

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1994

Thèse n° 115/11

LA NEUROPATHIE DE L'INTOXICATION ARSENICALE AIGUE : A PROPOS DE DEUX CAS

THÈSE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 121519 9

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le

Mardi 12 avril 1994

par

Eric DUPOUY

né le 6 août 1963 à Brive (Corrèze)

Membres du Jury

- M. le Professeur LABROUSSE C. Président
- M. le Professeur HUGON J. Juge
- M. le Professeur LAUBIE B. Juge
- M. le Professeur PIVA C. Juge
- M. le Professeur DUMONT D. Membre invité

Ex: 1

Silip

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1994

Thèse n°15

LA NEUROPATHIE DE
L'INTOXICATION ARSENICALE AIGUE :
A PROPOS DE DEUX CAS

THÈSE

pour le **Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine**

Présentée et soutenue publiquement le

Mardi 12 avril 1994

par

Eric DUPOUY

né le 6 août 1963 à Brive (Corrèze)

Membres du Jury

- M. le Professeur LABROUSSE C. Président
M. le Professeur HUGON J. Juge
M. le Professeur LAUBIE B. Juge
M. le Professeur PIVA C. Juge
M. le Professeur DUMONT D. Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE LIMOGES

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur VANDROUX

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO RHYNO LARYNGOLOGIE
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	PEDIATRIE
DENIS François	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE

LABADIE Michel
LABROUSSE Claude
LABROUSSE François
LASKAR Marc
LAUBIE Bernard
LEGER Jean-Marie
LEROUX-ROBERT Claude
LIOZON Frédéric
MALINVAUD Gilbert
MENIER Robert
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques
MOULIES Dominique

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
PSYCHIATRIE D'ADULTES
NEPHROLOGIE
Clinique Médicale A
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE

OUTREQUIN Gérard
PECOUT Claude
PERDRISOT Rémy
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine
PILLEGAND Bernard
PIVA Claude
PRALORAN Vincent
RAVON Robert
RIGAUD Michel
ROUSSEAU Jacques
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre
TABASTE Jean-Louis
TREVES Richard
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude
WEINBRECK Pierre

ANATOMIE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PARASITOLOGIE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
NEUROCHIRURGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THERAPEUTIQUE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
MALADIES INFECTIEUSES

MOULIN Jean-Louis

Professeur associé à mi-temps

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Maryse POMMARET

Je dédie cette thèse,

A la mémoire de mon grand-père

A ma grand-mère

A ma mère, à mon père

Pour tout leur amour, leur dévouement et leur soutien constant.

Que cet ouvrage soit un témoignage affectueux de ma reconnaissance et de mon admiration.

A Chantal, avec tout mon amour.

A toute ma famille

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur LABROUSSE C.

Rééducation fonctionnelle
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service.

Soyez remercié d'avoir bien voulu présider le jury de cette thèse.

L'étendue de vos connaissances et la vigueur de votre enseignement ont, tout au long de nos études, séduit notre admiration.

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur HUGON J.

Histologie Embryologie Cytogénétique.

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de notre jury.

Pour l'amabilité et la spontanéité de votre accueil, veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre profond respect.

A Monsieur le Professeur LAUBIE B.

Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

*Soyez remercié d'avoir accepté de siéger dans notre jury.
Grâce à votre gentillesse et à votre don pour la pédagogie vous
avez su nous faire apprécier votre discipline.*

Monsieur le Professeur PIVA C.

Médecine Légale
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous vous avez fait l'honneur de diriger ce travail et nous avez guidé avec beaucoup de compétence et de disponibilité. Nous gardons un excellent souvenir de notre stage de résident passé dans votre service.

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur DUMONT D.

Médecine du Travail
Médecin des Hôpitaux.

*Nous avons été sensible à votre attention, à votre gentillesse
lors de la réalisation de ce travail.
Soyez assuré de toute notre reconnaissance.*

**LA NEUROPATHIE DE
L'INTOXICATION ARSENICALE AIGUE :
A PROPOS DE DEUX CAS**

Sommaire

INTRODUCTION.....	4
1. HISTOIRE DE L'INTOXICATION AIGUE ARSENICALE.....	5
1.1. Histoire de l'arsenic.....	6
1.2. Historique des intoxications	6
2. PRESENTATION DE DEUX OBSERVATIONS	9
2.1. Observation n° 1	10
2.2. Observation n° 2	14
3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE L'ARSENIC.....	30
3.1. L'élément arsenic dans la classification de Mendeleiev.....	31
3.2. Propriétés physiques	31
3.2.1. Les formes cristallisées	31
3.2.2. Les formes amorphes.....	32
3.2.3. Les formes amorphes aux rayons X.....	32
3.3. Propriétés chimiques	32
3.4. Les dérivés arsenicaux	33
3.4.1. Les dérivés inorganiques de l'AS.....	33
3.4.1.1. Les combinaisons hydrogénées	33
3.4.1.2. Les combinaisons halogénées.....	33
3.4.1.3. Les combinaisons oxygénées.....	34
3.4.1.4. Les combinaisons sulfurées.....	34

3.4.2.	Les dérivés organiques de l'AS.....	35
3.4.2.1.	Les dérivés trivalents.....	35
3.4.2.2.	Les dérivés pentavalents.....	35
3.4.2.3.	Les dérivés organiques de structure inconnue d'origine animale.....	35
4.	REPARTITION DE L'ARSENIC.....	36
4.1.	Sources naturelles de l'arsenic.....	37
4.2.	Usages et sources d'exposition actuels	38
5.	TOXICOLOGIE DE L'ARSENIC	40
5.1.	Toxicité de l'arsenic.....	41
5.1.1.	Les dérivés inorganiques de l'AS	41
5.1.2.	Les dérivés organiques de l'AS	41
5.2.	Toxicocinétique de l'arsenic.....	43
5.2.1.	L'absorption	43
5.2.1.1.	Au niveau du tractus gastro-intestinal.....	43
5.2.1.2.	Au niveau de la peau et par voie respiratoire.....	44
5.2.2.	La distribution	44
5.2.3.	Le métabolisme	45
5.2.4.	L'élimination	46
5.2.4.1.	Élimination digestive	47
5.2.4.2.	Élimination rénale.....	47
5.2.5.	Mécanisme d'action.....	47
5.2.5.1.	Au niveau cellulaire.....	47
5.2.5.2.	Mécanisme des effets systémiques	48
6.	LES MANIFESTATIONS CLINIQUES	50
6.1.	La forme suraiguë.....	51
6.2.	La forme aiguë.....	51
6.2.1.	Les manifestations digestives.....	52
6.2.2.	Les manifestations cardiovasculaires	52
6.2.3.	Les manifestations rénales	53
6.2.4.	Les manifestations hépatiques	53
6.2.5.	Les manifestations neurologiques précoces	53
6.2.6.	Les manifestations respiratoires.....	54
6.2.7.	Les manifestations cutanéomuqueuses	54
6.2.8.	Autres manifestations.....	54
6.2.9.	Les manifestations hématologiques	54
6.2.10.	Les troubles de la coagulation	55
6.3.	La forme sub-aiguë.....	56
6.3.1.	Les manifestations cutanées	56
6.3.2.	Les manifestations neurologiques.....	58
6.3.2.1.	La neuropathie arsenicale	58
6.3.2.2.	Les encéphalopathies.....	63
6.3.2.3.	Les myélites.....	63

6.4. La forme chronique.....	64
7. LE DOSAGE DE L'ARSENIC.....	65
7.1. Méthode de dosage	66
7.2. Conclusion sur les méthodes de dosage.....	69
7.3. Concentrations normales chez l'homme.....	70
7.3.1. Concentration normale dans le sang	70
7.3.2. Concentration normale dans les urines	70
7.3.3. Concentration normale dans les phanères et les ongles.....	71
7.3.4. Concentration dans les nerfs périphériques.....	72
8. ASPECT ELECTROPHYSIOLOGIQUE DE LA NEUROPATHIE ARSENICALE.....	73
9. TRAITEMENT.....	76
9.1. Traitement non spécifique.....	77
9.1.1. Traitement évacuateur	77
9.1.2. Traitement symptomatique	78
9.2. Traitement par chélateurs.....	78
9.2.1. Le Dimercaprol	78
9.2.2. La D-pénicillamine	80
9.2.3. Le DMSA, DMPS et DMS.....	81
9.2.4. Autre traitement : les donneurs de méthyls	82
10. LA REEDUCATION.....	84
10.1. Phase aiguë tétraparétique	85
10.2. Reprise d'une activité gestuelle	89
10.3. L'ergothérapie	91
CONCLUSION	93
BIBLIOGRAPHIE.....	96

Introduction

A partir de deux observations d'intoxication aiguë arsenicale accompagnée de neuropathies périphériques, nous allons, après un bref rappel historique, analyser les propriétés physico-chimiques, la toxicité, la cinétique, les différentes manifestations cliniques, notamment les troubles neurologiques de l'arsenic.

Nous étudierons également les différentes méthodes de dosage et nous nous intéresserons au traitement et à la rééducation de ces troubles neurologiques qui n'est pas sans poser de difficultés.

□□□□

1

HISTOIRE DE L'INTOXICATION

AIGUE ARSENICALE

1.1. HISTOIRE DE L'ARSENIC (A.S.)

Cinq siècles avant J.-C., les Grecs connaissaient déjà l'arsenic et lui donnèrent son nom qui signifiait "*Mâle et tuer, vaincre*".

Les vertus thérapeutiques de l'arsenic sont connues depuis longtemps puisque Hippocrate l'utilisait dans le traitement des ulcères sous forme de sulfure d'arsenic.

Très tôt, il retint l'attention des chercheurs et, dès le VIII^e siècle, l'alchimiste arabe JABIR Ibn Hagyan obtint l'arsenic blanc en chauffant le sulfure jaune d'arsenic.

En 1250, Albertus MAGNUS aurait obtenu de l'arsenic élémentaire en chauffant de l'arsenic blanc avec du savon.

Mais ce ne fut qu'à partir de 1760, que Louis CADET synthétisa l'oxyde de cacodyle, composé organique, précédant les découvertes d'ERLICH sur les dérivés aromatiques.

Dès lors, il connut une grande vogue en devenant le traitement de choix de grands fléaux tels que la syphilis, la maladie du sommeil, la peste.

1.2. HISTOIRE DES INTOXICATIONS

De tout temps, on a pu noter des intoxications criminelles, volontaires ou accidentelles.

Parmi les intoxications volontaires, citons TITE-LIVE (71) qui rapporte qu'en l'année 423 de la République Romaine, "*un grand nombre de morts subites, toutes avec les mêmes symptômes, jetèrent tout à coup l'effroi dans la société romaine*". On ne savait à quelle cause attribuer de si nombreux décès. C'était comme une épidémie, lorsqu'une esclave dénonça le complot formé par vingt dames romaines qui se livraient à la composition de breuvages

empoisonnés pour se défaire de ceux qui leur déplaisaient et dont elles voulaient recueillir la succession.

Elles soutinrent, pour leur défense, que ces breuvages étaient des remèdes. A la demande de l'esclave qui les avait dénoncées, on les invita, à titre d'essai, à boire leur préparation et elles en moururent toutes.

Avant ce jour, il n'avait jamais été question à Rome d'empoisonnement.

Sous les empereurs, SUETONE (66) rapporte qu'il y eut des empoisonneurs attachés pour ainsi dire à la maison impériale : tel fut LOCUSTE qui composa le breuvage qui fit périr BRITANNICUS.

Au cours des siècles, la science des empoisonneurs se perfectionna.

Certaines intoxications criminelles furent rendues célèbres notamment par les Borgia qui mélangeaient à l'arsenic de la Cantharide. Dans la célèbre affaire des poisons, elles jouèrent en France un rôle historique compromettant ainsi Catherine Deshayes dite "*La voisine*" et la marquise de Brinvilliers.

La Brinvilliers se débarrassa de son père, Monsieur d'Aubray, de ses deux frères, de sa soeur, et de son amant ; et c'est à elle que nous devons le surnom célèbre de "*Poudre de succession*" attribué à l'arsenic.

Ces intoxications furent à l'origine de procès célèbres.

Ainsi, en 1840, le procès de Marie Lafarge née Cappelle, eut une grande audience nationale. Elle fut accusée d'avoir empoisonné son mari Charles avec l'arsenic et condamnée à la réclusion perpétuelle. Il semblerait que le fait d'avoir été condamné auparavant pour un vol de bijoux aggrava le verdict.

Si Marie Lafarge comparait à nouveau devant une cour d'assise, la présomption d'innocence jouerait certainement en sa faveur, les jurés se prononceraient pour l'acquittement au bénéfice du doute.

Au début du siècle, il y eut l'affaire qui secoua la bourgeoisie bordelaise concernant la mise en examen de Mme Canaby, au sujet du décès de son mari : affaire qui fut reprise par François Mauriac dans son roman "*Thérèse Desqueyroux*".

Nous retiendrons aussi l'affaire Marie Besnard qui souleva également de nombreuses polémiques : elle épousa son cousin qui, tuberculeux, devait mourir en 1927 ; puis elle prit pour époux Léon Besnard, et de 1938 à 1945, les deux nouveaux mariés héritèrent de la grand-mère, du père, de la mère, de la soeur de Léon, du père de Marie, de deux amis de la famille et de deux cousines qui décédèrent à huit jours d'intervalle.

On mourrait beaucoup chez les Besnard...

Puis, après avoir absorbé un potage, Léon rendit l'âme en 1947, non sans avoir confié ses soupçons à une postière intime de la famille, en lui affirmant qu'il aurait vu Marie verser un liquide blanc dans son potage.

Expertises, contre-expertises se succédèrent sans résultats concluants, ceux-ci variant selon les procédés utilisés pour les dosages.

L'arsenic fut responsable d'intoxications accidentelles alimentaires graves ; ce fut le cas d'un brasseur de Manchester qui, par souci d'économie, aurait utilisé un acide sulfurique qui renfermait de fortes quantités d'arsenic pour faire fermenter l'orge. De ce fait, la bière contenait 2 cg par litre d'acide arsénieux. Sachant qu'un ouvrier manuel peut boire jusqu'à 4 litres de bières par jour, on comprend comment 4 000 personnes furent malades et 300 décédèrent.

Citons également le village de Villalier qui utilisait une nappe d'eau située à trente mètres de l'Orbiel, rivière dans laquelle se déversaient les résidus de la mine de Salsigne, fabriquant de l'acide sulfurique, du bismuth et de l'arsenic. Progressivement, un grand nombre d'habitants souffrait de maux variés et inexplicables pendant quatre ans, jusqu'à ce que l'on découvre dans l'Orbiel 600 mg d'arsenic par litre.

En 1943, LINNEWEH et ZETTEL rapportent 170 cas d'intoxication arsenicale chez des soldats qui avaient bu l'eau d'une source contenant de l'arsenic.

2

OBSERVATIONS

2.1. OBSERVATION N° 1

Notre première observation est celle d'un homme, qui à l'âge de 50 ans, ingéra volontairement une dose importante d'arséniat de plomb au cours de l'année 1983. Les premières manifestations cliniques apparurent à la 36^e heure : vomissements abondants, non rythmés par les repas et diarrhée. Quatre jours plus tard, apparaissent des paresthésies à prédominance distale des quatre membres, d'évolution ascendante (genoux-coudes).

Alors que le tableau digestif s'estompe, le malade est hospitalisé au dixième jour d'évolution, en raison d'une instabilité à la marche, témoignant d'un trouble sensitif profond. Deux jours plus tard, au 12^e jour d'évolution, un déficit moteur distal s'installe. Il s'aggraverait durant une semaine.

Vingt jours après l'intoxication, les signes neurologiques sont à leur maximum. Le tableau neurologique comporte un déficit distal complet des membres supérieurs et inférieurs, un déficit incomplet en proximal avec un testing à 4 aux membres supérieurs, 3 aux membres inférieurs, aréflexie ostéo-tendineuse totale, ataxie profonde, anesthésie douloureuse en gants et en chaussettes. S'y associent des troubles trophiques dominés par l'amyotrophie et une hypersudation palmoplantaire.

Encore peu marqués, les troubles articulaires frappent les deux mains, réalisant une petite limitation bilatérale des métacarpo-phalangiennes et des interphalangiennes proximales avec distance pulpe-paume à 1 cm.

L'évolution se fera lentement vers la résolution. Le réveil distal de la commande n'apparaîtra aux membres supérieurs qu'à partir du cinquième mois. De même la reprise de la marche ne sera possible qu'à partir du septième mois, nécessitant l'utilisation d'orthèses cruropédieuses et de releveurs des pieds.

Le premier EMG, dont nous disposons, au deuxième mois évolutif, met en évidence une atteinte mixte sensitivo-motrice axonale sévère marquée par le caractère instimulable des troncs SPE, SPI aux deux membres inférieurs et médian et cubital droits, avec présence d'une importante activité de dénervation au repos (potentiels de fibrillation et potentiels lents de dénervation) sans

modulation d'effort. Une discrète atteinte démyélinisante est objectivée par une augmentation de la latence motrice distale des nerfs cubital et médian gauches.

L'EMG était concordant avec la biopsie neuro-musculaire (au niveau de la jambe : nerf musculo-cutané) pratiquée au premier mois évolutif. Elle retrouvait une atteinte axonale sévère.

Le malade sortira du service à sa demande, au septième mois de l'intoxication. Il bénéficiera de rééducation près de son domicile et de séjour en centre de rééducation.

Il sera revu dans le service deux ans après le début des troubles et ensuite épisodiquement.

L'état, en 1991, diffère peu de celui qui existait à la fin de la deuxième année d'évolution.

Du point de vue orthopédique, on assistera malheureusement à l'apparition de raideur articulaire : capsulite rétractile des deux épaules, enraidissement des doigts en flexion des MP, IPP et IPD, avec distance pulpe-paume à 8 cm, griffe fixée des orteils.

La récupération neurologique est cependant apparue : au muscles supérieurs, la commande distale est à 2, permettant une opposition du pouce jusqu'au cinquième doigt des deux côtés, ainsi que des prises digito-palmaires sans force. La récupération distale est nulle aux membres inférieurs. Le testing en proximal est à 4 aux membres supérieurs et inférieurs.

L'ataxie profonde reste majeure, nécessitant un contrôle visuel constant lors de la marche. S'y associe une anesthésie douloureuse des doigts et des pieds, nécessitant la prise intermittente mais fréquente de Temgésic ou Fortal. Les troubles trophiques sont inchangés, dominés par l'amyotrophie et l'hypersudation des extrémités.

A l'EMG, sept ans après l'installation du déficit, les stigmates d'atteinte axonale sévère persistent : SPE et SPI restent instimulables et l'ensemble des amplitudes des potentiels d'actions moteurs et sensitifs de nerfs médians et

cubitaires sont effondrées. Persistance d'un tracé simple neurogène sur les muscles explorés.

Sur le plan fonctionnel, la marche nécessite l'utilisation d'aides techniques : une canne anglaise, des chaussures orthopédiques, pour un périmètre de 100 mètres. La marche est à l'origine d'une acutisation des manifestations douloureuses, qui limitent encore son périmètre.

L'indépendance fonctionnelle est cependant presque complète, grâce à l'utilisation de vêtements avec fermeture velcro, et celle de gros manches pour les couverts. Seule la toilette nécessite la présence d'une aide humaine. Le Barthel est à 70.

Sur le plan social, le malade bénéficie de l'invalidité de troisième catégorie du régime général de la sécurité sociale. Il utilise une tierce personne (en moyenne 5 h par jour).

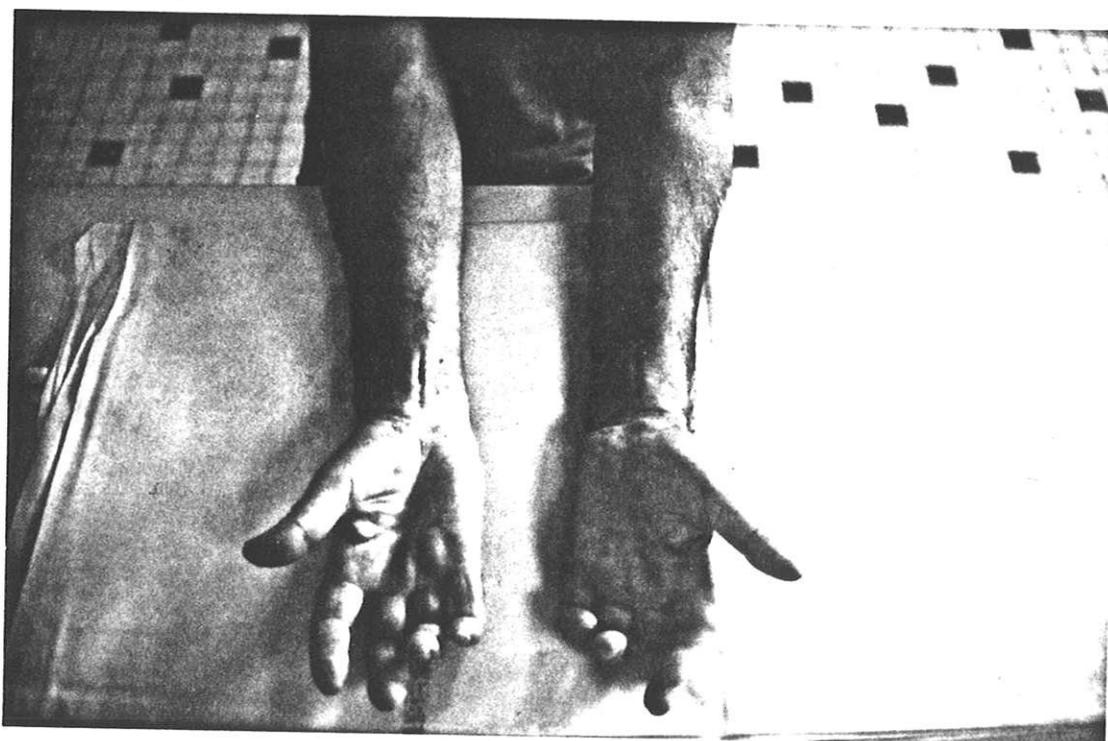
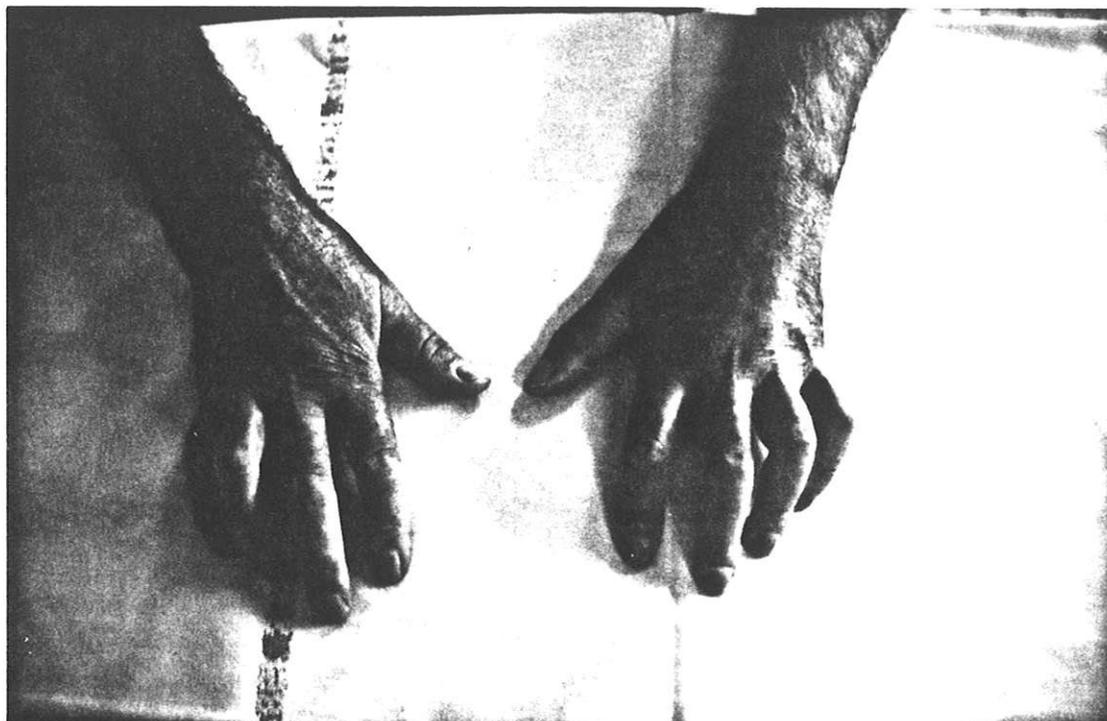
Le dernier examen en juillet 1993 effectué chez ce patient est sensiblement le même que celui réalisé précédemment. Cependant, on note une amélioration au niveau des pinces polyci-digitales qui peuvent être pratiquées jusqu'au cinquième doigt des deux côtés avec une certaine opposition. Les prises digito-palmaires sont possibles mais modérément fortes et on sent bien la contraction de l'éminence thénar.

La marche nécessite toujours la présence d'aides techniques et est responsable encore de phénomènes douloureux. Elle nécessite un contrôle visuel. Le déficit et l'amyotrophie persistent, la rétraction des orteils et les attitudes en flexion des IPP également.

Traitement actuel de ce patient :

- PRAXILENE 200 x 2
- QUANTEL x 2
- VIRLIX : 1
- GARDENAL 100 : 1
- DOLIPRANE 500 : 1 si besoin.

Observation n° 1
Les séquelles dix ans plus tard (27.07.93).



2.2. OBSERVATION N° 2

Il s'agit d'une femme de 62 ans, hospitalisée à la fin de l'année 1991, en gastro-entérologie pour des troubles digestifs associant diarrhées (20 selles par jour) et vomissements. S'y ajoutaient une cytolysse hépatique, une thrombopénie avec leucopénie et une insuffisance rénale fonctionnelle. Une réhydratation électrolytique ainsi qu'un traitement par Primpéran et Adapulgitte pendant cinq jours ont permis un retour à la normale des manifestations précédentes.

En revanche, à partir du huitième jour, apparaîtra une atteinte sensitivo-motrice des quatre membres, réalisant une quadriplégie flasque. La neuropathie s'aggravera durant les quatre premières semaines de son installation, puis l'état se stabilisera.

Un bilan infectieux et auto-immun est réalisé, ne retrouvant aucune anomalie. Des dosages sanguins et urinaires confirmeront l'intoxication arsenicale, dont l'étiologie (volontaire ou accidentelle) ne fut pas retrouvée.

Lors des premiers dosages pratiqués au 33^e jour des premiers signes cliniques, le taux sérique était de $0,27 \mu\text{mol/l}$ ($N < 0,13$), le taux urinaire de $19,4 \mu\text{mol}$ ($N < 0,8$).

Cinq jours plus tard, les taux étaient respectivement de $0,17 \mu\text{mol/l}$. Au 44^e jour, le taux sérique était normal, mais le taux urinaire encore à $18,2 \mu\text{mol/l}$. Il augmentera lors de la mise en place d'un traitement par D-pénicillamine ($292 \mu\text{mol/l}$). Le taux sérique restera dès lors toujours strictement normal, mais le taux urinaire ne se normalisera que trois mois et demi après le début clinique.

Par ailleurs, l'arsenic sera retrouvé au niveau des cheveux, des ongles et des poils pubiens. (Voir : tableaux n° 1 et 2 ; courbe n° 1). Le tableau clinique étant compatible avec une possible intoxication arsenicale.

A l'entrée dans le service de rééducation fonctionnelle, la patiente présentait, du point de vue articulaire :

- une discrète limitation des épaules ;

- une petite griffe des doigts longs contrastant avec l'absence de limitation des hanches, des genoux et des chevilles ;
- les articulations métacarpo-phalangiennes, très douloureuses à la mobilisation, étaient enraidies de moitié ;
- les signes radiologiques, au niveau des mains et des pieds, montraient une déminéralisation évoquant une algodystrophie qui a nécessité la mise en place d'un traitement par calcithérapie (Cf. Photo).

Le tableau neurologique réalisait une quadriplégie flasque, avec aréflexie. Aux membres supérieurs, le testing est à 4 en proximal, à 0 au niveau des extenseurs du I et des extrinsèques et intrinsèques de la main. Aux membres inférieurs, il est à 3 (-) en proximal, à 0 en distal au niveau de la jambe et du pied.

La malade présente des paresthésies distales et surtout des dysesthésies très pénibles au niveau des quatre membres, réveillées par le moindre attouchement, et difficilement tolérables malgré la prescription d'antalgiques majeurs. Du point de vue objectif, il existait une hypoesthésie superficielle confinant à l'anesthésie, en gants et en chaussettes, aux quatre membres et une atteinte plus marquée de la sensibilité profonde avec perte de la perception du diapason en distal, et erreurs au sens de position des doigts et des orteils.

La rééducation, rendue difficile par l'importance du syndrome algique, s'efforcera à une mobilisation articulaire sélective et très douce de l'ensemble des articulations des quatre membres, en s'aidant de la balnéothérapie généralisée et localisée. Des orthèses permettront à la malade de s'alimenter seule et de commencer à déambuler entre les barres parallèles. Une électrothérapie antalgique (neurostimulation transcutanée et excitomotrice) complétera la rééducation.

A sa sortie du service, au quatrième mois de notre prise en charge, et sept mois après le début clinique, les articulations périphériques ont des amplitudes normales en passif. La force musculaire est presque anormale à la racine du membre supérieur (4 +). La récupération s'ébauche sur les muscles

extrinsèques des doigts (extenseurs et fléchisseurs à 3). Les muscles intrinsèques de la main restent à 0.

Aux membres inférieurs, la récupération est bien moindre : les muscles proximaux restent à 4, les muscles distaux à 0.

Parallèlement, les algies se sont atténuées, mais persistent des dysesthésies et des paresthésies pénibles, survenant par petites crises espacées dans la journée. La malade conserve une hypoesthésie superficielle en gants et en chaussettes. Elle a de gros troubles de la sensibilité profonde en distale.

Du point de vue fonctionnel, à la sortie, elle arrive à manger seule grâce à ses orthèses, fait sa toilette seule. L'équilibre assis est acquis. La marche n'a lieu qu'à l'aides d'orthèses ; (attelle crurojambière, attelle anti-équin et releveurs du pied avec tracteurs en x).

La malade sera hospitalisée à nouveau au 18^e mois d'évolution en neurologie durant quelques jours, à l'occasion d'un épisode "de gastro-entérite". De nouveaux dosages d'arsenic révéleront un taux sérique normal, mais une élévation du taux urinaire à 1,32 $\mu\text{mol/l}$, alors qu'il s'était normalisé depuis un an. De même, l'arsenic était retrouvé au niveau des phanères. La cause de cette nouvelle intoxication, certes beaucoup moins importante, n'a pas été retrouvée, bien qu'une enquête médico-légale ait été menée.

Fort heureusement, il ne semble pas que cette nouvelle intoxication ait aggravé l'état neurologique de la malade.

Revue au 20^e mois de l'intoxication, la récupération a encore normalement progressé au niveau des membres supérieurs, le testing étant presque normal à la main. Par contre le déficit des releveurs du pied persiste.

Elle conserve des algies distales des mains et surtout des pieds survenant épisodiquement et notamment au contact d'objets acérés. On retrouve une hypoesthésie superficielle des doigts, et en chaussettes aux membres inférieurs. Le diapason est perçu aux membres supérieurs, mais non en dessous du genou.

La malade a retrouvé une excellente autonomie grâce à l'usage des chaussures orthopédiques. L'indice de Barthel est à 90/100 et la MIF à 116/126. (Voir tableaux n° 3 et 4).

Les EMG initiaux ont confirmé la neuropathie mixte, sensitivo-motrice, démyélinisante initiale, puis axonale.

- **Au 6^e jour des premiers signes cliniques digestifs** (7^e jour après l'intoxication) : atteinte sensitivo-motrice proximale marquée par une augmentation des latences de l'onde F et par l'abolition des potentiels évoqués somesthésiques aux membres inférieurs. Normalité des vitesses de conduction et des amplitudes aux membres supérieurs.

- **Au 38^e jour** : neuropathie acquise avec atteinte axonale sévère. Aucun potentiel n'est retrouvé sur le plan sensitif. Aucune réponse reproductible au niveau des membres inférieurs. Tracé de détection en faveur d'une dénervation active.

- **Au 30^e jour** : neuropathie mixte sensitivo-motrice axonale sévère. Pas de potentiels recueillis au niveau des membres inférieurs. Stabilisation de la diminution des vitesses de conduction motrice au niveau des membres supérieurs. Amplitude des potentiels effondrée.

Une biopsie nerveuse pratiquée au niveau d'un filet du nerf radial droit, au 20^e jour du début clinique, n'a pas montré en microscopie optique d'anomalie significative des fibres myélinisées sur le prélèvement.

Revue le 8 mars 1994, un peu plus de deux ans après le début de l'intoxication, la récupération a de nouveau progressé :

- **Au niveau des membres supérieurs** : elle a retrouvé une bonne mobilité des articulations périphériques, ne présente plus de trouble de la sensibilité tactile. Cependant, persiste une atrophie de l'éminence thénar et du premier espace. On note quelques maladresses au niveau de la main. Les réflexes bicipitaux et tricipitaux sont présents, les stylo-radiaux et cubitiaux pronateurs absents.

– **Au niveau des membres inférieurs** : le testing musculaire retrouve un déficit au niveau des jambiers antérieurs, extenseurs communs et fléchisseurs communs. Il persiste un steppage bilatéral et une hypoesthésie plantaire. Les réflexes achilléens et rotuliens sont absents.

En ce qui concerne le bilan algique, la patiente souffre d'un fond douloureux tant au niveau des mains qu'aux extrémités inférieures irradiant jusqu'aux genoux, avec des crises survenant tous les huit à dix jours.

On note la persistance de crampes aussi bien au niveau des mains que des membres inférieurs.

Traitement actuel :

- Tégrétol : 2
- Praxilène : 3
- Daflon 500 : 3
- Calcium Sandoz : 1
- Dédrotyl : V gouttes
- A. zinc.

⇒ ***Le testing musculaire à l'entrée dans le service de rééducation le 4 avril 1992 montre :***

– **Au niveau des membres inférieurs :**

	Droite	Gauche
Psoas	3	3–
Quadriceps	3–	0
Jambier antérieur	0	0
Releveur commun	0	0
Releveur du I	0	0
Fléchisseur commun	0	0
Péroniers latéraux	0	0

– Au niveau des membres supérieurs :

	Droite	Gauche
Deltoïde	4	4
Biceps	4	4
Triceps	4	4
Radiaux	0	0
Long abducteur du pouce	0	0
Fléchisseur du I	0	0
Opposant du I	1	0
Inter-osseux	0	0
Extenseur commun	0	0
Fléchisseur commun	0	0
Fléchisseur superficiel	1	1

⇒ *Le testing musculaire du 9 juin 1992.*

– Au niveau des membres supérieurs :

	Droite	Gauche
Deltoïde	4 +	5
Biceps	4	4
Triceps	4	4 +
Radiaux	3	3
Long abducteur du I	1	1
Fléchisseur du I	1	2
Opposant	1	0
Extenseur commun	0	0
Fléchisseur profond	3	2
Fléchisseur superficiel	3	2
Abducteur du V	0	0

– Membres inférieurs :

	Droite	Gauche
Moyens fessiers	4 –	4
Psoas	4	4
Quadriceps	3	3
Jambier antérieur	0	0
Releveur commun	0	0
Releveur du I	0	0
Fléchisseur commun	0	0
Triceps	0	0
Ischio-jambier	2	2

⇒ **Le testing musculaire du 8 mars 1994.**

– Au niveau des membres inférieurs :

	Droite	Gauche
Jambier antérieur	2 –	2 –
Extenseur commun	2 –	2 –
Fléchisseur commun	2 –	2 –

– Au niveau des membres supérieurs :

	Droite	Gauche
Inter-osseux	5	5
Extenseur commun	5	5
Fléchisseur profond	5	5
Fléchisseur superficiel	5	5

Tableau n° 1.

Dosage d'arsenic - Observation n° 2.

Dates prélèvement	AS Sang mol/l N < 0,13	AS Urines µmol/l N < 0,8	AS Cheveux nm/g N : 1,7 - 49	AS Ongles nm/g N : 2,6 - 26	AS Squames nm/g	AS Poils pubis nm/g
25/1/92	0,27	19,4				
30/1/92	0,17	14,9				
31/1/92		13,03	240	380	3740	
6/2/92	< 0,13	18,2				
10/2/92	< 0,13	292				
11/2/92			920 (1er tiers)			
12/2/92		77				
18/2/92	< 0,13	27,2				
22/2/92	< 0,13	4,4				
24/2/92	< 0,13	4,3				
26/2/92		1,3				
4/3/92	< 0,13	3,2				
10/3/92		1,97				
13/3/92				140		
14/3/92						510
17/3/92	< 0,13	0,29				
1/4/92		0,32				

Tableau n° 2

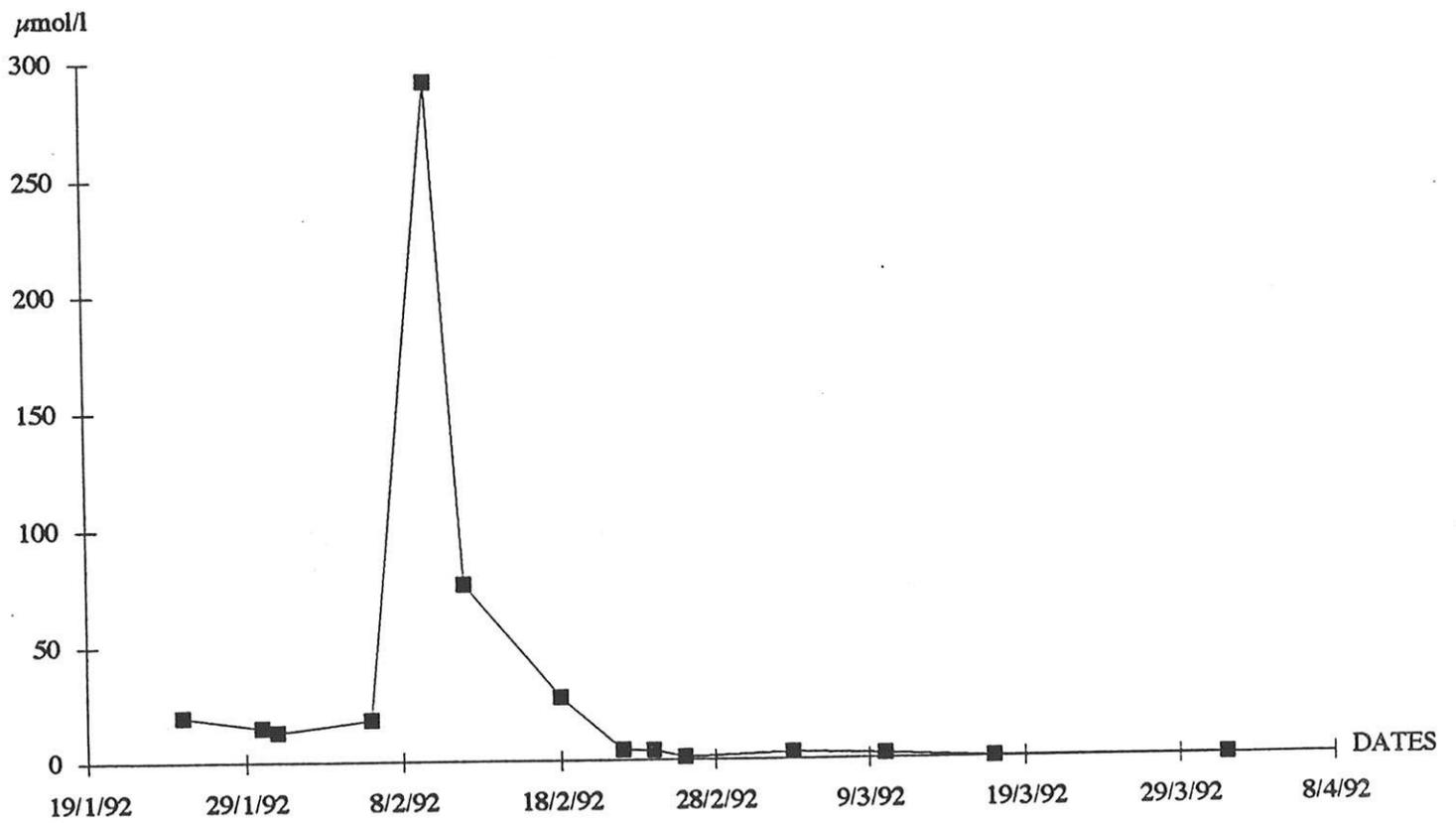
Dosage de l'arsenic dans les cheveux de notre deuxième observation.

CHEVEUX de la zone proximale à la zone distale (mm)	11/2/92 ($\mu\text{g/g}$)
Premier tiers	68,5
Deuxième tiers	1,1
Troisième tiers	1,3

CHEVEUX de la zone proximale à la zone distale (mm)	14/2/92 ($\mu\text{g/g}$)
0 à 7	78
7 à 14	114
14 à 21	11,4
21 à 28	1,5

Courbe n° 1

Evolution de l'arsenic urinaire - Deuxième observation.



⇒ ***L'indice de BARTHEL***

C'est un test d'évaluation des patients en fonction de différents items que sont : l'alimentation, la toilette, l'habillage, la vessie, les selles, l'utilisation des W.C., le transfert lit-chaise, la déambulation, les escaliers.

Ces items sont cotés de la manière suivante :

- 0-5-10 pour l'alimentation, la toilette, l'habillage, la vessie, les selles, l'utilisation des W.C.
- 0-5-10-15 pour la déambulation.
- 5 ou 10 pour les escaliers.

Ce test est reproduit régulièrement pendant une période plus ou moins longue, permettant ainsi de mesurer l'autonomie des patients.

Le score maximum pouvant être obtenu est de 100. Dans notre première observation, l'indice de Barthel était à 70, pour la seconde à 90.

Tableau n° 3
Indice de Barthel - Observation n° 2.

ITEMS	SCOR	0	2e s	4e s	6e s	8e s	10e s	12e s	14e s	16e s
ALIMENTATION										
- indépendante	1010.....
- avec aide (pour couper)	5
- impossible	0
TOILETTE										
- peut se baigner seul	10
- se rase, se peigne, se lave le visage)	55.....
- impossible	0
HABILLAGE										
- indépendant	1010.....
- avec aide modérée	5
- impossible	0
VESSIE										
- parfait. contrôlée	1010.....
- problèmes occasion.	5
- constants	0
SELLES										
- parfait. contrôlées	10
- problèmes occasion.	5
- problèmes habituels	0
UTILISATION DE W.C.										
- indépendante	1010.....
- aide partielle	5
- totalement dépend.	0
TRANSFERT LIT-CHAISE										
- indépendants	1515.....
- aide minime ou surveillée	10
- peut s'asseoir mais doit être installé	5
DEAMBULATION										
- indépendante 50 m	15
- avec aide pour 50 m	1010.....
- 50 m au fauteuil	5
- impossible	0
ESCALIERS										
- indépendant	1010.....
- aide ou surveillance atténuée	5

⇒ ***La mesure de l'indépendance fonctionnelle***

C'est un test utilisé également pour apprécier l'autonomie des patients.

- Le niveau 1 correspond à une aide totale.
- Le niveau 2 correspond à une aide maximale.
- Le niveau 3 correspond à une aide moyenne.
- Le niveau 4 correspond à une aide minimale.
- Le niveau 5 correspond à une surveillance.
- Le niveau 6 correspond à une indépendance modifiée (appareil).
- Le niveau 7 correspond à une indépendance complète (appropriée aux circonstances et sans danger).

Les cinq premiers niveaux nécessitent la présence d'une aide. Les niveaux six et sept n'ont besoin d'aucune aide.

Les différentes activités de la vie de tous les jours sont cotées en fonction du niveau correspondant.

Cette mesure est effectuée à l'entrée, la sortie et lors du suivi du patient.

Concernant notre deuxième observation, sa MIF est de 116/126 au 20^e mois de l'intoxication.

Tableau n° 4

Mesure de l'indépendance fonctionnelle - Observation n° 2

NIVEAUX	7 - Indépendance complète (appropriée aux circonstances et sans danger)	SANS AIDE		
	6 - Indépendance modifiée (appareil)			
	Dépendance modifiée		AVEC AIDE	
	Dépendance complète			
	5 - Surveillance			
	4 - Aide minimale (autonomie : 75% +)			
	3 - Aide moyenne (autonomie : 50% +)			
	2 - Aide maximale (autonomie : 25% +)			
	1 - Aide totale (autonomie : 0% +)			
		ENTREE	SORTIE	SUIVI
Soins personnels				
A. Alimentation		7		
B. Soins de l'apparence		7		
C. Toilette		6		
D. Habillage - partie supérieure		6		
E. Habillage - partie inférieure		6		
F. Utilisation des toilettes		7		
Contrôle des sphincters				
G. Vessis		7		
H. Intestins		7		
Mobilité - Transferts				
I. Lit, chaise, fauteuil roulant		6		
J. W.C.		6		
K. Baignoire, douche		5		
Locomotion				
L. Marche*, fauteuil roulant*		5 M V	M F	M F
M. Escaliers		6		
Mobilité - Transferts				
N. Compréhension**		7 A V	A V	A V
O. Expression***		7 V V	V N	V N
Mobilité - Transferts				
P. Conscience du monde extérieur				
Q. Résolution des problèmes				
R. Mémoire				
TOTAL				

* M = Marche
* F = Fauteuil roulant

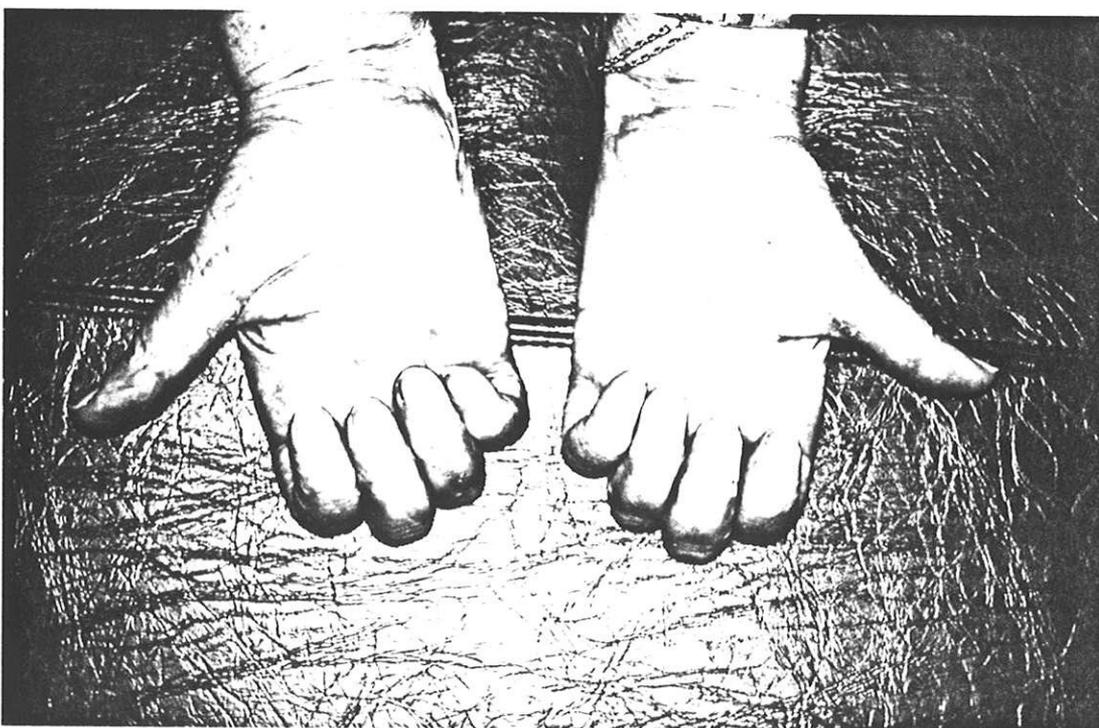
** A : Auditive
** V : Visuelle

*** V : Verbal
*** N : Non verbal

Observation n° 2

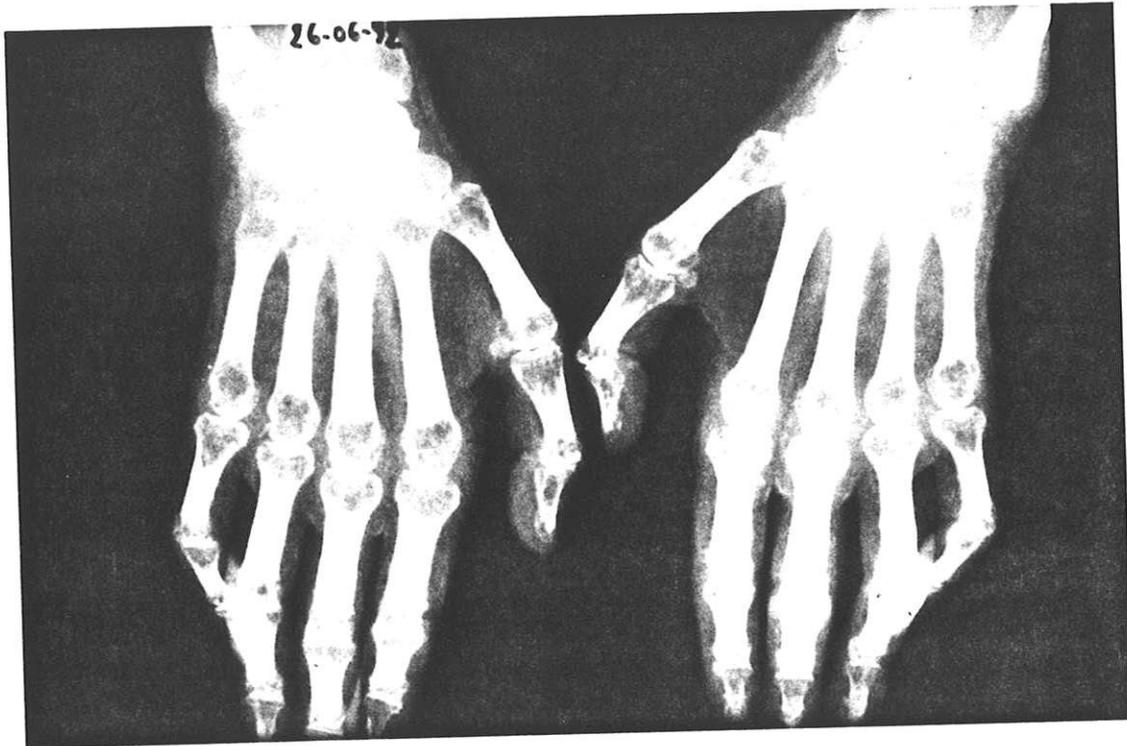


04.05.02 : Griffe des doigts longs.

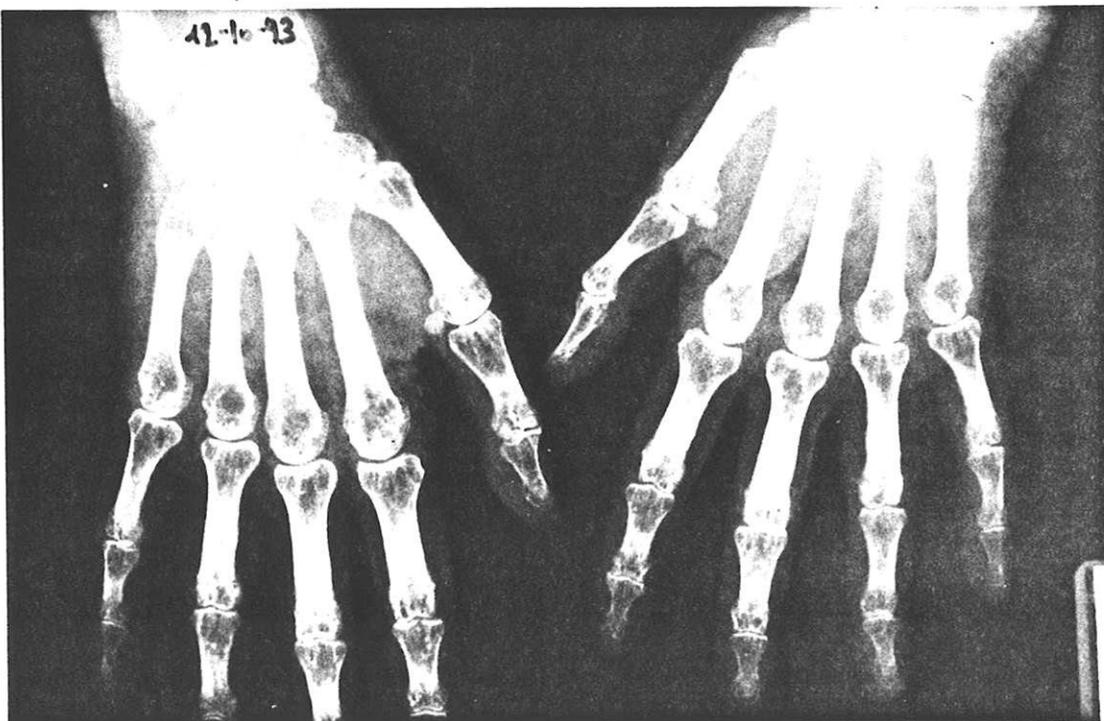


08.03.94 : Récupération de la flexion des doigts longs.

Observation n° 2



26.06.92 : Déminéralisation marquée de type algodystrophique.



12.10.93 : Nette amélioration radiologique.

3

PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES DE L'ARSENIC

3.1. L'ELEMENT ARSENIC DANS LA CLASSIFICATION DE MENDELEIEV

Dans la classification de MENDELEIEV, l'arsenic occupe la case 33 ; il appartient verticalement au groupe V, au même titre que l'azote, le phosphore, l'antimoine, le bismuth ; et horizontalement à la troisième période allant de l'argon au krypton, encadré par le germanium et le sélénium.

Il a pour masse atomique : 75 (74, 921) et comporte 33 électrons mais il existe de nombreux éléments, de symbole AS et 33 électrons, qui sont les isotopes de l'arsenic, différents les uns des autres par leur stabilité. Certains sont stables avec des masses atomiques variant de 71 à 79, d'autres sont instables et ont des masses atomiques variant de 69 à 76. Leur décomposition libère diverses particules β^+ , β^- , protons ou électrons avec une période caractéristique.

3.2. PROPRIETES PHYSIQUES

C'est un solide qui a une dureté de 3, selon l'échelle de MOHS et une densité variant de 5,4 à 5,9 se présentant sous trois formes :

- ⇒ **Naturelles** : arsenic noir dénommé encore régule d'arsenic ou kobold.
- ⇒ **Colloïdales**, connues sous forme d'hydrosols.
- ⇒ **Allotropiques** : comprenant :

3.2.1. Les formes cristallisées avec :

- l'arsenic métallique gris le plus stable.
- l'arsenic jaune, non métallique.
- l'arsenic noir.

3.2.2. Les formes amorphes :

- l'arsenic β noir instable à toutes les températures.
- l'arsenic γ .

3.2.3. Les formes amorphes aux rayons x que sont l'arsenic brun et l'arsenic δ gris noir.

3.3. PROPRIETES CHIMIQUES

Elles peuvent se résumer à quelques propriétés fondamentales :

- une lente oxydation à l'air humide.
- une résistance à l'acide sulfurique dilué et à l'acide chlorhydrique.
- il est attaqué par l'acide sulfurique concentré avec dégagement d'anhydre arsénieux.
- il est insoluble dans l'eau.
- une oxydation en acide arsénique par l'acide nitrique chaud et les autres oxydants puissants.
- une grande analogie avec l'élément phosphore.
- une possibilité de combinaison avec de nombreux éléments métalliques ou non métalliques.
- combustion avec émission d'une flamme bleue et de fumée blanche d'anhydre arsénieux d'odeur alliagée.
- action directe des halogènes (manifestée même à froid vis-à-vis du chlore dans lequel une inflammation s'amorce spontanément).

3.4. LES DERIVES ARSENICAUX

Grâce à ses propriétés chimiques, l'arsenic peut se combiner à d'autres éléments minéraux ou organiques. Au sein de ces combinaisons, il aura une structure trivalente ou pentavalente. Les dérivés en résultant auront chez l'homme un métabolisme, d'où un degré de toxicité, différent selon leur valence et leur nature organique ou inorganique.

3.4.1. Les dérivés inorganiques de l'arsenic

Ces dérivés peuvent se classer en quatre groupes principaux selon le type de combinaison établie par l'arsenic. On distingue les combinaisons hydrogénées, halogénées, oxygénées et sulfurées. Au sein de chacune de ces combinaisons, l'arsenic est susceptible de présenter une valence négative : -3 ou positive $+3$ ou $+5$.

3.4.1.1. Les combinaisons hydrogénées

⇒ Valence $+3$:

a) Les hydrures d'arsenic (ou arseniures hydriques).

Le principal est l'hydrogène arsénié ou Arsine AsH_3 : gaz incolore, peu soluble dans l'eau, d'odeur alliagée.

b) Les arsenics proviennent de la substitution des atomes d'hydrogène de l' AsH_3 par des atomes métalliques ou des radicaux organiques.

3.4.1.2. Les combinaisons halogénées

⇒ Valence $+3$:

- AsF_3 : Trifluorure d'arsenic.
- $AsCl_3$: Trichlorure d'arsenic.
- $AsBr_3$: Tribromure d'arsenic.
- AsI_3 : Triiodure d'arsenic.

⇒ Valence + 5 :

- AsF_5 : Pentafluorure d'arsenic.
- As_2I_4 : le Tétraiodure di arsenic.

3.4.1.3. Les combinaisons oxygénées

⇒ Valence + 3 :

- As_2O_3 : Anhydre arsénieux ou trioxyde d'arsenic ou arsenic blanc, ou mort-aux-rats, sous forme de poudre blanche.
- $\text{As}(\text{OH})_3$: acide arsénieux véritable. Il peut être sous trois formes :
 - $\text{H}_2\text{As}_2\text{O}_3$ acide ortho-arsénieux
 - HAsO_2 acide méta-arsénieux
 - $\text{H}_3\text{As}(\text{OH})_6$: acide hexahydroxo-arsénieux.Ces sels sont des arsénites.

⇒ Valence + 5 :

- As_2O_5 : Anhydre arsénieux.
- les acides arséniques sous forme de :
 - HAsO_3 : Méta acide arsénique.
 - $\text{H}_4\text{As}_2\text{O}_7$: Pyro acide arsénique.
 - H_3AsO_4 : Orthoacide arsénique.Ces sels sont des arséniates.

L'arséniate de sodium est employé comme herbicides et les autres arséniates comme insecticides.

3.4.1.4. Combinaisons sulfurées

⇒ Valence + 3

- As_2S_2 : Bisulfure diarsénique ou réalgar ou arsenic rouge ou rubis d'arsenic. C'est un composé naturel se trouvant au voisinage des volcans et des solfatares.
- As_2S_3 : trisulfure diarsénique ou orpiment ou arsenic jaune. Il est employé comme couleur à l'huile sous le nom de Jaune Royal et dans la

teinturerie ; il est également utilisé dans la mégisserie et la conservation des bois.

⇒ Valence + 5 :

- As_2S_5 : Pentasulfure d'arsenic : produit de synthèse.

3.4.2. Les dérivés organiques de l'arsenic

Ces composés diffèrent selon leur valence.

Les arsenicaux trivalents ont la plus grande signification biologique et peuvent être mono, di, ou trisubstitués.

3.4.2.1. Dérivés trivalents

- Dérivés aliphatiques
 - triméthylarsenic
- Dérivés aromatiques
 - dichlorophénarsine
 - arsphénamine

3.4.2.2. Dérivés pentavalents

- Dérivés aliphatiques :
 - acide méthylarsénique (MAA)
 - acide diméthylarsénique (cacodylique) (DMAA).
- Dérivés aromatiques :
 - acide arsénilique
 - acétarsol
 - difétarsone
 - cabarsone.

3.4.2.3. Dérivés organiques de structure inconnue d'origine animale.

4

REPARTITION DE L'ARSENIC

4.1. SOURCES NATURELLES DE L'ARSENIC

L'arsenic est distribué de façon ubiquitaire dans la nature. C'est le 50^e élément quant à son abondance (54). Le contenu des sols peut varier d'une fraction d'1 mg/kg jusqu'à plusieurs centaines de mg/kg (82). On trouve des concentrations faibles dans les gaz volcaniques, dans l'eau de source et de mer et dans tous les tissus ou liquides du règne animal.

Dans certains minerais de cuivre, de plomb, d'or, d'argent ou d'antimoine, on le retrouve en quantité parfois considérable. Certaines roches du Mexique peuvent contenir jusqu'à 10% de dioxyde d'arsenic ; elles ont provoqué par l'échage des intoxications de bovidés. La teneur en arsenic du charbon peut atteindre des valeurs considérables (jusqu'à 1,5 g/kg). Mais les concentrations sont généralement inférieures : aux Etats-Unis on a retrouvé des valeurs moyennes de 5 mg/kg.

Dans les sols non contaminés, on trouve des concentrations allant de 0,2 à 40 mg/kg, tandis qu'autour de certains points d'émission comme les fonderies de cuivre, on peut trouver entre 100 et 2 500 mg/kg avec comme conséquence une surcharge arsenicale des plantes qui poussent sur ces sols.

Les eaux de surface et les eaux profondes contiennent généralement moins de 10 microg/l, mais on a retrouvé des concentrations de l'ordre de plusieurs centaines de microg/l en Argentine, au Mexique et à Taiwan dans des eaux de puits. Au Chili, des teneurs de même ordre ont été révélées dans les eaux d'une rivière utilisée comme source d'eau potable, provenant d'une zone volcanique peu active.

Des sources minérales utilisées assez couramment en Europe contiennent plusieurs dizaines de microgramme d'arsenic par litre, certaines sources thermales chaudes peuvent en contenir plus d'1 mg/l (46).

Une autre exposition inattendue à une source naturelle d'arsenic est l'eau d'infiltration utilisée par certaines centrales énergétiques géothermiques, comme cela a été observé au Mexique et au Salvador.

L'arsenic est présent dans la plupart des aliments à des concentrations inférieures à 10 microg/kg. Certains aliments d'origine marine peuvent en contenir beaucoup plus, puisqu'on retrouve de 1 à 10 mg/kg chez certains poissons et même plus de 50 mg/kg dans les mollusques, crustacés et algues. Heureusement, il s'agit dans ce dernier cas de composés organiques de poids moléculaire assez élevé, relativement stables et peu toxiques.

4.2. USAGES ET SOURCES D'EXPOSITION ACTUELS

La production mondiale d'arsenic est relativement stable depuis 1945. Les principaux pays producteurs sont la Suède, la Namibie, la France et le Mexique.

L'arsenic est retrouvé dans la fabrication et l'utilisation d'insecticides (produits anti-fourmis), d'herbicides et de fongicides : anhydre d'arsénieux, l'anhydride arsénique, l'arséniate acide de plomb, l'arséniate de chaux et l'arsénite de soude. Depuis l'avènement des pesticides organochlorés et organophosphorés, l'utilisation de l'arsenic comme insecticide a diminué, mais l'utilisation de préparations arsenicales comme herbicide subsiste.

Dans certains pays, l'anhydride arsénique est encore largement utilisé pour le traitement du bois. Les dérivés arsenicaux sont employés comme anti-parasitaires chez les animaux (PYRAL), comme stimulant de la croissance du bétail ou comme médicaments : actuellement la production de composés arsenicaux pour usage thérapeutique est très limitée. Dans le passé, les préparations suivantes furent largement utilisées : liqueur de Fowler ou arsénite de potassium $K_3 A_s O_3$; arséniate de sodium $Na_3 A_s O_4$; arsphénamine (Salvarsan) ; tryparsamide ; cacodylate de sodium ; méthylarsonate. Certains dérivés organiques de l'arsenic peuvent encore être utilisés dans certaines préparations toniques. L'arsenic a aussi été employé pour le traitement du psoriasis.

Par ailleurs, l'arsenic est utilisé en taxidermie, en cosmétologie (pâtes épilatoires), en pétrochimie et dans l'industrie des matières plastiques où il joue un rôle de catalyseur dans la synthèse du Nitrile acrylique à partir du propylène.

Il est employé également dans l'industrie du verre, l'industrie électronique, la production de diodes émettrices de lumière des montres, dans la pyrotechnie, dans la peinture.

L'arsenic peut être dégagé dans l'environnement par des processus industriels comme un produit secondaire de la fonte du cuivre, du fer, du zinc et d'autres minerais. En industrie, il est utilisé pour augmenter la dureté et la résistance à la chaleur de certains alliages métalliques. Signalons à ce propos la découverte récente à Hambourg de concentrations d'arsenic allant jusqu'à 918 mg/kg dans les sols autour d'une fonderie de cuivre (81). Il est également dégagé dans l'environnement lors de la combustion de charbon, dans lequel il est présent à des concentrations variables.

L'arsenic est présent dans la fumée de cigarette, surtout lorsque le tabac a été cultivé sur un sol traité par des herbicides arsenicaux. Il est utilisé en dentisterie (NECROAZUR) sous forme de dévitalisant contenant 25% d'anhydride arsénieux (As_2O_3).

5

TOXICOLOGIE DE L'ARSENIC

5.1. TOXICITE DE L'ARSENIC

C'est la toxicité de l'AS connue depuis la plus haute antiquité qui est responsable de sa célébrité. Les manifestations cliniques de l'intoxication arsenicale aiguë sont différentes selon qu'elles sont induites par des composés solides ou de l'hydrogène arsénié. Ce dernier ne sera pas étudié ici.

Ces composés solides apparaissent sous deux formes :

- une forme inorganique,
- une forme organique.

5.1.1. Les dérivés inorganiques de l'AS

Les doses léthales de l'arsenic chez l'homme se situent, selon les auteurs, entre 60 et 300 mg d'AS₂ O₃. Ils sont 10 à 100 fois plus toxiques que les dérivés organiques.

Leur toxicité varie avec la granulométrie de la poudre, ainsi lorsque la taille des grains est importante, une quantité importante est éliminée dans les selles.

Les composés pentavalents comme l'arséniate de plomb, ont une faible affinité pour les groupes thiols et seront bien moins toxiques que les composés trivalents.

Le trioxyde d'arsenic et l'arséniate de plomb, qui sont relativement insolubles, sont moins toxiques que les acides et sels arsenicaux qui sont plus solubles.

5.1.2. Les dérivés organiques de l'arsenic

Les composés organiques sont peu toxiques. la dose léthale varie de 100 à 500 mg/kg pour des composés tels que l'arsphamine, l'acétarsone, l'acide cacodylique ou l'acide méthylarsénique. Ceci est lié au fait que les composés

organiques contiennent un pourcentage plus faible d'arsenic et qu'ils sont éliminés plus lentement. Par ailleurs, les dérivés organiques ne relâchent que lentement l'arsenic qu'ils contiennent.

Les dérivés trivalents, qu'ils soient organiques ou inorganiques, et du fait de leur pouvoir réducteur plus intense sont plus toxiques que les dérivés pentavalents. La toxicité moindre des formes pentavalentes serait due au fait qu'elles ont une plus faible affinité à se lier aux groupements thiols que les formes trivalentes.

A noter que les dérivés arsenicaux plus complexes ont une double toxicité : celle de l'arsenic et celle de l'autre composant. L'élément arsenic est considéré comme un produit atoxique, ceci est probablement dû à son extrême pureté qui s'oppose à son oxydation dans le tractus digestif.

Facteurs modifiant la toxicité de l'arsenic :

- la taille des particules
- la solubilité
- le pouvoir d'oxydoréduction
- l'affinité envers les groupements thiols
- la clearance du composé utilisé.

Il a été possible d'établir une échelle croissante de toxicité des arsenicaux :

Arsenic organique < A_S inorganique pentavalent < Arsenic inorganique trivalent < Hydrogène arsénié.

5.2. TOXICOCINETIQUE

5.2.1. Absorption

L'absorption d'arsenic se fait au niveau du tractus gastro-intestinal, de la peau et au niveau pulmonaire par inhalation.

5.2.1.1. Absorption au niveau du tractus gastro-intestinal

a) Selon la forme physique

L'absorption des dérivés arsenicaux sera d'autant plus grande qu'ils présenteront une faible granulométrie.

Le facteur d'hydrosolubilité constituera également un facteur déterminant : les formes insolubles ne seront généralement pas absorbées par opposition aux formes solubles.

b) Selon les formes inorganiques

– **Inorganiques** : l'absorption est très importante. D'après VAHTER, ces formes sont absorbées à près de 100%, puisque l'élimination fécale est identique. Cependant les formes pentavalentes sont mieux absorbées que les formes trivalentes du fait qu'elles sont très hydrosolubles.

– Organiques

Les dérivés organiques trivalents sont faiblement absorbés.

Concernant les formes pentavalentes, on note des variations importantes, certaines ont une très faible absorption intestinale alors que d'autres sont absorbées comme un composé inorganique.

c) Degré d'absorption

Après formation des sels solubles en présence de l'acide chlorhydrique de l'estomac, 30% de l'arsenic et de ses dérivés sont absorbés au niveau intestinal, le reste étant éliminé par les selles.

Une partie de l'arsenic absorbé sera éliminée par les cellules épithéliales intestinales.

Le taux d'absorption peut être supérieur à 80% lors de l'administration de faibles doses d'arsenic. Mais lors d'intoxication aiguë, ce taux est inférieur, car l'excitation intense du tractus gastro-intestinal et l'accélération du transit contribue à éliminer une grande partie de l'arsenic ingéré.

5.2.1.2. Absorption au niveau de la peau et par voie respiratoire

a) Au niveau de la peau

La peau est une voie d'absorption possible, puisque des effets toxiques généraux se sont déjà produits après contact cutané accidentel.

Les composés trivalents, plus liposolubles, sont mieux absorbés au niveau cutané que les dérivés pentavalents hydrosolubles.

b) Par voie respiratoire

En milieu industriel, c'est la forme d'inhalation la plus courante. L'absorption par voie respiratoire de l'hydrogène arsénié est très rapide.

5.2.2. La distribution

Après absorption, la distribution cellulaire se fera par voie sanguine. Cette distribution dépend de la durée d'administration et du type de dérivé arsenical. 95 à 99% de l'arsenic est fixé à la globine de l'hémoglobine des érythrocytes. On trouve aussi de l'arsenic dans les leucocytes (65).

Dans le plasma, l'arsenic est lié fortement aux protéines. Rapidement, dans les 24 heures, l'arsenic quitte le secteur intra-vasculaire et va se fixer de manière importante dans le foie, les reins, la rate et les poumons. Des quantités beaucoup plus faibles sont retrouvées au niveau des muscles et des tissus nerveux (76).

Il existe un passage faible au niveau de la barrière hémato-encéphalique comme le démontre une étude réalisée aux USA, chez des patients atteints d'un cancer au stade terminal : 20% après une injection IV unique de l'isotope 76 de l'AS, le foie ayant comme référence 100%, le cerveau contient 5 % d'arsenic radioactif.

Enfin des études autopsiques ont étudié le contenu en arsenic des organes des sujets sans anomalie neurologique, avec ou sans insuffisance rénale chronique. Il existe, à l'état normal, de l'arsenic dans le tissu nerveux, le taux dans la substance blanche cérébrale est égal à celui retrouvé dans les nerfs périphériques et égal à deux fois celui de la substance grise. En cas d'insuffisance rénale chronique, le taux d'arsenic cérébral est 2,5 fois supérieur.

L'arsenic passe aussi la barrière placentaire, des intoxications foetales ont été rapportées (32, 51). Deux à quatre semaines après ingestion, on décèle la présence d'arsenic au niveau des cheveux, des ongles et de la peau du fait de la kératine riche en groupements sulfhydrils (80). Cette présence capillaire reste durant des années et permet parfois le diagnostic rétrospectif post-mortem d'intoxication arsenicale (62).

5.2.3. Le métabolisme

Le métabolisme de l'arsenic n'est pas encore totalement élucidé. Cependant, on connaît deux types de réactions importantes : la transformation des formes pentavalentes en formes trivalentes et des dérivés inorganiques en organiques.

⇒ *La transformation des formes pentavalentes en formes trivalentes*

D'après certains auteurs, les dérivés arsenicaux pentavalents pénètrent rapidement dans les tissus de l'organisme, dont la plupart sont capables de les réduire en formes trivalentes plus toxiques. Le rein transformerait l'arsenic pentavalent en arsenic trivalent, dont une partie pourrait retourner dans le plasma. Ceci permettrait aux formes trivalentes plus toxiques, mais moins solubles, de pénétrer dans les tissus, qui seraient autrement inaccessibles (29).

Pour d'autres auteurs, la faible toxicité des formes pentavalentes et leur grande excrétion dans l'urine et les selles, indiquent que la réduction des formes pentavalentes est faible. Actuellement, il semble certain que l'organisme humain soit capable de réduire l'arsenic pentavalent en arsenic trivalent. Mais *in vitro*, c'est le mécanisme inverse d'oxydation en dérivés pentavalents qui prédomine.

⇒ *La transformation des dérivés inorganiques en organiques*

Après absorption, qu'il soit sous forme trivalente ou pentavalente, l'arsenic inorganique subit parallèlement un processus de méthylation visant à réduire sa toxicité avant son excrétion.

Il sera donc éliminé sous forme d'acide monométhylarsénique (MMA), acide diméthylarsénique (DMA) ou acide cacodylique. Les sites de méthylation se feraient, pour certains auteurs, au niveau du foie, alors que pour d'autres ils auraient lieu dans le rein.

5.2.4. L'élimination

L'arsenic est éliminé par plusieurs voies : les voies digestive et rénale prédominent, mais accessoirement l'arsenic est aussi éliminé par la sueur, les cheveux, la peau, les poumons et le lait maternel.

5.2.4.1. Elimination digestive

La fraction arsenicale éliminée par les selles est de l'ordre de 5%. La faiblesse de ce chiffre peut s'expliquer soit par une excrétion biliaire faible, soit par une recirculation entéro-hépatique.

5.2.4.2. Elimination rénale

L'excrétion rénale représente 60 à 80% de l'arsenic inorganique absorbé.

5.2.5. Mécanisme d'action

5.2.5.1. Au niveau cellulaire

L'arsenic exerce sa toxicité cellulaire par deux grands mécanismes :

– Le premier d'entre eux est consécutif à la forte affinité pour les groupes sulfhydrils, ce qui en fait un élément thioprive ; cette propriété permet à l'arsenic de bloquer de nombreuses réactions enzymatiques.

L'interaction la plus importante se situe au niveau du cycle de Krebs.

L'arsenic est également capable d'inactiver d'autres systèmes enzymatiques de moindre importance. Parmi ceux-ci nous pouvons citer : la monoamine oxydase, la lipase, la phosphatase acide, l'arginase hépatique, la cholinestérase, l'adénylcydase, la D-amino acide oxydase, la 2-glutamic acide oxydase, les transaminases, la DNA polymérase.

– Le second mécanisme est l'arsénolyse : les composés arsenicaux pentavalents peuvent aussi se substituer aux phosphates dans de nombreuses réactions et aboutir à la formation de composés arsényls, moins stables que les composés phosphoryls. Les dérivés se décomposeront spontanément et de manière irréversible.

5.2.5.2. Mécanisme des effets systémiques

⇒ Sur le tractus digestif

Le tube digestif est le premier exposé à l'arsenic, car les lésions cellulaires y sont très importantes avec une atteinte de la perméabilité membranaire, du fonctionnement énergétique et de la réplication cellulaire. La disparition des propriétés membranaires expliquent la survenue du syndrome cholériforme.

⇒ Sur le foie

La toxicité des dérivés arsenicaux sur le foie est due à la particularité des formes oxydées, surtout trivalentes, de se fixer sur les groupes sulfhydrils des enzymes du métabolisme intermédiaire (métabolisme glucidique, cycle de Krebs, bêta-oxydation et synthèse du cholestérol).

L'arsenic se fixe aussi sur les enzymes hépatiques de détoxication et sur le glutathion. L'arsenic y produit aussi une inhibition de la phosphorégulation oxydative.

L'arsenic entraîne ainsi des modifications structurales des mitochondries (augmentation de volume) et des peroxysomes (densification) et une prolifération du réticulum endoplasmique rugueux et des ribosomes.

⇒ Sur l'appareil cardio-vasculaire

L'arsenic provoque une vasodilatation, il augmente la perméabilité capillaire ; ceci surtout dans l'aire splanchnique. Il en résulte une transsudation plasmatique et une diminution du volume sanguin. Plus tardivement surviennent des atteintes artériolaires et myocardiques.

L'inhibition enzymatique est responsable de la cardiotoxicité de l'arsenic.

⇒ Sur les reins

Le rein est un organe très affecté par l'arsenic : c'est l'organe excréteur principal de l'arsenic et il est riche en systèmes enzymatiques oxydatifs.

⇒ Sur le système nerveux

Au niveau du cerveau, l'arsenic inhibe le système de la pyruvate oxydase (31), ceci explique le taux sérique en général augmenté de l'acide pyruvique dans les premiers jours des intoxications aiguës.

⇒ Sur la peau

L'arsenic y entraîne une inhibition cellulaire et on peut observer des anomalies nucléaires.

⇒ Sur le sang

L'arsenic augmente la vascularisation de la moelle osseuse. Il interfère aussi avec les synthèses des porphyrines.

6

LES MANIFESTATIONS

CLINIQUES

Selon la dose ingérée, le mode d'intoxication qui peut être accidentelle (alimentation par contamination accidentelle de vins, farines, bières), criminelle, volontaire ou professionnelle, on peut distinguer plusieurs formes : une forme suraiguë, aiguë, subaiguë et une forme chronique. Nous nous attacherons plus particulièrement à la description de l'intoxication aiguë et subaiguë, qui offre un tableau sémiologique plus complet et qui correspond à nos deux observations.

6.1. LA FORME SURAIGUE

Les premiers signes apparaissent 20 à 30 minutes après l'ingestion. Le tableau est dominé par un syndrome digestif violent, avec nausées, vomissements, douleurs abdominales, puis diarrhée et déshydratation pouvant conduire à un état de choc et le décès en quelques heures. Mais en général, vers le deuxième jour, une amélioration transitoire survient, mais rapidement, une insuffisance hépatique, une néphrite, une congestion des muqueuses (nasale et oculaire), des éruptions cutanées, peuvent apparaître à ce moment et précéder le collapsus et la mort. Cependant, tous les patients n'ont pas une évolution fatale. En cas de survie une polynévrite peut se déclarer.

6.2. LA FORME AIGUE

L'apparition des signes cliniques est un peu plus tardive que dans la forme suraiguë (10 à 12 heures après l'ingestion).

6.2.1. Les manifestations digestives

Les signes digestifs sont en général les premiers à apparaître. Ils ne sont pas toujours présents : dans la grande "épidémie" du Havre, due à l'absorption de vins frelatés, embarqués à bord de différents navires, NOEL (58), rapporte que seulement 65% des marins présentaient des troubles digestifs à type de nausées, vomissements et diarrhée réalisant ce que TARDIEU a appelé le "choléra arsenical".

Dans la grande majorité des cas, le sujet ressent un goût métallique, une sécheresse buccale, une sensation de brûlure labiale et une constriction laryngée avec dysphagie (43). Puis des douleurs rétro-sternales et abdominales apparaissent, pouvant simuler une urgence chirurgicale. Très vite, nausées et vomissements font partie du tableau. Enfin, les coliques, les diarrhées profuses, eau de riz se manifestent.

Après 12 à 48 heures de diarrhées riziformes, peut survenir un tableau de gastro-entérite hémorragique avec vomissements en jet, pouvant être sanglants. Ce tableau peut être suffisamment sévère et conduire à un choc hypovolémique (13, 40).

L'arsenic, radio-opaque, peut être détecté sur des radiographies de l'abdomen.

6.2.2. Manifestations cardiovasculaires

Les troubles cardiovasculaires conduisent à un état de choc mixte, à la fois hypovolémique et cardiogénique.

La composante hypovolémique est due à une vasoplégie, à l'augmentation de la perméabilité capillaire et aux pertes digestives. La part cardiogénique est secondaire à une toxicité myocardique directe des dérivés arsenicaux, à l'apparition de troubles de l'excitabilité et de la conduction (55).

L'électrocardiogramme peut montrer :

- un allongement de l'intervalle QT et plus spécialement du segment ST.
- une onde T négative.
- plus rarement des troubles du rythme pouvant aboutir à une fibrillation ventriculaire.

De telles modifications ont été décrites par des intoxications par métaux lourds : mercure - sélénium - antimoine (20).

6.2.3. Manifestations rénales

Une insuffisance rénale aiguë, habituellement anurique se démasque vers le deuxième jour. Elle est la conséquence à la fois de l'état de choc et des lésions rénales provoquées par l'arsenic.

6.2.4. Manifestations hépatiques

L'atteinte hépatique est constante. Elle se traduit par une discrète hépatomégalie, un sub-ictère, et biologiquement, par une cytolyse et une insuffisance hépato-cellulaire ; les troubles de la coagulation qui en résultent s'associent souvent à une coagulopathie de consommation. L'évolution peut déboucher vers une encéphalopathie (44, 76).

6.2.5. Manifestations neurologiques précoces

Le plus souvent, elles se résument à des paresthésies et des crampes. Des atteintes centrales à type d'encéphalopathie ont été décrites : leur symptomatologie est très polymorphe et témoigne d'une gravité très variable de l'atteinte : simples céphalées frontales, vertiges, trémulations, convulsions, désorientation, confusion, stupeur, délires, accès maniaques, hallucinations ou coma. Ces signes peuvent être les premières manifestations. Cette encéphalopathie survient dans un délai de 24 heures à dix jours (15).

Dans certains cas, la clinique peut faire évoquer une carence thiaminique. Sur le plan histologique, on trouve des lésions vasculaires touchant la substance blanche et la substance grise avec de multiples foyers de nécrose hémorragique (4).

6.2.6. Manifestations respiratoires

Des cas d'oedème pulmonaire aigu, isolé, ont été décrits. Si la voie de pénétration est aérienne, on note un tableau similaire à celui d'un coryza aigu, avec rhinite, toux quinteuse, conjonctivite. Rapidement une bronchite peut s'installer avec toux et crachats muqueux ou muco-purulents. Des cas de dilatation des bronches ont été décrits (35). La surinfection bronchique est fréquente.

6.2.7. Manifestations cutanéomuqueuses

Des éruptions cutanées diffuses, polymorphes non prurigineuses peuvent être observées ainsi qu'une desquamation de la peau, un zona, une alopecie.

6.2.8. Autres manifestations

Des oedèmes péri-orbitaires, des troubles visuels avec atrophie optique, une laryngite, une splénomégalie ont été décrits.

6.2.9. Manifestations hématologiques

Après une hyperleucocytose initiale, on trouve une baisse modérée des trois lignées avec :

- une leucopénie avec des globules blancs pouvant descendre jusqu'à 600 (76).

- une anémie, habituellement normochrome et normocytaire, macrocytaire dans un tiers des cas (70).
- une thrombocytopénie.
- une éosinophilie.

D'autre part, on note une hémococoncentration avec augmentation de l'hématocrite secondaire à la déshydratation extra-cellulaire. Ces anomalies sont d'origine médullaire comme en témoignent les médullogrammes réalisés par certains auteurs (78) avec dysérythropoïèse de type mégalo-blastoïde similaire à celle observée au cours d'un déficit en acide folique ou après un traitement par méthrotexate.

6.2.10. Les troubles de la coagulation

Ils sont fréquents et surtout caractérisés par une chute du taux de prothrombine, qui survient en général dans les douze premières heures. L'intensité de cette chute est proportionnelle à la dose d'arsenic ingérée : plus la dose absorbée est importante, plus le taux chute.

Les autres troubles couramment observés sont :

- une chute de cofacteurs de la coagulation.
- une augmentation du temps de thrombine.
- une diminution du fibrinogène.
- la présence de produit de dégradation de la fibrine.

Les atteintes cardiaque et hépatique sont responsables d'évolution fatale dans 30 à 50% des cas. Les autres cas évolueront vers une forme où les manifestations neurologiques et cutanées seront au premier plan.

6.3. LA FORME SUB-AIGUE

Elle est caractérisée surtout par une atteinte cutanée et une atteinte neurologique (37).

Les troubles digestifs passent au second plan. L'insuffisance rénale est relativement rare.

6.3.1. Manifestations cutanées

Toutes les lésions élémentaires peuvent se rencontrer (47) ; nous ne retiendrons que les plus fréquentes et les plus importantes. Elles apparaissent dans un deuxième temps de l'intoxication.

6.3.1.1. *L'érythème*

Un érythème prurigineux localisé ou généralisé est très fréquent (25 à 40% des cas) (48, 58).

Classiquement, il prédomine au niveau des plis, pouvant faire évoquer un banal intertrigo, il peut également se manifester au niveau des parties découvertes ressemblant à celui de la pellagre.

6.3.1.2. *La mélanodermie*

Cette mélanodermie survient dans un délai de trois semaines à trois mois (72). La patiente de notre deuxième observation a présenté une leuco-mélanodermie deux mois après l'intoxication. Cependant, certains auteurs font état de délais plus brefs mais aussi de temps d'apparition plus longs : un à trois ans. Tout semble dépendre de la dose.

Elle prédomine aux zones de frottement, face postéro-externe des membres supérieurs, dos, aisselles, ceintures, respectant les paumes et les plantes. Il s'agit d'une pigmentation de couleur noirâtre ou brunâtre sur laquelle on aurait

"en secouant un pinceau projeté une fine pluie de gouttelettes blanches " donnant un aspect bigarré (56).

En général, elle n'apparaît pas sur les muqueuses sauf dans quelques rares cas (17). En revanche, les zones naturellement hyperpigmentées sont atteintes (aréoles mammaires, région inguino-périnéale, scrotum).

Dans les intoxications majeures, la face peut être touchée au niveau des orbites principalement (72). Il en est de même au niveau des extrémités.

A cette pigmentation, s'ajoutent parfois, des oedèmes localisés de la face et des paupières. Ces oedèmes peuvent se situer à n'importe quel endroit du corps, comme en témoigne un cas du Havre. *"Le patient qui venait de boire du vin arsénié présenta un oedème des cuisses et des bourses si considérables qu'il fallut couper le pantalon pour l'enlever"*.

Des alopecies, une chute des poils et des ongles sont retrouvés dans de nombreux cas. Au niveau des ongles, on peut voir apparaître les bandes de MEES, stries transversales blanchâtres, correspondant aux dépôts d'arsenic ; mais elles n'ont aucune signification pathognomonique.

6.3.1.3. L'hyperkératose

Elle est retrouvée dans 80% des cas (58). Elle apparaît de façon retardée. Les zones les plus touchées sont les paumes des mains et les plantes des pieds. La sensation de brûlure à ce niveau est très caractéristique et quasi constante. Cette hyperkératose est circonscrite en îlots réalisant des épines cornées ; parfois l'hyperkératose est diffuse en nappe, limitée par un liseré érythémateux. La survenue tardive de cancers spino ou baso-cellulaires est bien connue.

6.3.2. Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques apparaissent habituellement une à trois semaines après l'ingestion. Elles comportent une neuropathie, des encéphalites et des myélites.

6.3.2.1. La neuropathie arsenicale

Elle débute dans un délai de dix jours à trois semaines après l'intoxication. Dans certains cas, elle peut apparaître beaucoup plus précocement.

Les malades se plaignent de douleurs sourdes ou lancinantes au niveau des pieds, des jambes et des mains, de fourmillements, de picotements et de faiblesse musculaire prédominant aux extrémités inférieures.

Cette neuropathie apparaît sous la forme d'une polynévrite sensitivo-motrice, essentiellement sensitive à son début. Elle est de type distale, prédominant aux membres inférieurs, épargnant les paires crâniennes (15).

⇒ Les troubles de la sensibilité

Les plus fréquents de ces troubles sont les paresthésies à type de brûlure, d'engourdissement douloureux des extrémités, surtout des pieds. Cette sensation de brûlure nociceptive est à l'origine d'un signe souvent méconnu : une immobilité figée des deux mains, constante dans les intoxications sévères (43). D'autres douleurs peuvent exister sans paralysie : ce sont, par exemple, des crampes, des arthralgies violentes et tenaces, une hyperesthésie parfois telle que le poids des couvertures du lit ne peut être supporté. Ces douleurs ont une grande prédilection pour les membres inférieurs ; elles occupent ordinairement des points symétriques. On note souvent aussi des douleurs musculaires distribuées irrégulièrement, des points douloureux sur les vertèbres, des névralgies.

Les différentes sortes de sensibilité (tactile, thermique, etc.) sont altérées ce qui explique pourquoi les malades sont incapables de saisir les petits objets et aussi de se tenir debout les yeux fermés.

L'examen sensitif révèle une hypoesthésie superficielle tactile et thermique, symétrique, réalisant une disposition en gants et en chaussettes, et pouvant confiner à l'anesthésie au niveau des doigts. L'attente sensitive profonde se marque par la perte du sens pallesthésique, qui dans les formes frustes peut être le seul touché. Dans les formes sévères, comme celles de nos deux observations s'y associe une perte du sens de position des orteils et des pieds, aboutissant à une véritable ataxie.

⇒ Les troubles moteurs

Quelques jours après l'apparition des troubles sensitifs, un déficit moteur distal se fait jour au niveau du poignet et des doigts, de la jambe et du pied. Il s'installe progressivement et atteint son maximum en deux à trois semaines.

Au niveau de la jambe, il débute par l'extenseur commun des orteils, où la paralysie se fixe le plus longtemps, ainsi que dans les autres muscles de la région antéro-externe de la jambe. A la région postérieure, les fléchisseurs des orteils sont fort atteints, les jumeaux et les soléaires sont plus indemnes.

Au niveau du pied : le pédieux est très souvent touché, la contractilité volontaire a souvent complètement disparu, ainsi que dans les muscles interosseux et les muscles propres de la plante du pied.

Aux membres supérieurs, le déficit moteur se développe plus tardivement. Aux mains, ce sont les muscles des éminences thénar, hypothénar et les interosseux qui sont les plus atteints.

La démarche est celle de la paralysie alcoolique, il y a d'abord, l'affaiblissement musculaire, puis la fatigue arrive vite et le steppage apparaît. Bientôt le malade ne peut plus marcher, il se traîne, se tient aux meubles. Lorsqu'il est assis les jambes pendantes, l'axe du pied se continue directement avec l'axe de la jambe. Le pied est en "griffe".

Parfois, tous les muscles sont pris, mais toujours avec une prédominance de la paralysie sur les extenseurs. La marche et la station debout sont alors impossibles. La longue durée de la paralysie peut entraîner un pied-bot équin permanent par rétraction tendineuse et lésions trophiques péri-articulaires.

En résumé, la paralysie arsenicale est une paralysie des extenseurs des membres, avec prédominance marquée sur le membre inférieur.

Cette paralysie va depuis la parésie simple jusqu'à la paralysie grave, qui rend les malades quadriplégiques et incapables de faire un mouvement, et même de s'alimenter.

Toute paralysie toxique comporte des troubles trophiques et vasomoteurs. Dans la paralysie arsenicale, c'est l'atrophie musculaire qui constitue le trouble trophique le plus important. Elle envahit les muscles paralysés, les extenseurs, surtout dans le domaine des nerfs péroniers et radiaux. Aux jambes, c'est le groupe des muscles antéro-externes qui est le plus atteint ; aux mains, les muscles des éminences thénar et hypothénar et les interosseux. Elle est proportionnelle à la sévérité de l'atteinte motrice. Dans les paralysies graves, l'atrophie peut gagner les cuisses et les bras.

Comme troubles trophiques, on a signalé l'oedème des mains et des pieds, une augmentation considérable de l'épiderme et de la plante des pieds, l'abaissement de la température aux extrémités, une cyanose rougeâtre et les sueurs presque constantes à la paume des mains et à la plante des pieds.

Parallèlement, les réflexes ostéo-tendineux sont presque constamment abolis. Les réflexes cutanés sont moins atteints ; les réflexes crémastérien et abdominal sont normaux.

Le tableau clinique peut simuler celui du syndrome de Guillain Barré (10), ce d'autant que dans un cas au moins, une atteinte diaphragmatique unilatérale s'y associait (3).

CHUTTANI et coll. ont étudié en 1967, 40 cas de neuropathie arsenicale (12) :

- les symptômes neurologiques peuvent survenir deux heures jusqu'à deux années après l'ingestion.
- sur les 40 patients : les signes sensitifs ont été les suivants :

	Membre supérieur	Membre inférieur	Les deux
Emoussement au touché-piqué	1	4	16
Perte de la sensibilité au touché (en forme de gant ou de bas)	1	2	14
Perte du sens de position et de la sensibilité vibratoire	1	10	17
Hyperalgie (mollets)		33	
Pas de signes			2

▪ **Les signes moteurs furent :**

- faiblesse subjective 37
- faiblesse objective 35
- épuisement : 8
- chute du pied 11
- chute du poignet..... 4
- fibrillation musculaire 7

▪ **Les réflexes ostéo-tendineux furent modifiés comme suit :**

	Faibles	Absents
Bicipital	7	1
Tricipital	5	3
Stylo radial	10	6
Rotulien	6	23
Achilléen	4	29

- 31 patients présentaient des engourdissements, 16 des picotements, 12 des fourmillements et 24 des douleurs atteignant les quatre membres.

Les déficits moteur et sensitif progressent durant dix à vingt jours, puis se stabilisent. La régression commence deux à trois semaines après l'installation du déficit moteur. En général, elle est lente, évoluant sur deux ans, surtout la première année et malheureusement incomplète, laissant subsister des séquelles

distales (12, 39) : atteinte des petits muscles de la main, atteinte plus marquée des deux membres inférieurs, avec pratiquement toujours steppage bilatéral (50, 57, 60). Dysesthésies et paresthésies persistent également, ne survenant que par crises espacées, réveillées par les mouvements.

L'étude de CHHUTTANI et al. (12), sur 40 patients, victimes d'une intoxication aiguë ou sub-aiguë montre :

- seuls 6 patients ont totalement récupéré dans un délai de 40 jours à 6 ans.
- 24 ont récupéré partiellement dans un délai de 5 mois à 5 ans.
- 2 patients n'ont montré aucune amélioration après un suivi de 2 à 5 ans.
- 8 ont donc récupéré dans les 40 jours, n'ont pas présenté de neuropathies secondaires ou sont décédés précocement.

De manière similaire, les quatre patients décrits par LE QUESNE et MAC LEOD (50) qui avaient ingéré une simple dose d'arsenic, ont eu des déficits moteurs et sensoriels six à huit jours après l'intoxication : les séquelles retrouvées prédominent au niveau des muscles interosseux responsables de maladresse dans la vie de tous les jours, au niveau des muscles inférieurs, la présence d'un steppage.

Dans le même sens, comme en témoigne l'étude de HEYMAN (39) portant sur 41 cas présentant des neuropathies périphériques dues à une intoxication arsenicale, des observations soigneuses ont été réalisées sur 35 patients : 10 d'entre eux étaient observés pendant un an ou plus, 20 pendant quatre à onze mois, et seulement 5 pendant trois mois au moins. Les signes précoces d'amélioration apparaissaient approximativement six semaines après le début de la neuropathie, mais des modifications significatives ne pouvaient être détectées pendant dix à douze semaines.

L'amélioration des troubles sensoriels et moteurs étaient toujours très lente, mais continuait tout au long de la première année. Le degré de la guérison variait habituellement avec la sévérité de la neuropathie : les patients qui présentaient une faiblesse modérée dans les pieds et les jambes et des troubles de la sensibilité modérée, guérissaient complètement quoique le réflexe achilléen restait absent. Ceux dont les troubles neurologiques étaient plus graves, il persistait à la fin de la période d'observation des troubles de la

sensibilité profonde et des faiblesses notamment dans la flexion dorsale des pieds. Cependant, tous les patients retrouvaient une force musculaire quasi normale dans les muscles proximaux ; la guérison était donc bien meilleure dans les atteintes proximales.

L'évolution était habituellement marquée par la présence de douleurs pendant plusieurs semaines.

En conclusion, la récupération est en général bonne dans les cas d'atteinte moyenne alors que des séquelles peuvent persister dans les cas sévères. La rééducation sera donc essentielle chez ces patients.

6.3.2.2. Les encéphalopathies

Aux encéphalopathies majeures survenant dans les dix premiers jours, peut succéder une involution cérébrale sur plusieurs mois. Cette entité a été décrite par FREEMAN et COUCH (25) en 1978. Les symptômes se résument souvent à des troubles du comportement à type d'agitation. Il a également été noté des modifications de la personnalité, une labilité émotionnelle, des troubles mnésiques voir un délire (4, 69).

Plus rarement, il a été décrit une altération des fonctions cognitives chez une dentiste qui a ingéré dans un but suicidaire 125 à 250 mg d'AS₂O₃. Le quotient intellectuel évalué par le test de vocabulaire de Binois et Pichot, deux et onze mois plus tard, se situait à 106. Le quotient intellectuel antérieur présumé, au vu de la scolarité réalisée, devait être supérieure ou égale à 115. Un test de Wechsler, réalisé 7 mois plus tard, montrait un QI global à 85, puis à 97, onze mois après (15).

6.3.2.3. Les myélites

HEYMAN (39) retrouve dans un des cas, une baisse de la vision, une diplopie, preuve d'une atteinte du nerf optique.

Dans la littérature, il n'est pas retrouvé à ce jour de paralysie des nerfs crâniens.

6.4. LA FORME CHRONIQUE

Elle se manifeste aussi bien lors d'expositions d'origine industrielle qu'agricole (région du Bordelais, de la Bourgogne, de la Moselle), après administration prolongée de médicaments arsenicaux ou encore dans les zones endémiques à forte teneur en arsenic.

Dans le cas d'une exposition chronique, trois phases se succèdent : la première est caractérisée par une faiblesse générale, une anorexie et des vomissements ; la seconde associe l'apparition d'une coloration de la peau en taches, de stries blanches des ongles et l'hyperkératose avec syndrome d'irritation des muqueuses. La troisième phase est celle de la neuropathie marquée par des dysesthésies et des brûlures distales des membres (42). Les troubles observés au niveau des nerfs périphériques sont de même nature que ceux qui apparaissent dans les formes aiguës et sub-aiguës. Il a été retrouvé une forme atypique montrant une atteinte des nerfs crâniens et des racines cervicales supérieures (30).

Parallèlement, dans certains cas, peuvent apparaître des troubles cardiovasculaires, une néphrite chronique, des troubles hépatiques à type de cirrhose, d'hépatite, de cancer pulmonaire, une anémie, des troubles de la coagulation avec hypo-prothrombinémie.

L'évolution traitée est en général bonne. Cependant, l'évolution peut se faire vers la formation de cancers cutanés, de métastases et l'apparition de cancers viscéraux (47). L'apparition de cancers cutanés se produit plusieurs dizaines d'années après l'exposition alors que l'arsenic n'est déjà plus présent dans l'organisme.

7

LE DOSAGE DE L'ARSENIC

7.1. METHODE DE DOSAGE

7.1.1. Méthodes basées sur des techniques spectrophotométriques

J. MARSH (1794-1848) a été le premier à mettre au point une méthode de détection de l'arsenic. Les méthodes utilisant les radio-isotopes donnent des résultats plus précis.

⇒ Le test de Marsh

L'hydrogène arsénié à partir de la réduction du composé arsenical oxygéné est décomposé par la chaleur en hydrogène et arsenic élémentaire. L'arsenic est transformé en arséniate sous l'action d'un réactif. L'arsenic, déposé sur une surface plane donne une coloration qui permet de connaître la quantité d'arsenic (65).

Ce procédé présente de nombreux inconvénients d'ordre technique. Le rendement est de l'ordre de 45 à 64% (6). En médecine légale, on utilise la méthode de Cribier qui est dérivée de la méthode de MARSH (13). Au lieu de décomposer l'hydrogène arsénié par la chaleur, on peut le faire réagir sur un papier imprégné de chlorure mercurique et gardé à l'obscurité. Le dégagement d'hydrogène arsénié est rendu sélectif par une adjonction d'une petite quantité de permanganate de potassium. L'arsenic détermine une tache jaune brun qui fonce dans une solution d'iodure de potassium à 10 p. 100.

⇒ La méthode de Gutzeit

Elle consiste en la formation de colorations sur des disques en papier, imprégnés de chlorure de mercure ou de nitrate d'argent (65).

C'est un test simple et qualitatif pour la détection de l'arsenic dans l'urine (54). Sa sensibilité va jusqu'au microgramme par millilitre d'urine. Mais cette méthode n'est pas assez précise (30% de variation).

⇒ **La méthode au "molybdène bleu"**

L'arsenic trivalent est oxydé en arsenic pentavalent par des solutions de $\text{HNO}_3 - \text{Na}_2 \text{SO}_4$, qui sera alors traité par une solution de molybdate de sodium. L'arsenomolybdate résultant est alors réduit en un complexe bleu, le bleu de molybdène, qui est mesuré par spectrophotométrie à 850 nm.

Cette méthode pourtant beaucoup utilisée, comporte des limites de sensibilité et peut avoir des interférences avec le phosphore (65).

⇒ **Méthode au diéthylthiocarbamate d'argent**

C'est une méthode spectrophotométrique très répandue grâce à sa simplicité.

L'hydrogène arsénié est passé dans une solution pyridique de diéthylthiocarbamate d'argent et le complexe résultant est mesuré spectrophotométriquement à 560 nm. Le sulfite d'hydrogène peut causer des interférences, mais peut être écarté par un filtre de fibre de verre imprégné d'acétate de plomb. La sensibilité va jusqu'au microgramme et cette méthode est donc seulement intéressante pour la détermination de doses arsenicales toxiques : moins de 5% d'erreur.

⇒ **Le test de Reirsch**

C'est une méthode simple et rapide qui consiste en la déposition d'une couche grise d'arsenic sur une lame ou un fil de cuivre pur en présence de HCL. Le test est positif quand apparaît une souillure de la lame de cuivre.

Ce test ne détecte que les doses élevées d'arsenic (65).

7.1.2. L'activation neutronique

Méthode intéressante quand les critères de temps et de coût ne jouent pas de rôle.

L'échantillon est bombardé plusieurs heures dans un réacteur et après plusieurs jours, l'arsenic pourra être dosé dans un γ spectromètre.

Cette méthode a l'avantage de ne pas détériorer l'échantillon et permet de doser plusieurs métabolites ; mais elle nécessite un appareil complexe limitant son utilisation. La sensibilité de cette méthode est de 0,1 microgramme par litre. En la perfectionnant, elle peut même être poussée jusqu'à 0,001 microgramme (65).

7.1.3. La spectrométrie par absorption atomique

Parmi les nombreuses variantes, citons la méthode où les dérivés arsenicaux méthyles sont convertis en arsenic minéral par une digestion humide avec du NHO_3 , H_2SO_4 et $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, puis réduits en arsenic trivalent. L'hydrogène arsénié produit avec du NaBH_4 est converti en arsenic atomique immédiatement après son introduction dans une flamme entraînée par un mélange azote/hydrogène-air. La sensibilité de cette méthode est de 2 nanogrammes (77).

Il existe des méthodes sans flamme pouvant aller à 0,04 microgrammes ; d'autres n'ont plus besoin de la génération d'hydrogène arsénié (65).

L'utilisation d'un système d'hybride métallique combiné avec la spectrophotométrie par absorption atomique donne de bons résultats.

L'appareillage de ces méthodes a un coût modéré et correspond aux moyens de la plupart des laboratoires de recherche. Elles peuvent être utilisées pour la détection de l'arsenic dans les tissus, les ongles et les cheveux (3, 45).

7.1.4. La chromatographie gazeuse

L'urine est traitée par de l'iodure de potassium formant des iodures d'arsenic minéral et d'arsenic méthylé. Les iodures réagissent avec le diéthylthio carbamate et sont mesurés par chromatographie gazeuse (65).

Certaines méthodes permettent de séparer l'arsenic minéral du MAA et du DMA, sur une résine échangeuse d'ions (7).

7.1.5. Méthodes électrochimiques

Parmi celles-ci il y a la *"high speed anodic stripping voltametry"*.

Par cette méthode, 2 ml de sang et 1 ml d'urine suffisent. Elle est rapide et a une sensibilité de l'ordre du nanogramme. Elle est utilisée pour la détection de l'arsenic dans l'environnement et pour le contrôle des travailleurs exposés à l'arsenic (16).

7.1.6. Méthode d'émission spectrophotométrique

Elle a une sensibilité allant jusqu'à 0,02 ng/l et est surtout utilisée dans l'étude de l'arsenic dans l'environnement (65).

7.2. CONCLUSION SUR LES METHODES DE DOSAGE

En 1976, *"un service américain envoya à sept laboratoires d'analyses toxicologiques des échantillons de solution concernant des valeurs connues d'arsenic. Les teneurs en arsenic trouvées différaient selon les laboratoires. La conclusion a surtout porté sur le fait que, plus les échantillons sont chargés en arsenic, plus fine est la discrimination"* (63).

Depuis, les techniques de dosage ont évolué et les résultats sont de plus en plus précis. La méthode de dosage la plus couramment utilisée est la spectrométrie d'absorption atomique. Les prélèvements doivent être effectués dans des flacons très propres et sans addition d'aucun réactif. Plus le prélèvement est important, plus la mesure est précise : 100 ml d'urine et 400 mg de phanères sont souhaitables.

Pour les urines, il est nécessaire de doser à la fois l'arsenic total et l'arsenic provenant des dérivés organiques contenus dans l'alimentation.

7.3. CONCENTRATIONS NORMALES CHEZ L'HOMME

Les concentrations arsenicales normales dépendent de plusieurs facteurs, entre autre de la méthode de dosage et de la présence d'arsenic dans l'organisme en dehors de toute intoxication.

Cette concentration arsenicale varie :

- selon le régime alimentaire : ce sont les produits de la mer qui en contiennent le plus, parfois au-delà de 100 mg/kg (33). Les algues sont également riches en arsenic. L'absorption d'arsenic alimentaire pour les Etats-Unis a été estimée à 20 μg par personne et par jour. De l'arsenic est retrouvé dans le vin.
- selon la profession : on retrouve des concentrations plus élevées chez les viticulteurs, les ouvriers travaillant dans les fonderies de cuivre, de plomb, d'antimoine.
- selon d'éventuels traitements (de plus en plus rarissime).

7.3.1. Concentration normale dans le sang

La concentration sanguine normale du sujet non exposé se situe entre 0,004 et 0,920 $\mu\text{g/l}$. A noter que ce taux augmente lors de la grossesse et des menstruations (37).

7.3.2. La concentration urinaire normale

Selon les auteurs, la concentration normale se situe entre 0,015 et 1,86 ng/l. Pour certains auteurs, des doses inférieures à 1 mg/24 h sont normales chez des personnes exposées à l'arsenic dans l'industrie, et pour affirmer un arsenicisme, il faudrait que la concentration urinaire soit supérieure à 1 mg/l d'urine. La concentration est jugée intolérable au-delà de 5 mg/l (10).

Chez un sujet intoxiqué, l'élimination urinaire est assez variable, mais relativement brève après l'absorption d'anhydride arsénieux par voie orale (durée d'élimination : un jour ou deux) ; la fixation arsenicale dans les viscères est, au contraire, prolongée (plusieurs semaines), permettant d'effectuer l'épreuve d'arsenicisme provoquée. Le caractère positif de celle-ci (pic d'élimination dépassant très nettement 0,3 mg/l) ne préjuge cependant ni du caractère de l'intoxication, ni de son importance ; elle peut être négative ou ininterprétable, alors que les signes cliniques existent depuis plusieurs semaines.

7.3.3. Concentration normale dans les phanères et les ongles

FAGEKAS et RENGEI (21) ont fait des études sur la teneur en arsenic dans les cheveux de 240 patients et ils sont arrivés aux conclusions suivantes :

- la teneur en arsenic des cheveux est en général plus élevée chez les hommes.
- elle se modifie de manière semblable dans les deux sexes : plus élevé au-dessous d'une année, puis diminue entre 1 et 20 ans, pour s'élever à nouveau entre 21 et 30 ans et décroître ensuite.
- il n'y a aucune différence selon la nature, lisse ou frisée, la qualité, mince ou épaisse, ou la couleur.

En 1985, GORDON (33) donne des résultats différents ; il ne semble pas avoir de différence de concentration d'arsenic en fonction du sexe et de l'âge.

Il est fréquent, lors d'intoxication aiguë ou chronique, de retrouver des variations très importantes dans la longueur du cheveu, permettant ainsi de dater l'imprégnation (14).

Les taux normaux dans les cheveux et les ongles varient selon les auteurs de 0,40 mg/kg à 0,81 mg/kg. Ceux des poils pubiens et axillaires sont nettement inférieurs, aux alentours de 4,66 µg/100 g en moyenne.

7.3.4. Dans les nerfs périphériques

Après une exposition aiguë, la polyneuropathie peut être associée à de fortes concentrations en arsenic dans les nerfs périphériques (1,48 mg/100 g de tissu frais ou 0,40 mg/100 g de tissu sec) (1, 37).

□□□□

8

**ASPECT ELECTROPHYSIOLOGIQUE
DE LA NEUROPATHIE ARSENICALE**

En 1956, HEYMAN découvrit des modifications destructrices avec fragmentation et résorption de la myéline et désintégration de l'axone dans les huit études histologiques faites sur 41 patients.

Un peu plus tard, CHHUTTANI et CHOPRA ont démontré que la démyélinisation était une caractéristique de la neuropathie arsenicale, ils ont rapporté des changements dégénératifs de la myéline dans 16 cas sur 20 après empoisonnement par l'arsenic, mais ils n'ont pu préciser le laps de temps entre le début de l'intoxication et l'obtention des études histologiques.

MURPHY a rapporté une série de huit EMG faits entre deux semaines et trois ans après une intoxication sévère.

Il trouve une baisse des vitesses de conduction nerveuse avec un nadir à 22 m/s dans le nerf péronier trois à six mois après la première attaque : ces vitesses de conduction nerveuse étant beaucoup plus diminuées dans les nerfs des membres inférieurs que celles des membres supérieurs.

A partir de trois mois, il a noté un progrès graduel de ces vitesses, surtout au niveau des membres supérieurs. Elles étaient normales dans les nerfs ulnaires et médians, 16 mois après la première observation. L'amplitude des potentiels sensitifs était absente au dernier examen, elle n'avait malheureusement pas été enregistrée au moment des premiers examens. L'absence de potentiel sensitif témoigne ainsi de l'atteinte axonale.

Les EMG et l'enregistrement des vitesses de conduction effectués chez nos deux patients, au cours de l'affection, ont montré une atteinte mixte axono-démyélinisante avec un effondrement de l'amplitude des potentiels et une réduction des vitesses de conduction touchant très rapidement les membres inférieurs et un peu plus tardivement les membres supérieurs.

A partir du quatrième mois, on note (dans notre deuxième observation) une stabilisation de vitesses de conduction motrice.

Par contre, l'amplitude des potentiels d'action reste effondrée et aucun potentiel n'est recueilli au niveau de membres inférieurs (7 ans plus tard pour notre première observation).

Dans ces différentes études, les neuropathies toxiques arsenicales sont essentiellement des polyneuropathies axonales distales, sensitivo-motrices sub-aiguës, se développant sur une période de quatre à six semaines après l'intoxication aiguë.

L'étude électrophysiologique met en évidence initialement une réduction des vitesses de conduction sensitive et motrice, suivie rapidement de signes de dénervation à l'électromyogramme.

L'aspect électrophysiologique est aspécifique. La sévérité de l'atteinte axonale fixe le pronostic.

9

TRAITEMENT

9.1. TRAITEMENT NON SPECIFIQUE DE L'INTOXICATION ARSENICALE AIGUE PAR INGESTION

Toute intoxication aiguë par l'arsenic nécessite impérativement l'hospitalisation du malade.

9.1.1. Traitement évacuateur

⇒ *Le lavage gastrique*

Il doit être systématique, il est d'autant plus efficace qu'il est précoce et abondant (ingestion inférieure à 4 heures). Habituellement, il ne permet pas l'élimination de plaques des dérivés arsenicaux très adhérents à la muqueuse gastrique. Il doit être renouvelé plusieurs fois. Certains auteurs préconisent l'administration de charbon activé et d'acide tannique avant le lavage gastrique et l'administration de sodium après le lavage gastrique.

⇒ *La diurèse osmotique*

Elle doit être débutée dans les premières heures de l'intoxication et associée au lavage gastrique. Au-delà de la 24^e heure, elle n'est plus nécessaire et peut même être à l'origine d'un oedème pulmonaire chez un malade en insuffisance rénale.

⇒ *L'hémodialyse et l'hémoperfusion*

Ces deux techniques d'épuration extrarénales, parfois utilisées simultanément, se révèlent d'une efficacité très variable selon les auteurs.

Les résultats peuvent être contradictoires d'une étude à l'autre. SMITH rapporte ainsi un cas où ces deux méthodes furent utilisées sans bénéfice, pour le patient, et une autre intoxication traitée par hémodialyse seule sans plus de succès (73).

9.1.2. Traitement symptomatique

Dans le cas d'intoxication suraiguë, aiguë et surtout aiguë, il comporte :

- correction de l'hypovolémie due aux diarrhées, à la vasoplégie ou à la transsudation et prévention d'un état de choc hypovolémique et ou cardiogénique par remplissage et par l'utilisation de drogues vasopressives.
- correction des désordres hydroélectrolytiques et des troubles métaboliques.
- une ventilation artificielle en cas de détresse respiratoire ou d'oedème laryngé.
- traitement des troubles de la coagulation et une correction de l'anémie.

9.2. TRAITEMENT CHELATEUR DE L'INTOXICATION AIGUE PAR INGESTION

9.2.1. Le Dimercaprol

Il s'agit du plus anciennement connu des antidotes.

Parmi les gaz de combat synthétisés durant la première guerre mondiale, les arsenicochlorures et plus particulièrement la lewisite ($\text{CLCH}=\text{CHA}_5\text{C}_{12}$), s'étaient avérés particulièrement "prometteurs" entraînant par contre coup la recherche dans les années précédant la deuxième guerre mondiale, la recherche antidote.

Le groupe de PETER en Grande-Bretagne avait ainsi synthétisé un donneur de groupement thiol capable de se combiner à l'arsenic qui fut surnommé le BAL (British anti Lewisite) par les chercheurs américains lorsque ceux-ci collaborèrent avec les Anglais lors de l'entrée en guerre des USA.

Ultérieurement, le BAL a été utilisé dans diverses intoxications notamment l'arsenic.

Il possède deux groupements thiols pour lesquels l'arsenic a une grande affinité, libère et fixe l'arsenic lié aux protéines tissulaires et forme un complexe stable, peu toxique, éliminé par voie urinaire.

Toutefois, certains arguments viennent limiter son utilisation :

- en cas d'intoxications massives, l'arsenic ayant déjà pénétré la membrane cellulaire n'est plus accessible au chélateur.
- l'arsenic est rapidement organifié par l'organisme. Cette voie métabolique constitue une voie de détoxification, car les métabolites organiques sont beaucoup moins toxiques que les dérivés minéraux. Passés les premiers jours, le bien fondé du chélateur devient donc contestable.
- il a été rapporté une augmentation cérébrale en arsenic après administration de BAL chez des animaux intoxiqués. Cet effet a été rapporté à la liposolubilité du chélateur et à une éventuelle capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique.
- la néprototoxicité du BAL, utilisé aux doses proches des doses toxiques en cas d'insuffisance rénale. Compte tenu de ses différences de solubilité il est recommandé d'éviter les posologies trop faibles.

Pour certains auteurs (22), institué précocement, il préviendrait l'apparition des neuropathies. D'autres observations mettent en évidence la survenue de neuropathies malgré la mise en place précocement (28). L'étude de HEYMAN portant sur 41 cas va dans ce sens.

Par ailleurs, FREEMAN et COUCH en 1978 (25) rapportent le cas d'une patiente de 51 ans, alcoolique chronique, qui est admise pour le bilan d'une confusion mentale associée à une polynévrite sensitivo-motrice des membres inférieurs. Après échec d'un traitement par la vitamine B₁ parentérale pendant six semaines, et la découverte d'un taux d'arsenic élevé dans les phanères, un

traitement par BAL est institué et aboutit en dix jours au retour à un état normal des fonctions neurologiques supérieures (FREEMAN).

En pratique, il est considéré comme le chélateur de référence au cours d'intoxication arsenicale aiguë. Il est administré par voie IM à la dose de 3 à 5 mg/kg toutes les quatre heures pendant quarante-huit heures puis toutes les six heures.

9.2.2. La D-pénicillamine

La D-pénicillamine fut introduite comme agent thérapeutique par WALSHE en 1956, qui l'utilise avec succès dans le traitement de la maladie de WILSON.

⇒ Mode d'action

La D-pénicillamine possède un seul groupe sulfhydryl qui réagit avec les dérivés arsenicaux. Elle est donc théoriquement moins efficace que le dimer caprol qui possède deux groupes sulfhydryls. Mais elle présente plusieurs avantages sur le dimercaprol notamment celui de pouvoir être administré par voie orale.

⇒ Effets secondaires

- Réactions allergiques aiguës se manifestant par de la fièvre, des éruptions cutanées prurigineuses morbiliformes et urticariennes.
- Leucopénie, éosinophilie, thrombopénie, agranulocytose qui impliquent l'arrêt immédiat du traitement.
- Plus rarement, on observe : une anorexie, des nausées, des vomissements, des arthralgies, des lymphoadénopathies, des thrombophlébites, une perte du goût, une névrite optique, un syndrome néphrotique.

⇒ **Schéma thérapeutique**

Le protocole souvent appliqué consiste en l'administration orale de 100 mg/kg/jour, en quatre prises, précédant les repas, pendant cinq jours. Ensuite, une fenêtre thérapeutique de 3 à 5 jours est appliquée, avec reprise du traitement en cas de réapparition de la symptomatologie. Quoiqu'il en soit, si l'excrétion tombe en-dessous de 50 $\mu\text{g}/24$ h, une poursuite du traitement est inutile.

Pour certains auteurs, la D-pénicillamine constitue essentiellement un relais au Dimercaprol.

9.2.3. Le DMSA, DMPS et DMS

Depuis 1956, le DMSA (acide méso dimercaptosuccinique), le DMPS (acide 2,3 dimercapto 1 propane sulfonique) et le DMS (acide 2,3 dimercaptosuccinique) sont étudiés, en tant qu'antidotes de l'intoxication arsenicale, en Union Soviétique, en Chine et au Japon. Aux Etats-Unis et en Europe, ces produits n'ont reçu que peu d'attention.

⇒ **Mode d'action**

Grâce à leurs groupes sulfhydryls, ils ont une action comparable à celle du dimercaprol. Ils augmentent l'excrétion urinaire de l'arsenic, du cuivre et du zinc. Ils sont moins toxiques que le dimercaprol.

Le DMPS, contrairement au BAL, qui agit au niveau intracellulaire ne traverse pas les membranes cellulaires et est distribué dans l'espace extracellulaire (67).

⇒ **Effet sur l'intoxication arsenicale**

GRAZIANO J.H. et coll. (34) ont traité des rats intoxiqués par de l' AS_2O_3 soit avec du BAL, soit avec du DMS. Les deux médicaments ont été administrés à la même dose, ils n'ont pas noté de différence de l'excrétion

arsenicale urinaire après quatre jours de traitement, ni de variation des teneurs arsenicales des différents organes prélevés (cerveau, foie, rein, rate).

LENTZ K. et coll. (49) rapportent le cas d'un homme qui a absorbé 2 g d'arsenic et qui a été traité per os avec 300 mg de DMS toutes les 6 heures, pendant trois jours. Le traitement fut débuté 21 heures après l'intoxication. L'évolution a été favorable, mis à part l'apparition d'une polynévrite, trois semaines après l'intoxication. Celle-ci a disparu après un traitement symptomatique de six mois. Sous DMS, 27,03 mg d'arsenic ont été éliminés par les urines.

Malgré une baisse de la concentration arsenicale sanguine, le DMS a encore augmenté l'excrétion arsenicale urinaire. Quant au développement de la polynévrite, les auteurs avancent plusieurs causes :

- le délai de 21 heures, avant la mise en route du traitement a été trop long. Le DMS aurait dû être donné pendant sept jours au lieu de trois et le patient, un éthylique chronique, était prédisposé à développer une polynévrite (34, 49).

Actuellement, beaucoup d'auteurs conseillent d'utiliser le DMS comme antidote de l'intoxication arsenicale, par les nombreux avantages qu'il présente : une faible toxicité, un mode d'administration par voie orale, intramusculaire, sous-cutanée, intrapéritonéale et peu d'effets secondaires (nausées, asthénie, vertiges et prurit).

9.2.4. Autre traitement : l'utilisation de donneurs de méthyls

MAHIEU rapporte ainsi le cas d'une jeune femme, dont le traitement, outre la classique association hémodialyse-hémoperfusion, BAL, comportait l'administration de SAMYR. L'activité de donneur de méthyls du SAMYR, ou sulfo-adénosyl-L-méthionine, était synergisée par l'adjonction de vitamines B₁₂. Le profil de l'excrétion urinaire de composés méthylés était peu différent de celui de patients n'ayant pas bénéficié de cette thérapeutique. Cependant, il est difficile de porter une conclusion sur une seule observation (52).

Concentrations arsenicales pathologiques maximales de quelques cas d'intoxications aiguës trouvées dans la littérature.

Auteurs	Composé arsenical	Quantité d'AS ingérée	Concentration sanguine minimale	Concentration urinaire maximale	Excrétion urinaire (24 h)	Traitement	Evolution
GELMACHER	As ₂ O ₅	20 g			100 mg J0	BAL J0	Favorable
GIBERSON	As ₂ O ₃	0,4 g	0,300 mg/l J1		0,075 J6	BAL (J0) hémodialyse J2	Favorable
DITTRICH	As ₂ O ₃	4,8 g		0,480 mg/l J3	0,576 mg J3	BAL J0	Favorable
WATTEL	As ₂ O ₃	3 g	0,256 mg/l J2	10,9 mg/l J1		BAL J0	Décès
KIJEWSKY	As ₂ O ₃	3 - 6 g	0,410 mg/l J0			BAL J0	Favorable
LENTZ	AS+2O ₃	2 g			13 mg J4	DMS J0	Favorable

10

**LA REEDUCATION DES
NEUROPATHIES ARSENICALES**

La prise en charge rééducative est essentielle chez ces patients. La rééducation fonctionnelle implique toute l'équipe du service : médecin rééducateur, kinésithérapeute, ergothérapeute, personnel soignant du secteur hospitalisation. Elle poursuit plusieurs objectifs :

- la lutte contre les déformations par une mobilisation articulaire et l'utilisation d'orthèses.
- la rééducation motrice et sensitive.
- le traitement de la douleur.
- une autonomisation maxima compte-tenu de la récupération du malade.
- un soutien psychologique constant.

10.1. PHASE AIGUE TETRAPARETIQUE

10.1.1. Prévention des attitudes vicieuses par orthèses

conditionnées par la tendance à la rétraction musculo-tendineuse et les capsulites rétractiles des articulations

Dans un premier temps, l'installation au lit de ces patients doit être rigoureusement surveillée. L'immobilisation en bonne position est fondamentale car les malades ont tendance à adopter des positions antalgiques qui favorisent les déformations.

- Les hanches doivent rester en extension ; la tendance à la rotation externe, responsable de rétraction difficile à traiter secondairement, est combattue par la mise en place de sacs de sable ou par l'utilisation d'attelle en mousse munie d'ailette antirotation.

– Il faut lutter également contre l'attitude du pied tombant en équin : un cerceau au-dessus des jambes lutte contre le poids des draps et des couvertures, diminue les phénomènes algiques et tente d'éviter les déformations orthopédiques.

– Les genoux doivent être en extension à 180°, en surveillant qu'il n'y ait ni flexum, ni recurvatum, en proscrivant l'usage d'un coussin sous les genoux.

– Les pieds doivent être à angle droit par rapport aux jambes. Là encore, des attelles en mousse permettent de prévenir la rotation externe de la hanche et le pied équin.

– Les membres supérieurs sont maintenus en abduction d'épaule, rotation intermédiaire, coude légèrement fléchi, avant-bras en légère supination et poignet en rectitude ou légère extension.

– On veille également au bon alignement du bassin et du tronc qui doivent être laissés bien à plat afin d'éviter l'apparition d'une cyphose dorsale.

– Les attelles des membres supérieurs permettent d'immobiliser correctement les doigts et les poignets et tentent d'éviter les rétractions au niveau des doigts.

– Les capsulites des épaules, des poignets, des genoux sont infiltrées par des corticoïdes locaux.

10.1.2. La verticalisation sur table basculante

Il est nécessaire de verticaliser ces patients le plus tôt possible, malgré les difficultés inhérentes à la recrudescence des algies lors de la prise en charge.

Cette verticalisation permet :

- d'éviter une déminéralisation,
- de lutter contre les déformations,
- de préparer le patient à la station debout et à la marche.

10.1.3. La mobilisation articulaire

Des mobilisations articulaires doivent débiter précocement de façon au moins biquotidienne voire pluriquotidienne.

Elles intéressent toutes les articulations où siègent les paralysies et les troubles trophiques (articulations des poignets, MCP, IPP, genoux, chevilles, pieds).

Elles sont effectuées avec douceur, d'autant plus qu'il existe d'importantes douleurs musculaires, tendineuses et surtout sensibles à type de dysesthésies et de paresthésies réveillées par le moindre contact.

Elles portent autant que possible sur toute l'amplitude de l'articulation considérée, en maintenant parfaitement l'articulation sus-jacente.

Afin de limiter l'intensité des algies, elles sont effectuées en balnéothérapie à différents niveaux d'immersion.

10.1.4. L'entretien musculaire

Le but est de conserver le potentiel musculaire restant dans un premier temps. Ensuite, en fonction du testing, une rééducation musculaire à chaque muscle est entreprise.

– **Muscles dont le testing est compris entre 1 et 2.** La méthode de Kabat est utilisée. Elle permet par des mouvements proximaux d'induire une contraction distale. Les douleurs limitent l'utilisation de cette méthode.

– **Muscles dont le testing est égal à 2.** Des méthodes analytiques sans résistance, aérienne ou en balnéothérapie sont préconisées.

– **Muscles dont le testing est supérieur ou égal à 3.** On utilise des techniques contre résistance analytique en manuel ou en pouliothérapie.

L'électrothérapie à base de courants excito-moteurs joue un rôle fondamental en maintenant la trophicité musculaire : muscles dont le testing est compris entre 0 et 1, voire 2-.

Pour le testing des muscles compris entre 2 et 5, des courants constitués par des impulsions excito-motrices dont les paramètres sont fixés après détermination de la chronaxie du muscle, sont employés.

10.1.5. Mise en route d'une rééducation sensitive

Dans les neuropathies arsenicales, tous les modes de sensibilité peuvent être touchés :

- la sensibilité superficielle (tactile, thermoalgésique, baresthésique).
- la sensibilité profonde responsable d'ataxie.

La rééducation portera essentiellement sur la sensibilité tactile. Les principes de cette rééducation seront d'alterner une phase de prise de conscience du stimulus cutané, sous le contrôle de la vue, puis une phase de mémorisation pendant laquelle les stimulations cutanées sont exercées les yeux fermés.

Le patient doit, au cours d'exercices, apprendre à classer différents objets de taille, de forme et de consistance variées. La reconnaissance porte d'abord sur des objets simples et volumineux, puis de plus en plus petits et de formes complexes.

Concernant la sensibilité thermique, la rééducation consiste à faire prendre conscience au patient le chaud et le froid afin d'éviter tout incident à type de brûlure. Ces exercices sont basés sur l'analyse de la température.

10.1.6. L'utilisation d'antalgiques

Toute la rééducation est dominée par la présence d'algies, qui revêtent la forme de l'anesthésie douloureuse. Elles sont perçues dans une région qui est le siège d'une hyperpathie avec allodynie. Le seuil anormalement élevé de perception des stimulations nociceptives contraste avec une sensibilité anormale aux stimulations légères, superficielles, surtout quand elles intéressent une surface étendue. Les patients ne tolèrent même plus le contact des draps.

Avant les séances de rééducation on a recours :

- à des médicaments : NOZINAN, ANAFRANIL, PARACETAMOL CODEÏNE voire TEMGESIC.
- à des techniques d'électrothérapie sédative notamment de neurostimulation transcutanée des troncs nerveux.

Le traitement antalgique des capsulites passe par l'utilisation de calcitonine.

Ces différents traitements revêtent un grand intérêt dans la mesure où la réussite de la rééducation dépend en partie de l'amélioration des douleurs et des capsulites.

10.2. REPRISE D'UNE ACTIVITE GESTUELLE

10.2.1. Aux membres supérieurs

Dès que le coude est quelque peu mobile, des orthèses adaptant cuillères et fourchettes permettent aux patients de s'alimenter.

10.2.2. La reprise de la marche

La préparation à la marche débute en piscine, en immersion cervicale, mamelonnaire, puis ombilicale.

Les premiers temps de déambulation, d'abord entre barres parallèles, avec exercices de stabilisation, puis avec des aides techniques, nécessitent l'utilisation d'orthèses :

- chaussures de basket avec attelle anti-équin dans la chaussure.
- releveur de l'avant-pied (traction élastique).
- orthèse cruro-jambière permettant une déambulation du genou maintenu en extension.

Cependant, la reprise de la marche est altérée par les troubles proprioceptifs qui entraînent des troubles de l'équilibre (ataxie). L'ataxie nécessite un contrôle visuel constant lors de la marche.

La rééducation doit aider le patient à réapprendre la perception de déplacement articulaire à vitesse rapide puis lors de mouvements de plus en plus lents. La pression des mains du kinésithérapeute est un élément important dans la réinformation proprioceptive.

10.2.3. La lutte contre le steppage

Au fur et à mesure de la rééducation, les patients retrouvent une certaine autonomie de la marche, mais la présence d'un steppage bilatéral nécessite l'utilisation d'orthèse distale.

10.2.4. La lutte contre les griffes des doigts longs

Malgré les précautions prises et les mobilisations articulaires, très souvent, apparaissent des griffes des doigts longs nécessitant la mise en place d'orthèses dynamiques de correction en flexion des doigts, portées deux à trois heures durant, en alternance avec des orthèses de repos.

10.3. L'ERGOTHERAPIE

"L'ergothérapie est une discipline de rééducation qui traite au moyen d'activités spécifiquement choisies des personnes présentant un handicap, physique ou mental, temporaire ou permanent afin de diminuer ce handicap et de répondre aux besoins de la personne en obtenant une fonction optimale et une indépendance sociale et professionnelle dans son environnement quel qu'il soit".

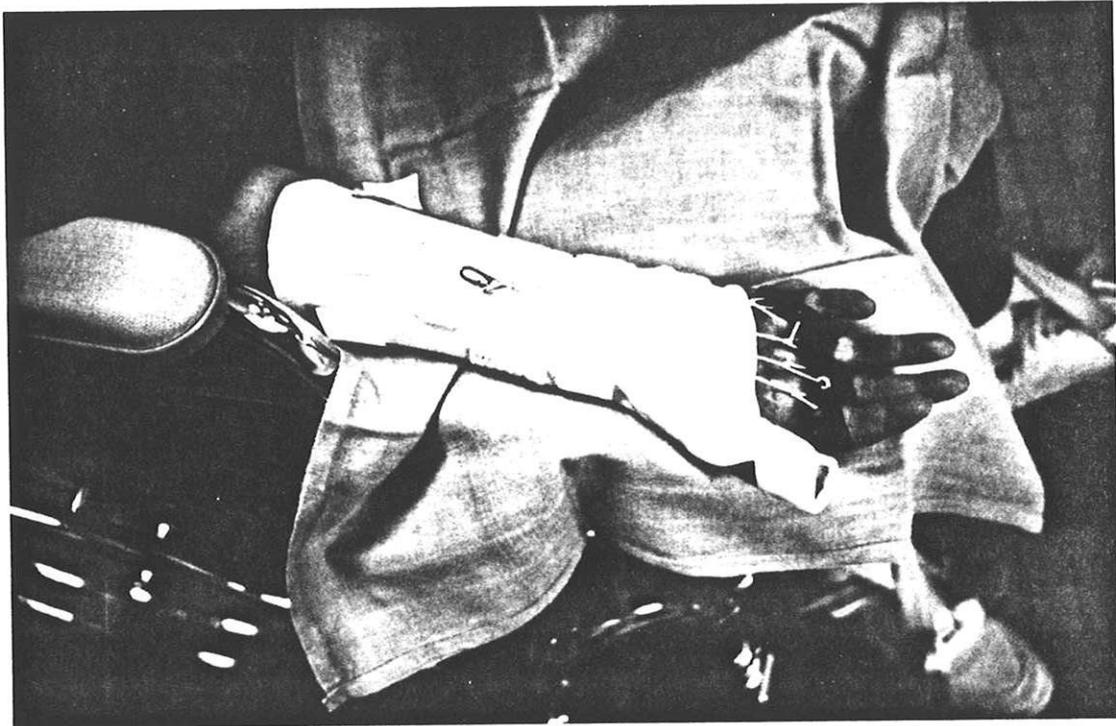
Cette discipline tient une place de choix dans la rééducation des neuropathies périphériques arsenicales.

En effet, les patients doivent retrouver une autonomie dans les activités de la vie quotidienne notamment la toilette, l'habillement, l'alimentation, l'utilisation des W.C.

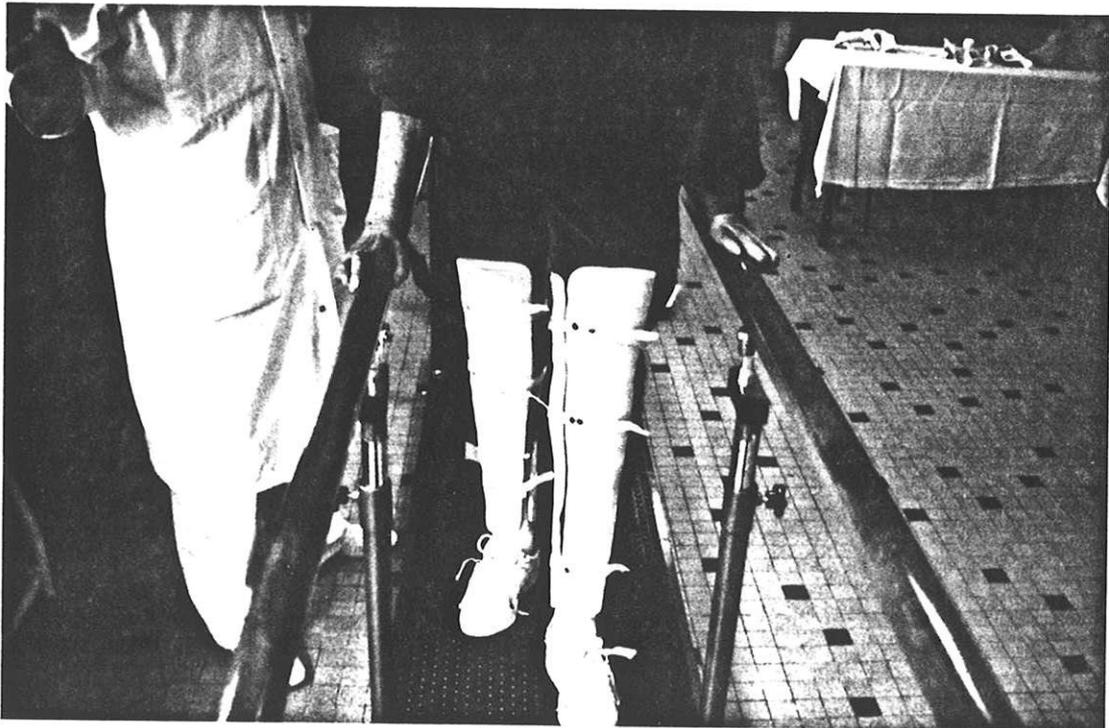
Par la pratique d'un grand nombre d'activités, l'ergothérapie permet de travailler de façon analytique et globale tel groupe musculaire ou telle fonction, et participe à corriger ou à créer des schémas moteurs de substitution.

Dans les déficits du membre supérieur, l'équilibre fonctionnel agoniste et antagoniste doit être impérativement respecté. L'ergothérapeute participe à la rééducation motrice et sensitive de la main.

Tout au long de la rééducation, une prise en charge psychologique de ces patients compte tenu de la gravité de l'affection, du terrain psychique (intoxications volontaires en général) et de la longueur de l'hospitalisation, ne doit pas être négligée.



Orthèse dynamique de correction



Déambulation avec attelle cruro-pédieuse en orthèse bivalve non articulée au niveau des genoux, attelle anti-équin de la chaussure, et tracteur élastique de l'avant-pied.

Conclusion

L'arsenic, poison connu depuis des millénaires, source d'empoisonnements célèbres, est actuellement encore à l'origine d'intoxications aiguës par ingestion. Elles sont surtout accidentelles ou bien la conséquence de tentatives d'homicide ou de suicides.

La toxicité de l'arsenic est très variable selon les différents composés. Les dérivés inorganiques de l'arsenic sont, à dose égale, plus toxiques que les dérivés organiques. De même, la cinétique est dépendante du type de composé arsenical.

L'absorption digestive varie de 30 à 80 p. 100. L'arsenic se distribue essentiellement dans le foie, le rein, la paroi gastro-intestinale, la rate, le poumon et le système nerveux, et s'accumule plus tardivement dans les phanères et les os.

Les dérivés inorganiques sont métabolisés ; l'arsenic pentavalent est réduit en arsenic trivalent qui est ensuite méthylé en un dérivé organique.

L'excrétion est essentiellement urinaire (60 à 80 p. 100) et à un degré moindre digestive.

Les méthodes de dosage permettent de le mettre en évidence dans le sang, les urines, les phanères, les ongles et dans les nerfs périphériques.

Les effets toxiques de l'arsenic sont principalement liés à une inhibition des réactions enzymatiques cellulaires par action au niveau des groupes sulfhydryles des enzymes.

Les signes cliniques diffèrent selon qu'il s'agit d'une intoxication suraiguë, aiguë, subaiguë ou chronique.

Après une intoxication aiguë, les patients développent des signes associant manifestations digestives, cardiovasculaires, hépatiques, rénales, hématologiques.

En cas de survie, ces patients présenteront des signes cutanés et neurologiques. Les manifestations neurologiques sont surtout des neuropathies périphériques sensitivo-motrices, touchant les quatre extrémités et caractérisées par l'importance des troubles sensitifs et des douleurs.

Les résultats électrophysiologiques et neuropathologiques confirment l'atteinte sensitive et motrice, touchant initialement la myéline et ensuite l'axone.

Dans les cas d'atteintes moyennes, la récupération est en général complète ou presque, alors que des séquelles subsistent dans les cas sévères.

Le traitement par chélateurs a prouvé une certaine efficacité sur le développement de la neuropathie dans certains cas, mais n'est plus efficace une fois celle-ci installée.

Dans les formes sévères, la rééducation est essentielle. Les patients doivent bénéficier d'une prise en charge globale et pluridisciplinaire. La rééducation s'efforcera de prévenir le risque de déformation et de permettre une autonomisation de ces patients (alimentation - habillage - toilette).

Cette rééducation ne pourra être entreprise qu'avec l'aide d'un coplateau de rééducation fonctionnelle associant rééducation à sec, en piscine et électrothérapie sédative et excito-motrice.

Cependant, des séquelles sont à prévoir :

- aux membres supérieurs à type de maladresse,
- aux membres inférieurs : un steppage bilatéral persiste en général.

De telles intoxications doivent inciter à la suppression progressive des produits à base d'arsenic aussi bien dans le milieu industriel qu'agricole.

□□□□

Bibliographie

1. **ANGINAH A., CANEZAS H.M., BASTOS DE JORGUE F. et FORTI F.**– Polineuropatia puiferica arsenical, tratamento en penicilamina, dosagem de arsenico en neuroperiferico, sangue e urina.– *Arg. Neuro Psiquiat*, 1974, 32, 3 : 240-245.
2. **ARNE A.M.**– "De l'affaire des chartrons" au Roman de F. Mauriac "Thérèse Desqueyroux".– Thèse, Bordeaux, 1976, n° 276.
3. **BANSAL S.K., HALDAR N., DHAND U.K., CHOPRA J.S.**– Phrenic neuropathy in arsenic poisoning.– *Chest*, 1991, 100 : 878-880.
4. **BECKETT W.S., MOORE J.L.**– Acute encephalopathy due to occupational to arsenic.– *Brit. J. Indust. Med.*, 1986, 43, 1 : 66-67.
5. **BEDNARCZYK L.R., MATUSIAK W.**– Case report ; on arsenic murder.– *J. Anal. Toxicol.*, 1982, 6 : 260-261.
6. **BLANQUET P., CROIZET J., CROIZET M., LASTAGNOU R.**– Détermination de l'arsenic par la méthode de MARSH en présence d'A_{S74}.– *Ann. Pharm. Fr.*, 1967, 25 : 817-819.
7. **BROUARDEL G.**– Etude sur l'arsenic.– *Thèse Méd. Paris*, 1897, n° 16.

8. BRUNET Cl., LUYCKX N., CAZIN M.— Toxicologie expérimentale, étude pharmaceutique comparative de l'anhydre arsénieux chez le rat et la souris.— *Journal de Toxicologie Médicale*, 1984, 4, n° 4 : 293-303.
9. BUCHET J.P., LAUWERYS R., ROES H.— Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenate, monomethyl arsenate or dimethylarsenate in man.— *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1981, 48 : 71-79.
10. CALMUS Y., POUPON R.— Foie et arsenic.— *Gastro-Enterol. Clin. Biol.*, 1982, 6 : 933-941.
11. CAMI M.— Contribution à l'étude des cirrhoses dans l'intoxication arsenicale.— Thèse Médecine, Paris 1963, n° 122.
12. CHHUTTANI P.N., CHAWLA L.S., SHARMA T.D.— Arsenical Neuropathy.— *Neurology*, 1967, 17 : 269-274.
13. CONRI Cl., VARGUE Cl., MOREAU F.— Arsenicisme chronique.— *Sem. Hôpitaux Paris*, 1982, 58, n° 4 : 242-245.
14. COOKSON J.A., PILLING F.D.— Trace element distribution across the diameter of human hair.— *Phy. Med. Biol.*, 1975, 20, 6 : 1015-1020.
15. DANAN M., CONSO F., DALLY S., BERTAUX L., CHOURAKI-BALDE R.— Intoxication par l'anhydre arsénieux. Neuropathies périphériques et altérations des fonctions cognitives.— *Ann. Med. Int.*, 1985, 136, n°6 : 479-481.
17. DE MICHELLI R.C., MEE P., LUPGLAZOFF P., BOUILLARD J.M.— Leucomélanodermie arsenicale et péricardite.— *Bull. Soc. Franç. Derm. et Symp.*, 1972, 79 : 92-93.
18. DIZIEN O., YELNIK A.— Rééducation dans le traitement du syndrome de Guillain Barré des polyradiculonévrites et des polynévrites.— *E.M.C. (Paris France) ; Kinésithérapie*, 1988, 26470 A¹⁰, 3.
19. DONOFRIO P.D., WILBOURNE A.J.— Acute arsenic intoxication presenting as Guillain Barré like syndrome.— *Muscle and Nerve*, 1987, 10 : 114-120.

20. FENNEL J.S., MARCY W.K.— Electrocardiographie changes in acute arsenic poisoning.— *In. J. Med. Sci.*, 1981, 150, (11) : 338-339.
21. FAZEKAS J., RENGEI B.— Sur la teneur normale d'arsenic dans les cheveux, les poils axillaires et les poils du pubis selon sexe et âge.— *Ann. Med. Légale*, 1960, 40 : 35-40.
22. FINCHER R.M.E., KUERKER R.M.— Long term survival in acute arsenic encephalopathy.— *Ann. J. Med.*, 1987, 82 : 549-552.
23. FOWLER B.A., GOUER R.A., MEHLMAN M.A.— Toxicology of environmental arsenic. In : *Toxicology of trace elements hemisphere publishing Co*, 1977, 79, 122.
24. FRANK G.— Neurologische and psychiatrische folgsymptom bei obserter arsen wasser-stoff veigiftung.— *J. Neurol.*, 1976, 213 : 59-70.
25. FREEMAN J.W., COUCH J.R.— Prolonged encephalopathy with arsenic poisoning.— *Neurology*, 1978, 28 : 853-55.
26. FREJAVILLE J.P., BESCOT J., LECLERC J.P., GUILLAN L., CRABIE P., CONSO F., GERVAIS P., GAULTIER M.— Intoxication aiguë par les dérivés arsénicaux (à propos de quatre observations personnelles) * ; troubles de l'hémostase ; étude ultramicroscopique du foie et du rein.— *Ann. Med. Int.*, 1972, 123, n° 8-9 : 713-722.
27. GERHARDT R.E., HUDSON J.P.— Chronic renal insufficiency from cortical necrosis induced by arsenic poisoning.— *Arch. Int. Med.*, 1978, 1388 : 1267-1269.
28. GHARIANI M., ADRIEN M.L., RANCOULES M., BAYLET J., JACOMET.Y., GRIMAUD D.— Intoxication suraiguë à l'arsenic.— *Masson, Paris, Ann. Fr. Anesth.-Réan.*, 1991, 10 : 304-307.
29. GINSBERG J.M.— Renal mechanism for excretion and transformation of arsenic in the dog.— *An. J. Physiol.*, 1965, 208 : 832-840.
30. GITTER E., BONITZ G.— Chronische Arsenintoxikation mit atypischer beteiligung des nerves system.— *Psychiat. Neurol. Med. Psychol.*, 1972, 24, 20 : 604-610.

31. **GODDARD M.J., TANHECO J.L., DAU P.C.**— Chronic arsenic poisoning masquerading as landry Guillain Barre syndrom.— *Electrom. Clin. Neurophys.*, 1992, 32 : 419-423.
32. **GOODMAN L.S., GILMAN A.**— The pharmacological basis of therapeutics.— *Mac Million Camp.*, 6th ed. 1980, 1625-1632.
33. **GORDON G.F.**— Sexe an age related differences in trace element concentration in hair.— *Sci. Tot. Environ.*, 1985, 42 : 133-147.
34. **GRAZIANO J.H., CUCCIA D., FRIEDHEIM E.**— The pharmacology of 2-3 dimercapto succinic acid and its potential use in arsenic poisoning.— *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1978, 207 : 1051-1055.
35. **GUICHARD A.**— Manifestations cliniques atypiques au cours de l'intoxication arsenicale chronique.— *Act. Med. Légale et Soc.*, Liège, 1957, 10 : 92-98.
36. **GUINDO, NIGNAN M., GARNIER R., AUGER J., DITCHARLES D., DOSSIER E., KLEIN E., NGUYEN-AUBIER D., RENAULT B.**— Excrétion urinaire d'arsenic minéral, d'acide méthyl arsonique et d'acide diméthyl arsinique chez les travailleurs exposés à l'arsenic de Gallium.— *J. de Toxicol. Clin. et Exp.*, 1992, 12, n° 4/5 : 329-331.
37. **HAGUENOER J.M., FURON D.**— Toxicologie et hygiène industrielle. Les dérivés minéraux.— *Ed. Technique et Documentation*, Paris, 1981, 2 : 189-195.
38. **HERLANT M., MONTEARD J.**— Rééducation des polynévrites.— *Kinésithérapie Scientifique*, 1980, n° 178 : 43-47.
39. **HEYMAN A., PFEIFFER J.B., WILLET R.W.**— Peripheral neuropathy caused by arsenical intoxication. A study of 41 cases.— *New Eng. J. Med.*, 1956, 254 : 401-409.
40. **HINDMARSH J.T., CURDY M.C.**— Clinical and environmental aspects of arsenic toxicity. C.R.C. critical rewienes. in *Clinical Laboratory Sciences*, 1986, 23, issue 41 : 317-347.
41. **HIPPERT M.**— L'intoxication aiguë par l'arsenic.— *Thèse Med. Strasbourg*, 1985, 241.

42. HUGON J.- Neuropathies toxiques : agents industriels et environnement (285-286) in : BOUCHE P., VALLAT J.M., *Neuropathies périphériques*, Paris, Doint, 1992.
43. HUTTON J.T., BONNA L.- Sources, symptoms and signs of arsenic poisoning.- *J. Farm. Pract.*, 1983, 17, (3) : 423-426.
44. KAIFFER M., HELMER J.- Intoxications volontaires suraiguës. Rôle décisif du "choleral arsenical". A propos de deux observations.- *Bull. Med. Leg. et Toxicol.*, 1971, 14, (5) : 248-253.
45. KOPEERSCHMIDT J., SAUDER Ph., FLESH F., TRITSH L., DALHET M., JAEGER A., MANTZ J.M.- Neuropathie périphérique arsenicale aiguë.- *Journal de Toxicol. Clin. et Experim.*, 1989, 9, n° 6 : 417-418.
46. LAFONTAINE A.- L'arsenic, l'environnement et la santé.- *Arch. Bel. Med. Soc.*, 1980, 38 : 222-236.
47. LARRODE J.M.- Contribution à l'étude de cancers cutanés et viscéraux au cours de l'arsenicisme chronique.- *Thèse Médecine, Paris*, 1972, n° 53.
48. LAWSON G.B., JACKSON W.P., CATTANACK G.- Arsenic poisoning. Report of twenty eight cases.- *JAMA*, 1925, 85 : 24-26.
49. LENTZ K., HURBY K., DRYHL W., EDER A., GASZNER A., KLEINBERGER G., PICHLER M., WEISSER M.- 2-3 dimercaptoassucinnic acide in human arsenic poisoning.- *Arch. Toxicol.*, 1981, 47 : 241-243.
50. LE QUESNE P.M., MAC LEOD J.C.- Peripheral neuropathy following a simple exposure to arsenic.- *J. Neurologias Sciences*, 1977, 32 : 437-451.
51. LUGO G., CASSADY G., PALMISANO P.- Acute maternal intoxication with neonatal death.- *Am. J. Dist. Child.*, 1969, 117 : 328-330.
52. MAHIEU P., BUCHET J.P., LAUWERY S.- Evolution clinique et biologique d'une intoxication orale aiguë par l'anhydre arsénieux et considérations sur l'attitude thérapeutique.- *J. Toxicol. Clin. Experim.*, 1987, 7, n°7 : 273-278.

53. MALACHOWSKI M.E.- An update on arsenic.- *Clinics Laboratory Med.*, 1990, 10 : 459-472.
53. MASSEY E.W., WORL D., HEYMANA.- Arsenic homicidal intoxication.- *South Med. J.*, 1984, 77 : 848-851.
55. MAURIAC M.- Les atteintes myocardiques au cours de l'intoxication arsenicale professionnelle.- *Thèse Med. Bordeaux*, 1967, n° 207.
56. MIEGEVILLE M.J.- L'arsenicisme cutané d'évolution tardive.- *Thèse Med. Bordeaux*, 1971, n° 256.
57. MURPHY M.J., LYON L.W., TAYLOR J.W.- Subacute arsenic neuropathy : clinical and electrophysiological observations.- *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1981, 44 : 896-900.
58. NOEL E.J.- Contribution à l'étude des intoxications d'origine alimentaire par l'arsenic.- *Thèse Med. Paris*, 1933, n° 20.
59. OGIER.- *Traité de chimie toxicologique*, 1899, p. 6.
60. O'SHAUGHNESSY E., KRAFT G.H.- Arsenic poisoning : long term follow-up of a non fatal case.- *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1976, 57 : 403-406.
61. PASCAL P.- *Nouveau traité de chimie minérale*.- *Ed. Masson, Paris*, 1958, 9, 7, 7, 307.
62. PIRL J.N., TOWNSEND G.F.- Death by arsenic ; a comparative evaluation of exhumed body tissues in the presence of external contamination.- *J. of Anal. Toxicol.*, 1983, 7, (5) : 216-219.
63. ROBBIN D.A., PUTMAN R.D., WARNER M.D., NELSON K.W.- Results of trace arsenic analyse performed by various laboratories.- *Am. Int. Hyg. Assoc.*, 1977, 38 : 57-60.
64. ROSENBERG H.G.- System arterial disease and chronic arsenicism in infants.- *Arch. Path.*, 1974, 97-360.

65. SAVORY J., SEDORF A.- Arsenic poisoning in : Brown S.S. : clinical chemistry and chemical toxicol of metals.- *Elsevier/North Holland Biomedical Press*, 1977 : 271-286.
66. SUETONE L.- Collection NISARD, NERON, 1865, ch. XXXIII.
67. TADLOCK C.H., APOSHIAN H.V.- Protection of mice against the lethal effects of sodium arsenite by 2-3 dimercapto 1 propane sulfonic acid and dimercapto succinic acid.- *Bioch. Biophys. Res. Commun.*, 1980, 94, 501-507.
68. TARDY M.- Intoxication arsenicale aiguë, à propos de 20 cas.- *Thèse Med. Paris VII*, Lariboisière Saint-Louis.
69. TELERMAN-TOPPET N.- Encephalomyeloneuropathy in acute arsenic poisoning : an ultrastructural study of the sural nerve.- *Clin. Neuropath.*, 1982, 1, (2) : 47-54.
70. TERADA, SAGANAT, SAÏTO H., SHIRAT A.H., SEKIYA T.- Chronic arsenical poisoning and hematopoïetic organs.- *Act. Med. Biol.*, 1962, 9, 4 : 979-992.
71. TITE-LIVE.- Histoire Romaine.- Livre VIII, Ch. XVIII.
72. THOINOT L.- Précis de Médecine Légale.- Vol. 2. Octave Douin et fils. edit. Paris 1913 : 551-580.
73. SMITH S.B., DUANE G.- Results of hemodialysis and hemoperfusion. in *The treatment of acute arsenic ingestion, Clin. Exper. Dialysis and Apheresis*, 1981, 5, (4) : 399-404.
74. VALETTE B.L., ULNER D.D., WACKER W.E.- Arsenic toxicology and biochemistry.- *Arch. Indust. Health.*, 1960, 21 : 132-151.
75. VIEL E., OGISHIMA H.- Rééducation neuromusculaire à partir de la proprioception, bases kinésiologiques.- *Masson*, 1977.
76. WATTEL F., CHOPIN C.- Intoxication aiguë par ingestion d'arsenic et de ses dérivés ; à propos de trois observations.- *Lille Médicale*, 1979, 24, (9) : 703-704.

77. WEBB D.R., CARDER D.E.- An improved wet digestion procedure for the analysis of total arsenic in biological samples by direct hydride atomic observations spectrophometry.- *J. Anal. Toxicol.*, 1984, 8 : 118-123.
78. WESTHOFF D.D., SAMAHA R.J., BARNES H.- Arsenic intoxication as a cause of megaloblastic anemia blood.- ?? 1975, 45 : 241-246.
79. WILBOURN A., ROGERS L., SALANGA V.- Acute arsenic intoxication producing a segmental demyelinating polyradiculoneuropathy.- *Muscle and Nerve*, 1983, 6 : 553.
80. WINSHIP K.A.- Toxicity of inorganic arsenic.- *Adv. Drug. Reac. Ac. Pois. Rev.*, 1984, 3, 129-160.
81. WOLGAST T.V.- Weite Flüchen in oslen hamburgs durch arsen vengiftet.- *Frankfunter Allgmeire Zeitung*, 6.02.1984.
82. WULLSTEIN H., SNYDER K.- Arsenic pollutants in the ecosystem.- Proceedings of the second international clean air congress.- *Washington D.C.*, 1971 : 295-301.

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette école, et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 15

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

L'auteur, dans ce travail, expose après un bref rappel historique, la toxicité de l'arsenic et les principaux caractères de cette intoxication, à partir de deux observations, en insistant plus particulièrement sur la survenue de neuropathie périphérique.

Cette neuropathie apparaît à la deuxième phase clinique de l'intoxication : elle est essentiellement sensitivo-motrice, touchant surtout les extrémités distales des quatre membres et se caractérisant par des troubles sensitifs et des douleurs.

Ce qui est notable est l'extrême lenteur de la récupération de ces altérations neurologiques, et ce degré de récupération varie partiellement à la gravité de la neuropathie.

Dans le traitement, la rééducation doit tenir une place de choix, afin de permettre aux patients de retrouver la meilleure autonomie possible.

Cependant, des séquelles peuvent persister dans les cas sévères. Elles sont plus marquées aux membres inférieurs, le steppage persiste en général.

MOTS-CLES

- Neuropathie : Rééducation
- Arsenic
- Intoxication arsenicale.

JURY

Président : Monsieur LABROUSSE C., Professeur
Juges : Monsieur HUGON J., Professeur
Monsieur LAUBIE B., Professeur
Monsieur PIVA C., Professeur
Membre invité : Monsieur DUMONT D., Professeur