

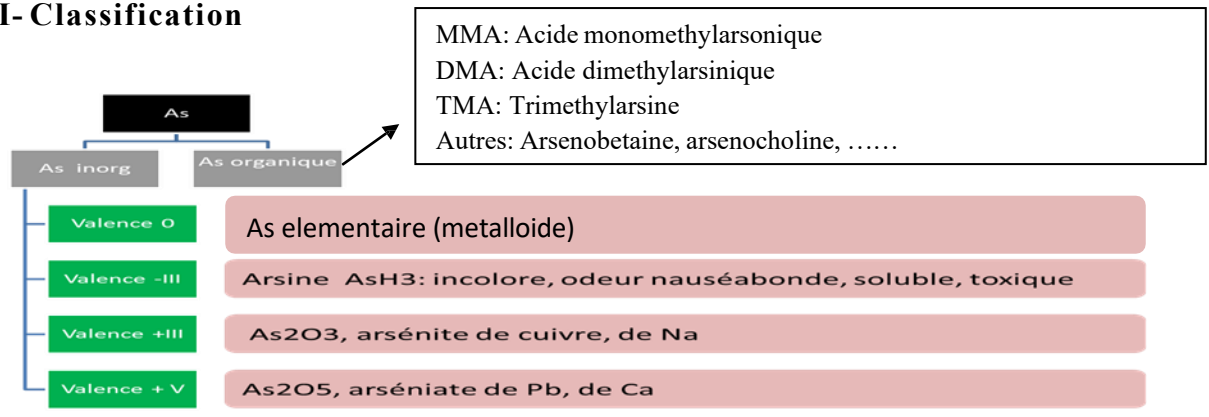


TOXICOLOGIE DE L'ARSENIC

I- Généralités

Propriétés physicochimiques	Métalloïde, couleur gris acier, odeur alliagée, très cassant famille des pnictogènes, cinquième colonne (Groupe Va)
	Se combine au soufre Réagit violemment avec les oxydants dont l'O ₂ S'oxyde à l'air (à T ° élevée) donnant : As ₂ O ₃ (particules dans l'air) masse atomique: 74.92, Pt fusion= 615°C, Pt ébullition=817°C Formation de tri halogénures (a T° élevée) : c'est l'arsine, intérêt dans le dosage par formation des hydrures (méthode FIAS)
Principaux minerais	Réalgar (As ₄ S ₄) rouge, orpiment (As ₂ S ₃) jaune, mispickel (FeAsS), Arsénopyrite (FeAs ₂),...

II- Classification



III- Comportement dans l'environnement

Dépend du: pH, oxydoréduction, dissolution, méthylation, ~~microorganismes~~, force ionique (FI), température, oxygénation, présence des sédiments,...

Milieu	Sources	Comportement
Air	Volcans, industrie, combustion, incinération, gaz de combat....	☞ Arsine (As-3): gaz volatil ☞ Oxydation de l'arsine dans l'air en As ⁺³ et As ⁺⁵ (puis déposition) ☞ As inorg (s/f de particules): As ₂ O ₃
Eau	+++ Nappes phréatiques, lessivage des sols, (+/-) Rejets industriels,	☞ pH acide, profondeur, anaerobie (As ⁺³), ☞ Force ionique (salinite) ↑ (As ⁺⁵)
Sol	Roches volcaniques, retombées atmosphériques,...	☞ Rétent ion As ⁺⁵ (hydroxydes de fer, de Mn, d'Al, argile) en condition aérobie (O ₂) ☞ En milieu acide réducteur: As ⁺³ (s/f oxyde, sulfure) stables

IV- Sources d'exposition

Environnementale (+++)	⇒ Naturelle: volcans, eau de Bangladesh ⇒ Anthropique: industrie, colorant, combustion, insecticides, bois traité,
Professionnelle	Usines de fabrication de semi-conducteurs,....
Criminelle	Empoisonnement rare actuellement, gaz de guerre (arsine),...
Autre	Tabac : 10 µg / 40cigarette, liqueur de FOWLER (pas utilisée)

V- Toxicocinetique

		As inorganique	As organique
Absorption	Inhalation	<ul style="list-style-type: none"> ☞ 30-35% (dépend de la solubilité, taille des particules) ☞ Arsine: diffusion passive au niveau des poumons ☞ Déglutition 	/
	Ingestion	90% (As^{+3} , As^{+5})	75-85%% (MMA, DMA)
	cutanée	Faible et négligeable, sauf peau lésée(Lewisite)	/
Distribution	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Lié au P Plasmatiques, Hb(GR), MT ☞ $\frac{1}{2}$ vie = 1 heure ☞ Foie (As^{+3}), reins, poumons, muscles, peau et phanères ☞ Traverse le placenta, lait ☞ Arsine: fixation GR, oxydation puis transport vers le foie 	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Plasma ☞ $\frac{1}{2}$ vie =5-20 heures ☞ Distribution dans les tissus moux ☞ BHE 	
Métabolisme	<p>1/Oxydation As (III) en As (V) 2/Réduction As (V) en As (III) : Enzyme : arséniate réductase Coenzyme : GSH 3/Méthylation séquentielle : Enzyme : methyltransferase Coenzyme : SAM (S adenosylmethionine): donneur de CH_3 Limitée à 0,2-1 mg/jour</p> <ul style="list-style-type: none"> ☛ ↓métabolisme si Insuf hep, ↓GSH, ↓ donneur de CH_3 (malnutrition), dépend du type d'exposition (aigue, chronique) ☛ Rôle de détoxification rediscuté car production d'espèces toxiques 		
Elimination	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Urinaire: 45-85% (exposition récente) ☞ Dépend de l'espèce chimique, type d'exposition, nutrition, pathologie. ☞ $\frac{1}{2}$ vie = 40 -60 heures ☞ Lait maternel, ☞ Bile (lié au GSH), CEH ☞ Phanères (exposition chronique) 	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Urinaire: Rapide ☞ Sans métabolisme (espèces déjà méthylés) ou après méthylation par le métabolisme 	

VI- Mécanismes d'action toxique

<p>)</p> <p>Biotransformation : produits réactionnels, genotoxiques, cancérogènes</p> <p>Arsine (-III) > dérivés organiques de l'arsine > DMA(+III) > MMA (+III) > As (+III) > As (+V) > MMA, DMA(+V) > TMA</p>	
<p>1/ Stress oxydant (As⁺³ et As⁺⁵ et As org)</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Formation des ERO : inhibition des enzymes anti oxydantes, affinité au GSH (As+III) ☞ Production de H₂O₂ lors de la transformation As⁺³ en As⁺⁵ ☞ Augmentation de la libération du fer (qui catalyse la réaction de Fenton) ⇒ formation de OH[•] ☞ DMA⁺³ donne le Dimethylarsine qui interagit avec l'O₂ pour donner le radical Dimethylasenic peroxy et le radical super oxyde O₂[•] ☞ Inhibition de la CRM et ↓ATP <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Augmentation de la synthèse de GSH (par induction de la GSH synthétase) Induction des protéines de stress (HSP) et MT Altération des voies de signalisation cellulaire (diminution de la régulation de la NO synthétase) et diminution de la vascularisation ⇒ Black foot disease Altération de l'ADN</p>	
<p>2/ Génotoxicité (surtout MMA, DMA, TMA et dérivés organiques)</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Coupures ADN ☞ Oxydation des bases, Sites abasiques, aberrations chromosomiques ☞ Methylation (adduits) ☞ Effet clastogène et aneugène (MMA+3, DMA+3) ☞ Amplification des gènes ☞ Suppression de la P53 ☞ Stimulation de la prolifération (c-myc, c-fos): As+3 	
<p>3/ Interférence avec le métabolisme énergétique</p>	
<p>(As+3)</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Inhibition de l'acide lipoiique ☞ Inhibition de la pyruvate déshydrogénase 	<p>(As+5) : analogie au P</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Formation de G6 arséniate ☞ Découplage de la phosphorylation oxydative (formation d'arséniate d'ester d'ADP instable, s'hydrolyse rapidement) ☞ Remplacement du P dans la pompe Na du transport ionique des GR
<p>4/ Action sur les groupements thiol (affinité au soufre)</p>	
<p>(As+3) : Inhibition P450</p>	<p>(As+5) : ↑MAO et cytochrome oxydase, ↓phosphatase et ACE</p>
<p>(As+3) Action sur les groupements thiol (-SH) : Inhibition des enzymes cellulaires</p>	
<p>Action sur les stéroïdes</p> <p>(As+3) : ↑de l'activité de la testostérone, delta 4-and 3,17 dione, de la progestérone et de la 17-alpha hydroxyprogesterone 5-beta réductase</p>	
<p>Modification du métabolisme de l'hème</p> <p>(As+3) : ↑ l'activité de la porphobilinogène désaminase l'uroporphyrinogène décarboxylase, produisant l'uroporphyrinurie et la coproporphyrinurie. ↓ALA synthétase et l'hème synthétase</p>	

VII- Toxicité aigüe

Ingestion (+++ eau contaminée)	DL₅₀ (mg/Kg)	As ₂ O ₃ =2, NaAs=0,325-0,54, MMA=793, DMA=77
	Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Troubles digestifs: NVDD (eau de riz, cholera arsenical) ☞ Cardiovx: hypotension, tachycardie, état de choc, hypovolémie, IR ☞ Neurologiques: confusion, convulsion, coma, encéphalopathie aigüe. ☞ Cutanees: ruch prurigineux, dermite exfoliative.
Inhalation (exposition professionnelle)	CL₅₀	10- 250 ppm
	Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Irritation des voies respiratoires ☞ Cyanose de la face ☞ Dermite des paupières, conjonctivite. ☞ Troubles nerveux: céphalées, vertiges,... ☞ Troubles digestifs: tardifs.
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Evacuation + suspension magnésie (précipitation digestive et ↓ abs) ☞ Symptomatique: hydro-électrolytiques, cardio, ... ☞ Maintenir la diurèse, dialyse si anurie ou hyper K⁺ émie ☞ Chélateurs: BAL, DMPS, DMSA, D-penicillamine ☞ Ex sanguino transfusion si Hb serique > 1,5 g/ 100ml 	

Toxicité aigüe de l'arsine	NVDD Hépatite cytolytique, ictère Hémolyse (Hb-U, nécrose tubulaire aigüe, anurie, anémie) Irritation des voies respiratoires, Défaillance cardiovasculaire+OAP Neuropathie périphérique
-----------------------------------	---

VIII- Toxicité chronique

Lésions cutanées	Erythème, ulcération, pigmentation, hyperkératose (palmaire): maladie de BOWEN Evolution vers un cancer de la peau (mélanodermie) Stries de Mees (au niveau des ongles)
Atteinte hépatique	(As inorg par voie orale): hépatomégalie, fibrose, ↑(ASAT, ALAT)
Neuropathie périphérique	Paresthésie, neuropathie sensorielle et motrice « griffe arsenicale », encéphalopathie
Atteinte rénale	Protéinurie modérée, ischémie rénale chronique, ↑ créatinémie, ↑BL sérique, ↓du taux plasmatique de cortisol ; syndrome néphrotique.
cardiovasculaire	Troubles de conduction (↑QT), trouble du rythme ventriculaire ↑ Incidence de la maladie de Reynaud, Black foot disease (gangrène), diabète
hematotoxicite	Anémie (normochrome normocytaire), leucopenie, thrombocytopenie
Reprotoxicite	PbAs ₂ O ₂ (Categorie 1)
Cancer	(cutané, hépatique, respiratoire, rénal, vessie) : groupe 1
Traitement	Symptomatique: polynévrite (B1, B6), anémie (B12), lésions cutanées (BAL en pommade a 10%), ... Chélateurs: BAL, D-penicillamine (500 mg per os 4 fois/jour)

IX- Analyse

Phase pré analytique	
Prélèvement	Biologique : sang, viscères, urines, phanères. Environnement : air, eau, aliments
Minéralisation	Les méthodes de destruction par incinération ne sont pas utilisables car elles provoquent des pertes par volatilisation. Elle se fait par un acide à chaud (HNO ₃ , H ₂ SO ₄), on oxyde l'As jusqu'à la forme la plus oxydée.
Méthodes d'analyse	
Chimique (Colorimétrie)	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Insitu: kit (Zn réduit As⁺³ et As⁺⁵ en As⁻³), réaction avec le HgCl₂ ☞ Méthode de Martin et Floret : - Réduction de l'As en arsine (As-3) qui réagit avec le diéthyl dithiocarbamate d'argent en solution pyridinique pour donner un complexe rouge apprécié en spectrophotométrie. - La limite de détection est d'environ 10 µg/l ☞ Méthode de Bougault : - Basée sur la réduction de As (V) en As⁰ (élémentaire) - Méthode semi quantitative - Sert d'appréciation de l'état lors d'intoxication aigue. - Se fait sous l'action d'acide hypophosphoreux (H₃PO₂).
Electrochimiques	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Polarographie ☞ Voltamétrie
Physiques	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Spectrométrie d'absorption atomique : FIAS (génération des hydrures) ☞ HPLC, CPG ☞ Fluorescence X ☞ Activation neutronique

Biomarqueurs	
Sang	<ul style="list-style-type: none"> - Exposition récente ou chronique stable - Rapidement éliminé, - Peu d'intérêt dans la surveillance des travailleurs <div style="text-align: right; border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;">20 µg/l</div>
Urines	<ul style="list-style-type: none"> - Exposition récente : As + 3, As+5 , MMA, DMA - En cas d'exposition professionnelle importante, - Index d'impregnation pretoxique - **Coproporphyrine urinaire : 100 µg/g creat <div style="text-align: right; border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;">10 µg/g creat</div>
cheveux/ ongles	<ul style="list-style-type: none"> - Exposition chronique : As inorg - (analyse segmentaire, calendrier d'exosition) - Risque de contamination <div style="text-align: right; border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;">1µg/g cheveux 4µg/g ongles</div>

Normes	
Population générale	<ul style="list-style-type: none"> - eaux de consommation: 10 µg/L - Air: As inorg 1 µg/m³
Milieux professionnels	<ul style="list-style-type: none"> - Air (VME)= 0,2 mg/m³ - IBE (urines) = 50 µg/l (As inorg)

Traitement des eaux : Sels métalliques, Hydroxydes de fer, Bactéries Asnivores, Nano filtration, résine sulfate ou nitrate, précipitation à la chaux