

# Arsenic

# 2 types d'arsenic

## 1) inorganique

- impuretés de minerais (Pb, Cu, Sn, Au, Zn)
- dérivés pentavalents (très bien absorbés) ou trivalents

facilement oxydable à l'air humide en anhydride arsénieux ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) (composé trivalent)

## 2) organique (poissons)

- composés tri ou pentavalents
- peu toxique en règle générale

# Expositions extra-professionnelles

- fumée de cigarette
  - tabac
  - sol traité à l'arsenic (herbicides)
  - 40 à 120 ng/cigarette
- alimentation (As inorganique): 0.3  $\mu\text{g}/\text{kJ}/\text{J}$  (2000, ATSDR)
- présence d'arsenic dans l'eau de boisson (raisons géologiques) (valeur guide: 0.01 mg/l)
- poissons, fruits de mer

# USAGES ET SOURCES D'EXPOSITION

2 370 000 exposés à des produits cancérogènes lors de la semaine précédente (Sumer, 2003),  
dont 13800 à l'arsenic et à ses dérivés (au 25ème rang sur 28 recensés)

- extraction d'arsenic
- alliage avec d'autres métaux (Pb)
- industrie électronique (dérivés de l'arsenic) (diodes luminescentes, imprimantes laser)
- industrie du verre industrie des colorants arsénicaux:
  - vert de Paris (acéto-arsénite de Cu)
  - vert de Scheele (arsénite de cuivre)
- Insecticides, herbicides et fongicides (↓)
- usage thérapeutique (il y a qq années)
- empaillage des animaux et conserverie des pelleteries (anhydride arsénieux)
- épilage des peaux en tannerie (orpiment)
- raffinage du cuivre, plomb, zinc et cobalt (dégagement d'anhydride arsénieux) (impuretés)

# Voies de pénétration (milieu professionnel)

- Pénétration pulmonaire: (poussières et vapeurs)
- Pénétration cutanée:
  - contamination de la peau (acide arsénique, chlorure d'arsenic)
  - attention aux lésions cutanées
- Pénétration digestive (excellente)
  - arsenic inorganique
    - accident / contamination des mains
  - arsenic organique (moins bien absorbé)
    - utilisation des pesticides organo-arseniciaux

# Métabolisme

- métabolisme hépatique principalement:
  - inactivation de l'arsenic inorganique trivalent par méthylation en acide monométhylarsonique (MMA) et en acide diméthylarsinique (DMA)
  - compromise si insuffisance hépatique ou en cas d'excès d'As
- élimination urinaire rapide (50% dans les 2 jours)
  - arsenic inorganique:
    - sous forme de dérivés méthylés:
      - acide monométhylarsonique (25%)
      - acide diméthylarsinique (50%)
    - dérivés inorganiques (tri et pentavalents) (10 à 20% de l'As excrété)
  - arsenic organique
    - forme inchangée
- *autres voies d'élimination:*
  - les phanères (poils, cheveux)
  - voies biliaires (cycle entéro - hépatique?)
- passage placentaire

# Métabolisme

- accumulation tissulaire
  - foie,
  - reins,
  - **OS**
  - peau
- formation de complexes avec les groupes –SH (blocage des processus d'oxydo-réduction)

# TOXICITE

- **Forme trivalente**
  - très irritante
  - toxicité systémique supérieure à celle des dérivés pentavalents
  - ! réduction de  $\text{As(V)}$  en  $\text{As(III)}$

# Intoxication aiguë

- Inhalation
- irritation des voies respiratoires:
  - toux
  - DI inspiratoires
  - dyspnée
- troubles nerveux:
  - céphalées
  - vertiges
  - douleurs dans les membres
- troubles digestifs plus tardifs
- cyanose de la face

- voie cutanée
- brûlure chimique
- mais toxicité systémique possible
- troubles digestifs
- polynévrite sensitivo-motrice

- action oculaire:
  - dermite des paupières
  - conjonctivite
  - brûlure chimique si contact direct

# Intoxication aiguë: voie orale

- rare dans l'industrie
- souvent due à
  - anhydride arsénieux: 10 mg/kg: DC
  - arséniate de plomb
- dans l'heure

# Intoxication aiguë: voie orale

- Dans l'heure après
- symptomatologie digestive: choléra arsénical
  - DI abdominales, vomissements, brûlures
  - sécheresse des muqueuses buccales
  - diarrhée abondante, déshydratation
  - saveur âcre et métallique dans la bouche, vomissements et haleine
  - désordres électrolytiques et troubles hémodynamiques
- Puis *coma* sans signes de localisation avec
  - état de choc hypovolémique et cardiogénique
  - IRA organique et fonctionnelle
  - cytolysé hépatique
  - pancytopénie
- *myocardite, tachycardie ventriculaire* avec QT allongé, BAV, troubles de l'excitabilité
- *décès* dans les 12-48H (état de choc, CIVD) (rémission transitoire possible)

# Intoxication aiguë: voie orale

- *en cas de survie:*
  - dermite exfoliative palmo-plantaire
  - polynévrite sensitivo-motrice douloureuse (MI puis ascendante) et tétraplégie incomplètement régressive
  - reprise prudente des activités physiques (FV !)
  - chute des cheveux et des poils
- guérison lente

# Intoxication chronique

- arsenic inorganique
- Symptomatologie
  - cutanée
  - muqueuse
  - digestive
  - neurologique
  - hématologique
  - cardiovasculaire

# Intoxication chronique: atteinte cutanée

- érythème, papules, vésicules
  - dermite d'irritation: pigeonneaux (bout des doigts, commissures des lèvres)
  - lésions ulcératives douloureuses (zones exposées)
  - pigmentation (mélanodermie arsénicale) : petites taches grises (face, cou, plis de flexion mais respectant les muqueuses)
  - dépigmentation en gouttes
  - hyperkératose palmo-plantaire (11 à 16 g chez 50%)
  - verrues
  - stries blanches des ongles (bandes de Mees)
  - maladie de Bowen
  - cancer cutané
  - chutes des cheveux et des poils
- = multiforme

# Intoxication chronique

- lésions des muqueuses:
  - kérato-conjonctivite
  - irritation des VADS (pharyngo-laryngite, bronchite chronique)
  - ulcération et perforation du septum nasal

# Intoxication chronique atteinte neurologique

- troubles neurologiques:

- moins fréquents que l'atteinte cutanée (exposition professionnelle)
- risque faible si concentration atmosphérique  $<50 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- névrite périphérique sensitivomotrice :
  - paresthésie des extrémités,
  - douleur des membres (MI puis MS),
  - marche difficile,
  - faiblesse musculaire en particulier sur les extenseurs des doigts (main en griffe) et des orteils

- troubles mentaux organiques:

- signes aspécifiques (asthénie, fatigabilité, céphalées, difficultés mnésiques et de concentration, insomnie, troubles de l'humeur)
- tests psychométriques

# Intoxication chronique

- troubles gastro-intestinaux:
  - nausées, vomissements,
  - ulcère gastrique
  - alternance de diarrhée et constipation
- atteinte hépatique :
  - pouvant aller jusqu'à la cirrhose (alcool ?)
  - HTP sans cirrhose (fonderie)
  - Pas d'excès de DC par affection hépatique (autres)

# Intoxication chronique

- atteinte du cœur et de la circulation périphérique :
  - cardiomyopathie
  - troubles ECG (allongement du QT et aplatissement de l'onde T)
  - phénomène de Raynaud, acrocyanose, gangrène (doigts, orteils)
  - autres?
- troubles généraux :
  - perte de poids,
  - anorexie

# Intoxication chronique

- action tératogène chez l'animal (passage trans-placentaire)
  - petits poids de naissance,
  - fausses - couches
  - malformations (cerveau, yeux, os, reins, gonades)
  - les dérivés métaboliques de l'As n'entraînent pas d'atteinte sur le fœtus, si absence de toxicité chez la mère (Irvine et al, 2006)
- Chez l'homme (rapports de cas-étude de cohorte):
  - petits poids de naissance
  - fausses-couches spontanées
  - malformations?
  - pas classé CEE

# action cancérogène

- Groupe 1 de l'IARC (1987) (et CEE)
  - cancers retrouvés chez l'homme
  - cancers chez l'animal (poumon, peau, reins, voies biliaires, leucémie, lymphome)
  - tests de mutagénicité

# action cancérogène: données humaines

- **cancer cutané**
  - ingestion prolongée ou contacts cutanés répétés
  - baso ou spino-cellulaire
  - ! si hyperkératose et hyperpigmentation
- **cancer du poumon**
  - excès de mortalité (travailleurs d'usine des pesticides, en fonderie de Cu et mines)
  - ↓ du risque après arrêt de l'exposition
  - relation dose - réponse
  - effet multiplicatif du risque avec le tabac
  - latence de 20 à 40 ans
- cas de cancer du foie (angiosarcome)
  - thérapeutique (liquide de Fowler),
  - exposition prof / pesticides
- leucémie (excès chez les fondeurs, étude cas-témoins allemande),
- lymphome (excès chez les travailleurs d'usine de pesticides)
- cancers de vessie, du rein (incidence ↑ en fonderie) et de prostate (ingestion et kératose arsénicale)
- autres / littérature mais pas confirmés par autres études

# Cancer/arsenic/eau de boisson

- Cancer de vessie
  - Relation dose
- Cancer du poumon
  - Études de cohorte et cas-témoins
  - Relation dose
- Cancer de la peau
  - Cas témoins et cohorte
  - De type non mélanome
  - Maladie de Bowen
  - Baso-cellulaire
  - Spinocellulaire
- Cancer hépatique
  - Relation dose
  - Problème des co-expositions à d'autres FdR (VHB)
- Cancer du rein
  - Pas de relation dose
  - Risque augmenté

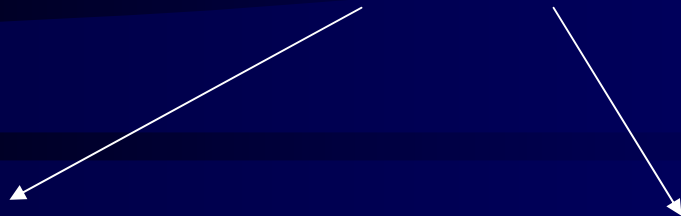
Acide diméthylarsinique = agent cancérigène

Trioxyde d'arsenic : poumon (hamster) en inhalation

# Action cancérogène

- Rôle dans la cancérogenèse :
  - amplification d'oncogènes de progression tumorale
  - interférence avec mécanismes de réparation de l'ADN
  - induction de liaison ADN-protéines
  - anomalies chromosomiques (traitement et exposition)
  - Action favorisante de certains métabolites de As(III) et As(V)?
  - discussion / risque accru selon certains génotypes (cytP450, GST)
- risque accru de CBP à partir de  $500 \mu\text{g As/m}^3$
- action co-cancérogène du  $\text{SO}_2$  ?
- interaction As - tabac (cancer du poumon)

# Traitement: Intoxication aiguë



## • Contamination cutanée et oculaire

- lavage abondant et immédiat
- examen ophtalmologique
- retirer les vêtements contaminés

## • Intoxication orale

- lavage d'estomac (NB: sels d'As sont radio-opaques)
- fibroscopie gastrique (bilan lésionnel)
- équilibre hydro-électrolytique
- traitement chélateur
  - si diurèse conservée et avant 10 jours
  - acide dimercaptosuccinique ou acide 2.3 dimercaptopropane sulfonique ou dimercaptopropanol (BAL)
- vitaminiques B (B6 : 250 à 750 mg/j per os)

# Traitement: Intoxication chronique

- Vitamines B1 et B6 (polynévrite) et
- B12 (anémie macrocytaire)
- BAL à 10% en pommade ou huile si lésions locales après enlèvement des croûtes
- acide dimercaptosuccinique par voie orale  
BAL (British antilewisite) en IM et  
pénicillamine

# Prévention technique

- VME:  $0.2 \text{ mg/m}^3$
- Ne pas dépasser  $2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  sur 15 mn (sinon port de masque) (recommandation du NIOSH)

## – Autres recommandations:

- Stocker en dehors des lieux de travail
- Etiquetage
- Ne pas manger ni boire sur les lieux de travail, ne pas se ronger les ongles
- Surveillance de l'atmosphère de travail
- Travail en vase clos
- Aspiration des poussières
- Ventilation " per descendum "
- Port de gants et de masque si nécessaires (forte exposition, projections)
- Vêtements de protection à changer après le travail
- Entretien des EPI et des locaux
- Douche après le travail
- Fontaines oculaires
- Recueil des déchets

# Prévention médicale

- Eviter d'exposer à l'arsenic
  - des sujets atteints d'affections
    - cutanées,
    - hépatiques,
    - rénales,
    - hématopoïétiques ou
    - neurologiques
  - sujets éthyliques
- Travail interdit aux femmes enceintes et aux apprentis (fabrication et emploi de l'As et de ses composés oxygénés et sulfurés)
- Revoir 1 mois après leur embauche puis tous les 6 mois (SMR)
- Rechercher à l'examen clinique :
  - des plaintes digestives,
  - des manifestations cutanées,
  - l'irritation des conjonctives et des voies respiratoires,
  - un début de polynévrite

# Examens paracliniques

- Radiographie de thorax
- EFR?
- NFS-plaquettes
- bilan hépatique et rénal
- Dosage de l'As sanguin non nécessaire
  - uniquement si intoxic aiguë
  - exposition récente
  - en population générale :  $<10 \mu\text{g/l}$
  - fin de poste
- Dosages dans les phanères
  - indications médico-légales
- **Arsenic urinaire (As inorganique et dérivés méthylés: MMA et DMA)**
  - dosage de l'As inorganique + ac monométhylarsonique + acide diméthylarsinique
  - reflet de l'exposition à l'As inorganique
  - fin de poste et fin de semaine de travail,
  - exposition de la semaine
  - ap 2 j d'exposition préalable
  - noter consommation alimentaire dans les 48H précédents (pas de produits de la mer) (déméthylation partielle des dérivés triméthylés)
  - $< 50 \mu\text{g/g}$  créatinine (VGF)
  - Observation d'une décroissance de l'arsenic urinaire d'environ 10 à 20% /J

# Réparation

- TRG 20 et 20 bis (20 ter: CBP pour les poussières ou vapeurs renfermant des arseno-pyrites aurifères)
- TRA 10

# TRG 20: affections professionnelles provoquées par l'As et ses composés minéraux

| Maladie   | DPC      | Liste : indicative  |
|---|----------|---|
| <b>A-Intoxication aiguë :</b><br><b>Insuffisance circulatoire, troubles du rythme, arrêt circulatoire</b><br><b>Vomissement, diarrhée, syndrome de cytolysé hépatique</b><br><b>Encéphalopathie</b><br><b>Troubles de l'hémostase</b><br><b>Dyspnée aiguë</b> | 7 jours  | Tout travail exposant à la manipulation ou à l'inhalation d'arsenic ou de ses composés minéraux |
| <b>B-Effets caustiques :</b><br><b>Dermite de contact orthoergique, plaies arsenicales</b><br><b>Stomatite, rhinite, ulcération ou perforation de la cloison nasale</b><br><b>Conjonctivite, kératite, blépharite</b>   | 7 jours  |   |
| <b>C-Intoxication sub-aiguë :</b><br><b>Polynévrite</b><br><b>Mélanodermie</b><br><b>Dyskératoses palmo-plantaires</b>  | 90 jours |   |
| <b>D-Affections cancéreuses :</b><br><b>Dyskératose lenticulaire en disque (maladie de Bowen)</b><br><b>Epithélioma cutané primitif</b><br><b>Angiosarcome du foie</b>  | 40 ans   |   |

# TRG 20 bis: cancer bronchique primitif provoqué par l'inhalation de poussières ou de vapeurs arsenicales

| Maladie                    | DPC    | Liste : limitative   |
|----------------------------|--------|--|
| Cancer bronchique primitif | 40 ans | Travaux de pyro-métallurgie exposant à l'inhalation de poussières ou de vapeurs arsenicales<br>Travaux de fabrication et de conditionnement de l'anhydride arsénieux<br>Fabrication de pesticides arsenicaux à partir de composés inorganiques pulvérulents de l'arsenic |

# TRG 20 ter: cancer bronchique primitif provoqué par l'inhalation de poussières ou de vapeurs renfermant des arseno-pyrites aurifères

| Désignation de la maladie  | Délai de prise en charge                                 | Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer cette maladie   |
|----------------------------|--|--|
| Cancer bronchique primitif | 40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans) | Travaux d'extraction au fond dans les mines de minerais renfermant des arseno-pyrites aurifères<br>Travaux de concassage et de broyage effectués à sec de minerais renfermant des arseno-pyrites aurifères |

# Affections provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux (TRA 10)

Même tableau que le TRG 20 incluant le cancer bronchique primitif

# Surveillance post-professionnelle (Arrêté du 28/02/95)

- Attestation d'exposition
  - identification du salarié, de l'entreprise, du MW
  - éléments fournis par l'employeur et le MW
    - identification de l'agent ou du procédé cancérogène
    - description succincte du poste
    - date de début et de fin d'exposition
    - date et résultats des évaluations et mesures des niveaux d'exposition sur les lieux de travail

# Surveillance post-professionnelle (Arrêté du 28/02/95)

- éléments d'information fournis par le MW et adressés au médecin du choix du salarié
  - dates et résultats des examens complémentaires de la SMS
  - date et constatation du dernier examen clinique avant cessation d'exposition
  - tout élément jugé utile de fournir

# Surveillance post-professionnelle (Arrêté du 28/02/95)

- Informations caractérisant l'exposition à recueillir par le médecin du travail
  - nature de l'arsenic ou du dérivé utilisé
    - arsenic et ses composés minéraux
    - ou poussières et vapeurs arsenicales
  - durée de l'exposition (début-fin)
  - dosages urinaires de l'arsenic
  - constatations médicales durant l'activité professionnelle
    - existence ou absence d'anomalies / exposition
    - conclusion du dernier examen clinique avant fin d'activité

# Surveillance post-professionnelle (Arrêté du 28/02/95)

- Modalités de la surveillance: tous les 2 ans
  - manipulation d'arsenic ou de ses composés minéraux:
    - surveillance dermatologique
    - surveillance échographique abdominale de l'étage sus-mésocolique
  - inhalation de poussières ou de vapeurs arsenicales
    - examen clinique
    - radiographie de poumons

**HYDROGENE ARSENIQUE**  
**(ARSINE)**  
(trihydrure d'arsenic,  $H_3As$ )

# Origine et devenir

- Peu utilisé dans l'industrie
  - Industrie électronique (semi-conducteurs)
- Issu du contact avec l'As trivalent:
  - Décapage acide des métaux (Zn, Pb, Cu, Sb, or, Ag, Sn) contenant des impuretés arsénicales
  - Action de l'eau sur les arséniures (scories issues de la métallurgie)
  - Nettoyage de réservoirs (arsenite de soude, d'acide sulfurique)
  - Détartrage des chaudières et des canalisations
  - Fonctionnement des accumulateurs (Pb avec impuretés d'As)
  - Brunissage de petits objets métalliques avec des solutions commerciales à base d'acide fort et d'éléments tels que l'As, Sb et Se
  - Galvanoplastie
- Dissociation en H et As à partir de 230°C, favorisée par certains catalyseurs (alumine)
- Combustion en formant de l'As
- Réaction avec des produits oxydants (eau de brome, permanganate de potassium, chlorure de calcium, eau de Javel, acide nitrique) avec formation d'acide arsénieux ou d'acide arsénique

# Métabolisme

- Absorption respiratoire rapide
- Obtention de As(III) et As(V)
- Méthylation de As(III)
- Excrétion des métabolites par voie urinaire

# TOXICITE

- TRES TOXIQUE
- Produit hémolysant par interaction avec les groupes thiols des protéines (diminution du GSH)  
→ symptômes en rapport avec destruction des GR
  - de degré variable : asthénie et courbature
  - atteinte rénale
- atteinte hépatique
- atteinte pulmonaire
- atteinte du système nerveux
- Conséquences de l'hémolyse:
  - ictère, choc,
  - hypoxie, atteinte rénale

# Intoxication aiguë grave

- 250 ppm: **DC** rapide
- 25-50 ppm pendant 30 mn: **DC** ap 30 min
- 10 ppm de façon prolongée: **DC**
- symptômes entre 2 et 24H

$$1 \text{ ppm} = 0,31 \text{ mg/m}^3$$

# Intoxication aiguë

- céphalées, vertiges, frissons
- nausées, vomissements, douleurs abdominales
- irritation des voies respiratoires, OAP
- anxiété, fièvre
- troubles ECG puis défaillance cardiaque
- ictère (J2-J3), cytolyse et bilirubine augmentée
- anémie par hémolyse brutale:
  - chute de Ht et Hb ( $< 10$  g/100 ml)
  - Hb plasmatique ( $> 2$  g/100 ml)
  - bilirubine libre élevée
  - formes anormales au frottis
- hémoglobinurie, anurie par NTA, IR débutante, CIVD

# En cas de survie

- neuropathie périphérique
- séquelles d'IRC

# Intoxication aiguë légère

- En cas d'exposition prolongée à de faibles concentrations
- Début insidieux
- Symptômes:
  - céphalées,
  - faiblesse,
  - odeur alliacée de l'haleine,
  - anémie légère
  - fatigue tenace
- Consulter en urgence
- Présence d'arsenic dans les urines (colorées)

# Intoxication chronique

- par exposition prolongée à faible dose
- polyneuropathie,
- cancer

# DIAGNOSTIC

- Histoire de la maladie
- Hémolyse
- Hb libre sérique et urinaire
- Arsenic dans le sang et les urines

# TRAITEMENT

- En urgence
- exsanguino-transfusion (1.5 g/100 ml d'Hb sérique) précoce
- dialyse si patient anurique ou hyperkaliémique
- chélateurs en l'absence d'atteinte rénale (prévention des effets tardifs)

# PREVENTION TECHNIQUE

- déclaration obligatoire d'emploi (CPAM et inspecteur du travail)
- Avertir / toxicité et / opérations au cours desquelles le gaz peut se dégager
- Vase clos ou hotte aspirante
- [As]>1% est extrêmement dangereuse
- VLE: 0.2 ppm (0.8 mg/m<sup>3</sup>)
- VME : 0.05 ppm (0.2 mg/m<sup>3</sup>)
- Connaissance procédés générateurs
- détection (papier colorimétrique / 2H)
  - nécessité d'une détermination quantitative
  - fréquents dosages
  - ! A l'état naissant l'As n'a pas d'odeur
- ventilation
- masques de fuite et appareil respiratoires autonomes
- ne pas pénétrer dans réservoir, cuve ou autre endroit susceptible de contenir du H<sub>3</sub>S sans appareil respiratoire et seul
- douche

# Surveillance médicale particulière

- Pour travaux de préparation, d'emploi, de manipulation ou d'exposition au trihydrure d'arsenic
- Travaux interdits aux salariés des entreprises de travail temporaire
- Arsenic urinaire (As organique et dérivés méthylés)
  - fin de poste et fin de semaine de travail,
  - sur les urines du lendemain matin
  - après 2 jours d'exposition préalable
  - noter la consommation alimentaire dans les 48H précédents
  - maxi : 50 µg/g créatinine
- NFS, fonction hépatique

# Réparation

## 1- TRG21: Intoxication professionnelle par l'hydrogène arsénié

| Maladie  | DPC      | Liste : indicative                                  |
|--|----------|---|
| Hémoglobinurie   | 15 jours | Travaux exposant aux émanations d'hydrogène arsénié |
| Ictère avec hémolyse   | 15 jours |   |
| Néphrite azotémique  | 30 jours |   |
| Accidents aigus (coma) en dehors des cas considérés comme accidents du travail | 3 jours  |   |

## 2- AT