

LES INTOXICATIONS ARSÉNIQUES : comment et pourquoi les diagnostiquer

G. BLAISE (1, 2), O. VANHOOTEGHEM (1, 2), M. DE LA BRASSINNE (1)

RÉSUMÉ : L'arsenic est une substance ubiquitaire qui fut longtemps et largement utilisée en médecine, dans l'agriculture et dans l'industrie. L'exposition, aiguë ou chronique, engendre diverses pathologies dermatologiques et systémiques avec une latence pouvant atteindre des décennies. Il est important de reconnaître les signes dermatologiques d'intoxication se compliquant par des néoplasies.

MOTS-CLÉS : *Arsenic - Carcinome*

ARSENICAL INTOXICATIONS : HOW AND WHY TO DIAGNOSE THEM
SUMMARY : Arsenic is an ubiquitary element which has been widely used for centuries in different fields such as medicine, agriculture or industry. Acute or chronic exposure to As can lead to various dermatological and systemic disorders with a possible latency over decades. The dermatological signs of As intoxication are important to detect since one of the potential complications is carcinoma.

KEYWORDS : *Arsenicism - Carcinoma*

PRÉSENTATION CLINIQUE

Une patiente âgée de 50 ans présente, depuis une trentaine d'années, une hyperkératose palmo-plantaire en îlots (Fig. 1, 2) et, depuis une dizaine d'années, des carcinomes spinocellulaires très invasifs sur les mains. Il y a dix ans, un de ceux-ci, avec atteinte ganglionnaire, a entraîné l'amputation de la main. Dans ses antécédents, on note un psoriasis modéré dont elle souffre depuis l'enfance et pour lequel elle a absorbé de la liqueur de Fowler pendant environ 3 ans durant son adolescence. Compte tenu de l'anamnèse et de la clinique, le diagnostic d'intoxication chronique à l'arsenic peut être posé.

DISCUSSION

Les intoxications arsénicales peuvent être aiguës, subaiguës ou chroniques.

LES INTOXICATIONS ARSÉNIQUES AIGUËS (1-4)

En cas d'intoxication aiguë, les manifestations sont systémiques et prédominent au niveau respiratoire ou digestif selon la voie de contamination. Il s'agit alors de détresse respiratoire ou de vomissements intenses. La symptomatologie peut évoluer jusqu'au coma par œdème cérébral, voire entraîner la mort en quelques heures par défaillance multi-systémique, si la dose ingérée est supérieure à 10 mg/kg. Le mécanisme physiopathologique principalement en cause est une augmentation de la perméabilité des petits vaisseaux sanguins.

Dans les jours qui suivent une intoxication arsénicale aiguë, un second tableau d'intoxication peut s'installer si le patient a survécu.

Les manifestations suivantes peuvent alors être observées :

a) Sur le plan dermatologique

- Dermite exfoliative : des éruptions papuleuses, pustuleuses et/ou bulleuses peuvent apparaître et évoluer en dermite exfoliative. Les muqueuses peuvent aussi être atteintes (1, 2).

- Lignes de Mees : ces leuconychies transversales ont un intérêt pratique de datation de l'intoxication. En effet, la première ligne de Mees apparaît après deux mois. Les ongles peuvent également prendre une coloration brunâtre ou subir une lyse (4).

- Alopecie diffuse (3).

b) Des manifestations internes

Elles sont également présentes et dominant souvent le tableau clinique. Il s'agit principalement de polynévrites sensitivo-motrices douloureuses. Des troubles électrocardiographiques (allongement de l'espace QT ou aplatissement de l'onde T) peuvent aussi être observés.

LES INTOXICATIONS ARSÉNIQUES CHRONIQUES (1-9)

Les intoxications chroniques sont le reflet d'une exposition prolongée à de faibles doses d'arsenic inorganique.

a) Signes cutanés

Ils en sont les premières manifestations, bien que la latence puisse être de plus de 20 ans. Il s'agit de : «Blackfoot disease».

Cette artériopathie périphérique de type de thrombo-angéite oblitérante est très similaire à la maladie de Burger tant sur le plan clinique qu'histologique. Elle touche le plus souvent le pied et est généralement unique. Le phénomène est pandémique à Taiwan et très fréquent dans les pays du sud-est asiatique où les taux d'arsenic contenus dans l'eau courante sont les plus élevés de la planète (3-5).

(1) Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Liège.

(2) Service de Dermatologie, Clinique Sainte Elisabeth, Namur.



Figure 1 : Hyperkératose arsénicale palmaire

- La mélanodermie :

Cette pigmentation particulière, donnant un aspect de peau souillée par de la poussière et éclaboussée de gouttes de pluie, survient dans environ 18 % des cas d'intoxication chronique à l'arsenic. Bien que prédominante sur l'abdomen, elle peut atteindre l'ensemble du tégument. Sur le plan histologique, cette pigmentation semble liée à une augmentation de la synthèse de mélanine (présence de grains de mélanine dans les kératinocytes et dans les mélanophages dermiques) (8).

- Les kératoses arsénicales :

Il s'agit de papules cornées punctiformes de 0,2 à 10 mm de diamètre, survenant avec une latence de 2 à 20 ans, principalement aux paumes et aux plantes. Elles peuvent apparaître sur l'ensemble du tégument mais les zones de frottement sont les localisations principales. Néanmoins, au niveau palmo-plantaire, elles ne surviennent pas aux points d'appuis ce qui les différencie des hyperkératoses de pression.

Les hyperkératoses arsénicales seraient plus souvent observées dans les cas d'expositions professionnelles que thérapeutiques. Mais peut-être cela s'explique-t-il, par le fait que, dans les professions concernées (industrie du verre et du cristal, fabrication de matériel électronique, tannerie...), l'arsenic est manipulé. On les observe chez environ 7% des intoxiqués chroniques.

- Les néoplasies cutanées :

Des carcinomes peuvent se développer à partir de kératoses arsénicales. Dans ce cas, ils sont plus agressifs que ceux naissant sur une peau non modifiée macroscopiquement.

Il s'agit le plus souvent de carcinomes spinocellulaires, de maladie de Bowen ou, plus rarement, de carcinomes basocellulaires. Leur



Figure 2 : Hyperkératose arsénicale plantaire

fréquence est de 1%. Ils sont généralement multiples et, contrairement aux formes habituelles, ne surviennent pas préférentiellement sur les zones photo-exposées.

b) Manifestations systémiques (10-16)

Elles sont également de type néoplasique et ont une latence très longue, jusqu'à 40 à 50 ans. Elles touchent les voies d'élimination de l'arsenic. Il s'agit donc de tumeurs malignes bronchopulmonaires, urogénitales et hépatiques. Une fibrose portale peut également survenir.

Le pouvoir carcinogène de l'arsenic a été formellement démontré (12) et son influence sur les cancers précités également. Le cancer bronchopulmonaire est d'ailleurs reconnu comme maladie professionnelle pour les métiers exposés par voie aérienne. Il existe une relation dose-réponse entre la dose d'exposition et le risque de développement néoplasique (13, 14) bien qu'il n'existe pas réellement de valeurs précises de pourcentage de risque. Les seules données chiffrées confirment une augmentation significative du risque à partir d'un seuil d'exposition 2 µg/kg/j au cours de la vie; il s'agit de la dose journalière tolérable maximale provisoire (DJTMP) fixée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Food and Agriculture Organization (FAO) (15). On a également pu déterminer qu'à partir de taux d'arsenic dans l'eau courante de 50 µg/l, le risque est douteux et devient très significativement augmenté à partir de 100 µg/l (12, 16). Mais pour pouvoir estimer réellement le risque, il faut également tenir compte de la proportion des différents types d'arsenic en présence. En effet, seul l'arsenic trivalent inorganique est carcinogène. Il est également celui

utilisé en thérapeutique et dans les industries. La carcinogenèse cutanée et systémique est liée au métabolisme de l'arsenic (méthylation), à des interactions directes avec le génome et aussi à des actions mutagènes indirectes par génération de radicaux libres très réactifs (12). Il a été également observé que les néoplasies pulmonaires étaient plus fréquemment observées en cas d'atteintes cutanées contrairement à celles du tractus urinaire. Ainsi, bien que les signes cutanés d'intoxication chronique à l'arsenic (y compris le «blackfoot disease») soient un bon indicateur d'exposition, et donc de facteur de risque néoplasique, leur absence ne correspond pas à un risque généralement moindre (13, 14).

13. Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E, et al.— Ingested Arsenic and Internal Cancer: A historical Cohort Study Followed for 33 years. *Am J Epidemiol* 1995, **141**, 198-209.
14. Hung-Yi C, Yu-Mei Hsueh, Kuen-Fu L, et al.— Incidence of Internal Cancers and Ingested Inorganic Arsenic : A seven-Year Follow-up Study in Taiwan. *Cancer Research*, 1195, **55**, 1296-1300.
15. Meyer N, Helynck B, Ledrans M, et al.— Evaluation de l'imprégnation biologique d'une population exposée à une concentration élevée en arsenic dans les eaux de distribution, Ferrette, 1997. *Rev. Epidem et Santé Publ*, 1999, **47**, 315-321.
16. Michand D, Wright ME, Cantor KP, Taylor PR, et al.— Arsenic concentrations in prediagnostic toenails and the risk of bladder cancer in a cohort study of male smokers. *Am J Epidemiol*, 2004, **160**, 853-859.

BIBLIOGRAPHIE

1. Le Cam M.T, Paireon J.C.— L'arsenicisme chronique. *Ann Dermatol Venereol*, 2001, **128**, 493-495.
2. Bartolomé B, Cordoba S, Nieto S, et al.— Acute arsenic poisoning : clinical and histopathological features. *Br J Dermatol*, 1999, **141**, 1106-1109.
3. Alain G, Tousignant J, Rozenfarb E.— Chronic arsenic toxicity. *Int J Dermatol*, 1993, **32**, 899-901.
4. Noel B, Ruf I, Panizzon RG.— Artérite au cannabis. *Ann Dermatol Venereol*, 2005, **132**, 9S71-9S279.
5. Noel B.— Thromboangéite oblitérante et arsenicisme. *Ann Dermatol Venereol*, 2001, **128**, 1348-1353.
6. Van Hamme C, Lachapelle JM.— Les kératoses arsénicales. *Louvain Med*, 2002, **121**, 398-400.
7. MC Lellan F.— Arsenic contamination affects millions in bangladesh. *Lancet*, 2002, **359**, 1127.
8. Bourgeois A-m, Avenel-Audran M, Le Bouil A, et al.— Arsenicisme chronique. *Ann Dermatol Venereol*, 2001, **28**, 527-530.
9. Fumal I, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Kératoses et carcinomes arsénicaux. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 217-221.
10. Satterlee HS.— The problem of arsenic in american cigarette tobacco. *Engl J Med*, 1956, **254**, 1149-1154 .
11. Narang AP.— Arsenicosis in India. *Journal of Toxicol clin toxicol*, 1987, **25**, 287-295.
12. Dereure O, Guillot B.— La carcinogenèse cutanée chimique et physique (hors UV). *Ann Dematol Venereol*, 2004, **131**, 299-306.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. O. Vanhooetghem, Service de Dermatologie, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.