

Effets toxiques de l'arsénite de sodium sur la santé humaine et exposition des utilisateurs

Docteur Francine HARMANDON, Médecine du Travail - M.S.A. Tarn-Aveyron

L'arsenic

Les dérivés minéraux de l'arsenic, employés depuis très longtemps comme insecticide, fongicide, défoliant en agriculture, sont des agents cancérogènes reconnus. Ils appartiennent au groupe 1 des agents cancérogènes (1) par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) et à la catégorie 1 des agents cancérogènes (2) pour l'Union Européenne.

Les dérivés minéraux de l'arsenic dont l'arsénite de sodium sont classés T (toxique). La dose létale 50 (DL50) de l'arsénite de sodium est de 150 mg/kg par voie percutanée. Leur utilisation sous forme d'arséniat de plomb, dans la lutte contre les doryphores des pommes de terre, a été autorisée, en France, jusqu'en 1971 (3).

Depuis le seul usage agricole autorisé était le traitement, avec de l'arsénite de sodium, de l'esca et l'escoriose de la vigne. Son emploi est interdit depuis novembre 2001.

Toxicocinétique

La pénétration de l'arsenic dans l'organisme est possible par toutes les voies : cutanée, respiratoire, digestive. En milieu professionnel elle est à 80% digestive (déglutition des gouttelettes d'aérosol et/ou par contact avec les mains souillées). Son transfert se fait par voie sanguine vers l'ensemble des organes du corps humain. Muscle, peau, phanères, os constituent des lieux de stockage.

Il agit en perturbant les mécanismes enzymatiques. Métabolisé au niveau du foie en acide monométhylarsonique (MMA) et en acide diméthylarsonique (DMA), l'arsenic est éliminé essentiellement par voie urinaire, soit sous forme inorganique soit sous forme méthylée.

Toxicologie humaine

L'arsenic a de tout temps été utilisé soit comme poison (Les BORGIA, La VOISIN) soit comme remède (traitement de la syphilis, du psoriasis). L'exposition professionnelle non protégée à l'arsenic ou à ses dérivés est responsable de maladies professionnelles (tableau n°10 du régime agricole, tableau n°20, 20bis et 21 du régime général). C'est un irritant cutané-muqueux, donnant :

-des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée,- des rougeurs, irritations cutanées et oculaires,

-des atteintes neurologiques : douleurs, paresthésie, faiblesse musculaire, polynévrite à minima,

- des troubles du rythme cardiaque,

- des signes généraux : asthénie, sensation de vertige.

Des nombreuses observations en milieu professionnel réalisées dans divers pays, ont montré le pouvoir cancérogène de l'arsenic métal au niveau pulmonaire, cutané, hépatique.

Une étude suédoise effectuée dans les années soixante-dix a mis en évidence une incidence accrue de fausses couches chez les femmes travaillant dans une fonderie de cuivre, ainsi qu'un nombre important de malformation et de petits poids de naissances chez leurs nouveau-nés.

En 2000 la MSA a décidé de mener une étude sur l'exposition à l'arsenic suite à deux constatations (3) :

- le recours de plus en plus fréquent à des entreprises extérieures spécialisées dans les traitements à base d'arsenic, exposants des salariés pendant plusieurs semaines à l'arsénite de sodium,

- le signalement d'intoxications suite

à des expositions à l'arsenic par le réseau de toxicovigilance de la MSA (20 entre 1997 et 1999).

Cette étude bénéficie des progrès de la toxicologie analytique qui permet actuellement le dosage urinaire de l'arsenic inorganique (Asi) et de ses métabolites méthylés, l'acide monométhylarsonique (MMA) et l'acide diméthylarsonique (DMA).

L'étude : sujets et méthodes

L'étude s'intéresse à divers professionnels agricoles et comprend deux phases :

- la première se situe en fin de période de traitement, c'est-à-dire après une période d'exposition plus ou moins prolongée selon les sujets,

- la seconde cible des sujets effectuant leur première journée de traitement à l'arsenic.

Première phase

La première phase de l'étude s'est déroulée en février mars 2000 dans le département de l'Hérault. Quatre groupes ont été étudiés :

- un groupe témoin résidant dans la région étudiée et non exposé professionnellement à l'arsenic (n=14);

- un groupe 1 = salariés d'entreprises de travaux agricoles réalisant les applications d'arsenic pour les viticulteurs (n=15);

- un groupe 2 = exploitants ou de salariés agricoles réalisant les traitements à l'arsenic sur leur propre exploitation (n=16);

S'agissant du matériel utilisé et du port d'EPI pour les exposés, les informations sont quelquefois partielles (manquantes ou incomplètes sur certains auto-questionnaires).

A partir des données disponibles, la comparaison des excréments urinaires d'arsenic des utilisateurs d'EPI et des autres travailleurs ne montre jamais de différence statistiquement significative que l'on prenne en considération le port d'un masque, de gants, d'une combinaison adaptée ou de l'ensemble gants, combinaison et masque. La présence d'une cabine sur le tracteur n'influence pas non plus les résultats de façon significative (tableau II).

Seconde phase

Trente-cinq sujets ont participé à cette étude mais seulement 34 sujets ont été inclus. En effet, pour un sujet, des résultats biologiques surprenants avant exposition (39,9 µg/g de créatinine) ont été à l'origine d'un interrogatoire complémentaire permettant de mettre en évidence une pré contamination. Ce sujet a été exclu de l'étude.

L'analyse de l'évolution des médianes d'arsenicurie avant et après exposition en fonction du matériel utilisé, du port d'EPI (tableau III), des souillures et contaminations, met en évidence un effet favorable mais non significatif du port d'un vêtement (p = 0,092), d'une protection respiratoire (p = 0,440) ou de gants adaptés (p = 0,916) ; le port cumulé de deux ou trois de ces EPI, quels qu'ils soient, n'entraînent pas de diminution significative de l'arsenicurie. En revanche, l'utilisation d'une cabine fermée (p = 0,022) ou d'un matériel correct (p = 0,046) a un effet protecteur statistiquement significatif.

La concentration urinaire d'arsenic est corrélée de façon significative au nombre de contaminations comptabilisées pendant la préparation de la bouillie et son application (p = 0,014). Par contre, il n'y a pas de liaison entre l'arsenicurie et le nombre de contaminations pendant les pauses. Le nombre de souillures ou contaminations n'est pas lié à la durée du traitement (p = 0,372). Il n'est pas significativement différent chez les applicateurs disposant d'une cabine fermée (médiane=17) de celui observé chez ceux qui n'ont pas de cabine fermée (médiane = 20 ; p = 0,474).

Les circonstances des contaminations pendant la journée de travail sont :

- les opérations de réglage du matériel avec ou sans problème(s) en début de traitement,
- les incidents techniques ou les pauses dans la phase intermédiaire,
- le relâchement de la vigilance lors d'une durée d'application égale ou supérieure à 6 heures, le nombre de souillures et contaminations étant proportionnellement plus importants en fin de phase d'application.

La photographie sous UV du matériel a révélé après une journée d'utilisation la présence de nombreuses souillures par la bouillie pulvérisée. Ces souillures couvraient le châssis, une partie de la cuve et la réserve d'eau, située à l'arrière du tracteur et destinée au lavage des mains des applicateurs.

Conclusion

Les dérivés minéraux de l'arsenic sont classés dans le groupe 1 des agents cancérigènes (1), depuis la réévaluation par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 1987, [2, 3] et dans la catégorie 1 des agents cancérigènes (2) par l'Union européenne. Du fait de l'absence de modèle animal de cancérogenèse, ce classement est essentiellement fondé sur des données épidémiologiques [2, 5, 6, 7, 8] montrant un risque élevé de cancers cutanés et bronchiques chez des travailleurs exposés [2], de cancers cutanés, broncho-pulmonaires et des voies urinaires dans les populations consommant des eaux riches en arsenic [5].

Le décret de 2001 sur la prévention des risques cancérigènes [9] pris en application de directives européennes (97/42/CE du 27 juin 1997 et 99/38/CE du 29 avril 1999) oblige à substituer, chaque fois que c'est possible, des substances moins dangereuses aux cancérigènes de catégorie 1.

A défaut, ces substances doivent être utilisées en vase clos ou au moins avec des protections efficaces. Or les conditions pratiques d'utilisation, comme cette étude le démontre, ne permettent pas de garantir l'absence de contamination des applicateurs.

Ce constat a conduit le Ministère de l'Agriculture à interdire, en novembre 2001, l'emploi de l'arsenic inorganique pour le traitement des vignes, en France.

	<i>Témoins</i>	Groupe 1	<i>Groupe 2</i>	Groupes 1 + 2	Groupe 3
Nombre de sujets	14	15	16	31	8
Arsenicurie maximale (µg/g créatinine)	12,8	200,7	226,7	226,7	50,5
Arsenicurie médiane (µg/g créatinine)	4,9	70,3	23,3	26,9	6,7
Arsenicurie minimale (µg/g créatinine)	1	4,9	4,8	4,8	4,1
Durée d'exposition maximale (jours)	0	60	7	60	40*
Durée d'exposition médiane (jours)	0	28	3	5,5	3*
Durée d'exposition minimale (jours)	0	5	1	1	1*

* Durée de l'intervention sur les ceps après le traitement par l'arsenic

Tableau I : arsenicurie et durée d'exposition dans les différents groupes de la première phase

Matériel et équipements de protection individuelle	Arsenicurie en µg/g de créatinine (n*)		P value
	OUI	NON	
Cabine	64.9 (14)	41.6 (12)	0.714
Masque	24.2 (12)	42.2 (18)	0.596
Combinaison	25.0 (21)	56.4 (9)	0.588
Gants	26.7 (28)	21.8 (2)	
Trois équipements portés (masque, combinaison, gants)	23.3 (10)	42.2 (20)	0.344

* n = nombre de sujets concernés

Tableau II : Médiane des différences d'arsenicurie des groupes 1 et 2 de la première phase selon le matériel utilisé et les EPI portés

Matériel et équipements de protection individuelle	Arsenicurie en µg/g de créatinine (n*)		P value
	OUI	NON	
Cabine fermée	1.5 (18)	14.0 (12)	0.022
Matériel adapté	-0.2 (9)	9.4 (25)	0.046
Masque adapté	3.1 (8)	6.6 (26)	0.440
Vêtements adaptés	0.4 (11)	8.4 (22)	0.092
Gants adaptés	5.4 (20)	9.0 (14)	0.916
Bottes en caoutchouc	-0.2 (9)	7.2 (25)	0.250
Masque, combinaison, gants	-1.1 (5)	6.5 (28)	0.394

* n = nombre de sujets concernés

Tableau III : Médiane des différences d'arsenicurie avant et après exposition dans la seconde phase selon le matériel utilisé et les EPI portés

Tableau 20, 20 bis, 20 ter 21, 10 : maladies professionnelles citées

20

REGIME GENERAL

Affections professionnelles provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux

Date de création : Décret du 10 novembre 1942	Dernière mise à jour : Décret du 19 juin 1985	
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. Intoxication aiguë : Insuffisance circulatoire, troubles du rythme; arrêt circulatoire ; Vomissement, diarrhée, syndrome de cytolyse hépatique ; Encéphalopathie ; Troubles de l'hémostase ; Dyspnée aiguë.	7 jours	Tous travaux exposant à la manipulation ou à l'inhalation d'arsenic ou de ses composés minéraux, notamment :
B. Effets caustiques : Dermite de contact orthoergonique, plaies arsénicales ; Stomatite, rhinite, ulcération ou perforation de la cloison nasale ; Conjonctivite, keratite, blépharite.	7 jours	Traitement pyro-métallique de minerais arsenicaux ; Traitement pyro-métallique de métaux non ferreux arsenicaux ; Fabrication ou emploi de pesticides arsenicaux ;
C. Intoxication sub-aiguë : Polynévrite ; Mélanodermie ; Dyskératose palmo-plantaire.	90 jours	Emploi de composés minéraux arsenicaux dans le travail du cuir, en verrerie, en électronique
D. Affections cancéreuses : Dyskératose lenticulaire en disque (maladie de Bowen) ; Epithélioma cutané primitif ; Angiosarcome du foie	40 ans	

20 bis

REGIME GENERAL

Cancer bronchique primitif provoqué par l'inhalation de poussières ou de vapeurs arsenicales

Date de création : Décret du 19 juin 1985		Dernière mise à jour : Décret du 22 juillet 1987	
Désignation de la maladie	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux 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	

20 ter

REGIME GENERAL

Cancer bronchique primitif provoqué par l'inhalation de poussières ou de vapeurs arsenicales

Date de création : Décret du 30 avril 1997		Dernière mise à jour : -	
Désignation de la maladie	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies	
Cancer bronchique primitif.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux d'extraction au fond dans les mines de minerais renfermant des arseno-pyrites aurifères. Travaux de concassage et de broyage effectués à sec de minerais renfermant des arseno-pyrites aurifères	

21

REGIME GENERAL

Intoxication professionnelle par l'hydrogène arsénié

Date de création : Décret du 10 novembre 1942		Dernière mise à jour : décret du 13 septembre 1955	
Maladie engendrées par l'hydrogène arsénié	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies	
Hémoglobinurie	15 jours	Travaux exposant aux émanations d'hydrogène arsénié notamment :	
Ictère avec hémolyse	15 jours	Traitement des minerais arséniaux ;	
Néphrite azométrique	30 jours	Préparation et emploi des arséniures métalliques ;	
Accidents aigus (coma) en dehors des cas considérés comme accidents du travail	3 jours	Décapage des métaux ; détartrage des chaudières Gonflement des ballons avec de l'hydrogène impur	

Affections professionnelles provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux

Date de création : Décret du 17 juin 1955		Dernière mise à jour : Décret du 8 août 1986
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. Effets caustiques : -dermite de contact orthoergique, 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 cytolysé hépatique ; -troubles de l'hémostase ; -encéphalopathie ; -dyspnée aiguë.	7 jours	
C. Intoxication subaiguë ou chronique : -polynévrite ; -mélano-dermie ; -dyskératose palmo-plantaire.	90 jours	
D. Affections cancéreuses : -dyskératose lenticulaire en disque (maladie de Bowen) ; -épithélioma cutané primitif ; -angiosarcome du foie -cancer bronchique primitif	40 ans	

BIBLIOGRAPHIE

- [1] - Dubos B., Larignon P.
- L'esca, ou le Black dead arm.
La vigne, 2001;125, pp.32-33.
- [2] - IARC - Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Supplement 7, IARC, Lyon, 1987.
- [3] - Testud F., Brunner F.
- L'arsénite de sodium.
In : Testud F., Garnier R., Delemotte B. - Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris, Eska, 2001, pp. 193-204.
- [4] - Exposition à l'arsenic viticulture dans dix départements français JP. Grillet*, A. Adjémian*,
G. Bernadac**, J. Bernon**, F. Brunner*, G Durand**, R. Garnier***
- * Echelon national de médecine du travail de la Mutualité Sociale Agricole
** Service de santé et sécurité au travail de la Mutualité Sociale Agricole de l'Hérault
*** Institut Inter-Universitaire de médecine professionnelle en Ile-de-France
- [5] - IARC - Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 84. Some drinking
- [6] - Guo H., Lu F. - Arsenic ingestion and internal cancers. American Journal of Epidemiology, 1994;139, pp. 1233-1234.
- [7] - Jarup L., Pershagen G., Wall S. - Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers : a dose-response study. American Journal of Industrial Medicine, 1989 ;15, pp. 31-41.
- [8] - Hung-Yi C., Shu-Ti C., Yi-Hsiang H., Yi-Li C. et coll. - Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water. American Journal of Epidemiology, 2001;153, pp. 411-421.
- [9] - Décret du 1^{er} février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques