

Consulté le 28/08/2022

Département de Pharmacie -UC3

Module de Toxicologie

Pr REBAI I.

TOXICOLOGIE DE L'ARSENIC

INTRODUCTION

- L'arsenic, en latin vient de : **arsenicum, arsenikon** « qui dompte le mâle » en raison de sa forte toxicité.
- élément naturel qui se comporte comme un métal (semi-métal) sans odeur et sans goût.
- différentes formes: organique **Aso** ou inorganique **Asi** (+ toxique + prévalent dans l'eau).
- Intoxication chronique = **arsenicisme**

ETAT NATUREL

L'arsenic est un **métalloïde** largement répandu dans la croûte terrestre il est retrouvé dans plus de 245 minerais dont les principaux :

- Sulfure (**As₂S₂**) : Le réalgar rouge (rahi elghar)
- sulfure (**As₂S₃**) : L'orpiment jaune : auri piguements
- Sulfure d'As et de fer **Fe[AsS]** : L'arsinopyrite (ou Mispickel)
- **Co[AsS]** : La cobaltine * **CoAs₂** smaltine
- (**As₂O₃**) : L'arsenolite * **AsH₃** arsine

Il existe également à l'état d'impuretés dans beaucoup de minerais

Composés inorganiques:

L'arsenic est dit inorganique quand il est lié à l'oxygène, au chlore ou au soufre. **CIOS**

L'arsenic peut exister dans 04 états de valence : -III, 0, +III et +V

As (-III)
AsH₃
gaz incolore
odeur alliagée nauséabonde
très toxique (gaz de combat)

As (+III) : (arsénite)
Arsenic trioxyde As₂O₃ : anhydride arséneux
Autres :
Arsénite de Cu (verre de Scheele) Cu(AsO₂)₂
Arsénite de Na : NaAsO₂
Trichlorure d'arsenic AsCl₃
Trisulfure d'arsenic As₂S₃

As (+V) (arsénate ou arséniate)
As₂O₅ : anhydride arsénique
Pb₃(AsO₄)₂ : arséniate de plomb
PbH(AsO₄)₂
Ca₃(AsO₄)₂ : arséniate de calcium

Composés organique :

L'arsenic est dit organique quand il est chimiquement lié au carbone ou à l'hydrogène. CH

	As (+III)	As (+V)
Dvés aromatiques	dichlorophénarsine ou salvarsan	acide arsanilique
Dvés aliphatiques	CH₃AsH₂ monométhylarsine (CH₃)₂AsH : diméthylarsine (CH₃)₃As : triméthylarsine	CH₃AsO(OH)₂ : acide monométhylarsinique (CH₃)₂AsOOH : acide diméthylarsinique : cacodylique (CH₃)₃AsO : oxyde de triméthylarsine

De nombreux composés organiques de l'arsenic sont rencontrés dans les produits de la mer :

L'arsénobétaine: $(\text{CH}_3)_3 \text{As CH}_2\text{COO}^-$ abondante dans les poissons et les crustacés

L'arsénocholine $(\text{CH}_3)_3 \text{As}^+ (\text{CH}_2)_2\text{OH}$, Sels de tétraméthylarsonium

les arsénoglucides «arsénosugars» semblent plus abondants dans les macro-algues,

des arsénolipides, du DMA & de faibles quantités de MMA

PRINCIPALES APPLICATIONS :

- Alliage avec le plomb le cuivre \nearrow la dureté (Pb de chasse) et la **résistance à la corrosion**
- Alliage plomb-antimoine-arsenic utilisé dans les **batteries électriques**
- **Semi-conducteurs** (arséniure de gallium **AsGa**) production de Diode Électroluminescente
- Insecticides, herbicides & fongicides
- **traitement du bois** (prp fongicides) : complexe Cu, Cr, As (CCA)
- agent **décolorant** dans l'industrie du verre
- **pigments** de peinture en association avec le cuivre
- **Usage thérapeutique** : *Liqueur de Fowler* ou arsénite de potassium **K₃AsO₃** ,
Arséniate de sodium **Na₃AsO₄**, Arsphénamine (salvarsan),
- **Agents de combats** : vésicant, irritants et sternutatoire

Lewesite : chlorvinyl dichloro Arsine

Adamsite : diphenylaminochlorarsine

SOURCES D'EXPOSITION :

Exposition professionnelle

- Extraction de l'arsenic à partir des **minerais** arsénifères ;
- Production de composés arsénicaux, **d'alliages** ;
- **Traitement du bois** par des fongicides (CCA) ; Traitement de la vigne ;
- Tannerie ; Colorants ; Industrie du verre, des émaux ;
- Industrie électronique et optique ;
- Fabrication, utilisation de **pesticides** arsénicaux.

Empoisonnement criminel

- Poudre de succession
- Victimes célèbres : Napoléon Bonaparte, affaire marie Besnard

Exposition environnementale

Dans le sol :

L'érosion des roches, le lessivage des sols, les réactions d'oxydo-réduction et les précipitations entraînent une **redistribution** de l'As vers les compartiments aquatiques et atmosphériques.

Dans l'eau :

- la contamination des ressources en eau peut avoir deux causes : naturelle et anthropique
- Forme : **Asi**. Le pH et les conditions d'oxydo-réduction déterminent la forme, (III) ou (V),
l'**Aso** présent en quantité non négligeable (activité microbienne) dans les eaux de surface

Dans les aliments :

- Forme : **Aso** et **Asi** en proportion variable selon le produit.
- Les aliments les plus riches = produits de la mer, fruits et légumes, céréales et viande

Dans l'air :

- Forme : Surtt **Asi** fixé à des particules présent sous forme **d'arsenic trioxyde** et **d'arsines**.
- [As] dans l'air de l'ordre du **ng/m³**

TOXICOCINETIQUE :

Absorption :

Voie digestive
TGI de l'Aso et Asi très élevée >à 90%.

Voie pulmonaire
Asi : fixé sur des particules - <2µm : 40% - Les grosses particules sont dégluties

Voie cutanée
- abs faible (peau intacte) - ↗ en cas de lésion

Distribution:

*Transport:

Asi :

LP : métallothionéines, Pr plasmatique et à la globine des GR. GR/plasme = 2/3(III) et 1/0 (V)

T/2 = 1h

Tissus :

- Foie, Reins, Poumons, Peau

- Les phanères (cheveux, ongles) : richesse en grp SH de la kératine, commence la 2ème sem et reste des années

- Os et dents: ressemblance chimique avec le phosphore, pour des longue durée

BFP++ Lait ++ BHE ++.

Aso : très faible fixation. DMA(V) (31,5%) > MMA(V) (27,1%) > Asi (III) (21.1 %) > arsénobetaine (16,7%)

Biotransformation:

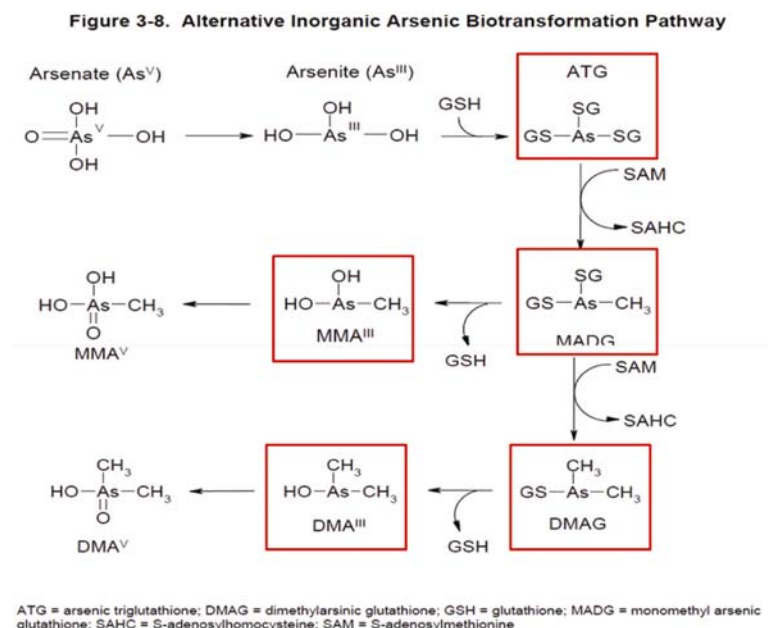
-n'intéressent que l'Asi puisque l'Aso est éliminé tel quel dans les urines.

a/Oxydation de As (III) en As (V)

b/Réduction : As (V) en As (III)

c/Méthylation : de l'As(III) → dérivés mono di & tri-méthyles,

1. R° catalysée par la **méthyltransférase** et accepte seulement **As(III)** comme substrat.
2. Le **glutathion** réduit est exigé, la (**SAM**) joue le rôle de donneur de méthyle.
3. Principal site de la méthylation = **foie** (la plupart des organes ont la capacité de méthyler l'Asi).
4. Réactions de méthylation transforment l'Asi en Aso qui est plus **rapidement éliminé** dans les urines.
5. Ces réactions ont un seuil de **limite** qui quand il est dépassé il y'a augmentation de la toxicité.



Excrétion:

-La voie : **urinaire++** : indice à **court** terme, les phanères indice d'exposition à **long** terme + la sueur, et les fécès.

-L'Aso (alimentaire) : 80 % sont éliminés en 10 jours.

-L'Asi absorbé et transformé en MMA et DMA sont rapidement éliminés : 50 en 5j.

MECANISME D'ACTION TOXIQUE :

La toxicité des composés As dépend de :

- forme chimique: Asi plus toxiques que Aso.

- l'As (III) plus toxique que l'As (V),
- l'absorption du produit qui dépendant de sa solubilité : les composés Asⁱ solubles (arsénite de sodium, acide arsénique, acide arsénieux) sont plus toxiques que les sels insolubles de l'As (arsenic trioxyde, arséniate de plomb)

Ordre de toxicité: arsine >

DMA^{III} ; MMA^{III} > As(III) > As(V) > MMA^V ; DMA^V > TMAO^V

(forme plus toxique= arsine gaz)

2. Inhibition de la phosphorylation oxydative:

As V : As= analogue structural des phosphate → Compétition entre arsénates et phosphates → arsénates d'ester d'ADP (↘ ATP ds cellule) → production ERO.

As V inhibe le métabolisme énergétique **Métabolisme des glucides** par la production de G6Arséniate / G6P

Inhibition de : Glycolyse, NGG, ↑ lactate

3. Action sur les groupements SH:

As III : affinité particulière pour grpmt sulfhydrile :

• Action sur l'acide dihydrolipoïque :

L'arsenic inhibe l'acide lipoïque, indispensable à la transformation du pyruvate en acétyl CoA, une inhibition des groupements thiols de l'acide dihydrolipoïque → blocage de la chaîne respiratoire et la synthèse d'ATP.

- **Action sur le glutathion** : ↘ taux de GSH.
- Action sur la **kératine**, Action sur les enzymes (transaminases).

4. Autres enzymes :

- Inhibition de la GSH réductase, Pyruvate DHase, succinate DHase, phosphatase, CYP450, ACE
- Les dérivées de **l'As V** ↑ l'activité des MAO

5. Action sur les stéroïdes :

arsénite : ↗ des stéroïdes (testostérone, progestérone) et inhibition de leur fixation sur leur R glucocorticoïde

6. Modification du métabolisme de l'hème :

- ↑ les activités de la porphobilinogène désaminase et de l'uroporphyrinogène décarboxylase, produisant

l'uroporphyrinurie et la coproporphyrinurie.

- ↓ activité de l'acide aminolévulinique synthétase et l'hème synthétase.

7. Effet sur l'ADN : AsIII

- Des **coupures** monocaténaïres : incorporation de Arsenite dans les nucléotides
- Aberrations chromosomiques; échange entre chromatides sœurs; et micronoyaux
- oxydation de bases et amplification des effets **mutagènes** des rayons UV

Le MMA(III) et le DMA(III) sont directement génotoxiques, leur effet sur l'ADN > As(III)

Le mécanisme génotoxique semble **non direct**, du à la capacité de l'arsenic à:

- perturber l'**apoptose**,
- inhiber la **réplication** (inhibition de la ligase, et des endonucléases)

8. Stress oxydatif et production des RL :

Lors des R^o méthylaion : génération d'ERO + As réagit avec GSH (principal agent complexant des RL),

Mécanisme de production des ERO :

- Activation de la **NADPH oxydase** et Inhibition de la respiration mitochondriale ↘ ATP
- production d'H₂O₂ suivant la réaction (oxydation As(III) en (V)) : $H_3AsO_3 + H_2O + O_2 \rightarrow H_3AsO_4 + H_2O_2$
- libération du **Fe²⁺** : à partir de la ferritine et par induction de l'hème oxygénase
- $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow OH \cdot + OH \cdot + Fe^{3+}$ (réaction de fenton)
- Sous l'action de la MPO, $H_2O_2 + Cl^- \rightarrow HOCl$

Les EOR générées lors de l'exposition à l'As provoquent un stress oxydatif et entraînent un certain

nombre de réponses cellulaires: **↑ de la synthèse de glutathion, Induction des protéines de stress**(méthallothionéine, Heat Shock Proteins), **Altération des voies de signalisation cellulaire**

9. Cancérogénèse :

Résultante des **effets sur l'ADN** et de la **production de radicaux libres**.

1. stress oxydatif,
2. altération de la **réparation** et la **méthylation** de l'ADN,
3. altération des facteurs de croissance,
4. stimulation de la prolifération cellulaire, promotion/progression, suppression p53
5. amplification des gènes oncogènes (As(III) et AS (V) **↑** de la synthèse de la DHF réductase
→prolifération cellulaire

10. Tolérance :

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.

On donne souvent à cette accoutumance le nom de **mithridatisation**, en raison du fait qu'à l'époque de la Rome antique. MITHRIDATE, roi du Pont, redoutait tellement d'être empoisonné par ses ennemis qu'il s'était entraîné à absorber de petites doses de poison et était parvenu à « s'immuniser ».

SYMPTOMATOLOGIE DE L'INTOXICATION :

Troubles	Digestifs	Hépatorénales	Laryngobronchique	Cutané, Nerveux
SUR AIGUE	Très intense			
AIGUE	Intense			
CHRONIQUE	+ / -			Dominante

1. Intoxication sur aigue :

Brûlures du TD + céphalées ☑ Douleur épigastrique et abdominale ☑ NV et D séreuse riziforme (choléra)
☑SOIF Etat de choc (hypovolumie) ☑ hypotension ☑ insuffisance rénale ☑ collapsus ☑ Mort < 24h

2. Intoxication aigue :

	2-3 J : Rémission	4-5 J : Rechute	1-2 semaines
Troubles digestifs (-) intenses	soif + I Ren reste	- Hyper sécrétion nasale, salivaire et Laryngobronchique - Déficience générale : Hépatique, Cardiaque, Rénale cutanée - POLYNEURITE SENSITIVE MOTRICE (mains griffe)	Mort possible

3. Intoxication chronique : ARSENICISME

- **Troubles non spc** : digestif et Laryngobronchique
- **Lésion cutanée** : - Erythèmes purpura (attenite hépatique VitK) - Melanodermie - Bandes de Mees - Epithelioma spino cellualire - hyperkératose palmo-plantaire - tumeurs localisé - Maladie de Bowen
- **Atteintes du système nerveux**: neuropathies sensitivomotrice douloureuse :
Symétrique – extrémité – ascendante – paresthésies des main et des pieds – paralysie flasques (GUILLAIN BARRE)
- **Effet cancérogène** : Cancer de **Foie** et des voies **Respiratoires**, carcinome **Cutané**, cancer de la **Vessie**, des **Reins** (classé par le CIRC : groupe 1)
- **Effet sur reproduction & développement** : Arséniate de plomb est classé reprotoxique catégorie 1 et 3

BIO MARQUEURS DE L'EXPOSITION A L'ARSENIC:

1. Arsenic sanguin :

- **Asi** : indicateur d'exposition très **récente** ou d'exposition à des doses relativement élevées voire d'exposition chronique stable

VN ≤ 20 µg/l

2. Arsenic urinaire :

- Dans les urines, dosage (**AsIII+AsV+MMA+DMA**) = biomarqueur le plus représentatif d'une exposition à l'Asi.

- reflète une exposition **récente** (un an) à l'Asi, qu'elle soit par inhalation ou par ingestion.

N ≤ 10-15 µg/l,
travailleurs exposés ≤ 50 µg/g créa

3. As dans les cheveux et les ongles :

- Indicateur d'une exposition ancienne,
- dater l'intoxication.

Cheveux 1 µg/g 20-50 µg/g
Ongles <4 µg/g <13 µg/g

ANALYSE TOXICOLOGIQUE :

a) Prélèvement :

Eaux : flacons plastique ou verre lavé à HNO₃, acidifié puis extrait (éviter volume mort)

Air : filtre, débit : litre/min, puis piégée dans un barboteur (H₂O₂ + HNO₃)

Sol : séché puis tamisé à 2mm, broyé à une dimension inférieure à 200 µm avant minéralisation

Sang, urine, phanères, viscères

b) Extraction : Minéralisation acide

c) Méthodes d'analyse :

1. Méthodes chimiques:

a- Martin et floret

réduction de As en hydrogène arsénié et sa réaction avec le diéthyl dithiocarbamate d'argent en solution pyridinique → complexe rouge soluble dans la pyridine apprécié en spectrophotométrie à 535nm.

La limite de détection est d'environ **10 micro g/l**



2. Méthodes physiques :

SAA four : dosage de l'As total LD est **20 µg/L**

SAA : hydrures (technique de choix) :

ICP- AES / ICP- MS / Activation neutronique / CPG: Après transformation en arsine ou triphénylarsine (volatil)/ **Fluorescence X**

3. Méthode électrochimique :

polarographie : Mesure du courant d'oxydation ou de réduction d'une substance électro-active à une électrode à goutte de mercure / **voltamétrie** LD l'ordre du **ng**

VN Intox chronique

