

Arsenic

Dr Matrat, UPEC

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 trioxyde diarsenic (As_2O_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 (European Food Safety Authority, 2014):
 - 0.14-0.64 $\mu\text{g}/\text{kJ}/\text{J}$ pour 95% européens
 - Dose tolérable/semaine: 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$
 - As total:
 - 125 $\mu\text{g}/\text{J}$ d'apport en Europe (ANSES, 2003)
 - présence d'arsenic dans l'eau de boisson (raisons géologiques)
(valeur guide, OMS, 2016: $<0.01 \text{ mg}/\text{l}$)
 - poissons, fruits de mer (céréales, café, bière, riz)

USAGES ET SOURCES D'EXPOSITION

2 180 000 exposés à des produits cancérogènes lors de la semaine précédente (Sumer, 2010),

dont 6800 à l'arsenic et à ses dérivés (au dernier rang parmi ceux recensés)

- extraction d'arsenic
- alliage avec d'autres métaux (Pb ou Cu)
 - additif antifriction
 - ↗ dureté, résistance à la corrosion
 - découpe d'éléments métalliques
 - déchets (incinérateurs)
- industrie électronique (dérivés de l'arsenic) (diodes luminescentes, imprimantes laser)
- industrie du verre (agent décolorant)
- industrie des colorants arsénicaux:
 - vert de Paris (acéto-arsénite de Cu)
 - vert de Scheele (arsénite de cuivre)
- retrait de peinture en contenant
- insecticides, herbicides et fongicides (↓)
- usage thérapeutique (il y a qq années dévitalisant, anti-K)
- 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: 30-34% (poussières/vapeurs)
- Pénétration cutanée: <1%
 - contamination de la peau (acide arsénique, chlorure d'arsenic)
 - attention aux lésions cutanées
- Pénétration digestive (excellente: >90%)
 - arsenic inorganique
 - accident / contamination des mains
 - arsenic organique (moins bien absorbé)
 - utilisation des pesticides organo-arseniciaux

Métabolisme


- métabolisme hépatique principalement:
 - $\text{As(V)} \longrightarrow \text{As(III)}$
 - transformation 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
- passage placentaire
- peu tendance à s'accumuler dans le lait
- Accumulation: peau, os, muscle
- 1/2 vie (As inorganique): 2-40 J
- 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 σ hépatique?)

TOXICITE

- Forme trivalente
 - très irritante
 - toxicité systémique supérieure à celle des dérivés pentavalents
 - ! réduction de As(V) en 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
- anhydride arsénieux (10 mg/kg: DC) et à l'arséniate de plomb en général
- dans l'heure
- symptomatologie digestive (« choléra arsenical ») puis coma avec atteinte hépato-rénale et cardiaque et décès dans les 12 à 48H
- 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 par voie orale chez 50%)
 - *verrues*
 - stries blanches des ongles (bandes de Mees)
 - maladie de Bowen
 - cancer cutané
 - chutes des cheveux et des poils
- = multiforme

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

- lésions des muqueuses:
 - kérato-conjonctivite
 - irritation des VADS (pharyngo-laryngite, bronchite chronique, autres FdR prof ou tabac?)
 - ulcération et perforation du septum nasal
 - si exposition prolongée

Espinoza & Victor, 2011

Intoxication chronique

- troubles généraux :
 - perte de poids,
 - anorexie
- 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)
- troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, ulcère gastrique, alternance de diarrhée et constipation (voie orale et respiratoire), diabète (voie orale))
- atteinte hépatique (pouvant aller jusqu'à la cirrhose (alcool ?); HTP sans cirrhose (fonderie); pas d'excès de DC par affection hépatique, voie orale)
- troubles hématologiques (leucopénie, anémie et thrombocytopénie)

Intoxication chronique

- action tératogène chez l'animal (passage trans-placentaire) après inhalation
 - Pertes post-implantatoires
 - ↓ nb de fœtus viables
 - 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
 - Eau de boisson
 - Expo prof à l'As inorganique: pas de corrélation avec l'expo
 - fausses-couches spontanées (eaux de boisson)
 - pas classé CEE (sauf arséniate de Pb: R1)
 - pas de conclusion pour l'instant/professionnel

action cancérogène

- Groupe 1 de l'IARC (1987) (As et dérivés)
 - cancers retrouvés chez l'homme
 - cancers chez l'animal (poumon, peau, reins, voies biliaires, leucémie, lymphome)
 - tests de mutagénicité
- et 1A – H350 pour l'UE pour les dérivés arsenicaux
 - Trioxyde d'As
 - Pentoxyde d'As
 - Acide arsenique et sels sauf ceux précisés ailleurs
- Estimation de l'excès de risque unitaire: $0.0043 / \mu\text{g}/\text{m}^3$
(IRIS, 2007 (Enironmental Protection Agency))

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
- cancers de vessie, du rein (incidence ↑ en fonderie) et de prostate (ingestion et kératose arsénicale)
- 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)
- 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) mais fortement suspecté
- Cancer de prostate
 - Dose réponse
 - Biais et risque lié à la chance non exclus
- Cancer du rein
 - Pas de relation dose
 - Risque augmenté

Risque cancérogène évalué à 1.5 mg/kg/J (IRIS, 2007)

Action cancérogène

- Rôle dans la cancérogenèse :
 - amplification d'oncogènes de progression tumorale
 - altération de facteurs de croissance
 - interférence avec mécanismes de réparation de l'ADN
 - altération de l'apoptose
 - instabilité du génome
 - prolifération cellulaire
 - clastogène
 - méthylation anormale de l'ADN
 - induction de liaison ADN-protéines
 - anomalies chromosomiques (traitement et exposition)
 - action favorisante de certains métabolites de As(III) et As(V) (génération d'espèces réactives de l'O₂ au cours de la méthylation)
 - Acide diméthylarsinique = agent cancérogène
 - discussion / risque accru selon certains génotypes (cytP450, GST)
- risque accru de CBP à partir de 500 µg As/m³
- action co-cancérogène du SO₂ ?
- interaction As - tabac (cancer du poumon)

Traitement: Intoxication aiguë

- Contamination cutanée et oculaire

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

Par voie respiratoire

Soustraire la victime de la zone

Maintenir au repos

Hospitalisation si besoin

Evaluation médicale

- Intoxication orale

- faire vomir si parfaitement conscient
- et charbon activé
- puis lavage d'estomac (NB: sels d'As sont radio-opaques) à l'hôpital
- 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 ou Dimercaprol ou dimercapto2-3propanol) en IM et pénicillamine
 - Inefficacité si lésions neurologiques

Prévention technique

- VME (France): 0.2 mg/m³ (trioxyde de diAs, anhydride arsénieux)

0.01 mg/m³ (trioxyde de diAs; As et composés minéraux) (ACGIH)

- Ne pas dépasser 2 µg/m³ sur 15 mn (sinon port de masque) (recommandation du NIOSH)

- NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health
- ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists

- Autres recommandations:

- Stocker en dehors des lieux de travail
- Etiquetage
- Recueil des déchets
- Surveillance de l'atmosphère de travail
- Travail en vase clos
- Aspiration des poussières
- Ventilation " per descendum "
- Ne pas manger ni boire sur les lieux de travail, ne pas se ronger les ongles
- Fontaines oculaires
- Port de gants et de masque si nécessaires (forte exposition, projections)
- Vêtements de protection à changer après le travail
- Douche après le travail
- Entretien des EPI et des locaux²²

Prévention médicale

- Eviter d'exposer à l'arsenic
 - des sujets atteints d'affections chroniques
 - 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 (suivi individuel renforcée)
NB: « examen médical renouvelé périodiquement » qui doit « prendre en compte les conditions de travail, l'état de santé et l'âge du travailleur et les risques professionnels auxquels il est exposé ». Si contestation: prud'hommes et médecin expert près de la cour d'appel
- 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 intox aiguë
 - exposition récente
 - en population générale : $<5 \mu\text{g/l}$
 - 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)

2015: 0 cancer cutané et 0 angiosarcome du foie

- TRA 10

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

Maladie	DPC	Liste : indicative
A-Intoxication aiguë : Insuffisance circulatoire, troubles du rythme, arrêt circulatoire Vomissement, diarrhée, syndrome de cytolyse hépatique Encéphalopathie Troubles de l'hémostase Dyspnée aiguë	7 jours	Tout travail exposant à la manipulation ou à l'inhalation d'arsenic ou de ses composés minéraux
B- Effets caustiques : Dermite de contact orthoergique, plaies arsenicales Stomatite, rhinite, ulcération ou perforation de la cloison nasale Conjonctivite, kératite, blépharite	7 jours	
C-Intoxication sub-aiguë : Polynévrite Mélanodermie Dyskératoses palmo-plantaires	90 jours	
D-Affections cancéreuses : Dyskératose lenticulaire en disque (maladie de Bowen) Epithélioma cutané primitif Angiosarcome du foie	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 Travaux de fabrication et de conditionnement de l'anhydride arsénieux 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 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 et
l'adénocarcinome hépatocellulaire (éliminer cause virale hépatique
B/C et d'origine alcoolique)

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

- Attestation d'exposition (fiche d'exposition)
- Information / exposition
- Information / surveillance
- Modalités de surveillance
 - 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
- 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)
 - Synthèse organique
 - Gaz de combat
- 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 (=dépôt par électrolyse)
- 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
 - Acide monométhylarsonique (39%)
 - Acide diméthylarsinique (32%)
 - Arsenic trivalent (19,5%)
 - Arsénobétaine (7,3%)
 - Arsenic pentavalent (2,2%)

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

- Intoxication sévère: 30 à 60 minutes (jusqu'à 36H si retardé)
- DC à 0,63 ppm pendant 30 minutes
- 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, CIVD₃₆

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

DIAGNOSTIC

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

Traitement

- Retrait du sujet de la zone
- Retrait des vêtements
- Lavage cutanéomuqueux
- Consultation ophtalmo si projection oculaire systématique
- Consultation médicale systématique
- Mesures d'urgence (PLS, etc)
- Hospitalisation à cause de la latence (entre 2 et 48H selon intensité)
- En urgence
- exsanguino-transfusion
- dialyse si patient anurique ou hyperkaliémique
- Ttt symptomatique de l'acidose et de l'état de choc
- chélateurs en l'absence d'atteinte rénale si relargage d'As sinon pas de Ttt spécifique (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
- Accès limités
- Mesures drastiques/stockage
- Mesures particulières d'élimination du produit
- Vase clos ou hotte aspirante
- [As]>1% est extrêmement dangereuse
- VLE: 0.2 ppm (0.8 mg/m³)
- VME : 0.05 ppm (0.2 mg/m³)
- Connaissance procédés générateurs
- détection (papier colorimétrique / 2H), en continu
 - nécessité d'une détermination quantitative
 - fréquents dosages
 - ! A l'état naissant l'As n'a pas d'odeur
- Ventilation
- EPI
- masques de fuite et appareil respiratoires autonomes
- ne pas pénétrer dans réservoir, cuve ou autre endroit susceptible de contenir du H₃S sans appareil respiratoire et seul
- Ne pas travailler seul
- douche

Surveillance médicale

- Pour travaux de préparation, d'emploi, de manipulation ou d'exposition au trihydrure d'arsenic
- Travaux interdits aux salariés des entreprises de travail temporaire/CDD
- ! Femmes enceintes (aménagement poste)
- Éviter d'exposer si
 - Pathologie rénale
 - Ou hématologique sévère
- 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 $\mu\text{g/g}$ créatinine
- NFS, bilirubine, BU (hémoglobinurie, à confirmer)

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