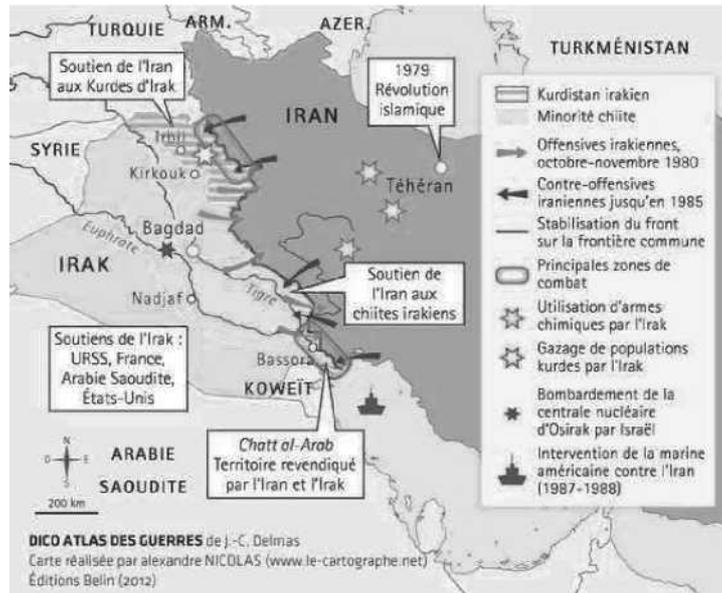


Figure 48 : La guerre Iran Irak (1980-1988) [92]

L'année 1980 est marquée par les offensives irakiennes dans le Khouzistan. Deux percées s'opèrent : l'une au centre vers Qasr-e-chirin et Mehran, l'autre au sud vers Khorramshar et Abadan. Les Irakiens se heurtèrent à la résistance de l'armée iranienne ce qui n'empêcha pas la prise de Khorramshar au mois d'octobre. L'aviation irakienne pilonna les villes du Khouzistan pour contraindre l'Iran à négocier un cessez-le-feu, mais les tentatives de pourparlers donnèrent le temps aux iraniens de se réorganiser. Un troisième front s'ouvrit au Kurdistan irakien. Ces événements entraînèrent la stabilisation du front de janvier à septembre 1981. Une série de contre offensives iraniennes permettront de reprendre des villes clefs occupées par les Irakiens ainsi que la ville symbole de Khorramshar en mai 1982.



Figure 49 : Les chars irakiens tentent de traverser la rivière Karoun en Iran en octobre 1980 [93]

Pour ralentir la percée iranienne, les Irakiens eurent recours à des bombardements massifs de gaz lacrymogènes. Au mois de juin l'armée irakienne se replia sur ses frontières. L'armée iranienne tenta de prendre le port de Bassorah pour couper l'approvisionnement irakien. En réponse Bagdad déclara une guerre économique à l'Iran en imposant un blocus sur les terminaux pétroliers iraniens et en

bombardant installations et pétroliers iraniens. L'Irak débuta des campagnes de bombardements chimiques à l'ypérite en août 1983. Le front se stabilisa à nouveau pendant l'hiver. L'année 1984 fut marquée par des tentatives de neutralisation infructueuses de la route Bagdad-Bassorah, mais permit aux iraniens d'occuper les îles Majnoun qui recelaient un sixième des ressources en pétrole de l'Irak. Pour défendre ses champs pétrolifères l'Irak recouru massivement à l'artillerie chimique avec des obus à l'ypérite et aux neurotoxiques organophosphorés. Ces attaques firent plus de 2000 morts.



Figure 50 : Soldat iranien portant un masque à gaz [94]

C'est le début de la « guerre pétrolière ». Début 1985 l'Irak mena une nouvelle opération militaire pour reprendre les îles Majnoun, qui se solda par un échec. Au mois de mars l'Irak ouvrit la « guerre des villes » en ouvrant le feu sur les villes iraniennes dont Téhéran, qui répliqua en bombardant Bagdad. L'Iran mena des offensives sur le territoire irakien, mais dut se replier au prix de lourdes pertes dues à une défense farouche de l'adversaire. Les hostilités chimiques reprurent en 1986, Bagdad accusa Téhéran d'avoir eu recours aux gaz de combat. Suite à l'adoption de la résolution 582 des experts de l'ONU furent diligentés sur place. Ils mirent en évidence des traces de phosgène et d'ypérite sur les combattants irakiens et des preuves irréfutables des attaques chimiques irakiennes. Des condamnations internationales de plus en plus sévères n'empêchèrent pas l'Irak d'utiliser les armes chimiques. En représailles de l'aide fournie par les kurdes irakiens aux iraniens, Saddam Hussein ordonna le bombardement de la ville kurde d'Hallabjah par des bombes chimiques. L'artillerie employa aussi des obus à l'ypérite, acide cyanhydrique et neurotoxiques sur les populations civiles. Ces opérations firent plus de 5000 morts.



Figure 51 : Massacre d'Halabja, le 16 mars 1988 [95]

De façon plus générale, l'Irak a opéré entre 1986 et 1988 des opérations de purification ethnique contre les kurdes. On estime que 50 000 à 100 000 civils furent éliminés au cours de la campagne Al-Anfal avec des armes chimiques. Le responsable de ces opérations, Ali Hassan al-Majid, aussi connu sous le nom de « Ali le chimique » sera condamné pour crimes contre l'humanité en 2007 et exécuté en 2010. L'Iran avait aussi signalé une attaque chimique à l'ypérite par l'aviation irakienne sur la ville kurde de Sardasht en 1987 : 1500 personnes furent atteintes parmi lesquelles 130 décès confirmés. Environ 25% des survivants porteront de graves séquelles

sous forme de maladies chroniques respiratoires, oculaires, immunitaires ou reproductifs. Au cours de l'été 1988, l'Iran accepte la résolution 598 du Conseil de Sécurité des Nations Unies qui appelle à la fin des combats. Sous la pression de l'ONU, des États-Unis et des pays arabes, l'Irak accepte un cessez le feu. En août 1988 la résolution 598 entre en vigueur et met fin à une guerre qui aura fait plus d'un million de morts.

Bibliographie : [77] [96] [97] [98] [99]

IX - Les guerres de la fin du XXe siècle à aujourd'hui

A. Guerre civile syrienne (2012-2024)

Le régime de Bachar Al-Assad, bien que niant les faits, a utilisé à de très nombreuses reprises des armes chimiques, tous types confondus contre sa population. La première attaque a eu lieu le 21 août 2013 dans la région de la Ghouta. Le gaz employé, identifié comme étant du gaz sarin aurait fait plus de 1500 victimes toutes catégories d'âge impliquées. La Syrian American Medical Society, représentant les membres des milieux médicaux d'origine syrienne aux États-Unis, a recensé plus de 161 attaques chimiques commises par le régime de 2011 à 2016. En 2014 et 2015 les hélicoptères syriens répandent du chlore sur Qmenas dans la province d'Idleb tandis que l'état islamique utilise des stocks de gaz moutarde contre le régime à Marea. En avril 2017 un raid aérien dirigé contre les rebelles et les djihadistes de Daesh, dans la région de Khan Cheikhoun, utilise à nouveau du gaz sarin. En janvier 2018, la Ghouta, cinq ans après la première attaque est à nouveau frappée, cette fois avec du chlore. En 2023 la justice française émet un mandat d'arrêt international contre Bachar Al-Assad pour complicité de crimes contre l'humanité et complicité de crimes de guerre pour les attaques chimiques de la Ghouta. [100] [101] [102]

B. Des armes encore dans l'actualité : la guerre russo-ukrainienne

Les États-Unis accusent, en mai 2024, la Russie d'avoir eu recours à la chloropicrine contre les forces armées ukrainiennes au mépris de la convention sur les armes chimiques.

Partie C - Agents létaux

1 - Agents vésicants

A. La moutarde au soufre [32]

L'histoire du gaz moutarde débute en 1822 lorsque qu'un chimiste belge, professeur à l'école polytechnique de Paris, César Mansuet Despretz, synthétise le sulfure d'éthyle dichloré en faisant barboter de l'éthylène dans du dichlorure de soufre.

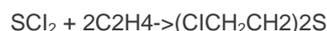


Figure 52 : Synthèse de l'ypérite par la méthode de Despretz

Il est le premier à découvrir cette famille de composés mais ne remarque pas les effets vésicants du réactif et le décrit comme malodorant, visqueux et difficile à brûler.



Figure 53 : César Mansuet Despretz (1791 -1863) [103]

En 1854, le français Alfred Riche, dans son article « recherche sur les combinaisons chlorées dérivées de sulfures de méthyle et d'éthyle » réussit à obtenir ce même composé par une réaction similaire, mais comme Despretz avant lui, il ne met pas en évidence le caractère toxique du principe actif et ne décrit pas les étapes de synthèse.

Plus tard, un chimiste britannique, Herbert Levinstein, améliore la méthode de synthèse en remplaçant le chlorure de soufre par du dichlorure de disoufre, relativement plus facile à manipuler et obtient le composé en deux étapes d'additions électrophiles. Le réactif intermédiaire correspond au chlorure de 2-chloroéthylsulfonyle qui réagit une deuxième fois avec l'éthylène pour aboutir au sulfure d'éthylène dichloré.

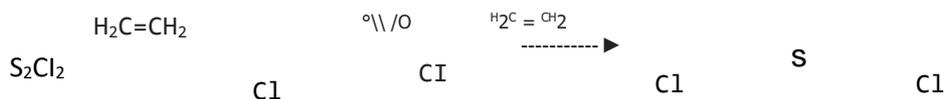


Figure 54 : Schéma simplifié de la synthèse de Levinstein

En 1860, deux chimistes, le britannique Frederick Guthrie et l'allemand Alfred Niemann découvrent et décrivent séparément les effets toxiques du gaz. Guthrie y parvient en faisant doucement barboter l'éthylène dans du chlorure de soufre à froid et baptisera son produit de « bichlorosulfure d'éthylène ». Il décrit un liquide jaunâtre avec une forte odeur d'ail ou de moutarde ce qui vaudra au composé le nom de « gaz moutarde », et mentionne les propriétés irritantes du gaz sur la peau. Niemann décrira plus précisément les lésions cutanées avec l'apparition d'un placard érythémateux non douloureux puis de phlyctènes. La lésion cicatrise lentement avec une cicatrice définitive.

En 1886, un autre chimiste allemand, Victor Meyer, parvient à synthétiser une forme beaucoup plus pure de sulfure d'éthyle dichloré par une synthèse en deux étapes avec des réactifs différents.

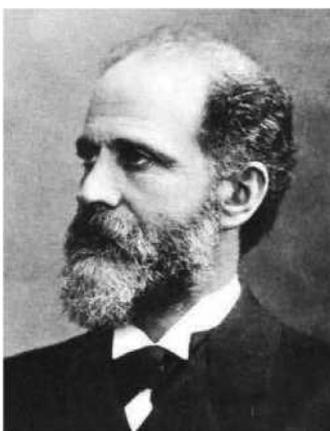


Figure 55 : Viktor Meyer (1848 - 1897) [104]

Meyer fait réagir du 2-chloroéthanol avec du sulfure de potassium pour obtenir du thiodiglycol. Ce dernier est combiné avec du trichlorure de phosphore qui mène au sulfure d'éthyle dichloré. Conscient du caractère toxique de ce produit suite aux effets produits sur des lapins et sur lui, Meyer arrêtera ses recherches sur ce composé.

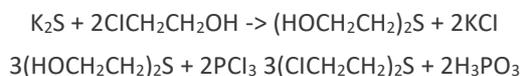


Figure 56 : Synthèse de l'ypérite par la méthode de Meyer

En 1913 deux autres chimistes, le britannique Hans Thacher Clarke et l'allemand Hermann Emil Fisher développent une nouvelle voie de synthèse à partir de l'acide chlorhydrique concentré qui remplace le trichlorure de phosphore.

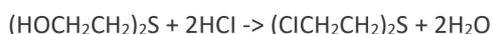


Figure 57 : Synthèse de l'ypérite par la méthode de Clarke

Clarke est gravement brûlé après rupture d'une fiole contenant le produit et nécessitera 2 mois d'hospitalisation pour soigner ses brûlures. Fisher signalera cet incident à la German Chemical Society, ce qui attirera l'attention des militaires allemands qui poursuivront les recherches sur le gaz moutarde. En 1916 le professeur Wilhem Steinkopf et le docteur Wilhem Lommel décriront une méthode de synthèse à large échelle. En Allemagne ce composé sera dénommé LOST abréviation de LOMmel - STEinkopf.

1. Propriétés physico-chimiques et toxicocinétique

L'ypérite dégage une forte odeur d'ail ou de moutarde, c'est une molécule qui se présente sous forme d'un liquide huileux de couleur noire à paille avec des impuretés et incolore à l'état pur.

L'ypérite est peu volatile (volatilité : 75 mg.m⁻³ à 0°C, 625 .mg⁻³ à 20°C et 1443 mg.m⁻³ à 30°C) et se présente sous forme liquide ou solide (T_{fusion}=14°C, T_{ebullition}=218°C) avec une durée d'évaporation longue. Elle est plus lourde que l'air avec une faible densité de vapeur (5.4), elle stagne donc facilement au niveau du sol.

De plus c'est un composé qui peut être très persistant dans l'environnement qui dépend de nombreux paramètres tels que la nature des sols, de l'hygrométrie et de la température. Plus la température et l'humidité sont élevées plus sa demi-vie diminue (jusqu'à 8 semaines à -10°C, de 2 à 7 jours à 15°C et moins de 24 h au-delà de 37°C).

Elle est peu soluble dans l'eau et s'hydrolyse lentement à froid. En revanche elle est soluble dans les solvants organiques et s'hydrolyse plus facilement en présence de corps alcalins ou de solvants de l'ypérite miscibles à l'eau. L'ypérite est un composé réducteur facilement oxydé en présence d'oxydants (ex : eau oxygénée, permanganate de potassium, ions hypochlorites, chlorure de chaux). Elle est inactivée sous forme sulfoxyde après une première oxydation mais conserve un caractère vésicant sous forme de sulfone après une 2^e oxydation.

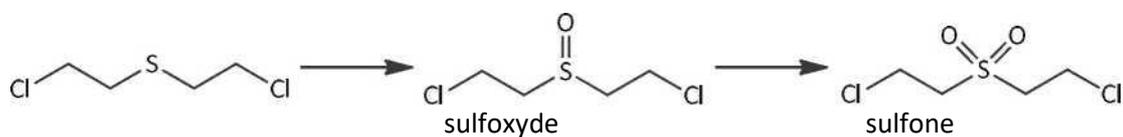


Figure 58 : Schéma d'oxydation de l'ypérite

Les dérivés chlorés (chlore, chloramines) l'inactivent sous forme de composés perchlorés non toxiques.

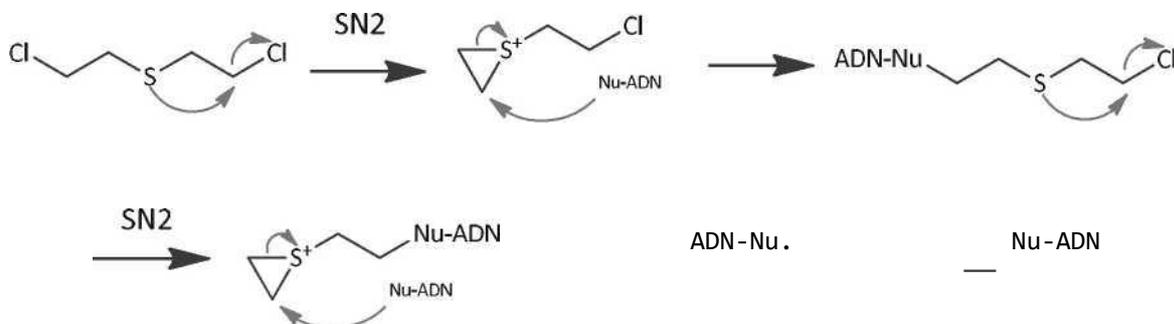
C'est une molécule très lipophile ce qui explique son passage très rapide à travers les différents épithéliums qu'ils soient cutanés, respiratoires, digestif ou oculaire. Son absorption, qu'elle soit sous forme de liquide ou de vapeur est de 10% à travers la peau, avec 10% persistant dans la peau et 80% perdu par évaporation. La pénétration est plus élevée au niveau des follicules pileux et son action sur la peau est répartie à 2/3 au niveau du derme et 1/3 au niveau de l'épiderme. L'absorption est d'autant plus élevée que l'atmosphère est humide. Son passage systémique après contact cutané entraîne une

exposition de tous les organes à l'exception des poumons. Le foie et la rate sont les plus atteints. La solution diffuse très bien à travers les matériaux ordinaires tels que le bois, les peintures, le latex, les vêtements. Il n'existe pas d'étude toxicocinétique pour le gaz moutarde autre que la voie cutanée. Des quantités élevées de thiodiglycol ont été retrouvés dans les urines de soldats iraniens contaminés au gaz moutarde au cours de la guerre Iran-Irak dans les années 80, versus de faibles concentrations chez les sujets non exposés. [105] [106] [107] [108] [18]

2. Mode d'action

L'ypérite exerce son action par plusieurs mécanismes toxiques, une altération de l'ADN, l'inactivation des protéines enzymatiques, la déplétion en glutathion et la destruction des membranes cellulaires. La glycolyse est aussi sévèrement atteinte.

C'est un agent très réactif, qui se transforme en ion épisulphonium ou épicarbonium par substitution nucléophile d'ordre 2 (SN2) entre le soufre qui est un bon nucléophile et le chlore qui est un bon groupement partant. Les ions formés, très électrophiles, réagissent avec des sites nucléophiles des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN, plus fréquemment avec la guanine mais aussi avec la thymine et la cytosine. La cyclisation en ion episulphonium est facilitée par un milieu chaud et aqueux qui pourrait expliquer la localisation des lésions anatomiques que nous verrons plus tard. Ces réactions entraînent des alkylations simples ou double brin qui induisent des lésions cellulaires bien plus importantes. Une étude estime qu'il se forme environ 75% de monoalkylation contre 25% d'alkylation double et que le nombre d'alkylation est proportionnel à dose de toxique auquel a été exposé l'individu. Les pontages intra et inter-brins ont une distribution d'environ 50% chacun. Les ADN polymérase ne peuvent plus réaliser la transcription en raison des liaisons inter-brins ce qui



entraîne un arrêt du cycle cellulaire puis la mort de la cellule.

Figure 59 : Schéma réactionnel de l'ypérite avec l'ADN

D'autres mécanismes entrent aussi en jeu, avec l'activation de la polyA polymérase NAD⁺ dépendante, pour réparer les lésions d'ADN, secondairement aux modifications structurelles induites par la destruction des brins d'ADN. Lorsque les altérations de l'ADN deviennent trop fréquentes on observe une déplétion en NAD⁺. La Poly A clive le NAD⁺ pour en extraire l'ADP qui sera phosphorylé en ATP, substrat énergétique de la cellule. Ce mécanisme entraîne donc une déplétion d'ATP qui provoque une nécrose cellulaire secondaire à l'activation de protéases et de cytokines pro-inflammatoires.

L'ypérite réagit avec de multiples motifs chimiques dont les groupements thiols, les amines (quelle que soit leur conformation), les imines, et peut s'oxyder au niveau de son atome de soufre. Ces propriétés sont responsables de sa toxicité comme nous venons de le voir avec l'ADN. L'oxydation en sulfoxyde fait partie des voies de détoxification mais une deuxième oxydation consécutive forme une sulfone toxique capable de faire des attaques nucléophiles. La réaction avec les groupements aminés est responsable d'une alkylation et d'une

modification de la structure des protéines entraînant leur dysfonctionnement. Les conséquences sont une inactivation des enzymes responsables de la lutte contre le stress oxydatif créant des conditions favorables aux lésions cellulaires. La deuxième grande conséquence moléculaire est la consommation et la déplétion en glutathion via la réaction sur les groupements thiols. Ces phénomènes sont responsables d'une hausse des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui génèrent du stress oxydant. La diminution du glutathion entraîne aussi une hausse du calcium cytosolique qui active les enzymes calcium dépendantes (protéases, phospholipases, endonucléases) qui sont responsables des lésions membranaires, du cytosquelette et de l'ADN. Les conséquences des lésions de l'ADN nucléaire et mitochondriale conduisent à l'apoptose ou la nécrose des cellules.

Tous ces effets impactent davantage les cellules à renouvellement rapide ce qui entraîne une atteinte préférentielle des tissus hématopoïétiques, digestifs, pulmonaires et cutanée. [108][109][110][III] [112]

3. Signes cliniques

a. Intoxication aiguë

Durant la première guerre mondiale les médecins militaires furent les premiers à décrire les effets de l'ypérite. Les symptômes ne sont jamais immédiats au cours d'une intoxication aiguë et apparaissent après une période plus ou moins longue, généralement entre 4 et 6 h et parfois jusqu'à 12 h. L'intensité des signes cliniques dépend aussi de la durée d'exposition et de la dose reçue. Ils se caractérisent par une triade symptomatique essentielle « oculaire, cutanée, pulmonaire ».

L'œil est l'organe le plus sensible au gaz moutarde. L'atteinte oculaire est d'intensité variable selon la dose. Pour de faibles doses d'exposition ($12-70 \text{ mg.min.m}^{-3}$) l'atteinte se caractérise par une irritation conjonctivale, une photophobie, des douleurs oculaires croissantes, un larmoiement intense et une vision floue. Ils surviennent au bout de 4 à 12 h de latence. Pour les fortes doses d'exposition ($100-200 \text{ mg.min.m}^{-3}$) la survenue des symptômes est plus rapide en apparaissant au bout de 3 à 6 h. Les douleurs sont vives et l'écoulement oculaire devient purulent. Un blépharospasme survient avec une hémorragie conjonctivale. L'acuité visuelle du patient diminue, il se forme un œdème périorbitaire, une kérato-conjonctivite et des vésicules se développent au niveau palpébral et sur la cornée. Les vésicules cornéennes font la gravité de l'intoxication. L'agression peut entraîner un ulcère cornéen. Pour une dose très élevée (supérieure à $200 \text{ mg.min.m}^{-3}$) l'exposition entraîne une cécité d'emblée définitive. Une exposition à de l'ypérite liquide entraîne les mêmes conséquences qu'une exposition à de très fortes doses. Les troubles oculaires sont les premiers de la triade à apparaître. Des récurrences de conjonctivite ou d'ulcérations restent possibles après la rémission, de plus, l'œil demeure fragile et est sensible aux moindres causes d'irritation (vent froid, poussières, lumière vive).



Figure 60 : « les gazés », tableau de John Singer Sargent représentant les soldats anglais blessés par l'ypérite

[113]

Pour l'atteinte cutanée, la pénétration du toxique est rapide, indolore, dure moins de 5 minutes, et se déroule en deux étapes. La première se caractérise par une phase de latence de 4 à 8 h, dépendante de la dose et peut aller jusqu'à 24 h si la dose est faible. Ensuite survient la deuxième phase avec apparition d'un érythème et d'un prurit intense qui devient rapidement douloureux. La peau se dépigmente ou subit une hyperpigmentation brune au niveau des follicules pileux. Pour des doses faibles (50 mg.min.m^{-3}) l'érythème se réduit et la peau desquame. En revanche une exposition forte ($200\text{-}1000 \text{ mg.min.m}^{-3}$) entraîne la formation de phlyctènes, à liquide claires jaunâtre, sur l'érythème entre 12 à 48 h, voire 2 h au cours d'expositions massives. Les vésicules se rompent puis sont suivies d'une nécrose qui peut se surinfecter. Le liquide vésiculaire n'est pas toxique et ne présente pas de danger pour le personnel médical. Ces lésions évoluent comme des brûlures thermiques alors que ce type d'atteinte se rapproche plus d'une toxidermie de type épidermolyse. Les lésions apparaissent plus volontiers sur les zones humides et chaudes ou sur les zones où la peau est plus fine (région axillaire, région inguinale, organes génitaux, sacrum, cou). Les lésions dues à l'ypérite se distinguent des brûlures thermiques par une faible exsudation plasmatique et par un temps de cicatrisation plus lent.



Figure 61 : Lésions cutanées après exposition à l'ypérite lors de la guerre de 14-18

[114]

L'atteinte respiratoire n'est possible que lorsque l'ypérite se trouve sous forme de vapeur et touche les grandes voies respiratoires. Elle débute par une agression des voies aériennes supérieures

avec une rhinite précoce, une irritation, une brûlure des muqueuses du nez et une épistaxis. Une hypersécrétion nasale est décrite d'abord sous forme d'un écoulement aqueux puis mucopurulent, les médecins militaires décrivent les victimes comme étant courbées la tête vers le sol pour favoriser l'écoulement. Les sinus et le pharynx sont atteints sous forme de brûlures douloureuses et sont associés à une toux d'irritation sèche.

L'atteinte du larynx est classique et précoce, une raucité de la voix et une aphonie sont fréquents. Ces premiers signes surviennent de façon retardée, au bout de 12 à 24 h lorsque l'exposition est légère, mais apparaissent plus précocement en 2 à 4 h lorsque la concentration en toxique est élevée. Cette contamination plus importante entraîne une aggravation des signes cliniques sous forme d'un oedème laryngé, d'un oedème pulmonaire voire d'une desquamation des cordes vocales. Une inflammation sévère de la trachée et des bronches est responsable d'une toux productive associée à des douleurs rétrosternales. Le tableau de bronchite sévère se complique d'une nécrose extensive de l'épithélium bronchique et de la formation de pseudo-membranes qui peuvent être responsables, avec le laryngospasme, d'une asphyxie par obstruction mécanique et d'un décès dans les 24 h. Certains patients peuvent évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Ces lésions peuvent aussi se compliquer d'une bronchopneumonie voire d'un abcès pulmonaire.

La dernière atteinte est systémique, l'ypérite atteint la circulation sanguine et entraîne encore une fois des lésions retardées. Ces effets sont dits radiomimétiques, ils sont le signe d'une agression cellulaire du toxique, le blessé se comporte comme un brûlé immunodéprimé. Elle se caractérise par des troubles digestifs sous forme de nausées, vomissements, douleurs épigastriques qui ne durent en général pas plus de 48 h et sont rencontrés lors des intoxications fortes. Le mécanisme d'action responsable de l'atteinte digestive avant 24 heures ne repose pas sur une lésion directe de l'épithélium mais sur l'activité d'agoniste cholinergique de l'ypérite. En revanche après 24 heures d'exposition l'atteinte est de type lésionnel sur la paroi du tube digestif. La moelle osseuse est atteinte et se caractérise par une hyperleucocytose à partir du 5^e jour post-exposition puis fait place à une leucopénie importante et parfois d'une thrombopénie. L'anémie est moins fréquente. La leucopénie sévère ($< 200 \text{ cellules.mm}^{-3}$) entraîne un risque infectieux important et est de mauvais pronostic pour la survie de l'intoxiqué. On observe également des signes généraux à titre de fièvre, d'asthénie.

Bibliographie : [8] [10] [12] [111] [108] [115] [116] [117]

b. Intoxication retardée

Les principaux effets cutanés se manifestent par une peau sèche, des sensations de brûlures, un prurit et une hyperpigmentation de la peau. Lors d'intoxications sévères les signes se manifestent sous forme d'une hyper ou hypopigmentation, d'un rash érythémateux, une peau sèche, des angiomes cerises, des cicatrices atrophiques et d'une perte de cheveux. Au niveau pulmonaires les signes se caractérisent principalement par une toux, des expectorations, des hémoptysies et une dyspnée. Une infection des voies aériennes est possible sous forme d'une bronchopneumonie et peut mettre en danger le pronostic vital. Contrairement aux lésions de la peau et des yeux qui s'améliorent dans le temps, les lésions pulmonaires peuvent s'aggraver. Les effets oculaires sont la survenue d'un prurit, une sensation de brûlure, une baisse de l'acuité visuelle, une vision floue et une photophobie. D'autres effets comme l'amincissement et la néovascularisation de la cornée peuvent survenir 16 à 20 ans après l'exposition.

4. Traitements de l'intoxication

Les traitements pour soigner les blessés au gaz moutarde n'ont cessé d'évoluer au cours des guerres et du temps. Les premiers ont été élaborés par les officiers médecins des corps de santé lors de la première guerre mondiale en faisant de multiples essais, erreurs et réussites.

a. Traitement historique

a.1. Traitement évacuateur et décontamination

L'objectif de ce traitement est d'évacuer le toxique des zones atteintes. La peau était décontaminée du vésicant par vaporisation de chlorure de chaux (mélange de CaClOH avec CaCl et CaCO_3) sur des mains sèches en évitant les zones de peaux plus fines pour éviter leur irritation. Un lavage à l'eau chaude et au savon de façon attentive, prolongée et minutieuse. La désinfection prophylactique des muqueuses buccales, pharyngées et nasales était réalisée par des lavages et gargarismes à l'eau bicarbonatée. Les yeux étaient lavés avec des solutions de bicarbonate de sodium dans du sérum physiologique ou de l'eau de chaux éteinte. Une solution de bicarbonate de sodium à 22.5% associée à du permanganate de potassium dans du sérum physiologique pouvait aussi être préconisée.

a.2. Traitement symptomatique

De nombreux médecins proposèrent leurs propres remèdes pour traiter les brûlures. La vaseline et ses dérivés tels que la vaseline goménolée furent proposés mais retardaient la guérison voire aggravait la situation en favorisant les infections de la peau. La vaseline cocaïnée fut proposée lors des douleurs et brûlures intenses. L'ambrine, découverte par le docteur Barthe de Sandfort, est utilisée dès 1914 pour traiter les brûlés quelle que soit leur origine, à l'hôpital Saint Nicolas d'Issy-les- Moulineaux en Région Parisienne. Composée de vaseline, de paraffine et d'antiseptiques la préparation est appliquée avec un pinceau sur les chairs brûlées suivie par la pose d'une ouate par-dessus. Pour les brûlures sévères au troisième degré le médecin major Pic préconisait l'emploi de poudre de talc et de bismuth. Ce dernier proposait des lotions alcalines composées de bicarbonate de sodium pour soigner les brûlures. Lorsque les plaies étaient ulcérées l'ambrine associée aux carrés gras lumière (inventés par Auguste Lumière) était utilisée, avec parfois de l'huile goménolée. Les infections secondaires étaient traitées par la solution de Dakin ou de la liqueur de Labarraque.

Après lavage et séchage les lésions cutanées étaient poudrées avec du talc ou par un mélange de talc, carbonate de calcium, carbonate de magnésie et d'oxyde de zinc. Suivant la localisation anatomique des phlyctènes, ces derniers étaient percés par le médecin pour vider la cloque et/ou étaient poudrés avec les préparations citées ci-dessus. Après ces opérations les lésions et leurs pourtours étaient recouvertes par des pansements ouatés composés de Uniment oléo-calcaire, d'huile goménolée à 5 ou 10% ou d'ambrine. Le docteur Voivenel proposait d'appliquer des compresses imprégnées d'eau de Dalibour diluées au un cinquième. Après cette opération un pansement était appliqué, constitué d'une première compresse imprégnée d'huile goménolée à 20%, puis d'une deuxième compresse composée de liniment oléo-calcaire, le tout étant recouvert par une plaque de coton cardé. Voivenel conseillait de le renouveler tous les jours.

Les soins pour les brûlures oculaires consistaient à laver les yeux avec des solutions bicarbonatées toutes les quatre heures. Le traitement de la douleur reposait sur l'instillation de collyres au chlorhydrate de cocaïne 2% avec des compresses chaudes de bicarbonate de sodium à 22.5 %% pendant 6 à 15 minutes. En cas de photophobie le médecin pouvait administrer deux gouttes de sulfate d'atropine en appliquant un bandeau flottant pour protéger les yeux de la lumière. En cas d'infection le recours à l'argent colloïdal connue pour son action antiseptique, sous l'appellation collargol® 1% était employé.

b. Prise en charge actuelle

Le premier geste à réaliser est de soustraire les blessés de l'atmosphère toxique avec une protection spéciale des sauveteurs pour qu'ils ne se contaminent pas. La décontamination peut ensuite commencer. Elle

débuter par le lavage des yeux et de la peau. La désinfection doit se faire dans l'idéal deux minutes après l'exposition par les sauveteurs ou la victime en raison d'un passage percutané très rapide. Un adsorbant comme la terre de foulon peut être utilisé sinon un lavage prolongé avec du permanganate de potassium à 2 ‰ ou une solution contenant 300 g d'hydrogencarbonate de sodium, 1 L d'hypochlorite de sodium (4 berlingots de 250 ml d'eau de javel à 36° chlorométrique), 10 g de permanganate de sodium pour 20 L d'eau peut être employée. Les yeux sont lavés abondamment au sérum physiologique. La prise en charge nécessite une hospitalisation.

b.1. Traitement évacuateur

Une décontamination digestive à base de charbon activé (Carbomix®) ou de polyéthylène glycol (PEG®) peut être utilisée.

b.2. Traitement symptomatique

Le blessé à l'ypérite est à considérer comme un brûlé immunodéprimé. La première chose à faire est de traiter la douleur et mettre le patient sous sédatifs en cas d'intoxication sévère. Des antalgiques forts de palier III peuvent être employés par voie IV comme la buprénorphine (Temgesic® à 0.3 mg/70 kg 3-4 fois par jour) ou la morphine (Skenan® à 1 mg/kg/jour en 1-2 prises). Les autres traitements de soutien sont les suivants : une réhydratation abondante adaptée à la fonction rénale et des amines vasopressives en cas de choc cardiovasculaire. Les nausées et les vomissements précoces seront traités par des antiémétiques. Le risque infectieux impose la mise en place d'une antibiothérapie après documentation bactériologique.

Les lésions oculaires sont traitées premièrement par un lavage abondant au sérum physiologique, les autres solutions testées (acide borique, bicarbonate de sodium, dichloramine, sulfate de magnésium et de zinc) n'ont pas montré de meilleure efficacité. L'état de la cornée doit être surveillé pour prévenir l'ulcération de cette dernière. L'instillation de collyres anesthésiques devrait être évaluée par un ophtalmologiste car ils sont susceptibles d'aggraver l'ulcération cornéenne déjà présente. En revanche un collyre mydriatique à l'atropine est justifié pour diminuer les douleurs oculaires engendrés par le spasme des muscles ciliaires. L'adhésion des paupières peut être prévenue par l'application de vaseline stérile tout en respectant un délai minimum d'apposition pour éviter que

l'ypérite ne s'y accumule. Pour finir le patient doit porter des lunettes de soleil pour éviter toute photophobie. Il n'y a pas de consensus quant à l'utilisation des collyres antibiotiques. Les pansements oculaires sont à proscrire en raison du risque de synéchie (adhérence cicatricielle de deux surfaces abimées).

Les lésions cutanées peuvent être lavées avec des solutions de chloramine à 0.2 - 0.3% ou d'hypochlorite de sodium diluée (un berlingot de 250 ml d'eau de javel à 36° chlorométrique dans 100 L d'eau) jusqu'à six fois par jour. La chloramine est légèrement irritante pour la peau. On appliquera ensuite des topiques antibiotiques locaux à la sulfadiazine argentique (Flammazine®) en couche épaisse (500 g pour 15% de surface corporelle) en insistant sur les plis pour prévenir tout risque d'infection secondaire. Les phlyctènes seront mises à plat et les tissus nécrosés excisés. Lorsque la brûlure est de faible gravité et que les phlyctènes sont petites, des lotions à la calamine ou des dermocorticoïdes peuvent suffire. L'administration de povidone iodée (Bétadine®) immédiatement après le contact avec le toxique permet de limiter voire d'éviter la survenue de lésions cutanées. Certains médecins recommandent l'application de pommades anesthésiques à la xylocaïne, non pour la douleur, mais pour limiter les effets toxiques de l'ypérite.

Le soin apporté aux lésions respiratoires repose principalement sur l'oxygénothérapie et la ventilation artificielle. Si un œdème respiratoire se développe la trachéotomie est indiquée. Ensuite il faut permettre le désencombrement des voies aériennes par des bronchodilatateurs avec des gestes d'accompagnement respiratoires (kinésithérapie, tapotement, drainage passif, aspiration). L'association de d'un O₂-agoniste comme le salbutamol et d'un anticholinergique comme l'ipratropium a montré une meilleure efficacité qu'un bronchodilatateur utilisé seul. L'administration immédiate d'un antiinflammatoire comme la bécloметasone à fortes doses a été proposée pour prévenir l'œdème pulmonaire après l'intoxication. La prise de cinq respirations profondes toutes les 10 minutes a été proposée. Elle est également préconisée en cas de bronchospasme et de bronchiolite aigue. L'utilisation de la N-acétylcystéine comme mucolytique ou pour neutraliser les molécules d'ypérite encore présentes dans les voies pulmonaires n'est pas encore bien établie. Enfin une couverture antibiotique est recommandée afin de prévenir les risques d'infection secondaire.

Bibliographie : [118] [108] [119]

b.3. Traitement spécifique

Il n'existe pas d'antidote contre l'ypérite mais certains auteurs ont proposé le sulfate de sodium par voie IV pour neutraliser le toxique. La posologie est de 500 mg/kg soit 250 à 500 ml d'une solution à 10%.

b.4. Traitement épurateur

L'utilisation d'un circuit de circulation extra-corporel est à proscrire car elle expose le patient à un risque infectieux supplémentaire alors qu'il est déjà immunodéprimé. De plus elle pourrait faciliter voire aggraver les troubles de la coagulation déjà existant. L'hémodialyse est contre indiquée car elle est inefficace et dangereuse. [119] [118]

Bibliographie : [8] [10] [12] [111] [108] [115] [116] [117] [120] [121] [9] [122]

B. Une arsine vésicante : la lewisite

La Lewisite est découverte en 1904 par un étudiant en chimie de l'université catholique de Washington, Julius Arthur Nieuwland, au cours de recherches sur l'acétylène pour fabriquer du caoutchouc synthétique. Lors de sa thèse publiée en 1904 « les réactions avec l'acétylène » le jeune chercheur note la formation d'un produit « extrêmement dangereux » obtenu à partir d'acétylène et de trichlorure d'arsenic, mais ne développe pas d'avantage son propos. Ce composé est redécouvert en 1918 par le capitaine d'artillerie et chimiste W. Lee Lewis, au cours de recherches sur les toxiques de combat. Ce nouveau composé sera connu sous le nom de Lewisite. Son développement avait été initié puis abandonné par l'armée allemande en 1918. Les recherches se sont poursuivies aux États-Unis ce qui avait amené à la production de grandes quantités de toxiques qui n'auront pas l'occasion d'être utilisés en raison de la fin de la première guerre mondiale. La seule utilisation avérée s'est déroulée lors de la guerre sino-japonaise en 1937 -1943. [123]



Figure 62 : Julius Arthur Nieuwland [124] et Winford Lee Lewis [125]

La synthèse de ce composé est très simple et repose sur l'addition de trichlorure d'arsenic et d'acétylène. La réaction est catalysée par la présence de trichlorure d'aluminium anhydre.

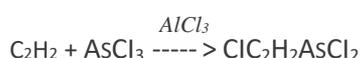


Figure 63 : synthèse de la Lewisite

1. Caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques

La lewisite est une solution incolore lorsque celle-ci est pure et prend une couleur violet marron en présence d'impuretés. La solution pure est très piquante et irrite très fortement le nez tandis que la forme impure se reconnaît par une odeur de géranium qui lui vaudra le surnom de « gaz géranium ». Son odeur piquante et son action irritante la rendent facilement reconnaissable par rapport aux autres gaz. Son odeur est perceptible à partir d'une concentration à 20 mg.m³. Elle se présente sous forme liquide à température ambiante et possède un point de fusion et d'ébullition moins élevé que l'ypérite (T_{fusion} = -18°C ; T_{ébullition} = 190°C) ce qui la rend plus active que le gaz moutarde aux faibles températures.

Elle est très faiblement miscible dans l'eau mais y est rapidement hydrolysée et forme un oxyde insoluble et vésicant, ce qui rend le gaz moins toxique dans des conditions d'humidité importante. Elle est réduite comme pour l'ypérite par les oxydants forts (eau oxygénée, permanganate de potassium), le chlorure de chaux et les ions hypochlorites (chloramines, eau de Javel) qui l'inactivent. Elle est hydrolysée par l'eau et les solutions basiques concentrées. Elle traverse et imprègne les vêtements, passe plus lentement au travers du caoutchouc et du cuir et s'adsorbe sur les surfaces lisses. Sa rémanence est faible. [123]

La lewisite, lorsqu'elle est dispersée se comporte comme un gaz léger avec une densité de vapeur relativement faible (0.087 à 0°C ; 0.395 à 20°C) qui ne stagne pas au niveau du sol. [126] [127], Elle peut être dispersée sous forme de bombes, d'aérosols, ou d'obus qui contiennent des stabilisants toxiques. Elle est efficace sous forme de vapeurs, d'aérosols ou de liquide et persiste 6 à 8 h sur le sol par un temps ensoleillé. L'été elle peut persister jusqu'à trois jours sur le terrain et jusqu'à trois semaines en hiver. [128] [129] [119]

Il existe peu d'études de toxicocinétique concernant ce composé, cependant des études menées sur des animaux ont pu établir que le toxique passait rapidement à travers la peau, et qu'il était métabolisé en un métabolite principal après hydrolyse, l'acide chlorovinyl arsénieux. La demi-vie est estimée à environ 55-75 heures avec une distribution de plusieurs litres par kg. Le toxique s'élimine par liaison aux protéines, à

l'hémoglobine et aux composants tissulaires. [110] [18]

2. Mode d'action

Le mécanisme d'action toxique de la lewisite est très mal connu. De nombreuses études ont été menées dessus avec des conclusions différentes. [130] Des auteurs ont proposé que la teneur en arsenic était responsable de l'activité vésicante et des effets systémiques, tandis que certains ont proposé d'autres mécanismes de toxicité. [128] L'arsenic trivalent se lie aux groupement thiols des protéines de l'organisme en particulier le glutathion et la pyruvate déshydrogénase au niveau de son coenzyme l'acide lipoïque.

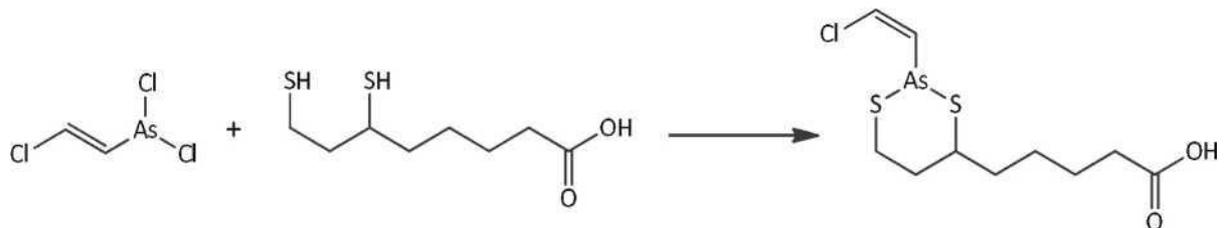


Figure 64 : réaction de la lewisite avec l'acide lipoïque de la pyruvate déshydrogénase

La perte du glutathion rend les cellules vulnérables au stress oxydatif qui se traduit par une peroxydation lipidique des membranes et une mort cellulaire. L'inactivation de la pyruvate déshydrogénase entraîne une altération du métabolisme énergétique cellulaire qui conduit aussi à la mort cellulaire.

3. Toxicodynamie

Les premières études de toxicologie ont eu lieu sur des animaux depuis la fin de la deuxième guerre mondiale. Les doses létales mesurées étaient de 5-25 mg/kg (percutané), 1-2 mg/kg (sous cutané), 0.5 mg/kg (intraveineux), et une LC50 de 120-2800 mg/min/m³ par voie inhalée. Il est admis que la dose mortelle de lewisite est deux fois plus faible que l'ypérite après une exposition percutanée. Chez l'homme plusieurs paramètres toxicologiques ont pu être établis. [130]

	CtL50 (mg.min.m ⁻³)			DL50 peau (mg.kg ³)
	Voie respiratoire	Voie cutanée	Voie oculaire	
Lewisite	1400 (sans masque) 100 000 (avec masque)	2000	200	35
Ypérite	1500 (sans masque) 10 000 (avec masque)	2000	300	60

Tableau 4 : comparaison des propriétés toxicologiques de l'ypérite et de la lewisite [119]

4. Signes cliniques

D'une façon générale les signes cliniques de l'intoxication à la lewisite sont plus sévères qu'avec l'ypérite, plus précoces, et sont associés à une douleur immédiate au niveau de la peau, des yeux et des poumons.

Les voies aériennes hautes et basses sont atteintes. Les symptômes s'expriment par une irritation immédiate et une inflammation des voies aériennes hautes avec des éternuements, une toux et une rhinite. Ensuite une pneumonie se développe avec un oedème pulmonaire au cours des 24 premières heures. Une bronchopneumonie apparaît ensuite. Un décollement de l'épithélium bronchique peut survenir avec la formation de pseudomembranes responsables de l'asphyxie du patient. Ces lésions sont similaires à celles observées avec le gaz moutarde mais surviennent immédiatement comparées à ce dernier, la survenue des lésions est quatre fois plus rapide qu'avec l'ypérite. [5] [9] [123]

Les symptômes cutanés débutent par une irritation sous forme d'un érythème extensif suivi de démangeaisons sur les zones en contact avec le toxique dans les minutes suivant l'exposition. Ensuite il se forme des zones grisâtres qui apparaissent en cinq minutes, qui correspondent à de la peau morte, c'est un signe pathognomonique. Pour des expositions modérées l'irritation ressemble à une brûlure au premier degré (« coup de soleil ») et la douleur diminue au bout de 24 à 48 h. Pour des expositions plus sévères, notamment par contact avec la forme liquide, des phlyctènes se développent à partir de la 12^e heure avec un érythème et une sensation de brûlure intense suivi d'une nécrose. Les lésions sont plus profondes et plus douloureuses qu'avec l'ypérite. Les lésions dues à la lewisite guérissent approximativement deux fois plus rapidement que pour l'ypérite. [9] [10] [123] [119]

L'agression oculaire se caractérise par une irritation immédiate et un blépharospasme. La lewisite se comporte comme un lacrymogène caustique qui peut entraîner des lésions nécrotiques de l'épithélium cornéen. Des expériences chez le lapin ont montré qu'une instillation de 0.1 mg de toxique

était suffisant pour causer une perforation de la cornée ainsi qu'une opacification de cette dernière. L'atteinte se poursuit par un oedème de la conjonctive dans l'heure suivant le début de l'exposition.

Les autres modifications pathologiques concernent le foie et les sécrétions biliaires ainsi que des changements rénaux transitoires. Le « Lewisite shock » a également été décrit et se caractérise par une diminution de la volémie associée à une hémococoncentration. On observe une diminution du volume du plasma et des protéines plasmatiques avec une accumulation dans les tissus. Cet œdème se situe en regard de la zone de peau où le toxique a été appliqué. Chez l'animal, ce phénomène se développe dans les 24 h suivant l'application et régresse en 4 jours. Des signes généraux à titre de nausées et de vomissements ont aussi été observés suite à une exposition cutanée ou respiratoire. Contrairement à l'ypérite l'hématopoïèse n'est pas perturbée mais une hyperleucocytose est présente. [110] [119] [18] [130] [117]

5. Traitement de l'intoxication

a. Traitement évacuateur et décontamination

La décontamination est le premier geste à réaliser après soustraction à l'atmosphère intoxiquée. Compte tenu de sa sensibilité à l'hydrolyse, la décontamination cutanée de la lewisite passe par une douche chaude associée à un savonnage et un lavage par une lotion chaude de carbonate de soude à 1%. La sensibilité à l'oxydation permet la formation d'un arsenic pentavalent presque dénué de toxicité. Elle peut s'obtenir au moyen d'oxydants forts comme l'eau oxygénée, le chlorure de chaux ou le permanganate de potassium comme pour l'ypérite. Notons que les ions hypochlorites permettent une hydrolyse et une oxydation de la molécule. Par conséquent l'eau de javel ou la solution de Carrel- Dakin pourront être utilisées. Les yeux seront lavés au permanganate de potassium (0.025%), au chlorococane dichloraminé (0.5%) ou avec un collyre chloraminé (0.5%). Les soins du rhinopharynx reposent sur l'aspiration d'une solution de bicarbonate tiède à 2.5% par le nez avec un rejet par la bouche et des gargarismes chauds d'agents oxydants (exemple : liqueur de Labarraque). [18]

b. Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique est très proche de celui utilisé contre l'ypérite. Historiquement une pommade dermoxydante Dermo ZI à base de peroxyde de zinc et d'oxyde de titane était préconisée soit une pommade à base de soufre organique comme la paléocaline avec sapolan.

c. Traitement spécifique

Le traitement antidotique repose sur l'utilisation de traitements chélateurs de l'atome d'arsenic contenus dans la structure de la lewisite. Il rend la molécule hydrosoluble, ce qui facilite son élimination dans les urines. La recherche d'antidotes efficaces contre la lewisite a débuté en 1939 à l'université d'Oxford, et se révélera concluante le 21 juillet 1940 avec la découverte de la British Anti Lewisite (BAL®) ou 2,3-dimercaptopropanal.



Figure 65 : Structure chimique du BAL®

En coopération avec le Royaume Uni les chercheurs américains développèrent des solutions et des

crèmes qui se montrèrent très efficaces sur des animaux intoxiqués à la Lewisite. Au début de leur recherches, les scientifiques anglais remarquèrent la réaction de l'arsenic avec les groupements thiols monovalents et plus particulièrement l'inactivation de la pyruvate déshydrogénase. Mais l'ajout en excès de composés dotés d'un seul groupement thiol comme le glutathion s'est révélée insuffisante pour protéger la pyruvate déshydrogénase. Certains membres de l'équipe poursuivirent les recherches sur d'autres molécules et démontrèrent que l'arsenic se liait plus facilement aux protéines avec deux groupement thiols comme les molécules de kératine. Ils testèrent ensuite plus de quarante molécules et choisirent le BAL en raison de son efficacité et d'une toxicité acceptable. Le BAL ne protégeait pas seulement la pyruvate déshydrogénase mais réactivait aussi l'enzyme. La raison de l'affinité de l'arsenic pour la pyruvate déshydrogénase sera élucidée quelques années plus tard suite à la découverte de la structure de l'acide lipoïque, cofacteur de l'enzyme, possédant deux groupements thiols. De plus l'affinité de la lewisite est plus élevée pour le BAL car elle forme des cycles à 5 sommets plus stables que pour l'acide lipoïque avec 6 sommets. Le dimercaprol sera mis sur le marché en 1945. [131], [132]

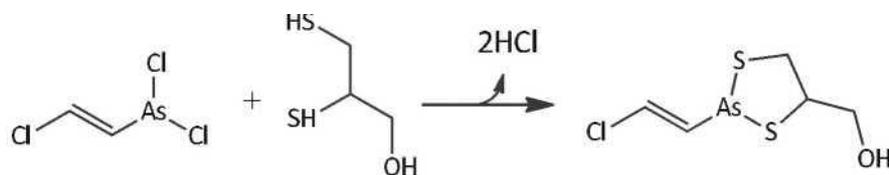


Figure 66 : schéma réactionnel du BAL® avec la lewisite [133]

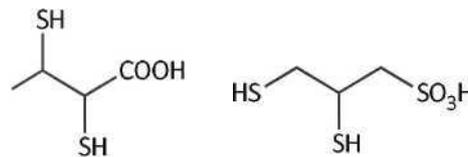
Le BAL se présente sous la forme d'un liquide huileux visqueux, incolore avec une odeur âcre. C'est un produit lipophile qui diffuse dans les compartiments intra et extracellulaires, il peut s'utiliser par voie parentérale sous forme d'injections intramusculaires profondes en cas d'intoxication systémique, ou par voie locale sous forme de crèmes contre les brûlures cutanées, ou encore sous forme de collyre pour l'atteinte oculaire. C'est un composé instable et facilement oxydable qui nécessite des conditions de stockage spécifiques : Il doit être protégé de la lumière et conservé entre 2 et 10°C. En France, il se présente sous forme d'ampoules de 2 ml, additionné à un véhicule composé d'huile d'arachide et de benzoate de benzyle qui augmente sa stabilité lorsqu'il est exposé à la lumière et sa solubilité. Cette formulation est additionnée de butacaïne afin de réduire la douleur lors de l'injection. Son administration doit se faire par une seringue en verre en raison du caractère lipophile de la solution. Les ampoules contiennent 200 mg de dimercaprol et 1 mg de butacaïne. La posologie est de 3-5 mg/kg/injection avec un schéma de prise décrit ci-dessous. [134], [135] [136]

J1etJ2	6 injections /jour
J3	4 injections /jour
J4 à J13	2 injections /jour

Tableau 5 : Schéma posologique du BAL®

Le dimercaprol seul peut être toxique à de fortes doses et présente plusieurs effets indésirables tels que des troubles digestifs sous forme de nausées, vomissements et de douleurs abdominales. Des céphalées ont été décrites ainsi qu'une tachycardie et une hypertension artérielle. Une douleur au point d'injection est fréquente et importante ainsi que des sensations de brûlures au niveau du visage. Sa toxicité est aggravée en cas d'insuffisance rénale et il ne peut être utilisé en cas d'anurie. [132], [136] [119]

Des recherches pour trouver des analogues au BAL débutèrent au début des années 50 en Chine et en Union Soviétique. Ainsi furent développés le DMSA (acide meso-2,3-dimercaptosuccinique ou succimer) et le DMPS (sodium 2,3-dimercaptopropane-l-sulfonate ou unithiol), analogues hydrosolubles du BAL. Ils ont l'avantage d'être administrables par voie orale ou voie IV et sont moins toxiques que le dimercaprol. De plus, ils présentent un index thérapeutique plus élevé, trente fois supérieur pour le DMSA et trois fois supérieur pour le DMPS par rapport au BAL. L'inconvénient du DMSA est qu'il diffuse peu dans le compartiment intracellulaire, il ne peut donc pas neutraliser les



dérivés arséniés qui s'y trouvent. [137] [128]

D'autres antidotes sont en cours de développement avec une chaîne latérale estérifiée pour augmenter la lipophilie et permettre une pénétration intracellulaire, ils se présentent sous la forme de mono ou de diesters. Citons le monoamylDMSA, monobutylDMSA et le mono-isobutylDMSA qui ont été plus efficaces que le DMSA pour diminuer les concentrations en arsenic dans les organes. Parmi les formes monoesters le monoisoamylDMSA (MiADMSA) a été le plus efficace. [123] L'inconvénient du MiADMSA est sa toxicité, plus importante que celle des autres. D'autres possibilités de traitement existent en combinant plusieurs chélateurs.

II - Agents suffocants

Les agents suffocants sont représentés par le chlore, le phosgène, le diphosgène et la chloropicrine. Ils peuvent s'obtenir par plusieurs procédés de fabrication. Le chlore est obtenu par des techniques d'électrolyse à partir de chlorure de sodium, de l'acide chlorhydrique, ou de chlorure de sodium fondu. La deuxième technique est la principale méthode de production. [138] [139]

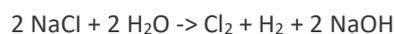


Figure 68 : Procédé Deacon de fabrication du dichloré

Le phosgène peut s'obtenir à partir du monoxyde de carbone par réaction photochimique avec le dichloré qui correspond à la découverte historique du phosgène par John Davy. Il peut s'obtenir par chauffage

d'un mélange de monoxyde de carbone et de dichloré. Il s'obtient aussi par oxydation catalytique de l'acide chlorhydrique avec le monoxyde de carbone. Le chlorure de cuivre correspond au catalyseur de la réaction. [140]

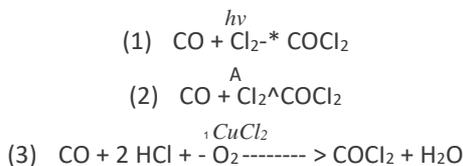


Figure 69 : procédé d'obtention du phosgène par réaction photochimique (1), synthèse thermique (2) ou par oxydation catalytique (3)

La chloropicrine (trichloronitrométhane) est fabriquée aujourd'hui par réaction du nitrométhane sur l'hypochlorite de sodium (1) ou par réaction du chloroforme avec de l'acide nitrique (2).

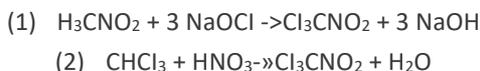


Figure 70 : Procédés de synthèse de la chloropicrine

A. Propriétés physico-chimiques et toxicologiques des suffocants

1. Caractéristiques physico-chimiques

Le chlore est un produit oxydant très réactif. Il réagit avec l'eau pour former des acides chlorhydrique et hypochloreux. À température ambiante le chlore anhydre agit peu sur les alliages courants et les métaux. En revanche, en présence d'eau, il corrode ces derniers à température ambiante sauf le titane et le tantale. Il est stocké dans des bouteilles sous forme liquide sous sa propre pression de vapeur saturante. Il est stable à pression et température ambiantes. En revanche, il réagit violemment, jusqu'à l'inflammation et l'explosion, avec de nombreux composés organiques, le phosphore, l'arsenic, l'antimoine et les métaux finement divisés. Il peut s'enflammer violemment au contact des huiles, graisses et silicones. [141]

Le phosgène est un produit stable à température ambiante et en l'absence d'humidité. Il se décompose à partir de 300°C en chlore et monoxyde de carbone. Sous l'action de l'eau et de la chaleur, il se transforme en acide chlorhydrique et dioxyde de carbone. En revanche, il réagit vivement avec de nombreux produits comme les oxydants forts, l'ammoniaque, les amines primaires et l'aluminium. Il attaque de nombreux métaux en présence d'eau, ce qui nécessite un stockage dans des récipients en acier résistant à la corrosion. Sous forme anhydre il perd son caractère corrosif. [142]

A température ambiante, le diphosgène réagit lentement, avec l'eau pour former de l'acide chlorhydrique et du dioxyde de carbone. C'est un liquide instable qui se transforme facilement et violemment (explosion) en phosgène sous l'effet catalyseur des métaux. [143]

La chloropicrine est un agent très réactif qui peut exploser ou s'enflammer au contact de composés oxydants. De même, un chauffage au-delà de 112°C entraîne une décomposition explosive de la chloropicrine, qui libère des gaz toxiques parmi lesquels du phosgène, des oxydes d'azote, du chlorure de nitrosyle, du chlore et du monoxyde de carbone. Cet agent est donc instable aux températures élevées. Elle est peu soluble dans

l'eau.

	Chlore bertholite	Phosgène CG	Diphosgène DP, surpalite	Chloropicrine PS, aquinite
Aspect	Gaz jaune vert Liquide ambré, clair	Gaz incolore	Liquide incolore	Liquide incolore à jaunâtre
Odeur	Chlore	Herbe mouillée foin moisi	Odeur faible Pomme verte	Acre, piquante Pain d'épice à faible dose
Formule chimique	Cl—Cl	$\text{Cl}^{\text{O}}\text{Cl}$	$\text{Cl}^{\text{O}}\text{Cl}^{\text{O}}$	$\text{Cl}^{\text{O}}\text{N}^{\text{O}}\text{Cl}$
Tfusion	-101.0°C	-127.8°C	-57°C	-69.2°C
Tebullition	-34.1°C	8.2°C	128.0°C	112.2°C
Densité de vapeur	2.4	3.5	6.9	5.7
Pression de vapeur à 20°C (mmHg)	5031	1173	4.2	18.3
Volatilité à 20°C (mg.m ⁻³)	-	4110000	45000	165000

Tableau 6 : propriétés des suffocants

Le chlore et le phosgène persistent peu dans l'environnement et sont facilement dispersibles. Le phosgène persiste quelques minutes à -10°C avec vent et neige ou à +10°C avec vent et pluie. Il persiste 15 min à une heure par temps ensoleillé sous une légère brise. En revanche, la chloropicrine persiste 3 heures à lieu découvert et 12 heures dans les sous-bois. Le diphosgène est le plus persistant

des agents. Les suffocants s'adsorbent facilement sur divers matériaux ce qui leur confère un caractère rémanent important. [18] [32]

2. Toxicodynamie

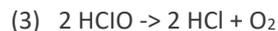
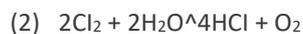
Tous les suffocants sont responsables d'une atteinte du système respiratoire avec une action plus ou moins profonde de l'arbre bronchique selon leurs propriétés physico-chimiques. La répartition dans l'arbre respiratoire dépend de la solubilité de ces composés dans l'eau. Les gaz hydrosolubles causent plus volontiers des lésions dans l'arbre respiratoire haut, dont le larynx, tandis que les gaz faiblement hydrosolubles pénètrent profondément dans les poumons, comme le phosgène ou la chloropicrine. Le chlore a une hydrosolubilité intermédiaire et se dépose principalement dans l'arbre respiratoire haut. La chloropicrine est lipophile en comparaison des autres suffocants et peut donc pénétrer dans l'organisme par d'autres voies que respiratoires comme la peau. Ils suivent la loi de Haber avec une toxicité dose-dépendante. Ils sont par ordre de toxicité croissante indiqués comme suit : le chlore, la chloropicrine, le diphosgène et le phosgène.

	Etat physique	Concentration mortelle en 30 min (mg.m ⁻³)	Constante de Haber	CtL50 Mg.min.m ⁻³
Chlore	Vapeur	1500	7500	19000
Chloropicrine	Liquide	385	1000	-
Diphosgène	Liquide	300	-	1600
Phosgène	Vapeur	200	300	3200

Tableau 7 : Comparaison des propriétés toxiques des suffocants

a. Dichlore

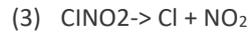
L'intoxication au dichlore se manifeste par différents mécanismes. Il se comporte comme un gaz asphyxiant en rentrant en compétition avec le dioxygène au cours du processus d'hématose. Ensuite ce composé est caustique sur les muqueuses pulmonaires, en lui-même, ou bien après une phase de toxication avec l'eau en suspension dans les voies respiratoires. Les métabolites toxiques issus de la réaction avec l'eau sont l'acide chlorhydrique et des ions hypochlorite (réaction 1). Le chlore, un oxydant puissant, peut oxyder l'eau pour livrer de l'acide chlorhydrique et du dioxygène (réaction 2). Instables, les ions hypochlorites se dégradent à leur tour en acide chlorhydrique et dioxygène (réaction 3).



Ces composés exercent une cytotoxicité directe. Il est intéressant de préciser que le dichlore est 33 fois plus toxique que les vapeurs d'acide chlorhydrique [144],

Le dernier mécanisme repose sur la formation de dérivés nitrés chlorés (réaction 2) ou d'acide chlorhydrique (réaction 1) après réaction entre l'acide hypochloreux (HClO) et l'acide nitreux (NO₂).

Ces agents sont responsables d'une dimérisation des acides aminés aromatiques ou bien se transforment en composés radicalaires (réaction 3) générant un stress oxydatif sur les cellules qui s'exprime par une peroxydation des lipides membranaires et une altération de l'ADN.



En conditions physiologiques, les nitrites sont présents à de faibles concentrations dans les voies respiratoires. En revanche, dans un contexte d'inflammation de la muqueuse dus aux dérivés chlorés, les macrophages produisent de grandes quantités d'acide nitreux (NO_2) de monoxyde d'azote (NO) et de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ce qui provoque des dommages pulmonaires sévères. [145]

Les espèces radicalaires de l'oxygène (ROS) sont, en condition physiologiques, des seconds messagers cellulaires. En revanche, lors d'une intoxication au chlore, les ROS sont produites en quantités beaucoup plus importante. Ce dysfonctionnement de la mitochondrie (formation de pores sur les mitochondries) entraîne une agression cellulaire (altération de l'ADN) et une altération des fonctions associées. D'autre part, la cellule élimine les mitochondries défectueuses par les lysosomes. Ce système est défectueux lors de l'intoxication au chlore contribuant ainsi à l'apoptose cellulaire. [146]

b. Phosgène et diphosgène

Le phosgène est beaucoup plus toxique que le dichloré, certains auteurs s'accordent à dire qu'il est 20 fois plus toxique que ce dernier [9]. Après inhalation, il réagit avec le surfactant présent dans les alvéoles pulmonaires jusqu'à épuisement. Il peut ensuite réagir avec les lipides membranaires (peroxydation des lipides des membranes), l'ADN et les protéines cellulaires. Le phosgène réagit avec les centres nucléophiles des protéines notamment les groupements aminés ($-\text{NH}_2$), thiols ($-\text{SH}$) et hydroxyles ($-\text{OH}$) [128] avec comme conséquence une destruction de la barrière alvéolo-capillaire ce qui conduit à un oedème pulmonaire. Cet état est aggravé par le stress oxydatif au cours de l'inflammation par la production d'espèces réactives de l'oxygène qui augmentent la perméabilité capillaire et contribuent aux lésions cellulaires. Le métabolisme cellulaire est modifié avec un épuisement du glutathion et une hausse de glutathion réductase et de superoxyde dismutase, en réaction à l'agression pulmonaire. La respiration aérobie du poumon et la glycolyse sont diminuées de même que les taux d'ATP et d'AMP cycliques intracellulaires. Le diphosgène présente presque les mêmes propriétés physiopathologiques puisqu'il est métabolisé par l'organisme en phosgène. [128] [147][148][143]

c. Chloropicrine

Le mécanisme toxique de la chloropicrine est incomplètement compris, néanmoins il semblerait que la cytotoxicité s'exerce via différents mécanismes. Les lésions de l'épithélium respiratoire seraient initiées par un stress oxydatif et la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Cette réaction entraînerait une déplétion en agents antioxydants comme le glutathion, dénaturerait les macromolécules par réaction avec les groupements thiols et causerait un dysfonctionnement des organites intracellulaires.

3. Relation dose-effet

Les effets du chlore sont répertoriés dans le tableau ci-dessous ($1 \text{ ppm} = 3 \text{ mg.m}^{-3}$). Pour le phosgène, le seuil de détection varie de 0.4 à 1.5 ppm ($1 \text{ ppm} = 4 \text{ mg.m}^{-3}$). Pour une exposition brève, une concentration au-delà de 3 ppm est responsable d'une irritation de la gorge. Après 4 ppm survient une irritation des yeux tandis qu'après 4.8 ppm survient

une toux et une oppression thoracique. Une exposition à 100 ppm pendant 5 minutes entraîne la formation d'un œdème pulmonaire et la mort en 24 h. Une exposition à 300 ppm pendant 2 minutes entraîne la mort en quelques minutes. Les effets du diphosgène sont similaires à ceux du phosgène.

Concentration en chlore		Symptômes
Mg.m ⁻³	ppm	
0.6-1.2	0.2-0.4	Détection par l'odorat
3-9	1-3	Irritation muqueuse modérée, toléré sur une courte période
15	5	Irritation oculaire
45	15	Irritation de la gorge
45-90	15-30	Toux, suffocation, brûlures des voies aériennes supérieures
150	40-60	Pneumonie, douleurs thoraciques, dyspnée, OAP
1290	430	Mort 30 min après le début de l'exposition
3000	1000	Mort en quelques minutes

Tableau 8 : Relation dose-effet lors d'une exposition au chlore [105] [149] [146] [150]

Les effets de la chloropicrine débutent à 0.3 ppm par la fermeture des yeux pour une exposition de 3 à 30 secondes. Pour cette même durée, une rougeur et une brûlure oculaire avec larmoiement se produisent dès 0.7 ppm (1 ppm = 6.72 mg.m⁻³). L'odorat détecte la chloropicrine à 1.1 ppm. Une irritation des voies aériennes est atteinte à 1.3 ppm pendant 10 min. Une dose à 120 ppm est létale au bout de 10 minutes. [151] [152]

B. Signes cliniques

L'intoxication par les suffocants peut, en simplifiant, se décomposer en trois grandes phases. Elle concerne les principaux agents suivants : le dichlore, le phosgène, le diphosgène et la chloropicrine.

1. Toxidrome suffocant

En premier survient la phase d'irritation, ou syndrome de pénétration, avec des signes d'irritation oculaire et oropharyngée, additionnés d'une douleur et d'une oppression thoracique. L'atteinte des yeux est caractérisée par un larmoiement tandis que les signes ORL s'expriment par un prurit et des douleurs de l'oropharynx. Le blessé décrit une sensation d'arrêt respiratoire. Le docteur Voivenel décrit ce phénomène comme réflexe des voies aériennes supérieures qui s'opposent à la progression du toxique plus profondément dans les voies respiratoires. Le patient ressent une fatigue intense avec une toux sèche, spasmodique et déchirante. Des signes généraux tels que des céphalées, des vertiges, nausées et vomissements sont présents. Si le patient est exposé à de fortes concentrations, le décès peut très rapidement survenir à la suite d'un laryngospasme additionné d'une

perte de connaissance et d'une incontinence fécale et urinaire. Cette phase de l'intoxication est absente avec le phosgène. Pour des doses très élevées, l'empoisonnement provoque une hémolyse massive qui entraîne la mort en quelques minutes sans que l'œdème pulmonaire puisse se former.

La deuxième phase, ou phase d'intervalle libre, se caractérise par une rémission apparente qui peut durer plusieurs heures à plusieurs jours dès le moment où la victime est soustraite à l'atmosphère toxique. Les symptômes précédents s'atténuent avec une irritation résiduelle de la gorge et de la poitrine. Cette phase de latence, sournoise, insidieuse, correspond au développement d'un œdème pulmonaire qui menace une situation d'équilibre fragile. Cet état peut être rompu dès le moment où l'intoxiqué n'est pas dans un état de repos strict.

La rupture de la phase de rémission correspond à la période d'état au cours de laquelle l'œdème pulmonaire est constitué. Elle débute par une dyspnée avec une cyanose importante et des quintes de toux convulsives qui laissent remonter une expectoration rosée et abondante. L'asphyxie est importante et le malade présente des lèvres violettes témoignant d'une cyanose majeure. Cet état peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aigüe. Si le patient survit au bout de trois jours, l'expérience montre que le malade s'achemine vers la guérison avec une amélioration du pronostic. Cependant des complications infectieuses sont possibles sous forme d'une broncho-pneumonie qui apparaît dans la semaine qui suit la phase de rémission. Les séquelles peuvent exister à titre de fibrose pulmonaire ou de signes fonctionnels comme une gêne respiratoire, une toux quinteuse et des douleurs thoraciques. Le pronostic de cette intoxication est réservé.

2. Particularités de la chloropicrine

La chloropicrine est caustique pour la peau, les yeux, les muqueuses du tractus respiratoire et digestif. Elle présente un puissant pouvoir lacrymogène. Au cours d'une intoxication aigüe l'atteinte cutanée se caractérise par d'intenses brûlures, un érythème puis l'éruption d'une dermite bulleuse, voire d'une ulcération cutanée. Au niveau oculaire, l'intoxication se traduit par une irritation, des picotements, un larmoiement, une rougeur conjonctivale pour des faibles doses. A doses plus élevées survient un œdème palpébral, un œdème cornéen et une ulcération de la conjonctive. La vue est affectée avec une récupération limitée. L'exposition des voies respiratoires se caractérise par une atteinte de l'ensemble du tractus due à la solubilité intermédiaire dans l'eau de la chloropicrine. L'agression des voies supérieures débute par une irritation nasale, une rhinorrhée et des éternuements. L'atteinte intermédiaire s'exprime par une dyspnée immédiate, une toux sèche intense, des douleurs thoraciques et une expectoration muqueuse avec parfois des hémoptysies. Ensuite un syndrome obstructif aigu survient par bronchospasme responsable d'une suffocation. L'agression profonde se traduit par un œdème pulmonaire retardé, puis un syndrome de détresse respiratoire aigüe, mettant en jeu le pronostic vital. La chloropicrine est aussi responsable de troubles digestifs avec un pouvoir nauséux élevé qui se traduit par des vomissements importants, des céphalées et des myalgies. [152]

Bibliographie B : [9] [153] [148] [154]

C. Traitement de l'intoxication par les suffocants

1. Traitements historiques

Les traitements aux suffoqués sont pour la première fois expérimentés lors de la première guerre mondiale. La notice de Achard et Flandin sur les gaz suffocants, datée du 4 juillet 1916, insiste sur la mise au repos du patient dès l'apparition des signes pulmonaires. Elle préconise des saignées régulières d'environ 300 g deux à trois fois par jour qui seront facilitées par une injection sous-cutanée de 250 mg de caféine. Les vomissements améliorent l'état clinique des gazés car les mouvements d'inspiration et d'expiration forcés des poumons facilitent l'évacuation du liquide d'œdème. Pour y parvenir, le sirop d'ipéca est indiqué. De plus, le remède exerce un effet hypotenseur sur le malade et permet de décongestionner le poumon. Les inhalations d'oxygène sont employées pour soulager la dyspnée, et des tonicardiaques (huile camphrée, spartéine, strychnine, caféine) pour soutenir le cœur. Les médecins affectés aux traitements des gazés obtinrent des résultats contradictoires pour certains remèdes puisque certains n'utilisaient pas d'ipeca (Letourbe) ou attestaient du peu d'efficacité des saignées.

2. Traitements actuels

Il n'existe pas de traitement antidotique après une exposition aux gaz suffocants, le traitement est

essentiellement symptomatique. Il faut avant tout soustraire le patient de l'atmosphère toxique par du personnel protégé par un équipement spécial et utiliser des masques à gaz avec des filtres à charbon. Une décontamination s'impose si la peau et les vêtements sont imprégnés. Le transfert dans une unité de réanimation doit être réalisé le plus rapidement possible avec libération des voies aériennes et mise en place d'une ventilation pulmonaire et d'une assistance circulatoire.

a. Oxygénothérapie

Le traitement principal repose sur l'oxygène humidifié par rapport au non humide car il est moins irritant pour les voies respiratoires et il permet de lutter contre la dyspnée et l'hypoxémie. L'oxygénothérapie au masque doit se faire à fort débit (> 10 L.min⁻¹). Une intubation et une ventilation mécanique avec pression expiratoire positive de fin d'expiration sont nécessaires dans les cas les plus graves notamment en cas de spasme laryngé. Ces dispositions permettent de limiter l'œdème pulmonaire lorsque le patient se présente en phase de pénétration du toxique ou dans la phase d'intervalle libre. Lorsque l'œdème est constitué, l'oxygène au masque peut être suffisant. Néanmoins, la ventilation en pression positive s'avère souvent indispensable puisqu'elle permet de limiter les complications cliniques de l'œdème pulmonaire, d'en réduire la gravité, et retarde sa survenue. [144] [148]

b. Bronchodilatateurs et agents alcalins

Des bronchodilatateurs comme le salbutamol ou l'ipratropium peuvent être utilisés seuls ou ensemble en cas de bronchospasme. Ils limitent l'irritation des voies respiratoires ainsi que leur résistance. Notons cependant que ces composés n'ont pas prouvé leur impact sur la mortalité, n'ayant jamais été utilisés en même temps que l'oxygénothérapie. Si l'abord respiratoire est impossible, la voie

IV ou sous-cutanée est possible avec la théophylline, la terbutaline ou l'adrénaline. L'inhalation de bicarbonate de sodium a été proposée, dans le but de neutraliser l'acide chlorhydrique présent dans les poumons, sans qu'il y ait eu d'amélioration clinique notable. [144]

c. Corticothérapie

L'usage des glucocorticoïdes est controversé et il n'existe pas de consensus sur leur utilisation lors de l'intoxication par les suffocants. Il a été prouvé qu'une administration précoce après l'exposition pouvait prévenir le développement de l'œdème pulmonaire. Certains auteurs préconisent l'administration de doses élevées de corticoïdes pendant la période de latence avant l'œdème pulmonaire, toujours pour le prévenir ou en atténuer la gravité. D'autres travaux montrent que les corticoïdes ne semblent pas diminuer la perméabilité alvéolo-capillaire et pourraient même favoriser la surinfection et retarder la cicatrisation des lésions bronchiques.

Les études ont démontré que l'utilisation des corticoïdes n'avait pas d'impact négatif sur la morbi-mortalité, sans que leur efficacité, administrés seuls, ne soit démontrée en raison d'une administration systématique d'oxygène lors de l'intoxication. [119] En revanche, ils peuvent avoir un impact négatif au cours de la phase de récupération car ils entravent la division des cellules alvéolaires de type II ainsi que leur différenciation en type I.

Les glucocorticoïdes sont aussi indiqués dans le traitement du bronchospasme. Pendant le traitement, le patient doit être traité par antibiothérapie et étroitement surveillé pour prévenir tout risque de surinfection. L'effet anti-inflammatoire des corticoïdes prédomine surtout pour le traitement précoce des intoxications.

En pratique, en traitement précoce, on fait inhaler 10 bouffées de bécloétasone (Becotide®) immédiatement après l'instauration de l'oxygénothérapie puis 5 bouffées toutes les heures pendant 24 heures. En même temps, on pratique une injection IV systématique de précaution de 20 mg de bétaméthasone (Betnesol®) toutes les 6 heures

pendant 24 heures. Ce traitement doit être poursuivi pendant cinq jours puis diminué progressivement pour les deux voies d'administration.

Le protocole est renforcé lorsque le pronostic vital entre en jeu. On administre de la prednisone (Cortancyl®) par voie IV : 1000 mg à J1, puis 800 mg à J2 et J3, puis 700 mg à J4 et J5 avec posologie dégressive. La prednisolone (Solupred®) peut être utilisée avec une posologie diminuée de 20%.

Pour traiter le bronchospasme la méthylprednisolone est administrée par voie IV de 700 à 1000 mg par doses fractionnées au cours de la première journée puis diminuée progressivement au cours de la maladie. [119]

d. Mise au repos

Tout exercice physique est contre-indiqué car il favorise la survenue des symptômes et accroît leur gravité. Un sujet qui a été exposé doit être maintenu au repos absolu et réchauffé dès le dégagement. Cette mesure s'applique que le patient présente ou non des symptômes respiratoires et qu'il existe ou non des signes objectifs d'œdème pulmonaire.

e. Autres mesures

En cas de sécrétions abondantes un drainage s'impose avec aspiration des sécrétions même en l'absence de surinfection. Des vasoconstricteurs peuvent être administrés pour corriger l'hypotension ainsi que des solutés de remplissage en urgence (colloïdes). Des vêtements compressifs anti-chocs peuvent être utilisés. La douleur est traitée par l'administration de codéine à raison de 30 à 60 mg par jour. En cas d'hyperalgie la morphine peut être donnée à 15-20 mg. Elle doit cependant être manipulée avec précaution, seulement si une bonne oxygénation est possible et si une assistance ventilatoire est disponible. [119]

III - Toxiques généraux : les cyanures

Les composés cyanurés peuvent être classés suivant cinq grands groupes. Les toxiques employés comme armes de guerre se limitent au premier groupe, l'acide cyanhydrique et les sels simples d'acide cyanhydrique et au deuxième groupe les dérivés halogénés de l'acide cyanhydrique représentés par le chlorure de cyanogène et le bromure de cyanogène. Pour information, les trois autres groupes sont représentés par les nitriles et substances organiques cyanogéniques, les dérivés dont la toxicité n'est pas liée à la libération d'ions cyanates, et les glycosides cyanogéniques d'origine végétale.

A. Propriétés physiopathologiques, physico-chimiques et toxicologiques

1. Caractéristiques physico-chimiques

L'acide cyanhydrique et le chlorure de cyanogène sont liquides à température ambiante et se présentent sous forme limpide et incolore, tandis que le bromure de cyanogène est solide sous forme de cristaux incolores. Le chlorure de cyanogène est le plus volatil et est suivi dans l'ordre décroissant par l'acide cyanhydrique et par le bromure de cyanogène. L'acide cyanhydrique est très soluble dans l'eau et les solvants organiques, comme le bromure de cyanogène à un moindre degré.

En revanche le chlorure de cyanogène est peu soluble dans l'eau mais se dissout facilement dans les solvants organiques, ce qui lui confère une bonne capacité de diffusion, comme l'acide cyanhydrique, à travers les membranes des cellules. L'acide cyanhydrique présente une forte odeur d'amande amère tandis que le chlorure de cyanogène a une odeur piquante et le bromure de cyanogène une odeur piquante très irritante. [154]

		HCN	CICN	BrCN
Tfusion		-15°C	-7°C	-40°C
Tébullition		+26.5°C	+15.8°C	+61.5°C
Densité de vapeur		0.93	0.21	3.65
Volatilité en g/m3 à 25°C		1075	6132	
Etat physique		Liquide incolore	Liquide incolore	
Odeur		Amande amère	Odeur piquante	Odeur piquante et irritante
Solubilité dans l'eau		Forte	Moyenne	Bonne
Solubilité solvants organiques		Moyenne	Moyenne	Bonne
CtL50		660 en 15 s 2000 en 10 min 4500 en 30 min	11000	
DL50 en mg/kg En mg		100 (peau), 1-2 (œil) 0.9 <i>per os</i>		
Durée du risque	-10°C neige tassée, vent	1-4 heures	15 min-4 h	
	+10°C vent modéré, pluie	Qq min	Qq min	
	+15°C soleil, brise	Qq min	Qq min	

Tableau 9 : Propriétés physico-chimiques et toxicologiques des cyanures

2. Physiopathologie de l'intoxication

a. Mécanisme d'action toxique

L'ion cyanure se fixe de manière stable et réversible sur le fer ferrique, le cuivre et le cobalt des cytochromes et en particulier le cytochrome c du complexe IV de la chaîne respiratoire mitochondriale. La respiration cellulaire aérobie est altérée, ce qui entraîne une déviation de la glycolyse vers la voie anaérobie avec production d'acide lactique. L'accumulation d'acide entraîne une acidose métabolique.

Bien que le mécanisme toxicodynamique soit incomplètement compris, d'autres phénomènes ont pu être mis en évidence. Le blocage des enzymes de protection contre le stress oxydatif, comme la catalase et la glutathion peroxydase, est responsable d'une hausse des espèces réactives de l'oxygène, entraînant une peroxydation lipidique des membranes cellulaires et une activation des voies conduisant à l'apoptose. Ensuite, la hausse du calcium intracellulaire entraîne l'activation de voies cellulaires dépendantes du calcium avec pour conséquences la libération de catécholamines responsable d'effets sympathiques transitoires. La hausse de l'activité de ces voies de transmission modifie aussi l'excitabilité neuronale responsable de l'apparition de crises d'épilepsie. Enfin, la libération de monoxyde d'azote aggrave l'intoxication en contribuant à l'apoptose cellulaire et à l'inhibition de la phosphorylation oxydative. [105] [155]

Concentration en HCN		Réaction chez l'homme
Mg/m3	PPm	
300	270	Mortelle après 5 min

200	181	Mortelle après 10 min
150	135	Mortelle après 30 min
50-60	45-54	Toléré 1 h sans effet
20-40	18-36	Symptômes légers après plusieurs heures
22	20	Concentration max permise
	0.9	Odeur d'amande amère décelable
	0.2-0.5	Reconnaissance de l'odeur après entraînement

Tableau 10 : relation dose-effet de l'acide cyanhydrique [156]

A l'état de vapeur l'intoxication est surtout respiratoire avec une grande variabilité individuelle. CtL50 = 1000 mg.min.m³. La DL50 par voie buccale est de 0.9 mg.kg⁻¹

b. Toxicocinétique

Le cyanure d'hydrogène est facilement et rapidement absorbé par les voies pulmonaires, digestives et cutanée, et ses effets peuvent débuter quelques minutes après le début de l'exposition. Il est bien absorbé au niveau de l'estomac car ce dernier est un acide faible (pKa = 9.2 à 25°C) qui est peu dissocié et donc non ionisé dans un environnement acide. Son absorption pulmonaire est importante et peut aller jusqu'à 60% de la dose inhalée. Le passage transcutané est aisé puisque ce composé est soluble dans les lipides. La distribution dans l'organisme est rapide et il diffuse dans de multiples tissus avec une sensibilité importante du cœur, des reins et du cerveau. La diffusion dans les érythrocytes est précoce et importante, il est classiquement admis que la concentration dans les globules rouges est deux à trois fois celle de la concentration plasmatique. L'ion cyanure est aussi lié à l'albumine à hauteur de 60%. La phase de métabolisation est permise par plusieurs voies biochimiques saturables : la voie principale repose sur l'oxydation de l'ion cyanure en thiocyanate. Elle est catalysée par deux enzymes, la rhodanèse de Lang (thiosulfate sulfurtransférase) qui agit en présence de thiosulfate et la 0- mercaptopyruvate-sulfure-transférase en présence de cystéine. [155]

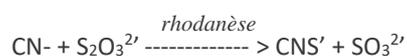


Figure 71 : réaction de détoxification des ions cyanates par la rhodanèse

D'autres enzymes pourraient être impliqués dans la formation des thiocyanates comme la thiosulfate réductase et la γ-cystathionase. La cystéine pourrait aussi permettre d'éliminer l'ion cyanure via une réaction non enzymatique pour former un composé inerte, l'acide 2-amino-thiazolidine-4- carboxylique (AATC). Les voies accessoires reposent sur l'oxydation du cyanure en ions cyanates et sur l'utilisation de l'ion cyanure par le métabolisme cellulaire. L'ensemble des voies biochimiques décrites conduit à l'élimination de 0.017 mg de cyanure par kilogramme de poids corporel et par minute. L'élimination du cyanure se fait par les urines, les fécès, la sueur et l'air expiré sous forme inchangée.

Les AATC et les thiocyanates sont éliminés dans les urines avec en plus un cycle entéro-hépatique pour ces derniers.

c. Propriétés toxicodynamiques

Les cyanures sont irritants pour les yeux et pour la peau à l'exception du chlorure de cyanogène qui atteint uniquement les yeux. L'exposition aux vapeurs entraîne une irritation des voies aériennes supérieures avec une sévérité accrue pour le chlorure de cyanogène. Pour ce composé, l'irritation peut se traduire par une hémorragie des bronches et de la trachée. Pour les trois composés, un œdème pulmonaire peut se développer avec un retard pouvant aller jusqu'à 48 heures. La gravité des lésions dépend des conditions d'exposition, ainsi les atteintes initialement irritantes peuvent

devenir caustiques et responsables d'ulcères en particulier pour le bromure de cyanogène.

Les cyanures sont responsables d'une asphyxie cellulaire avec en plus des propriétés suffocantes et lacrymogènes pour le bromure et le chlorure de cyanogène, suite aux ions chlore et brome libérés au niveau des muqueuses. Le bromure de cyanogène est plus toxique que l'acide cyanhydrique. Il est intéressant de noter que la loi de Haber n'est pas respectée pour les cyanures en raison de la présence de systèmes de détoxification dans l'organisme. Il n'est donc pas équivalent de rester pendant une courte durée dans une atmosphère très concentrée en toxique ou pendant une longue durée dans une atmosphère peu concentrée. [32] [157] [158] [148]

B. Signes cliniques de l'intoxication

L'intoxication à l'acide cyanhydrique revêt plusieurs formes cliniques suivant la dose d'exposition au toxique, tandis que le risque principal est l'anoxie cérébrale et l'arrêt cardiorespiratoire.

La forme subaiguë ou mineure se manifeste par une irritation nasale et laryngée puis par des céphalées, une sensation de vertige, d'anxiété, d'angoisse. Les jours suivants sont caractérisés par des troubles digestifs sous forme d'une hyperacidité gastrique et une entérite duodénale et parfois des vomissements. Une glycosurie a été décrite. Ces signes sont réversibles et ne laissent pas de lésions particulières. La résolution se fait de manière apparente en quelques heures avec ou sans traitement.

La forme aiguë grave survient immédiatement si le toxique est l'acide cyanhydrique, le bromure ou le chlorure de cyanogène. Pour les dérivés halogénés ils présentent en plus des propriétés toxiques ainsi qu'un fort pouvoir d'irritation pulmonaire. L'intoxication se divise en plusieurs phases : La première phase débute d'emblée par des troubles respiratoires sous forme d'oppression thoracique, d'une soif d'air intense et d'une dyspnée ample et rapide, c'est la dyspnée cyanhydrique. La polypnée est responsable d'une alcalose respiratoire avec ensuite une acidose métabolique de type lactique qui est constamment présente. Les signes respiratoires sont majeurs et constants. D'autres signes tels que des vertiges, des angoisses, une confusion, une agitation, une faiblesse et des tremblements musculaires sont présents.

La deuxième phase se traduit par des troubles neurologiques avec une mydriase, une amaurose, une hypoacousie puis une perte de connaissance avec un coma profond. Survient ensuite les convulsions sous forme de crises convulsives tonico-cloniques et d'une miction involontaire.

La phase terminale se traduit par un arrêt respiratoire progressif secondaire à la dépression des centres respiratoires puis par un arrêt cardiaque progressif précédé d'un collapsus cardiovasculaire,

d'une tachycardie et d'une bradycardie. L'arrêt respiratoire précède toujours l'arrêt cardiaque. S'ils sont rapprochés, la peau garde une teinte normale, mais peut prendre un aspect cyanosé lorsqu'ils sont séparés de quelques minutes. Des mouvements respiratoires résiduels peuvent s'observer à ce stade, ils sont nommés gasp. [156] [155]

La forme suraiguë ou foudroyante est caractérisée par un arrêt cardiorespiratoire brutal et la mort au bout de quelques minutes avec des convulsions et un coma profond hypotonique. Le patient présente une hyperpnée transitoire en 15 secondes avec ensuite une apnée en 3-5 minutes. Il perd connaissance en 30 secondes. Le cœur peut s'arrêter dans les secondes qui suivent l'inhalation. La mort survient 5-8 minutes après l'exposition. La cyanose est absente en raison de l'arrêt de la consommation d'oxygène. Ce tableau survient par inhalation ou ingestion d'une concentration élevée d'acide cyanhydrique. [148] [155]

L'intoxiqué peut présenter une odeur d'amande amère, une pupille normale voire dilatée par opposition à l'intoxication aux neurotoxiques. Une teinte rouge cerise des téguments, liée à l'augmentation de l'oxygène du sang veineux par défaut d'extraction tissulaire, doit évoquer une intoxication aux cyanures. L'oxygène n'est plus consommé par

les tissus ce qui explique l'absence de cyanose et la couleur rosée des téguments.

La symptomatologie du chlorure de cyanogène est comparable à celle de l'acide cyanhydrique, accompagné en outre d'un effet lacrymogène avec une irritation oculaire, d'une atteinte nasale et des voies respiratoires, avec rhinorrhée et bronchoscécrétion.

C. Traitements

Il n'existe pas aujourd'hui de consensus international pour le traitement de l'intoxication cyanhydrique. Chaque pays dispose de son propre arsenal thérapeutique avec des protocoles de traitement différents.

1. Traitement évacuateur

Les premiers moyens thérapeutiques proposaient des vomissements provoqués par administration d'apomorphine, ou le lavage gastrique avec du permanganate de potassium à 2 pour 1000 qui permettait d'oxyder le cyanure lorsque l'intoxication était causée par son ingestion. Aujourd'hui, le protocole repose sur le retrait de l'intoxiqué de l'atmosphère infectée ou le lavage gastrique avec ensuite administration de charbon activé. [159]

2. Traitement symptomatique

La prise en charge repose sur une hospitalisation en réanimation, par une ventilation assistée en cas de coma suite à l'arrêt cardiorespiratoire, et un remplissage vasculaire associé à des catécholamines pour le traitement du collapsus vasculaire. Les convulsions seront traitées par diazépam ou clonazépam et le traitement de l'acidose métabolique repose sur la perfusion de bicarbonate de sodium molaire par voie IV si le pH artériel est inférieur ou égal à 7,10 car les catécholamines perdent leur efficacité sur les récepteurs adrénergiques. [105]

3. Traitement spécifique

Il existe de nombreux antidotes spécifiques à l'intoxication cyanhydrique mais nombre d'entre eux ne sont plus utilisés aujourd'hui. Les traitements actuels ont deux objectifs : détoxifier ou fixer les ions cyanures pour qu'ils ne pénètrent plus dans les cellules (agents chélateurs). La détoxification peut se faire en augmentant l'élimination des cyanures par le thiosulfate de sodium ou en les déplaçant de la cytochrome oxydase grâce aux agents méthémoglobinisants. [105] [160] [156] [161]

a. Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie a démontré son efficacité dans le traitement de l'intoxication après des expériences sur les animaux. Elle est observée en 1937 par Wirth et confirmée par Gorth et Norberg en 1946. L'administration d'oxygène normobare à haut débit (12 à 15 L/min) avec une fraction inspirée d'oxygène à 100% est à réaliser le plus précocement possible et pendant au moins 6 h jusqu'à la normalisation des lactates. L'apport massif de dioxygène permettrait une réactivation des cytochromes oxydases par déplacement des ions cyanures selon la loi d'action de masse. De plus, l'oxygène pourrait être capable d'activer la voie biochimique responsable de la transformation du cyanure en thiocyanates. L'oxygène augmente l'efficacité des nitrites et du thiosulfate de sodium.

b. Chélateurs du cyanure

Les dérivés du cobalt sont représentés par l'hydroxycobalamine ou vitamine B12 et par l'EDTA dicobaltique.

L'hydroxycobalamine est naturellement présente dans l'organisme à de faibles concentrations et est stockée dans le foie. Sa réaction avec les ions cyanures est rapide et irréversible et repose sur la substitution du radical hydroxyle lié à l'atome de cobalt trivalent (Co^{3+}) par un radical nitrile livrant au final la cyanocobalamine. La vitesse de la réaction est d'autant plus élevée que le milieu est acide, ce qui est le cas au cours de l'intoxication cyanhydrique. Elle est éliminée dans les urines par filtration glomérulaire avec une demi-vie d'élimination de 19 heures. En raison de la coloration rose de l'hydroxycobalamine, son administration par voie IM entraîne une coloration rosée temporaire des muqueuses et rouge des urines qui disparaît en 7 jours. L'hydroxycobalamine fixe de façon équimolaire une molécule de cyanure ce qui nécessite une forte dose thérapeutique : la posologie pour un adulte est de 5 grammes en perfusion IV de 10 minutes. En cas d'arrêt cardiorespiratoire, la posologie est d'emblée de 10 grammes. En France cet antidote est le cyanokit®. La boîte contient un flacon avec 5 g de poudre et un flacon de solvant (250 ml de NaCl à 0.9%), pour reconstituer l'antidote et l'administrer par voie IV d'après le Vidal. L'hydroxycobalamine représente la meilleure solution pour les formes modérées à sévères ainsi que dans les milieux complexes.

Le sel dicobaltique de l'acide édétique, ou EDTA, libère après administration deux ions Co^{2+} qui peuvent fixer de façon équimolaire deux ions cyanures. La liaison entre le cyanure et le cobalt est très stable, ce qui permet une élimination du complexe dans les urines. Il est indiqué lorsque l'intoxication à l'acide cyanhydrique est confirmée et ne doit pas retarder l'oxygénothérapie ni le traitement symptomatique. Cet antidote est commercialisé en France sous le nom de Kelocyanor®, sous forme d'une boîte de 6 ampoules de 20 millilitres dosés à 1,5 % et à injecter par voie IV. L'injection doit être

de 2 ampoules le plus rapidement possible, suivies d'une injection immédiate de soluté glucosé à 30%. Si l'efficacité n'est pas suffisante (persistance d'une pression artérielle trop basse), une troisième ampoule peut être injectée dans les 5 minutes. L'utilisation de l'EDTA est cependant limitée en raison d'effets indésirables importants, notamment cardiovasculaire sous forme d'hypo ou d'hypertension, de tachycardie et d'extrasystoles. Des effets secondaires digestifs sont parfois présents sous forme de nausées, vomissements et de diarrhées. Des sueurs profuses ainsi que des réactions anaphylactiques à titre d'œdèmes de Quincke ou angioneurotiques sont possibles. Enfin, une toxicité rénale est présente. En cas de surdosage en cobalt, une perfusion IV d'EDTA calcium disodique sera réalisée une à deux fois par jour. [119]

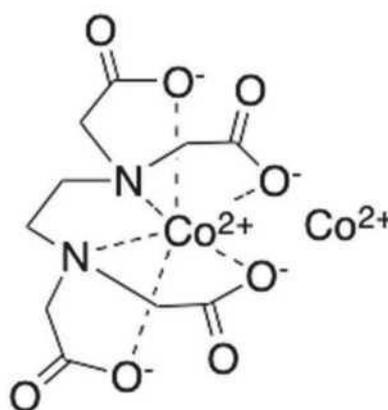


Figure 72 : structure chimique de l'EDTA dicobaltique [155]

c. Le thiosulfate de sodium

Le thiosulfate de sodium est un substrat de la rhodanèse qui peut être donné en monothérapie. La réaction du cyanure avec le thiosulfate de sodium permet sa détoxification en sulfocyanure (ions thiocyanates) dans le compartiment intracellulaire, suivie d'une élimination dans les urines. Son utilisation comme antidote est limitée en raison de son faible

volume de distribution, de sa demi-vie courte, ainsi qu'un délai d'action long, secondaire à une longue durée de pénétration dans les cellules et les mitochondries où se situe la rhodanèse. S. Lang découvre cette action en 1895 et montrera que la détoxification ne peut se faire sans l'action de l'organisme. Il faudra attendre 1933 pour qu'un autre scientifique allemand, K. Lang, découvre la rhodanèse responsable de la formation de sulfocyanate à partir d'hyposulfite de sodium et de cyanure de sodium. Elle est ubiquitaire mais est majoritairement présente dans le foie.

La lenteur de la réaction ne pose pas de problème en clinique, puisque le thiosulfate est administré en perfusion lente, à la posologie de 8 à 12.5 grammes par jour, seul, ou en association avec d'autres antidotes comme les nitrites. L'efficacité de la combinaison du nitrite de sodium et du thiosulfate a été mise en évidence par Chen et Dose en 1952. Cette association permet de renforcer l'effet antidotique et de traiter le patient le temps que le thiosulfate exerce son effet. Chen a également prouvé que cette association était la plus robuste en comparaison des associations avec du bleu de méthylène ou du nitrite d'amyle additionné au thiosulfate. Au final, Chen a proposé une combinaison de nitrite d'amyle inhalé précoce puis du nitrite de sodium et du thiosulfate par voie IV. L'utilisation,

seule, de cet antidote est bien tolérée, mais peut donner des nausées et des vomissements lors d'une administration intraveineuse. Il faut être prudent en cas d'exposition chronique aux thiocyanates qui peuvent entraîner une intoxication car ils sont en équilibre avec les ions cyanures, néanmoins les thiocyanates sont dialysables. [162] [163] [155] Pour conclure, cet antidote est celui pour lequel il existe l'expérience la plus importante, il est le mieux toléré mais sa durée d'action est brève.

d. Les agents méthémoglobinisants

Une autre stratégie d'élimination des ions cyanures est la formation de méthémoglobine (oxydation du fer ferreux en fer ferrique de Thème de l'hémoglobine), pour laquelle Tacide cyanhydrique a une meilleure affinité par rapport aux molécules hémiques mitochondriales. Sa liaison entraîne la formation de cyanméthémoglobine. Ensuite, l'administration de thiosulfate de sodium permet d'éliminer le cyanure sous forme d'ions thiocyanates. Cette hausse d'affinité est découverte par le pharmacologue allemand Rudolf Kobert en 1900.



Figure 73 : Rudolf Kobert (1854-1918) pharmacologue allemand

d.I. Bleu de méthylène

En 1932, Geiger utilise du bleu de méthylène pour traiter l'intoxication. Son mode d'action et son utilisation comme antidote est établi par Wendel et Hug en 1933. Ce dernier montre la même année, que le nitrite de sodium est plus efficace que le bleu de méthylène. Ensuite, Chen et Rose démontrent, en 1952, l'efficacité du nitrite d'amyle comme autre antidote contre l'intoxication au cyanure avec une activité deux fois plus importante que le bleu de méthylène. Ces mêmes chercheurs proposent l'association des nitrites et du thiosulfate de sodium pour traiter l'intoxication comme nous l'avons dit précédemment. [164] [165] [156] [166] [163]

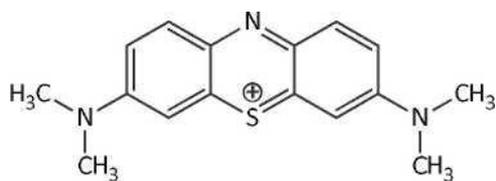


Figure 74 : Structure chimique du bleu de méthylène
d.2. Les nitrites

En 1929, Mladoveanu et Gheorghiu découvrent fortuitement l'action du nitrite de sodium sur des chiens empoisonnés au cyanure de potassium, à savoir qu'il permet la survie de ces animaux. Le nitrite d'amyle, administré par voie pulmonaire, agit rapidement mais présente une courte durée d'action (faible demi-vie) et induit la formation d'une faible quantité de méthémoglobine par voie IV, à hauteur de 7% alors qu'il en faudrait au minimum 15%. Il est actif par inhalation après l'avoir déposé sur une compresse. Le nitrite de sodium a une durée d'action plus longue. Les effets inducteurs de méthémoglobine sont plus robustes et prévisibles que le nitrite d'amyle. Il est administré par voie intraveineuse et permet de former 8 à 20 % de méthémoglobine. Cependant, le taux d'administration et les effets toxiques limitent la dose requise pour optimiser l'efficacité. Les nitrites présentent plusieurs effets indésirables qui limitent leur utilisation, notamment une importante vasodilatation, parfois associée à une syncope, une hypotension et une tachycardie. Des vertiges avec des nausées et vomissements sont aussi possibles. De plus, leur administration nuit au transport d'oxygène vers les cellules. [161] [162]

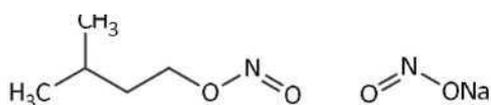


Figure 75 : structure chimique du nitrite d'amyle et du nitrite de sodium

Des études ont montré que la formation de méthémoglobine par les nitrites n'était pas le seul mécanisme antidotique. Ces conclusions ont rapporté les propriétés vasomotrices de ces produits via la possible formation d'oxyde nitrique. Ils pourraient atténuer la toxicité par vasodilatation des vaisseaux. Les nitrites sont associés aujourd'hui sous forme d'une trithérapie (nitrite d'amyle + nitrite de sodium + thiosulfate de sodium) pour qu'ils aient un intérêt clinique. Ils sont surtout utilisés aux États-Unis. L'utilisation de ces traitements seuls ne convient pas à toutes les situations cliniques puisqu'il faut du temps pour former la méthémoglobine, limitant donc son emploi hors cas d'urgences. De plus, le contrôle de la méthémoglobinémie doit être régulier pour éviter tout risque d'hypoxémie systémique.

d.3. le 4-méthylaminophénol (4-DMAP)

D'autres agents méthémoglobinisants ont été proposés comme traitement de l'intoxication. Ils sont regroupés sous le nom d'aminophénols et comprennent le p-aminopropiophénone, le p- aminoheptanoylphénone, le p-aminooctanoylphénone et le 4-diméthylaminophénol (4-DMAP).

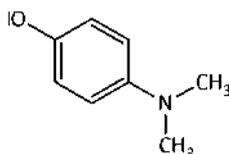


Figure 76 : structure chimique du 4-DMAP

Seul ce dernier est utilisé en clinique lors d'intoxications aiguës et est administré par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse. Il a été utilisé seul et en associations avec d'autres antidotes. Contrairement aux autres antidotes, le 4-DMAP induit rapidement des taux élevés de méthémoglobine lorsqu'il est administré par voie IV. La

dose de 3.25 mg/kg entraîne un taux de méthémoglobine à 30% en 10 minutes et 15% en 1 minute sans effets sur le système cardiovasculaire. Cette administration doit être suivie d'une dose de thiosulfate de sodium. Ces propriétés rendent son utilisation délicate et nécessite un suivi continu de la méthémoglobinémie. Lorsque ce taux est trop élevé, il est recommandé d'utiliser comme remède le bleu de toluidine ou le bleu de méthylène pour traiter cet excès. De plus, le 4-DMAP présente des effets indésirables tels qu'une réticulocytose, une hémolyse et une néphrotoxicité. Une nécrose au point d'injection et de la fièvre sont possibles lorsque l'administration se fait par voie intramusculaire. [167]

e. Synthèse

Antidote	Mécanisme d'action	Avantages	Inconvénients
Hydroxycobalamine	Chélateurs des ions cyanure	Action immédiate Efficacité démontrée Sécurité d'utilisation	Puissance réduite
EDTA		Action immédiate Activité puissante Efficace même après usage tardif	Nombreux effets secondaires
Thiosulfate de sodium	Augmente la clairance du cyanure	Efficacité démontrée Sécurité d'utilisation	Action retardée
Nitrite d'amyle	Inducteurs de méthémoglobine	Action immédiate	Effets inducteurs faibles et imprévisibles Toxicité
Nitrite de sodium			Taux d'administration insuffisant Toxicité
4-DMAP			Nécrose au point d'injection Méthémoglobinémie excessive

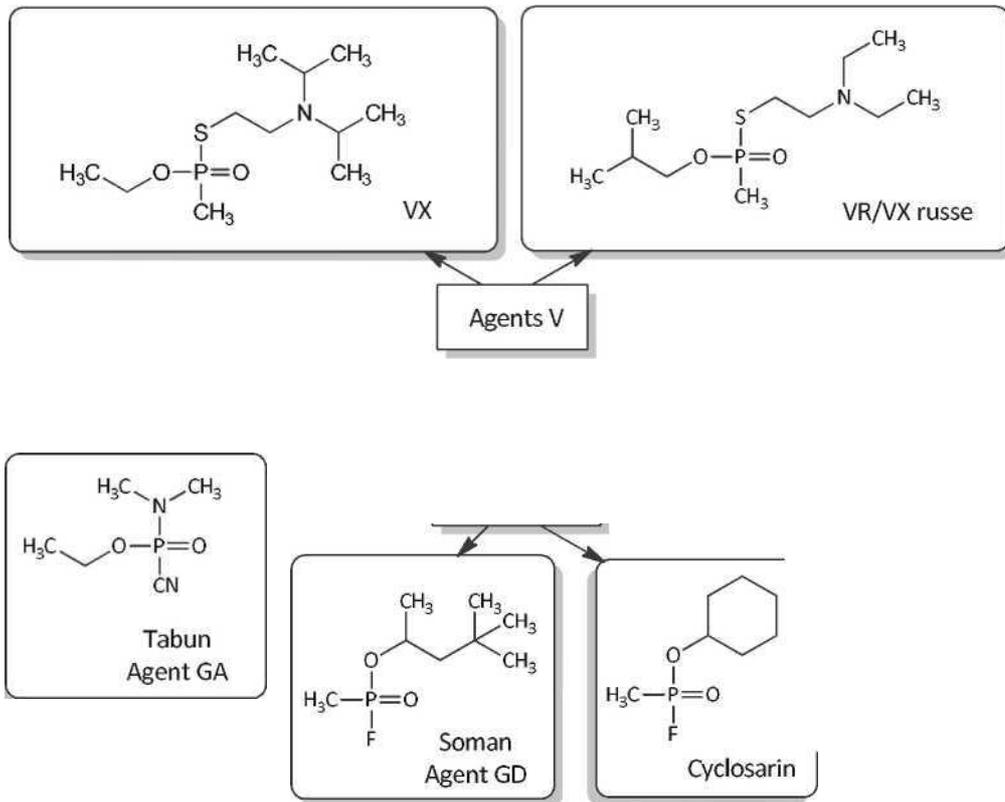
Tableau 11 : résumé des propriétés des antidotes aux cyanures [161] [162] [168]

IV - Neurotoxiques organophosphorés

Les organophosphorés sont des composés très toxiques pour le système nerveux et neuromusculaire, on distingue les pesticides organophosphorés (POP) et les neurotoxiques organophosphorés (NOP).

Ces derniers se classent chimiquement en deux grandes familles : les agents G ou triions qui sont des dérivés ester de l'acide cyano ou fluorophosphonique dont la toxicité dépend des

groupements associés. Les agents de cette classe se composent du sarin, du tabun, du soman et du cyclosarin. La deuxième famille correspond aux agents V (VX, VR ou VX russe) ou amitons qui sont des esters de l'acide thiophosphonique. Les composés neurotoxiques sont porteurs d'un groupement nucléophile beaucoup plus labile que les pesticides, ce qui leur confère une toxicité bien plus importante. [169] Il existe un nombre important de NOP, nous nous attacherons à décrire les principaux d'un point de vue historique ainsi que ceux ayant déjà été utilisés au



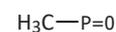
cours des conflits armés.

Série G	cyclosarin	O-cyclohexylmethylphosphonofluoridate
	Tabun	O-éthyl N, N-dimethylphosphoroamidocyanidate
	Sarin	O-isopropylmethylphosphonofluoridate
	Soman	O-1,2,2-triméthylpropylmethylphosphonofluoridate
Série V	VX	O-éthyl-S-[2(diisopropylamino)éthyl]méthylphosphonothioate

A. Propriétés physico-chimiques et toxicologiques

Les NOP sont très lipophiles et dotés d'un pouvoir de pénétration considérable puisqu'ils sont absorbés à 30% par voie inhalée et à 70% par voie cutanée. Ils se répartissent dans tout l'organisme en particulier le tissu adipeux. L'exposition par les vapeurs détermine une apparition immédiate des signes cliniques tandis qu'une exposition percutanée entraîne une latence de 2-3 h dans l'expression des symptômes. [115]

Le sarin et le tabun sont considérés comme fugaces, ils ne s'accumulent pas et sont facilement dispersibles. Le soman est semi-persistant tandis que le soman épaissi et le VX sont persistants plusieurs heures à plusieurs jours selon les conditions climatiques. Le VX est assez persistant dans l'environnement.



Ils ont tous une densité de vapeur élevée, ce sont des gaz lourds qui restent près du sol. Les agents G se présentent sous forme de liquide et sont volatils à température ambiante tandis que les agents V le sont peu. La forte volatilité des agents G fait qu'ils présentent un danger à l'état de vapeur ou de liquide. Le sarin est l'agent G le plus volatil et s'évapore moins vite que l'eau. En revanche le VX présente peu de risque vapeur à température ambiante puisqu'il s'évapore lentement, mais peut devenir dangereux lorsque la température augmente dès 40-45°C ou si l'individu est à grande proximité du toxique. Pour ces raisons les agents G agissent essentiellement par inhalation tandis que les agents V constituent un danger surtout par voie percutanée.

	Tabun	Sarin	Soman	VX
Densité de vapeur	5.63	4.8	6.3	9.2
Pression de vapeur à 20°C et 25°C (mmHg)	2.2 0.07	1.48 2.9	0.5 0.3	0.00011 0.0007
T fusion	-49°C	-56°C	-70 à -80°C	-30°C
T ébullition	240°C	147-150°C	167-198°C	292-300°C
Volatilité (mg.m ⁻³) (T°C)	612(25°C)	12500(20) 17000(25)	2060(20) 3000(25)	3(20) 8 à 10(25)
Etat physique à 20°C	Liquide incolore à brun foncé	Liquide incolore jaune à brun	Liquide incolore à brun foncé	Liquide incolore à huileux jaunâtre
Odeur	Pur : aucune Impuretés : fruitée	Inodore à faible et aromatique	Odeur pinacologique, fruitée (pur), ail (impur)	Inodore à faible
Hydrolyse	Faible à lente	Rapide à pH >9	Totale en 5 min dans NaOH 5%	Très lente
Solubilité	Faible dans l'eau et élevée dans les solvants organiques	Miscible à l'eau	Faible dans l'eau et élevée dans les solvants organiques	Faible dans l'eau
LCt50 (mg.min/m ³) Vapeur percutané	400	100	50	10
LCt50 (mg.min/m ³) Vapeur inhalée	70	35	35	15
DL50 pour un homme de 70 kg	4 mg	1 mg	< 1 mg	0.5 mg
<small> #4-1' C 0J E (D C O c JD GO c 03 "O o o c 03 #4-1' U) en o CL </small>	-10°C neige tassée sans vent		1-2 jours	
	+10°C vent modéré, pluie		15 min-4 h	1-16 sem
	+15°C soleil		15 min-1 h	1-12 h

Tableau 12 : Caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques des NOP [110] [119]

Ce sont tous des agents chimiques stables. Les agents G sont hydrolysés dans les solutions basiques, ce qui explique que les solutions de décontaminations aient un caractère alcalin. Ils sont aussi dégradés par les oxydants forts comme l'hypochlorite de sodium ou de calcium. Ils ne sont pas arrêtés par les masques et gants chirurgicaux classiques. Ils sont capables de s'adsorber ou de pénétrer les matériaux les plus courants, comme le bois, le cuir, les

vêtements, le latex ou le caoutchouc. Ils ont également un effet rémanent puisqu'ils peuvent être relargués par ces mêmes matériaux par désorption ou évaporation progressive. Le personnel qui les manipule doivent porter des gants en caoutchouc épais ainsi que des masques avec des filtres à charbon. [170] [148]

B. Mode d'action

Les neurotoxiques organophosphorés sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tissulaire et vasculaire, qui entraînent une accumulation d'acétylcholine au niveau des fentes synaptiques et dans les érythrocytes. Le système nerveux autonome est atteint, qui se caractérise par une hyperstimulation des récepteurs périphériques post-synaptiques muscariniques et nicotiniques du système nerveux parasympathique et des récepteurs nicotiniques des ganglions sympathiques. Les glandes surréaliennes sécrètent également de la noradrénaline au début de l'intoxication. Le système nerveux central est aussi touché avec une atteinte des récepteurs cholinergiques centraux. Enfin, le système nerveux somatique est touché par l'activation des récepteurs nicotiniques situés au niveau des plaques motrices des muscles striés squelettiques.

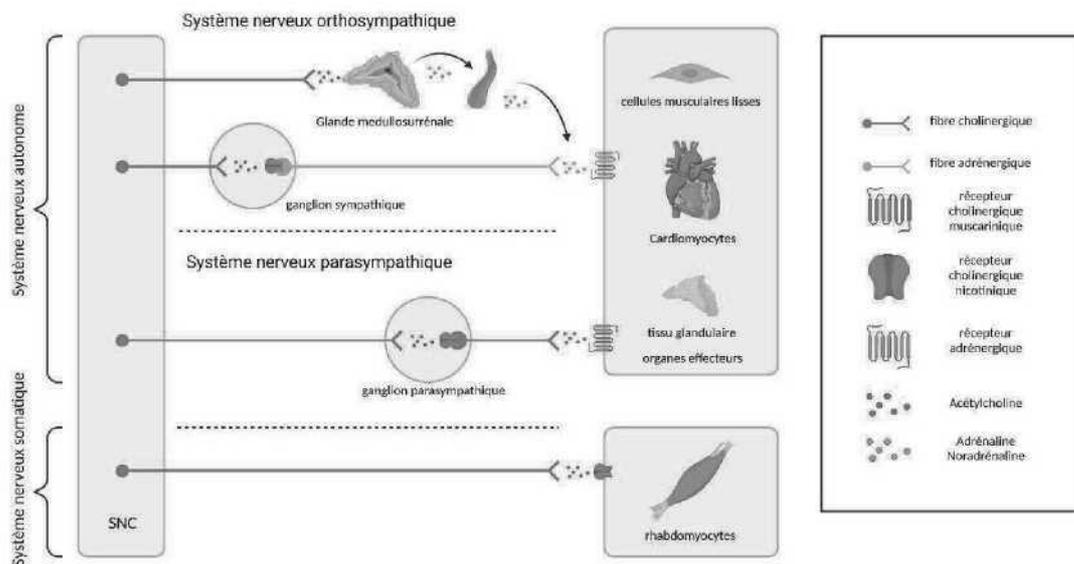


Figure 78 : Schéma de fonctionnement du système nerveux périphérique

D'un point de vue chimique, les NOP inhibent l'acétylcholinestérase car ils ont une analogie structurale avec l'acétylcholine. Ils se fixent fortement au site estérasiqque de l'enzyme par une liaison covalente de façon réversible ou non.

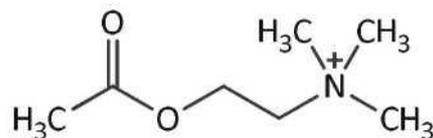
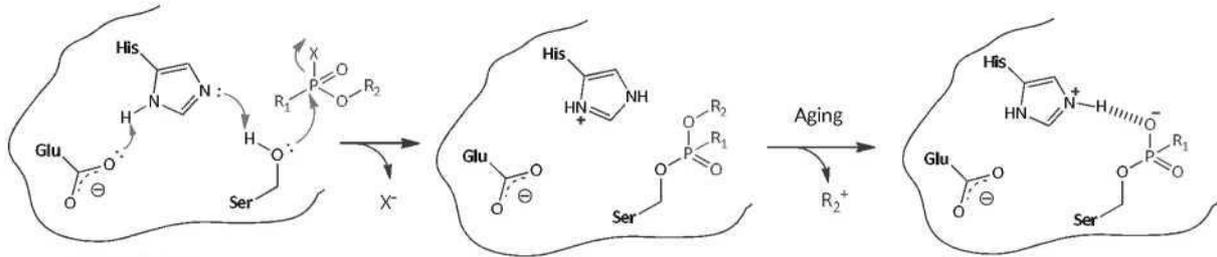


Figure 79 : Structure chimique de l'acétylcholine

Après la formation de la liaison covalente au site estérasiqque, sur la sérine (Ser) elle peut être hydrolysée, ce qui libère l'enzyme et la ramène à son état initial, mais ce processus est long. La durée pour parvenir à l'hydrolyse peut être réduite, on parle de réactivation de l'enzyme. Cette liaison est réactivable jusqu'à 48 h par les oximes qui sont les antidotes des intoxications aux organophosphorés. Ensuite, il peut se produire une déalkylation, à nouveau par hydrolyse du toxique qui rend sa liaison irréversible avec l'acétylcholine estérase, on parle alors de phénomène de

vieillessement ou « aging ». L'enzyme n'est plus fonctionnelle et n'est plus réactivable (figure 80 à droite). Le délai de vieillissement est variable selon le toxique, il est de quelques minutes pour le soman, de 5 à 6 heures pour le sarin et



supérieur à 46 h pour le tabun et le VX. [110] Les NOP ont aussi un effet sur les récepteurs post- synaptiques au glutamate et au GABA, ils diminuent le potentiel post-synaptique inhibiteur pour ce dernier, mais ne modifient pas le potentiel post-synaptique excitateur du glutamate. [128]

C. Signes cliniques

La nature de la symptomatologie dépend du mode d'intoxication et de la dose toxique. Le début de l'intoxication correspond à une irritation cutané-muqueuse sous forme d'une rhinorrhée sévère quelle que soit la dose à laquelle le patient est exposé.

site catalytique

acétylcholinestérase phosphorylée

acétylcholinestérase vieillie

Classiquement, on décrit 3 grands tableaux cliniques lors d'une intoxication systémique. Le premier tableau

Figure 80 : Mécanisme de vieillissement de l'acétylcholinestérase R1/R2 = groupement alkyl ; X = groupement partant (CN = tabun ; S = Sarin/soman ; VX = SfCl-bhMCsHyh)

se constitue de 3 syndromes qui constituent la crise cholinergique due à l'accumulation d'acétylcholine au niveau des fentes synaptiques.

Syndrome muscarinique : Il résulte d'une hyperactivation des glandes exocrines responsable de larmoiements, d'une diaphorèse, d'une rhinorrhée et d'une bronchorrhée. Des troubles digestifs sont présents avec douleurs abdominales, vomissements et diarrhées. On note également une bradycardie sinusale associée à une hypotension, un bronchospasme, une miction involontaire et un myosis dont l'intensité est sans rapport avec la gravité de l'intoxication. L'atteinte oculaire survient lors

d'une exposition aux vapeurs mais ne se produit pas, ou se produit de façon retardée après une atteinte systémique.

Syndrome nicotinique : la dépolarisation prolongée de la plaque neuromusculaire entraîne des fasciculations, des crampes, et une paralysie musculaire en particulier des muscles respiratoires, du diaphragme et des muscles laryngés qui peuvent conduire au décès du patient. Ce syndrome apparaît plus tardivement et contribue à la gravité de l'intoxication. Des complications cardiaques peuvent survenir sous forme d'hypo ou d'hypertension artérielle, d'une tachycardie au début de l'intoxication, de troubles du rythme ou d'un arrêt cardiocirculatoire. Les fasciculations surviennent après exposition à la forme liquide ou pendant la phase systémique de l'intoxication.

Syndrome central : Il débute par des troubles du comportement sous forme d'excitation et d'une ataxie. L'évolution se caractérise par des troubles de la conscience puis des convulsions qui peuvent se compliquer en état de mal épileptique.

Le deuxième tableau correspond au syndrome intermédiaire qui apparaît 24 à 96 h après la phase d'intoxication aiguë et la régression des signes cholinergiques. La rémission survient progressivement en 1 à 3 semaines. Les signes se constituent d'une atteinte musculaire avec faiblesse des muscles proximaux des membres et des fléchisseurs du cou, et une atteinte des muscles respiratoires. L'atteinte du diaphragme est à l'origine d'une insuffisance respiratoire aiguë. On observe parfois une aréflexie ostéotendineuse, l'atteinte des nerfs crâniens est habituelle.

Le dernier tableau se caractérise par une polyneuropathie retardée survenant 1 à 3 semaines après la crise cholinergique. Il s'exprime par une atteinte sensivomotrice des extrémités surtout aux membres inférieurs avec des crampes musculaires, une hypotonie et une diminution des réflexes ostéotendineux qui peut évoluer vers une paralysie flasque. Cette neuropathie est indépendante de l'inhibition de l'acétylcholinestérase contrairement au syndrome intermédiaire.

% d'inhibition de l'AchE	Niveau d'intoxication	Signes cliniques	Rémission
50-60%	Léger	Vertiges, nausées, hypersalivation, larmolement, myosis, bronchospasme	1 à 3 jours
60-90%	Modéré	Diaphorèse, vomissements, diarrhées, bradycardie, hypertonie, tremblements des mains et de la tête, démarche perturbée, cyanose, douleur thoracique	1 à 2 semaines
90-100%	Sévère	Myoclonies, convulsions généralisées, perturbations psychiques, oedème aigue pulmonaire, coma	Décès par défaillance cardiorespiratoire

Tableau 13 : Signes cliniques et proportion d'acétylcholinestérase inhibée

Note : les carboxyestérases plasmatiques inactivent les NOP. Ainsi, les souris et les rats sont moins sensibles que les êtres humains car ils ont plus de carboxyestérases dans le plasma.

D. Traitements

Avant toute chose, l'intoxiqué doit être soustrait à l'atmosphère toxique par du personnel médical protégé par des équipements adaptés.

1. Traitement évacuateur

La décontamination est à réaliser le plus rapidement possible pour bloquer la pénétration du toxique. Elle doit débuter par le déshabillage du patient puis un lavage abondant de la peau à l'eau et au savon. On peut utiliser un agent alcalin ou des poudres adsorbantes comme la terre de foulon, le talc ou la farine. Une étude a montré que le talc et la farine étaient plus efficaces que l'eau savonneuse pour la décontamination [171]. L'hydroxyde de sodium peut être utilisé en cas d'urgence mais est corrosif pour la peau, les yeux, les plaies et les muqueuses. Le permanganate de

potassium est aussi une solution de décontamination, mais doit être préparé à l'avance car il se dissout lentement dans l'eau. Le traitement de choix lors d'une intoxication cutanée reste l'hypochlorite de sodium dilué à 0.5%. Un lavage gastrique peut être réalisé en cas d'ingestion. Une décontamination digestive par du charbon actif n'est pas utile au cours des intoxications aiguës, aussi bien à dose unique qu'à doses répétées en raison de l'absorption rapide des NOP. [172]

2. Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique a pour objectif de maintenir la fonction respiratoire et de traiter les convulsions induites par l'intoxication. La défaillance respiratoire peut être associée à des troubles de la conscience et nécessite une ventilation artificielle avec intubation (forme grave) ou une oxygénation au masque (forme modérée). L'oxygénation des tissus est importante avant d'administrer l'atropine car elle réduit le risque de fibrillation ventriculaire. [170] Ces traitements sont d'une efficacité remarquable. Lorsque la dose de NOP est suffisante, l'intoxication entraîne des convulsions. Elles sont traitées par l'administration de benzodiazépines à des posologies dépendantes de l'état clinique du patient avec une dose de charge par voie IV lente puis une dose d'entretien. Le clonazépam et le diazépam sont utilisés en phase aigüe tandis que le midazolam est réservé à l'état de mal épileptique. Ce choix s'explique par le fait que le midazolam est plus rapide et plus puissant pour arrêter les crises induites par les NOP. [170] Une étude a montré que l'association des benzodiazépines aux oximes et à l'atropine diminue la morbidité et la mortalité lors d'une intoxication aux organophosphorés [173]. En cas de défaillance hémodynamique la plupart du temps secondaire à une vasoplégie, un remplissage vasculaire de 500 à 1000 ml de sérum salé isotonique toutes les 15 à 20 minutes est recommandé. [172]

3. Traitement spécifique

Le traitement spécifique repose sur deux grands antidotes, l'atropine et les oximes.

a. Atropine

Le sulfate d'atropine traite le syndrome muscarinique de la crise cholinergique en bloquant les récepteurs muscariniques post-synaptiques périphériques et centraux. Par contre il n'agit pas sur les

récepteurs nicotiques [174]. Par conséquent, il ne neutralise pas les fasciculations, la faiblesse musculaire, la paralysie flasque ou l'arrêt respiratoire. En revanche, il permet de résoudre la bradycardie, d'assécher les sécrétions exocrines et réduire la contraction des muscles lisses ce qui entraîne une diminution de la bronchoconstriction et de l'hyper motilité gastrointestinale. [174] Il n'est pas nécessaire de provoquer l'apparition des signes anticholinergiques comme une mydriase, une sécheresse des muqueuses et/ou une tachycardie qui sont des signes de surdosage. [172] L'atropine présente aussi des propriétés anticonvulsivantes et neuroprotectrices après l'exposition aux neurotoxiques organophosphorés, et améliore la réponse thérapeutique au traitement anticonvulsivant associé. [173]

Il n'existe aujourd'hui aucun consensus quant à la procédure à respecter pour le traitement de l'intoxication par atropine puisqu'il existe aujourd'hui plus de 30 protocoles d'administration. De façon générale, le traitement par cet antidote peut nécessiter des doses élevées en fonction du patient. Les signes de rémission de l'intoxication correspondent à un assèchement des sécrétions bronchiques, un arrêt de la bronchoconstriction, une légère tachycardie et une réduction de la sudation. La procédure proposée par l'OMS repose sur l'administration par voie IV d'atropine à 0.03 mg/kg (0.5 - 2 g) à répéter toutes les 5-10 min jusqu'au tarissement des sécrétions bronchiques puis toutes les 1 à 4h selon la réapparition des signes muscariniques. En France, l'ANSM recommande l'injection par voie IV

lente de 2 mg d'emblée, à renouveler toutes les 5-10 min jusqu'à ce qu'une bonne titration soit obtenue, puis une dose d'entretien de 1.5 - 6 mg/h pendant quelques heures. La voie intraveineuse est à éviter en cas d'hypoxie en raison du risque de fibrillation ventriculaire [175].

b. Oximes

La première oxime découverte a été l'hydroxylamine au début des années 50 mais elle présentait un caractère toxique élevé qui l'a rapidement rendue inutilisable. Quelques années plus tard, en 1955, les scientifiques britanniques et américains développèrent le pralidoxime formé d'un cycle pyridinium chargé (oxime de pyridine quaternaire) qui constitua le premier traitement efficace. Puis, en 1958, sont découvertes les premières oximes symétriques tels que la methoxime (MMB-4) et la trimedoxime (TMB-4), composées de deux cycles pyridinium qui ont augmenté l'efficacité de la molécule en stabilisant sa liaison et en augmentant son affinité pour le site actif. En 1964, Luttringhaus et Hagehorn découvrent l'obidoxime (LüH 6), avec deux cycles pyridinium reliés par un pont diméthylether. D'autres agents, cette fois avec une structure asymétrique, l'asoxime (HI-6) et l'HLo-7, ont été développés en 1968 et 1986. Toutes ces molécules ont été pendant longtemps les meilleurs réactivateurs décrits dans la littérature, et restent une référence (figure 79). Depuis ces années, les recherches se sont portées sur les oximes pouvant traiter tous les neurotoxiques organophosphorés, mais à ce jour seule quatre molécules sont sur le marché et aucune ne couvre tous les poisons.

b.I. Mécanisme d'action

Les oximes sont une classe de molécules qui réactivent l'acétylcholinestérase tant que le vieillissement de l'enzyme ne s'est pas produit et entraînent l'élimination par hydrolyse du toxique. Ce sont des agents nucléophiles puissants, qui génèrent une attaque nucléophile de l'oxime vers l'atome de phosphore de l'organophosphoré qui est électrophile. Cette liaison entraîne le clivage de la liaison covalente entre l'organophosphoré et la serine du site actif de l'enzyme, ce qui provoque l'élimination

de l'oxime phosphorylée. D'un point de vue cinétique, la réaction se déroule en deux phases et correspond à un modèle de Michaelis-Menten. L'antidote [OX] se lie au complexe enzyme-toxique [EP] qui forme un composé conjugué oxime-enzyme-toxique [EPOX]. Cette étape est décrite par une constante de dissociation K_D , qui signifie l'affinité de l'oxime pour le complexe et par la concentration en oxime pour que l'enzyme soit dans des concentrations saturantes en substrat. C'est un facteur clef pour le traitement, puisqu'il faut de fortes concentrations pour réactiver l'enzyme liée au soman, alors que de faibles concentrations suffisent pour le tabun et le sarin. [40] Des études ont montré qu'une saturation en oxime de 50-70% était suffisante pour que la réaction soit optimale. Une concentration plus élevée serait délétère avec inactivation des enzymes libres ou réactivées. [176] La deuxième étape correspond à la libération de l'enzyme réactivée et est modélisée par la constante de vitesse k_r ou temps de demi-vie de réactivation. Elle doit être la plus élevée possible.

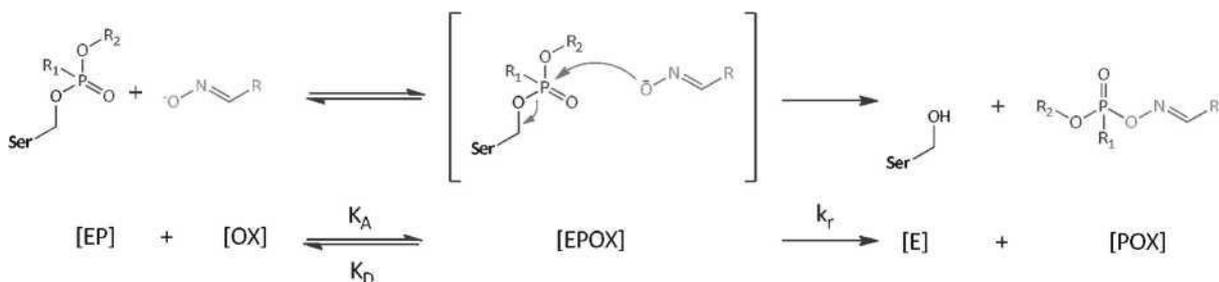


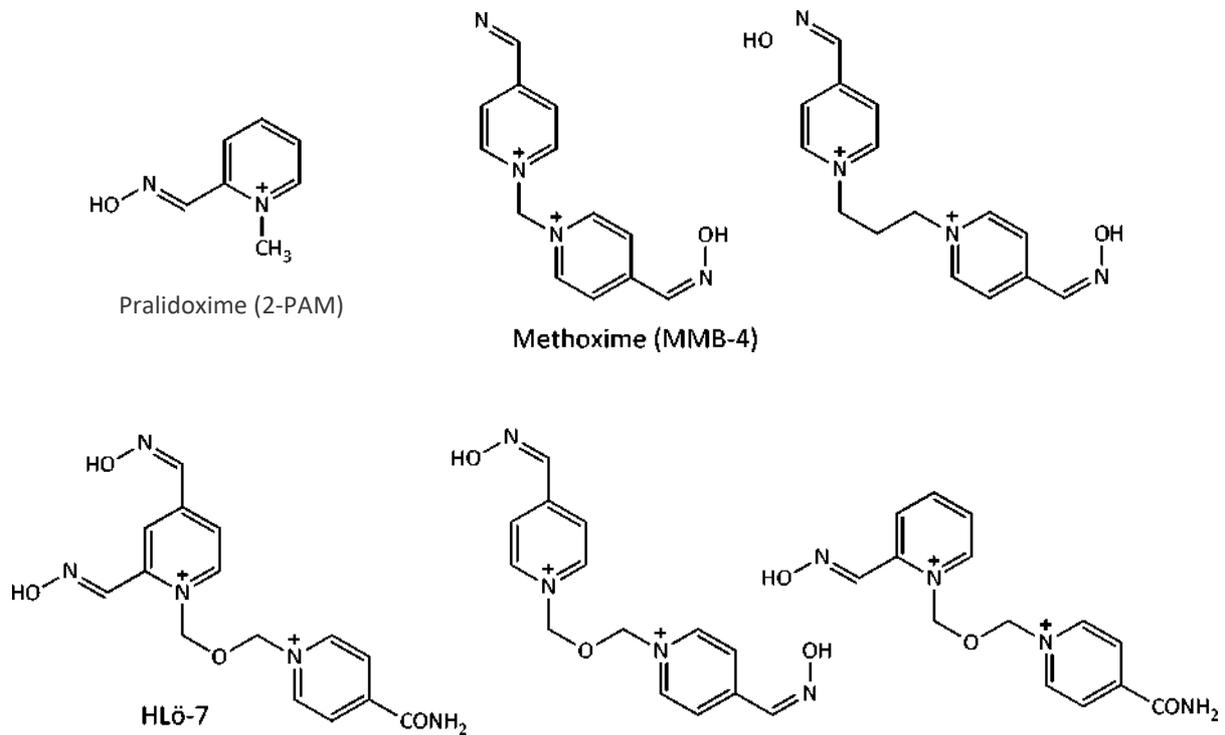
Figure 81 : Mode d'action chimique des oximes et leur cinétique

b.2. Propriétés

Les oximes traversent difficilement la barrière hémato-encéphalique puisque ce sont des molécules chargées sous forme d'ammoniums quaternaires. Ce passage dépend de la posologie de l'oxime, de la nature des groupements caractéristiques, de la co-administration avec l'atropine et du type de neurotoxiques organophosphoré utilisé. Par conséquent, elles sont peu actives sur les signes neurologiques centraux. Elles régénèrent surtout les acétylcholinestérases des plaques motrices neuromusculaire, où l'atropine n'agit pas, ainsi que sur le système nerveux périphérique. Elles agissent donc sur les signes muscariniques et nicotiniques. Le phénomène d'aging est différent selon les neurotoxiques employés in vitro : Il se produit au bout de quelques minutes pour le soman, de 5 - 6 h pour le sarin est supérieur à 46 h pour le tabun, et supérieur à 48 h pour le VX. [172]

D'un point de vue physico-chimique, la formulation des oximes emploie différents sels : chlorure, iodure, bromure, lactate, méthylsulfate, méthanesulfonate qui affectent leurs propriétés, notamment leur stabilité et leur solubilité. La pralidoxime, la trimédoxime et l'obidoxime sont stables et peuvent se conserver dans des ampoules. En revanche l'HLô-7 et l'HI-6 sont instables en solution aqueuse, ne peuvent se conserver que sous forme de poudre et doivent être solubilisés juste avant leur administration. L'HI-6 se décompose rapidement dans l'eau en raison de sa capacité catalytique inhérente. Sous forme de chlorhydrate, il se dissout très mal dans l'eau, ce qui a amené à substituer son sel par l'ion diméthéthanisulfate. La position du groupement oxime sur le cycle pyridinique semble être importante puisqu'une substitution en deuxième position permettrait une meilleure stabilité qu'en quatrième position. De plus, le positionnement aurait un impact sur le spectre d'action avec un meilleur effet sur le tabun en quatrième position et un meilleur effet sur le soman en deuxième

position. Ensuite, le pKa ne doit pas être trop bas pour que l'oxime puisse pénétrer le site actif de l'enzyme et doit être légèrement supérieur au pH physiologique aux alentours de 8. Plus l'acidité du proton de l'oxime est forte, meilleur



sera le réactivateur. [177] [178]

Bien que ces composés soient des antidotes de l'intoxication aux neurotoxiques organophosphorés, ils présentent malgré tout des effets indésirables et toxiques. L'asoxime est la moins toxique des oximes utilisées tandis que la trimedoxime est la plus délétère.

b.3. Spectre d'action des oximes

Oximes	Soman	Tabun	Sarin	VX
Pralidoxime (2-PAM)	++	+	+++	+++
Obidoxime (LüH-6)	+++	++	++	+++
Asoxime (HI-6)	++++	++	+++	+++
HLö-7	+++	++++	++++	++
trimedoxime (TMB-4)	+++	++	++	+++
Methoxime (MMB-4)	++++	+	++++	++++

Obidoxime (LüH-6)

Asoxime (HI-6)

Figure 82 : Structure chimique des oximes

Tableau 14 : Spectre d'action des antidotes aux neurotoxiques organophosphorés [174] [179]

4. Traitement prophylactique

Il existe un traitement prophylactique contre l'intoxication aux organophosphorés, représenté par les carbamates correspondant à la pyridostigmine et la physostigmine. Elles réagissent comme des inhibiteurs réversibles et forment avec le site estérasique des acétylcholinestérases une liaison covalente plus fragile qu'avec les organophosphorés, c'est-à-dire plus facilement hydrolysable. Cette liaison rend plus résistante l'enzyme face au toxique qui ne peut plus se lier au site actif et est excrété par le rein ou hydrolysé dans le plasma. Son utilisation comme prétraitement pourrait améliorer les chances de survie après une exposition à des doses létales d'organophosphoré [40]. La méthylsulfate de pyridostigmine (Mestinon®) permet de protéger environ 30% des acétylcholinestérases. Elle s'utilise comme prétraitement par voie orale avant une exposition aux neurotoxiques organophosphorés, avec une posologie de 30 mg toutes les 8 heures (États-Unis) pendant au maximum 2 semaines. Son efficacité est maximale à partir de la troisième prise, soit après 24 h. Une utilisation après l'empoisonnement sera sans effet et sera même délétère en aggravant l'intoxication. Elle devra donc être arrêtée au début de l'empoisonnement. Elle assure une protection importante avec le tabun et le soman mais ne protège pas davantage contre le sarin et le VX. De plus, elle n'agit pas sur les symptômes neurologiques en raison d'un ammonium quaternaire dans la structure chimique de la molécule, qui bloque le passage de la barrière hémato-encéphalique. Elle augmente l'efficacité du coupe atropine/oxime. [180] [174] [181]

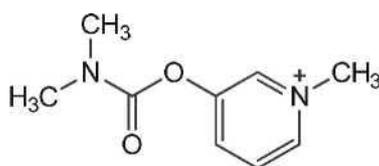


Figure 83 : Structure chimique de la pyridostigmine

La physostigmine est un autre composé qui a été étudié dans ce type d'intoxication. Contrairement à la pyridostigmine, elle traverse la barrière hématoencéphalique et permet de prévenir les symptômes dus à une intoxication du système nerveux central. De plus, elle pourrait être plus efficace comme traitement prophylactique avec le sarin et le VX. [40] Néanmoins, cette molécule n'est pas à utiliser en première intention en raison d'effets indésirables importants aux doses curatives.

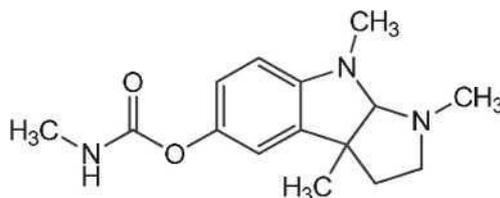


Figure 84 : Structure chimique de la physostigmine

Ces composés pourraient être responsables d'une intoxication connue sous le nom de syndrome de la guerre du golfe. Il est caractérisé par des symptômes cognitifs tels que des troubles de

la mémoire, des difficultés de raisonnement, des signes neurosensitifs au niveau des bras, des mains, des jambes et des pieds, une fatigue chronique ou des difficultés d'élocution. D'autres signes neurologiques sont présents sous forme d'une confusion et d'une ataxie cérébelleuse. Des symptômes psychiatriques s'expriment par des épisodes dépressifs récurrents. Enfin, des troubles musculaires et articulaires avec une difficulté à porter des objets lourds sont à noter. [182]

5. Traitements disponibles en France

a. Traitement d'urgence

Actuellement, le traitement d'urgence de l'intoxication aux NOP repose sur l'Ineuropé®, qui se présente sous forme d'auto-injecteur bi-compartment injectable par voie IM. Il est composé de trois principes actifs sous forme lyophilisée, comme suit : du chlorhydrate d'avizafone dosé à 20 mg, du sulfate d'atropine dosé à 2 mg et le méthylsulfate de pralidoxime dosé à 350 mg. La reconstitution de la solution se fait par 2.5 ml d'EPPI.

Les principes actifs sont sous forme de poudre en raison de l'instabilité de l'atropine en milieu aqueux. L'avizafone est une prodrogue du diazépam qui a remplacé ce dernier en raison d'un délai d'action réduit après l'injection, puisque la concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 min par rapport au diazépam seul, atteinte en une heure. La biodisponibilité de chacun des principes actifs n'est pas modifiée par leur association. Ce médicament s'avère particulièrement utile pour augmenter la survie avant la prise en charge hospitalière. [183] [184]



Figure 85 : Auto-injecteur bi-compartment Ineuropé®

b. Traitement hospitalier

L'atropine est disponible à l'hôpital en ampoules de 0.25/0.50/1 mg.ml⁻¹. En cas d'intoxication, la posologie est variable suivant le toxique et la gravité de l'intoxication. L'oxygénation est recommandée lorsque de fortes doses d'atropine sont utilisées. Chez l'adulte, il faut administrer 2 mg d'emblée par voie IV lente puis 1 mg toutes les 30 min jusqu'à régression de l'hypersécrétion bronchique et amélioration de la respiration. La posologie peut atteindre 20 à 30 mg en quelques heures. L'atropinisation est à maintenir pendant au moins 24 heures. Chez l'enfant, la posologie est de 0.05 mg/kg.



Figure 86 : Contrathion et atropine

L'oxime utilisée est le méthylsulfate de pralidoxime (Contrathion 2%). Elle se présente sous forme de flacon avec 200 mg de poudre à reconstituer extemporanément par du chlorure de sodium à 0.9%. Chez l'adulte et l'enfant, le schéma de prise comprend une dose de charge et une dose d'entretien. Le traitement dure entre 4 et 6 jours mais peut persister jusqu'à trois semaines.

Posologie	Adulte	Enfant
Dose de charge	200 -400 mg perfusé en 30 minutes. On peut aller jusqu'à 1 - 2 g soit 30 mg/kg/j	20-40 mg/kg
Dose d'entretien	Jusqu'à 400 mg maintenu autant que nécessaire	Perfusion de 10 mg/kg/h

Tableau 15 : Schéma posologique du pralidoxime

Bibliographie IV : [176] [172] [171] [185] [186] [187] [170] [188] [177] [173] [189] [190] [118]

Partie D - Agents incapacitants

I - Incapacitants physiques

A. Irritants lacrymogènes

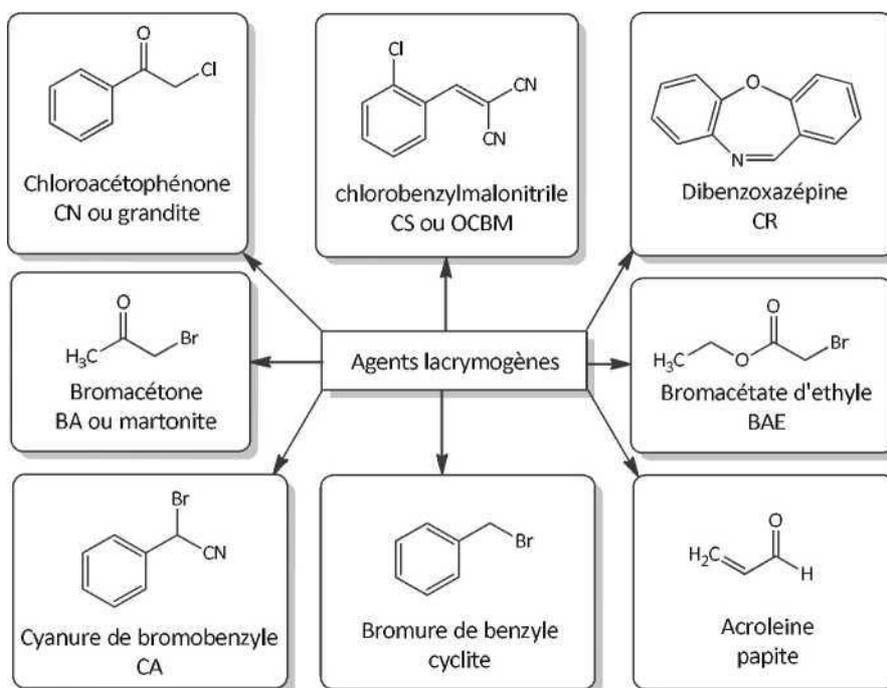


Figure 87 : Principaux agents lacrymogènes

1. Propriétés physico-chimiques

Ces agents peuvent se présenter, à température ambiante, sous forme solide (CN, CS, CR, CA) ou liquide (BA, BAE, acroléine, bromure de benzyle). Ils sont lipophiles et solubles dans les solvants organiques comme l'acétone, le chloroforme, ou l'acétate d'éthyle. Ils ne sont pas solubles dans l'eau à l'exception de l'acroléine, et très peu à l'alcool. Leur usage comme arme chimique nécessite une dispersion sous forme d'aérosol liquide ou de suspension solide. Ils sont pour la plupart stables lors du stockage à l'exception du cyanure de bromobenzyle qui est instable et sensible à la chaleur, et de la bromacétone qui se décompose avec formation d'acide bromhydrique même à l'abri de l'air et de la lumière. Il est corrosif sur les métaux voire explosifs à leur contact. Le CS est incompatible avec les oxydants forts. CS est le plus persistant des agents lacrymogènes [191]

	Tfusion	Tébullition	Densité de vapeur	Odeur	Aspect
CN	56.5°C	247°C	5.2	Fleur de pommier	Poudre cristalline incolore

CS	95-96°C	310-315°C	6.5	Poivré	Poudre cristalline blanche
CR	72°C	335°C		-	Poudre cristalline aciculaire jaune
CA	29°C	242°C	6.8	Fruit pourri	Solide jaune à liquide brun
BA	-36.5°C	138°C	4.75	Piquante	Liquide incolore
BAE	-38°C	168.5°C	5.8	Piquante	Liquide incolore
Acroléine	-88°C	52.3°C	1.94	Brulé, très piquante	Liquide jaune à incolore
Bromure de benzyle	-4°C	191°C	5.8	Piquante	Liquide jaune à incolore

Tableau 16 : propriétés physiques et organoleptiques des agents lacrymogènes

Bien qu'il existe une très grande diversité d'agents il est possible d'établir un schéma partiellement générique avec les composés utilisés au cours de la première guerre mondiale. A l'exception de composés comme l'acroléine, la plupart sont halogénés avec une hausse de l'irritation selon l'électronégativité de l'halogène tel que : Iode > brome > chlore > fluor. Selon le professeur Job on peut établir la formule suivante avec un carbone lié à un halogène, un hydrogène, un groupement négatif déterminé par l'expérimentation et un groupement négatif ou un hydrogène :

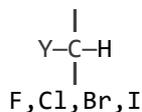


Figure 88 : Pharmacophore simplifié des agents lacrymogènes

2. Mode d'action et relation dose effet

Les lacrymogènes sont des agents irritants pour l'épithélium oculaire, conjonctival, et stimulent les glandes lacrymales. Ce sont des alkylants qui réagissent avec les groupements thiols des protéines de la muqueuse ophtalmique, et ce d'autant mieux que l'environnement est humide. Les gaz CN et CS agissent par une substitution nucléophile d'ordre 2 (SN2) avec les protéines. Ils stimulent les terminaisons nerveuses oculaires, qui entraînent brûlures et douleurs. Ces composés agissent rapidement de l'ordre de quelques minutes avec un effet présent pendant une dizaine de minutes.

	Début des effets (secondes)	Durée de l'effet (Minutes)	ICt50 (mg.min/m ³)	LCt50 (mg.min/m ³)	Seuil d'irritation (mg.min/m ³)
CN	3-10	10-20	20-50	8500-25000	0.3-1
CS	10-60	10-30	4-20	25000-100000	0.004
CR	Immédiat	15-60	0.2-1	>100000	0.002
Acroléine	-	-	-	3500-7000	2-7

Cyanure de bromobenzyle			30	8000-11000	0.3
bromoacétone					1

Tableau 17 : Relation dose-effets de quelques agents lacrymogènes [192] [191] [148]

3. Signes cliniques

Les symptômes après une exposition aux agents lacrymogènes sont dose dépendant. Quel que soit le toxique, une faible exposition se caractérise au niveau oculaire par de violentes douleurs et brûlures de la conjonctive et de la cornée pendant 2 à 5 minutes. Des picotements, des larmoiements réversibles associés à une photophobie sont présents pendant 15 à 30 minutes. La victime présente un blépharospasme rebel et éprouve une grande difficulté à ouvrir les yeux. Les signes présents se résolvent rapidement lorsque l'intoxication est brève. Les paupières sont érythémateuses et peuvent développer des phlyctènes si le contact avec l'agent est prolongé. Ces produits dispersés sous forme solide peuvent ulcérer la cornée et entraîner une kératite.

En revanche, une forte exposition entraîne une inflammation de la muqueuse oculaire avec parfois un œdème oculaire réversible. Des complications plus graves sont possibles telles qu'une ulcération et une opacification de la cornée. Les gaz lacrymogènes associés aux lésions oculaires comprennent le CN, la chloracétone et le cyanure de bromobenzyle.

Les effets sur les voies respiratoires se caractérisent par une irritation de l'épithélium bronchique surtout à forte concentration. Ils s'expriment par une sensation de brûlure de la gorge, une douleur qui irradie vers la trachée et les bronches. On note une sialorrhée et une rhinorrhée qui peut être accompagnée d'une épistaxis. L'intoxication s'exprime aussi par des étternements, une toux, et une oppression thoracique. Pour une forte exposition, dans un espace clos, ou lorsque les victimes présentent des troubles respiratoires chroniques, une suffocation avec une sensation d'étouffement. La dyspnée qui en résulte peut évoluer vers une forme grave qui peut mener vers un œdème aigue pulmonaire et un syndrome de détresse respiratoire aigüe.

Le tissu cutané est d'autant plus atteint que l'intoxiqué se trouve dans une atmosphère chaude et humide. Les lacrymogènes sont irritants pour la peau et donnent une sensation de picotements et de brûlures. Un prurit débute sur un érythème quelques minutes après le début de l'intoxication et persiste entre 45 à 60 minutes. Des phlyctènes peuvent se développer si l'exposition est prolongée avec de fortes concentrations. De plus le gaz CS est susceptible d'entraîner une dermite de contact allergique si la victime est de nouveau atteinte. Des effets systémiques peuvent survenir dans des locaux confinés et mal ventilés ainsi qu'un œdème aigue pulmonaire grave. [148] [104] [105] [106]

La chloracétophénone est la plus agressive des lacrymogènes. Son intoxication par aérosol provoque un larmoiement intense avec un blépharospasme. L'irritation apparait dès 40 mg/m³, aux concentrations plus élevées la cornée est endommagée et un chémosis apparait.

4. Prise en charge

a. Traitement évacuateur

La victime doit être soustraite à l'atmosphère toxique. La plupart du temps, cette évacuation permet la disparition des symptômes. Les vêtements doivent être changés et placés dans des sacs poubelles en prenant

soin de les manipuler avec des gants en caoutchouc. Les yeux sont lavés de manière abondante au sérum physiologique pendant 15-20 minutes. La peau est décontaminée avec une solution alcaline, comme du bicarbonate de sodium à 6.7% ou un savon alcalin, qui ont l'avantage d'hydrolyser le toxique. Si la peau présente des vésicules seul, le chlorure de sodium à 0.9% doit être utilisé. L'hypochlorite de sodium ne doit pas être employé sur une peau lésée qui risque d'aggraver les lésions. De plus, cet oxydant ne peut pas être employé en cas d'intoxication au gaz CS car ces deux composés réagissent pour former un mélange plus irritant que le CS initial. [148] [193]

b. Traitement symptomatique

Le traitement oculaire repose sur un lavage abondant au sérum physiologique. Si le lavage est insuffisant, des antalgiques peuvent être administrés *per os* avec des antibiotiques par voie locale. Le patient doit être examiné par un ophtalmologiste pour voir s'il n'y a pas d'abrasion de la cornée. Il ne faut pas appliquer de corps gras sur l'œil, ce qui risque d'accentuer la pénétration du toxique.

Un érythème précoce et une sensation de picotement de la peau, la plupart du temps sur les régions chaudes et humides de la peau, sont en général passagers et ne nécessitent pas de traitement. En revanche, une exposition prolongée de plus d'une à deux heures, d'autant plus grave que l'atmosphère est chaude et humide, nécessite d'être prise en charge, comme une brûlure au second degré. Des brûlures au premier degré semblables à des coups de soleil, avec des phlyctènes, sont possibles après une exposition prolongée. Des crèmes aux dermocorticoïdes, des lotions à la calamine, au camphre, ou des crèmes mentholées peuvent être appliquées pour traiter une dermite déclarée ou pour limiter le développement d'un érythème tardif. Si la peau suinte, des compresses à l'avoine colloïdale ou une solution de Burrow peuvent être administrées (Solution d'acétate d'aluminium). Les vésicules doivent être traitées comme une brûlure au second degré notamment par une crème à la sulfadiazine argentique (Flammazine®). Toute infection secondaire sera traitée avec des antibiotiques adaptés.

L'atteinte respiratoire, lorsqu'elle est massive, se traite comme une intoxication par des suffocants. Les patients avec une détresse respiratoire sont traités par de l'oxygène hydraté au masque. Une ventilation assistée peut s'avérer nécessaire. Les bronchospasmes sont contrés par administration de P2-agonistes, et les infections par des antibiotiques.

B. Irritants respiratoires : Les arsines

L'arsine ou trihydruure d'arsenic est un composé très toxique mais qui n'a pas pu être utilisé comme arme en raison de son caractère inflammable important et de son instabilité. [9] Les dérivés arséniés peuvent être classés en deux grandes catégories, les arsines organiques et inorganiques. Les formes inorganiques sont connues depuis les temps anciens comme nous avons pu le voir au début de

cet exposé. [12] [13] Devant l'inefficacité d'usage des formes inorganiques, les chimistes préférèrent l'étude des formes organiques. La plupart ont été développées à la fin de la première guerre mondiale comme agents vésicants par l'armée allemande. Le méthylchloroarsine, utilisé pour la première fois en 1917, sera suivi par le diphenylchloroarsine et l'éthylchloroarsine entre 1917 et 1918. [128] Seule l'adamsite découverte en 1915 par le chimiste Heinrich Otto Wieland, ne sera pas utilisée durant le conflit mais produite par le chimiste américain Roger Adams en 1918. [195] Les arsines sont des agents dits sternutatoires. Ils traversaient les premiers équipements de protection et entraînaient une violente envie d'éternuer. Celle-ci conduisait le combattant à

retirer son masque de protection, et devenait vulnérable aux autres toxiques associés au mode de dispersion. Les autres toxiques associés étaient la plupart du temps du phosgène ou de l'ypérite.

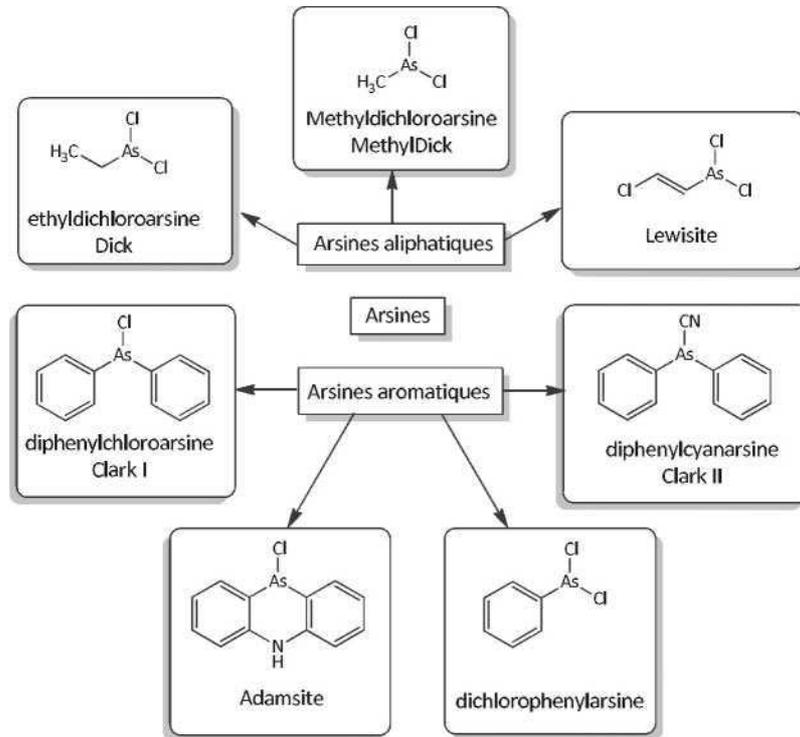


Figure 89 : Structure chimique des arsines organiques

Les arsines organiques constituent un groupe très vaste qui peut se diviser selon la structure des différents composés chimiques, ou suivant leurs propriétés toxiques. Chimiquement, on peut distinguer en simplifiant les arsines aliphatiques, aromatiques et hétérocycliques. Les composés aliphatiques se subdivisent en composés méthylés (méthyldichloroarsine), éthylés (éthyldichloroarsine) ou vinylés (Lewisite 1, 2, 3). Les composés aromatiques sont formés de deux groupements phényles avec des radicaux cyanés (diphénylcyanarsine) ou chlorés (diphénylchloroarsine). Le composé hétérocyclique correspond à l'adamsite.

D'un point de vue physiologique, ce sont toutes des irritants des voies respiratoires auxquels peuvent s'ajouter des propriétés vésicantes ou émétiques. Nous distinguerons neuf principales molécules : celles que nous avons déjà citées avec la lewisite I, II et III.

1. Synthèse des arsines organiques

a. Arsines aromatiques et hétérocycliques

Il existe plusieurs voies de synthèse pour la formation des arsines organiques. Nous proposons ici un procédé chimique mis au point par Fries et West en 1921. Le Clark I est obtenu par les réactions ci-dessous (figure 89).

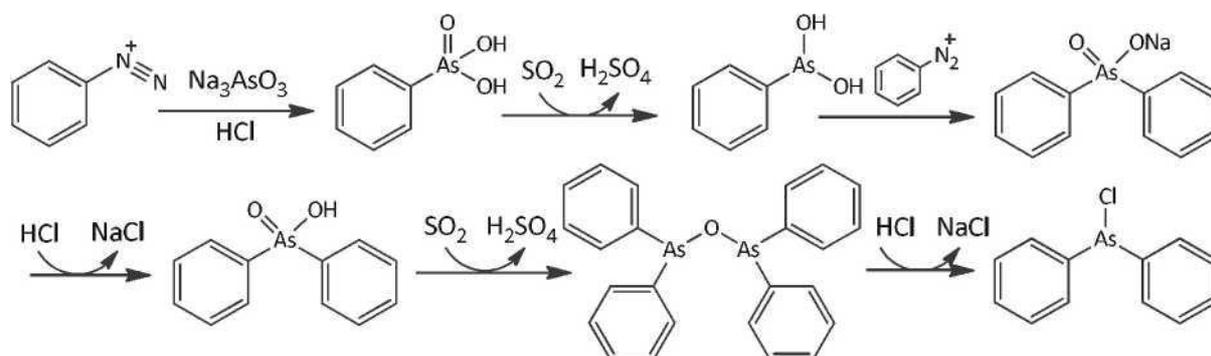
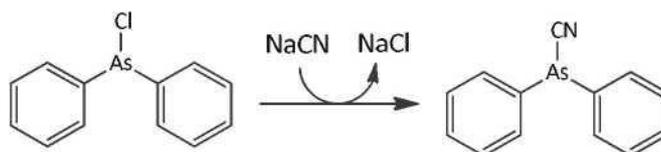


Figure 90 : synthèse du Clark I

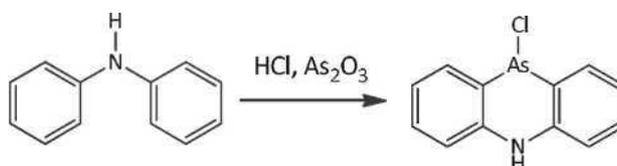
Le Clark II s'obtient à partir du Clark I en traitant ce dernier par une solution concentrée de cyanure de



potassium ou de sodium comme suit (figure 90).

L'adamsite s'obtient par condensation de diphenylamine avec de l'oxyde arsénieux en milieu acide. Le premier réactif est chauffé avec l'acide chlorhydrique jusqu'à ce que toute l'eau ait été évacuée. On obtient un chlorhydrate de diphenylamine sous forme d'une poudre blanche. Il est séché pendant 2-3 heures à 50-60°C puis mélangé avec l'oxyde arsénieux fondu. La température est augmentée graduellement jusqu'à 140°C avec formation de vapeur d'eau. Après 3-4 heures, la température arrive à 200°C et l'émission de vapeur d'eau cesse,

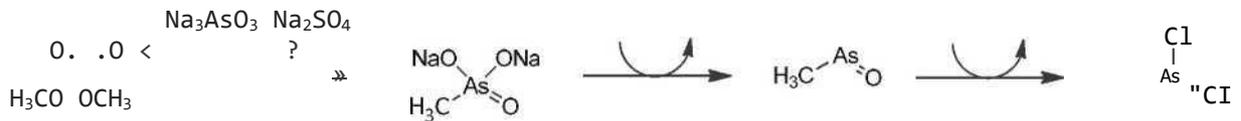
Figure 91 : synthèse du Clark II



ce qui marque la fin de la réaction.

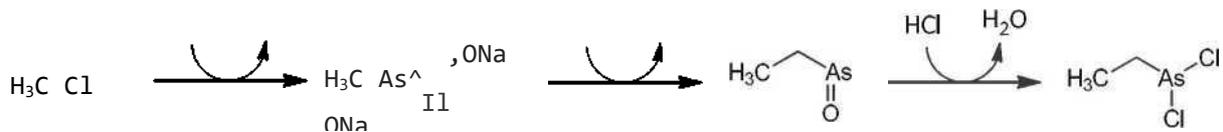
b. Arsines aliphatiques

Le méthyldick a été synthétisé au cours de la première guerre mondiale par trois réactions chimiques : L'arsenite de sodium se transforme en monométhylarsonate de sodium. Ensuite ce dernier est traité par du dioxyde de soufre pour obtenir de l'oxyde de monométhyle arsine. La dernière réaction consiste à faire réagir



l'oxyde avec de l'acide chlorhydrique, pour libérer le méthyldick.

La synthèse du Dick était relativement complexe au cours ou avant la première guerre mondiale. Cependant les chimistes allemands maîtrisaient cette voie d'obtention grâce aux nombreuses études des composés arséniés avant la guerre. La voie de synthèse proposée ci-dessous a été établie par Kharasch et ses collaborateurs en 1948. Elle se déroule en trois réactions : d'abord de l'arsénite de sodium réagit avec du chlorure d'éthyl pour former de l'éthylarsénite de sodium. Ce dernier est traité par du dioxyde de soufre pour



livrer l'oxyde ethylarsénieux. Ce dernier réagit ensuite avec de l'acide chlorhydrique pour donner le dick.



Les propriétés physiques des arsines étudiées sont répertoriées dans le tableau ci-dessous.

	Tfusion	Tébullition	Densité de vapeur	Volatilité à 20°C (mg.m ⁻³)	Pression de vapeur à 25°C (mmHg)
diphénylchloroarsine	40-45°C	333°C	-	0.350	0.0036
diphénylcycanoarsine	31.5°C	340°C	0.0002	1.50	10000
Adamsite	195°C	410°C	-	0.02	-
Methyldichloroarsine	-	132°C	5.5	74.40	10.82
Ethyldichloroarsine	-	156°C	6	20.0	2.09
Phenyldichloroarsine	-	255°C	7.7	0.390	0.033

Tableau 18 : Propriétés physiques des arsines

L'adamsite se présente à température ambiante sous forme de poudre cristalline jaune verte. Elle est peu soluble dans l'eau (4.10-4 g.L⁻¹) et les solvants organiques, et ne peut pas être mélangée avec d'autres liquides utilisés dans la fabrication d'armes chimiques. Ses vapeurs sont de couleur jaune et dégagent une odeur de combustion de houille. Elle est très résistante à l'hydrolyse par l'eau et également aux températures élevées,

puisqu'il faut aller au-delà de 370°C pour la décomposer.

Le Clark I est présent à température ambiante sous forme de cristaux incolores légèrement jaunâtres. Il est peu soluble dans l'eau (4-3.10⁻³ g.L⁻¹) et se dissout facilement dans les solvants organiques usuels. Les vapeurs sont de couleur blanche ou grise et développent une odeur de cirage. Il peut être mélangé à d'autres gaz toxiques à l'état liquide comme le phosgène et la chloropicrine. Il est lentement hydrolysé par l'eau pour donner l'acide chlorhydrique et l'oxyde de phénylarsine toxique. Il résiste à la chaleur jusqu'à 350°C et donc bien lorsque l'obus explose. Il n'est pas corrosif pour les métaux, ce qui facilite le chargement dans les projectiles.

Le Clark II se présente sous forme de solide incolore. Il est presque insoluble dans l'eau (2 g.L^{-x}) mais se dissout très bien dans les graisses et les solvants organiques. Ses vapeurs sont de couleur blanche et dégagent une odeur d'ail ou d'amande amère. Son hydrolyse est très lente, ce qui amènera l'état-major allemand au cours de la grande guerre, à remplacer le Clark I par le Clark II qui persistait mieux sur le terrain.

Le Dick se présente sous forme d'un liquide incolore. Il est peu soluble dans l'eau mais se dissout facilement dans les solvants organiques comme l'alcool, l'éther ou le benzène. Il est détruit par les oxydants forts comme le chlorure de chaux ou le permanganate de potassium, et s'hydrolyse lentement au contact de l'eau en oxyde d'éthylarsine et en acide chlorhydrique. Il dégage une odeur piquante et pénétrante d'oignon ou de fruit en décomposition.

Le methyl Dick se présente sous forme de liquide incolore. Il est soluble dans l'eau, les solvants organiques et avec le phosgène. Il dégage une odeur de brûlé. Il réagit facilement avec les oxydants même faibles et réagit rapidement avec le chlore pour donner du chlorométhane gazeux.

Le dichlorure de phénylarsine se présente sous forme liquide à température ambiante. Il est soluble dans les solvants organiques comme l'alcool, l'éther, le benzène, et est insoluble dans l'eau. Il se décompose sous forme de vapeurs toxiques d'arsenic à forte températures

3. Signes cliniques

Ces composés sont irritants pour les yeux, la peau, les voies respiratoires et sont actifs principalement sous la forme vapeur. Les premiers symptômes à apparaître sont oculaires, avec un blépharospasme, des larmoiements, une douleur et un œdème de la cornée. Au niveau pulmonaire, l'agression chimique débute par les voies respiratoires supérieures avec une irritation du nez, une toux, des éternuements incontrôlables et impérieux. La réaction glandulaire entraîne une hypersialorrhée avec une rhinorrhée importante. Le patient décrit des douleurs à la racine du nez qui se propagent ensuite aux sinus et s'expriment au niveau des tempes avec une sensation de compression du crâne. L'intoxiqué se plaint aussi de douleurs des arcades dentaires plus volontiers au niveau maxillaire avec des spasmes de la mandibule. Ensuite la fonction respiratoire se ralentit et peut même s'arrêter un bref instant. Le patient ressent une sensation d'oppression du thorax avec de violentes douleurs sternales.

Vient ensuite l'atteinte, dose-dépendante, des voies respiratoires inférieures, avec une douleur cuisante qui envahit la poitrine, suivie d'une tachypnée. La réaction motrice et sécrétoire n'est pas réflexe et immédiate comme pour les voies supérieures, car elle fait suite aux lésions microscopiques disséminées dans l'arbre pulmonaire, et persiste après l'arrêt de la cause. Lorsque l'ensemble des voies respiratoires sont atteintes, le rythme respiratoire devient désordonné, spasmodique et convulsif, ce qui traduit une suffocation. Les dommages sur le parenchyme pulmonaire entraînent des hémoptysies et la formation de

pseudomembranes qui peuvent mener à l'asphyxie.

Pour la voie cutanée, des démangeaisons, un érythème léger et fugace se forment 15 à 30 min après le début de l'exposition et siègent surtout sur les parties découvertes. Des phlyctènes se forment pour les arsines vésicantes. Ils guérissent rapidement et sans complication comparé à l'ypérite. Les signes généraux fréquemment observés sont des crampes abdominales, des céphalées, des frissons et une sensation de faiblesse. Ces symptômes apparaissent plus ou moins immédiatement à l'inverse du gaz moutarde qui entraîne des signes retardés. Une exposition de quelques minutes à dose efficace entraîne l'apparition des symptômes, qui s'amplifient pour atteindre une intensité maximale, même après soustraction à l'atmosphère contaminée, en 5 à 15 minutes. Pour une irritation légère, les symptômes diminuent en 30 minutes après retrait des lieux intoxiqués et disparaissent après une ou deux heures. En revanche, aux doses moyennes, les signes cliniques apparaissent 5 à 10 minutes après l'exposition. Aux fortes doses les symptômes sont quasiment immédiats.

En plus de leurs propriétés sternutatoires, certaines arsines ont des propriétés vésicantes à l'état liquide telles que le methydicke, le dicke et le dichorure de phenylarsine qui est en plus un agent émétique. Leurs groupements carbonés leur confèrent une forte lipophilie, qui leur permet de diffuser très facilement à travers la peau et les muqueuses. D'autres arsines qualifiées de vomitives sont représentées par le clark I, le clark II et l'adamsite. Elles étaient chargées (sauf l'adamsite) par les allemands dans des obus marqués d'une croix bleue pour les distinguer des autres agents toxiques.

Bibliographie : [18] [196] [197] [128] [32] [195] [198] [199] [200]

II - Incapacitants psychiques

A. Agent BZ ou benzylate de quinuclidinol

1. Mode d'action

L'agent BZ est un antagoniste compétitif et non sélectif des récepteurs cholinergiques muscariniques. Il agit comme l'atropine mais peut passer la barrière hémato-encéphalique et entraîne donc des symptômes neuropsychiques. Ce composé entraîne également une stimulation de la transmission noradrénergique au niveau du SNC, comme la cocaïne ou les amphétamines. [70]

2. Propriétés physico-chimiques et toxicocinétiques

L'agent BZ est un ester d'acide glycolique qui se présente sous la forme d'un solide cristallin blanc sans odeur. Le point de fusion est de 190°C et à 168°C pour le racémique. Il commence à se décomposer sous l'effet de la chaleur à partir de 170°C et est complètement inactivé après 1 à 2 heures à 200°C. En revanche, il est plus stable à la chaleur en solution. Lorsqu'il est à l'état gazeux c'est un gaz lourd avec une densité de vapeur à 11.6. Il s'évapore facilement avec une pression de vapeur à 0.03 mmHg à 70°C et a une volatilité de 0.5 mg/m³ à 70°C.

3 Signes cliniques

L'expression des symptômes est dose-dépendante et suit une séquence d'évènements de quatre

C'est un composé stable lors du stockage dans les conteneurs en verre. Il attaque légèrement l'aluminium. Il est soluble dans l'eau, les acides dilués et certains solvants organiques comme l'alcool ou le chloroforme. En revanche, il est insoluble dans les solutions alcalines.

Il est absorbé par voie orale, parentérale ou respiratoire lorsqu'il est dispersé sous forme d'aérosol ou dans des gouttelettes de solvant. Son absorption est plus élevée par inhalation mais peut se faire par le tube digestif ou à travers la peau. La distribution dans l'organisme est large avec une liaison aux protéines plasmatiques comme l'albumine et un passage de la barrière hématoencéphalique. Quelle que soit la voie d'absorption, les effets toxiques apparaissent entre 30 min et 1 heure après l'exposition, suivis d'un pic d'effets toxiques entre 4 et 8 heures avec une persistance des effets et un retour à la normale entre 2 et 4 jours. Chez l'homme, la durée incapacitante est d'environ 70 h. Cet agent est ensuite éliminé par voie rénale. Notons qu'une exposition par voie cutanée n'aura une expression clinique qu'après 36 h. Ce toxique est persistant dans l'environnement, sur les surfaces, le sol et dans l'eau, sa demi-vie est de 3 à 4 semaines dans une atmosphère humide.

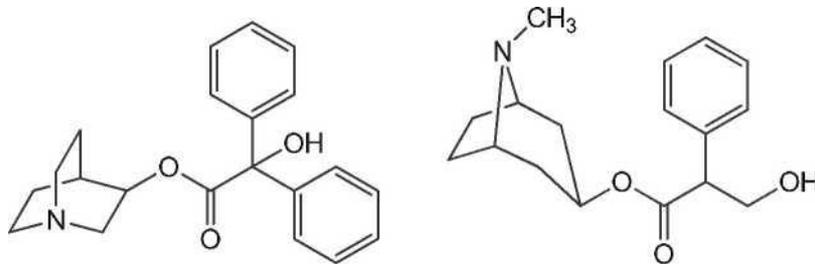


Figure 95 : Structure chimique de l'agent BZ (gauche) et de l'atropine (droite)

phases lorsque le patient est exposé à une dose élevée. Pour des doses faibles les signes se caractérisent par une xérostomie, une constipation, un tarissement des sécrétions sudorales, une tachycardie, mydriase, des troubles de l'accommodation secondaires à une cycloplégie, une légère sédation et une pensée ralentie. A doses élevés, d'autres symptômes s'associent à ceux observés aux faibles doses. On observe une atteinte du système nerveux périphérique avec un assèchement des sécrétions comme décrit précédemment, une vasodilatation cutanée sous forme de flushs. La peau est chaude et rouge et la température corporelle augmente suite à l'incapacité de l'organisme à évacuer la chaleur. L'atteinte du système nerveux central se caractérise par un trouble des fonctions cognitives et de la mémoire, une atteinte des processus d'apprentissage, de la pensée et de la concentration. Le

patient présente une confusion, une agitation, des délires et une altération de la conscience qui va de la somnolence au coma. Des hallucinations sont présentes sous forme visuelle, auditive, ou tactile. Le patient présente des troubles du comportement qui sont imprévisibles et erratiques. Au niveau neuromusculaire des fasciculations sont présentes, les mouvements sont désordonnés.

Phase (en heures)	Symptômes
Première (0-4h)	Blocage du SNP (tarissement des sécrétions, tachycardie) et atteinte légère du SNC (confusion, vertiges, apathie), vomissements
Deuxième (4 - 20 h)	Stupeur, ataxie, hyperthermie
Troisième (20-96 h)	Délire avec fluctuations régulières et fréquentes
Quatrième (> 96 h)	Paranoïa, alternance de sommeil profond et de réveil

Tableau 19 : Phases d'intoxication au gaz BZ [169] [201]

La dose incapacitante pour un être humain (IC₅₀) est évaluée à 100-110 mg.min.m⁻³ et la dose létale, bien plus élevée est estimée (LC₅₀) à 200 000 mg.min.m⁻³. Ces valeurs ont été établies après une exposition respiratoire.

4. Traitement de l'intoxication

La première chose à faire après une exposition au BZ est une décontamination de la peau par lavage à grandes eaux avec du savon, pour prévenir une absorption continue du toxique. Les vêtements doivent être retirés et placés dans un sac étanche. Le patient doit ensuite être surveillé en raison d'un comportement imprévisible qui peut le rendre dangereux pour lui-même ou pour les autres, et par la survenue de complications comme la rhabdomyolyse ou la défaillance rénale. Un remplissage vasculaire peut être nécessaire en cas d'hypotension et complété si nécessaire par des vasopresseurs pour maintenir l'équilibre hémodynamique.

a. Traitement symptomatique

Un traitement symptomatique peut être instauré et repose sur l'administration de benzodiazépines mais surtout par l'administration de physostigmine comme ne le verrons après, lorsque le patient est agité. L'hyperthermie due au blocage de la transpiration doit être contrecarrée en refroidissant le patient par vaporisation d'eau sur la peau, en revanche l'application de glace n'est pas efficace en raison de la nature de l'hyperthermie.

b. Traitement spécifique

Le traitement antidotique est constitué par un alcaloïde issu de la fève de calabar (*Physostigma venerosum*), la physostigmine, appartenant aussi à la famille des carbamates anticholinestérasiques. Seule la physostigmine peut diffuser dans le SNC. Le principe actif est un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase, ce qui permet d'augmenter le taux d'acétylcholine au niveau des fentes synaptiques du SNP et du SNC. La physostigmine permet de mieux contrôler le delirium et l'agitation du patient en comparaison aux benzodiazépines, avec une sédation moins importante qui nécessite

moins de soins de support de réanimation comme l'intubation pour mettre en place une ventilation artificielle. Cependant, la molécule doit être utilisée avec prudence en raison de ses effets indésirables comme les convulsions lorsqu'elle est administrée trop rapidement ou en cas de prise conjointe avec d'autres médicaments atropiniques. Une toxicité cardiaque se manifeste par une bradycardie pouvant aller jusqu'à l'asystolie. La physostigmine présente aussi l'inconvénient d'avoir une demi-vie courte ($t_{1/2} = 16.4$ min pour le salicylate de physostigmine) ce qui nécessite de multiples administrations. De plus, la physostigmine n'est efficace qu'après un délai minimum de quatre heures après l'exposition au gaz BZ. [119] [202] [203] [201]

Le schéma posologique chez l'adulte est de 1 à 2 mg par voie intramusculaire ou intraveineuse et 0.02 mg/kg chez l'enfant [202], La voie IV nécessite une injection lente pendant 2 à 5 min pour éviter les effets indésirables cités précédemment, avec une ré-administration toutes les 6 heures pour éviter la récurrence des symptômes. D'autres auteurs préconisent l'administration de l'antidote à 0.05 mg/kg chez l'adulte par voie IM. L'administration est à renouveler au bout de 40 minutes si les symptômes ne se sont pas améliorés. L'entretien se fait par l'administration par voie orale de 2 à 5 mg toutes les heures ou toutes les deux heures selon les besoins. Les patients traités doivent avoir une surveillance cardiologique régulière par ECG et bénéficier d'une surveillance clinique de 24 à 36 heures. Le surdosage est possible et peut provoquer une apnée qui nécessite une ventilation artificielle et l'administration d'atropine. Cette administration est possible seulement en cas de vomissements sévères et de bradycardie marquée, car elle peut faire réapparaître le délire causé par l'agent BZ.

Bibliographie : [204] [71] [201] [70] [202]

B. LSD-25

Il constitue le diéthylamide de l'acide lysergique obtenue par voie hémisynthétique à partir de l'acide lysergique. C'est un dérivé bien plus actif que les formes naturelles qui provoque des effets psychodysléptiques chez l'homme pour une dose de quelques dixièmes de milligrammes. Le LSD-25 est un des antagonistes les plus puissants à la sérotonine.

1. Propriétés physico-chimiques

Il se présente comme une poudre blanche et est très soluble lorsqu'il se présente sous forme de sel notamment sous forme de tartrate d'acide lysergique. Il est thermolabile et photosensible et est facilement décomposé par les oxydants forts comme le chlore.

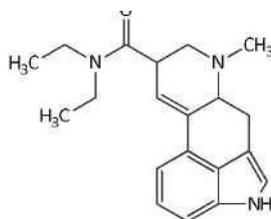


Figure 96 : Structure chimique du LSD-25

2. Signes cliniques

Après inhalation, ingestion, ou administration parentérale, les effets agissent en quelques minutes avec un effet maximal 2 à 6 heures plus tard, puis s'atténuent progressivement.

La perception sensorielle est modifiée : les formes, les couleurs, les distances sont altérées. Les mouvements, la position des objets dans l'espace sont entravés. Les phénomènes sonores sont parfois transformés, voire exacerbés, par synesthésie. L'accommodation est perturbée en raison de la mydriase.

Les signes somatiques sont caractérisés par des troubles visuels, des étourdissements, une asthénie, des tremblements, des nausées et une somnolence. Le système nerveux sympathique est excité, ce qui se traduit par une tachycardie, une mydriase, une sudation de la paume des mains et un refroidissement des extrémités et des paresthésies.

Les troubles psychiques se manifestent par un changement d'humeur (hilarité, exaltation, ...), une dépersonnalisation et des hallucinations. Le sujet présente une perturbation de la notion du temps, une difficulté à organiser ses pensées, une excitation mentale (nervosité, tremblements, anxiété, incapacité de se détendre et de dormir). Des idées paranoïaques et un état de terreur sont possibles.

3. Traitements

Le traitement consiste essentiellement à calmer et rassurer le patient. Du diazépam (Valium®) 10 à 20 mg peut être administré par voie IV ou IM pour induire un état de somnolence pendant 10 à 24 heures. Les troubles peuvent aussi céder après administration de quelques centigrammes de chlorpromazine (Largactil®), qui ne présente pas d'avantage notable par rapport aux benzodiazépines. Une surveillance médicale s'impose en raison des risques de comportements anormaux. Il n'existe pas d'antidote à proprement parler au LSD-25.

C'est un produit coûteux, difficile à disperser par aérosol. Son emploi peut être envisagé comme arme de sabotage par contamination des réservoirs d'eau potable ou des réseaux urbains de distribution d'eau. L'écart entre la dose psychodysleptique efficace et la dose toxique en fait le « roi des incapacitants ».

Bibliographie : [205] [206] [119]

Partie E - Herbicides et dioxines

I - Propriétés physico-chimiques, chimie et toxicocinétique

Les dioxines constituent une famille de molécules polycycliques aromatiques oxygénées, (figure 97) divisées en deux familles, les dibenzoparadioxines (PCDD; dibenzo-[1,4]-dioxine) et les polychlorodibenzofuranes (PCDF; dibenzo-[b,d]-furane). Ces deux classes peuvent avoir dans leur structure au maximum 8 atomes halogénés qui définissent le nombre d'isomères de chaque groupe. Au total pour les PCDD on dénombre 75 congénères et 135 pour les PCDF qui sont en nombre plus important du fait de la dissymétrie du noyau furane. Un autre groupe peut être ajouté qui correspond aux biphényles (PCB) sans atome d'oxygène (figure 97 à droite).

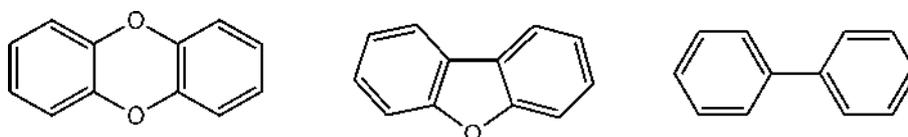


Figure 97 : structure chimique des dioxines avec de gauche à droite les PCDD, PCDF et PCB

A. Propriétés physico-chimiques des dioxines

Les propriétés physico-chimiques varient en fonction du nombre d'atomes de chlore. Ce sont des composés très lipophiles qui se dissolvent bien dans les corps gras et les solvants organiques. Leur solubilité dans les solvants aqueux, leur pression de vapeur et leur point de fusion diminue avec la hausse du nombre d'atomes de chlore. Leur densité est plus élevée que celle de l'eau, elles sont peu volatils lorsqu'elles sont solubilisées. Elles peuvent exister à l'état gazeux d'autant plus qu'elles sont faiblement chlorées. Les PCDD et les PCDF sont peu volatils et sont donc peu dispersés sous forme gazeuse ce qui n'empêche pas leur dispersion si elles sont adsorbées sur des particules solides. D'un point de vue chimique ces composés sont très stables, ils résistent aux acides et aux bases ainsi qu'aux réactions d'oxydo-réduction. Ils ne se décomposent qu'aux hautes températures (> 800°C) et ne sont complètement détruits qu'à 1300°C. Ils ne sont pas inflammables.

B. Procédé chimique d'obtention

Le procédé de fabrication de l'agent orange a entraîné la fabrication de petites quantités dioxines qui se sont révélées dangereuses en raison des proportions importantes d'herbicide relarguées. D'une façon générale, les dioxines s'obtiennent de novo en présence d'une source de macromolécules carbonées, de chlore et de dioxygène dans la nature. Dans notre cas, elles s'obtiennent à partir de précurseurs aromatiques polychlorés issus de la chimie de synthèse et connus sous le nom du processus Dow, développé par la Dow Chemical Company (figure 98). Le tétrachlorobenzène est placé en milieu basique pour réagir avec l'éthylène glycol. Le chauffage à 180°C entraîne la formation de trichlorophénoxyde de sodium, qui est placé en milieu aqueux pour protoner l'oxygène lié à l'ion sodium, ce qui forme du trichlorophénol. Ce dernier est ensuite mis en présence d'acide chloroacétique chauffé à 100-180°C pour obtenir le 2,4,5-T. Une température non maîtrisée au

cours du processus de synthèse entraîne une réaction exothermique de décomposition du 2- hydroxyéthoxide de sodium qui débute à 230°C et se poursuit jusqu'à 410°C. L'énergie apportée par cette réaction permet la formation du 2,3,7,8-TCDD par dimérisation de deux trichlorophénates de sodium.

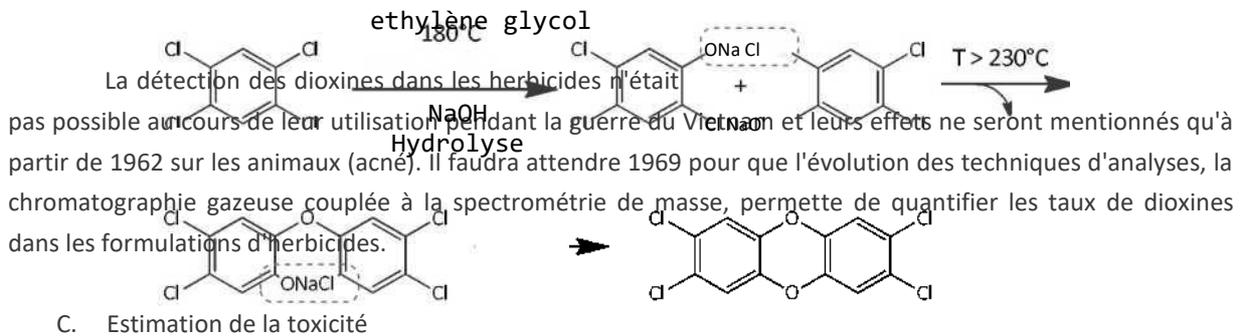


Figure 98 : Mécanisme réactionnel de la formation du 2,3,7,8-TCDD [207]

La contamination par les dioxines résulte toujours d'un mélange de plusieurs congénères. Parmi les 210 composés des PCDD et PCDF, on estime que 17 composés substitués en 2,3,7,8 sont très toxiques. L'évaluation de leur toxicité repose sur la pondération par un facteur d'équivalent toxique (I-TEF ; équation figure 99) de chaque congénère qui est comparé au congénère le plus toxique, le 2,3,7,8-TCDD (TEF = 1) qui présente la plus grande affinité pour le récepteur AhR. Ensuite, pour évaluer la toxicité d'un mélange, l'I-TEQ est calculé à partir des concentrations de chaque congénère de l'échantillon, multiplié par l'I-TEF. Il permet de comparer la toxicité de différents prélèvements. [208]

D. Toxicocinétique

Les dioxines sont très faiblement absorbées par la peau ou par inhalation (qui se fait via la contamination de particules en suspension dans l'air). En revanche, l'absorption par voie entérale est élevée secondairement à une contamination de l'alimentation. Les dioxines sont qualifiées de polluants organiques persistants car elles résistent très bien à la dégradation dans l'environnement et sont ingérées par la faune, qu'elle soit maritime ou continentale. Elles se retrouvent donc dans la chaîne alimentaire ce qui peut entraîner une exposition humaine. La distribution dans l'organisme est

$$I-TEQ = \sum_i C_i \times I-T$$

Figure 99 : Définition du facteur d'équivalent toxique

homogène avec une accumulation dans les tissus riches en graisse comme le foie, le tissu adipeux ou le SNC. Dans le sang, les dioxines sont liées aux lipoprotéines, elles passent facilement la barrière placentaire et se retrouvent dans le lait maternel. Elles sont peu métabolisées par l'organisme mais peuvent subir des réactions de phase I et II (déchloration, oxydation, gluco- ou sulfoconjugaison, conjugaison au glutathion). L'élimination se fait lentement par voie biliaire avec, en général, une demi-vie d'élimination de 5 à 7 ans. La vitesse d'élimination augmente avec l'âge de l'individu, avec une durée de 6 mois pour un nourrisson et jusqu'à 40 ans pour une personne de 60 ans. Toutes ces étapes de transformation des PCDD/PCDF diminuent avec la hausse du degré de chloration. [209] [210]

II - Mode d'action et toxicodynamie

Les dioxines agissent suivant plusieurs voies qui ne sont pas encore toutes comprises à l'heure actuelle (figure 100). La première étape repose sur leur liaison au récepteur cytosolique AhR après déplacement des protéines chaperonnes Hsp70, XAP2 et p23. Ce complexe AhR - dioxine est ensuite transloqué vers le noyau et peut être impliqué dans plusieurs voies de signalisation qualifiées de canoniques et non canoniques.

La première voie (canonique) correspond à la liaison du complexe à la protéine ARNT (AhR Nuclear Translocator) formant un facteur de transcription qui se lie aux éléments de réponse XRE (Xenobiotic Response Élément) ou DRE (Dioxin Response Élément). Cette activation entraîne la transcription de gènes codants pour les cytochromes P450 tels que le 1A1, 1A2, 1B1 et des enzymes de phase II (glutathion-S-transférase, UDP-glucuronosyl transférase). Le cytochrome 1A1 est celui qui subit l'induction la plus forte. Des études ont démontré que ce dernier était un des principaux générateurs de stress oxydatif dans la cellule par la formation d'espèces radicalaires de l'oxygène (ROS) grâce à son activité monooxygénase. Le signal induit par cette voie est aussi régulé par d'autres facteurs tels que l'AhRR (AhR Repressor), la protéine TIPARP et de multiples enzymes avec une activité oxydase qui s'opposent aux effets d'AhR.

La deuxième voie (non canonique) est incomplètement comprise et offre trois possibilités : le complexe AhR - dioxine pourrait s'associer avec d'autres facteurs de transcription ou bien se lier sur des éléments de réponse nc-DRE (Non canonical - Dioxine Response Élément) ou bien se lier indirectement à l'ADN via d'autres protéines. Elle pourrait aussi se lier à d'autres protéines pour exercer d'autres fonctions ou bien interagir avec d'autres voies de signalisation.

La voie non canonique pourrait être responsable de la synthèse de protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire, de l'apoptose et de certaines protéines kinases spécifiques. [211] [212] [88]

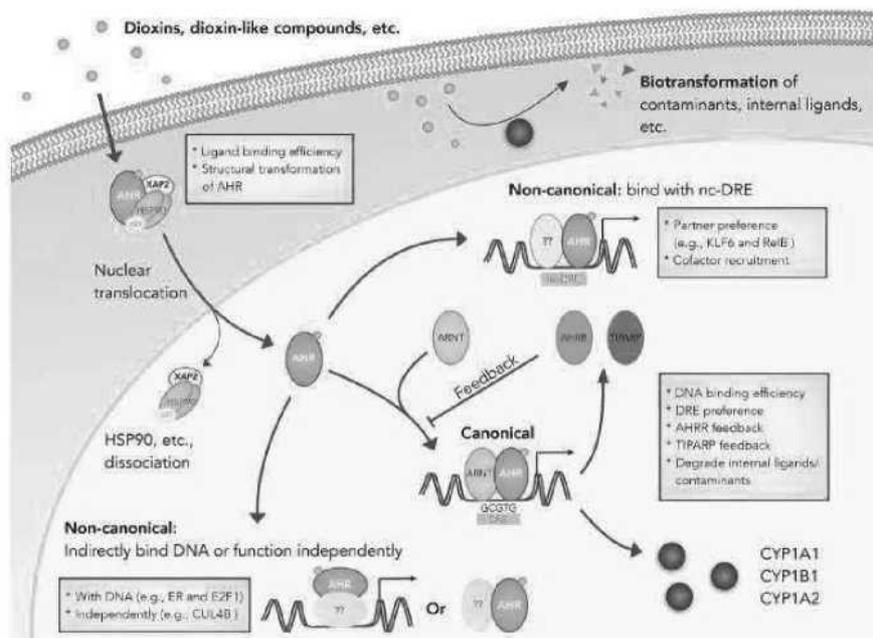


Figure 100 : Mode d'action des dioxines [211]

III -Signes cliniques

De multiples études épidémiologiques sur les individus exposés aux dioxines, civils ou militaires, ont permis d'établir une longue série de symptômes dont l'association avec l'exposition n'est pas toujours établie.

L'intoxication aiguë entraîne des signes généraux tels que des troubles digestifs (nausées, vomissements, anorexie, diarrhées), une asthénie, des céphalées, un malaise général. Une atteinte cutanéomuqueuse se caractérise par une chloracnée lors des intoxications sévères (10 000 ppt) et est localisée sur le visage. La peau s'épaissit avec une pigmentation bleu violacé. Elle peut persister plusieurs mois voire plusieurs années. Cet effet est le plus connu et le mieux documenté. Un prurit est possible. Les muqueuses oculaires et conjonctivales prennent une pigmentation spécifique de même que l'émail dentaire chez les enfants.

Les dioxines seraient des perturbateurs endocriniens, elles seraient impliquées dans l'apparition de diabète chez les sujets exposés et de troubles thyroïdiens. La fonction hépatique est atteinte avec une induction des cytochromes P450, des mono-oxygénases cellulaires et une élévation des γ -GT. D'autres paramètres biologiques sont modifiés mais de façon inconstante avec des anomalies du métabolisme des lipides (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie) qui pourraient entraîner une hausse de la mortalité par atteinte cardiovasculaire.

En revanche, une association entre certains symptômes et l'exposition aux dioxines a été validée. Le lien a été prouvé avec l'apparition de cancers hématologiques tels que les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, la leucémie lymphoïde chronique ou les gammopathies monoclonales d'origine indéterminée. L'association avec l'apparition de sarcomes a été prouvée. Enfin, le développement d'une hypertension artérielle après l'exposition aux dioxines a été démontré.

L'exposition chronique peut entraîner une chloracnée mais localisée cette fois dans le dos. Le développement de cancers a été supposé et la TCDD a été placée dans la classe 1 par le CIRC (Cancérogène probable) tandis que les PCDF et PCDD autres ont été classés dans la catégorie 3 (non classable comme cancérogène pour l'homme). Les effets reprotoxiques et tératogènes ne sont pas établis mais de nombreux cas

de malformation chez les enfants de parents exposés ou non exposés ont été mis en évidence. Ces anomalies se caractérisent par des becs de lièvres, hydrocéphalies, microcéphalies, membres atrophiés ou absents, spina bifida, fausses couches, nourrissons mort-nés.

Conclusion

La guerre des gaz telle qu'elle a été présentée n'a pas, encore aujourd'hui, complètement disparu. Les toxiques employés continuent de constituer un terrible moyen d'attaque sinon une arme de dissuasion à l'instar de l'arme atomique. Certains dirigeants l'ont utilisé sans ménagement sur des cibles militaires mais aussi civiles comme en Chine ou en Syrie au mépris des conventions internationales.

La plupart des découvertes d'agents chimiques toxiques ont été le fruit du hasard, et beaucoup de scientifiques ont poursuivi leurs travaux même s'ils avaient connaissance des effets délétères des agents qu'ils venaient d'inventer. La première guerre mondiale a incontestablement été le plus grand laboratoire à ciel ouvert de toute l'histoire de l'humanité, dans lequel chimistes et pharmaciens ont fait la course aux toxiques. Comment ne pas penser à Fritz Haber, chimiste de renom au niveau mondial, prix Nobel de chimie en 1918, pour ses travaux sur l'ammoniaque, mais aussi père de la guerre chimique moderne.

Les recherches n'ont pas été totalement tournées dans un but offensif mais aussi orientées vers les moyens de protection. Nous avons vu comment, débutant par de simples compresses imprégnées de réactifs neutralisant, le corps chimique français a fait des avancées considérables en développant des masques de protection efficaces, jusqu'aux masques polyvalents pour se protéger de l'agression chimique.

Outre les moyens défensifs et de combat conventionnels employés par les armées, d'autres moyens ont été utilisés pour mener les guerres, qu'ils soient pharmacologiques avec les amphétamines ou biochimiques avec les défoliants.

Enfin, ces périodes troublées de l'Histoire ont été l'occasion de développer de nouveaux remèdes qui ont fait progresser les sciences pharmaceutiques et médicales, ainsi que le développement d'une discipline majeure, la toxicologie. Cette étude a permis de montrer quelle a été l'histoire et la diversité de la guerre chimique, de l'Antiquité à aujourd'hui, des agents létaux aux incapacitants, des dioxines aux amphétamines, ces éléments nous rappellent l'importance de nous souvenir du passé pour préserver un avenir de paix.

Annexe

	Première utilisation	Pays d'emploi	Nom de code
Bromacétate d'ethyl	Août 1914	n	
o-dianisidine chlorosulphonate	Octobre 1914	B	Tonite / Niespulver
Chloroacétone	Novembre 1914	O BH	A-stoff
Bromure de xyle	Janvier 1915	ma	
Bromure de xylène	Janvier 1915	m	
Bromure de benzyle	Mars 1915	a B	Cyclite
Chlorosulfonate de méthyle	Juin 1915	a B	Villantite
Chlorosulfonate d'éthyle	Juin 1915	n	Sulvinite
Chloroformate de méthyle	Juin 1915	II B	Palite
Chloroformate de dichlorométhyle	Juin 1915	B	
Bromoacétone	Juillet 1915		Martonite / B-stoff / BA
Méthylethylbromo cétone	Juillet 1915	a BU	Homomartonite
Iodoacétone	Août 1915	kl	Bretonite
Diméthylsulfate	Août 1915	EI	Rationite / S-stoff
Iodoacétate d'éthyle	Août 1915		SK(RU)
Iodure de benzyle	Novembre 1915	EI □	Fraissite (F)
Chlorure d'o-nitrobenztle	Fin 1915	EI	
Chlorure de benzyle	Fin 1915	II	
Acroléine	Janvier 1916	n	Papite (F)
Diphénylchloroarsine	Juillet 1917	m	Clark 1 (A) / DA (RU)
Phényldichloroarsine	Septembre 1917	B	Pfiffikus (A) / DJ (RU) / sternite (F)
Thiophosgène	Mars 1918	EI	Lacrymite (F)
Diphénylcianoarsine	Mai 1918	m	Clark II (A)/DC(RU)
N-éthylcarbazole	Juillet 1918	m	
A-cyanure de bromobenzyle	Juillet 1918	il	Camite (F) / BBC (RU)
10-chloro-5,10-dihydrophenarsazine	Septembre 1918	il	DM (RU)
Phényldibromoarsine	Septembre 1918	m	

Tableau 20 : Agents lacrymogènes utilisés pendant la première guerre mondiale. Les agents surlignés en rouge ont été les plus utilisés [35]

Numéro d'obus	Code	Composition	Propriétés
1	Clairsite	Tétrachlorosulfure de carbone	Irritant
2	Urbain	Solution sulfocarbonique de phosphore	Obus incendiaire
3	Job	Phosphore blanc	Obus incendiaire
4	Vincennite quaternaire	Acide cyanhydrique 50% Trichlorure d'étain (opacité) 15% Trichlorure d'arsenic (Marcite) 15% Chloroforme 5%	Asphyxiant
4B	Vitrite	Chlorure de cyanogène 70% Trichlorure d'arsenic 30%	Asphyxiant
5	Collongite	Phosgène Tétrachlorure d'étain (opacité)	Suffocant
6	Palite	Chloroformiate de méthyle monochloré Tétrachlorure de titane (fumigérite) Tétrachlorure d'étain (opacité)	Irritant Suffocant
7	Aquinite	Chloropicrine 75% Tétrachlorure d'étain 25%	Irritant Lacrymogène Suffocant
8	Papite	Acroléine Tétrachlorure d'étain	Irritant Lacrymogène Suffocant
9	Martonite	Bromacétone Chloracétone résiduelle Tétrachlorure d'étain	Lacrymogène
10	Bretonite	Iodacétone Tétrachlorure d'étain	Lacrymogène
11	Cedenite	Chlorure/bromure de nitrobenzyl dans du chlorure de benzyle Chlorure d'étain	Irritant Lacrymogène Suffocant
12	Fraissite	Iodure de benzyle 50% Chlorure de benzyle 12.5% White spirit 37% Tétrachlorure d'étain	Irritant Lacrymogène Suffocant
13	Sulvinite	Chlorosulfate d'éthyle Chlorure d'étain	Lacrymogène
14	Cyclite	Bromure de benzyle Tétrachlorure de titane	Lacrymogène
15	Lacrymite ou vaillantite	Thiophosgène ou chlorosulfate de méthyle Tétrachlorure d'étain	Irritant/corrosif Lacrymogène Suffocant
16	Rationite	Sulfate de diméthyle 80% Chlorhydrique sulfurique 20%	Irritant/corrosif Lacrymogène

20	Ypérite	Sulfure d'éthyle dichloré 80% Tétrachlorure de carbone ou chlorobenzène 20%	Vésicant
21	Camite	Nitrile phénylacétique a-bromé 87% Bromure de benzyle 13%	
22	Sternite	Diphénylchloroarsine ou dichlorophénylarsine à 80/20 ou 60/40	Irritant Vésicant Sternutatoire

Tableau 21 : Nomenclature et composition des obus chimiques français pendant la première guerre mondiale. Les plages vertes indiquent qu'un aménagement de l'obus était nécessaire en raison d'incompatibilités physico-chimiques avec le corps de l'obus ou son fumigène

Bibliographie

- [1] J. Compagnon, « Les armes chimiques », *Revue Defense Nationale*, n° HS2, p. 19-32, févr. 2021.
- [2] A. Vignon, « La guerre chimique: Toxicologie, Protection, Traitement », Thèse d'exercice, Université de Montpellier I. UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques, 1968-2014, France, 1986.
- [3] « Guide - Propriétés physiques et chimiques - CNESST ». Consulté le: 25 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/simdut-2015/guide-utilisation-fiche- donnees-securite/Pages/14-proprietes-physiques-chimiques.aspx#Chap12>
- [4] O. Lepick, *Les armes chimiques*. Paris, France: Presses universitaires de France, 1999.
- [5] C. Moureu, *Conférence faite le 14 mars 1920 sur la chimie de guerre: les gaz de combat*. Paris, France: Librairie de l'enseignement technique, 1920.
- [6] « Technique et étude des vagues ». Consulté le: 28 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.guerredesgaz.fr/Vagues-francaises-etude.php>
- [7] A. J.-P. Renault, « Le 3in Stokes, père des mortiers modernes », *Acier et tranchées*. Consulté le: 28 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://acierettranchees.wordpress.com/2017/10/02/le-3in-stokes-pere-des-mortiers- modernes/>
- [8] D. Riche, H. P. Korn, et R. P. Frailé, *Les armes chimiques et biologiques: guerre, terrorisme et défense*. Paris, France: L'Archipel, 2010.
- [9] R. Maucolot, A. Lejaille, et P. Labrude, *La guerre des gaz, 1914-1918: les pharmaciens français dans l'action*. Brazey-en-Plaine, France: Éditions du Brevail, 2021.
- [10] « WW1 British Leveans Gas Bomb (Inert) (11) (UM) * ». Consulté le: 28 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.dandbmilitaria.com/ww1-british-leveans-gas-bomb-inert-11-um>
- [11] « projecteur livens - Recherche Google ». Consulté le: 28 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=projecteur+livens&client=firefox-b-d&sca_esv=de6110bbe0542023&sca_upv=l&udm=2&biw=2560&bih=1315&ei=sUxWZtWqMeWlkdUPhO67oAQ&ved=0ahUKewiVx5CepbGGAxXIUqQEHT3DkQQ4dUDCBA&uact=5&oq=projecteur+livens&gs_lp=Egxnd3Mtd2l6LXNlcniAIEYyb2pY3RldXlgbG12ZW5zSPkiUJMFWMMEcAF4AJABAjgBXaAB7QeqAQlxN7gBA8gBAPgBAZgCD6AC-gbCAgUQABiABMICCxAAGIAEGLEDGIMBwglIEAAYgAQYsQPCAgOQABiABBhDGloFwglGEAAYCBgewglIEAAYgAQYGJgDAIlgGAZIHajEloAfRRw&sclient=gws-wiz-serp#imgsrc=VQD2MOJWNSdIQM&imgdii=yCFoEDocctPp_M
- [12] @NatGeoFrance, « Les armes biologiques existeraient depuis l'Antiquité », *National Géographie*. Consulté le: 24 août 2023. [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.nationalgeographic.fr/histoire/guerre-grece-antique-les-armes-biologiques-existeraient-depuis-lantiquite>

- [13] Y. Contegat, « Le premier cas connu de guerre chimique a impliqué les Perses et les Romains », Daily Geek Show. Consulté le: 15 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://dailygeekshow.com/guerre-chimique-romains/>
- [14] « Histoire du NRBCe : les feux grégeois - Ouvry - Systèmes de protection NRBC ». Consulté le: 15 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ouvry.com/histoire-du-nrbce-les-feux-gregeois/>
- [15] C.K, « Le feu grégeois », Daily Geek Show. Consulté le: 15 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://dailygeekshow.com/feu-gregeois/>
- [16] M. D. Valbrun, « Chroniques du Moyen Age: Les Théories sur le Feu Grégeois », Chroniques du Moyen Age. Consulté le: 15 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://chroniquesdumoyenage.blogspot.com/2017/06/les-theories-sur-le-feu-gregeois.html>
- [17] J. F. Finô, « Le Feu et ses Usages Militaires », *Gladius*, vol. 9, p. 15-30, déc. 1970, doi: 10.3989/gladius.1970.167.
- [18] C. Héderer et M. Istin, *L'arme chimique et ses blessures: étude générale sur les gaz de guerre*. Paris, France: J.-B. Baillière et fils, 1935.
- [19] L. Vissière, « V. Sièges empoisonnés. Guerre de siège et maladies à la fin du Moyen Âge », in *Guerre et Santé*, in *L'Homme et la Guerre.*, Paris: Hermann, 2018, p. 71-83. doi: 10.3917/herm.baech. 2018.06.0071.
- [20] « Leonardo Fioravanti (médecin) », *Wikipédia*. 17 septembre 2023. Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Leonardo_Fioravanti_\(m%C3%A9decin\)&oldid=20_7911298](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Leonardo_Fioravanti_(m%C3%A9decin)&oldid=20_7911298)
- [21] « karl sheele - Recherche Google ». Consulté le: 30 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&sca_esv=9df8blbcf95d0dda&sca_upv=l&q=karl+sheele&udm=2&fbs=AEQNm0CbCVgAZ5mWEJDg6aoPVCBgTlosqQSuzBMInAdio07UCId2tlzlRgowYJD0nDbqEIN7XYlyS3uBYzHmWPP2pnWlaUeS8cvBgTxlkh0oXYZb9sk4SqfagNzGITA2KSV_2hYbehaG5o57MYKXrNIPH_UVlo5gzHsHhWWSF5ToeyQTIhmU&sa=X&ved=2ahUKewiXyNfjm52IAxVSRKQEHUkFH7UQtKgLegQIExAB&biw=2560&bih=1315&dpr=l#vhid=kCAIJSRNK8CriM&vssid=mosaic
- [22] « Humphrey Davy - Recherche Google ». Consulté le: 30 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Humphrey+Davy+&client=firefox-b-d&sca_esv=9df8blbcf95d0dda&sca_upv=l&udm=2&biw=2560&bih=1315&ei=Lv7RZr7YFaOekdUPOOLWIA&ved=OahUKEwi-p_vlm52IAxUJT6QEHVcxFQQQ4dUDCBE&uact=5&oq=Humphrey+Davy+&gs_l=lp=Egxdn3Mtd2l6LXNlcnAiDkhlbXBocmV5IERhndkngMgcQABiABBgTMgYQABgTGB4yCBAAGBMYBRgeMggQABgTGAUYHjIIAAAYExgFGB4yCBAAGBMYBRgeSK0LUN4EWN4EcAF4AJABAJgBdKABdKoBAzAuMbgBA8gBAPgBAvgBAZgCAaAcZgDAIlgGAZIHazAuMaAHpAM&sclient=gws-wiz-serp#vhid=DurNoNMUi_eaqM&vssid=mosaic
- [23] « Les armes chimiques dans l'histoire ». Consulté le: 1 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://non-prolifération.irsrn.fr/Chimie/CIAC/Pages/armes-chimiques-dans-histoire.aspx>
- [24] « guerre de crimée - Recherche Google ». Consulté le: 18 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&sca_esv=fad3425056c89788&q=guerre+de+crim%C3%A9e&tbn=isch&source=lnms&sa=X&ved=2ahUKewi0lfpQvf2EAXU5VqQEHUcwDSAQOpQJegQIDRAB&biw=1200&bih=1099&dpr=l#imgrc=pW8j2ZoodEJp3M
- [25] « 14/18 : démarrage de l'industrie chimique française ? | Mediachimie ». Consulté le: 7 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mediachimie.org/actualite/1418-d%C3%A9marrage-de-l%E2%80%99industrie-chimique-fran%C3%A7aise>
- [26] E. Langlinay, « Les entreprises chimiques françaises et la Première Guerre mondiale », in *L'industrie dans la Grande Guerre : Colloque des 15 et 16 novembre 2016*, P. Fridenson et P. Griset, Éd., in *Histoire économique et financière - XIXe-XXe.*, Vincennes: Institut de la gestion publique et du développement économique, 2018, p. 381-400. doi: 10.4000/books.igpde.4972.
- [27] J. Flahaut, « Applications modernes du brome et de ses dérivés », *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, vol. 65, n° 232, p. 34-62, 1977, doi: 10.3406/pharm.1977.1749.
- [28] C. Moureu, *La chimie et la guerre: science et avenir*, in *Les leçons de la guerre*. Paris: Masson et Cie, éditeurs, 1920.
- [29] « marcel delépine - Recherche Google ». Consulté le: 30 août 2024. [En ligne]. Disponible sur:

- https://www.google.com/search?q=marcel+del%C3%A9pine&client=firefox-b-d&sca_esv=9df8blbcf95d0dda&sca_upv=l&udm=2&biw=2560&bih=1315&ei=lf7RZpyIJZeQkdUP3fPWuQ0&ved=0ahUKEwjcWJmXnJ2IAxUXVaQEHD25NdcQ4dUDCBE&uact=5&oq=marcel+el%C3%A9pine&gs_lp=Egxnd3Mtd2l6LXNlcnAiEGLhcmNlCBkZwZDqXBpbmVlRh9Q7QVYnhtwAXgAkAEAmAFloAGOBqoBAJEluAEDyAEA-AEBmAlLoALdBMICBxAAGIAEGBPCAggQABgTGAcYHsICChAAGIAEGEMYigXCAg4QABiABBixAxiDARiKBclCCBAAGIAEGLEDwglEAAAYA8ICBRAAGIAEmAMAIAYBkgcCMTGgB5ly&sclient=gws-wiz-serp#vhid=mnlYBcX6heeDYM&vssid=mosaic
- [30] « L'organisation de la réplique française ». Consulté le: 30 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.guerredesgaz.fr/1914-1918-replique-francaise.php>
- [31] O. Lepick et P. P. Chaunu, « La grande guerre chimique: 1914-1918 ». Presses universitaires de France, Paris, France, 1998.
- [32] F. Gros-Désormeaux, « Thèse soutenue à Paris, le 24 juin 2022, par ».
- [33] « fritz haber - Recherche Google ». Consulté le: 30 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=fritz+haber&client=firefox-b-d&sca_esv=9df8blbcf95d0dda&sca_upv=l&udm=2&biw=2560&bih=1315&ei=Cf_RZtmilLXskdUPzYejUA&ved=0ahUKEwiZy7zOnJ2IAxUldqQEHC3DCAoQ4dUDCBE&uact=5&oq=fritz+haber&gs_lp=Egxnd3Mtd2l6LXNlcnAiC2ZyaXR6IGhhYmVySj0mUKcGWL0hcAJ4AJABAjgBXqAB7gSqAQlxMbgBA8gBAPgBAZgCBgQcAQKoaAgDCAgQQABgwegllEAAAYgAQYsQPCAgUQABiABMICDhAA GIAEGLEDGIMBGloFwglKEAAYgAQYQxiKBclCBBAAGAPCAgOQABiABBixAxDGloFmAMBiAYBkgcBNqAHrhg&sclient=gws-wiz-serp#vhid=FsuN_qxWllni6M&vssid=mosaic
- [34] « Compagnies Z », *Wikipédia*. 21 février 2024. Consulté le: 30 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Compagnies_Z&oldid=212673048
- [35] Institut international de recherches pour la paix, *The problem of Chemical and biological warfare: a study of the historical, technical, military, legal and political aspects of CBW, and possible disarmament measures /Stockholm International Peace Research Institute. - ISBN 0391-00200-7. The problem of Chemical and biological warfare.* Stockholm, Suède, Etats-Unis d'Amérique: Almqvist & Wiksell, 1971.
- [36] « Charles Moureu », *Wikipédia*. 20 septembre 2023. Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Charles_Moureu&oldid=1176234725
- [37] « Dicciomed: Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico ». Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://dicciomed.usal.es/creador/317>
- [38] « Revue générale des sciences pures et appliquées ».
- [39] « BROMOACÉTATE D'ÉTHYLE », Ataman Kimya. Consulté le: 12 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.atamanchemicals.com/ethyl-bromoacetate_u25956/?lang=FR
- [40] S. M. Somani, *Chemical warfare agents*. San Diego, Etats-Unis d'Amérique: Academie Press, 1992.
- [41] « Chemical Agents used in Riot Control and Warfare ». Consulté le: 11 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://journals-sagepub-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/doi/epdf/10.1177/096032718300200213>
- [42] A. Lejaille et P. Labrude, *La contribution des pharmaciens dans la protection individuelle contre les gaz de combat durant la Première Guerre mondiale: Extension à la période 1920-1940*. France, 1999.
- [43] A. Viallet, P. Burnat, et C. Renard, « Le rôle des pharmaciens français dans le conflit chimique de la Première Guerre mondiale (1914-1918) », *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, vol. 103, n° 391, p. 463-475, 2016.
- [44] A.-C. Déré, « JAVILLIER, Maurice (1875-1955). Professeur de Chimie agricole et biologique (1931-1945) », *Publications de l'Institut national de recherche pédagogique*, vol. 19, n° 1, p. 699-710, 1994.
- [45] « Eugène Fenzy », HP@2. Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: http://hainautpedia.vallibre.fr/Eug%C3%A8ne_Fenzy
- [46] « La chimie et les chimistes de la Grande Guerre - p6 - N°434 - L'Actualité Chimique, le journal de la SCF », Société Chimique de France (SCF). Consulté le: 13 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://new.societechimiquedefrance.fr/numero/la-chimie-et-les-chimistes-de-la-grande-guerre-p6-n434/>
- [47] O. Lion, « Des armes maudites pour les sales guerres ? L'emploi des armes chimiques dans les conflits asymétriques », *Stratégique*, vol. 93949596, n° 1, p. 491-531, 2009.
- [48] R. Ducoulombier, « Une guerre coloniale oubliée : le Rif, 1921-1926 », *La Vie des idées*, oct. 2008, Consulté le: 31 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://lavedesidees.fr/Une-guerre-coloniale-oubliee-le-Rif-1921-1926>
- [49] « Maroc. Le combat contre la guerre coloniale du Rif - L'Humanité », <https://www.humanite.fr>. Consulté le: 26 mars

2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.humanite.fr/histoire/histoire/maroc-le-combat-contre-la-guerre-coloniale-du-rif-720661>
- [50] « 2 octobre 1935 - L'Italie attaque l'Éthiopie - Herodote.net ». Consulté le: 31 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.herodote.net/2_octobre_1935-evenement-19351002.php
- [51] J.-B. Manchon, « La campagne d'Éthiopie de la regia aeronautica (1935-1936) », *Guerres mondiales et conflits contemporains*, vol. 273, n° 1, p. 87-109, 2019, doi: 10.3917/gmcc.273.0087.
- [52] J. N. T. Organization, « île aux lapins (Okunoshima) | Travel Japan, Office national du tourisme japonais », Travel Japan. Consulté le: 1 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.japan.travel/fr/spot/871/>
- [53] « Arme chimique », *Wikipédia*. 25 mars 2024. Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Arme_chimique&oldid=213661839
- [54] « Origine et le noeud du problème historique sino-japonais ». Consulté le: 26 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://chine.in/guide/https://chine.in/guide/origine-noeud-probleme-historique_947.html
- [55] G. Times, « Detailed information of Japanese army's notorious Chemical warfare unit made public in China for first time on 77th anniversary of Japan's WWII surrender - Global Times ». Consulté le: 26 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.globaltimes.cn/page/202208/1273071.shtml>
- [56] A. Doglia, *L'arme biologique japonaise, 1880-2010: réalités historiques et anatomie de la mémoire*. Bern etc., Suisse: Peter Lang, 2016.
- [57] « The Nazi origins of deadly nerve gases », *Chemical & Engineering News*. Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://cen.acs.org/articles/94/i41/Nazi-origins-deadly-nerve-gases.html>
- [58] « The Nobel Prize in Chemistry 1938 », *NobelPrize.org*. Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1938/kuhn/biographical/>
- [59] Y. Grenet, « La guerre chimique et la guerre biologique », *rint*, vol. 21, n° 1, p. 51-75, 1986, doi: 10.3406/rint,1986.2776.
- [60] « Neues aus Japan - Nagayoshi Nagai (1845-1929) ». Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.de.emb-japan.go.jp/NaJ/NaJ1210/nagai.html>
- [61] N. Rasmussen, « Amphetamine-Type Stimulants », in *International Review of Neurobiology*, vol. 120, Elsevier, 2015, p. 9-25. doi: 10.1016/bs.irn.2015.02.001.
- [62] M. Morelli et E. Tognotti, « Brief history of the medical and non-medical use of amphetamine-like psychostimulants », *Experimental Neurology*, vol. 342, p. 113754, août 2021, doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113754.
- [63] M. Lee, « The history of Ephedra (ma-huang) », *JRCPE*, vol. 41, n° 1, p. 78-84, mars 2011, doi: 10.4997/JRCPE.2011.116.
- [64] « Otto Friedrich Ranke », *Wikipédia*. 9 mars 2024. Consulté le: 21 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Otto_Friedrich_Ranke&oldid=1212691098
- [65] R. J. Défalqué et A. J. Wright, « Methamphetamine for Hitler's Germany: 1937 to 1945 », *Bulletin of Anesthesia History*, vol. 29, n° 2, p. 21-32, avr. 2011, doi: 10.1016/S1522-8649(11)50016-2.
- [66] L. Kamiński, P. Landel, et S. Ouardi, « Les drogues et la guerre », *Mouvements*, vol. 86, n° 2, p. 100, 2016, doi: 10.3917/mouv.086.0100.
- [67] M. Ferrucci, F. Limanaqi, L. Ryskalin, F. Biagioni, C. L. Busceti, et F. Fornai, « The Effects of Amphetamine and Methamphetamine on the Release of Norepinephrine, Dopamine and Acetylcholine From the Brainstem Reticular Formation », *Front. Neuroanat.*, vol. 13, mai 2019, doi: 10.3389/fnana.2019.00048.
- [68] R. E. Jabbour et H. Salem, « BZ (3-Quinuclidinyl Benzilate) », in *Encyclopedia of Toxicology*, Elsevier, 2014, p. 609-611. doi: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00592-3.
- [69] A. Pearson, « INCAPACITATING BIOCHEMICAL WEAPONS: Science, Technology, and Policy for the 21st Century », *The Nonproliferation Review*, vol. 13, n° 2, p. 151-188, juill. 2006, doi: 10.1080/10736700601012029.
- [70] J. Misik, « MILITARY INCAPACITATING AGENT BZ (3-QUINUCLIDINYL BENZILATE) - PAST, PRESENT AND FUTURE », *MMSL*, vol. 82, n° 3, p. 115-119, sept. 2013, doi: 10.31482/mmsl.2013.016.
- [71] Institut international de recherches pour la paix, *The problem of Chemical and biological warfare: a study of the historical, technical, military, legal and political aspects of CBW, and possible disarmament measures /Stockholm International Peace Research Institute. - ISBN 0391-00200-7. The Problem of Chemical and biological warfare*. Stockholm, Suède, Etats-Unis d'Amérique, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord: Almqvist och Wiksell, 1973.
- [72] R. Black, « Development, Historical Use and Properties of Chemical Warfare Agents », mai 2016, doi: 10.1039/9781782622413-00001.
- [73] R. Godement, « LES ORIGINES DES ARMES CHIMIQUES ».

- [74] « Practical Guide for Medical Management of Chemical Warfare Casualties - It's Over 9000! » Consulté le: 2 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.medbox.org/document/practical-guide-for-medical-management-of-chemical-warfare-casualties>
- [75] « Borden Institute ». Consulté le: 2 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://medcoe.army.mil/borden-tb-med-aspects-chembio-war>
- [76] É. Larousse, « Yémen en arabe al-Yaman République du Yémen - LAROUSSE ». Consulté le: 2 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/pays/Y%C3%A9men/150288>
- [77] O. Lepick, *Les armes chimiques*. Paris, France: Presses universitaires de France, 1999.
- [78] D. Shoham, « The Evolution of Chemical and Biological Weapons in Egypt ».
- [79] J. R. Troyer, « In the beginning: the multiple discovery of the first hormone herbicides », *Weed Science*, vol. 49, n° 2, p. 290-297, mars 2001, doi: 10.1614/0043-1745(2001)049[0290:ITBTMD]2.0.CO;2.
- [80] « Auxine — acadpharm ». Consulté le: 12 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.Org/w/Auxine>
- [81] M. Sauer, S. Robert, et J. Kleine-Vehn, « Auxin: simply complicated », *Journal of Experimental Botany*, vol. 64, n° 9, p. 2565-2577, juin 2013, doi: 10.1093/jxb/ert139.
- [82] M. GALLET, « Fairchild C-123 Provider », *AviationsMilitaires.net*. Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://aviationsmilitaires.net/v3/kb/aircraft/show/350/fairchild-c-123-provider>
- [83] A. Audigier, « Agent orange - La guerre du Vietnam n'est pas finie », *France Inter*. Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.radiofrance.fr/franceinter/agent-orange-la-guerre-du-vietnam-n-est-pas-finie-8064100>
- [84] Committee to Review the Health Effects in Vietnam Veterans of Exposure to Herbicides (Eleventh Biennial Update), Board on Population Health and Public Health Practice, Health and Medicine Division, et National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *Vétérans and Agent Orange: Update 11 (2018)*. Washington, D.C.: National Academies Press, 2018, p. 25137. doi: 10.17226/25137.
- [85] « Military Sites ». Consulté le: 30 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://agentorangerecord.com/military-sites/>
- [86] « Agent Orange », in *Handbook of Pollution Prevention and Cleaner Production: Best Practices in the Agrochemical Industry*, Elsevier, 2011, p. 261-268. doi: 10.1016/B978-1-4377-7825-0.00007-8.
- [87] M.-H. Lavallard, « Une guerre chimique sans fin : l'Agent orange au Vietnam », *rint*, vol. 86, n° 1, Art. n° 1, 2009, doi: 10.3406/rint.2009.1159.
- [88] D. Brunet, « L'utilisation de l'agent orange durant la guerre du Vietnam et ses conséquences sur la santé ».
- [89] J. M. Stellman, S. D. Stellman, R. Christian, T. Weber, et C. Tomasallo, « The extent and patterns of usage of Agent Orange and other herbicides in Vietnam », *Nature*, vol. 422, n° 6933, Art. n° 6933, avr. 2003, doi: 10.1038/nature01537.
- [90] « 1963-1975 - La guerre du Vietnam - Herodote.net ». Consulté le: 30 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.herodote.net/La_guerre_du_Vietnam-synthese-1750.php
- [91] A. L. Young, *The History, Use, Disposition and Environmental Fate of Agent Orange*. New York, NY, Etats-Unis d'Amérique: Springer New York : Springer e-books, 2009.
- [92] L. cartographe, « DicoAtlas des guerres ». Consulté le: 12 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.le-cartographe.net/publications/169-dico-atlas-des-guerres>
- [93] « Irak: le Pentagone a caché la découverte d'armes chimiques », *L'Express*. Consulté le: 12 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/monde/proche-moyen-orient/irak-le-pentagone-cache-la-decouverte-d-armes-chimiques_1611909.html
- [94] S. GUILLERMIN-GOLET, « Tour d'horizon des armes chimiques », *Les Yeux du Monde*. Consulté le: 12 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://les-yeux-du-monde.fr/actualites-analysees/amerique/28472-tour-dhorizon-des-armes-chimiques/>
- [95] « Massacre à l'arme chimique en Irak : la France impliquée », *Le Nouvel Obs*. Consulté le: 12 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nouvelobs.com/l-enquete-de-l-obs/20131018.OBS1717/massacre-a-l-arme-chimique-en-irak-la-france-impliquee.html>
- [96] H. Müller, A. Narzt, et S. Tacke, « Les armes chimiques et la crise irakienne », *Politique étrangère*, vol. 69, n° 2, p. 415-425, 2004, doi: 10.3406/polit.2004.1305.
- [97] C. Boudier, « Chronologie du conflit Iran-irak », *Politique étrangère*, vol. 52, n° 2, p. 397-401, 1987.
- [98] « Le long épilogue de la Guerre Iran-Irak | Arab News FR ». Consulté le: 12 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arabnews.fr/node/35166/monde-arabe>

- [99] D. D. Haines et S. C. Fox, « Acute and Long-Term Impact of Chemical Weapons: Lessons from the Iran-Iraq War ».
- [100] O.-F. avec AFP, « Syrie. Attaques chimiques, chronologie d'un massacre », Ouest-France.fr. Consulté le: 10 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/monde/syrie/syrie-attaques-chimiques-chronologie-d-un-massacre-5548573>
- [101] « Syrie : une nouvelle attaque chimique contre des civils », France Inter. Consulté le: 10 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.radiofrance.fr/franceinter/syrie-une-nouvelle-attaque-chimique-contre-des-civils-3221064>
- [102] « Attaques chimiques en Syrie: la justice française émet un mandat d'arrêt contre Bachar al-Assad », L'Opinion. Consulté le: 10 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lopinion.fr/international/attaques-chimiques-en-syrie-la-justice-francaise-emet-un-mandat-darret-contre-bachar-al-assad>
- [103] N. C.-M. Despretz, « César Mansuète Despretz - Alchetron, the free social encyclopedia », Alchetron.com. Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://alchetron.com/C%C3%A9sar-Mansu%C3%A8te-Despretz>
- [104] « Viktor Meyer », *Wikipédia*. 13 avril 2024. Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Viktor_Meyer&oldid=214220081
- [105] F. Baud et R. Garnier, *Toxicologie clinique*, 6e édition. Paris: Lavoisier Médecine Sciences, 2017.
- [106] F.-X. Reichl, R. Perraud, E. Krahé, et R. Hammelehle, *Guide pratique de toxicologie*. Bruxelles, Belgique: De Boeck, 2004.
- [107] F. Dorandeu, « Premières attaques chimiques ».
- [108] S. Mérat *et al.*, « Intoxication aiguë par arme chimique vésicante : l'ypérite Acute poisoning by Chemical warfare agent: sulfur mustard », 2003.
- [109] A. Baert et V. Danel, « Armes chimiques », *EMC - Toxicologie-Pathologie*, vol. 1, n° 3, p. 117-123, juill. 2004, doi: 10.1016/j.emctp.2004.03.001.
- [110] F. Worek, J. Jenner, et H. Thiermann, *Chemical warfare toxicology*. Cambridge, UK, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord: Royal Society of Chemistry, 2016.
- [111] M. Wattana et T. Bey, « Mustard Gas or Sulfur Mustard: An Old Chemical Agent as a New Terrorist Threat », *Prehosp. Disaster med.*, vol. 24, n° 1, p. 19-29, févr. 2009, doi: 10.1017/S1049023X0000649X.
- [112] K. Ghabili, P. S. Agutter, M. Ghanei, K. Ansarin, Y. Panahi, et M. M. Shoja, « Sulfur mustard toxicity: History, chemistry, pharmacokinetics, and pharmacodynamics », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 41, n° 5, p. 384-403, mai 2011, doi: 10.3109/10408444.2010.541224.
- [113] « Gazés », *Wikipédia*. 23 mai 2024. Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Gaz%C3%A9s&oldid=215331027>
- [114] « blessure ypérite - Recherche Google ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&sca_esv=7bed0de0dada41c5&sca_upv=l&q=blessure+yp%C3%A9rite&udm=2&fbs=AEQNm0CbCVgAZ5mWEJDg6aoPvcBgTlosgQSuzBMInAdio07UClD2tlazlRgowYJD0nDbqEIN7XYlyS3uBYzHmWPP2pnWlaUeS8cvBgTtkh0oXYZb9sk4SqfagNzGITA2KSV_2hYbehaG5o57MYKXrNIPIL_HVlo5gzHsHhWWSF5ToeyQTIhU&sa=X&ved=2ahUKewiCwPmb3aKIAxVERqQEHQoZJhMQtKgLegQIERAB&biw=2560&bih=1315&dpr=#vhid=elZzcrv4DPe9-M&vssid=mosaic
- [115] C. Bismuth, « Armes chimiques description et risques toxiques », *Réanimation Urgences*, vol. 2, n° 6, p. 625-633, janv. 1993, doi: 10.1016/51164-6756(05)80345-7.
- [116] M. Batal, « Etude de la formation et de la réparation des dommages à l'ADN causés par l'ypérite chez l'animal ».
- [117] « Agents vésicants de guerre chimiques - Blessures; empoisonnement », Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le: 15 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/armes-de-destruction-massive/agents-v%C3%A9sicants-de-guerre-chimiques>
- [118] M. Balali-Mood et M. Hefazi, « The pharmacology, toxicology, and medical treatment of sulphur mustard poisoning », *Fundamental & Clinical Pharmacology*, vol. 19, n° 3, p. 297-315, 2005, doi: 10.1111/j.1472-8206.2005.00325.x.
- [119] J.-M. Blanchet, R. Noto, et F.-M. Paillet, *Les agressions chimiques*. Aubervilliers, France: Ed. France-Sélection, 1997.
- [120] « Les merveilles du traitement du Dr Barthe de Sandfort sur les brûlés (1916) », LEFIGARO. Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/histoire/centenaire-14-18/2014/10/20/26002->

20141020ARTFIG00063-les-merveilles-du-traitement-du-dr-barthe-de-sandfort-sur-les-brules- 1916.php

- [121] M. Scherschel, « Le combattant gazé de la Grande Guerre : emploi des gaz, prise en charge et traitement des gazés par le Service de Santé au cours du conflit : réforme, pension et soins des anciens combattants », other, UHP - Université Henri Poincaré, 2002. Consulté le: 3 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732960>
- [122] B. Bonnemain, « Histoire des métaux colloïdaux électriques en thérapeutique : l'exemple du sélénium », *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, vol. 101, n° 381, p. 17-28, 2014, doi: 10.3406/pharm.2014.22693.
- [123] D. Coste, I. Boudry, F. Dorandeu, et École du Val-de-Grâce, « Lewisite: une arsine caustique : Quelle menace ? Quelle prise en charge médicale ? » Paris ; 1971-2017, France, 2010.
- [124] « Julius Nieuwland by Science Photo Library », Science Photo Gallery. Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sciencephotogallery.com/featured/julius-nieuwland-chemical-heritage-foundation.html>
- [125] « Winford Lee Lewis », *Wikipédia*. 14 juillet 2023. Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Winford_Lee_Lewis&oldid=1165327741
- [126] Great Britain. War Office, *Medical manual of Chemical warfare*. Brooklyn, N.Y., Etats-Unis d'Amérique: Chemical publishing company, inc., 1942.
- [127] PubChem, « Lewisite ». Consulté le: 25 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov-s.docadis.univ-tlse3.fr/compound/5372798](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/sdocadis.univ-tlse3.fr/compound/5372798)
- [128] R. C. Gupta, Éd., *Handbook of toxicology of Chemical warfare agents*. Amsterdam, Pays-Bas, Pays multiples, 2009.
- [129] A. Nair *et al.*, « Toxic blister agents: Chemistry, mode of their action and effective treatment strategies », *Chemico-Biological Interactions*, vol. 350, p. 109654, déc. 2021, doi: 10.1016/j.cbi.2021.109654.
- [130] « Fiche Piratox n° 3: « Lewisite » », 2010.
- [131] R. A. Peters, L. A. Stocken, et R. H. S. Thompson, « British Anti-Lewisite (BAL) », *Nature*, vol. 156, n° 3969, Art. n° 3969, nov. 1945, doi: 10.1038/156616a0.
- [132] J. A. Vilensky et K. Redman, « British anti-Lewisite (dimercaprol): An amazing history », *Annals of Emergency Medicine*, vol. 41, n° 3, p. 378-383, mars 2003, doi: 10.1067/mem.2003.72.
- [133] « Figure 5. Chemical réaction of lewisite with British Anti Lewisite... », ResearchGate. Consulté le: 2 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-reaction-of-lewisite-with-British-Anti-Lewisite-BAL-to-give-a-stable_1ig3_45695565
- [134] PubChem, « Dimercaprol ». Consulté le: 17 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov-s.docadis.univ-tlse3.fr/compound/3080](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/sdocadis.univ-tlse3.fr/compound/3080)
- [135] « Dimercaprol (PIM 193) ». Consulté le: 17 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.inchem.Org/documents/pims/pharm/dimercap.htm#SectionTitle:l.6%20Manufa et u re rs,%201 m po rte rs](https://www.inchem.Org/documents/pims/pharm/dimercap.htm#SectionTitle:l.6%20Manufa%20et%20u%20re%20rs,%201%20m%20po%20rte%20rs)
- [136] « Tox'in - Produits toxiques - Dimercaprol (BAL®) », VIDAL. Consulté le: 17 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/toxin/antidote/dimercap/>
- [137] M. J. Kosnett, « The Rôle of Chélation in the Treatment of Arsenic and Mercury Poisoning », *J. Med. Toxicol.*, vol. 9, n° 4, p. 347-354, déc. 2013, doi: 10.1007/sl3181-013-0344-5.
- [138] « Chlore - ClinicalKey Student ». Consulté le: 8 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/student/content/emc/51-s2.0-S187778561866489X>
- [139] « Chlore et dichloré - Produits SCF », Société Chimique de France (SCF). Consulté le: 2 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://new.societechimiquedefrance.fr/produits/chlore-et-dichlore/>
- [140] T. A. Ryan, C. Ryan, E. A. Seddon, et K. R. Seddon, Éd., « 5 Synthesis and formation of phosgene », in *Topics in Inorganic and General Chemistry*, vol. 24, in Phosgene and Related Carbonyl Halides, vol. 24., Pergamon, 1996, p. 223-266. doi: 10.1016/50082-495X(07)80010-2.
- [141] « Chlore (FT 51). Généralités - Fiche toxicologique - INRS ». Consulté le: 18 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_51
- [142] « Phosgène (FT 72). Généralités - Fiche toxicologique - INRS ». Consulté le: 18 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_72
- [143] S. L. Hoenig, Éd., « Choking Agents », in *Compendium of Chemical Warfare Agents*, New York, NY: Springer, 2007, p. 57-71. doi: 10.1007/978-0-387-69260-9_3.
- [144] T. Zellner et F. Eyer, « Choking agents and chlorine gas - History, pathophysiology, clinical effects and treatment », *Toxicology Letters*, vol. 320, p. 73-79, mars 2020, doi: 10.1016/j.toxlet.2019.12.005.
- [145] J. P. Eiserich, C. E. Cross, A. D. Jones, B. Halliwell, et A. van der Vliet, « Formation of Nitrating and Chlorinating Species

- by Réaction of Nitrite with Hypochlorous Acid », *Journal of Biological Chemistry*, vol. 271, n° 32, p. 19199-19208, août 1996, doi: 10.1074/jbc.271.32.19199.
- [146] S. Achanta et S.-E. Jordt, « Toxic effects of chlorine gas and potential treatments: a literature review », *Toxicology Mechanisms and Methods*, vol. 31, n° 4, p. 244-256, mai 2021, doi: 10.1080/15376516.2019.1669244.
- [147] Q. Lu *et al.*, « Mechanism of Phosgene-Induced Acute Lung Injury and Treatment Strategy », *UMS*, vol. 22, n° 20, p. 10933, oct. 2021, doi: 10.3390/ijms222010933.
- [148] T. De Revel, P. Gourmelon, et C. Renaudeau, *Menace terroriste : approche médicale : Nucléaire, radiologique, biologique, chimique Ed. 1*. John Libbey, 2006. Consulté le: 1 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/book/88838207>
- [149] C. Winder, « The Toxicology of Chlorine », *Environmental Research*, vol. 85, n° 2, p. 105-114, févr. 2001, doi: 10.1006/enrs.2000.4110.
- [150] S. Milanez, « Chlorine », in *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*, Elsevier, 2015, p. 315-325. doi: 10.1016/B978-0-12-800159-2.00024-5.
- [151] A. M. Sciuto et U. P. Kodavanti, « Chapter 36 - The Respiratory Toxicity of Chemical Warfare Agents », in *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents (Second Edition)*, R. C. Gupta, Éd., Boston: Academic Press, 2015, p. 489-518. doi: 10.1016/B978-0-12-800159-2.00036-1.
- [152] P. D. TREMONTELS, « INTOXICATIONS PAR LA CHLOROPICRINE », Thèse, Université de Limoges. Faculté de médecine et de pharmacie, France, 1986.
- [153] P. Voivenel, P. Martin, P. P. Lafargue, et B. A. de la postface Marc, *La guerre des gaz: 1915-1918*. Paris, France: B. Giovanangeli, 2005.
- [154] C. Héderer, *Guide médical Z, intoxications et thérapeutique*. Paris, J.-B. Baillière et fils, 1939, France, 1939.
- [155] E. Puskarczyk, « Aspects toxicocinétiques, toxicodynamiques et thérapeutiques actuels de l'intoxication aiguë à l'ion cyanure ».
- [156] G. Paulet, *L'intoxication cyanhydrique et son traitement*. Paris, France: Masson, 1960.
- [157] « Fiche complète pour Chlorure de cyanogène - CNESST ». Consulté le: 1 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=6197
- [158] R. J. Lewis, Éd., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 1^{re} éd. Wiley, 2007. doi: 10.1002/9780470114735.
- [159] R. Fabre, M.-T. Régner, et P. Chéramy, *Leçons de toxicologie. V. Acide cyanhydrique. Dérivés aromatiques*, Nouvelle édition, in *Actualités scientifiques et industrielles 256-963*. Paris: Hermann et Cie, 1943.
- [160] F. J. Baud, « Les différentes formes de l'intoxication cyanhydrique », in *Intoxications aiguës*, F. Baud, P. Hantson, et H. Thabet, Éd., in *Références en réanimation*. Collection de la SRLF., Paris: Springer, 2013, p. 237-252. doi: 10.1007/978-2-8178-0301-2_16.
- [161] A. H. Hall, J. Saiers, et F. Baud, « Which cyanide antidote? », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 39, n° 7, p. 541-552, août 2009, doi: 10.1080/10408440802304944.
- [162] R. Gracia et G. Shepherd, « Cyanide Poisoning and Its Treatment », *Pharmacotherapy*, vol. 24, n° 10, Art. n° 10, oct. 2004, doi: 10.1592/phco.24.14.1358.43149.
- [163] A. Woolf, *History of Modern Clinical Toxicology*. San Diego, CA, Etats-Unis d'Amérique: Elsevier Science, 2021.
- [164] J. C. Geiger, « CYANIDE POISONING IN SAN FRANCISCO », *Journal of the American Medical Association*, vol. 99, n° 23, p. 1944-1945, déc. 1932, doi: 10.1001/jama.1932.27410750004012d.
- [165] K. K. Chen et C. L. Rose, « NITRITE AND THIOSULFATE THERAPY IN CYANIDE POISONING », *Journal of the American Medical Association*, vol. 149, n° 2, p. 113-119, mai 1952, doi: 10.1001/jama.1952.02930190015004.
- [166] intracto, « Cyanures », Centre Antipoisons Belge. Consulté le: 4 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.centreatipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/intoxications-aigu-s-et-antidote-7>
- [167] R. Bhattacharya et S. J. S. Flora, « Cyanide Toxicity and its Treatment », in *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*, Elsevier, 2015, p. 301-314. doi: 10.1016/B978-0-12-800159-2.00023-3.
- [168] B. Mégarbane, « Acidoses lactiques graves en dehors des états de choc », *Médecine Intensive Réanimation*, vol. 22, n° Suppl. 2, Art. n° Suppl. 2, janv. 2013, doi: 10.1007/s13546-013-0654-2.
- [169] P. Coquendeau, « Les armes chimiques », Thèse d'exercice, Université de Rennes 1, France, 2002.
- [170] M. Moshiri, E. Darchini-Maragheh, et M. Balali-Mood, « Advances in toxicology and medical treatment of Chemical warfare nerve agents », *DARU J Pharm Sci*, vol. 20, n° 1, Art. n° 1, déc. 2012, doi: 10.1186/2008-2231-20-81.
- [171] A. Salerno, « Évaluation de l'efficacité de dégradation et de décontamination cutanée du CeO₂ vis-à-vis d'un composé organophosphoré, le Paraoxon ».

- [172] H. Thabet, N. Brahmi, N. Kouraïchi, H. Elghord, et M. Amamou, « Intoxications par les pesticides organophosphorés : nouveaux concepts », *Réanimation*, vol. 18, n° 7, Art. n° 7, oct. 2009, doi: 10.1016/j.reaurg.2009.05.006.
- [173] H. Dupont, « Introduction à l'arme chimique, éléments de prise en charge médicale actuels et à venir: cas des neurotoxiques organophosphorés et de l'ypérite », Thèse d'exercice, Université de Montpellier I. UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques, 1968-2014, France, 2013.
- [174] M. Moshiri, E. Darchini-Maragheh, et M. Balali-Mood, « Advances in toxicology and medical treatment of Chemical warfare nerve agents », *DARU J Pharm Sci*, vol. 20, n° 1, p. 81, déc. 2012, doi: 10.1186/2008-2231-20-81.
- [175] « Tox'in - Produits toxiques - Atropine », VIDAL. Consulté le: 3 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/toxin/antidote/atropine/>
- [176] F. Worek, H. Thiermann, et T. Wille, « Organophosphorus compounds and oximes: a critical review », *Arch Toxicol*, vol. 94, n° 7, p. 2275-2292, juill. 2020, doi: 10.1007/s00204-020-02797-0.
- [177] P. Dubois-Geoffroy, « Synthèse d'antidotes multi-cibles contre les intoxications par des neurotoxiques organophosphorés. », Thèse de doctorat, Normandie, 2021. Consulté le: 5 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.fr/2021NORMR096>
- [178] « Oximes as Nerve Agent Antidotes ». Consulté le: 5 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://military-medicine.com/article/3696-oximes-as-nerve-agent-antidotes.html>
- [179] M. Balali-Mood et K. Balali-Mood, « Neurotoxic Disorders of Organophosphorus Compounds and Their Managements ».
- [180] J. M. Saïssy et M. Rüttimann, « Intoxications par les organophosphorés ».
- [181] M. Rüttimann et P. Dorandeu, « Les neurotoxiques organophosphorés ».
- [182] J.-Y. Nau, « Le syndrome de la guerre du Golfe existe bel et bien », *Rev Med Suisse*, vol. 184, n° 46, p. 2764-2764, déc. 2008.
- [183] J.-M. Rousseau, I. Besse Bardot, L. Franck, N. Libert, G. Lallement, et P. Clair, « Intérêt de la seringue Ineurope® devant une intoxication par neurotoxique de guerre », *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, vol. 28, n° 5, p. 482-488, mai 2009, doi: 10.1016/j.annfar.2009.02.039.
- [184] « Résumé des caractéristiques du produit - INEUROPE, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 7 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68173375&typedoc=R>
- [185] M. Rüttimann et P. Dorandeu, « Les neurotoxiques organophosphorés ».
- [186] J. M. Rousseau, M. Rüttimann, et L. Brinquin, « Intoxications aiguës par neurotoxiques organophosphorés : insecticides et armes chimiques », *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, vol. 19, n° 8, Art. n° 8, oct. 2000, doi: 10.1016/50750-7658(00)00264-1.
- [187] G. Pampalakis et S. Kostoudi, « Chemical, Physical, and Toxicological Properties of V-Agents », *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, n° 10, Art. n° 10, janv. 2023, doi: 10.3390/ijms24108600.
- [188] J. Jeyaratnam et M. Maroni, « Chapter 3 Organophosphorous compounds », *Toxicology*, vol. 91, n° 1, Art. n° 1, juin 1994, doi: 10.1016/0300-483X(94)90236-4.
- [189] D. R. Davies et A. L. Green, « The Chemotherapy of Poisoning by Organophosphate Anticholinesterases », *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 16, n° 2, Art. n° 2, avr. 1959, doi: 10.1136/oem.16.2.128.
- [190] A. Benslama, S. Moutaouakkil, B. Charra, et L. Menebhi, « Le syndrome intermédiaire des intoxications aiguës par les insecticides organophosphorés », *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, vol. 23, n° 4, Art. n° 4, avr. 2004, doi: 10.1016/j.annfar.2003.11.015.
- [191] E. J. Olajos et H. Salem, « Riot control agents: pharmacology, toxicology, biochemistry and chemistry », *J. Appl. Toxicol.*, vol. 21, n° 5, p. 355-391, sept. 2001, doi: 10.1002/jat.767.
- [192] V. Pitschmann et Z. Hon, « Drugs as Chemical Weapons: Past and Perspectives », *Toxics*, vol. 11, n° 1, p. 52, janv. 2023, doi: 10.3390/toxics11010052.
- [193] P. G. Blain, « Tear Gases and Irritant Incapacitants: 1-Chloroacetophenone, 2-Chlorobenzylidene Malononitrile and Dibenz[B,F]-I,4-Oxazepine », *Toxicological Reviews*, vol. 22, n° 2, p. 103-110, 2003, doi: 10.2165/00139709-200322020-00005.
- [194] L. Szinicz, « History of Chemical and biological warfare agents », *Toxicology*, vol. 214, n° 3, p. 167-181, oct. 2005, doi: 10.1016/j.tox.2005.06.011.
- [195] J. Plantamura, A. Bousquet, V. E. V. P, et C. Renard, « Les arsines vomitives : toxiques chimiques toujours d'actualité ? », *Médecine et armées*, vol. 39, p. 453-457, janv. 2011.
- [196] R. C. Gupta, Éd., *Handbook of toxicology of Chemical warfare agents*. Amsterdam, Pays-Bas, Pays multiples, 2009.

- [197] R. Maucolot, A. Lejaille, et P. Labrude, *La guerre des gaz, 1914-1918: les pharmaciens français dans l'action*. Braze-en-Plaine, France: Éditions du Brevail, 2021.
- [198] R. Jabbour, H. Salem, B. Ballantyne, et S. A. Katz, « Arsenical Vomiting Agents », in *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*, P. Wexler, Éd., Oxford: Academie Press, 2014, p. 302-307. doi: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00587-X.
- [199] C. Li, R. K. Srivastava, et M. Athar, « Biological and environmental hazards associated with exposure to Chemical warfare agents: arsenicals », *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1378, n° 1, p. 143-157, août 2016, doi: 10.1111/nyas.13214.
- [200] B. Radke, L. Jewell, S. Piketh, et J. Namiesnik, « Arsenic-Based Warfare Agents: Production, Use, and Destruction », *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, vol. 44, n° 14, p. 1525-1576, juill. 2014, doi: 10.1080/10643389.2013.782170.
- [201] R. E. Jabbour et H. Salem, « BZ (3-Quinuclidinyl Benzilate) », in *Encyclopedia of Toxicology*, Elsevier, 2014, p. 609-611. doi: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00592-3.
- [202] R. Saadi et K. Bohnenberger, « Physostigmine for Antimuscarinic Toxicity », *Journal of Emergency Nursing*, vol. 46, n° 1, Art. n° 1, janv. 2020, doi: 10.1016/j.jen.2019.09.002.
- [203] D. B. Hoover, « PhysostigmineYr », in *Reference Module in Biomédical Sciences*, Elsevier, 2016, p. B9780128012383993711. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.99371-1.
- [204] J. Fusek, A. Dlabkova, et J. Misik, « Psychotomimetic agent BZ (3-quinuclidinyl benzilate) », in *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*, Elsevier, 2020, p. 203-213. doi: 10.1016/B978-0-12-819090-6.00014-3.
- [205] C. Meyer et C. P. Eon, *L'arme chimique*. Paris, France: Ellipses : Fondation pour la recherche stratégique, DL 2001, 2001.
- [206] J. Meunier, J.-M. Schmit, et Y. Lemontey, *Défense contre les armes chimiques*. France, 1977.
- [207] G. Trouve et L. Delfosse, « La formation des dioxines dans les incinérateurs: Quel mécanisme ? », *Environnement, Ingénierie & Développement*, vol. N°II-3ème Trimestre 1998, p. 8212, janv. 1998, doi: 10.4267/dechets-sciences-techniques.894.
- [208] B. Thumaide Bertrix Daverdisse Nassogne, polychlorophenol PCDFs PCDDs, Victor louchtchenko, Hydroxylation, Décharge, de-Loup Incinérateur, « DIOXINES et PCBs. - ppt télécharger ». Consulté le: 30 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/13966189/>
- [209] F.-X. Reichl et R. Perraud, *Guide pratique de toxicologie*. Bruxelles, Belgique: De Boeck, 2010.
- [210] « Dioxines - Furanes (-) / Dioxines et furanes sanguines - Biotox - INRS ». Consulté le: 10 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?ref IN RS=Dosage_393
- [211] W. Zhang *et al.*, « The aryl hydrocarbon receptor: A predominant mediator for the toxicity of emerging dioxin-like compounds », *Journal of Hazardous Materials*, vol. 426, p. 128084, mars 2022, doi: 10.1016/j.jhazmat.2021.128084.
- [212] S. B. Tavakoly Sany *et al.*, « Dioxin risk assessment: mechanisms of action and possible toxicity in human health », *Environ Sci Pollut Res*, vol. 22, n° 24, p. 19434-19450, déc. 2015, doi: 10.1007/S11356-015-5597-X.

Sources non citées :

- « Compendium of Chemical warfare agents" steven L. Hoenig, Springer
- Fiche piratox n°1 « cyanures et dérivés cyanés » ANSM
- Fiche piratox n°4 « organophosphorés : neurotoxiques de guerre et pesticides » ANSM
- Fiche piratox n°5 « suffocants et phosphine » ANSM

Guerre, chimie, toxicologie : une histoire de la pharmacie

RESUME

Quel que soit les âges ou les époques, l'humanité a fait et fera la guerre. A travers le temps elle a constamment cherché à développer des moyens pour se battre, blesser, ou mettre son adversaire hors d'état de nuire. La chimie a fait partie de ces procédés. Elle a été employée partiellement durant l'époque moderne mais sera massivement utilisée pendant la première guerre mondiale qui fut, incontestablement, la première guerre chimique moderne. Outre les moyens offensifs développés, les premiers antidotes et moyens de protection furent inventés ce qui permis de faire évoluer les connaissances en toxicologie. La fin de la grande guerre ne fut pas un coup d'arrêt à la course aux armements malgré les tentatives de régulations par le droit international. Les neurotoxiques organophosphorés en sont l'exemple phare. Après la seconde guerre mondiale la guerre froide et les conflits asymétriques marquèrent une nouvelle utilisation des composés toxiques et la naissance de la guerre de défoliation au Vietnam. Aujourd'hui les recherches sur les armes chimiques continuent mais ne sont plus prépondérantes grâce aux conférences internationales qui en limitent le développement. La guerre a aussi été pharmacologique en particulier au cours de la seconde guerre mondiale avec l'utilisation des amphétamines, psychostimulants employés lorsque les conditions des combats et d'endurance devenaient trop extrêmes.

MOTS-CLES : Guerre chimique, toxicologie, loi de Haber, agents létaux et incapacitants, vésicants, suffocants, chlore, gaz moutarde, traitements, antidotes, armes binaires, dioxines, défoliants, psychostimulants

War, chemistry, toxicology: A pharmacy's story

SUMMARY

No matter the ages or times, humanity has made and will make war. Throughout time she has constantly sought to develop ways to fight, hurt, or put her opponent out of harm's way. Chemistry was one of these processes. It was used partially during the modern era but will be massively used during the first world war which was, unquestionably, the first modern Chemical war. In addition to the developed offensive means, the first antidotes and protective means were invented which allowed for the evolution of knowledge in toxicology. The end of Great War was not a stoppage for the arms race despite attempts to regulate it by international law. Organophosphorus neurotoxins are a prime example. After the Second World War, the Cold War and asymmetric conflicts marked a new use of toxic compounds and the birth of the defoliation war in Vietnam. Today, research on Chemical weapons continues but is no longer dominant thanks to international conferences that limit its development. The war was also pharmacological, especially during the Second World War with the use of amphetamines, psychostimulants used when combat and endurance conditions became too extreme.

KEYWORDS: Chemical warfare, toxicology, Haber's law, léthal and incapacitating agents, vésicants, suffocating, chlorine, mustard gas, treatments, antidotes, binary weapons, dioxins, défoliants, psychostimulants

Discipline administrative : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Faculté des sciences pharmaceutiques, 35 chemin des maraîchers, 31062 TOULOUSE Cedex 9

Directeur de thèse : Lajoie-Halova Barbora