



Arsénicisme chronique chez un ancien viticulteur: revue de la littérature

Christine Bourniquel

► To cite this version:

Christine Bourniquel. Arsénicisme chronique chez un ancien viticulteur: revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2002. hal-01738959

HAL Id: hal-01738959

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738959>

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

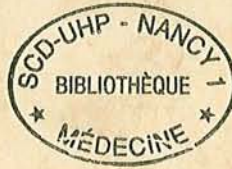
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2002

N° 41



THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par
Christine BOURNIQUEL

le 28 Mai 2002

**ARSENICISME CHRONIQUE CHEZ UN
ANCIEN VITICULTEUR
- REVUE DE LA LITTERATURE -**

Examineurs de la thèse :

M.	J.L. SCHMUTZ	Professeur	Président
M.	G. PETIET	Professeur	Juge
M.	P. GILLET	Professeur	Juge
M.	P. PIROLLET	Docteur	Juge



THESE



pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par
Christine BOURNIQUEL

le 28 Mai 2002

**ARSENICISME CHRONIQUE CHEZ UN
ANCIEN VITICULTEUR
- REVUE DE LA LITTÉRATURE -**

Examineurs de la thèse :

M.	J.L. SCHMUTZ	Professeur	Président
M.	G. PETIET	Professeur	Juge
M.	P. GILLET	Professeur	Juge
M.	P. PIROLLET	Docteur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – François STREIFF – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LÉCOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS

Professeur Hervé BOUAZIZ

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

-

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Paul VERT – Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIOWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J.L. SCHMUTZ

Professeur de Dermato-vénéréologie

Nous avons été sensible à l'honneur que vous nous avez témoigné en acceptant la présidence de cette thèse.

Pour l'accueil que vous nous avez réservé, alliant simplicité et savoir, et l'enseignement que vous nous avez prodigué pendant nos études.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur G. PETIET

Professeur de Médecine du Travail et des Risques Professionnels

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Nous admirons votre grande culture et la richesse de votre enseignement.

Veuillez trouver ici l'expression de notre vive gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur P. GILLET

Professeur de Pharmacologie Fondamentale, Pharmacologie Clinique

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.

Durant nos études, nous avons apprécié la qualité de votre enseignement, combinant clarté et rigueur.

Que ce travail soit le témoignage de toute notre gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur P. PIROLLET

Praticien Hospitalier, Médecine interne compétant en Hépatogastro-entérologie

Pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Pour les connaissances que vous nous avez transmises lors de notre passage dans votre service,
vos qualités humaines, votre disponibilité ainsi que vos compétences professionnelles.

Soyez assuré de l'expression de notre admiration et de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J. MAZET

Pour avoir inspiré le sujet de cette thèse, m'avoir fourni documentation et images iconographiques, et pour tous les conseils que vous m'avez apportés tout au long de l'élaboration de ce travail.

Je vous adresse mes plus sincères remerciements et vous assure de mon profond respect.

A Claude, Dominique et Thomas

Pour l'aide précieuse apportée dans ce travail.

A mes parents

Que ce travail soit l'aboutissement des efforts que vous avez consentis pour moi.

A mon enfant Louis

Tendrement.

A ma soeur

Affectueusement.

A mes grands-parents

A toute ma famille

A mes beaux-parents

A mes amis

Je dédie cette thèse.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

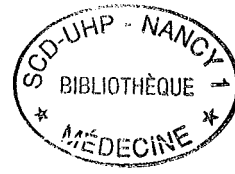
Table des matières

1	INTRODUCTION	18
2	PRESENTATION DU CAS CLINIQUE	21
2.1	Motif de consultation	22
2.2	Examen clinique	22
2.3	Interrogatoire - Antécédents	25
2.4	Suspicion Diagnostique	27
2.5	Examens paracliniques	27
2.6	Diagnostics différentiels	29
2.7	Traitement	29
2.8	Evolution	33
2.9	Prise en charge sociale	33
2.10	En Résumé	33
3	ARSENICISME CHRONIQUE	34
3.1	Diagnostic clinique	35
3.1.1	Rappel des signes cliniques d'intoxications arsenicale aigüe et à l'hydrogène arsénié (arsine)	35
3.1.2	Signes généraux de l'intoxication arsenicale chronique	36
3.1.3	Description des signes cutanés en particulier	38
3.1.4	Points particuliers	40
3.2	Diagnostic paraclinique	40
3.2.1	Diagnostic toxicologique	40
3.2.1.1	Arsenic atmosphérique	41
3.2.1.2	Arsenic sanguin	41
3.2.1.3	Arsenic urinaire	41
3.2.1.4	Arsenic dans les phanères	41
3.2.2	Aspects histopathologiques des lésions cutanées arsenicales	41
3.2.3	Examens radiographiques	43
3.2.3.1	Radiographie pulmonaire	43

3.2.3.2	Radiographie des maxillaires	43
3.2.4	Bilan biologique sanguin standard	43
3.2.5	Tests biométriques	43
3.3	Traitement	44
3.3.1	Dépistage de la cause et Traitement de cette cause	44
3.3.2	Traitement général de l'arsénicisme chronique	44
3.3.3	Traitement local des ulcérations cutanées, des kératoses arsenicales, des lésions pré-carcinomateuses et carcinomateuses	45
3.3.4	Place actuelle des Rétinoïdes, et de la Photothérapie	47
3.4	Surveillance	48
3.5	Diagnostic différentiel	49
3.5.1	Rayonnement ultraviolet	49
3.5.2	Radiations ionisantes	49
3.5.3	Syndrome de Gorlin	50
3.5.4	Syndrome de John Ferguson-Smith	51
3.5.5	Xeroderma pigmentosum	52
3.5.6	Syndrome de Bazex, Dupré, Christol	54
3.5.7	Syndrome de Muir-Torre	54
3.5.8	Syndrome de Cronkhite-Canada	55
3.5.9	Facteurs carcinogènes chimiques, autres que l'arsenic	56
3.5.10	Kératoses actiniques et carcinomes épidermoïdes après traitement par l'hydroxyurée	56
3.5.11	Causes métaboliques	57
4	ARSENIC ET SOURCES D'EXPOSITION	58
4.1	Industrielles	59
4.1.1	L'arsenic élémentaire métalloïdique	59
4.1.2	Les dérivés oxygénés	59
4.1.3	Les autres dérivés	59
4.2	Agricoles	60
4.3	Médicales	61
4.4	Intoxications criminelles	63
4.5	Intoxications Accidentelles	63
4.5.1	Emploi des arsenicaux comme pesticides	63
4.5.2	Conservation des peaux et animaux naturalisés	63
4.5.3	Intoxications d'origine alimentaire	64
4.6	Utilisations Militaires	64
4.7	Environnement	64

4.7.1	Aliments	64
4.7.2	Eau	65
4.7.3	Air	66
4.7.4	Sol	66
4.7.5	Protection de l'environnement	66
4.8	Résumé	67
5	ARSENIC ET MALADIE PROFESSIONNELLE	68
5.1	Evaluation globale - Réparation	69
5.2	Réglementation - Législation - Prévention - Dépistage	73
5.2.1	Réglementation et textes législatifs	73
5.2.2	Prévention sur les lieux de travail	74
5.2.3	Rôle du médecin du travail	75
5.2.3.1	Lors de l'examen d'embauche	75
5.2.3.2	Surveillance médicale en cours d'exposition	76
5.2.3.3	Surveillance médicale postprofessionnelle	77
5.2.4	Evaluation des dispositifs de prévention et valeurs limites	77
5.3	Données épidémiologiques des cancers cutanés professionnels	78
6	ARSENIC ET ANALYSES SPECIALISEES	80
6.1	Propriétés physico-chimiques de l'Arsenic	81
6.2	Métabolisme de l'As	83
6.2.1	Absorption	83
6.2.2	Distribution et localisation	84
6.2.3	Transformations métaboliques et méthylation	85
6.2.3.1	Oxydation	85
6.2.3.2	Méthylation	86
6.2.4	Elimination	86
6.3	Toxicité de l'As	87
6.3.1	Classification en fonction de la toxicité	87
6.3.2	Doses toxiques	88
6.3.3	Mécanisme d'action toxique	89
6.3.4	Tolérance à l'arsenic	89
6.4	Toxicologie analytique	90
6.4.1	Destruction de la matière organique	90
6.4.2	Isolement éventuel de l'arsenic	90
6.4.3	Identification et dosage de l'arsenic	90
6.4.3.1	Méthode basée sur la formation d'hydrogène arsénié	91

6.4.3.2	Méthodes physiques	91
6.4.4	Interprétation des résultats	92
6.4.4.1	Arsenic “normal”	93
6.4.4.2	Dosage sanguin de l’arsenic	93
6.4.4.3	Dosage urinaire de l’arsenic	93
6.4.4.4	Dosage de l’arsenic dans les phanères	94
6.4.4.5	Point particulier du dosage de l’arsenic du sol	95
6.4.5	Récapitulatif des Valeurs-guides	95
7	ARSENIC ET RESULTATS DE RECHERCHE	96
7.1	Résultats actuels de la recherche	97
7.2	Quelques études expérimentales et études physiopathologiques de la carcinogénicité cutanée arsenicale	97
8	COMMENTAIRES RETROSPECTIFS A-PROPOS DU CAS CLINIQUE	99
8.1	Les antécédents du patient	100
8.2	La clinique	100
8.3	Le diagnostic différentiel	101
8.4	La thérapeutique	104
8.5	La maladie professionnelle	104
8.6	L’analyse toxicologique	105
9	“ARSENIC ET VIEILLES DENTELLES”	107
10	CONCLUSION	110
11	BIBLIOGRAPHIE	112



Chapitre 1

INTRODUCTION

Les propriétés toxiques des composés arsenicaux sont connues depuis la plus haute antiquité. Galien et Celse ont décrit des accidents internes et externes, imputables à l'usage de l'orpiment comme épilatoire ou comme caustique cutané.

Toxique facile à manier, difficile à mettre en cause, car inodore et insipide, l'arsenic fut, jusqu'au milieu du XIX^{ème} siècle, l'arme favorite des empoisonneurs ; 90 % des cas d'empoisonnements criminels étaient alors exécutés avec des arsenicaux, dont le langage populaire avait fait "le Poison" ou "la Poudre de Succession" (1).

Des affaires célèbres ont défrayé la chronique en leur temps : les Borgia, la marquise de Brinvilliers, l'affaire "des Poisons", l'affaire Lafarge, et plus près de nous, l'affaire Marie Besnard. Napoléon fut probablement victime d'une intoxication arsenicale.

Le procès Lafarge, en 1840, reste une date capitale dans l'histoire de l'arsenic ; l'appareil de Marsh fut découvert en 1836 et Orfila mit au point par ses travaux, en 1839, les conditions techniques de son emploi correct en toxicologie. A la fois médecin, chimiste français et expert commis par le tribunal de l'époque au dernier moment, il mit le poison en évidence dans le corps de la victime, à une dose certainement mortelle et expliqua aux jurés en raison de quelles insuffisances techniques les recherches antérieures avaient été négatives. La publicité donnée à ces méthodes par l'affaire Lafarge ne laissa pas place au doute dans l'esprit des criminels éventuels ; nous possédions désormais les moyens de mettre en évidence l'arsenic avec facilité, dans le corps de leurs victimes ; la "Poudre de Succession" subissant une perte de prestige considérable, les empoisonnements à l'arsenic devinrent plus rares (1).

Par contre, les intoxications accidentelles restèrent aussi fréquentes, donnant parfois lieu à de véritables catastrophes frappant toute une collectivité. Ne citons que le cas des bières de Manchester.

Le recours de plus en plus fréquent aux arsenicaux en thérapeutique, l'essor de l'industrie chimique, l'utilisation largement répandue des dérivés de l'arsenic en agriculture vont bientôt faire de ces intoxications accidentelles l'une des préoccupations majeures des toxicologues et des hygiénistes. Désormais, l'ouvrier est dangereusement exposé à l'intoxication, dans les différentes phases des manipulations industrielles, l'agriculteur court des risques analogues, les denrées doivent être surveillées, les erreurs tragiques évitées.

Tous ces faits justifient l'emploi du mot "arsénicisme", l'inscription des intoxications arsenicales sur la liste des maladies professionnelles, et la législation préventive qui s'édifie et se complète d'année en année.

Parallèlement à ces soucis de prévention, des espérances d'ordre thérapeutique sont au premier plan de l'actualité dans les années trente ; la nécessité de trouver une parade à l'usage éventuel de l'arsenic dans une attaque surprise aérochimique, que l'on pensait presque inéluctable, a abouti en Angleterre, en pleine guerre, à la découverte du B A L, antidote gardé soigneusement secret pendant toute la durée du conflit. Ce produit a constitué, dès sa divulgation, un très grand progrès dans la thérapeutique de certaines intoxications minérales, et il n'est déjà plus que le premier représentant de toute une série d'agents chimiothérapeutiques " donneurs de thiols" (1).

Depuis, la prise de conscience de la toxicité arsenicale et la mise au point de nouveaux procédés ont permis dans bon nombre de cas, son remplacement par des molécules moins toxiques, notamment en agriculture. Les thérapeutiques anciennes arsenicales ont également été abandonnées en France ; cependant, actuellement, un regain d'intérêt de l'arsenic comme agent thérapeutique en oncologie est à noter.

De plus, les méthodes de dosage chimiques, telles que la méthode de Cribier, dérivée de celle de Marsch, ont laissé la place à des méthodes physiques, donnant des résultats plus précis.

Ce jour, c'est à propos d'un cas d'arsénicisme chronique présenté, que les aspects de cette affection, à laquelle le médecin est rarement confronté, seront rappelés. Nous évoquerons les difficultés et pièges diagnostiques, tant sur le plan clinique avec des manifestations cliniques variées et les incertitudes évolutives, que sur le plan toxicologique avec des méthodes de dosages plus ou moins sensibles et des mécanismes d'action toxique mal connus. Le traitement de l'affection, ses facteurs de risque et sa prise en charge sociale en tant que maladie professionnelle feront également l'objet de cette étude.

Chapitre 2

PRESENTATION DU CAS CLINIQUE

2.1 Motif de consultation

C'est en 1985, à la demande de son médecin traitant, que Monsieur C. Albert, **agé de 64 ans**, consulte un dermatologue. Le motif de consultation repose sur la présence de lésions cutanées d'allure psoriasiforme du tronc, évoluant depuis une dizaine d'années, traitées localement par dermocorticoïdes, ne disparaissant jamais complètement, ayant plutôt tendance à s'étendre et prenant un caractère fort suspect avec infiltration à la palpation.

2.2 Examen clinique

L'examen clinique complet retrouve d'une part une **mélanodermie** diffuse et hétérogène, d'importance moyenne, une **kératodermie palmo-plantaire ponctuée** constituée de papules cornées jaunâtres et, d'autre part, des **kératoses** d'allure actinique, plusieurs **carcinomes basocellulaires** superficiels et des éléments à type de **maladie de Bowen** disséminés sur le tronc (figures 1, 2, 3 et 4).

Aucune atteinte hépatique, digestive ou pulmonaire n'a été objectivée cliniquement ou à l'interrogatoire.

La tension artérielle est normale à 120/80 mmHg.

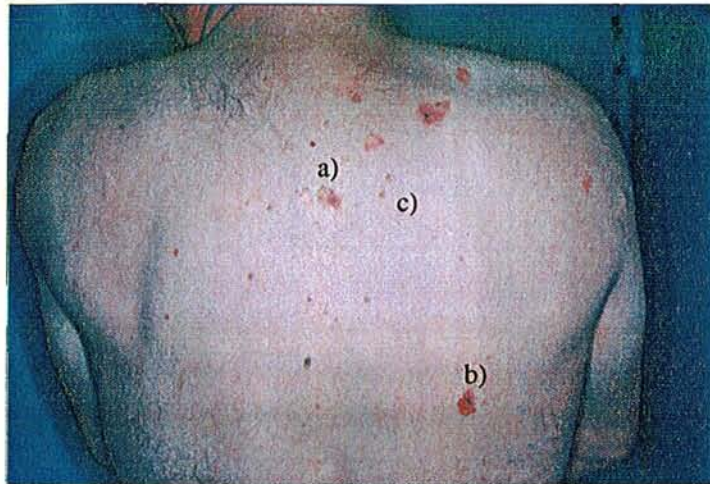


Figure 1 : a) Carcinome baso-cellulaire
b) Maladie de Bowen
c) Kératoses arsenicales



Figure 2 : a) Carcinome baso-cellulaire
b) Kératoses arsenicales



Figure 3 : Kératodermie palmaire



Figure 4 : Kératodermie plantaire

2.3 Interrogatoire - Antécédents

L'interrogatoire retrouve :

dans ses **antécédents familiaux** :

- un frère et un cousin, tous deux également tabagiques actifs, décédés d'un cancer bronchique,
- un autre cousin, décédé depuis, présentait des cancers cutanés multiples des membres inférieurs.

dans ses **antécédents personnels médicaux et chirurgicaux** :

- une hypertension artérielle diagnostiquée et traitée depuis 1971,
- une sclérose vasculaire diffuse responsable :
 - * d'une cardiopathie ischémique avec insuffisance coronarienne latente accompagnée de troubles de la repolarisation et de la conduction cardiaques (BBG complet, BAV de 1er degré) depuis 1978,
 - * d'une insuffisance rénale chronique progressive depuis 1984,
 - * d'une maladie aortique, avec rétrécissement compliqué d'insuffisance aortique depuis 1988,
 - des troubles métaboliques connus depuis 1984, à type d'hyperuricémie, d'hyperlipoprotéïnémie type IIb , de diabète non-insulinodépendant, qu'un régime diététique adapté suffit à normaliser,
 - un accident ischémique transitoire (épisode bref de dysarthrie accompagnée de paresthésies de la langue, de la main droite et du pied homolatéral), dû à des lésions athéromateuses vasculaires peu sténosantes, confirmées par examens d'oppler et échotomographique des vaisseaux du cou en 1988,
 - une hernie hiatale avec oesophagite de grade II en 1991,
 - une hypertrophie bénigne de la prostate connue depuis 1996,
 - un psoriasis évoluant depuis de nombreuses années, atteignant essentiellement le tronc, pouvant chevaucher les lésions pré-carcinomateuses et carcinomateuses cutanées existantes, traité par l'application locale de dermocorticoïdes, n'ayant jamais bénéficié de photothérapie, ni d'administration de dérivés arsenicaux (comme la liqueur de Fowler),
 - une arthrose diffuse étagée, une coxarthrose droite,
- et une cure chirurgicale d'une hernie discale L4-L5 droite en 1987.

dans ses **antécédents professionnels**, une activité professionnelle au sein de l'exploitation viticole familiale (famille composée de ses parents, 2 soeurs, 3 frères, oncles, tantes, cousins) en Algérie, avec manipulation de dérivés arsenicaux.

En effet, Monsieur C., pied noir né le 25/04/21, d'origine espagnole, de phototype IV, s'occupe du traitement des vignes contre les insectes et leurs chenilles (Cochylis Ambiguella ou Ver de la Grappe et Doryphore), en utilisant essentiellement :

de 1937 à 1942, un mélange d'arséniate de soude et de chaux en poudre (1 Kg d'arséniate de soude dans 50 Kg de chaux) qu'il pulvérise à une distance de 5 à 6 mètres à l'aide d'une pompe avec soufflet et un mouchoir nasal en guise de protection, et,

de 1945 à juillet 1955 (date à laquelle toute la famille C. s'expatrie en France), une "bouillie bordelaise" associant de l'arséniate de plomb (1 Kg) mélangé à de l'eau (200 l), du sulfate de cuivre (3 Kg) et un produit adhésif (100 g). Cette "bouillie" est projetée sur le feuillage et les grappes de raisins à l'aide d'une pompe à eau, sans précaution particulière.

Par ailleurs, nous ne notons **pas d'antécédents** d'intoxication tabagique, d'irradiation, de contacts avec des goudrons et hydrocarbures polycycliques aromatiques, de chimiothérapie locale ou générale autre que son traitement habituel, de surcharge pondérale et de travail à l'extérieur le torse nu.

Le patient bénéficie d'une **surveillance biologique** trimestrielle et d'un **bilan cardiaque** annuel complet avec radiographie pulmonaire, électrocardiogramme et échocardiographie doppler.

Son **traitement médicamenteux** comprend :

- Captopril (Lopril® 25 mg) : 1 comprimé/jour ;
- Nicardipine (Loxen® LP 50 mg) : 1 géluleX 2/jour ;
- Trinitrine (Nitriderm® TTS 10mg/ 24 heures) : 1 dispositif transdermique/jour ;
- Acétylsalicylate de DL-lysine (Aspégic® 100 mg) : 1 sachet/jour ;
- Tamsulosine (Josir® LP 0,4 mg) : 1 gélule/jour ;
- Ibuprofène (Nureflex® LP 300 mg) : prise occasionnelle, jusqu'à 2 gélules matin et soir/jour ;
- Paracétamol, Caféine, dextropropoxyphène (Propofan®) : prise occasionnelle, jusqu'à 6 comprimés/jour ;
- Diflucortolone (Nérisone® crème à 0,1%) en association au Dipropionate de Bétaméthasone (Diprosone® pommade) : en applications locales au niveau des pieds, des mains et du torse.

2.4 Suspicion Diagnostique

D'ores et déjà, devant :

1. cette symptomatologie cutanée en particulier la mélanodermie diffuse ainsi que la kératodermie "cloutée" palmo-plantaire, les multiples carcinomes baso-cellulaires et maladies de Bowen,
2. les groupements topographiques des lésions en particulier les zones couvertes du corps,
3. la notion de facteur de risque professionnel avec exposition prolongée à des dérivés arsenicaux,
4. l'existence d'antécédents familiaux de cancers cutanés et bronchiques,

un cas **d'arsénicisme chronique dans sa forme cutanée** est fortement suspecté.

2.5 Examens paracliniques

Trois **biopsies cutanées** différentes avec examens anatomocytopathologiques de chaque prélèvement, sont réalisées et portent le diagnostic histologique de nombreuses kératoses arsenicales dysplasiques, de carcinome baso-cellulaire et de maladie de Bowen disséminés sur le tronc (figures 5, 6 et 7).

De principe, ayant une valeur médico-légale et malgré l'ancienneté de l'intoxication arsenicale les **dosages d'arsenic dans le sang, les urines et les phanères** (ongles, cheveux) sont demandés et se révèlent négatifs.

La **radiographie pulmonaire** faite à cette époque est revenue normale.

La **radiographie des maxillaires** n'objective pas d'image osseuse suspecte, ni d'image de kyste maxillaire.

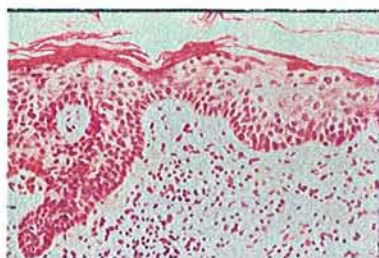


Figure 5 : Kératose pré-épithéliomateuse

Grossissement x 200

Coloration HES (hématoxyline, éosine, safran)

L'épiderme est hyperkératosique et parakératosique et on observe une disparition de la couche granuleuse sous les zones de parakératose. Au niveau des assises basales, les cellules présentent des atypies légères à modérées avec augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique et densification de la chromatine.

Les noyaux sont fréquemment bien nucléolés.

Ces atypies s'étendent sur un tiers à la moitié inférieure de la hauteur épithéliale.

Le derme superficiel sous-jacent est ponctué d'éléments inflammatoires.

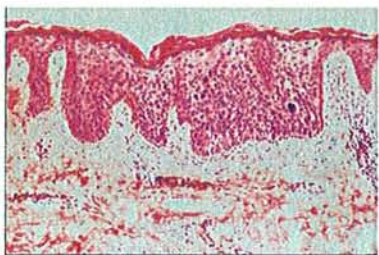


Figure 6 : Maladie de Bowen

Grossissement x 200

Coloration HES

Prolifération des cellules à noyau fortement anisocaryotique parfois monstrueux, intéressant toute la hauteur de l'épiderme.

Présence de cellules multinucléées. Hyperkératose ortho ou parakératosique.

Absence d'infiltration du derme superficiel qui est légèrement inflammatoire.

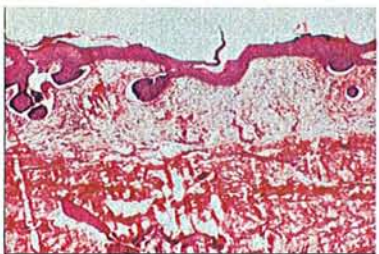


Figure 7 : Carcinome baso-cellulaire superficiel

Grossissement x 50

Coloration HES

Prolifération de cellules basaloïdes regroupées en petits amas appendus à la basale épidermique et séparés par des intervalles d'épiderme sain.

Fréquemment, présence d'une fente de rétraction en périphérie des cellules tumorales qui présentent un aspect palissadique en périphérie.

2.6 Diagnostics différentiels

Ils correspondent essentiellement aux autres causes de kératoses et de carcinomatoses multiples qui sont à rechercher, telles que :

- l'exposition prolongée au rayonnement ultraviolet, (notre patient de phototype IV, ne travaillait pas à l'extérieur le torse nu), ou l'exposition aux rayons X, (non retrouvée à l'interrogatoire),
- les causes génétiques retrouvées dans le syndrome de Gorlin (naevomatose baso-cellulaire familiale) ou encore, dans le syndrome de John Ferguson-Smith, le xeroderma pigmentosum ou même le syndrome de Bazex, Dupré, Christol,
- le syndrome de Muir-Torre, (mais il n'existe pas d'atteinte cancéreuse digestive associée chez ce patient),
- le syndrome de Cronkhite Canada,
- les causes chimiques comme l'intoxication aux goudrons, aux hydrocarbures polycycliques aromatiques, ou encore la chimiothérapie locale par chlorméthine,
- le traitement au long cours par hydroxyurée par voie orale,
- les causes métaboliques comme un état de malnutrition ou une atteinte de la fonction hépatique, (non retrouvées dans le cas présenté).

Ces différents diagnostics différentiels sont développés dans le chapitre intitulé "Arsénicisme chronique".

2.7 Traitement

Dès lors, le patient est soumis à une **surveillance régulière**.

De 1985 à 2001, plus d'une **centaine de lésions cutanées** ont été traitées et en fonction de leur allure, de leur étendue et de leur localisation, elles ont pu être soit détruites par **cryothérapie à l'azote liquide**, soit enlevées par **électrodissection ou exérèse - sutures**.

L'apparition chronologique de ces lésions ainsi que leur type, leur localisation et leur traitement respectifs figurent dans le tableau I ci-après.

Pour obtenir une parfaite destruction des kératoses arsenicales du tronc par cryothérapie à l'azote liquide il a été nécessaire au préalable, de traiter le psoriasis de cette région par applications locales de dermocorticoïdes et d'effectuer un rasage complet du torse avant les consultations spécialisées en dermatologie.

Tableau I :

Dates	Types des lésions cutanées	Localisations	Traitements
Mars 1985	Kératoses Arsenicales multiples avec dysplasie sévère	Dos : partie supéro-externe droite + Tronc	Biopsie, Cryothérapie itérative
Mars 1985	Carcinome Baso-cellulaire de forme massive	Dos : milieu	Biopsie, Exérèse Totale-Suture
Mars 1985	Maladie de Bowen sans envahissement dermique	Dos : partie inférieure droite	Biopsie, Exérèse Totale-Suture
Mars 1985	Kératodermie palmo-plantaire ponctuée	Mains + Pieds	Crème d'Urée à 30% localement
Avril 1985	2 Carcinomes Baso-cellulaires de forme superficielle	Sternum + Lombes	Biopsie, Exérèse Totale-Suture
Avril 1985	Maladie de Bowen	Clavicule gauche	Biopsie, Exérèse Totale-Suture
Avril 1985	Kératoses Arsenicales multiples avec dysplasie sévère	Cuisses	Cryothérapie itérative
Décembre 1985	Kératoses Arsenicales dystrophiques multiples	Tempe droite + mamelon droit + Sternum : face externe gauche + Deltoïde gauche + Dos : milieu	Cryothérapie itérative
Octobre 1986	Kératoses Arsenicales dystrophiques multiples	Cuisses + Décolleté + Sein gauche	Cryothérapie itérative
Janvier 1988	Kératoses Arsenicales dystrophiques multiples	Visage + Dos + Décolleté	Cryothérapie itérative
Septembre 1989	Kératoses Arsenicales multiples	Tronc	Cryothérapie itérative

Dates	Types des lésions cutanées	Localisations	Traitements
Septembre 1990	Kératoses Arsenicales dystrophiques multiples	Epaule gauche : face antérieure + Tronc + Membres inférieurs	Cryothérapie itérative
Aout 1991	Kératoses Arsenicales multiples	Genou gauche + pommette gauche	Cryothérapie itérative
Aout 1991	Carcinome Baso-cellulaire de forme superficielle	Omoplate droite	Biopsie, Exérèse Totale-Suture
Decembre 1991	Kératoses Arsenicales pré-carcinomeuses multiples	Fémur droit : extrémité supérieure + Aisselle droite + Flanc gauche + Aine gauche	Cryothérapie itérative
Septembre 1993	Kératoses Arsenicales dystrophiques multiples	Tronc + Membres inférieurs	Cryothérapie itérative
Juin 1994	Kératoses Arsenicales pré-carcinomeuses multiples	Thorax	Cryothérapie itérative
Octobre 1994	Kératoses Arsenicales dystrophiques multiples	Membres inférieurs et supérieurs + Tronc	Cryothérapie itérative
Aout 1995	Kératoses Arsenicales dystrophiques multiples	Tronc + Poignet gauche + Pommette gauche + Membres inférieurs et supérieurs	Cryothérapie itérative
Novembre 1996	Kératoses Arsenicales dystrophiques multiples	Tronc + Visage + Mains + Membres Inférieurs	Cryothérapie itérative
Avril 1997	Kératoses Arsenicales dystrophiques multiples	Tronc + Visage : pommette gauche, angle interne oeil droit + Cou	Cryothérapie itérative
Septembre 1997	Kératoses Arsenicales multiples	Dos + Membres Inférieurs + Tempe gauche	Cryothérapie itérative
Septembre 1997	2 Carcinomes Baso-cellulaires avec infiltration derme superficiel et profond	Thorax	Biopsie, Exérèse Totale-Suture, Reprise chirurgicale plus large pour récive

Dates	Types de lésions cutanées	Localisations	Traitements
Mars 1998	Carcinome Baso-cellulaire de type compact invasif	Mamelon droit	Biopsie, Exérèse curatrice large, Suture
Mars 1998	Carcinome Baso-cellulaire de type compact invasif, ulcéré dans partie centrale du prélèvement	Thorax antérieur droit	Biopsie, Exérèse large incomplète, Suture, Reprises chirurgicales (lésions étendues)
Juillet 1998	Kératoses Arsenicales dystrophiques multiples	Mollets + Dos : partie supérieure + Thorax antérieur + Visage + Région rétroauriculaire gauche	Cryothérapie itérative
Aout 1998	Carcinome Baso-cellulaire de forme massive	Paupière Inférieure gauche	Biopsie, Exérèse Totale-Suture
Aout 1998	Kératoses Arsenicales multiples	Index gauche	Cryothérapie itérative
Avril 1999	Kératoses Arsenicales dystrophiques multiples	Thorax	Cryothérapie itérative
Janvier 2000	Carcinome Baso-cellulaire infiltrant le derme superficiel	Dos	Biopsie, Exérèse Totale-Suture
Juin 2000	Kératoses Arsenicales multiples	Tronc	Cryothérapie itérative
Janvier 2001	Carcinome Baso-cellulaire de type compact invasif	Sillon nasogénien gauche	Biopsie, Exérèse Totale-Suture
Mars 2001	Kératoses Arsenicales multiples	Dos + Thorax + Jambes	Cryothérapie itérative

2.8 Evolution

Le traitement par plusieurs exérèse - sutures parfois nécessairement larges, a débarrassé le patient de 11 carcinomes baso-cellulaires pagétoïdes, de 2 maladies de Bowen. Les kératoses arsenicales ont été sensibles aux applications d'azote liquide mais celles-ci doivent être renouvelées régulièrement. La kératodermie palmo-plantaire résiste à une crème à l'urée fortement dosée à 30%.

2.9 Prise en charge sociale

Monsieur C. Albert est immatriculé à la CPAM depuis Août 1955 au régime général des salariés du Commerce et de l'Industrie et pris en charge par cette dernière depuis Avril 1989 pour son hypertension artérielle sévère et sa cardiopathie ischémique, considérées comme Affections de Longue Durée donnant lieu à l'exonération du ticket modérateur.

2.10 En Résumé

Il s'agit d'un patient **exposé professionnellement** à l'arsenic et ses dérivés pendant **15 ans**, présentant **un arsénicisme chronique essentiellement cutané**, évoluant depuis une trentaine d'années sous forme de mélanodermie diffuse, de kératodermie palmo-plantaire ponctuée et de lésions pré-carcinomeuses et carcinomeuses des **zones couvertes** pour la plus grande majorité.

Chapitre 3

ARSENICISME CHRONIQUE

3.1 Diagnostic clinique

3.1.1 Rappel des signes cliniques d'intoxications arsenicale aiguë et à l'hydrogène arsénié (arsine)

Une intoxication aiguë par voie digestive, même grave, pouvait ne pas éveiller les soupçons d'empoisonnement criminel, car les signes digestifs, alors au premier plan, réalisent un tableau clinique assez voisin de celui du choléra.

Les premiers symptômes se manifestent **30 à 60 minutes après l'ingestion** : l'intoxiqué perçoit une saveur acre dans la bouche, une sensation de brûlure, une soif ardente, un phénomène de constriction au niveau du pharynx et de l'oesophage. Des vomissements se produisent généralement ; ils peuvent être providentiels en ce sens qu'ils permettent d'évacuer une partie du toxique. Des douleurs abdominales apparaissent, puis une diarrhée abondante, l'oligurie et même l'anurie.

La tension est basse. La perte hydrique, l'hypokaliémie, les troubles cardiovasculaires peuvent aboutir au collapsus cardiaque, tandis que la myocardite toxique peut se terminer par une fibrillation ventriculaire (2).

Pour une dose d'anhydride arsénieux supérieure à **10 mg/kg** survient une défaillance multiviscérale, avec tubulopathie rénale, hépatite cytolytique, myocardite et encéphalopathie, conduisant au coma et à la **mort** (3) qui peut survenir **5 à 24 heures** après l'apparition des premiers symptômes (4).

Si l'intoxication aiguë se fait par inhalation, les signes respiratoires, traduisant une irritation intense des voies aériennes (toux, douleurs à l'inspiration, dyspnée), dominent.

Les médicaments à base d'arsenic, quand ils étaient encore utilisés, pouvaient provoquer des érythèmes scarlatiniformes, desquamatifs, fugaces, ou des purpuras (arsénobenzols, et, plus rarement, arsenicaux pentavalents). L'érythrodermie vésiculo-oedémateuse, décrite par Milian en 1919, était un accident grave de l'arséniothérapie. Elle se caractérisait par un féroce prurit, une érythrodermie pointillée qui se généralisait, avec des oedèmes diffus spectaculaires, dans un contexte fébrile et oligurique souvent fatal (5).

En cas de survie, apparaît **dans les jours suivants**, une dermite exfoliatrice, associée à une polynévrite sensitivomotrice douloureuse.

Deux à trois semaines plus tard, se constituent les lignes unguéales de Mees, bandes blanches transversales, homogènes, complètes, touchant un ou plusieurs ongles.

La **guérison** est **lente**, et elle s'accompagne au troisième mois d'une alopecie toxique, diffuse ou en plaques.

En dehors des mesures symptomatiques (mesures de réanimation, correction des pertes hydroélectrolytiques, administration de cardiotoniques), le **traitement** d'une intoxication aiguë par ingestion, repose sur l'évacuation du toxique surtout par lavage d'estomac avec, au besoin, une suspension de magnésie préconisée pour précipiter l'anhydride arsénieux, les arsénites et les arsénates, se trouvant encore dans le tube digestif, et l'administration d'un agent chélateur comme le Dimercaprol (BAL), par voie intramusculaire, ou plus récemment, l'acide dimercaptosuccinique (DMSA), administré per os. Nous reviendrons sur ces différents antidotes, dans le traitement de l'arsénicisme chronique.

Même si cela ne fait pas partie du sujet de cette thèse, nous ne pouvions pas, ne pas évoquer l'**intoxication à l'hydrogène arsénié**, étant le type même des grands syndromes hémolytiques. Très brièvement, l'intoxication suraiguë peut entraîner le décès par collapsus cardiovasculaire immédiatement après l'exposition massive à l'arsine. L'intoxication aiguë provoque une anémie hémolytique aiguë intravasculaire avec anurie (6). Ainsi, la **triade** associant une **anémie** (si elle est intense, elle provoquera une anoxémie avec dyspnée), de l'**hémoglobinurie** (le microscope la différenciant de l'hématurie ; l'hémoglobine peut bloquer les tubes urinifères d'où anurie avec azotémie), et un **ictère hémolytique** (d'apparition plus tardive, auquel peut s'ajouter un ictère hépatique), est caractéristique de ce tableau clinique dramatique.

3.1.2 Signes généraux de l'intoxication arsenicale chronique

Les premiers symptômes sont souvent d'ordre **digestif** : anorexie, nausées, diarrhée, amaigrissement.

Mais, rapidement, les **accidents cutanés** deviennent prédominants : ce sont des érythèmes, des ulcérations, une hyperkératose palmo-plantaire, une mélanodermie, une alopecie en plaques, l'apparition de bandes de Mees, parfois la chute des ongles et des poils (7, 8).

Les **muqueuses** peuvent être le siège d'une kératoconjonctivite, d'une irritation des voies aériennes supérieures, voire de perforation et d'ulcération du septum nasal (3, 7).

Des atteintes hématologiques, avec leucopénie, éosinophilie, anémie souvent hypochrome,

macrocytaire, thrombopénie modérée, ont été décrites (8).

Si l'intoxication se prolonge, des **troubles nerveux** apparaissent. Ce sont : de l'asthénie, des polynévrites périphériques sensitivo-motrices aux membres inférieurs, qui peuvent se résumer à de vagues plaintes et qui au maximum associent paresthésies des extrémités, engourdissement, douleurs des membres, marche difficile, faiblesse musculaire prédominante au niveau de la loge antéro-externe des jambes et au niveau des extenseurs des doigts (main en griffe) et des orteils (pied en griffe) avec une atteinte électromyographique (3, 7).

Une **atteinte hépatique**, avec possibilité de lésions dégénératives du foie conduisant éventuellement à la cirrhose, une fibrose portale provoquant une hypertension portale présinusoidale (2, 7) et une **atteinte rénale** avec des lésions rénales se traduisant par une protéinurie et/ou hématurie et une insuffisance rénale chronique, sont rapportées (8).

Une **atteinte cardiovasculaire** peut conduire à des manifestations diverses : réactions vasospastiques périphériques entraînant un phénomène de Raynaud, acrocyanose, thromboangéite oblitérante ou encore la "maladie des pieds noirs" ou "blackfoot disease" évoluant vers la gangrène des doigts et des orteils (2), survenant jusqu'alors essentiellement en Amérique du sud et à Taiwan, provoquant une vasoconstriction due à la consommation d'eau de puits riche en arsenic.

Une recrudescence de cette maladie est à craindre en Europe, notamment en France, en raison de l'augmentation de la consommation de stupéfiants contenant de l'arsenic, particulièrement le cannabis très prisé par les jeunes occidentaux (9).

A l'électrocardiogramme, un allongement de l'espace QRS et de QT, un sous décalage de ST et/ou un aplatissement voire une inversion de l'onde T peuvent être retrouvés (8).

Quelques cas d'infarctus du myocarde ont été notés chez des sujets jeunes en rapport avec des sténoses coronaires non athéromateuses mais en rapport avec un épaississement fibreux de l'intima caractéristique. Des artériopathies de même nature sont suspectées chez des enfants en Argentine, dans une région où la teneur de l'eau en arsenic était très élevée (10, 8).

Puis, des **cancers** peuvent se développer. L'arsenic est reconnu depuis longtemps, comme pouvant induire des néoplasies cutanées. Il peut également favoriser la survenue d'un cancer bronchique, le risque étant amplifié par le tabagisme (la fumée de tabac contient, entre autres, de l'arsenic), d'un angiosarcome hépatique et peut être d'autres néoplasies (vessie, rein, prostate...), sans preuve épidémiologique formelle (11, 3).

Pour certains, l'apparition de lésions cutanées est un indicateur de risque d'apparition de néoplasie (12).

L'évolution est **lente** ; elle peut aboutir à **la cachexie et à la mort** (4, 7).

3.1.3 Description des signes cutanés en particulier

L'intoxication chronique par de faibles doses répétées et prolongées d'arsenic inorganique est responsable d'un arsénisme chronique, dont la symptomatologie est essentiellement **dermatologique**. Elle est reconnue depuis 1888, date à laquelle, Hutchinson démontra pour la première fois la relation existant entre la prise d'arsenic et l'apparition de lésions cutanées kératosiques et carcinomateuses (13).

Le délai d'apparition des lésions par rapport à la période d'intoxication va de **quelques mois à quelques années, jusqu'à 20 ou 30 ans !**

Localement, les projections d'arsenic peuvent être à l'origine d'une dermite orthoergique ou d'ulcérations douloureuses.

Par voie systémique, la première manifestation est une **dépigmentation en gouttes**.

Le signe le plus fréquent est la **mélanodermie**, décrite à la perfection par Robert Degos : "c'est une mélanodermie diffuse, de teinte brunâtre ou gris fer, prédominant aux parties couvertes (tronc). Sur le fond pigmenté "crasseux", se répartissent des taches plus foncées, à disposition parfois réticulée, et des taches achromiques, punctiformes ou lenticulaires, en "gouttes de pluie", donnant à cette mélanodermie un aspect bigarré très caractéristique" (14).

Les plis et les aréoles mammaires sont atteints.

Il s'y associe une **kératodermie palmo-plantaire** évocatrice.

Elle peut être diffuse, de teinte jaune cireux, lisse ou desquamative, avec une bordure érythémateuse, à la surface parsemée de petits bouchons cornés, d'excroissances kératosiques, les clous cornés arsenicaux, ou de dépressions cupuliformes.

Mais elle est quelquefois faite de lésions circonscrites, saillies verruqueuses disséminées sur les paumes et les plantes, mais aussi sur le dos des mains et des pieds, sur les doigts, et parfois sur les coudes, le cou ou le visage (15).

Ces lésions se caractérisent par leur persistance et leur potentiel dégénératif avec évolution possible vers des carcinomes baso-cellulaires, fréquente vers des carcinomes spino-cellulaires et maladie de Bowen (16).

On retrouve les **lignes unguéales de Mees** et une **alopécie** toxique diffuse.

Des **oedèmes** localisés, fugaces ou persistants, fermes, prenant plus ou moins le godet, ont

été décrits au niveau du visage ou des pieds et des poignets par J. Beurey, en 1968 (14).

Au fil des années, même jusqu'à 20 ou 30 ans après la période d'intoxication chronique, peuvent coexister :

- les **kératoses arsenicales** : se présentant cliniquement comme des kératoses pré-carcinomeuses (kératoses "séniles" ou, mieux, kératoses solaires ou actiniques), à la différence qu'elles apparaissent classiquement au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds, et sur les parties couvertes du corps. Comme nous l'avons vu précédemment, ce sont des taches brunes, parfois érodées, plus souvent recouvertes d'un enduit kératosique, qui peut même être assez épais pour constituer une véritable corne cutanée.

- des lésions type **maladie de Bowen**, à d'autres endroits : plus qu'un état précancéreux, la maladie de Bowen représente un carcinome spino-cellulaire in situ, qui peut d'ailleurs conserver ce caractère intra-épithélial, sinon indéfiniment, du moins fort longtemps. Elle se présente sous forme de lésions discoïdes, plaques bien limitées rouges squameuses et croûteuses qui, au bout d'assez nombreuses années, peuvent s'ulcérer et devenir végétantes et, beaucoup plus exceptionnellement, donner des métastases (17, 18).

- et bien souvent, ces lésions précancéreuses (mélanodermie, hyperkératose, maladie de Bowen), peuvent se compliquer ou s'associer à de multiples **carcinomes baso- et spino-cellulaires**.

Les **carcinomes baso-cellulaires** dérivent des cellules basales de l'épiderme. Ils ne donnent que très rarement des métastases mais peuvent être responsables d'une destruction locale importante, leur évolution spontanée se faisant préférentiellement vers l'extension en surface.

La **lésion élémentaire** correspond à une **perle basaliomateuse**, lésion arrondie micronodulaire translucide et télangectasique.

Plusieurs aspects cliniques sont à distinguer :

- * le type **nodulaire**, apparaît comme un nodule ou une papule de bordure irrégulière d'aspect opalescent ou perlé, portant une dépression centrale ou cratère. Des télangiectasies et une bordure ourlée cireuse peuvent être mises en évidence. Lorsque la lésion s'ulcère et devient croûteuse, elle prend l'aspect d'un ulcus rodens.

- * le type **superficiel** ou **pagétoïde**, se reconnaît par l'existence d'une plaque érythémateuse discrètement squameuse, eczématiforme, qui peut discrètement s'ulcérer et devenir croûteuse. On retrouve un filet ourlé perlé au niveau de la bordure. Dans l'arsénicisme chronique, c'est ce type qui est le plus fréquemment retrouvé, et principalement au niveau du tronc (19).

- * le type **pigmenté ou tatoué**, apparaît comme une plaque ou un nodule gris-bleu, aux reflets opalescents et perlés.

- * le type **cicatriciel ou sclérodermiforme**, se présente sous la forme de plaque blanchâtre,

atrophique, parfois discrètement ulcérée ou croûteuse, recouverte de télangiectasies. Il s'agit de la forme la plus difficile à traiter en raison de l'absence de limites nettes (19).

Les **carcinomes spino-cellulaires** ou **épidermoïdes** correspondent à une prolifération maligne des kératinocytes de l'épiderme ou des muqueuses malpighiennes orificielles buccales, anales ou génitales. Ils restent moins fréquents mais cependant plus agressifs, à croissance illimitée, susceptibles d'infiltration, de destruction et de dissémination métastatique, entraînant la mort en l'absence d'un traitement précoce adéquat.

Ils apparaissent préférentiellement, sur phototype clair, sur zones photo-exposées, débutant en premier lieu sur la tête et le cou, les extrémités supérieures et le tronc, et se présentent sous la forme de nodules fermes érythémateux lisses ou verruqueux en surface. L'hyperkératose peut être prépondérante. Les cancers peuvent entraîner une friabilité, des ulcérations cutanées et l'apparition de croûtes. A la phase où la tumeur est bien constituée et atteint 2 à 3 cm de diamètre, sa partie centrale se nécrose et c'est ainsi que se présente la forme la plus commune de ce cancer, une tumeur charnue ulcéro-végétante (ou "ulcus elevatum" par opposition au carcinome baso-cellulaire ou "ulcus rodens" plus érosif que proliférant), souvent friable et malodorante, mais généralement indolore (19).

3.1.4 Points particuliers

Arsenic, hypertension et diabète :

Pour la première fois, une équipe chinoise (20, 21) a étudié de façon rigoureuse et comparative, en 1988-1989, les facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension artérielle et le diabète sucré parmi les résidants de zones hyperendémiques d'arsénicose chronique et ceux de zones non-endémiques de Taïwan. Les résultats de cette étude suggèrent que l'exposition arsenicale à long terme puisse induire la survenue d'hypertension et de diabète chez l'homme. En effet, plus l'exposition arsenicale cumulative est élevée, plus la prévalence d'hypertension et de diabète est élevée.

3.2 Diagnostic paraclinique

3.2.1 Diagnostic toxicologique

Cette partie du sujet est étayée dans les chapitres "Arsenic et Maladie Professionnelle" et "Arsenic et Analyses Spécialisées". C'est pourquoi, très brièvement, nous pouvons noter que le diagnostic toxicologique peut reposer sur le dosage d'arsenic atmosphérique, sanguin, urinaire

et le dosage d'arsenic dans les phanères, selon que l'intoxication arsenicale est professionnelle, criminelle, environnementale, aiguë ou chronique. Seules les valeurs admises comme normales à ne pas dépasser sont inscrites ci-dessous.

3.2.1.1 Arsenic atmosphérique

Essentiellement dosé dans les ambiances de travail, rentrant dans le cadre de la prévention des risques professionnels, il présente une valeur limite moyenne d'exposition à ne pas dépasser de 0,2 mg/m³.

3.2.1.2 Arsenic sanguin

Son dosage est plutôt utilisé dans les situations d'intoxication arsenicale aiguë ou récente. Sa limite normale est d'environ 10 µg/l.

3.2.1.3 Arsenic urinaire

Son dosage est utilisé essentiellement dans la surveillance biologique de l'exposition professionnelle à l'arsenic ; on peut y avoir également recours en cas d'intoxications récentes.

Chez le sujet non exposé, la concentration urinaire d'arsenic total est inférieure à 0,1 mg/l. Elle dépasse habituellement 1 mg/l au cours d'une intoxication aiguë.

Il est indispensable de séparer l'arsenic inorganique et ses dérivés mono- et diméthylés. Cela permet d'éviter de faux dosages positifs en cas d'alimentation riche en arsenic organique, très peu toxique, contenu dans les fruits de mer et certains poissons.

Chez des individus non exposés, le taux normal d'arsenic inorganique et de dérivés mono- et diméthylés est inférieur à 20 µg/g de créatinine.

3.2.1.4 Arsenic dans les phanères

Son dosage est surtout utile en médecine légale et permet de dater l'intoxication arsenicale. Selon les auteurs, sa teneur normale varie de 0,5 à 2,1 µg/g de cheveux. En pratique, pour affirmer un arsenicisme, il faut retenir des chiffres supérieurs à 5 µg/g de cheveux.

3.2.2 Aspects histopathologiques des lésions cutanées arsenicales

Les diagnostics de maladie de Bowen, considérée comme un carcinome spino-cellulaire in situ, et de carcinomes baso- et spino-cellulaires doivent absolument être confirmés par la biopsie. Ceci n'est pas utile dans le cas des kératoses arsenicales, dans la mesure où elles n'ont pas un caractère suspect de malignité cliniquement.

- Les **kératoses arsenicales** comportent une image histologique très voisine de celle des kératoses pré-carcinomeuses (ou actiniques), mais avec un grand nombre de **cellules épidermiques dyskératosiques vacuolisées, à noyaux monstrueux** (cellules en oeil de hibou) et **sans sénescence du collagène** dermique sous-jacent.

Les lésions sont surtout **épidermiques** : elles alternent avec des zones d'épiderme intact et respectent généralement la portion intra-malpighienne des annexes. Elles sont représentées par une **hyperkératose** irrégulière, parsemée de zones **parakératosiques**, qui envoie des prolongements coniques ou en vrille dans le corps muqueux dont les bourgeons interpapillaires sont souvent hyperplasiés et inégaux.

Cette hyperkératose peut être très importante et réaliser alors une **corne cutanée**.

La granuleuse est souvent épaissie sous les régions d'orthokératose mais manque sous les zones où les cellules cornées ont conservé leur noyau (parakératose).

La partie du corps muqueux qui correspond à ces zones parakératosiques comporte des **atypies nucléaires et cytoplasmiques** et un degré variable de **désorientation cellulaire**, ainsi que des images de **dyskératose** ; elle est marquée essentiellement par une vacuolisation des cellules ; cependant elle peut être amincie à l'extrême (forme atrophique) ou au contraire hypertrophique (forme acanthosique) ; elle est parfois creusée de fentes ou cavités qui sont surtout supra-basales, réalisant une forme acantholytique.

Les altérations cellulaires, qui rappellent plus ou moins une maladie de Bowen et que l'on retrouve parfois aussi sous la couche cornée orthokératosique, traduisent **le caractère pré-carcinomeux de la lésion**.

Généralement, les lésions épidermiques sont comme soulignées par un assez **dense infiltrat du derme superficiel**, qui est surtout **lymphocytaire**, mais qui peut aussi contenir quelques plasmocytes et éosinophiles.

- La **maladie de Bowen**, ou dermatose précancéreuse de Bowen, prend la désignation anatomo-clinique de "dyskératose lenticulaire en disque".

L'image histologique est très nette. L'épiderme est généralement épaissi, avec une **hyperkératose** souvent mais non obligatoirement parakératosique et une **acanthose** notable.

Celle-ci débute brusquement, en même temps que le corps muqueux prend un aspect plus ou moins anarchique ou anaplasique dû au fait que les cellules malpighiennes, plus nombreuses que normalement, plus foncées et souvent monstrueuses, ont perdu leur orientation habituelle, ce **bouleversement architectural** étant un symptôme de grande valeur ;

Mais le signe le plus évocateur est la différence souvent considérable de taille des éléments cellulaires et de leurs noyaux les uns par rapport aux autres, avec une forte augmentation du nombre des mitoses, l'ensemble de ces altérations réalisant la **poïkilocarynose**.

Un **infiltrat lymphocytaire** assez dense occupant le derme superficiel souligne ces lésions épidermiques que l'on retrouve parfois dans les follicules pileux, mais qui respectent généralement

la portion intra-malpighienne des conduits sudorifères.

- Les **carcinomes baso- et spino-cellulaires** ont en commun le fait que le processus tumoral a franchi la membrane basale de l'épiderme et la jonction dermo-épidermique pour envahir le derme.

Le carcinome baso-cellulaire est formé de cellules ressemblant à celles de la couche basale de l'épiderme, dépourvues de ponts d'union, avec disposition palissadique en périphérie des amas tumoraux.

Le carcinome spino-cellulaire, quant à lui, présente une architecture lobulée, ainsi dénommée parce que ses cellules ressemblent à celles du corps muqueux de Malpighi et sont munies de ponts d'union ou épines. Ce type de carcinome peut être différencié et kératinisant, aboutissant à la formation de globes cornés, ou indifférencié. Les formes les moins différenciées sont considérées généralement comme les plus malignes (17, 18).

3.2.3 Examens radiographiques

3.2.3.1 Radiographie pulmonaire

A la recherche d'image suspecte de processus néoplasique broncho-pulmonaire pouvant être induit par l'arsenic.

3.2.3.2 Radiographie des maxillaires

A la recherche d'image de kyste maxillaire rentrant dans le cadre d'un Syndrome de Gorlin.

3.2.4 Bilan biologique sanguin standard

Une numération-formule sanguine, plaquettes, un bilan de la fonction hépatique (transaminases, gammaglutamyltransférase), un bilan de la fonction rénale (urée, créatinine), un bilan inflammatoire (VS), une glycémie et une exploration d'une anomalie lipidique, est le minimum à demander.

3.2.5 Tests biométriques

En particulier la prise de la tension artérielle, fréquence cardiaque et la pesée du patient.

3.3 Traitement

3.3.1 Dépistage de la cause et Traitement de cette cause

Il est primordial, et consiste à dépister la source d'exposition qu'elle soit industrielle, agricole, alimentaire, volontaire, voire criminelle, pour éviter qu'elle ne perdure et ne prolonge l'intoxication arsenicale plus longtemps.

3.3.2 Traitement général de l'arsénicisme chronique

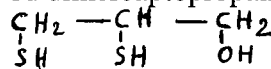
Dans ce cas, il faut mettre le malade au **repos**, lui administrer des **cardiotoniques** si nécessaire, de la **vitamine C** pour lutter contre l'asthénie, de la **vitamine B1**, d'autres **vitamines du groupe B** et des **corticoïdes** contre les polynévrites, en même temps que **massages et mécanothérapie** seront pratiqués.

L'administration d'**agents chélateurs** est discutable. Le BAL pourrait être employé, mais son action serait incertaine. Par contre, La D-pénicillamine semblerait donner des résultats plus intéressants (4).

Il est difficile d'apprécier les résultats de tels traitements à la lecture de la littérature.

Parmi les agents chélateurs, nous avons (4, 8) :

Le **BAL** ou "british anti lewisite", ou dimercaptopropanol, ou dimercaprol, de formule :

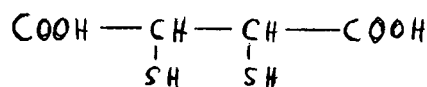


Il possède 2 fonctions thiols (-SH) capables de fixer l'arsenic libre ou déjà fixé à des groupements thiols des protéines enzymatiques de l'organisme. La combinaison BAL-arsenic s'élimine ensuite dans les urines.

Le BAL est présenté sous forme d'ampoules contenant 200 mg de produit par unité, associé à un anesthésique local, la butacaïne, en solution huileuse. Il est administré à raison de 2 à 3 mg/kg de poids corporel, par injection intramusculaire, en répétant les injections au début de l'intoxication, mais à la condition que la diurèse soit conservée.

Des effets secondaires sont parfois observés : douleur au point d'injection, atteinte hépatique, rénale, céphalées, nausées, vomissements, hyperthermie, hypertension, tachycardie, convulsions, paresthésies. Il faut donc l'employer avec précaution.

Le **DMSA**, ou acide 2,3-dimercaptosuccinique, possède comme le BAL deux groupements (-SH), selon la formule :



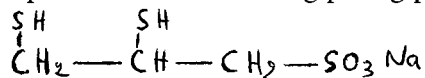
Il forme aussi avec l'arsenic un complexe soluble, éliminé dans les urines.

Il s'administre per os en gélules dosées à 200 mg par unité, à raison de 30 mg par kg en trois

prises pendant 5 à 10 jours. Son activité se traduit par une élévation de la concentration urinaire de l'arsenic.

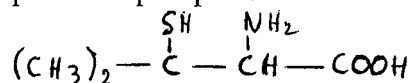
Il ne doit pas être employé en présence de troubles digestifs importants ; il peut déclencher des réactions allergiques.

Le **DMPS**, ou dimercaptopropane sulfonate de sodium, non commercialisé en France, peut également s'utiliser per os à raison de 5 mg par kg pour traiter l'intoxication arsenicale. Sa formule est :



Des réactions allergiques, des nausées, de l'asthénie, des vertiges, des prurits, ont parfois été observés au cours du traitement.

La **D-pénicillamine**, ou Trolovol®, est un autre chélateur qui peut être pris par voie orale à raison de 40 mg/kg pendant 4 jours consécutifs, de formule :



Des effets secondaires, cutanéomuqueux, gastro-intestinaux, rénaux, pulmonaires, hémato-logiques, ont été signalés avec ce produit.

3.3.3 Traitement local des ulcérations cutanées, des kératoses arsenicales, des lésions pré-carcinomateuses et carcinomateuses

- Traitement des ulcérations cutanées provoquées par la projection d'arsenic :

En cas de projection sur la peau avec brûlures, il convient de procéder rapidement à un lavage prolongé à l'eau froide, d'administrer des antalgiques, puis d'appliquer un traitement symptomatique.

- Traitement des kératoses arsenicales :

Elles sont traitées par **cryothérapie** à l'azote liquide ou, lorsqu'elles sont nombreuses, par du 5-fluoro-uracile (Efudix®) sous forme de crème ou de solution à 1 ou 5 % sur une période de 2 à 4 semaines.

La cryothérapie reste très efficace.

- Traitement des maladies de Bowen :

La **chirurgie d'exérèse** est le traitement de choix.

- Traitement des carcinomes baso-cellulaires :

Il est fonction de la localisation de la lésion, du type morphologique, de la taille de la tumeur et de son caractère primitif ou récurrent. Parmi les modalités thérapeutiques, on distingue

essentiellement la chirurgie d'exérèse (l'excision au bistouri), la radiothérapie, la cryochirurgie à l'azote liquide ou encore la chimiothérapie selon Mohs.

Le traitement médicamenteux n'est pas envisagé. La chimiothérapie cytostatique de contact au 5-fluoro-uracile (Efudix®) est à déconseiller dans les carcinomes baso-cellulaires, même superficiels, en raison du risque de récives "en plongée".

Judicieusement choisie, chaque modalité thérapeutique permet **un taux de guérison de 95 %**.

La **chirurgie d'exérèse** a l'énorme avantage sur tous les autres traitements de procurer à l'histopathologiste une pièce opératoire qui peut être examinée selon diverses incidences de coupe à partir desquelles le caractère complet ou incomplet de l'excision peut être affirmé. Dans la plupart des cas, il s'agit de tumeurs bien circonscrites cliniquement et les limites de l'excision chirurgicale, au bistouri par exemple, peuvent facilement être tracées : une marge latérale minimale de 4 mm est nécessaire et suffisante pour éradiquer les carcinomes baso-cellulaires de moins de 2 cm. La fermeture de la plaie opératoire peut se faire par suture, plastie ou greffe.

La **radiothérapie** donne à court terme d'aussi bons résultats que la chirurgie d'exérèse ; à long terme, la qualité de la cicatrice est généralement moins satisfaisante. Ce qui fait que son indication dans les carcinomes baso-cellulaires ne s'applique, bien sûr en l'absence de contre-indication, qu'en cas de refus ou de contre-indication de la solution chirurgicale. La radiothérapie superficielle (curiethérapie) pour les carcinomes de petite taille de 10-15 mm de diamètre et de préférence l'électronothérapie pour ceux plus infiltrants, sont utilisés.

La **cryochirurgie à l'azote liquide** a quelques adeptes. A condition d'utiliser une méthode contrôlée avec thermométrie et impédancemétrie permettant de déterminer l'intensité (-20 à -30° C) et la profondeur (5 mm en moyenne) de la congélation, cette technique est particulièrement indiquée chez les patients âgés ou handicapés ou en cas de contre-indication de l'anesthésie ou chez les patients sous anticoagulants.

Une chirurgie spécialisée est utilisée pour les formes récurrentes, les carcinomes sclérodermiformes infiltrants et les tumeurs primitives de grande taille dans les régions où les récives sont fréquentes (en particulier, au niveau du visage, dans les plis nasogéniens, la région périorbitaire et la région immédiatement préauriculaire). Le **chirurgie de Mohs** permet de déterminer l'extension de la tumeur par des contrôles microscopiques extemporanés sur des sections histologiques congelées. Elle est peu pratiquée en France. La tumeur est coagulée avec une pâte au chlorure de zinc et la nécrose sèche est immédiatement enlevée, orientée, quadrillée et examinée ; le résultat de l'examen microscopique est reporté sur un schéma qui est retourné au chirurgien, qui peut compléter en deux ou plusieurs temps la chimiodestruction de la tumeur jusqu'à ce que toutes les recoupes passent en tissu sain. Cette technique est longue, mais elle

n'est pas "aveugle" car tous les temps thérapeutiques successifs sont soumis au contrôle histologique (19).

- Traitement des carcinomes spino-cellulaires :

Les moyens thérapeutiques sont les mêmes que pour les carcinomes baso-cellulaires, avec en plus, mais utilisées de façon très exceptionnelle :

- * la **chimiothérapie intra-artérielle régionale** (à la bléomycine de préférence) pour les carcinomes invasifs inopérables de la face, dans le territoire de la carotide externe ;

- * la **thermochimiothérapie régionale** sous circulation extra-corporelle pour les carcinomes très invasifs des membres ;

- * la **polychimiothérapie systémique** pour les carcinomes inopérables et/ou métastatiques, selon divers protocoles : cisplatine + doxorubicine ou cisplatine + bléomycine + méthotrexate + ou - 5-fluoro-uracile.

Cependant, la **chirurgie d'exérèse élargie totale** reste la solution thérapeutique de choix (19).

3.3.4 Place actuelle des Rétinoïdes, et de la Photothérapie

La possibilité de prévenir la survenue de carcinomes cutanés par les **rétinoïdes** par voie orale est une question toujours à l'ordre du jour. Ils ont été proposés chez les sujets atteints de xeroderma pigmentosum, de naevomatose baso-cellulaire, d'arsénicisme chronique, ou d'épidermodysplasie verruciforme (22).

Plusieurs réserves doivent être formulées :

- Il est maintenant bien admis que, dans ces indications, pour être efficaces, les doses de rétinoides doivent être élevées (0,75-1 mg/kg/j pour l'acitrétine (Soriatane®), 1-2 mg/kg/j pour l'isotrétinoïne (Roaccutane®)).

- L'effet de ce traitement est rarement complet : il rétablirait le processus normal de kératinisation. Si l'on considère que la carcinogénèse comprend 3 phases successives (initiation, promotion, conversion) correspondant à l'interaction de différents agents avec l'ADN cellulaire, il supprime in vitro l'expression du phénotype initié et inhibe la formation des tumeurs in vivo ; cependant, il ne tue pas les cellules initiées : il est donc inactif sur les cancers déjà constitués et n'est que suspensif, donc de durée indéfinie (23).

- L'utilisation de fortes doses d'acitrétine ou d'isotrétinoïne s'accompagne d'effets secondaires importants (ceux de la vitamine A naturelle) qui nécessitent souvent l'arrêt des traitements ou la diminution de la posologie. Leur action est en outre suspensive, car les tumeurs apparaissent ou récidivent à l'arrêt de la rétinothérapie. En plus de signes généraux (asthénie, céphalées, hypersudation, dysesthésies, arthralgies-myalgies, nausées, anomalies de la vision, otites,

amaigrissement, anorexie), les effets indésirables concernent essentiellement la peau (xérose, desquamation cutanée, palmo-plantaire, prurit, fragilité cutanée, unguéale, peau collante) et les muqueuses (chéilite, sécheresse, stomatite, épistaxis, conjonctivite), les anomalies hépatiques (cytolyse, hépatite) et le métabolisme des lipides (hypertriglycémie et/ou hypercholestérolémie), l'appareil ostéo-articulaire (hyperostose, calcifications ligamentaires, ostéoporose). Les rétinoïdes sont en outre fortement tératogènes (24).

- Les indications des rétinoïdes per os dans la prévention des carcinomes cutanés sont donc actuellement limitées aux malades à très haut risque, porteurs de carcinomatoses cutanées multiples et évolutives ; les doses délivrées doivent être progressivement augmentées en fonction de la tolérance, en sachant que seules des posologies élevées pourront permettre d'obtenir un effet préventif.

- La question du choix entre l'isotrétinoïne ou l'acitrétine n'est pas résolue : certains arguments expérimentaux plaideraient cependant en faveur de l'utilisation de l'acitrétine, métabolite acide et actif de l'étrétinate (esther) ou Tigason® qui n'est plus commercialisé (24).

- La durée de prescription suffisante pour apprécier un éventuel effet freinateur n'est pas encore déterminée : elle est fonction du terrain, de la fréquence de renouvellement des carcinomes et de la tolérance du traitement.

- Les recherches devraient porter sur de nouveaux types de protocoles utilisant des traitements discontinus, de nouvelles classes de rétinoïdes ou des associations à d'autres molécules telles que les dérivés de la vitamine D ou des cytokines (interféron alpha par exemple) dont l'action anticancéreuse est synergique.

La **photothérapie** est contre-indiquée chez les patients atteints d'arsénicisme chronique en raison du risque carcinogène de cette dernière (23).

3.4 Surveillance

Elle fait partie intégrante du traitement. Son rythme est fonction des lésions cutanées retrouvées à l'examen clinique, donc souvent très soutenu au début, le temps de traiter toutes les lésions en fonction de leur nature, puis de façon plus espacée pour prévenir et traiter les kératoses pré-carcinomateuses naissantes et dépister toute évolution vers une nouvelle cancérisation. Le patient est et sera toujours soumis à une **surveillance régulière élargie**, et ceci, **jusqu'à la fin de ses jours**.

3.5 Diagnostic différentiel

La liste n'est pas exhaustive par la multiplicité étiologique des kératodermies palmo-plantaires, de la mélanodermie, des kératoses et des carcinomatoses cutanées multiples.

Seules les plus importantes causes de kératoses et de carcinomatoses multiples sont abordées et décrites ci-après.

3.5.1 Rayonnement ultraviolet

Les rayons ultraviolets (UV) représentent le **facteur carcinogène physique**, le plus fréquemment en cause dans les carcinomes cutanés : ils ont des propriétés à la fois d'initiateurs et de promoteurs, en particulier les **UVB** (leur longueur d'onde est comprise entre 280 et 320 nm). Ils sont responsables de la rupture de la continuité des molécules d'acides nucléiques, d'interférence avec les processus de transcription et réplication, dépassant les processus enzymatiques de réparation. Ces effets délétères sont augmentés par la durée et la répétition des expositions solaires ou lors d'insolations cumulatives.

Les modifications cutanées induites correspondent aux **kératoses séniles** ou **kératoses actiniques**, étant des **kératoses pré-carcinomeuses**, qui affectent électivement les **régions photoexposées** de façon prolongée chez les sujets de phototype clair. L'aspect initial est celui de taches jaunes ou brunes parfois nettement pigmentées, qui se couvrent progressivement d'un enduit kératosique adhérent (23).

Le taux de transformation maligne de ces kératoses resterait faible, un quart serait même susceptible de régresser. Sur une période de dix ans, le risque de **transformation en carcinome épidermoïde** serait de 6,1 à 10,2 % (25).

3.5.2 Radiations ionisantes

Les **rayons X** constituent un **deuxième facteur carcinogène physique** et sont administrés dans diverses circonstances médicales lors d'expositions itératives dans un but diagnostique ou surtout thérapeutique et lors d'exposition professionnelle.

Ils sont responsables de **radiodermites** souvent après plusieurs années, sous forme de placards scléro-atrophiques poikilodermiques sur lesquels peuvent apparaître des papules ou plaques hyperkératosiques (kératoses radio-induites).

La fréquence de transformation de ces kératoses sèches en **carcinome spino-cellulaire** semble élevée : 10 à 30 % des cas selon les auteurs (26).

D'autres tumeurs ont été rapportées soit après radiothérapie, soit après radiographies multiples ; il s'agit alors essentiellement de **carcinomes baso-cellulaires** (27).

3.5.3 Syndrome de Gorlin

ou **naevomatose baso-cellulaire familiale (NBC)** ;

La NBC a été individualisée pour la première fois par Gorlin et Goltz en 1960. C'est une **génodermatose rare, autosomique dominante**, d'expressivité variable et de forte pénétrance. Sa prévalence est estimée à 1 pour 56000. Elle débute avant l'âge de **40 ans**, touche les **deux sexes** de manière égale et prédomine dans la **race blanche**. De façon exceptionnelle, quelques cas survenus dans la race noire ont été rapportés (28).

Les **5 signes** caractéristiques de la maladie sont des **carcinomes baso-cellulaires multiples du visage**, des **puits** ("pits" en anglais) **épidermiques palmo-plantaires**, des **kystes maxillaires**, des **anomalies squelettiques** avec essentiellement une **calcification de la faux du cerveau** et un **facies particulier**, des **anomalies du système nerveux central** et une **atteinte oculaire** avec hypertélorisme.

Les **naevi baso-cellulaires** sont multiples et caractéristiques. Ils apparaissent en général dès l'enfance, rarement avant l'âge de deux ans. Ce sont des petites tumeurs fermes, translucides, à surface lisse et télangiectasique, qui siègent le plus souvent sur la **région centro-faciale**, le thorax, le dos, le cuir chevelu et les extrémités. Ces lésions évoluent inéluctablement et précocément avant l'âge de 40 ans vers des carcinomes baso-cellulaires de divers aspects cliniques avec une nette fréquence de l'aspect plan cicatriciel. Ils sont caractérisés par un potentiel **agressif** marqué et s'accompagnent d'une lourde morbidité (29).

Actuellement, des études de biologie moléculaire ont pu localiser le gène de cette affection sur le **chromosome 9q22.3-31**, le mécanisme du développement de ces carcinomes étant expliqué par une inactivation de ce gène qui serait un véritable suppresseur des tumeurs (30).

Les **puits palmo-plantaires** sont considérés comme un signe pathognomonique de la NBC. Ils surviennent chez 50 à 65 % des cas. Des comédons, des kystes épidermoïdes, des molluscum pendulum, des grains de milium et des taches café-au-lait ne sont pas constamment retrouvés.

Les **kystes épidermoïdes maxillaires** sont présents dans 65 à 75 % des cas, survenant généralement dans la première décennie de la vie et sont en règle générale, multiples, bilatéraux et parfois symétriques. A l'examen radiographique, ils se présentent sous forme de cavités claires à limites nettes, soulignées par un fin liséré de condensation osseuse.

Les **anomalies squelettiques** sont congénitales et s'observent chez les deux tiers des patients atteints de NBC. Elles sont à type de :

- calcifications intracrâniennes retrouvées dans 80 % des cas. La calcification de la faux du cerveau est pathognomonique ;
- anomalies costales (côtes bifides), malformations du rachis, plus rarement une cyphoscoliose, un pectus excavatus, une brièveté du quatrième et du cinquième métacarpe, un front large, des bosses frontales et temporo-pariétales.

Parmi les **anomalies du système nerveux central (SNC)**, le médulloblastome semble être

la tumeur cérébrale la plus fréquemment retrouvée (5 à 20 % des cas) au cours de ce syndrome (31). D'autres anomalies nerveuses ont été notées, telles qu'un méningiome, une agénésie du corps calleux, des kystes intraparenchymateux cérébraux.

L'atteinte oculaire la plus caractéristique est l'hamartome rétinien. Un hypertélorisme (dans 42 % des cas) et dystrophie des canthus, une opacité cornéenne et un glaucome peuvent également être retrouvés (28).

3.5.4 Syndrome de John Ferguson-Smith

ou plutôt **carcinomatose épidermoïde familiale spontanément curable de Ferguson-Smith** ;

En 1934, John Ferguson-Smith publie en Angleterre, le premier cas d'une affection bien troublante, dans laquelle de multiples carcinomes spino-cellulaires primitifs de la peau, chez un jeune homme, guérissaient spontanément. Quelques années plus tard, le caractère familial était remarqué par l'auteur, la fille du patient se révélant atteinte de la même affection (32).

Depuis cette date, une soixantaine d'observations colligées par le généticien M.A. Ferguson-Smith (fils de J. Ferguson-Smith) peuvent rentrer dans ce cadre, auxquelles s'ajoutent d'autres cas familiaux, dont, en France, deux rapportés par Schnitzler et coll. et présentés à la Journée Dermatologique d'Angers de juin 1975, et une observation relevée et publiée en 1985 par Belaïch S. et coll. (33).

Il s'agit d'une affection **familiale rare** ; Schnitzler et coll. en colligent 30 cas en 1977 (34), la plupart d'origine écossaise, les autres cas étant dispersés aux Etats-Unis, Canada, Cuba, Afrique du Sud, France et Europe de l'Est.

Pour expliquer cette prédominance écossaise, M.A. Ferguson-Smith avance l'hypothèse d'une **mutation unique, survenue avant 1790**. La répartition mondiale de la maladie pourrait alors être liée à l'émigration vers le Nouveau Monde de certains membres de cette population initiale. Tous les patients publiés sont en effet de race blanche. D'autre part, à partir des cas connus, publiés ou non, il dénombre dans le Centre et l'Ouest de l'Ecosse, 62 malades dans 11 familles différentes. Son enquête généalogique révèle une origine commune dans 7 de ces familles dont quatre seulement sont indépendantes. Il conclut que cette affection, déterminée par une mutation autosomale rare, est transmise sur le **mode autosomique dominant**, s'exprimant à chaque génération, 50 % des sujets étant atteints, **sans prédominance de sexe**.

Cliniquement, quatre types de lésions peuvent coexister : des **papules pseudo-acnéiques** avec cicatrices verrouillantes, des tumeurs ulcérées à type de **carcinome spino-cellulaire**, des lésions globuleuses à centre corné très proches du **kérato-acanthome** (tumeur épithéliale bénigne pseudocarcinomateuse, constituée par un nodule arrondi à centre kératosique et spontanément résolutive, apparaissant en particulier au visage, chez l'homme après la cinquantaine), et

des nodules et épaissements perlés de l'épiderme évoquant des **carcinomes baso-cellulaires**.

C'est avec une prédilection particulière que sont atteintes les **régions découvertes** ; le visage (90 % des cas relevés), le plus souvent sur le nez et le pourtour narinaire, la région péri-buccale, les oreilles et même la région rétro-auriculaire ; le cou (33 % des cas) et jamais isolément ; les membres supérieurs (70 % des observations), les membres inférieurs (46 % des cas) et le tronc (23 % des cas).

L'atteinte des muqueuses dans le cadre de l'affection décrite par Ferguson-Smith est **rare**, cependant, elle doit être systématiquement recherchée ; le cas d'une femme caucasienne, âgée de 76 ans, présentant une carcinomatose faciale et linguale rentrant dans le cadre de cette maladie, a été publié par Malins T.J. et Ward-Booth R.P. en 1990 (35).

D'après la revue de la littérature, l'âge de début de la maladie est précoce chez l'adolescent ou le jeune adulte avec une **moyenne d'âge d'apparition à 31 ans**, à la différence des kérato-acanthomes multiples survenant plutôt après la cinquantaine. Il est même très rare, qu'une nouvelle lésion apparaisse après 55 ans. Chacune des lésions observées au cours de l'évolution qui se fait, soit sans interruption, soit par poussées, survenant alors à intervalles de temps irréguliers, **guérissent spontanément** (le temps d'involution totale se situant entre 2 mois à un an pour chaque élément), laissant place à un **cratère cicatriciel bien particulier**, rendant le pronostic esthétique de la maladie très mauvais, notamment au niveau du visage. Toutefois, lorsque l'évolution est beaucoup plus lentement régressive et l'aspect inquiétant, une ablation chirurgicale ou un traitement par radiothérapie sans attendre l'involution spontanée est pratiqué (34).

3.5.5 Xeroderma pigmentosum

Kaposi M. en 1870, a rapporté deux cas d'une atrophie cutanée idiopathique, qu'il rangea dans le groupe des "xérodermies" et, à propos de six nouvelles observations en 1882, il insista sur les altérations pigmentaires de cette maladie à laquelle il donna le nom de Xeroderma pigmentosum (36).

Il s'agit d'une affection **rare** (approximativement 1000 patients ont été identifiés à travers le monde), le plus souvent **héréditaire** (la consanguinité des parents est fréquente), survenant dans les deux sexes, généralement dès les premières semaines de la vie, dans plus de la moitié des cas, entre **6 mois et deux ans** pour la forme classique précoce, et à l'adolescence, à l'âge adulte ou après la soixantaine pour la forme tardive.

Elle est due à une sensibilité particulière aux rayons actiniques, se traduisant par la présence, sur les zones de peau exposées au soleil, de **lésions dyschromiques et atrophiques**, avec formation de **kératoses et de carcinomes cutanés multiples**.

La forme classique précoce est caractérisée par l'apparition d'érythèmes ("coups de soleil") et de taches pigmentées (macules brunes ou noires) sur les régions découvertes, puis par

l'installation d'une atrophie cutanée avec télangiectasies, taches dépigmentées et rétractions des tissus. Elle est redoutable par la survenue très précoce de carcinomes baso- et spino-cellulaires, plus rarement de mélanomes malins, avec une localisation élective aux angles internes et externes des yeux, au bord libre des paupières, aux sillons nasogéniens, au pourtour de la bouche, aux lèvres, aux joues, au menton, réalisant ainsi une carcinomatose multiple qui confère à cette maladie un **pronostic très sombre** ; un grand nombre de malades meurent dans le jeune âge, les deux tiers avant l'âge de 20 ans. De meilleures conditions de vie, avec une protection rigoureuse contre le soleil et la destruction précoce des kératoses et des carcinomes débutants permet de retarder cette redoutable évolution.

Les **muqueuses labiales** et **linguale** peuvent être intéressées. Il existe souvent des signes associés tels que des **atteintes oculaires** dans 50 à 80 % des cas, graves, touchant aussi bien les paupières que les conjonctives, la cornée ou le limbe scléro-cornéen, allant, de la simple inflammation avec photophobie, larmoiement, ou phlyctènes génératrices d'ulcérations, puis lésions atropho-cicatricielles (les malades peuvent devenir aveugles) ou encore présence de macules pigmentées et télangiectasies, à des tumeurs bénignes (papillomes), et surtout malignes atteignant l'œil lui-même, qu'elles soient secondaires à une prolifération cutanée de voisinage ou primitives, elles ont une tendance envahissante, se propageant rapidement aux plans profonds, gagnant les muscles et les os (orbite, frontal, base du crâne) ou même la dure-mère. A une fréquence moindre, des **troubles neuro-psychiques** à type de débilité mentale, incoordination motrice et des **troubles endocrino-somatiques**, comme par exemple, un nanisme proportionné, une hypoplasie génitale, une selle turcique peu développée ou des déformations squelettiques, peuvent être associés à un xeroderma pigmentosum typique. Ces dernières manifestations associées ont été mieux connues après la description faite par C. de Sanctis et A. Cacchione en 1932.

La forme tardive a soulevé de nombreuses discussions. Des formes pigmentaires pures, des formes kératosiques verruqueuses, des formes télangiectasiques et angiomateuses ont été décrites. La dégénérescence carcinomateuse est quasi absente, ou ne comporte qu'un seul carcinome, ou ne diffère pas de l'évolution des kératoses actiniques ou séniles. Beaucoup d'auteurs hésitent ou refusent de faire entrer dans le cadre du xeroderma pigmentosum ces cas assez disparates, que l'histologie ne permet pas de reconnaître. Seuls le caractère héréditaire, l'association à d'autres manifestations (oculaires, neuropsychiques) et les tests sur la reconstitution de l'ADN après exposition aux ultraviolets pourraient les authentifier.

Sa physiopathologie est marquée par une **déficience dans la réparation de l'ADN** des fibroblastes dermiques et des cellules épidermiques altérés par les rayons ultraviolets. Ce défaut partiel ou total de reconstitution de l'ADN est attribué à la carence génétique d'une enzyme, l'**endonucléase** (36, 37).

3.5.6 Syndrome de Bazex, Dupré, Christol

ou “**Atrophodermie folliculaire, proliférations baso-cellulaires et hypotrichose**” ;

C’est sous ce titre, que Bazex A., Dupré A., et Mme Christol B. ont décrit, en 1966, chez 6 membres d’une même famille, une nouvelle **génodermatose** (38). Elle est **rare** (environ 80 cas décrits) (39), dont le mode de transmission (autosomique dominant ou dominant lié à l’X) reste **incertain** (40).

Elle est caractérisée par l’association de signes dermatologiques très marquants :

- des **grains de milium** prenant l’aspect de microkystes et **hyperkératose folliculaire**, prédominant essentiellement sur le visage, mais aussi le cou, les cuisses ;

- une **atrophodermie folliculaire**, qui reste l’élément le plus constant (85 % des cas), signe précoce mais non spécifique de la maladie, avec élargissement des follicules pileux (s’accompagnant d’une dystrophie de l’appareil pilosébacé), représentée par des dépressions cupuliformes en pic à glace, touchant surtout le dos des mains et des pieds, le visage et la face d’extension des coudes et des genoux ;

- une peau sèche, **hypohidrotique** avec anomalies de sécrétion des glandes sudorales, localisée ou généralisée, peut être retrouvée ;

- un aspect particulier de la chevelure, avec la présence de **plaques d’hypotrichose diffuse**, pseudopeladiques, à accentuation fronto-temporale ou occipitale. L’hypotrichose du cuir chevelu, et parfois des sourcils, est congénitale ou précoce, présente également dans 85 % des cas. Bien souvent, deux types de cheveux restants sont retrouvés macroscopiquement : des cheveux secs et ternes et des plus petits, pailletés, frisottés, très cassants, parsemant le cuir chevelu mais plus nombreux au voisinage des plaques alopéciantes et prenant, à l’examen des tiges pilaires en lumière polarisée, un aspect de **pili torti** et de **trichorrhexie noueuse**, en étant très tortueux avec des fractures noueuses et une alternance de zones sombres et claires (39) ;

- une **dégénérescence carcinomateuse baso-cellulaire**, localisée principalement sur le visage, et survenant rarement avant l’âge de 20 ans. Les proliférations baso-cellulaires sont quelquefois trompeuses sur le plan clinique : aspect de grains de milium, de comédons, de trichoépithéliomes ou de naevus, et ne se révèlent parfois de nature baso-cellulaire qu’à l’examen histologique (39, 40).

3.5.7 Syndrome de Muir-Torre

Le syndrome de Muir-Torre (SMT) est un syndrome de **prédisposition héréditaire au cancer**, de transmission **autosomale dominante**, rencontré chez **l’adulte**, et caractérisé par la présence de **tumeurs de la peau**, associées à des **adénocarcinomes du colon** ou à d’autres néoplasies (par exemple, cancers de l’endomètre dans 15 % des cas de femmes atteintes, tumeurs des reins, des ovaires, des seins, et même du larynx) observées dans le cadre du syndrome du

cancer colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC pour Hereditary non polyposis colorectal cancer). Ce SMT est également caractérisé par la présence fréquente de plusieurs **polypes du colon**. C'est un syndrome **rare** puisqu'environ 150 cas ont été décrits dans la littérature.

Les tumeurs de la peau sont des **tumeurs sébacées** (adénome sébacé, carcinome sébacé, carcinome baso-cellulaire à différenciation sébacée), des **kératoses d'allure actinique** et des **kérato-acanthomes** (41) et peuvent constituer un signe révélateur de la pathologie cancéreuse, notamment colique. Il existe dans ce syndrome, une fréquence élevée **d'adénomes du colon** et une **agressivité modérée des tumeurs** avec une faible évolutivité et un bon pronostic.

Le SMT est un sous-type du syndrome HNPCC qui bénéficie de **critères dits d'Amsterdam**, requis pour retenir cliniquement le diagnostic. Ces critères stipulent que des cas de cancer du colon sont observés de façon établie chez trois apparentés dont deux au premier degré, sur au moins deux générations, avec au moins un des cas diagnostiqué avant 50 ans.

L'étude d'une famille dans laquelle un SMT a été détecté, par Godard V. et coll., en 1999, renforce la responsabilité prédominante d'une instabilité génomique, en particulier une mutation constitutionnelle du **gène MSH2** faisant partie des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN, caractéristique de ce type de tumeurs rencontrées dans le SMT (42).

3.5.8 Syndrome de Cronkhite-Canada

Décrit pour la première fois, en 1955, par Cronkhite et Canada, à propos de deux observations, il associe une **pseudo-polypose digestive** et une atteinte cutanéophanérianne avec essentiellement une **mélanodermie**, une **alopécie** et une **onychodystrophie**. Environ **200 cas**, en majorité d'origine asiatique, ont été rapportés dans la littérature (43).

La maladie survient dans 2/3 des cas, chez des **hommes**, d'âge moyen **60 ans** (31-86 ans), **en dehors de tout contexte familial de polypose digestive**.

Les manifestations cliniques les plus caractéristiques sont la survenue d'une diarrhée, d'une perte de poids, **troubles digestifs** pouvant évoluer vers la **cachexie**, d'une **onychodystrophie** à type de stries blanchâtres, transversales, (stries de Mees) ou des bandes longitudinales plus sombres, d'une **alopécie** et d'une hyperpigmentation atteignant principalement les extrémités des membres supérieurs, **mélanodermie** surtout présente au niveau **des zones de frottement**. De façon moins fréquente, des douleurs abdominales, une asthénie, une anorexie, des hémorragies digestives, des épisodes de vomissements, une hypoguesie, des paresthésies, une glossite, une xérostomie, une arthrite érosive, une tétanie et des oedèmes des membres inférieurs, peuvent être retrouvés.

Le bilan endoscopique de l'ensemble du tube digestif montre des lésions à type de **pseudo-polypes** respectant généralement l'oesophage, et l'aspect anatomo-pathologique, en particulier la présence d'une muqueuse anormale entre les pseudo-polypes, confirme le diagnostic de syn-

drome de Cronkhite-Canada.

Les anomalies biologiques les plus fréquentes sont l'**hypoprotidémie**, l'**hypoalbuminémie** en rapport avec une malabsorption et une entéropathie exsudive, et une **anémie**, le plus souvent normocytaire normochrome, est rapportée dans environ 70 % des cas (43).

La **cause** de ce syndrome demeure **inconnue**, son **traitement** est principalement **symptomatique** et son **pronostic** est **réservé** en raison des complications, en particulier la dénutrition et les cancers digestifs.

Il est à noter qu'une seule publication rapporte une modification macroscopique de la muqueuse intestinale au cours d'une intoxication arsenicale chronique avec un aspect évocateur de lymphome d'une anse iléale sur un transit du grêle, régressif après l'arrêt de l'intoxication. Et Senesse et coll. ont décrit, en 1999, un cas d'intoxication arsenicale par utilisation de peinture anti-mousse d'origine artisanale contenant de l'arsenic, associé à un syndrome de Cronkhite-Canada (43).

3.5.9 Facteurs carcinogènes chimiques, autres que l'arsenic

Les **goudrons** et **hydrocarbures polycycliques aromatiques** jouent le rôle d'agents initiateurs. Des contacts répétés, le plus souvent d'origine professionnelle, sont responsables de la formation de kératoses susceptibles de se transformer en maladie de Bowen et en carcinome épidermoïde, siégeant surtout en zone découverte ou de frottement des vêtements, parfois après un délai supérieur à 20 ans (23).

La **chimiothérapie locale par chlorméthine** (Caryolysine®) peut jouer un rôle à la fois au niveau de l'initiation et de la conversion (phases de la carcinogénèse). Lors d'application au long cours de moutarde azotée (mycosis fongoïde, psoriasis), la survenue de carcinomes épidermoïdes, baso-cellulaires et de maladie de Bowen a été rapportée dans un délai de deux à huit ans. La fréquence de ces tumeurs induites est difficile à évaluer, car les malades ont souvent été traités par d'autres méthodes cancérogènes (13%) (23).

3.5.10 Kératoses actiniques et carcinomes épidermoïdes après traitement par l'hydroxyurée

L'hydroxyurée (HU) (Hydrea®) est un inhibiteur de la synthèse de l'ADN, utilisé en particulier dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs.

Des **lésions cutanées** imputables à l'HU surviennent chez **35 à 95 % des malades** recevant cette molécule au long cours (44). Les réactions les plus fréquentes sont à type d'atrophie,

de xérose, d'hyperpigmentation cutanée. Plus caractéristiques, mais plus rares, sont les ulcérations nécrotiques spontanées et extensives des jambes, la mélanonychie longitudinale multiple (bandes unguéales, pigmentées de couleur brun foncé, multiples et longitudinales), la pseudo-dermatomyosite, les kératoses actiniques multiples et les carcinomes cutanés. Les manifestations d'hypersensibilité restent exceptionnelles sous HU (45). A l'arrêt du traitement, les lésions cutanées, à l'exception des carcinomes, disparaissent après un temps prolongé, supérieur à un an (46).

Les carcinomes épidermoïdes représentent la plus grave des complications cutanées induites par l'HU et peuvent avoir une **évolution mortelle**. Ils apparaissent habituellement après plusieurs années de traitement, et peuvent continuer à apparaître plusieurs années après son arrêt. Il s'agit le plus souvent de carcinomes épidermoïdes, et plus rarement de carcinomes baso-cellulaires. Ils siègent électivement sur **le visage et les mains**. Un cas exceptionnel de carcinomes épidermoïdes buccaux et cutanés associés, a été rapporté par Estève et coll. en 2001 (44).

3.5.11 Causes métaboliques

Etat de malnutrition et atteinte hépatique chronique seraient des **facteurs de risque associés au développement de carcinomes cutanés arsenico-induits**. En effet, Hsueh et coll. ont publié, en 1995, une étude portant sur l'évaluation de la prévalence et les multiples facteurs de risque des cancers cutanés arsenico-induits, parmi les résidents de différents village de Taïwan, dans lesquels, l'arsénicisme chronique est hyperendémique par la consommation d'eau de puits à forte teneur arsenicale (47). 1571 personnes âgées de 30 ans et plus ont été recrutés entre septembre 1988 et Mars 1989, avec un taux de participation à l'étude de 68,8 %. Il y avait une relation dose-réponse significative entre la prévalence des cancers de peau (6,1 %, montrant une augmentation avec l'âge dans les deux sexes) et l'exposition arsenicale chronique. De plus, il a été constaté, que la prévalence de ces cancers augmentait sensiblement d'une part, parmi les porteurs chroniques de HBsAg avec dysfonctionnement hépatique, et d'autre part, parmi les sujets ayant un faible statut socio-économique, ne pouvant s'alimenter que par l'ingestion de pommes de terre douces ou de riz déshydratés, entraînant, chez ces personnes un état de malnutrition avancé. Ces deux atteintes, l'une hépatique et l'autre d'ordre nutritionnel, affecteraient considérablement **la méthylation de l'arsenic au niveau du foie**, et de ce fait, le **système de détoxification de l'arsenic inorganique**.

Chapitre 4

ARSENIC ET SOURCES D'EXPOSITION

4.1 Industrielles

4.1.1 L'arsenic élémentaire métalloïdique

Ses sources naturelles sont surtout des sulfures. Il est également présent comme impureté dans de nombreux minerais ainsi que dans certaines tourbes et charbons.

Il intervient comme sous-produit de la **métallurgie** du cuivre, du zinc, du plomb, du cobalt, de l'or, obtenu par grillage (action d'un gaz sur un solide, et particulièrement un minerai, à température élevée) sous forme d'anhydride arsénieux (As_2O_3) et permet l'obtention **d'alliages spéciaux** pour la fabrication de semi-conducteurs (4, 48).

La production mondiale annuelle de ce composé trioxyde ou "arsenic blanc" est de l'ordre de 60000 tonnes ; jusqu'en 1991, une grande partie de cette production provenait du site de Salsigne dans l'Aude (mines et fonderie d'or, argent, cuivre et bismuth).

4.1.2 Les dérivés oxygénés

- **l'anhydride arsénieux**, As_2O_3 , est le produit de base pour la fabrication de tous les autres **dérivés de l'arsenic**. Il est utilisé dans **l'industrie du verre**, des émaux, des opalines, comme mordant dans **l'industrie textile**. Ce composé se forme aussi lors du grillage des minerais arsénifères, et de la combustion de certains charbons.

- **l'anhydride arsénique**, As_2O_5 , est utilisé dans la **coloration** des verres, mais aussi dans certains **adhésifs** pour métaux et dans la **préservation des bois**.

- **l'acide arsénique**, H_3AsO_4 , permet la préparation des **arséniates** et de la plupart des **dérivés organiques** de l'arsenic (4, 48).

4.1.3 Les autres dérivés

- **l'arséniate de sodium**, Na_2HAsO_4 , est utilisé dans la fabrication d'autres arséniates ainsi qu'en **imprimerie** et en **teinturerie**.

- **l'arséniate de cobalt**, $\text{CO}_3 (\text{AsO}_4)_2$, est employé en **peintures sur porcelaine** ou sur **verre**.

- **l'arséniate de magnésium**, MgHAsO_4 , est utilisé dans la fabrication de **tubes d'éclairage**

pour donner une lumière rouge fluorescente.

- **l'arséniate de potassium**, KH_2AsO_4 , est utilisé dans les industries **textiles**, dans le **tannage** et l'industrie du **papier**.

- **l'acétoarsénite de cuivre**, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$, insoluble dans l'eau, est encore appelé "vert de Schweinfurt". Anciennement utilisé comme **pigment**, **insecticide**, dans la **préservation des bois**, surtout pour les bateaux, il est aujourd'hui délaissé au profit de produits moins toxiques.

- **l'arsénite de cuivre**, CuHAsO_3 , a été également employé comme **pigment** et **préservateur du bois**. On l'appelle aussi "vert de Scheele".

- **l'arsénite de potassium**, est un réducteur permettant d'obtenir un dépôt d'argent métallique à partir des sels d'argent. Il sert donc dans la fabrication de **miroirs**.

- **le réalgar ou disulfure d'arsenic**, As_2S_2 , sert de **pigment** pour des peintures, la porcelaine, le verre et en **pyrotechnie**, il permet aux artificiers d'obtenir des lumières bleutées. . Il est utilisé dans la **dépilation** et le **tannage des peaux**.

- **l'hémiséléniure**, As_2Se , entre dans la fabrication de certains **verres**.

- **le pentasulfure**, As_2S_5 , en fines feuilles, peut être utilisé comme **filtre de lumière** ou dans les **pigments**.

- **le trichlorure**, AsCl_3 , encore appelé "beurre d'arsenic" est un liquide huileux utilisé dans l'industrie de la **céramique** et dans la **synthèse des dérivés chlorés** des arsines.

- **l'orpiment ou trisulfure d'arsenic**, As_2S_3 , est surtout employé dans la **fabrication des verres** transmettant les infra-rouges. Il entre aussi dans la **fabrication du linoléum**, de **semi-conducteurs**, de **pigments** (couleur jaune), en **pyrotechnie** et dans les **produits d'épilation** des peaux (4, 48).

4.2 Agricoles

- **l'anhydride arsénieux** était utilisé comme **raticide** (mort-aux-rats), mélangé à de la farine ou de la graisse. Il entre encore dans la composition de produits **contre les fourmis**.

- **l'arséniate de chaux, antiparasitaire**, est interdit depuis **1950**.

- **les arsénites de sodium** ($\text{Na}_2\text{As}_2\text{O}_4$) et **de potassium** ont des propriétés **herbicides, insecticides et fongicides**. Jusqu'en **Novembre 2001**, l'arsénite de sodium était encore utilisé comme antifongique pour le traitement hivernal de la vigne.

- **les arséniates tricalcique**, $\text{Ca}_3(\text{AsO}_4)_2$, et **de plomb**, PbHAsO_4 , servaient en **agriculture** pour la destruction de certains parasites de la vigne et des arbres fruitiers et du doryphore de la pomme de terre ; ils sont **interdits en France depuis 1973**. Néanmoins, du fait d'une insolubilité dans l'eau et d'une rémanence très longue, des résidus peuvent encore se retrouver dans des terrains anciennement traités et sous forme de traces dans les aliments ou le vin (4).

- **l'arséniate d'étain** est employé comme **antihelminthique** en pratique vétérinaire.

- **l'arsenic élémentaire** est utilisé parfois comme **additif à l'alimentation** de la volaille et des porcins, de même que **l'acide arsanilique**.

- **le diméthylarsinate de sodium ou cacodylate de sodium**, composé organique ayant des propriétés **herbicides et fourmicides** reste encore employé (4, 48).

4.3 Médicales

Les intoxications d'origine médicamenteuse ont pratiquement disparu à l'heure actuelle car les médicaments arsenicaux ne sont guère plus employés. L'usage d'arsenic est actuellement réservé au traitement de certaines formes de leucémies aiguës promyélocytaire. Les granions d'arsenic ne sont plus commercialisés depuis 1997 (3). Sa commercialisation persiste dans quelques spécialités homéopathiques (en association avec d'autres molécules à l'état de traces) progressivement retirées du marché. Les médecines chinoises peuvent également en contenir.

Dans les médicaments anciennement utilisés, nous retrouvons, entre autres :

Parmi les dérivés minéraux :

- **l'anhydride arsénieux** (dans les granules de Dioscoride et la liqueur de Boudin), employé en **médecine vétérinaire**, parfois pour l'empaillage des animaux et plus rarement en **dentisterie** pour la dévitalisation des dents (4). Le Docteur Boudin expérimenta **l'acide arsénieux** comme **fébrifuge**, le conseilla sous forme de cigares et cigarettes contre les **névralgies** et **l'asthme** (49). A noter également **le sirop antiasthmatique** absorbé par le patient de J. Beurey (7).

- **l'arsénite de potassium** dans la liqueur de Fowler, administré oralement, en particulier pour le traitement du psoriasis ou comme stimulant de l'appétit et reconstituant.

- **l'arséniate de sodium** dans la liqueur de Pearson et dans certaines spécialités pharmaceutiques dites fortifiantes ou anti-asthéniques.

- **l'iodo-arsénite de mercure**, préconisé par Donovan, dans la lèpre, le psoriasis, le lupus, les affections syphilitiques (50).

- **les eaux minérales de la Bourboule, de Saint-Honoré-Les Bains** sont riches en arsenic, semblant être reconstituantes, elles étaient ordonnées dans certaines convalescences, les asthénies (51).

Les composés organiques, moins toxiques que les minéraux, ont pu être utilisés :

- dans le traitement de la **syphilis** pendant 50 ans (49),

- dans le traitement des **angines**, des **trypanosomiasés** (exemple : un dérivé trivalent, le trimélsarsan (D.C.)), des **amibiases** (exemple : un dérivé pentavalent, l'acétarsol (D.C.I.)), des **helminthiases**,

- en **microscopie électronique**, le **cacodylate de sodium**, dérivé pentavalent, est employé comme tampon et pourrait provoquer des intoxications par contact cutané ou inhalation (48).

Une collaboration entre une équipe chinoise dirigée par les Professeurs Wang et Chen, de l'Institut d'hématologie de Shanghai et une équipe française, le laboratoire du CNRS dirigé par le Professeur Hugues de Thé, à l'hôpital Saint-Louis à Paris, a débouché sur le résultat paradoxal que l'arsenic, en l'occurrence, le trioxyde d'arsenic, As_2O_3 , en injection intraveineuse, pourtant connu pour ses effets cancérigènes, peut avoir un effet bénéfique sur un type rare de cancer du sang, **la leucémie aiguë promyélocytaire**. Cette leucémie est spécifiquement associée à une translocation chromosomique 15 et 17, qui crée une protéine anormale oncogène, PML/RAR α , résultant de la fusion de deux gènes : PML et RAR α . Habituellement, elle est bien traitée par l'acide rétinoïque (hormone se liant à RAR α) associé à une chimiothérapie. Sans rentrer dans les détails, l'arsenic constituerait une thérapeutique ciblée sur l'oncogène, en particulier sur la partie PML induisant une apoptose cellulaire, tandis que l'acide rétinoïque, lui, agirait distinctement sur la partie RAR α , déclenchant une différenciation cellulaire. De plus, l'arsenic agit même chez des malades en situation clinique de résistance aux rétinoïdes, ce qui permettrait d'envisager des traitements combinés (52).

4.4 Intoxications criminelles

L'intoxication arsenicale est l'une des plus anciennement connues. D'ailleurs, dans le langage populaire, poison et arsenic ont été longtemps synonymes. Cela tient à ce que, au cours des siècles, en particulier au XVII^{ème} siècle, l'arsenic (notamment sous forme d'anhydride arsénieux, à peu près dépourvu d'odeur et de saveur, facile à dissimuler dans les aliments et des boissons comme le vin) était l'un des toxiques les plus employés à des fins criminelles (4).

Il le fut jusqu'au XIX^{ème} siècle.

Parmi les empoisonneurs célèbres, les Borgia, la Brinvilliers, Marie Cappellet, épouse Lafarge et Marie Besnard, furent les plus réputés par les procès qui leur furent intentés.

L'affaire Lafarge marque une date capitale dans les intoxications criminelles par l'arsenic, car le toxicologue Orfila, en utilisant l'appareil de Marsch, put montrer au monde entier qui suivait le procès, que la mise en évidence et le dosage de l'arsenic pouvait être réalisés.

Dès lors, les intoxications criminelles sont devenues très rares.

Par contre, des empoisonnements criminels par l'orpiment sont encore signalés en Afrique du Nord et au Moyen Orient, où il est toujours fait usage de pâtes épilatoires à base de ce produit (4).

De manière anecdotique, certaines de ces affaires criminelles se trouvent dans le chapitre intitulé "Arsenic et vieilles dentelles".

4.5 Intoxications Accidentelles

Elles peuvent avoir plusieurs origines :

4.5.1 Emploi des arsenicaux comme pesticides

Elles peuvent résulter de l'emploi des arsénites comme herbicides ou de l'anhydride arsénieux comme rodenticide (53).

4.5.2 Conservation des peaux et animaux naturalisés

Cette utilisation de composés arsenicaux peut être à l'origine d'expositions à des particules toxiques (4).

4.5.3 Intoxications d'origine alimentaire

Les intoxications accidentelles sont presque toujours d'origine alimentaire et ont provoqué des intoxications massives. Certaines peuvent être dues à la consommation accidentelle de préparations arsenicales à usage agricole, d'autres à la consommation de produits souillés par des arsenicaux. Ainsi :

- * des vins provenant de vignes antérieurement traitées par des dérivés arsenicaux peuvent contenir des traces d'arsenic (7) ;

- * des intoxications se sont produites au début du 20ème siècle (4000 victimes dont 300 morts), à Manchester, par suite de la consommation de bières préparées avec des glucoses provenant de l'hydrolyse d'amidons effectuée avec un acide sulfurique arsenical, préparé à partir des pyrites arsénifères (4) ;

- * poissons et crustacés renferment des arsenicaux organiques (54).

- * contamination du lait en poudre avec l' As_2O_3 au Japon en 1956 (128 morts pour 12083 cas) (55).

4.6 Utilisations Militaires

Rappelons l'existence de la lewisite ou chlorovinyldichlorarsine, gaz de combat fabriqué aux U.S.A. pendant la première guerre mondiale et l'adamsite ou diphénylaminochlorarsine. Ces deux produits possèdent des propriétés vésicantes, irritantes et sternutatoires.

4.7 Environnement

4.7.1 Aliments

Tous les organismes, animaux et végétaux, contiennent normalement de petites quantités d'arsenic, principalement sous forme organique (56).

L'exposition de la population générale provient de l'alimentation qui réalise un apport moyen d'arsenic inorganique de 20 à 50 μg / jour ; l'apport total est variable selon la consommation de poissons marins et crustacés, riches en dérivés organiques, et de vin (la concentration en arsenic peut être élevée lorsque la vigne est traitée par des pesticides arsenicaux).

Chez les non-fumeurs, l'absorption quotidienne d'arsenic, pour la population générale, serait de 13 μg et de 23 μg chez les fumeurs (4). Du fait de traitements antérieurs éventuels, le tabac peut contenir de l'arsenic.

La plupart des aliments d'origine végétale ou animale contient peu d'arsenic, en général moins de 0,2 mg/kg. Ce sont les produits de la mer qui en contiennent le plus sous forme arséno-organique (arsénocholine, arsénobétaïne), parfois au-delà de 100 mg/kg. Les algues marines, particulièrement utilisées dans la cuisine japonaise, sont également riches en arsenic qui s'y trouverait également sous forme organique (arsénophospholipides).

D'ailleurs, un cas original d'intoxication arsenicale d'origine organique, par ingestion quotidienne importante de soupe de nids d'oiseaux ("Bird's Nest Soup" en anglais), chez une patiente d'origine vietnamienne, illustre la contamination environnementale de l'arsenic, mais aussi la réelle toxicité de l'arsenic organique absorbé à fortes doses. Ces nids, trouvés sur les îles de l'océan pacifique, sont fabriqués par les oiseaux à partir d'algues marines (57).

4.7.2 Eau

Le lessivage des sols naturellement riches en arsenic élève la concentration en arsenic de l'eau des rivières. L'eau des puits peut être très riche en arsenic, comme à Taïwan (11), ou en Afrique (58). Les rejets industriels peuvent polluer directement l'eau, provoquant une intoxication collective en aval, comme lors de la pollution de l'Orbiel (France) de 1970 (2).

Habituellement, les eaux ne contiennent pas plus de 0,01 mg/l d'arsenic, principalement sous forme inorganique (56). En 1988, une concentration élevée d'arsenic, comprise entre 0,35 et 1,14 mg/l avec une teneur moyenne de 0,78 mg/l, avait été retrouvée dans l'eau de puits de la côte sud-ouest de Taïwan (11), zone d'arsénicisme chronique endémique.

Certaines expositions peuvent encore être ignorées. Dans certains pays (Chili, Mexique, Argentine, Japon, Bengale occidentale, Bangladesh), l'eau de boisson est également contaminée par l'arsenic contenu dans le sous-sol (54, 59).

Le journal l'Est Républicain de Meurthe-et-Moselle, du lundi 11 septembre 2000, publiait dans la rubrique "Société", le nombre de 8500 personnes, nouvellement touchées au Bangladesh, par l'intoxication des eaux en arsenic.

La surveillance de la qualité des eaux de boisson est assurée de façon permanente et est soumise

à une réglementation bien précise : selon les directives CEE, la concentration maximale admissible d'arsenic dans l'eau destinée à la consommation est de **50 $\mu\text{g/l}$** ; les normes françaises (décret n° 89-3 du 3 janvier 1989) et les recommandations de l'OMS adoptent ce même taux (60). Cependant, cette valeur limite devrait prochainement être ramenée à 10 $\mu\text{g/l}$.

La population de la commune de Ferrette (Haut-Rhin) a été exposée, en 1997, à une eau de distribution ayant des teneurs en arsenic supérieures (teneur moyenne de 265 $\mu\text{g/l}$) à cette concentration maximale admissible (61).

4.7.3 Air

L'atmosphère peut être contaminée par des fumées arsenicales émanant de fonderies de cuivre ou d'or (au Canada (62), aux Etats-Unis, en Suède (63) ou en France), ou de cokeries (aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne et dans l'ex-Tchécoslovaquie (64). Cela peut entraîner des intoxications collectives comme à Villeneuve-Minervois (France) en 1937. Les fumées peuvent provenir également de la combustion de bois ou de déchets de cotonniers traités par des fongicides arsenicaux (2).

Comme les résidus de ces industries peuvent aussi être envoyés dans l'air environnant, les risques pour les populations voisines existent et sont à prendre en considération.

4.7.4 Sol

L'arsenic représente de 1 à plusieurs centaines de p.p.m. (parties par million) de la croûte terrestre. Il est principalement transporté dans l'environnement par l'eau. Il est présent dans le sol à des taux compris entre 0,2 et 40 $\mu\text{g/kg}$ (21).

4.7.5 Protection de l'environnement

Les entreprises où s'effectuent notamment le raffinage de l'arsenic et la fabrication de ses dérivés font partie des "installations classées pour la protection de l'environnement" et sont donc soumises aux dispositions de **la loi du 19 juillet 1976** "vis-à-vis des structures pouvant présenter des dangers ou des inconvénients, soit pour la commodité du voisinage, soit pour la santé, la sécurité, la salubrité publique, soit pour l'agriculture, soit pour la protection de la nature et de l'environnement, soit pour la conservation des sites et monuments".

L'arrêté du 10 juillet 1990 est relatif aux rejets dans les eaux souterraines.

4.8 Résumé

Malgré les nombreux cas de pollution, l'intoxication par l'arsenic est surtout un risque professionnel et concerne, à l'heure actuelle, essentiellement :

- les professions liées à l'extraction ou à la préparation de l'arsenic et de ses dérivés, qui peuvent donner lieu à l'émission de poussières et de vapeurs ;
- les utilisateurs de produits arsenicaux : chimistes, peintres, verriers, ouvriers du cuir, agriculteurs ;
- les fabricants de semi-conducteurs, de certains alliages, d'acide sulfurique, ou les ouvriers de la métallurgie du plomb, du cuivre, du zinc, du cobalt, où des dérivés de l'arsenic interviennent comme impuretés.

Chapitre 5

ARSENIC ET MALADIE PROFESSIONNELLE

5.1 Evaluation globale - Réparation

L'évaluation du potentiel cancérogène de l'arsenic et de ses composés inorganiques, faite par le **Centre International de Recherche contre le Cancer** (CIRC, agence fonctionnant sous l'égide de l'OMS et regroupant des experts internationaux), **en 1987**, amène à la conclusion que **cet agent est cancérogène pour l'homme**. Les circonstances d'exposition entraînent des expositions qui sont cancérogènes pour l'homme (**groupe 1** de la classification).

Il faut souligner que, malgré l'absence de preuve adéquate d'un potentiel cancérogène chez l'animal d'expérience, l'arsenic est probablement le seul élément classé par le CIRC comme cancérogène humain sur la base de données humaines jugées suffisamment probantes.

Les différentes manifestations d'intoxication arsenicale, lorsqu'elles sont consécutives à une exposition professionnelle à l'arsenic ou à ses composés oxygénés et sulfurés, doivent être déclarées. Elles sont reconnues comme **maladies professionnelles** et donnent droit à **réparation**. A noter que les cancers professionnels provoqués par les poussières arsenicales sont reconnus maladie professionnelle, en France, **en 1985** (65).

Ces dommages considérés comme maladies professionnelles sont répertoriés par **les tableaux N° 20, 20 bis**, (20ter pour les cancers broncho-pulmonaires provoqués par l'inhalation de poussières ou de vapeurs renfermant des arseno-pyrites aurifères et 21 pour l'intoxication professionnelle par l'hydrogène arsénié, tous deux ne faisant pas l'objet de cette étude), **du régime général** de la sécurité sociale et le **tableau N° 10 du régime agricole**.

TABLEAU N° 20 :

Affections Professionnelles Provoquées par l’Arsenic et ses Composés Minéraux

Date de Création : 20 Décembre 1942 ; Dernière Mise à Jour : 23 Juin 1985 (Décret du 19 Juin 1985)

DESIGNATION DES MALADIES	DELAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE LIMITATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
A. Intoxication aigüe : Insuffisance circulatoire, troubles du rythme, arrêt circulatoire ; Vomissement, diarrhée, syndrome de cytolyse hépatique ; Encéphalopathie ; Troubles de l’hémostase ; Dyspnée aigüe.	7 jours	Tous travaux exposant à la manipulation ou à l’inhalation d’arsenic ou de ses composés minéraux, notamment : Traitement pyro-métallurgique de minerais arsenicaux ; Traitement pyro-métallurgique de métaux non ferreux arsenicaux Fabrication ou emploi de pesticides arsenicaux ; Emploi de composés minéraux arsenicaux dans le travail du cuir, en verrerie, en électronique.
B. Effets caustiques : Dermites de contact orthoergiques, plaies arsenicales ; Stomatite, rhinite, ulcération ou perforation de la cloison nasale ; Conjonctivite, kératite, blépharite.	7 jours	
C. Intoxication subaigüe : Polynévrites ; Mélanodermie ; Dyskératoses palmo-plantaires.	90 jours	
D. Affections cancéreuses : Dyskératose lenticulaire en disque (maladie de Bowen) ; Epithélioma cutané primitif ; Angiosarcome du foie.	40 ans	

TABLEAU N° 20 bis :

Cancer Bronchique Primitif provoqué par l’inhalation de Poussières ou de Vapeurs Arsenicales

Date de Création : 23 Juin 1985 ; Dernière Mise à Jour : 28 Juillet 1987 (Décret du 22 Juillet 1987)

DESIGNATION DE LA MALADIE	DELAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE LIMITATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
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

TABLEAU N° 10 DU REGIME AGRICOLE :

Affections Provoquées par l'Arsenic et ses Composés Minéraux

Date de Création : 17 Juin 1955 ; Dernière Mise à Jour : 22 Août 1986 (Décret du 08 Août 1986)

DESIGNATION DES MALADIES	DELAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
A. Effets caustiques : Dermites de contact orthoergiques, plaies arsenicales ; Stomatite, rhinite, ulcération ou perforation de la cloison nasale ; Conjonctivite, kératite, blépharite.	7 jours	Tous travaux exposant à la manipulation ou à l'emploi d'arsenic ou de ses composés minéraux, notamment lors des traitements anticryptogamiques de la vigne.
B. Intoxication aiguë : Insuffisance circulatoire, troubles du rythme, arrêt circulatoire ; Vomissement, diarrhée, syndrome de cytolyse hépatique ; Troubles de l'hémostase ; Encéphalopathie ; Dyspnée aiguë.	7 jours	
C. Intoxication subaiguë ou chronique : Polynévrites ; Mélanodermie ; Dyskératoses palmo-plantaires.	90 jours	
D. Affections cancéreuses : Dyskératose lenticulaire en disque (maladie de Bowen) ; Epithélioma cutané primitif ; Angiosarcome du foie ; Cancer bronchique primitif.	40 ans	

5.2 Réglementation - Législation - Prévention - Dépistage

5.2.1 Réglementation et textes législatifs

La prévention contre les risques liés à l'arsenic et à ses composés est bien réglementée en France **depuis les années 1949, 1950 et 1951** avec :

- les mesures particulières d'hygiène applicables dans les établissements dont le personnel est exposé aux poussières arsenicales (décret du 16 novembre 1949),
- les termes de l'avis indiquant les dangers des affections arsenicales ainsi que les précautions à prendre pour les éviter, avec la nécessité d'un affichage des risques liés à l'arsenic sur les lieux du travail (arrêté du 17 novembre 1949),
- la prévention médicale est détaillée dans le décret du 16 novembre 1949, avec nécessité d'un registre spécial, d'une surveillance médicale spéciale (circulaire du 29 avril 1980), et des recommandations précises pour les visites médicales (arrêté du 18 novembre 1949),
- des règles d'hygiène et de prévention précises (circulaire du 3 avril 1950),
- les conditions d'étiquetage des récipients ou sacs contenant des composés arsenicaux ou des produits à usage industriel qui en renferment (arrêté du 12 octobre 1950),
- l'interdiction d'emploi de "passivants" à base de composés arsenicaux (décret du 19 janvier 1951) dans les travaux de décapage et de détartrage,
- la concentration en arsenic des eaux d'alimentation est fixée à moins de 0,05 p.p.m. (arrêtés des 10 août 1961 et 28 février 1962 et circulaire du 15 mars 1962),
- arsenic et ses composés figurent dans la liste des agents chimiques relevant de l'article L500 du Code de la Sécurité Sociale (décret n° 63-865 du 03/08/1963),
- un étiquetage comportant : le symbole "Toxique", ainsi que l'énumération des risques particuliers et des conseils de prudence, pour l'arsenic et ses composés minéraux conditionnés à l'état pur (arrêté du 10 octobre 1983),
- les travaux exposant à l'arsenic sont interdits aux moins de 18 ans (article R.234-20 du Code du Travail) et aux femmes enceintes (instruction technique du 2 mai 1985),
- l'obligation de douches sur les lieux du travail (arrêté du 3 octobre 1985), faisant suite à l'arrêté du 23 juillet 1947, concernant la mise à disposition de douches pour certaines catégories de personnel,
- les modalités d'étiquetage (étiquette en rouge orangé) des préparations contenant des composés minéraux de l'arsenic (arrêté du 21 février 1990),
- les rejets dans les eaux souterraines (arrêté du 10 juillet 1990),
- la classification des travaux exposant à l'arsenic comme étant responsables de maladies professionnelles (arrêté du 4 avril 1995) (48, 66, 67).

Dispositions spéciales à l'agriculture relatives à :

- l'organisation du contrôle des produits antiparasitaires à usage agricole (loi du 2 novembre 1943 modifiée),
- l'interdiction d'emploi d'arséniate de chaux (arrêté du 23 mars 1950),
- l'interdiction d'emploi des composés arsenicaux insolubles et des composés organiques de l'arsenic sur les arbres fruitiers (arrêté du 24 mai 1973),
- les conditions de délivrance et d'emploi de l'arsénite de sodium dans le milieu agricole (arrêté du 29 octobre 1981),
- la surveillance médicale spéciale (arrêté du 11 mai 1982 ; J.O. du 13 mai 1982),
- la protection des travailleurs agricoles exposés aux produits antiparasitaires à usage agricole (décret du 27 mai 1987),
- la liste des travaux pour lesquels il ne peut être fait appel à des salariés sous contrat de travail à durée déterminée ou à des salariés des entreprises de travail temporaire, en l'occurrence ceux comportant l'exposition à l'arsénite de sodium (arrêté du 27 juin 1991) (48, 66, 67),
- au retrait des autorisations de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques contenant de l'arsénite de soude (arsenic de l'arsénite de sodium) sans délai d'écoulement des stocks, aussi bien au stade de la distribution qu'à celui de l'utilisation, décidé par le ministre de l'Agriculture et de la Pêche. Six spécialités, avec une concentration variant de 200 à 300 g/l, sont donc concernées : Le Pyral Rep Fort®, le Midipyrat®, le Pyralesca RS®, le Pyraldor®, le Pyral Rep® et le Pyral Rep Double®. Ces mesures entrent en vigueur à la date du 8 novembre 2001, date de notification des décisions de retraits d'autorisation de mise sur le marché des préparations concernées (J.O. des 23 et 27 novembre 2001). Cette décision s'appuie sur une étude réalisée par la Mutualité Sociale Agricole, dans le cadre de sa mission de Santé Sécurité au Travail des salariés agricoles, qui démontre la dangerosité de ces produits sur la santé des utilisateurs en dépit des précautions prises lors de leur application.

5.2.2 Prévention sur les lieux de travail

En France, le ministère du Travail, par l'intermédiaire de la commission des maladies professionnelles, définit comme **une priorité l'organisation de la prévention des cancers professionnels**. Deux objectifs sont définis : **la réduction de l'exposition au cancérigène à un niveau aussi bas que possible et l'amélioration des conditions d'application des textes réglementaires**.

Pour être efficaces, les mesures de prévention, au sein des entreprises, doivent être instaurées :

- **sur le plan collectif** à un niveau national, voire européen :

Le travail doit être en vase clos (2).

Les valeurs limites d'exposition professionnelle définies, doivent, bien entendu, être respectées dans les ambiances de travail.

Ces valeurs ont généralement été établies à partir d'études effectuées par un groupe de travail spécialisé du Conseil supérieur de la prévention des risques professionnels, assisté de deux comités d'experts scientifiques. A partir de 1991, la fixation et la mise à jour des valeurs limites ont été confiées à un "Groupe scientifique pour la surveillance des atmosphères de travail", sous la direction du ministère chargé du Travail (68).

Pour l'arsenic, il s'agit d'une valeur limite de moyenne d'exposition (VME ; les VME correspondent aux TLV "Threshold Limit Values" des Etats-Unis) destinée à protéger les travailleurs des effets à terme, mesurée ou estimée sur la durée d'un poste de travail de 8 heures par jour, 5 jours/semaine (68). Elle sera sans doute à revoir en fonction de la réduction actuelle de la durée légale du travail.

Il faut également, une information des utilisateurs (étiquetage, précautions d'emploi), une mise en place de système de protection (captation des poussières arsenicales), une création de structures chargées de faire observer les prescriptions réglementaires (comité d'hygiène et de sécurité, inspection du travail) ou d'analyser les risques potentiels (Institut de médecine du travail, INRS) (65).

- sur le plan individuel :

Les salariés doivent respecter les règles de sécurité (port de badge, de vêtements spéciaux, comme combinaisons, masques, gants). Ils ne doivent pas manger, fumer ou boire, se ronger les ongles, avoir de la nourriture ou du tabac sur eux pendant le travail. L'hygiène individuelle est très importante (2).

Ils doivent utiliser les procédures prévues pour chaque produit toxique, se soumettre à un contrôle médical à l'embauche et à une surveillance médicale régulière (65).

5.2.3 Rôle du médecin du travail

5.2.3.1 Lors de l'examen d'embauche

Le médecin du travail est tenu d'accueillir, d'informer, d'examiner les nouveaux embauchés et les salariés des entreprises extérieures (2, 65).

Lors de l'examen d'embauche, il lui est recommandé d'écarter des travaux susceptibles de provoquer une intoxication arsenicale tout salarié dont l'état organique laisse présumer qu'il risquerait de s'aggraver du fait de ces travaux au contact de l'arsenic, c'est à dire tout sujet atteint de lésions organiques du système nerveux, ou présentant une atteinte fonctionnelle hépatique, rénale ou hématologique, et de différer l'embauche des salariés porteurs de plaies ou d'ulcérations des mains.

En somme, les lésions cutanées, l'insuffisance rénale, hépatique, l'atteinte hématologique et les troubles neurologiques sont les contre-indications à l'embauche.

5.2.3.2 Surveillance médicale en cours d'exposition

- **l'arrêté du 11 juillet 1977** (paru au J.O. du 24 juillet 1977) impose la mise sous surveillance médicale spéciale des salariés exposés professionnellement à l'arsenic et à ses composés.

Les examens médicaux se répètent semestriellement ; le médecin du travail devra s'attacher à rechercher les signes initiaux de l'intoxication arsenicale chronique (polynévrite à forme sensitivomotrice, pharyngite, diarrhée, vomissements, ulcérations de la peau des mains, de la face antérieure des cuisses, des organes génitaux, kératose desquamative palmaire et plantaire, mélanodermie, ulcération de la cloison nasale, conjonctivite) (66).

En plus de l'examen clinique semestriel des travailleurs exposés, la détermination de divers paramètres biologiques sanguins (formule-numération/plaquettes, transaminases, gammaglutamyltransférase) et urinaires, ainsi qu'une radiographie pulmonaire sont à effectuer.

La surveillance biologique de l'exposition à l'arsenic inorganique repose sur le dosage urinaire de l'arsenic inorganique, de l'acide monométhylarsonique et de l'acide diméthylarsinique.

Le prélèvement doit être fait en fin d'exposition ou le lendemain matin au réveil.

Il faut éviter toute contamination externe perturbant le dosage, et la consommation de poisson ou de fruits de mer dans les 2 jours précédant le dosage.

La somme des concentrations urinaires des trois acides dosés ne dépasse pas 15 $\mu\text{g/g}$ de créatinine en population générale, selon les normes françaises (2).

5.2.3.3 Surveillance médicale postprofessionnelle

- **l’arrêté du 28 février 1995** pris en application de l’article D.461-25 du Code de la Sécurité Sociale, prévoit une surveillance médicale postprofessionnelle, en raison du risque d’apparition de cancer.

Cet arrêté fixe le modèle type d’attestation d’exposition remis à chaque salarié concerné et les modalités d’examen dans le cadre du suivi postprofessionnel des salariés exposés à des agents ou des procédés cancérogènes tels que l’arsenic et ses dérivés (3).

Les informations demandées au médecin du travail et les modalités de la surveillance postpro-
fessionnelle pour l’arsenic sont représentées dans le tableau ci-dessous : (extrait de l’Annexe II
de l’arrêté du 28 février 1995) (69)

AGENT CANCÉROGÈNE	INFORMATIONS CARACTÉRISANT L’EXPOSITION À RECUEILLIR PAR LE MÉDECIN DU TRAVAIL	MODALITÉS DE LA SURVEILLANCE
Arsenic et dérivés	La nature de l’arsenic ou du dérivé utilisé : - arsenic ou ses composés minéraux ; - ou poussières et vapeurs arsenicales. La durée de l’exposition avec les dates de début et de fin d’exposition. Les dosages urinaires de l’arsenic par des méthodes reconnues lorsqu’elles ont été pratiquées. Les constatations médicales durant l’exercice professionnel précisant l’existence ou l’absence d’anomalies en relation avec l’exposition professionnelle, ainsi que les conclusions du dernier examen clinique avant la cessation définitive de l’activité professionnelle.	L’exposition par manipulation d’arsenic ou de ses composés minéraux amène à une prise en charge par une surveillance dermatologique, ainsi qu’une surveillance échographique abdominale à l’étage sus-mésocolique tous les 2 ans. L’exposition par inhalation de poussières ou de vapeurs arsenicales amène à une prise en charge par un examen clinique et une radiographie pulmonaire tous les 2 ans. Les personnes ayant été exposées aux deux catégories de produits arsenicaux cumulent le bénéfice des deux surveillances.

5.2.4 Evaluation des dispositifs de prévention et valeurs limites

Actuellement les dispositifs de prévention et de surveillance sont les meilleurs traitements. Ils doivent permettre l’absence de contact des individus avec l’arsenic.

C’est pourquoi les différents organismes de surveillance recommandent que des mesures soient

prises pour que la concentration **d'arsenic (trioxyde) dans l'air au poste de travail** ne dépasse pas **0,2 mg/m³** (68).

Pour l'arséniate de plomb, le décret du 1er février 1988 prescrit en France une VME de 0,15 mg/m³ exprimé en Pb.

Grâce à cette politique de prévention et de surveillance, la survenue de nouveaux cas d'intoxication par l'As est rare ; en 2001, entre 0 et 5 cas par an ont été reconnus et indemnisés en maladie professionnelle au titre du régime général au cours des 5 dernières années (3).

5.3 Données épidémiologiques des cancers cutanés professionnels

C'est surtout chez les **viticulteurs** que les observations rapportées ont été les plus nombreuses, en particulier dans les années 1940 et 1950. Des cancers cutanés liés à l'arsenic ont été observés chez des viticulteurs manipulant des insecticides et des raticides à base d'arsenic, en Allemagne, autour des vignobles du Rhin, en Moselle (70, 71), dans la région nantaise, dans le Bordelais (72), en Bourgogne et dans le Mâconnais (73).

L'intoxication arsenicale des vignerons est signalée en Allemagne dès 1921. En France, l'utilisation a été massive de 1938 à 1940, surtout dans le Beaujolais, en raison d'une invasion d'insectes et de leurs chenilles (74). En 1997, le cas d'un ancien viticulteur de cette région, présentant une polycarcinomatose cutanée liée à l'utilisation, de 1938 à 1943, d'une bouillie associant du cuivre et de l'arséniate de plomb ou de chaux, a fait l'objet d'une publication (74). Il est à noter que ce patient présentait également une cardiopathie ischémique.

Dans les exploitations agricoles et viticoles, l'utilisation de pesticides, insecticides ou de fongicides contenant de l'arsenic a été interdite ; pour l'arséniate de chaux, en 1950, pour les composés arsenicaux insolubles et les composés organiques de l'arsenic sur les arbres fruitiers, en 1973, et pour l'arsénite de sodium, en 2001.

Cependant, l'utilisation artisanale ou l'exposition accidentelle à des produits contenant de l'arsenic reste une source potentielle, comme nous le prouve le cas de cet ancien viticulteur présenté par les dermatologues d'Angers (7). Agé de 75 ans, en 1997, il cultivait encore quelques pieds de vigne pour la fabrication de son vin, dont il consommait au moins un litre par jour ; pieds traités par un fongicide contenant de l'arsenic sous forme d'arsénite de sodium (Pyralesca®).

Trois autres observations de cancers cutanés secondaires à un arsenicisme chronique ont été rapportées, en 1999, par Masson et coll. (53), confortant le fait que cette complication soit toujours d'actualité. Le premier cas, utilisait un insecticide arsenical sur ses dahlias dans les années cinquante pendant plusieurs années ; le second, au cours de cette même période, des semences de pommes de terre traitées à l'arsenic ; le troisième, vietnamien d'origine, était soigné pour un asthme depuis plusieurs années par un traitement traditionnel à base d'arsenic de posologie inconnue.

Il en est de même chez les **horticulteurs** et **pépiniéristes** ayant utilisé des insecticides à base de dérivés arsenicaux, notamment des arsenites trivalents dans le **milieu industriel**.

De sa création en 1924 à sa fermeture provisoire en 1991, la fonderie de la mine d'or de Salsigne a été un des principaux producteurs mondiaux de trioxyde d'arsenic, avec une production annuelle de 5000 à 10000 tonnes. De 1943 à 1991 inclus, 491 dermites ont été reconnues comme maladies professionnelles parmi le personnel de cette fonderie. De 1961 à 1990, il y a eu 4 cas de carcinomatose cutanée. De 1979 à 1991 inclus, 725 salariés d'entreprises extérieures ont travaillé sur ce site ; 54 ont eu une maladie professionnelle arsenicale déclarée par le médecin du travail, dont 42 pour dermite (2).

Plus récemment, Tsuruta (75), en 1998, rapporte un cas de localisations multiples de maladie de Bowen, en association avec un carcinome à cellules de Merkel de la voûte plantaire, chez un ouvrier ayant travaillé 4 ans dans une usine où il était en contact avec de l'arsenic.

On peut tenir compte d'observations très anciennes de cancers cutanés liés à une thérapeutique arsenicale prolongée, comme le traitement par liqueur de Fowler du psoriasis : Robson (76), avait décrit des hyperkératoses et des carcinomes cutanés apparus dans ces conditions.

Dans les régions de contamination endémique par l'arsenic, on retrouve un excès de cancers cutanés chez les personnes exposées : Tseng et coll. (77), en 1968, a effectué une étude dans une zone endémique de la côte sud-ouest de Taïwan, où l'eau de puits à forte teneur en arsenic avait été utilisée pendant plus de 45 ans. Cette étude comportait la surveillance de 40421 personnes. La prévalence des cancers de la peau était de 10,6‰. Elle augmentait avec l'âge, la concentration en arsenic des eaux et la durée de contact avec cette eau.

Chapitre 6

ARSENIC ET ANALYSES SPECIALISEES

6.1 Propriétés physico-chimiques de l'Arsenic

Arsenic, du grec "Arsenikos" ou "Mâle" (dans l'Antiquité, les Grecs considéraient que les métaux avaient un sexe) :

Symbole As, se présentant comme un métalloïde de la famille de l'azote ;

Numéro atomique 33 dans la classification périodique des éléments ;

Masse molaire 74,9216 g/mole

Valences -3, +3, +5 : situé sur le quatrième niveau d'énergie il possède 5 électrons de valence ;

Point de sublimation à 615°C (il passe directement de l'état solide à l'état gazeux) ;

Isotope naturel 75

Isotopes artificiels 70 à 74 et 76 à 79 .

- L'arsenic métalloïdique :

L'arsenic représente de 1 à plusieurs centaines de p.p.m. (parties par million) de la croûte terrestre. Il est présent sous forme d'arséniures qui accompagnent le plus souvent les sulfures métalliques. Les principaux minerais sont l'arsénopyrite ou mispickel (FeAsS), le réalgar rouge (As_2S_2), l'orpiment jaune (As_2S_3) et l'arsenolite (As_2O_3).

Ce métalloïde est très dispersé dans la nature, aussi bien dans les sols que dans le règne animal ou végétal.

Il n'est pas particulièrement toxique à l'état pur, mais s'oxyde facilement à l'air humide en donnant de l'anhydride arsénieux (As_2O_3).

L'arsenic est ensuite obtenu par réduction de cet oxyde par le carbone.

Il se présente sous forme de cristaux gris, brillants, d'aspect métallique. Il existe sous deux autres formes allotropiques : l'arsenic jaune et l'arsenic noir. Sa transformation en vapeurs est apparente dès 100°C et déjà rapide à 450°C.

- **Les composés oxygénés** correspondent aux valences +3 (As_2O_3) et +5 (As_2O_5).

* L'anhydride arsénieux est, sur le plan toxicologique, l'un des plus importants composés de l'arsenic.

Il se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline blanche ou de masses vitreuses translucides. Il possède une saveur acre et acide.

Il est très peu soluble dans l'eau, il l'est dans les solutions alcalines (les hydroxydes alcalins) et les acides (l'acide chlorhydrique dilué, eau carbonatée).

Il est volatil sous l'action de la chaleur, ce qui peut favoriser sa pénétration par voie pul-

monaire et risque aussi d'occasionner des pertes au cours de la recherche toxicologique de l'arsenic. C'est également un réducteur.

Ses composés oxygénés ont un caractère acide.

Les oxydants en présence d'eau transforment l'anhydride arsénieux en acide arsénique (H_3AsO_4) et l'anhydride arsénique (As_2O_5) en acide arsénieux (H_3AsO_3).

Les acides arséniques H_3AsO_4 et arsénieux H_3AsO_3 sont des acides faibles dont les sels sont respectivement les arsénates et les arsénites.

Les arsénates et les arsénites alcalins sont solubles.

* Les arsénates :

Ce sont les sels de l'acide arsénique.

L'arsénate de sodium ($\text{Na}_2\text{HAsO}_4, 7\text{H}_2\text{O}$) est soluble dans l'eau.

Par contre, l'arsénate de plomb et l'arsénate tricalcique sont insolubles dans l'eau.

* Les arsénites :

Ce sont les sels de l'acide arsénieux.

Les arsénites de sodium et de potassium, qui répondent à la formule générale M_2HAsO_3 , sont solubles dans l'eau.

- L'hydrogène arsénié (AsH_3) :

En captant 3 électrons, l'arsenic prend l'état d'oxydation -3.

L'hydrogène naissant provoque une réduction plus poussée de l'anhydride arsénieux avec formation d'hydrogène arsénié, dont la production peut servir au dosage d'arsenic.

C'est un gaz à odeur alliagée, très toxique, qui peut se former lorsque des composés arsenicaux inorganiques sont mis en présence d'hydrogène naissant, en particulier au cours des opérations de nettoyage d'appareillages métalliques divers par des acides (l'acide sulfurique par exemple) contenant des impuretés arsenicales, ou par suite de l'hydrolyse d'arséniures métalliques (de zinc, d'aluminium, etc.) par l'eau ou un acide.

A l'hydrogène arsénié AsH_3 correspondent, par substitution des hydrogènes, les arsines de formule générale :



Par chauffage, AsH_3 est dissocié en As et $3/2 \text{H}_2$.

- Les sulfures :

Il en existe deux à l'état naturel :

* le réalgar (As_2S_2), qui se présente sous l'aspect d'une masse rouge-brun ;

* l'orpiment (As_2S_3), qui est de couleur jaune.

Les sulfures d'arsenic ne sont pas toxiques en nature, mais ils peuvent contenir de petites quantités d'anhydride arsénieux ou s'oxyder, ce qui les rend alors nocifs.

Parmi les dérivés insolubles, il faut surtout mentionner les sulfures As_2S_3 et As_2S_5 et l'arséniate de plomb AsO_4PbH .

- Les composés organiques :

trivalents ou pentavalents, classés en deux groupes :

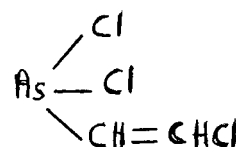
* dérivés aromatiques, tels le salvarsan (valence +3) et l'acide arsanilique (valence +5) comme l'acide cacodylique,

* dérivés aliphatiques, tels la triméthylarsine (valence +3) et les acides monométhylarsonique et diméthylarsinique (valence +5).

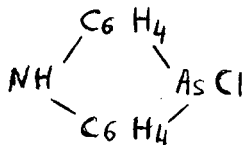
- Les agressifs de combat :

Les plus importants sont :

* la lewisite ou chlorovinylchlorarsine, qui est un liquide volatil, de formule :



* l'adamsite ou diphenylaminochlorarsine, qui est un solide pouvant être utilisé en aérosol, de formule (4, 48) :



6.2 Métabolisme de l'As

6.2.1 Absorption

L'absorption dépend de la solubilité, de la granulométrie et de la valence de l'arsenic.

Les arsenicaux peuvent pénétrer dans l'organisme par trois voies principales qui ont souvent un rapport avec l'étiologie de l'intoxication :

- par voie digestive :

L'absorption digestive dépend de la vacuité de l'estomac et de l'état physique du toxique. La dose peut être absorbée à 90 % lorsque le trioxyde est en solution, beaucoup moins s'il est en poudre. Le toxique passe ensuite par la veine porte et le foie dans la circulation générale (2).

La voie digestive est généralement en cause lors des **empoisonnements criminels et accidentels**, voire suicidaires ; elle peut, toutefois, aussi être incriminée dans l'intoxication professionnelle, par déglutition après inhalation de poussières arsenicales ou contamination directe des mains (par des poussières) accompagnée d'un non respect des règles d'hygiène, par exemple, manger et fumer sans lavage préalable des mains (4).

- par voie pulmonaire :

L'absorption pulmonaire des poussières arsenicales dépend de leur granulométrie et de leur solubilité dans l'eau et les lipides. Les plus grosses particules sont dégluties. L'inhalation du trichlorure d'arsenic est douloureuse (2).

La voie respiratoire autorise la pénétration de poussières ou de vapeurs arsenicales qui, en aigu, peuvent provoquer des signes irritatifs ; elle est à incriminer dans la **forme professionnelle** de l'intoxication.

- par voie cutanée, faiblement :

La voie cutanée peut être une voie d'entrée à la faveur de lésions, alors que, en principe, la peau saine ne permet pas l'absorption ; mais l'anhydride arsénieux, par exemple, est lui-même caustique et peut produire ces lésions en cas de projection sur la peau ; poussières et vapeurs arsenicales peuvent aussi entraîner une irritation de la muqueuse oculaire (4).

L'absorption cutanée du trichlorure d'arsenic et de l'acide arsénique est possible, celle de l'arsénite de soude reste exceptionnelle (2).

En milieu professionnel, il est généralement affirmé que l'ingestion joue un rôle secondaire dans l'exposition aux substances chimiques et que l'absorption du toxique s'effectue principalement par les voies pulmonaire et cutanée.

6.2.2 Distribution et localisation

L'arsenic est rapidement distribué dans l'organisme, transporté aux tissus par le sang, où il se lie aux protéines du plasma et à la globine de l'hémoglobine. Le rapport érythro-plasmatique varie avec l'espèce animale et avec le type de dérivés de l'arsenic et de sa valence.

La clairance de l'arsenic sanguin est très rapide chez l'homme et les animaux, à l'exception du rat (2), où l'arsenic inorganique essentiellement pentavalent semble s'accumuler dans les hématies.

Il se localise d'abord dans le foie, les reins pour les composés inorganiques trivalents, la répartition étant plus générale pour les pentavalents.

Il a une très grande affinité pour la peau, les cheveux, les ongles.

La répartition de l'arsenic est différente, également, selon la nature de l'intoxication :

- dans l'intoxication aiguë, la localisation est essentiellement digestive (estomac et intestin) et un rejet avec les vomissements peut aussi être noté ;

- dans l'intoxication chronique, le tube digestif ne contient que très peu d'arsenic ; des quantités plus importantes sont retrouvées dans la peau et les phanères (cheveux, poils, ongles), les muscles, la moelle osseuse, les os (4).

L'arsenic minéral traverse très peu la barrière hémoméningée des adultes. Celle-ci est perméable aux arsenicaux organiques et à l'arsine (2).

Les compartiments majeurs de stockage sont les os, les muscles, la peau et les phanères.

Les composés inorganiques passent la barrière placentaire (2).

La demi-vie sanguine est de l'ordre de 7 jours.

6.2.3 Transformations métaboliques et méthylation

Il semble qu'elles n'intéressent que les formes inorganiques de l'arsenic puisque l'arsenic organique des produits marins est éliminé tel quel dans les urines et l'acide arsanilique comme l'acide cacodylique ne subit pas de transformation en arsenic inorganique (56).

6.2.3.1 Oxydation

Par oxydation, les composés trivalents sont transformés progressivement en composés pentavalents (56).

Comme les dérivés arséniques sont moins toxiques que les dérivés arsénieux, les auteurs pensent que ce phénomène d'oxydation participe au phénomène de tolérance à l'arsenic ou de "mithri-

datisation” (se référer au sous-chapitre 6.3.4 : Tolérance à l’arsenic).

6.2.3.2 Méthylation

Une grande partie de l’arsenic minéral est détecté dans le foie, par méthylation, en acide monométhylarsonique (MMA ou dérivé monométhylé) et diméthylarsinique (DMA ou dérivé diméthylé), sous l’action de divers méthyltransférases qui utilisent la S-adénosylméthionine comme donneur de groupement méthyl.

6.2.4 Elimination

Elle a lieu par diverses voies :

- par la voie urinaire : la plus importante

L’excrétion de l’arsenic inorganique, toxique cumulatif, est essentiellement urinaire, d’abord rapide pendant 1 à 3 semaines, puis faible et lente pendant plusieurs mois.

Environ 70 % des composés inorganiques absorbés sont éliminés rapidement dans les urines (50 % dans les deux jours, 90 % en six jours) sous forme de dérivés méthylés organiques : MMA pour 1/4 et DMA pour 1/2 et sous forme inorganique essentiellement pentavalente pour 1/4 (4).

Il existe des variations individuelles du métabolisme.

La demi-vie des métabolites urinaires est de l’ordre de 2 à 6 jours.

L’arsenic organique, toxique très peu cumulatif, s’élimine en règle générale plus rapidement : une dose unique est éliminée pour sa plus grande part en 48 heures, sous forme inchangée, l’élimination devenant ensuite plus lente (4).

- par la voie intestinale : plus faiblement

L’arsenic est transporté, par la circulation générale, jusqu’au foie, d’où il est rejeté dans la bile qui l’évacue vers l’intestin. Il existe une excrétion biliaire importante qui est ensuite réabsorbée (2). La fraction non réabsorbée s’élimine alors par les fèces. L’excrétion fécale est plus

importante après l'ingestion d'une poudre que d'une solution (2).

- par la peau et ses annexes (les phanères) :

L'arsenic est également éliminé dans les cheveux, les poils, la transpiration et les ongles dans les heures suivant l'intoxication, bien qu'il s'agisse d'un phénomène de stockage plutôt que d'une élimination proprement dite (2, 4). Les dérivés de l'arsenic s'incorporent aux kératines en raison de leur affinité pour le soufre que contiennent ces dernières en haute proportion.

Comme conséquence pratique, l'utilisation de l'analyse des phanères comme test d'exposition peut présenter de l'intérêt, à condition de pouvoir éliminer, de façon sûre, les pollutions exogènes, ce qui est loin d'être facile dans le cas d'exposition aux dérivés arsenicaux, sous forme de poussières.

6.3 Toxicité de l'As

6.3.1 Classification en fonction de la toxicité

La toxicité des composés de l'arsenic dépend en grande partie de leur **hydrosolubilité** :

- l'arsenic métalloïdique et ses composés inorganiques (sulfures), insolubles, sont théoriquement dépourvus de toxicité, mais les impuretés solubles qu'ils peuvent renfermer et les phénomènes d'oxydation qu'ils peuvent subir sont susceptibles de les rendre nocifs ;

- les composés inorganiques oxygénés solubles (anhydride arsénieux, arsénites, arsénates alcalins) sont très toxiques ; les composés trivalents sont plus toxiques que les pentavalents ;

- l'hydrogène arsénié a une toxicité particulière, qui le distingue des autres arsenicaux inorganiques : c'est un hémolytique redoutable ;

- quant aux arsenicaux organiques, ils ont une toxicité plus faible du fait que, généralement, ils sont éliminés plus rapidement de l'organisme (56).

Récapitulatif des composés inorganiques de l'arsenic, trivalents et pentavalents les plus importants et de leur solubilité :

- Composés trivalents :

- * Trioxyde d'arsenic ou anhydride arsénieux (As_2O_3) : peu soluble dans l'eau froide (37 g/l à 20°C). Se dissout très lentement pour former une solution d'acide arsénieux (H_3AsO_3). Insoluble dans l'alcool.
- * Trichlorure d'arsenic ou chlorure d'arsenic (AsCl_3) : décomposé par l'eau en acide métarsénieux (HAsO_2). Miscible au chloroforme et au tétrachlorure de carbone.
- * Arsénite de sodium (NaAsO_2) : très soluble dans l'eau. Légèrement soluble dans l'éthanol.
- * Arsénite de potassium ($\text{KH(AsO}_2)_2$) : très soluble dans l'eau. Légèrement soluble dans l'éthanol.
- * Arsénite de calcium (variable) : très légèrement soluble dans l'eau.
- * Arsénite de plomb ($\text{Pb(AsO}_2)_2$) : insoluble dans l'eau.

- Composés pentavalents :

- * Pentoxyde d'arsenic ou anhydride arsénique (As_2O_5) : très soluble dans l'eau (1500 g/l à 16°C) ; avec formation lente d'acide arsénique (H_3AsO_4). Soluble dans l'alcool.
- * Arséniate de sodium (Na_3AsO_4), (ce nom est aussi utilisé pour le sel disodé, Na_2HAsO_4) : très soluble dans l'eau. Légèrement soluble dans l'alcool.
- * Arséniate de potassium (KH_2AsO_4) : aisément soluble dans l'eau (190 g/l à 6°C). Insoluble dans l'alcool.
- * Arséniate de calcium ($\text{Ca}_3(\text{AsO}_4)_2$) : très légèrement soluble dans l'eau (0,13 g/l à 25°C).
- * Arséniate de plomb (PbHAsO_4) : pratiquement insoluble dans l'eau.

6.3.2 Doses toxiques

La gravité et la dose mortelle varient considérablement selon les circonstances. La dose létale, d'anhydride arsénieux, sans traitement, est classiquement estimée à **1 ou 2 mg/kg de poids corporel**, pouvant être mortelle en moins de 24 heures. Ceci correspondrait, pour un adulte de 60 kg, à au plus 0,12 g de produit (2).

Les doses toxiques des arsenicaux organiques sont beaucoup plus élevées que celles des arsenicaux inorganiques solubles (56, 57).

6.3.3 Mécanisme d'action toxique

L'arsenic fait partie de la catégorie des **toxiques thioloprives**. Il bloque les groupements thiols (-SH) de nombreuses enzymes, impliquées notamment dans les mécanismes de la respiration cellulaire et de divers métabolismes.

En effet, l'arsenic trivalent agit essentiellement par interaction avec les groupements thiols des enzymes et des protéines, entraînant une asphyxie thioloprive. L'arsenic pentavalent agit surtout en se substituant aux phosphates. Cette "arsénolyse" découple la phosphorylation oxydative. L'action sur l'ADN provoque des erreurs de transcription, sources d'effets mutagéniques (2, 56).

En inhibant particulièrement la décarboxylation oxydative de l'acide pyruvique, l'arsenic perturbe ainsi le métabolisme des glucides, avec répercussion sur le métabolisme des lipides et sur celui des amino-acides. Il réalise de la sorte une véritable "lésion biochimique"(4).

Son affinité pour les groupements thiols explique sa fixation sur les tissus riches en protéines soufrées (kératine, kératéine) que sont la peau et les phanères (cheveux, poils, ongles).

6.3.4 Tolérance à l'arsenic

Un phénomène de tolérance peut intervenir pour modifier la toxicité des composés arsenicaux. Ainsi les sujets qui auraient déjà été soumis à un traitement arsenical pourraient par la suite supporter des doses d'arsenic susceptibles d'être toxiques pour des individus non traités antérieurement.

L'un des exemples célèbres de tolérance est de celui de Mithridate qui, en absorbant tous les jours des doses croissantes "d'arsenic", était arrivé à supporter sans ennui des quantités normalement toxiques pour un individu non entraîné et à se protéger ainsi contre d'éventuels ennemis ; en plus de l'effet d'oxydation transformant progressivement l'arsenic trivalent en forme pentavalente moins toxique, le développement d'une colite arsenicale, empêchant la résorption du toxique au niveau intestinal, pourrait être également à l'origine de cette résistance (4).

Il faut aussi rappeler le cas des arsenicophages du Tyrol qui pouvaient arriver à supporter, en se "mithridatisant", jusqu'à 1 g d'arsenic par jour sans inconvénient.

6.4 Toxicologie analytique

La recherche toxicologique de l'arsenic comporte habituellement son isolement, son identification et son dosage dans les milieux biologiques (urine, sang, viscères, cheveux, etc.). La destruction préalable de la matière organique est le plus souvent nécessaire.

6.4.1 Destruction de la matière organique

Les méthodes de destruction par incinération (avec ou sans adjuvant) ne sont guère utilisables car elles provoquent des pertes par volatilisation.

Les méthodes par oxydation en milieu liquide au chlore naissant ($\text{KClO}_3 + \text{HCl}$), nitrosulfurique ($\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$) ou nitrosulfoperchlorique ($\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 + \text{HClO}_4$), conviennent mieux, à condition de prendre certaines précautions pour éviter toute perte d'arsenic. En effet l'arsenic, à l'état arsénieux, donne facilement du chlorure d'arsenic volatil ; par contre, en milieu oxydant, c'est l'acide arsénique, beaucoup plus stable qui se forme. Il faut donc toujours opérer en milieu fortement oxydant. Par ailleurs, pour éviter les pertes par entraînement mécanique, il vaut mieux pratiquer la destruction dans un appareil semi-clos (l'appareil de Pien, par exemple), qui permet la récupération des vapeurs en cours d'opération (4).

6.4.2 Isolement éventuel de l'arsenic

Le liquide de destruction (minéralisat sulfurique obtenu en fin d'opération sert à la recherche des métaux et non-métaux) peut être soumis, dans le cas d'une recherche générale des toxiques minéraux, à l'action de l'hydrogène sulfuré ou de la thiocétamide. Le précipité de sulfures obtenu est recueilli, puis purifié par action du mélange nitrosulfurique. La solution sulfurique terminale pourra servir à l'identification et au dosage de l'arsenic.

6.4.3 Identification et dosage de l'arsenic

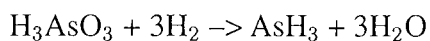
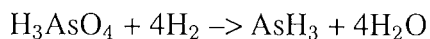
Deux types de méthodes peuvent être mises en application :

- des méthodes **chimiques**, basées sur la formation d'hydrogène arsénié ;
- des méthodes **physiques**, donnant des résultats plus précis.

6.4.3.1 Méthode basée sur la formation d'hydrogène arsénié

Méthode dite de Cribier :

Il s'agit d'une amélioration de la méthode de Marsh. Le principe en est le suivant : l'hydrogène naissant, produit par action de l'acide sulfurique dilué sur des pastilles de zinc, agit sur les composés arsenicaux pour donner de l'hydrogène arsénié, également gazeux :



L'hydrogène arsénié est ensuite amené au contact d'un papier, préalablement trempé dans une solution aqueuse à 5 % de chlorure ou de bromure mercurique puis desséché, sur lequel il produit des colorations allant du jaune orangé au brun, en fonction de la quantité d'arsenic présente dans la prise d'essai.

Cette coloration n'est pas absolument spécifique de l'arsenic : l'hydrogène sulfuré et l'hydrogène phosphoré, pouvant provenir de la réduction de divers composés soufrés et phosphorés, risquent d'interférer. On les transforme donc au préalable, par oxydation au permanganate de potassium, en acides sulfurique et phosphorique, qui ne sont plus réductibles par l'hydrogène naissant, alors que l'acide arsénique est facilement réduit.

En outre, la coloration produite par l'hydrogène arsénié n'est pas stable. On la fixe par trempage du papier impressionné dans une solution d'iodure de potassium : l'excès de chlorure ou de bromure mercurique est ainsi solubilisé et la teinte sur le papier devient brune plus ou moins rougeâtre.

L'intensité et la longueur de la tache sont proportionnelles à la quantité d'arsenic présente dans la prise d'essai. L'estimation est faite par comparaison avec une gamme étalon obtenue dans des conditions strictement identiques à partir de quantités connues d'arsenic.

La **sensibilité** de cette technique serait de l'ordre de **0,1 à 0,2 μg d'arsenic**.

6.4.3.2 Méthodes physiques

Actuellement la méthode de Cribier et ses variantes ont laissé la place à des méthodes physiques, plus sensibles.

6.4.3.2.1 Spectrométrie d'absorption atomique (SAA)

La SAA est une technique d'identification et de dosage basée sur la propriété que possèdent les atomes d'un élément, à l'état fondamental, d'absorber l'énergie lumineuse émise par une radiation monochromatique dont la longueur d'onde est caractéristique de l'élément à doser. Cette absorption, proportionnelle au nombre d'atomes en présence, permet, par référence à une gamme étalon, de déterminer la concentration en éléments (métaux ou non-métaux) d'un échantillon.

Cette technique peut s'appliquer au dosage de l'arsenic, généralement après transformation en hydrogène arsénié. Elle est rapide et ne nécessite que des volumes d'échantillons réduits.

Sa **sensibilité** peut aller jusqu'à **5-20 ng par ml** de solution terminale analysée.

Certains dérivés arsenicaux, inorganiques et organiques (arsénite, arséniate, cacodylate) peuvent être au préalable séparés par chromatographie liquide à haute performance.

6.4.3.2.2 Spectrométrie d'émission par plasma induit

Cette technique, appelée "torche à plasma", peut également servir au dosage de l'arsenic et donne parfois des résultats plus rapides que la SAA, avec une meilleure sensibilité. Le couplage avec la spectrométrie de masse (ICP-Masse) peut aussi être mis en oeuvre.

6.4.3.2.3 Radioactivité provoquée

Le procédé peut s'appliquer plus particulièrement à l'examen des cheveux. Il consiste à rendre artificiellement radioactif l'arsenic contenu dans le cheveu par exposition dans un flux de neutrons. L'analyse ultérieure du rayonnement émis par le cheveu permet d'identifier l' ^{76}As par la mesure de sa période et d'en déterminer la localisation en fonction de la longueur du cheveu (4).

6.4.4 Interprétation des résultats

L'interprétation des résultats de dosage de l'arsenic est importante et parfois délicate. Elle fait intervenir plusieurs facteurs.

6.4.4.1 Arsenic “normal”

La quantité d’arsenic “normal”, apportée à l’homme surtout par l’alimentation et le tabagisme, est généralement inférieure ou égale à 0,3 mg pour la totalité des viscères (4).

6.4.4.2 Dosage sanguin de l’arsenic

Le dosage de l’arsenic sanguin est peu utilisé en milieu professionnel (en dehors des situations d’intoxication aiguë). Il est le reflet de l’exposition récente ; sa corrélation avec l’intensité de l’exposition n’est pas clairement établie.

La limite de la normale est de **10 µg/l**.

Un taux supérieur montre une exposition récente. Un taux normal ne permet pas d’exclure l’exposition (2).

6.4.4.3 Dosage urinaire de l’arsenic

Les dosages d’arsenic urinaires en fin de poste et fin de semaine de travail sont très utiles pour la surveillance biologique de l’exposition professionnelle.

Seuls les dosages d’arsenic inorganique et des dérivés méthylés doivent être utilisés car ils sont peu influencés par l’arsenic organique d’origine alimentaire (poissons, crustacés, eau de boisson...) et reflètent l’exposition de la semaine aux composés inorganiques de l’arsenic.

Il est cependant utile de noter la consommation alimentaire des 48 heures précédant le prélèvement.

Ce dernier ensemble (arsenic inorganique + dérivés mono et diméthylés) est bien corrélé à l’intensité de l’exposition.

Les dosages, effectués sur les urines du matin du jour suivant l’exposition (après 2 jours d’exposition au moins), permettent de limiter le risque de contamination externe.

Pour la Commission allemande, lors d’une exposition au trioxyde d’arsenic à des concentrations de 0,1 mg/m³ (VME/2), l’arsenic urinaire est de l’ordre de 130 µg/l en fin de poste.

Chez le sujet non exposé, la concentration urinaire d’arsenic total est **inférieure à 0,1 mg/l**.

Dans l'industrie, les doses inférieures à 1 mg/24h dans les urines sont considérées comme normales.

En pratique, pour affirmer un arsénicisme, il faut retenir des chiffres supérieurs à **1 mg/l** d'urines (8).

6.4.4.4 Dosage de l'arsenic dans les phanères

Dans la surveillance de l'exposition professionnelle à l'arsenic, le dosage d'arsenic dans les phanères (cheveux, poils, ongles) n'est pas recommandé en raison des grandes variations inter-individuelles et de la possibilité de contamination externe.

Le dosage dans les phanères est surtout effectué sur les cheveux. Le temps qui s'écoule entre l'absorption du composé arsenical et l'apparition de l'arsenic dans le cheveu peut aller d'une dizaine d'heures à plusieurs jours (4).

6.4.4.4.1 Dosage de l'arsenic dans les cheveux et les poils

Il est utile en médecine légale et permet de dater l'intoxication. Il permet d'évaluer, voire de cartographier l'exposition d'une population à des poussières à distance d'une source industrielle (64). Il est donc peu utile pour les salariés exposés à des poussières, pour lesquels, la contamination externe serait importante.

Le prélèvement de cheveux, pour l'analyse toxicologique, s'effectue, après un lavage soigneux, en coupant une mèche nouée préalablement à la racine. Des dosages segmentaires permettent ainsi de dater l'intoxication.

L'imprégnation arsenicale du cheveu se ferait de façon discontinue en cas d'intoxication, à l'inverse de l'imprégnation post mortem qui se ferait tout au long du cheveu (4).

Selon les auteurs, sa teneur normale varie de **0,5 à 2,1 µg/g** de cheveux (2, 8).

En pratique, pour affirmer un arsénicisme, il faut retenir des chiffres supérieurs à **5 µg/g** de cheveux (8).

6.4.4.4.2 Dosage de l'arsenic dans les ongles

La teneur normale de l'ongle en arsenic est inférieure ou égale à **4 µg/g**. Dans l'intoxication

chronique, la concentration peut atteindre et même dépasser **13 µg/g** (4).

6.4.4.5 Point particulier du dosage de l’arsenic du sol

Tous les sols contiennent de petites quantités d’arsenic et leur concentration peut être augmentée par suite de l’emploi de pesticides arsenicaux.

En conséquence, dans certains cas de mort suspecte, particulièrement si les restes cadavériques sont souillés de terre, le dosage de l’arsenic dans cette terre va s’imposer.

Un problème demeure : c’est celui de savoir si l’arsenic du sol peut être solubilisé par les eaux et venir ensuite imprégner post mortem les débris du cadavre. Les avis sont encore partagés sur ce point, de même que sur la possibilité de fixation sur les restes cadavériques comme les cheveux par exemple, de l’arsenic éventuellement solubilisé.

6.4.5 Récapitulatif des Valeurs-guides

Valeurs dans la population générale :	Arsenic sanguin total < 100 µg/l ; Arsenic sérique < 15 µg/l ; Arsenic inorganique + dérivés mono et diméthylés urinaires < 20 µg/g de créatinine en moyenne
Indices biologiques d’exposition selon ACGIH * :	Pour une exposition à l’arsenic et à ses composés solubles (y compris l’arsine ou l’hydrogène arsénié) : Métabolites urinaires de l’arsenic inorganique = 50 µg/g de créatinine en fin de semaine de travail
Valeur-guide utilisable en France :	Métabolites urinaires de l’arsenic inorganique = 10 µg/g de créatinine en fin de semaine de travail

Conseils généraux concernant les prélèvements :	sanguins	urinaires
Jour du prélèvement dans la semaine :	indifférent	fin de semaine
Moment du prélèvement dans la journée :	fin de poste	fin de poste (ou le matin du jour suivant l’exposition)

* ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists. C’est un système de valeurs limites des Etats-Unis, valeurs qui, en raison de la similitude des démarches, de l’utilisation des mêmes sources d’information scientifiques et de la proximité d’ensemble des valeurs retenues, continuent souvent à être utilisées comme un repère technique indicatif valable sur le terrain, en particulier en l’absence de valeurs limites nationales (68).

Chapitre 7

ARSENIC ET RESULTATS DE RECHERCHE

7.1 Résultats actuels de la recherche

Une conférence scientifique sur les effets de l'arsenic (56), contenu dans l'eau de boisson, sur la santé, ses modes d'action, et les besoins actuels de la recherche, a été organisée par le National Cancer Institute, le National Institute of Environmental Health Sciences, et l'U.S. Environmental Protection Agency, du 22 au 24 septembre 1997, à Hunt Valley, Maryland.

Il en a résulté qu'il existe encore peu d'éléments sur le mécanisme d'action spécifique de l'arsenic, mais beaucoup de données sur ses possibles modes d'action :

1) Le mécanisme d'induction des effets non-carcinogènes (comme le diabète, les neuropathies périphériques, et les maladies cardiovasculaires) de l'arsenic reste mal compris bien que l'on sache que l'inhibition d'enzymes joue un rôle prépondérant.

2) Les mécanismes d'action hypothétiques de la carcinogénicité de l'arsenic reposent sur l'inhibition de la réparation de l'ADN cellulaire, sur l'altération des voies de la méthylation de l'ADN, sur l'augmentation de la formation de radicaux libres, et sur l'activation du protooncogène c-myc.

Il n'existe toujours pas de modèle d'expérimentation animale validé et reproductible, pour l'étude de la carcinogénèse induite par l'arsenic.

Dans le cadre de la recherche sur l'arsenic, de nombreux domaines sont à développer ; par exemple, le métabolisme de l'arsenic et son interaction avec les constituants cellulaires, son effet génotoxique (aneuploïdie, co-mutagénèse, aberrations chromosomiques), la bioaccumulation de l'arsenic, son interaction avec les autres métaux, le développement de modèles d'expérimentation animale et de systèmes cellulaires, une meilleure caractérisation des expositions humaines en tant que facteurs de risque.

7.2 Quelques études expérimentales et études physiopathologiques de la carcinogénicité cutanée arsenicale

Des études expérimentales ont été menées depuis le début du XX^{ème} siècle, mais en raison des longs délais d'apparition du cancer et de la nécessité d'utiliser des doses non toxiques dans l'immédiat, la reproduction expérimentale du cancer arsenical n'est pas facile.

Des études japonaises récentes (78) ont montré le rôle des lésions oxydatives de l'ADN, avec dosage élevé (78 % des cas) de 8-hydroxy-2'déoxyguanosine (marqueur de la dégradation oxy-

dative de l'ADN), dans la peau de 28 malades atteints de carcinomes semblant dus à l'arsenic, par rapport à des taux bas pour les carcinomes analogues non liés à l'arsenic. En outre, de l'arsenic a été détecté dans la peau adjacente à la lésion cancéreuse uniquement dans les cas de cancers liés à l'arsenic.

En 1999, Hsu et coll. trouvent, à partir de 39 cas étudiés de carcinomes cutanés arsenico-induits de la région endémique de "blackfoot disease" de Taïwan, de fréquentes mutations sur le gène p53 (ayant un pouvoir suppressif de tumeur), différentes de celles observées dans les cancers induits par les rayons UV (79).

Chang a trouvé, en 1998, dans le cadre d'une étude sur le mécanisme de la régulation de l'apoptose, que dans les maladies de Bowen liées à une exposition arsenicale, l'expression du gène suppresseur p53 et du gène de l'apoptose Bcl-2 était élevée dans les cellules de la couche basale de l'épiderme, notamment en peau saine périlésionnelle (80). Il en tirait la conclusion que l'induction du cancer se faisait dans la couche germinative des cellules basales de l'épiderme, là où il y avait une expression constante de Bcl-2 et une expression précoce de p53.

Germolec et coll. (81), aux Etats-Unis, a montré que chez la souris transgénique type FVB/N, exposée à l'arsenic, il y avait une expression renforcée de TGF alpha (Transforming Growth Factor Alpha) provenant des kératinocytes. Ce TGF alpha est un agent promoteur de tumeurs cutanées. Des résultats analogues ont été retrouvés dans des lésions cutanées arsenicales chez l'homme.

Chapitre 8

COMMENTAIRES RETROSPECTIFS A-PROPOS DU CAS CLINIQUE

8.1 Les antécédents du patient

Ses antécédents familiaux sont marqués par la présence de cancers pulmonaires et de cancers cutanés chez des proches ayant été exposés, de la même façon que Mr C., à l'arsenic. Nous pouvons nous demander si l'exposition à ce toxique n'est pas le facteur de risque principal de ces cancers, en concomitance avec l'intoxication tabagique pour les cancers bronchopulmonaires.

Nous pouvons également nous interroger sur le rôle joué par l'arsenic dans la survenue, chez ce patient, de diabète non-insulinodépendant, de dyslipidémie, de sclérose vasculaire diffuse, de cardiopathie ischémique et d'hypertension artérielle.

Nous savons qu'au cours d'une intoxication chronique, l'arsenic peut entraîner des troubles du métabolisme glucidique et lipidique (blocage de l'acide pyruvique au niveau du cycle de Krebs).

De même, des atteintes vasculaires à type de sclérose vasculaire, responsable chez ce patient d'une cardiopathie ischémique et probablement d'une insuffisance rénale chronique, ont été relevées au cours d'intoxications arsenicales chroniques.

Ne pouvons-nous pas établir une relation de cause à effet entre l'intoxication arsenicale de ce patient et la survenue chez lui d'hypertension artérielle, de sclérose vasculaire diffuse et de troubles métaboliques ?

Cependant, dans le cas présent, ceci ne peut être qu'une supposition puisque nous ne pouvons confirmer avec certitude l'implication de l'arsenic dans l'apparition de ses différentes manifestations et reste donc une hypothèse diagnostique.

La responsabilité de l'adénome prostatique dans l'insuffisance rénale a été écartée par un urologue consulté, qui incrimine plutôt une sclérose vasculaire rénale.

8.2 La clinique

Chez ce patient, c'est **l'existence d'un faisceau d'arguments**, associant une symptomatologie cutanée en particulier la conjonction d'une mélanodermie diffuse, d'une kératodermie "cloutée" palmo-plantaire, et de multiples carcinomes baso-cellulaires et maladies de Bowen, les groupements topographiques des lésions en particulier les zones couvertes du corps, la notion de facteur de risque professionnel avec exposition prolongée à des dérivés arsenicaux, et

l'existence d'antécédents familiaux de cancers cutanés et bronchiques, qui a permis de porter le **diagnostic d'arsénicisme chronique cutané d'origine professionnelle**.

Schématiquement, nous notons que le déroulement des manifestations cutanées peut être représenté par trois phases composées de :

- l'intoxication arsenicale durable, avec un début insidieux, comportant une kératodermie palmo-plantaire ponctuée et une mélanodermie ;
 - l'intervalle libre, marqué par l'apparition progressive des kératoses arsenicales dystrophiques et des maladies de Bowen, siégeant avec prédilection sur les membres et les régions couvertes du corps (tronc) ;
 - la cancérisation, survenant en moyenne vingt ans après la fin de l'intoxication arsenicale.
- Chez ce patient, elle se manifeste surtout sous la forme de carcinomes baso-cellulaires.

Nous pouvons facilement remarquer, que le diagnostic positif d'arsénicisme chronique est avant tout clinique et dépend :

- de l'anamnèse ++,
- du groupement des signes cutanés, évocateur pour le dermatologue,
- de la topographie des lésions, en particulier les zones couvertes,

car l'histologie ne peut différencier distinctement une kératose actinique d'une kératose arsenicale et la recherche d'arsenic dans le sang, les urines ou les phanères n'a guère d'intérêt 30 ans après la fin de l'intoxication arsenicale, si ce n'est au niveau médico-légal.

8.3 Le diagnostic différentiel

Il n'est plus à démontrer que l'exposition prolongée, durable et/ou intense aux rayons ultraviolets favorise la cancérisation cutanée chez l'homme au niveau des régions photoexposées. Dans notre observation, pour deux des carcinomes baso-cellulaires, siégeant sur la face, nous n'oublions pas le rôle probable des UV comme second cancérigène. Il est à rappeler, que le patient n'a jamais travaillé à l'extérieur, le torse nu.

Face à la carcinomatose baso-cellulaire présentée par le patient, un syndrome de Gorlin est recherché ; une radiographie des maxillaires est alors réalisée et ne retrouve aucun kyste épidermoïde maxillaire qui est un signe clinique fréquemment associé à la NBC familiale ; d'autre part, nous ne retrouvons pas dans le cas présenté, de puits palmo-plantaire considérés comme un signe pathognomonique du syndrome de Gorlin, ni de syndrome dysmorphique crânio-facial, ni d'anomalies du squelette (avec hypertélorisme, dystrophie des canthus, ou un front large, ou encore, des bosses frontales). De plus, nous ne relevons pas d'antécédents familiaux de ce type

chez notre patient. Devant cette négativité de signes en faveur du syndrome de Gorlin, les investigations complémentaires, comme une radiographie du crâne ont été jugées inutiles.

Le syndrome de John ferguson-Smith n'a pas été retenu car son diagnostic repose sur :

1) la notion de lésions cliniques étroitement apparentées au kérato-acanthome, d'âge différent, caractérisées essentiellement par un carcinome spino-cellulaire multiple primitif dont les lésions évoquent initialement une acné à centre corné et qui évolue spontanément vers la guérison, en laissant des cicatrices inhabituelles ; dans ce syndrome, le développement de carcinomes baso-cellulaires est peu fréquent, or Mr. C. ne présente, d'une part, que ce type de carcinomatose qui n'a jamais involué spontanément sans traitement, et d'autre part, aucun cratère cicatriciel caractéristique n'a été retrouvé à l'examen clinique ;

2) l'image histologique compatible avec le diagnostic de kérato-acanthome, mais non typique ;

3) l'existence d'antécédents familiaux.

Le diagnostic de xeroderma pigmentosum, présentant une clinique très évocatrice, a été éliminé de par :

1) les caractères particuliers des carcinomes cutanés rentrant dans le cadre de la forme classique de la maladie :

- leur survenue débute dans l'enfance ou l'adolescence, dans la plupart des cas avant l'âge de 10 ans, or Mr. C. commence à développer des tumeurs malignes, avec un mélange de kératoses encore bénignes, de maladie de Bowen et des carcinomes baso-cellulaires disséminés sur le tronc en 1975, à l'âge de 54 ans ;

- leur abondance, réalisant une carcinomatose multiple avec une localisation élective au visage et zones découvertes ;

- l'atteinte oculaire associée fréquente et non retrouvée chez notre patient ; en plus de la dégénérescence cancéreuse, ces malades peuvent devenir aveugles ;

2) le caractère héréditaire de la maladie : il s'agit presque toujours de frères et soeurs, alors que les procréateurs directs sont très rarement atteints ; la consanguinité des parents est fréquente ;

3) l'actino-sensibilité des malades ; Mr. C. n'ayant jamais présenté une hyper-sensibilité anormale à la lumière solaire ;

4) le défaut de reconstitution de l'ADN lésé par les U.V., résultant d'une carence génétique de l'endonucléase.

Seule la forme tardive pourrait prêter à confusion avec les manifestations atrophiques, pigmentées, télangiectasiques, kératosiques et carcinomateuses des peaux de sujets atteints d'arsénisme chronique ; mais ces formes tardives ne peuvent être admises qu'avec réserves et, de toutes façons, elles sont exceptionnelles.

L'association de ces néoformations baso-cellulaires à l'atrophodermie folliculaire et à l'hypotrichose, fait du syndrome de Bazex, Dupré, Christol, une entité autonome, différente de la naevomatose baso-cellulaire, qui est le principal diagnostic différentiel dans ce cas, dont elle ne possède ni les puits palmo-plantaires, ni les anomalies osseuses ou neurologiques. Dans notre cas princeps, nous ne retrouvons pas cette génodermatose au sein de la famille, d'autre part, la triade définissant cette dernière n'est souvent complète qu'à la maturité, or elle n'a pas été trouvée à l'examen de notre patient déjà d'âge mûr et même dans sa jeunesse. Bien sûr, au moindre doute, un examen des cheveux au microscope à polarisation et une étude histologique des lésions cutanées auraient été suffisants pour confirmer le diagnostic de ce syndrome.

La présence de tumeurs cutanées doit faire rechercher des antécédents personnels ou familiaux de cancer, notamment du colon, pour éliminer, bien qu'il soit rare, un syndrome de Muir-Torre, et en cas d'association, il semble justifié de faire pratiquer des investigations complémentaires nécessaires pour rechercher une instabilité génomique. Ce qui n'a pas été nécessaire dans notre cas clinique, le diagnostic de SMT ayant été éliminé puisque le patient ne présente aucun antécédent personnel de cancer colorectal et ses antécédents familiaux sont marqués, d'une part, par des cancers broncho-pulmonaires qui ne correspondent pas aux localisations tumorales extracoliques de prédilection, retrouvées dans ce syndrome, et d'autre part, des cancers cutanés isolés.

Il existe tellement de similitudes dans les anomalies cliniques (atteinte cutanéophanérienne, troubles digestifs pouvant évoluer vers la cachexie, neuropathies périphériques) et biologiques (anémie) de l'intoxication arsenicale (principalement subaiguë) et du syndrome de Cronkhite-Canada, qu'il est difficile de ne pas rechercher ce dernier, par l'interrogatoire, tout du moins la recherche de signes digestifs, toutefois non relevés dans notre cas clinique présenté, et l'examen clinique du patient.

Pour ce qui concerne les autres diagnostics différentiels de kératoses et de carcinomatoses multiples décrits dans le chapitre "Arsenicisme chronique", ils ont été éliminés à l'interrogatoire du patient, n'ayant pas subi de radiothérapie ou radiographies fréquentes, n'ayant jamais fumé, n'ayant pas été au contact de goudrons et hydrocarbures polycycliques aromatiques, n'ayant jamais bénéficié de chimiothérapie locale par chlorméthine ou de traitement oral par hydroxyurée.

8.4 La thérapeutique

Le traitement par plusieurs exérèse - sutures parfois nécessairement larges et les multiples applications d'azote liquide, a débarrassé, progressivement sur des années, le patient de 11 carcinomes baso-cellulaires pagétoïdes, de 2 maladies de Bowen et de ses multiples kératoses arsenicales pré-carcinomeuses.

La surveillance clinique est primordiale, dans ce cas présenté, pour traiter les kératoses pré-carcinomeuses naissantes et dépister toute évolution vers une nouvelle cancérisation. Le patient est et sera toujours soumis à une surveillance régulière.

L'administration per os d'étrétinate (Tigason®), en vue de normaliser les processus de prolifération cellulaire, de différenciation et de kératinisation de l'épiderme a été envisagée en 1985, chez ce patient atteint de trouble de la kératinisation avec cancers cutanés multiples. Cependant, les effets secondaires essentiellement biologiques et en particulier la possibilité d'élévation des triglycérides sériques et du cholestérol sanguin ainsi qu'une aggravation du risque athérogène chez ce patient, ont contre-indiqué l'usage de ce rétinoïde de synthèse.

Le traitement par des chélateurs, comme le BAL ou autres, n'a pas sa place dans le traitement de cet arsénicisme chronique diagnostiqué 30 ans après la fin de l'exposition arsenicale, l'arsenic n'étant déjà plus présent dans l'organisme. Les "donneurs de thiols" restent efficaces pour des intoxications relativement récentes.

8.5 La maladie professionnelle

- La source d'exposition arsenicale :

Nous retrouvons chez ce patient, le cas d'un arsénicisme professionnel agricole (viticole) dû à l'emploi de pesticides arsenicaux en Afrique du Nord dans les années 40 et 50.

- Les modes d'intoxication :

Ils sont multiples, par :

- * Inhalation de poussières lors du délayage d'arséniate de soude et de chaux en poudre et lors de la pulvérisation de ce mélange ;

- * Inhalation de particules liquides lors de la préparation de la "bouillie bordelaise" et lors de sa vaporisation ;

- * Absorption digestive, les mains n'étaient pas toujours lavées au moment du repas, d'autant plus que le patient utilisait du vinaigre de vin pour se débarrasser de cette "bouillie bordelaise",

très adhérente aux doigts et à la peau des raisins ;

- * Ingestion quotidienne de vin et de son vinaigre, à table, et consommation régulière de raisins traités, en dessert ;

- * Contact cutané lors de la manipulation (préparation du traitement antiparasitaire des vignes) et pulvérisation des dérivés arsenicaux utilisés, et lors du lavage de mains avec le vinaigre de vin, fait maison.

- La prise en charge sociale :

En 1985, une déclaration de maladie professionnelle, fort judicieuse dans ce cas, a été souscrite dans un premier temps auprès de la Caisse de Mutualité Sociale Agricole de Lorraine (MSA) puis auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) au service des Maladies Professionnelles Agricoles, prévoyant, comme nous l'avons rappelé précédemment, la prise en charge au titre de la législation professionnelle des affections professionnelles provoquées par l'As et ses composés minéraux selon les Tableaux n° 20 pour le régime général et n° 10 pour le régime agricole ; ceci, dans la mesure où Monsieur C. a exécuté certains travaux exposant à la manipulation ou à l'inhalation de ces produits et étant susceptibles de provoquer ces maladies.

Cependant, l'activité professionnelle de ce patient, antérieure à 1955, n'étant couverte par aucun régime de protection sociale, et en outre l'exposition au risque de maladie professionnelle ne pouvant être vérifiée, il ne put bénéficier d'indemnisation à ce titre.

La MSA et la CPAM se sont donc déclarées non compétentes pour instruire un dossier de Maladie Professionnelle pour un exploitant agricole ne souscrivant pas à leur Caisse respective au cours de son exposition professionnelle à l'arsenic.

8.6 L'analyse toxicologique

En 1985, les dosages d'arsenic dans le sang, les urines et les phanères (cheveux, ongles) du patient, ont été envoyés à un laboratoire privé de ville (la technique de dosage utilisée, n'a pas été précisée par le laboratoire) et les résultats sont revenus négatifs. En 2000, dans un esprit de curiosité scientifique et pour la préparation de cette étude, les mêmes dosages ont été réalisés par le laboratoire Pasteur Cerba du Val-d'Oise utilisant la spectrométrie d'absorption atomique.

Les résultats se sont également avérés négatifs, avec de l'arsenic non décelé, dans l'ongle prélevé (pour une limite de détection de 3,3 $\mu\text{g/g}$, limite de détection élevée en raison d'un prélèvement en quantité insuffisante), dans les cheveux (pour une limite de détection de 0,3 $\mu\text{g/g}$), dans les urines (pour une limite de détection de 5,6 $\mu\text{g/g}$ de créatinine, créatinine à 0,90 g/l) et un taux sanguin d'arsenic inférieur à 0,10 $\mu\text{mol/l}$ avec des normes de laboratoire telles que :

pour un sujet non exposé : 0,07 à 0,80 $\mu\text{mol/l}$ soit 5 à 60 $\mu\text{g/l}$,

pour un sujet exposé de façon chronique : 2,50 à 6,50 $\mu\text{mol/l}$ soit 200 à 500 $\mu\text{g/l}$,
et pour un sujet exposé de façon aiguë : > 8,00 $\mu\text{mol/l}$ soit > 600 $\mu\text{g/l}$.

Les premiers dosages ont été réalisés essentiellement dans un but médico-légal. S'ils étaient revenus positifs, cela aurait signifié que l'intoxication perdurait pendant toutes ces années, que le patient était alors exposé à plusieurs sources d'intoxication arsenicale, tout au moins deux, l'une, très ancienne et connue, d'origine professionnelle, et l'autre, d'origine inconnue, voire accidentelle ou même criminelle, qu'il aurait fallu absolument retrouver.

Cependant, dans le cas présent, la fin de la période d'intoxication arsenicale remonte bien à juillet 1955, date à laquelle, toute la famille C. s'expatrie en France et par là même, le patient changeant radicalement de profession, n'a plus eu de contact avec l'arsenic. Nous pouvons supposer que si les dosages toxicologiques avaient été effectués en 1955, ils seraient revenus probablement positifs, tout au moins dans les urines et plus certainement, dans les phanères.

En effet, il n'est pas étonnant, trente ans après l'intoxication arsenicale chronique, de ne pas déceler d'arsenic dans les milieux biologiques du patient. Ceci s'explique par la toxicinétique de l'arsenic.

La demi-vie sanguine de l'arsenic étant de 7 jours, d'après la revue de la littérature, donc relativement courte, nous ne pouvions retrouver d'arsenic dans le sang, déjà depuis longtemps distribué et localisé dans l'organisme.

L'élimination de l'arsenic, comme nous l'avons fait remarquer dans l'étude du métabolisme de l'arsenic, se fait essentiellement par voie urinaire.

Bien que l'arsenic inorganique s'élimine lentement (jusqu'à plusieurs mois pour éliminer une dose unique) par rapport à l'arsenic organique (éliminé pour sa plus grande part en 48 heures), l'organisme du patient a, au bout de 30 ans, eu le temps d'éliminer, essentiellement sous forme de dérivés méthylés, l'arsenic absorbé au cours de la période d'intoxication.

L'arsenic inorganique est un toxique cumulatif et se trouve stocké notamment dans les phanères. En mettant en oeuvre la radioactivité provoquée ou en procédant à des dosages sur différentes parties des cheveux, nous pouvons parfois essayer de déterminer l'époque à laquelle le toxique a été absorbé et sa teneur dans les cheveux. Seulement, pour que cela puisse être possible, il faut tenir compte, d'une possible contamination externe et surtout de la vitesse de croissance du cheveu, comprise entre 1 et 2 cm par mois selon les individus. Dans le cas présenté, Mr C. a toujours maintenu ses cheveux coupés courts; c'est pourquoi, considérant la vitesse de croissance du cheveu, les coupes de cheveux régulières et l'intoxication arsenicale très ancienne du patient, il est normal de ne pas trouver trace d'arsenic dans les cheveux.

Chapitre 9

“ARSENIC ET VIEILLES DENTELLES”

Les dernières analyses réalisées dans les cheveux de l'empereur Napoléon confirment la présence d'arsenic résultant d'une intoxication chronique. Certains ont évoqué la responsabilité du vert empire (à base d'arsenic) des papiers peints de Longwood, d'autres une consommation méconnue voire criminelle (3).

Les Borgia utilisaient sans doute l'orpiment ; finalement, le breuvage du pape Alexandre VI (Rodrigo Borgia), pape de 1492 à 1503, se retourna contre lui par l'erreur d'un domestique étourdi (1, 51).

Sous le règne de Louis XIV, plus encore que l'affaire de la marquise de Brinvilliers, l'affaire "des Poisons" fut un scandale énorme, où furent compromis par la dite la Voisin (sage-femme, avorteuse et diseuse de bonne aventure) plusieurs hauts personnages de l'aristocratie versaillaise et jusqu'à Madame la Marquise de Montespan elle-même : on dut instituer une juridiction d'exception, la Chambre Ardente qui, siégeant de 1679 à 1682, eut à connaître 442 affaires et prononça 87 condamnations à mort (1, 51).

Au XIX^{ème} siècle, éclatèrent plusieurs affaires restées célèbres : en 1847, le Duc de Praslin, pair de France, condamné par le Parlement érigé en cour de justice pour le meurtre de sa femme, s'empoisonna à l'arsenic. Il se déclara une intoxication grave, puis au bout de quelques jours, une rémission survint, bientôt suivie par une reprise, cette fois fatale, des troubles morbides. Cette forme clinique alors mal connue, fut donnée par Auguste Tardieu, médecin légiste français, comme le type même de l'intoxication subaiguë, mais les contemporains des faits tirèrent argument de cette rémission pour affirmer que le Duc avait absorbé une seconde dose d'arsenic et que certains personnages hauts placés l'avaient fait empoisonner. L'affaire, corsée par la passion politique, fut retentissante ; elle demeure instructive pour les cliniciens (1, 51) .

L'affaire Lafarge donna lieu en France et dans le monde entier à une grande querelle romantique. Marie Cappelle, épouse Lafarge, fut accusée d'avoir empoisonné son mari à l'arsenic, ce dernier étant décédé dans des conditions fortement suspectes. Le procès, devant la cour d'assises de Tulle (Corrèze), en 1840, donna lieu à des débats passionnés. Les experts commis par le tribunal, gens de peu d'expérience en ces recherches, attribuaient le décès à des causes naturelles, mais Mathieu Orfila, autre expert appelé au dernier moment, mit le poison en évidence dans le corps de la victime en quantité anormale. Ainsi les constatations nécropsiques, pourtant sommaires, mais en faveur d'une intoxication, et, surtout, les faits révélés par l'enquête étaient accablants pour l'accusée. Le romantisme échevelé de sa personnalité, tant physique que morale, lui assura des défenseurs passionnés, en la personne de ses avocats et de son expert personnel le chimiste Raspail qui se prit d'une haine farouche pour Orfila. Madame Lafarge, condamnée aux travaux forcés à perpétuité, fut graciée en 1852 par Louis Napoléon Bonaparte,

convaincu de son innocence et mourut peu après, en 1853 (1, 51).

Revenons à une affaire plus récente : l'affaire Marie Besnard. En 1949, Madame Besnard (née en 1896), propriétaire à Loudun (Vienne), étaient inculpée d'empoisonnement par l'arsenic de treize personnes dont elle avait hérité. Devant la cour d'assises de Poitiers, il apparut, en 1952, que les expertises légales avaient été effectuées avec légèreté. Le procès fut renvoyé devant la cour de Bordeaux ; en 1954, de nouveaux experts toxicologues y conclurent à la présence, dans six cadavres au moins, de doses d'arsenic plus importantes que celles qui pouvaient résulter de l'emploi de médicaments arsénicaux. Aux données de la toxicologie officielle, la défense opposa plusieurs savants affirmant que l'arsenic décelé dans les cadavres pouvait y avoir été introduit, postérieurement au décès, par les eaux de ruissellement chargées d'arsenic du fait des engrais chimiques utilisés sur les terres cultivées à proximité du cimetière de Loudun. La cour prononça un nouveau renvoi. A la reprise du procès en 1961, la confrontation des travaux des experts aboutit à faire reconnaître par le principal d'entre eux l'impossibilité de justifier une condamnation sur des recherches scientifiques effectuées trop tardivement. L'accusée, qui avait été mise en liberté provisoire en 1954, fut acquittée.

Les répercussions de l'affaire Marie Besnard ont été importantes tant sur le plan scientifique (présence de l'arsenic dans le corps humain et dans les sols, imprégnation des cadavres dans la tombe, action de la putréfaction, action du sol et des bactéries) que sur le plan juridique (problèmes posés par l'exhumation et l'autopsie de cadavres témoins ; modification du rôle de l'expert judiciaire, qui ne se présente plus devant le tribunal comme le détenteur d'une vérité absolue, mais comme témoin dont les affirmations sont discutables ; droit pour la défense de faire désigner des contre-experts) (51).

Chapitre 10

CONCLUSION

Dans notre pays, l'arsénicisme chronique reste une maladie exceptionnelle à laquelle le médecin est rarement confronté mais il faut savoir y penser, car un jour peut-être, comme dans le cadre de notre observation, un cas de découverte fortuite, peut se présenter. Découvrir la présence de lésions cutanées multiples (mélanodermie, kératodermie palmo-plantaire, kératoses arsenicales) en particulier, pré-carcinomeuses, carcinomeuses associées, chez un patient, sous-tend l'arrière pensée de facteurs carcinogènes, essentiellement exogènes ou parfois génétiques. Cette démarche se trouve justifiée pour un traitement qui, quel que soit le cadre nosologique, doit être bien sûr curatif mais aussi préventif. Ce sont des facteurs de risque qu'il faut savoir prévenir. Et l'intoxication arsenicale en est un et toujours d'actualité.

Il faut donc savoir rechercher les sources d'exposition arsenicale. Celles d'origine environnementale sont bien sûr à prendre en compte, mais actuellement, en France, le plus grand risque d'exposition se trouve dans l'industrie et le milieu agricole. Il est toutefois bien connu et réglementé dans les milieux professionnels. Les fondeurs dans l'industrie métallurgique, les verriers, les électroniciens sont des exemples de professions à risque mais ils bénéficient d'une surveillance médicale régulière effectuée par le médecin du travail, pendant la période d'activité professionnelle mais aussi en post-professionnel par le risque carcinogène que comporte l'arsenic et heureusement, la plupart des complications d'arsénicisme aigu et chronique sont reconnues comme maladie professionnelle indemnisable (tableaux 20, 20bis et 20ter du régime général et 10 du régime agricole).

Dans ce cas, le rôle du médecin généraliste est primordial : il doit également connaître les professions exposées et les tableaux des maladies professionnelles pour mieux informer et aider son patient. Mais avant tout, il doit connaître pour mieux les reconnaître, les manifestations cliniques variées de cette affection. L'anamnèse, l'aspect des lésions cutanées, la présence d'autres lésions, voire d'une symptomatologie générale (polynévrite, troubles digestifs, asthénie, amaigrissement) sont les éléments à rassembler pour poser le diagnostic qui sera confirmé essentiellement par le dosage de l'arsenic dans les phanères et dans les urines. De plus, il doit garder à l'esprit que l'apparition des lésions est retardée par rapport à la période d'intoxication et peut être décalée de 20 à 30 ans pour ce qui concerne les néoplasies, notamment cutanées, mais aussi pulmonaires et hépatique, donc leur dépistage est indispensable et justifie une surveillance clinique régulière et prolongée pouvant être effectuée par tout praticien généraliste.

Au cours de cette étude, nous avons pu remarquer que l'arsenic, bien que connu depuis l'antiquité, reste un élément mystérieux, complexe à caractériser, tant sur le plan de sa chimie, de son métabolisme que de sa toxicité. C'est pourquoi, les esprits scientifiques s'échauffent, les opinions divergent, chaque décennie apportant à sa connaissance des progrès significatifs, l'arsenic déclenche encore des batailles d'experts.

Chapitre 11

BIBLIOGRAPHIE

Ma recherche bibliographique fut riche et repose sur de nombreuses sources.

Dans un premier temps, à la faculté de médecine de Vandoeuvre-Les-Nancy, une recherche sur Internet "Medline", en utilisant comme mots clés principaux : chronic arsenic poisoning - occupational disease - skin disease, a permis l'obtention d'une centaine d'articles concernant ce sujet.

Dans un second temps, j'ai fait appel à différents organismes qui ont eu l'amabilité de me fournir une documentation sur l'arsenic, précieuse et spécialisée dans leurs domaines respectifs. Je cite : l'INRS de Vandoeuvre-Les-Nancy et de Paris, le laboratoire d'analyses de biologie médicale, Pasteur Cerba, dans le Val-d'oise, le laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques humaines Bach, Grégoire, Leroux, Kirchner et Beurey à Nancy, le laboratoire SERT (Société d'étude des risques toxiques) à Nantes, présidé par le Professeur Boiteau, le Centre de Pharmacovigilance et le laboratoire d'analyses médicales du CHU de Nancy, la Mutualité Sociale Agricole de Lorraine à Vandoeuvre-les-Nancy et le cabinet médical de dermatologie du Docteur Mazet à Nancy.

Mes références bibliographiques, classées par ordre d'apparition dans le texte, sont :

- 1) Dérobert Léon.- Historique de l'arsenic.- In : Intoxications et maladies professionnelles.- Paris : Editions Médicales Flammarion, 1955 ; 141-142.
- 2) Javelaud B.- Arsenic et dérivés.- Paris : Editions Techniques.- Encycl. Méd. Chir.- Toxicologie-Pathologie professionnelle, 1994 ; 16-002-A-30 : 7p.
- 3) Le Cam MT, Pairon JC.- L'arsenicisme chronique.- Ann. Dermatol. Venereol., 2001 ; 128 : 493-495.
- 4) Viala Alain.- Arsenic.- In : Eléments de toxicologie.- Paris : Tec & Doc - Lavoisier ; Caen : Ed. Médicales Internationales, 1998 ; 273-287.
- 5) Degos Robert.- L'érythrodermie vésiculo-oedémateuse arsenicale.- In : Dermatologie, Tome 1.- Paris : Ed. Flammarion Médecine-Sciences, 1980 ; 205-207.
- 6) Campbell Bruce G.- Broadsheet Number 48 : mercury, cadmium and arsenic : toxicology and laboratory investigation.- Pathology, 1999 ; 31 : 17-22.
- 7) Bourgeois AM, Avenel-Audran M, Le Bouil A, Bouyx C, Allain P, Verret JL.- Arsenicisme chronique.- Ann. Dermatol. Venereol., 2001 ; 128 : 527-530.

- 8) Conri CI, Vargue CI, Moreau F.- Arsénicisme chronique.- Sem. Hôp. Paris, 1982 ; 58 : 242-245.
- 9) Noël B.- Thromboangéite oblitérante et arsenicisme.- Ann. Dermatol. Venereol., 2001 ; 128 : 1348-1353.
- 10) Rosenberg HG.- Systemic arterial disease and chronic arsenicism in infants.- Arch. Pathol., 1974 ; 97 : 360-365.
- 11) Chiou HY, Hsueh YM, Liaw KF, Horng SF, Chiang MH, Pu YS, Lin J SN, Huang CH, Chen CJ.- Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic : a seven-year follow-up study in Taiwan.- Cancer Res., 1995 ; 55 : 1296-1300.
- 12) Tsuda T, Babazano A, Yamamoto E, Kurumatani N, Mino Y, Ogawa T, Kishi Y, Aoyama H.- Ingested arsenic and internal cancer : a historical cohort study followed for 33 years.- Am. J. Epidemiol., 1995 ; 141 : 198-209.
- 13) Eichmann F.- Cancers cutanés professionnels.- Journal de Médecine Esthétique et de Chirurgie Dermatologique, 1981 ; 8 : 173-175.
- 14) Degos Robert.- La mélanodermie arsenicale.- In : Dermatologie, Tome 1.- Paris : Ed. Flammarion Médecine-Sciences, 1980 ; 101.
- 15) Hohl D, Görög JP.- Kératodermies palmoplantaires.- Paris : Encycl. Méd. Chir., Dermatologie, 1999 ; 98-205-A-10 : 18 p.
- 16) Achten G, Goens J, Laporte M.- Les kératodermies palmo-plantaires.- Encycl. Méd. Chir., Dermatologie, 1987 ; 12610 A10 : 8 p.
- 17) McKee Phillip H.- Arsenical keratosis.- In : Pathology of the skin with clinical correlations.- Philadelphia : Ed. J.B. Lippincott Company, 1989 ; (14.)9-(14.)10.
- 18) Civatte Jean.- Lésions pré-épithéliomateuses.- In : Histopathologie cutanée.- Paris : Ed. Flammarion Médecine-Sciences, 2ème édition, 1982 ; 299-304.
- 19) Grosshans E.- Les épithéliomas cutanés.- Paris : Encycl. Méd. Chir., Dermatologie, 1989 ; 12750 A10 : 18 p.

- 20) Lai MS, Hsueh YM, Chen CJ, Shyu MP, Chen SY, Kuo TL, Wu MM, Tai TY.- Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus.- *Am. J. Epidemiol.*, 1994 ; 139 : 484-492.
- 21) Chen CJ, Hsueh YM, Lai MS, Shyu MP, Chen SY, Wu MM, Kuo TL, Tai TY.- Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure.- *Hypertension*, 1995 ; 25 : 53-60.
- 22) Stoeber PE, Meunier L.- Rétinoïdes et prévention des carcinomes cutanés.- *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* - N° 89-Juin 1999 : 28-32.
- 23) Bayle Lebey P, Bazex J.- Etats précancéreux cutanés et facteurs carcinogènes.- *Nouv. Dermatol.*, 1994 ; 13 : 246-249.
- 24) Berbis Ph.- Acitrétine.- *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2001 ; 128 : 737-745.
- 25) Dodson JM, Despain J, Hewett JE, Clark DP.- Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective.- *Arch. Dermatol.*, 1991 ; 127 : 1029-1031.
- 26) Dubertret L.- *Cancers cutanés*.- Paris : Ed. Flammarion, Médecine Sciences, 1992 ; 110-116.
- 27) Colomb D, Drevon JP, Kirkorian M, Gho A.- Le rôle cancérogène des irradiations antérieures par rayons X dans les épithéliomatoses multiples du dos, étude critique de 15 observations personnelles.- *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1985 ; 112 : 13-19.
- 28) Letaief H, Kharfi M, Trojjet S, Zeglaoui F, Fazaa B, Kamoun M.- Naevomatose basocellulaire chez un sujet de race noire.- *Nouv. Dermatol.*, 1998 ; 17 : 514-515.
- 29) Gutierrez MM, Mora RG.- Nevoid basal cell carcinoma syndrome.- *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1986 ; 15 : 1023-1030.
- 30) Bale AE, Gailani MR, Leffell JD.- Nevoid basal cell carcinoma syndrome.- *J. Invest. Dermatol.*, 1994 ; 103 : 126S-130S.
- 31) Chevrant-Breton J, Bousser AM, Aunac-Raoul M, Faivre J, Collas P, Lancien G.- Naevomatose basocellulaire et médulloblastome.- *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1988 ; 115 : 1115-1117.
- 32) Lyell Alan.- John Ferguson-Smith (1888-1978).- *Am. J. Dermatopathol.*, 1986 ; 8 : 525-528.

- 33) Belaïch S, Escande JP, Crickx B, Préaux J, Texier M, Duperrat-Noury G, Lok C.- Epithéliomatose spontanément curable de Ferguson-Smith.- *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1985 ; 112 : 697-698.
- 34) Schnitzler L, Schubert B, Verret JL, Emeriau M, Brunet A.- Epithéliomatose familiale de Ferguson-Smith, à propos de 2 cas familiaux.- *Ann. Derm. Venereol.*, 1977 ; 104 : 206-216.
- 35) Malins TJ, Ward-Booth RP.- Recurrent oral carcinoma in Ferguson-Smith disease.- *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1990 ; 19 : 165-166.
- 36) Degos Robert.- Xeroderma pigmentosum.- In : *Dermatologie*, Tome 2.- Paris : Ed. Flammarion, Médecine-Sciences, 1980 ; 720-721.
- 37) Tokar Inga P, Fraser Mary C, Bale Sherri J.- Genodermatoses with profound malignant potential.- *Semin. Oncol. Nurs.*, 1992 ; 8 : 272-280.
- 38) Colomb D, Ducros B, Boussuge N.- Le syndrome de Bazex, Dupré et Christol, à propos d'un cas avec leucémie polymphocytaire.- *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1989 ; 116 : 381-387.
- 39) Vulliet J.- Le syndrome de Bazex, Dupré, Christol, atrophodermie folliculaire, proliférations baso-cellulaires et hypotrichose.- *Nouv. Dermatol.*, 1998 ; 17 : 126-127.
- 40) Moreau-Cabarrot A, Bonafé JL, Hachich N, Christol Jalby B, Aubert G, Rolland M, Bazex J.- Atrophodermie folliculaire, proliférations baso-cellulaires et hypotrichose (syndrome de Bazex, Dupré, Christol), étude de deux familles.- *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1994 ; 121 : 297-301.
- 41) Schwartz RA, Torre DP.- The Muir-Torre syndrome : a 25-year retrospect.- *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1995 ; 33 : 90-104.
- 42) Godard V, Coulet F, Bernaudin JF, Housset M, Soubrier F.- Mutation du gène MSH2 dans le syndrome de Muir-Torre.- *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1999 ; 126 : 600-603.
- 43) Senesse P, Justrabo E, Boschi F, Goegebeur G, Collet E, Boutron MC, Bedenne L.- Syndrome de Cronkhite-Canada et intoxication à l'arsenic : association fortuite ou nouvelle hypothèse étiologique ?.- *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1999 ; 23 : 399-402.
- 44) Estève E, Georgescu V, Heitzmann P, Martin L.- Carcinomes cutanés et buccaux multiples

après traitement par l'hydroxyurée.- Ann. Dermatol. Venereol., 2001 ; 128 : 919-921.

45) Michel JL, Perrot JL, Godard W, Vasselon C, Guyotat D, Cambazard F.- Réaction d'hypersensibilité à l'hydréa.- Nouv. Dermatol., 1997 ; 16 : 381-383.

46) Sigal M, Crickx B, Blanchet P, Perron J, Simony J, Belaïch S.- Lésions cutanées induites par l'utilisation au long cours de l'hydroxyurée.- Ann. Dermatol. Venereol., 1984 ; 111 : 895-900.

47) Hsueh YM, Cheng GS, Wu MM, Yu HS, Kuo TL, Chen CJ.- Multiple risk factors associated with arsenic-induced skin cancer : effects of chronic liver disease and malnutritional status.- Br. J. Cancer, 1995 ; 71 : 109-114.

48) Haguenoer JM, Furon D.- Arsenic.- In : Toxicologie et hygiène industrielles, Tome 2, Les dérivés minéraux, 2ème partie.- Paris : Ed. Tec & Doc - Lavoisier, 1982 ; 183-236.

49) Dorvault François.- Arsenic.- In : Dorvault, L'officine.- 23ème éd.- Paris : Ed. Vigot, 1995 ; 193-195.

50) Dorvault François.- iodure d'arsenic.- In : Dorvault, L'officine.- 23ème éd.- Paris : Ed. Vigot, 1995 ; 926.

51) Grand Larousse Encyclopédique.- Paris, librairie Larousse : Ed. Prestige, 1970.

52) Zhu J, Koken MH, Quignon F, Chelbi-Alix MK, Degos L, Wang ZY, Chen Z, De Thé H.- Arsenic-induced PML targeting onto nuclear bodies : implications for the treatment of acute promyelocytic leukemia.- Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997 ; 94 : 3978-3983.

53) Masson A, Perrot JL, Michel JL, Puech-Plotova I, Fond L, Montelimard N, Cambazard F.- Cancers cutanés secondaires à un arsenicisme chronique - Une complication toujours d'actualité - A propos de trois observations.- Nouv. Dermatol., 1999 ; 18 : 214.

54) Piamphongsant T.- Chronic environmental arsenic poisoning.- Int. J. Dermatol., 1999 ; 38 : 401-410.

55) Tsuchiya K.- Various effects of arsenic in Japan depending on type of exposure.- Environ. Health Perspect., 1977 ; 19 : 35-42.

56) Abernathy CO, Liu YP, Longfellow D, Vasken AH, Beck B, Fowler B, Goyer R, Men-

zer R, Rossman T, Thompson C, Waalkes M.- Arsenic : health effects, mechanisms of actions, and research issues.- Environ. Health Perspect., 1999 ; 107 : 593-597.

57) Luong KVQ, Nguyen LTH.- Organic arsenic intoxication from bird's nest soup.- Am. J. Med. Sci., 1999 ; 317 : 269-271.

58) Penneau D, Neveur-Robert M, Chabasse D, Loriot J, Proteau J.- Circonstances originales d'arsenicisme chronique collectif.- Arch. Mal. Prof., 1980 ; 41 : 35-37.

59) Kaiser J, Bagla P.- India's spreading health crisis draws global arsenic experts.- Science, 1996 ; 274 : 174-175.

60) Mémento technique de l'eau.- 9ème éd.- Rueil-Malmaison : Ed. Dégrémont, 1989.

61) Meyer N, Helynck B, Ledrans M, Le Goaster C, Kintz P, Michel A.- Evaluation de l'imprégnation biologique d'une population exposée à une concentration élevée en arsenic dans les eaux de distribution, Ferrette, 1997.- Rev. Epidémiol. Santé Publique, 1999 ; 47 : 315-321.

62) Hocking D, Kuchar P, Plambeck J, Smith R.- The impact of gold smelter emissions on vegetation and soils of a subarctic forest-tundra transition ecosystem.- J. Air Pollut. Control Assoc., 1978 ; 28 : 133-137.

63) Lindau L.- Emissions of arsenic in Sweden and their reduction.- Environ. Health Perspect., 1977 ; 19 : 25-29.

64) Bencko V, Symon K.- Health aspects of burning coal with a high arsenic content.- Environ. Res., 1977 ; 13 : 378-385.

65) Dilhuydy JM, Guillemart MH, Dilhuydy MH, Dohollou N, Robert J.- Les Cancers Professionnels, identification, prévention et réparation.- Concours Méd., 1991 ; 113 : 3419-3426.

66) Desoille H, Scherrer J, Truhaut R.- Précis de médecine du travail.- 6ème éd.- Paris : Ed. Masson, 1991 : 1116 p.

67) Arsenic et composés minéraux.- In : Fiche toxicologique N° 192 (INRS), Edition 1992 ; 6 p.

68) Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France.- Cahiers de

notes documentaires - Hygiène et sécurité du travail, 1999 ; N° 174 : 62-68.

69) Pairon JC, Brochard P, Le Bourgeois JP, Ruffié P.- Cancer hépatique.- In : Les Cancers Professionnels, Tome 1.- Paris : Editions Margaux Orange, 2000 ; 570.

70) Pairon JC, Brochard P, Le Bourgeois JP, Ruffié P.- Cancers Cutanés.- In : Les Cancers Professionnels, Tome 1.- Paris : Editions Margaux Orange, 2000 ; 485-486.

71) Lühtrath H.- The Consequences of chronic arsenic poisoning among Moselle wine growers, pathoanatomical investigations of post-mortem examinations performed between 1960 and 1977.- J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1983 ; 105 : 173-182.

72) L'Epée P, Texier L, Lazarini HJ.- L'arsenicisme cutané d'évolution tardive. Les cancers arsenicaux.- Arch. Mal. Prof., 1973 ; 34 : 457-461.

73) Thiers H, Colomb D, Moulin G, Colin L.- Le cancer cutané arsenical des viticulteurs du Beaujolais.- Ann. Dermatol. Syphil., 1967 ; 94 : 133-138.

74) Ruiz JM.- Arsénicisme chez un ancien viticulteur.- Nouv. Dermatol., 1997 ; 16 : 142.

75) Tsuruta D.- Merkel cell carcinoma, Bowen's disease and chronic occupational arsenic poisoning.- Br. J. Dermatol., 1998 ; 139 : 291-294.

76) Robson AO, Jelliffe AM.- Medicinal arsenic poisoning and lung cancer.- Br. Med. J., 1963 ; 2 : 207-209.

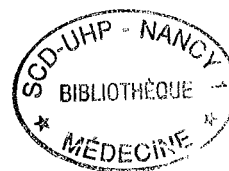
77) Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS, Yeh Shu.- Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan.- J. Natl. Cancer Inst., 1968 ; 40 : 453-463.

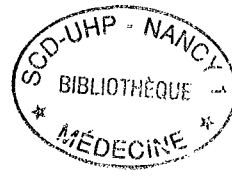
78) Matsui M, Nishigori C, Toyokuni S, Takada J, Akaboshi M, Ishikawa M, Imamura S, Miyachi Y.- The role of oxidative DNA damage in human arsenic carcinogenesis : detection of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in arsenic related Bowen's disease.- J. Invest. Dermatol., 1999 ; 113 : 26-31.

79) Hsu CH, Yang SA, Wang JY, Yu HS, Lin SR.- Mutational spectrum of p53 gene in arsenic-related skin cancer from the blackfoot disease endemic area of Taiwan.- Br. J. Cancer, 1999 ; 80 : 1080-1086.

80) Chang CH, Tsai RK, Chen GS, Yu HS, Chai CY.- Expression of Bcl-2, p53 and Ki-67 in arsenical skin cancer.- J. Cutan. Pathol., 1998 ; 25 : 457-462.

81) Germolec DR, Spalding J, Yu HS, Chen GS, Simeonova PP, Humble MC, Bruccoleri A, Boorman GA, Foley JF, Yoshida T, Luster MI.- Arsenic enhancement of skin neoplasia by chronic stimulation of growth factors.- Am. J. Pathol., 1998 ; 153 : 1775-1785.





VU

NANCY, le 16 mars 2002
Le Président de Thèse

NANCY, le 29 avril 2002
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur J.L. SCHMUTZ

Professeur J. ROLAND

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 03 mai 2002

Po LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation, le Vice Président du Conseil d'Administration

Marc GABRIEL

Nous rapportons un cas d'arsénicisme chronique chez un ancien viticulteur. A propos de cette observation, nous rappelons les aspects de cette affection à laquelle le médecin est rarement confronté. Que l'exposition soit de source médicale, alimentaire, environnementale, professionnelle, l'arsénicisme chronique se traduit par des manifestations cliniques très variées où dominent les signes dermatologiques, mais aussi des signes neurologiques, hématologiques, digestifs et cardiovasculaires. Les dosages d'arsenic dans les cheveux ou les urines restent l'élément essentiel du diagnostic. Le traitement est symptomatique avec arrêt de l'exposition dès qu'elle est reconnue. L'administration de chélateurs favorisant l'élimination de l'arsenic a été proposée. Cependant, la survenue tardive de cancers cutanés ou viscéraux est à craindre, à distance de l'intoxication arsenicale chronique, jusque 20, 30, ou 40 ans plus tard. En milieu professionnel, il existe un système de prévention collective, individuelle et médicale, bien réglementé et la réparation des intoxications professionnelles causées par l'arsenic et ses composés oxygénés et sulfurés est prévue par les tableaux N° 20, 20bis et 20ter du régime de la sécurité sociale, et le tableau N° 10 du régime agricole. Les techniques de dosage physiques ont remplacé celles chimiques, donnant des résultats plus précis. La chimie, le métabolisme et la toxicité de l'arsenic sont encore mal connus.

TITRE EN ANGLAIS :

Chronic Arsenicism in a wine grower.

- Review of the literature -

THESE : MEDECINE GENERALE - ANNEE 2002

MOTS CLEFS :

Arsénicisme chronique - Maladie professionnelle - Cancer cutané.

Faculté de Médecine de Nancy

9 avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX