

Toxicologie de l'arsenic et de ses composés : importance de la spéciation

N. Proust, A. Picot

Résumé : L'arsenic, connu depuis très longtemps pour ses propriétés toxiques, est utilisé sous diverses formes, et ce depuis l'Antiquité. C'est un élément étonnant, plein de contradictions, il est très néfaste à la vie et en même temps bénéfique. Parmi les applications industrielles actuelles ou passées, on peut citer la lutte contre les prédateurs en agriculture, la réalisation des composants en microélectronique, la fabrication de batteries, la préparation de produits vétérinaires ou médicaux spécifiques, l'industrie du verre, la taxidermie, le traitement du bois, etc. Les risques sont liés aux expositions professionnelle, environnementale et nutritionnelle. Ils sont fonction de la nature du composé, de sa voie d'introduction dans l'organisme, de la dose et de la durée de l'exposition. Comme la spéciation est une notion fondamentale à prendre en considération, il faut, dans le cas de l'arsenic, impérativement distinguer les composés les uns des autres car ils ont des propriétés, des produits de métabolisation, des cinétiques d'excrétion et des effets sur les cellules vivantes très différents.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Arsenic ; Spéciation ; Toxicologie ; Métabolisation ; Biométrie

Plan

■ Introduction	1
■ Spéciation de l'arsenic, les différentes familles de composés	2
Composés minéraux	2
Composés organométalloïdiques	2
Spéciation et toxicité	2
Arsine et ses produits de substitution	2
■ Sources d'exposition à l'arsenic	2
Arsenic dans la nature	2
Arsenic dans l'alimentation	3
Arsenic et ses applications industrielles	5
■ Effets biologiques et pathologies	6
Effets biologiques	6
Pathologies	7
■ Toxicocinétique	8
Toxicocinétique et propriétés physicochimiques	8
Absorption, distribution, métabolisation, excrétion	8
Divers mécanismes de métabolisation envisagés	9
Toxicité des arsénites et des arséniates	10
Élimination urinaire et spéciation	10
■ Mécanismes de toxicité	11
Mécanisme d'action des différentes espèces chimiques de l'arsenic : beaucoup de travaux, des avancées et des incertitudes	11
L'analogie des arsénites avec les phosphates, peut-elle expliquer leur toxicité ?	11
Composés cationiques trivalents de l'arsenic : de la méthylation à l'agression oxydante	12
Mécanismes impliqués dans la cancérogénicité des composés de l'arsenic	15

■ Surveillance des populations par biométrie	16
Législation française	16
Suivi biologique et spéciation. Technique analytique utilisée	17
Interférences de type alimentaire possibles : produits de la mer (dont poissons) et les eaux de boisson	17
Indicateurs biologiques d'exposition	18
Études épidémiologiques professionnelles et environnementales en France	19
■ Conclusion	19

■ Introduction

L'arsenic est à la fois bénéfique et néfaste à la vie humaine, ce qui peut paraître étonnant, voire contradictoire. L'arsenic (cf. infra) est un toxique redoutable à la spéciation complexe. Il est connu depuis très longtemps pour ses propriétés toxiques, il est et a été utilisé sous diverses formes, et ce depuis l'Antiquité, époque pendant laquelle certains de ses composés avaient des usages médicaux ^[1]. Plus tard, les alchimistes ont appris à griller les sulfures pour produire l'oxyde, qui au Moyen Âge a été très largement utilisé comme poison dans les cas d'homicides volontaires et aussi comme pesticide. L'arsenic élémentaire aurait été isolé dès le XIII^e siècle, mais il le fut assurément au XVIII^e siècle. À la fin de la Première Guerre mondiale, la lewisite, un composé organoarsénié chloré extrêmement toxique, a été synthétisée pour être utilisée comme gaz de combat. De nos jours, les composés arséniés sont rarement utilisés comme poison, en revanche, certains ont des applications industrielles importantes ^[2-4], par exemple faire des composants en micro-électronique, fabriquer des batteries, etc. Aujourd'hui, les risques pour les êtres humains sont liés

à l'exposition professionnelle, environnementale ou nutritionnelle, l'eau étant le vecteur le plus courant. L'arsenic est une source de préoccupations très compréhensibles et souvent justifiées, car certains de ses composés sont à l'origine de très sévères intoxications ou de maladies professionnelles très graves. En France, depuis 2014, il a été envisagé de réouvrir certaines mines, et l'arsenic, sujet d'anxiété depuis des décennies pour les riverains de ces mines (par exemple à Salsigne, à Saint-Félix-de-Pallières, etc.), fait l'objet à nouveau d'importantes discussions qui ont été rapportées à la connaissance du public par les médias. Les dérivés inorganiques de l'arsenic ont des effets cancérigènes et/ou tératogènes et certains cancers humains, par exemple ceux des poumons, de la vessie et de la peau, sont associés à une exposition de longue durée à ces composés.

■ Spéciation de l'arsenic, les différentes familles de composés

Les composés de l'arsenic peuvent être classés en deux familles distinctes : les composés purement minéraux (inorganiques) et les composés organométalloïdiques (organiques).

Ils peuvent être, à la température ambiante, sous différentes formes : gazeuse, liquide ou solide. La toxicité aiguë de certains composés est présentée ci-dessous (cf. « Spéciation et toxicité »).

Composés minéraux

On distingue, parmi les dérivés minéraux (inorganiques) toxiques, ceux dont la valence^a est :

- (-III) : AsH₃, l'arsine (ou arsane) ;
- (+ III) : As₂O₃, l'anhydride arsénieux ou trioxyde d'arsenic ; AsCl₃, le trichlorure d'arsenic ; Cu (AsO₂)₂, l'arsénite cuivrique ou vert de Scheele, etc. ;
- (+ V) : As₂O₅, l'anhydride arsénique ; Pb₃ (AsO₄)₂, l'arséniat de plomb ; Ca₃ (AsO₄)₂, l'arséniat de calcium, etc.

Composés organométalloïdiques

On peut citer parmi les dérivés organiques, ceux dont la valence est :

- (-III) : CH₃AsH₂, monométhylarsine ; (CH₃)₂AsH, diméthylarsine ; (CH₃)₃As, triméthylarsine ; (CH₃)₃CAsH₂, terbutylarsine (TBA) ; (NC₂H₆)₃As, trisdiméthylaminoarsine (DMAA) ;
- (+ III) : CH₃As (OH)₂, acide monométhylarsénieux ;
- (+ V) : CH₃AsO (OH)₂, acide monométhylarsonique (AMAV en français ; MMAV en anglais) ; (CH₃)₂AsOOH, acide diméthylarsinique ou cacodylique (ADAV en français ; DMAV en anglais) ; (CH₃)₂AsSOH, acide diméthylthioarsinique (DMTAV) ; (CH₃)₃AsCH₂COO, arsénobétaïne ; (CH₃)₃As (CH₂)₂OH, arsénocholine.

Spéciation et toxicité

La DL₅₀, la dose létale pour 50 % des animaux exposés aux divers composés nous renseigne sur la toxicité aiguë de ces composés.

D'après le [Tableau 1](#), les composés de l'arsenic les plus toxiques sont principalement minéraux plutôt qu'organométalloïdiques, mais il y a des exceptions. En toxicité aiguë, les composés trivalents^[4] sont généralement bien plus toxiques que les dérivés pentavalents.

Le composé minéral le plus toxique est l'arsine (valence : -3). Chez l'homme, une exposition à 25-50 ppm d'arsine est mortelle après 30 minutes d'exposition.

Arsine et ses produits de substitution

L'arsine est un toxique aigu redoutable. L'arsine existe à l'état naturel sous forme de gaz et donc toxique par inhalation. Par suite

de son puissant pouvoir hémolytique, l'arsine peut entraîner une atteinte rénale liée à une nécrose tubulaire. En conséquence, en milieu industriel, des mesures de prévention coûteuses doivent être mises en œuvre afin de garantir la sécurité des travailleurs ainsi que protéger au mieux l'environnement. Certains États américains ont interdit l'utilisation de l'arsine dans les usines de production de composants électroniques et, de ce fait, des études ont démarré aux États-Unis pour rechercher des produits sources de remplacement moins toxiques et plus faciles à mettre en œuvre. La substitution des hydrogènes du trihydrure (AsH₃) par des groupements organiques entraîne en général une diminution de la toxicité. C'est ainsi qu'en microélectronique sont apparues deux molécules intéressantes pour leur capacité à fournir un matériau de qualité proche de celui obtenu avec l'arsine, il s'agit de la terbutylarsine (TBA), (CH₃)₃CAsH₂ (substitution d'un hydrogène), et de la DMAA [(CH₃)₂N]₃As (substitution des trois hydrogènes).

En expérimentation animale (rats) par inhalation (quatre heures), la toxicité aiguë est moins importante pour la TBA (CL₅₀ entre 70 et 90 ppm) que pour l'arsine (CL₅₀ entre 5 et 40 ppm) et autre avantage non négligeable, la TBA n'est pas hémolytique. Une autre molécule trisubstituée a été étudiée, il s'agit de la triméthylarsine (CH₃)₃As. Sa CL₅₀ pour les souris est de l'ordre de 2000 ppm, dans ce cas, il y a un gain important en termes de toxicité aiguë par rapport à l'arsine mais, en revanche, la triméthylarsine ne permet pas de faire des films d'arséniure de gallium de qualité adéquate et ne peut donc pas être utilisée comme source d'arsenic en remplacement de l'arsine.

Il faut aussi remarquer que l'arsine est un gaz conditionné sous pression tandis que la TBA est un liquide ayant une faible pression de vapeur, ce qui diminue considérablement les risques en cas d'accident.

On espérait que la DMAA, l'autre précurseur, soit peu toxique, du fait de la substitution des trois hydrogènes de l'arsine par des groupements organiques, mais ce n'est pas le cas. Elle présente une DL₅₀ de 15 ppm comme signalé dans le [Tableau 1](#)^[5] et sa toxicité est supérieure à celle de l'anhydride arsénieux (34,5 ppm). Si l'on compare sa DL₅₀ à celle de la triméthylarsine (8000 ppm), il existe une très grande différence, bien que les trois hydrogènes soient substitués dans les deux cas. La DMAA est le seul composé organométalloïdique du [Tableau 1](#) à avoir une toxicité importante et comparable à celle des composés minéraux, tout du moins en termes de DL₅₀. In vivo, cette molécule^[6] s'oxyde et conduit à deux produits toxiques, l'anhydride arsénieux As₂O₃ et la diméthylamine, qui pourraient exercer un effet de synergie, ce qui expliquerait cette DL₅₀ très faible.

■ Sources d'exposition à l'arsenic

On le trouve dans les roches, dans les différents compartiments de l'environnement (les sols, l'air, l'eau) et aussi dans les organismes vivants.

Arsenic dans la nature

Arsenic dans les sols

L'arsenic dans la partie superficielle de l'écorce terrestre (2 mg As/kg), dans les météorites, dans les émissions volcaniques est sous forme de chlorure, de sulfure ou de fluorure. Il existe un cycle biogéochimique de l'arsenic qui permet d'avoir une bonne idée de la répartition de l'arsenic dans les différents compartiments du biotope et des flux échangés entre les divers réservoirs^[7].

Ainsi, 99 % de l'arsenic naturel se trouvent dans les roches sous forme de plusieurs minerais.

Plus de 200 minéraux contenant de l'arsenic ont été identifiés. Le minéral le plus commun et le plus abondant est le mispickel FeSAs (arsénopyrite), les autres sont des sulfures : le réalgar As₄S₄, l'orpiment As₄S₆, la löllingite As₂Fe. L'arsenic est présent comme impureté ou comme constituant, dans les minerais d'or, de zinc, de plomb, de cuivre, etc.

En France on le trouve dans les roches anciennes dites « roches du socle » ou les roches volcaniques (Massif central, Vosges, Massif

^a À noter que la valence peut s'écrire indifféremment de plusieurs façons, avec des chiffres arabes ou romains. Par exemple : As^{III} ou As³.

Tableau 1.Dose létale médiane (DL₅₀) de l'arsenic élémentaire [5] et de certains composés arsénisés minéraux et organométalloïdiques.

Composés arsénisés	DL ₅₀ (mg/kg ou ppm en poids)	Animal/mode d'administration
Arsenic	763	Rat/oral
Trioxyde d'arsenic	34,5	Souris/oral
Arsénite : arsénite de sodium	4,5	Rat/intrapéritonéal
Arséniate : arséniate de sodium	14–18	Rat/intrapéritonéal
AMA ^V : acide monométhylarsonique (métabolite excrété dans les urines)	1800	Souris/oral
ADA ^V : acide diméthylarsinique ou acide cacodylique (métabolite excrété dans les urines)	1200	Souris/oral
Arsénobétaïne	> 10 000	Souris/oral
Oxyde de triméthylarsine	10 600	Souris/oral
Triméthylarsine	8000	Souris/ intrapéritonéal
DMAA : trisdiméthylaminoarsine	15	Souris/ intrapéritonéal
La toxicité décroît de l'arsine, à l'arsenic élémentaire		
Composés	AsH ₃ > As ₂ O ₃ > As ₂ O ₅ > As ⁰ .	
Valence des composés cités	-3, +3, +5, 0	

armoricain, etc.). L'arsenic dans le sol se trouve par conséquent dans les aquifères correspondantes, ce qui entraîne une bonne corrélation entre l'arsenic dans le sol et l'arsenic dans l'eau.

Le rapport de 2003 du Sénat [8] sur la qualité de l'eau et assainissement en France à l'annexe 63 sur « l'arsenic dans les eaux de boisson » mentionne l'exemple le plus connu de pollution historique en France. Il s'agit de la pollution due à l'ancienne mine d'or de Salsigne dans l'Aude. Ce document indique aussi que certains sites miniers (Cévennes, Creuse, etc.) fermés depuis plusieurs décennies génèrent toujours des contaminations dans les rivières qui peuvent atteindre près de 200 µg/l. Le dossier de 2013 [9, 10] de l'Association toxicologie chimie n° 7 sur les mines de St-Félix-de-Pallières comprend deux documents expliquant la situation inquiétante qui existe suite à l'arrêt de l'exploitation des mines de plomb et de zinc en 1971. En 2004, l'étude faite par Géoderis sur la commune, dans le cadre d'un inventaire des risques miniers environnementaux révèle une très forte pollution chimique. Celle-ci, liée à l'arsenic mais aussi au plomb, au cadmium, au thallium, à l'antimoine, etc., s'étend sur plusieurs hectares du site et ne devrait pas permettre, sur une large partie du territoire, toute exploitation agricole et toute production potagère ou fruitière. Il y a, dans un tel cas, un risque qu'on ne peut ignorer pour les êtres vivants et l'environnement. Le risque est la probabilité pour un organisme exposé d'avoir des atteintes à sa santé du fait d'une exposition à une ou plusieurs substances toxiques. Pour l'homme, le risque a été évalué et comparé aux valeurs toxicologiques de référence (VTR) qui sont des valeurs de référence sanitaire qui permettent d'établir une relation entre une dose d'exposition et le seuil toxicologique à partir duquel les effets sanitaires peuvent se manifester. La VTR pour l'arsenic est de 0,3 µg/kg de poids corporel par jour. Les risques liés à l'arsenic sont très élevés, en particulier pour les jeunes enfants susceptibles de résider dans ces zones et d'avaler de la terre par le comportement main-bouche, car l'exposition moyenne estimée est supérieure à 20 VTR. Les risques sont élevés aussi pour les adultes, car la VTR de l'arsenic est dépassée. Les risques pour l'environnement sont la pollution des sols et de l'eau (des rivières, des nappes phréatiques et d'arrosage).

Arsenic dans l'eau

L'arsenic est aussi présent dans l'eau (mer, rivière, lac, source, etc.) sous diverses formes chimiques dépendantes des propriétés chimiques du milieu. Les arsénates, forme ionique la plus oxydée, de valence +5 (ou + V) sont généralement majoritaires mais il est possible d'y trouver aussi des arsénites de valence : +3 (+ III), surtout dans les eaux peu aérées [11]. Les concentrations d'arsenic total dans l'eau sont très variables, elles peuvent aller de 0,5 µg/l à 2, voire 4 mg/l [12, 13]. En France, l'enquête du Réseau national de santé publique, réalisée en 1997–1998, avait souligné que la concentration en arsenic, cancérigène avéré par voie orale, était

supérieure à la norme de potabilité de 10 µg/l, dans 20 eaux minérales, et supérieure à 50 µg/l dans quelques-unes [14]. En raison de la législation en vigueur depuis 2007, toutes les eaux qualifiées de potables ont une concentration maximale ne dépassant pas 10 µg/l (Journal officiel de la République française [JORF] du 06/02/2007, texte 17).

Arsenic dans l'alimentation

L'European Food Safety Authority (EFSA) en 2014 a mis à jour son analyse de 2009 sur la présence d'arsenic dans les aliments en Europe et a rendu un rapport [15] qui concerne l'exposition de la population européenne à l'arsenic inorganique, lequel est le plus toxique, et qui comprend les composés minéraux dans lesquels l'arsenic est en valence +3 et +5 (As⁺³ et As⁺⁵). Cette étude s'est fondée sur les publications existantes. Cent mille échantillons alimentaires incluant l'eau de boisson, ont été utilisés pour calculer l'exposition alimentaire quotidienne à l'arsenic inorganique.

Comme le montre l'étude de l'EFSA, la concentration en arsenic minéral dans l'alimentation et les boissons est très variable et peut être très élevée [15]. L'estimation de l'exposition moyenne quotidienne à l'arsenic inorganique, faite par l'EFSA, pour les enfants est comprise entre 0,20 et 1,37 µg/kg de poids corporel par jour, ce qui correspond pour un poids de 10 kg à des valeurs entre 2 µg et 13,7 µg/j. Pour les adultes, en 2014 par rapport à 2009, l'exposition moyenne par jour est en baisse et les valeurs sont entre 0,09 et 0,38 µg/kg de poids corporel par jour. Pour des adultes de 70 kg de poids corporel, l'exposition journalière est donc entre 6,3 µg et 26,6 µg/j.

Les produits transformés à base de céréales tels que le pain constitué de farine de blé, le riz, le lait et les produits laitiers, ainsi que l'eau potable sont les principales sources d'exposition pour la population générale en Europe.

Le Tableau 2 est une reproduction de celui qui figure dans le document de l'EFSA [15]. Il donne l'estimation de l'exposition orale à l'arsenic inorganique pour différents groupes d'aliments en fonction des quantités pouvant être consommées (parfois très importantes, ce qui peut sembler surprenant) exprimées en g/j. Les valeurs estimées en arsenic inorganique sont exprimées en µg/kg de l'aliment en question. Un poids corporel de 70 kg a été utilisé pour calculer l'exposition théorique. Dans ce tableau, pour les adultes, l'EFSA distingue, d'une part, les aliments qui peuvent être consommés en grande quantité et, d'autre part, ceux qui ont une concentration en arsenic très élevée.

Il est à noter dans ce tableau que la bière et les sodas qui sont classés comme aliments pouvant être consommés en grandes quantités, apportent des quantités d'arsenic minéral similaires à celles apportées par la consommation de 175 g/j de riz blanc. Leur consommation en grande quantité est à prendre en considération [15].

Tableau 2.

Estimation de l'exposition orale à l'arsenic inorganique pour différents groupes d'aliments en fonction de la consommation. Les valeurs basses (VB), moyennes (VM) et hautes (VH), estimées en arsenic (As) inorganique, sont exprimées en $\mu\text{g}/\text{kg}$ d'aliment. Un poids corporel de 70 kg a été utilisé pour calculer l'exposition théorique.

Aliments pouvant être consommés en grande quantité	As inorganique estimé en $\mu\text{g}/\text{kg}$ dans l'aliment			Exposition calculée à l'As inorganique en $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel par jour (adulte de 70 kg)		
	VB	VM	VH	VB	VM	VH
Lait liquide (900 g/j)	1,6	4,1	6,6	0,02	0,05	0,08
Pain à base de blé (290 g/j)	9,3	14,3	19,2	0,04	0,06	0,08
Sodas (1350 g/j)	2,6	6,9	11,2	0,05	0,13	0,22
Bière (2600 g/j)	3,1	6,8	10,5	0,12	0,25	0,39
Eau de boisson (2500 g/j)	1,3	2,1	3,0	0,05	0,08	0,11
Aliments à concentration en As inorganique élevée.	VB	VM	VH	VB	VM	VH
Riz blanc (175 g/j)	84,3	88,7	93,0	0,21	0,22	0,23
Riz complet (avec le son) (175 g/j)	150,7	151,9	153,1	0,38	0,38	0,38
Eau du robinet pour la préparation du riz (450 g/j)	1,1	1,6	2,0	0,01	0,01	0,01
Algue Hijiki (10 g/j)	11 000	11 000	11 000	1,57	1,57	1,57
Chair de poisson (180 g/j)	4,5	11,3	18,1	0,01	0,03	0,05
Crustacés (110 g/j)	31,0	36,2	41,3	0,05	0,06	0,06
Mollusques (150 g/j)	46,6	50,9	55,1	0,10	0,11	0,12

Dans le monde végétal, l'arsenic est stocké généralement dans les racines. Il s'accumule aussi dans des plantes, au niveau des feuilles vieilles.

À noter que le riz, aliment de base pour beaucoup de personnes sur la planète, présente une des concentrations en arsenic total les plus élevées dans la catégorie des aliments d'origine terrestre, dont une proportion d'arsenic inorganique pouvant atteindre 70 % de l'arsenic total [15]. Cela est dû au fait que l'arsenic contenu dans le sol et dans l'eau d'irrigation a un impact important sur la concentration observée au niveau des plantes, le riz étant plus efficace que les céréales de base pour assimiler l'arsenic [16].

L'irrigation traditionnelle permanente pourrait être remplacée par une technique de type sprinkler ou une irrigation temporaire, ce qui permettrait de diminuer la quantité d'arsenic dans le riz [17]. De nouvelles stratégies de culture du riz [18] sont aussi envisagées. Si on les associe à des techniques de cuisson adaptées, il serait possible ainsi de réduire l'exposition humaine à l'arsenic inorganique. Un lavage du riz à l'eau [16] avant la cuisson et différentes méthodes de cuisson ont été testées et évaluées afin de voir comment une partie de l'arsenic minéral peut être éliminée [19]. La cuisson dans de grands volumes d'eau bouillante, six volumes d'eau pour un volume de riz [20], en évitant l'évaporation de l'eau de cuisson permet de diminuer la concentration en arsenic inorganique de 35 à 45 %, et ce pour différents types de riz. Dans une publication de 2017, des chercheurs américains et chinois envisagent une modification génétique du riz pour réduire l'absorption de l'arsenic par la plante [21]. L'exposition à l'arsenic minéral par l'intermédiaire du riz est un sujet actuel de préoccupation car le riz entre dans la composition de plusieurs préparations alimentaires pour les bébés et les jeunes enfants. Il existe une législation européenne qui permet de protéger les enfants de l'exposition à l'arsenic minéral [22, 23].

Le **Tableau 2** montre que le riz complet (avec le son) présente une concentration pratiquement deux fois plus élevée que celle du riz blanc, laquelle est déjà conséquente (88,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Les aliments d'origine terrestre contiennent une concentration en arsenic total moins élevée que les produits de la mer dont les poissons, mais la proportion d'arsenic inorganique y est plus importante.

L'arsenic total peut se trouver à des concentrations très élevées, de l'ordre de 5 à 50 mg/kg et parfois plus, dans les poissons de mer, les coquillages et les crustacés pour une concentration en arsenic minéral moyenne entre 11 et 51 $\mu\text{g}/\text{kg}$, ce qui représente un facteur mille de concentrations. Dans la faune et la flore aquatique, l'arsenic est principalement sous des formes organométalloïdiques méthylées en général peu toxiques telles que

“ Point fort

Recherches et préoccupations actuelles autour du riz

Il faut aussi souligner que les personnes réellement intolérantes au gluten ne peuvent pas consommer les céréales traditionnelles telles que le blé. Le remplacement par le riz pour faire du pain, des pâtisseries occidentales est donc conseillé. Ces intolérants au gluten peuvent être amenés à consommer des quantités de riz assez importantes en remplacement des pâtes au blé, dans ce cas, la cuisson du riz a, pour ces consommateurs, une importance particulière.

l'arsénobétaïne, l'arsénocholone et les arsénoglucides. Les deux premiers composés sont triméthylés alors que les arsénoriboses sont di- ou triméthylés [24]. Chez les animaux marins, le constituant majoritaire est l'arsénobétaïne (CH_3)₃As⁺ CH₂COO⁻, alors que ceux rencontrés dans les algues sont des arsénosucres diméthylés. Les poissons d'eau douce ont une concentration en arsenic dix fois plus faible que celle des animaux marins de même espèce [25].

Les algues renferment des concentrations élevées d'arsenic, celui-ci étant sous la forme organique d'arsénoglucides [26]. Cependant, il faut mettre en garde sur le fait que l'algue brune Hijiki (ou Hiziki) contient une concentration très élevée en arsenic minéral, ce qui doit conduire à la prudence. En effet, cette algue brune Hijiki est très consommée au Japon et en Asie et on la trouve aussi maintenant facilement en Europe. Son apport en arsenic minéral est extrêmement élevé : 11 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [27] et, de ce fait, une consommation importante de cette algue peut conduire à des problèmes sanitaires graves, notamment des cancers [28, 29].

À la connaissance des auteurs, il n'y a pas d'explication permettant de comprendre pourquoi cette algue Hijiki est différente des autres et pourquoi le riz accumule l'arsenic. Il en est ainsi de la biodiversité.

La concentration en arsenic minéral estimée est assez faible dans les viandes blanches ou rouges, elle est comprise entre 1 à 17 $\mu\text{g}/\text{kg}$, avec des valeurs moyennes estimées à 7,5 pour la dinde ; 7,9 pour le poulet ; 4,4 pour le canard ; 7,4 pour le bœuf et le porc et jusqu'à 9,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pour le gibier (mammifères).

Tableau 3.

Concentrations moyennes en arsenic inorganique estimées pour certains fruits et légumes en $\mu\text{g}/\text{kg}$. Les valeurs basses (VB), moyennes (VM) et hautes (VH) sont indiquées.

Type de fruit ou de légume	Éventail de concentrations moyennes estimées en arsenic inorganique en $\mu\text{g}/\text{kg}$		
	VB	VM	VH
Fruits à pépins	1,6	5,0	8,4
Melons	4,9	6,3	8,3
Fruits séchés (non spécifiés)	11,0	13,0	14,5
Haricots verts	0,1	2,1	4,0
Asperges	0,3	3,1	5,9
Pommes de terre	1,6	4,4	7,2
Tomates	1,5	4,6	7,7
Carottes	2,6	5,6	8,7
Concombres	8,6	11,1	13,6
Salsifis	55,0	56,0	56,9
Champignons cultivés	7,0	11,5	15,9
Champignons de paille cultivés	58,4	62,1	65,9
Champignons Shiitake cultivés	219,0	219,7	220,5

Dans l'étude de l'EFSA, pour les fruits et légumes, la concentration en arsenic minéral est peu élevée comme le montre le [Tableau 3](#), cependant, il y a quelques exceptions inattendues comme le salsifis, mais d'autres plus logiques comme pour certains champignons.

Arsenic et ses applications industrielles

Extraction de divers minerais et métallurgie

L'extraction de l'arsenic à partir des minerais aurifères, le raffinage du cuivre, du plomb, du zinc, du cobalt dans lesquels l'arsenic est présent comme impureté par rapport aux produits de départ, font des mines et des fonderies, des industries où une exposition à l'arsenic minéral peut être observée.

Agriculture

Pendant de nombreuses années, des composés minéraux à base d'arsenic (As_2O_3 , As_2O_5 , $\text{Pb}_3(\text{AsO}_4)_2$, etc.) ont été utilisés comme pesticides, donc comme insecticides (arséniate de plomb), fongicides (traitement du bois), herbicides, parasitocides (bains pour les moutons) ou raticides. L'utilisation sous forme d'arséniate de plomb dans la lutte contre le doryphore des pommes de terre a été autorisée jusqu'en 1971. Ensuite, de 1971 à 2001, l'arsénite de sodium a été le seul composé permis en usage agricole pour traiter les maladies cryptogamiques de la vigne. En 2001, suite à l'étude sur les niveaux d'exposition des utilisateurs ^[30], tous les dérivés minéraux de l'arsenic ont été interdits en viticulture.

“ Point fort

Arsenic en agriculture

Depuis l'avènement des pesticides organochlorés puis organophosphorés, l'utilisation de l'arsenic comme insecticide a diminué. Cependant, l'utilisation comme herbicide demeure, en particulier sous forme d'acide cacodylique (acide diméthylarsinique $[(\text{CH}_3)_2\text{AsO}_2\text{H}]$).

Les composés à base d'arsenic ont été utilisés comme défoliants dans les champs de coton, pour permettre une récolte mécanisée.

Applications diverses

Dans certains pays, y compris en France, l'arsenic était utilisé dans des autoclaves sous la forme d'un complexe minéral à base de Cu, chrome (Cr), As appelé (CCA) pour le traitement cryptoga-

mique du bois afin d'éviter toute altération au court du temps. Ce bois traité s'est parfois ainsi retrouvé dans les matériaux des aires de jeux pour les enfants. Sous l'action de la pluie, le CCA peut en effet être lixivié, c'est-à-dire emporté par l'eau de ruissellement et se retrouver par exemple dans le sable des aires de jeu attenantes. L'exposition des enfants pouvait se faire, entre autres, par le comportement main-bouche. Un tel traitement est maintenant interdit en France (décret n° 2004-1227 du 17 novembre 2004) pour des raisons de santé publique et environnementales. Le brûlage, en particulier en milieu domestique, du bois traité en fin de vie contribue à la pollution de l'atmosphère. Malheureusement, il existe beaucoup de dérogations au décret de 2004.

L'industrie des batteries au plomb consomme de l'arsenic. En effet, elle utilise un alliage plomb-antimoine-arsenic. L'arsenic (< 0,2 % en poids) et l'antimoine (1 % en poids) augmentent la résistance à la corrosion électrolytique, donc la durée de vie d'une batterie ^[31].

L'industrie de l'électronique utilise des semi-conducteurs, tels que l'arséniure de gallium (AsGa), l'arséniure d'indium (AsIn) et des composés mixtes de gallium, indium, arsenic et phosphore, pour la réalisation de certains composants électroniques ou optoélectroniques. Les produits sources, permettant la synthèse de AsGa et de ses dérivés, utilisés majoritairement jusqu'à présent sont l'arsenic élémentaire et l'arsine dont le nom officiel est l'arsane (AsH_3 , trihydrure d'arsenic). L'arsine a été décrite en détail ci-dessus (cf. « Arsine et ses produits de substitution »). Dans les composants à base de silicium, l'arsenic intervient comme « agent dopant » pour modifier les propriétés électriques du silicium.

Dans les activités de taxidermie, un savon arsenical a été utilisé autrefois afin de conserver les peaux et les plumes des animaux. Au XVIII^e siècle, la conservation des peaux posait un problème aux naturalistes et aux taxidermistes qui se sont efforcés de trouver un procédé préservatif efficace. Bécœur (1718-1777) a inventé une recette à base de trioxyde d'arsenic qu'il baptise « savon arsenical ». Ce savon que l'on appliquait au pinceau sur la face interne de la peau a été interdit à la vente à partir de 1959, mais il a été cependant utilisé au Muséum d'histoire naturelle de Paris jusqu'en 1983, tant son efficacité semblait irremplaçable !

Dans l'industrie du verre, l'arsenic est employé comme agent décolorant et y est ajouté en faible quantité (0,2 à 1 %), mais des procédés substitutifs ont été mis en place.

Dans l'industrie des colorants, les pigments de peinture, comme le vert de Paris et le vert de Scheele, sont des composés à base de cuivre et d'arsenic.

Un autre exemple d'alliage arsenic-plomb se retrouve dans la fabrication des plombs de chasse, la dureté est apportée par l'arsenic.

Plusieurs composés arséniés ont été envisagés, comme armes chimiques pendant divers conflits. Entre autres, à la fin de la Première Guerre mondiale, un composé organochloré d'arsenic a été développé par l'équipe américaine de recherches du Capitaine

Winford Lee Lewis, il s'agit de la lewisite (agent L.), gaz vésicant qui n'a pas été utilisé, mais mis au point pour dissuader les Allemands d'utiliser le dichlore et les gaz moutardes (ypérite, etc.) [1]. Cette application a permis la mise au point et le développement de l'antidote, le 2,3-dimercaprol, la British Anti Lewisite (BAL). Ce médicament est un agent chélatant qui est encore utilisé en médecine, pour le traitement des patients après une exposition aiguë à l'arsenic.

L'agent bleu a été utilisé pendant la guerre du Vietnam comme désherbant pour priver le Viet Cong de nourriture. Il a été pulvérisé, entre autres, sur les rizières pour détruire les récoltes de riz [1]. L'agent bleu est un puissant herbicide utilisé comme défoliant par les Américains de 1962 à 1964. C'est un mélange d'acide cacodylique et de cacodylate de sodium [32] en association avec l'agent orange, désherbant majoritaire utilisé au Vietnam par l'armée américaine.

■ Effets biologiques et pathologies

Effets biologiques

Effets thérapeutiques

Dans le domaine pharmaceutique, l'arsenic a été utilisé pendant des décennies pour préparer les médicaments qui permettaient de traiter : la syphilis, l'amibiase, le psoriasis, la maladie du sommeil, etc. On rapporte [1, 33] par exemple que certains montagnards autrichiens qui franchissaient les Alpes en transportant des charges très lourdes consommaient de la poudre de trioxyde d'arsenic pour lutter contre le mal aigu des montagnes, lié au manque de dioxygène. Ils commençaient par prendre des petites doses d'As₂O₃ de 10 mg/j, deux fois par semaine pour habituer leur organisme pour terminer avec des prises incroyablement élevées jusqu'à 450 mg (la dose létale minimale pour les êtres humains adultes est évaluée autour de 100 mg). De telles pratiques s'apparentent à la mithridatisation.

L'utilisation de composés arsenicaux pour usage thérapeutique est de nos jours très limitée et on ne peut que s'en féliciter car beaucoup présentaient une toxicité, en particulier la liqueur de Fowler, qui est une solution à 1 % d'arsénite de potassium, préconisée autrefois comme tonique et dans le traitement de diverses pathologies (leucémie, psoriasis, etc.).

Des études prospectives ont permis de valider l'efficacité du trioxyde d'arsenic dans le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire. Le mode d'action thérapeutique de l'arsenic associé à l'acide rétinolique (métabolite actif de la vitamine A) a été élucidé [34].

En Chine et en Inde, certains traitements à base d'arsenic sont encore utilisés, ce qui peut entraîner des intoxications [1]. L'homéopathie industrielle n'exposerait les consommateurs qu'à des doses infinitésimales, sans danger pour la santé. Des cas d'intoxications ont été rapportés lors de la consommation de produits homéopathiques de fabrication artisanale.

“ Point fort

Utilisation du trioxyde d'arsenic en médecine : un traitement efficace original !

Le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire, fondé sur l'utilisation de trioxyde d'arsenic associé à l'acide tout-trans-rétinoïque, a donné dès 1999 des résultats très positifs sur des modèles animaux. Cette stratégie thérapeutique a conduit à la guérison des patients atteints de cette maladie et ouvert de nouvelles voies thérapeutiques potentiellement transposables à d'autres cancers.

Le trioxyde d'arsenic injectable destiné à cet usage est disponible sous l'appellation Trisenox®. Des études pour remplacer le trioxyde d'arsenic ont été réalisées. Deux exemples sont pré-

sentés ici : le réalgar et la darinaparsin (Zinapar™). Le réalgar, As₄S₄, est 100 fois moins toxique en termes de toxicité aiguë que le trioxyde d'arsenic. Des résultats positifs ont été obtenus avec As₄S₄ mais sa solubilité dans l'eau est faible, donc la biodisponibilité aussi. Pour résoudre ce problème, des nanoparticules et des boîtes quantiques à base de réalgar ont été développées [35, 36]. Un autre composé diméthylé arséné conjugué au glutathion (ADA^{III}-GS ou diméthylarsino-glutathion) appelé aussi darinaparsin [37] (C₁₂H₂₂AsN₃O₆S) a été testé en essai clinique de phase 1 sur des patients japonais et coréens. Les résultats obtenus et publiés en 2015 sont encourageants et permettent d'envisager une application à d'autres cancers.

Effets toxiques

Toxicité aiguë [38-40]

En toxicité aiguë, l'arsine et le trioxyde d'arsenic sont les deux espèces les plus souvent mises en cause.

Une intoxication à l'arsine par voie respiratoire provoque en premier lieu une destruction des hématies, car l'arsine est un puissant agent hémolytique. L'arsine subit ensuite une oxydation en As⁺³ et As⁺⁵. Sa métabolisation et son excrétion sont celles des composés minéraux de l'arsenic qui sont décrites plus loin (cf. « Divers mécanismes de métabolisation envisagés »).

Les contaminations cutanées ou oculaires par des composés minéraux trivalents peuvent occasionner des lésions graves sous forme de brûlures chimiques.

Les intoxications aiguës par ingestion de composés minéraux trivalents se caractérisent par des atteintes sévères digestives, des troubles neurologiques, des lésions hépatiques et rénales. L'inhalation entraîne une irritation des voies respiratoires (toux, dyspnée) suivie de troubles neurologiques (céphalée, vertiges, etc.).

Toxicité à long terme [1, 38-40]

L'exposition répétée est à l'origine de nombreuses atteintes à la santé.

Effets dermatologiques. Les lésions cutanées peuvent être de plusieurs types : de simples éruptions ou bien des ulcérations douloureuses, affectant en particulier les mains, les pieds et la commissure des lèvres. D'autres atteintes telles qu'une mélanodermie, une hyperkératose palmoplantaire et la maladie de Bowen ont été observées et sont caractéristiques d'une intoxication à l'arsenic minéral.

Effets respiratoires. Une exposition répétée par inhalation de composés inorganiques conduit à une irritation tout au long du tractus respiratoire jusqu'à une broncho-pneumopathie obstructive du système respiratoire, rarement signalée (exceptionnellement une détresse respiratoire).

Effets neurologiques [41]. En ce qui concerne la neurotoxicité, Grandjean publie en 2016 [41], dans son ouvrage intitulé « Cerveaux en danger. Protégeons nos enfants », un chapitre est dédié au lait maternisé, qui décrit l'intoxication dans la petite enfance provoquant des dégâts irréversibles. Grandjean a fait un travail remarquable, assisté par des collègues japonais, pour porter à notre connaissance cet aspect neurotoxique de l'arsenic, qui jusqu'alors était méconnu de la plupart des scientifiques et du grand public. Pour étayer ce travail, il a rencontré des survivants, victimes de cette grave intoxication qui a eu lieu en 1955 suite à la consommation de lait en poudre contenant de l'arsenic comme impureté résiduelle. L'arsenic est capable de franchir la barrière hématoencéphalique et donc il est neurotoxique. Les handicaps résultants sont physiques (raideurs des articulations, paresthésie des jambes, perte de force musculaire, etc.) et neurologiques (problèmes de concentration et de coordination motrice, épilepsie, retard mental, QI < 50, etc.). Il faut insister sur le fait que l'intoxication pendant la petite enfance provoque des dégâts irréversibles au niveau du cerveau et du système endocrinien.

Les handicaps observés sont fonction de l'âge du nourrisson au moment de l'exposition et de la quantité de lait maternisé qu'il a consommé. Les séquelles vont en s'accroissant avec les années et, à l'adolescence puis à l'âge adulte, les victimes peuvent être très handicapées.

Tableau 4.
Signes cliniques d'intoxications à l'arsenic : aiguës et à long terme.

Organe	Toxicité aiguë	Toxicité à long terme
Peau	Rougeur, dermatite de contact, folliculite. Cheveux : chute retardée. Bandes d'Aldrich-Mees (4 à 6 semaines après l'exposition)	Mélanome, maladie de Bowen (peau marron), œdème facial, hyperkératose palmoplantaire, cancers cutanés, hyperpigmentation, desquamation
Système nerveux	Fièvre, convulsions, tremblements, coma, perte d'équilibre, myélite, polynévrite	Encéphalopathie, maux de tête, polynévrites, dégénérescence axonale
Tractus gastro-intestinal	Douleurs abdominales, dysphagie, vomissements, diarrhées très liquides et sanguinolentes, odeur alliacée des selles et de l'haleine, glaires, dégénérescence graisseuse du foie	Nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, perte de poids, hépatomégalie, ictère, pancréatite, cirrhose, péliose, diabète, cancer du foie
Reins, vessie	Atteintes tubulaires et glomérulaires, oligurie, urémie	Néphrites, protéinurie, cancer de la vessie, cancer des reins
Système cardiovasculaire	Anomalies, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire atypique, myocardite	Arythmie, péricardite, acrocyanose, syndrome de Raynaud (perte des extrémités), gangrène
Système respiratoire	Cedème pulmonaire, pneumonie, trachéo-bronchite	Toux, fibrose pulmonaire, cancer du poumon
Moelle osseuse et sang	Anémie, thrombopénie	Hypoplasie médullaire, anémie, leucopénie, thrombopénie

Effets cardiovasculaires. Le syndrome de Raynaud, l'acrocyanose et la gangrène des doigts et des orteils (« blackfoot disease »), l'hypertension artérielle (HTA), la cardiomyopathie sont associés à des expositions à l'arsenic minéral.

Effets hépatiques et rénaux. L'exposition à long terme aux composés minéraux de l'arsenic peut conduire à des maladies chroniques du foie. L'atteinte rénale est une cause d'hypertension.

Effets sur la reproduction. Les composés minéraux de l'arsenic sont foetotoxiques et tératogènes. Ils présenteraient aussi une toxicité testiculaire [42].

L'arsenic peut traverser le placenta. Les femmes enceintes qui sont exposées de façon chronique à de l'eau contaminée par l'arsenic ont un risque augmenté en ce qui concerne un avortement spontané, la mise au monde d'enfants prématurés ou mort nés. Une exposition pendant la grossesse ou au début de la vie a été reliée à l'apparition ultérieure de maladies pulmonaires dont une dilatation des bronches et des cancers de l'enfant [1, 4, 43].

Diabète. Certaines publications récentes [44] font état d'un risque de diabète associé à une consommation d'eau riche en arsenic.

Génotoxicité. Les composés minéraux de l'arsenic sont clastogènes, ils sont à l'origine d'aberrations chromosomiques. Ils ne sont pas, en général, mutagènes.

Cancérogénicité [38, 39]. Les dérivés minéraux de l'arsenic augmentent le nombre de cancers : de la peau (carcinomes basocellulaires ou spinocellulaires), hépatiques, des voies respiratoires, des voies urinaires (reins, vessie, prostate). L'arsenic et ses composés minéraux (y compris l'arséniure de gallium) sont classés comme cancérogènes pour l'homme (groupe 1) dans la classification du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) [45-47]. L'élément arsenic à l'état pur (sans couche d'oxyde en surface) n'est pas semble-t-il cancérogène mais, comme il s'auto-oxyde facilement à l'air, sa toxicité peut être associée à celle du trioxyde, et le principe de précaution peut justifier cette position.

Les acides monométhylarsinique et diméthylarsinique, composés organoarséniés utilisés dans certains herbicides et qui sont des métabolites urinaires de l'arsenic inorganique, sont classés comme des cancérogènes possibles pour les êtres humains (groupe 2B du CIRC).

L'arsénobétaïne, composé triméthylé, et les autres composés organiques de l'arsenic, qui ne sont pas métabolisés chez les êtres humains, sont inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme (groupe 3 du CIRC). Le Tableau 4 permet d'avoir une vue d'ensemble des organes cibles de l'arsenic et de ses composés et des types de toxicités rencontrés dans les cas d'intoxications aiguës et d'intoxications à long terme [40, 48].

Pathologies

Pathologies liées à l'alimentation

Naturellement, l'eau peut présenter des concentrations élevées d'arsenic inorganique, c'est le cas en Argentine, au Chili, en

Chine, à Taiwan, en Inde (Bengale occidentale), au Mexique, en Europe (Finlande, Hongrie, Roumanie, etc.), aux États-Unis, en particulier au Bangladesh.

“ Point fort

L'eau de boisson pose un problème de santé publique, si elle contient de l'arsenic minéral en excès.

Cette eau provient de couches géologiques particulièrement riches en arsenic minéral.

L'UNESCO dans le cadre du Programme mondial pour l'évaluation des ressources en eau (WWAP) en 2009 [49] indique que la pollution naturelle à l'arsenic de l'eau potable est maintenant considérée comme une menace globale affectant près de 140 millions de personnes dans 70 pays, sur tous les continents [50].

Dans le cas spécifique du Bangladesh, la progression de la population concernée a été importante car, en 2009, près de 70 millions de personnes sont exposées à une eau contenant entre 500 et 1000 µg d'arsenic par litre. Ces concentrations sont très élevées en comparaison des 10 µg/l, limite établie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Selon les estimations, près de la moitié des 10 millions de puits du Bangladesh pourraient être contaminés à l'arsenic. Ces puits tubulaires [51] ont été installés par l'UNICEF et la Banque mondiale en collaboration avec le gouvernement du Bangladesh à partir de 1970 pour proposer une eau, en théorie, moins polluée que l'eau de surface [1] pour éviter le choléra et la dysenterie. Les premiers problèmes sanitaires sont apparus vers 1980. Les pathologies suivantes ont été observées : hyperkératose de la peau, divers types de cancers (peau, rein, vessie, poumon...), problèmes cardiaques et circulatoires.

L'impact de l'arsenic sur les femmes enceintes a été rapporté, ainsi que des avortements spontanés et des naissances avant terme [42].

Toutes les personnes exposées ne sont pas malades et celles qui sont atteintes ne le sont pas de la même façon. Les personnes concernées sont âgées de 5 à 80 ans avec un pic pour les 40 à 59 ans [12].

La plus importante étude épidémiologique, portant sur environ 40 000 personnes, concernant l'arsenic a été réalisée à Taiwan sur une population ayant bu de l'eau riche en arsenic et qui présentait des troubles vasculaires, des lésions cutanées et parfois des cancers de la peau, pour avoir consommé de l'eau riche en arsenic [52].

La dose admissible hebdomadaire maximale provisoirement recommandée par l'OMS pour l'arsenic inorganique était de 15 µg/kg de poids corporel, ce qui correspond à 2,1 µg/kg de poids corporel par jour. Elle a été retirée en 2010 par le Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JEFCA) car elle ne représente pas une dose acceptable pour la protection de la santé. Ce

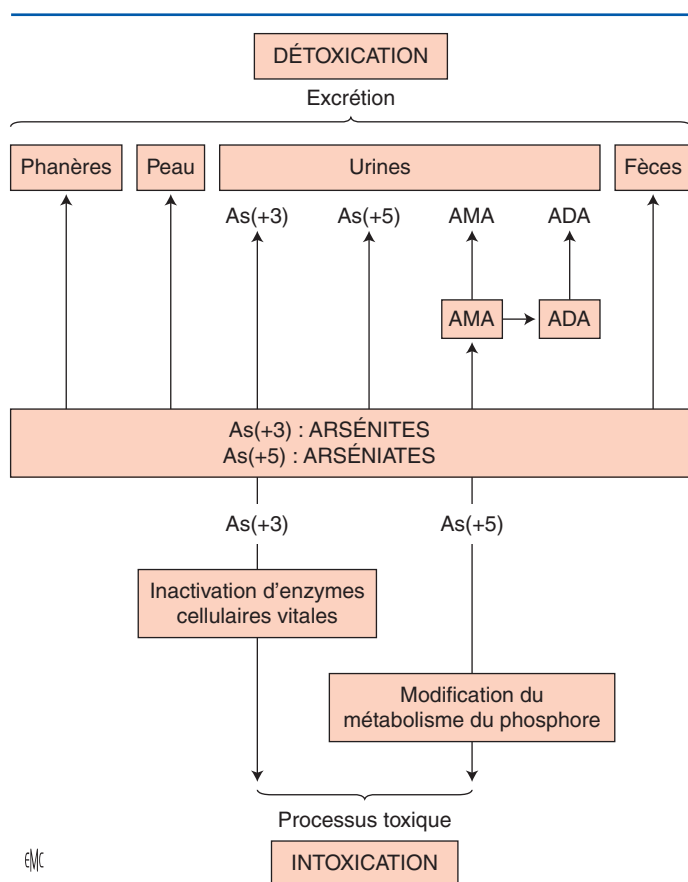


Figure 1. Métabolisation, excrétion, toxicité des composés minéraux trivalents et pentavalents de l'arsenic. L'arsenic peut avoir la valence III ou V dans les composés méthylés acide monométhylarsinique (AMA) ou acide diméthylarsinique (ADA), les métabolites AMA^{III} et ADA^{III} sont minoritaires par rapport à AMA^V et ADA^V.

retrait est intervenu suite à la publication en 2010 d'études épidémiologiques faites sur des populations de Taiwan [52, 53] et du Bangladesh très exposées à l'arsenic minéral par le biais de l'eau et qui ont développé des cancers de la peau, des poumons, de la vessie, des lésions cutanées, telles que l'hyperkératose et, selon les cas, de l'hyperpigmentation ou de l'hypopigmentation.

Par ailleurs, différentes valeurs de Benchmark Dose lower confidence Limit (BMDL) ont été établies, ces doses de référence limites ont pour effet une augmentation du risque des pathologies.

Une BMDL_{0,5} de 3 µg As/kg de poids corporel par jour a été déterminée pour le cancer du poumon. Une BMDL₀₁ entre 0,3 et 8 µg As/kg de poids corporel par jour avait déjà été déterminée en 2009 par l'EFSA pour le risque de cancers du poumon, de la vessie, de la peau, ainsi que des autres lésions cutanées.

Pathologies professionnelles

Dans le cadre des pathologies professionnelles et de la surveillance des expositions, le lecteur est renvoyé au chapitre dédié à ces sujets [38].

■ Toxicocinétique

Toxicocinétique et propriétés physicochimiques

Certaines des propriétés physicochimiques des différentes espèces chimiques de l'arsenic sont d'importance, car elles fournissent des informations indispensables pour la compréhension des mécanismes impliqués dans les processus toxiques. L'état physique de la molécule de départ à la température ambiante, les températures de fusion et d'ébullition, etc. sont des paramètres permettant d'évaluer les modes de pénétration et l'importance des expositions potentielles.

Il faut garder en mémoire que l'eau est un des constituants prépondérants des milieux biologiques, représentant, selon l'âge, de 60 à 75 % du poids corporel, donc le comportement des produits toxiques vis-à-vis de cette molécule est à prendre particulièrement en compte, car toute la chimie de la vie se fait en milieu aqueux. La solubilité dans l'eau des produits chimiques va conditionner les cinétiques de pénétration dans les cellules puis de métabolisation et d'excrétion, sans oublier l'interaction avec leur cible, etc.

Les molécules toxiques peuvent être liposolubles ou hydrosolubles et très souvent présenter une solubilité mixte. L'importance de cette répartition entre lipide et eau, quantifiée par le coefficient de partage octanol/eau, est illustrée par la mesure du log_P (log_D pour les substances ionisables). Il s'exprime en rapport des concentrations mesurées dans l'octanol et l'eau, dont le log_P représente le logarithme décimal.

L'absorption, la distribution et le stockage d'un élément dans l'organisme sont fonction de l'espèce chimique en cause (spéciation), de ses propriétés physicochimiques et parfois de la réactivité propre des composés chimiques.

“ Point fort

En résumé, on peut affirmer que la toxicité des atomes et des molécules est fonction de leurs propriétés physiques et chimiques telles que : état à la température ambiante ; volatilité ; solubilité dans l'eau et les lipides ; réactivité avec l'eau, le dioxygène présent dans tout l'organisme et les autres composés chimiques ainsi que la possibilité de former des composés organominéraux, etc.

Absorption, distribution, métabolisation, excrétion

Selon la nature physique et les propriétés physicochimiques des divers composés arsenicaux, les trois voies de pénétration (orale, cutanée, pulmonaire) peuvent être empruntées.

Les dérivés inorganiques de l'arsenic pentavalents sont plus hydrosolubles que les trivalents et de fait les mieux absorbés, quelle que soit la voie d'exposition [39].

L'absorption digestive est très bonne. Celle du trioxyde d'arsenic (As₂O₃) appelé aussi anhydride arsénieux se situe entre 45 et 95 %, alors que celle du trisulfure d'arsenic (As₂S₃) est plus faible, de l'ordre de 30 % car il est moins hydrosoluble. Les dérivés organiques sont moins bien absorbés que le trioxyde d'arsenic.

Après pénétration dans l'organisme, les composés de l'arsenic sont métabolisés, si nécessaire, en vue de leur excrétion. Les mécanismes de détoxification mis en jeu sont très complexes, ils ont pu être décrits, en particulier grâce aux travaux initiaux de Challenger dès 1945 [54] et puis de Buchet et Lauwerys de l'Université catholique de Louvain [55]. Aussi des études complémentaires concernant la modélisation de l'excrétion des composés de l'arsenic chez les animaux et l'homme ont été publiées en 1996 [56] par Mann et al. et ont été complétées par celles de Buchet et al. qui seront très brièvement décrites ultérieurement [57, 58].

Après absorption (Fig. 1), il y a distribution par la circulation sanguine puis, en général, métabolisation des produits initiaux dans le foie, l'excrétion se faisant par plusieurs voies : les urines, les fèces et la kératine (la peau et les phanères : ongles, cheveux et poils). En règle générale, les cinétiques d'excrétion urinaire et fécale sont beaucoup plus rapides que celles correspondant à la voie cutanée (kératine), ce qui signifie qu'une partie de l'arsenic présent dans l'organisme reste et circule un certain temps avant d'être éliminé. En conséquence, il est difficile d'apprécier avec précision si la dose est totalement excrétée. La cinétique d'excrétion urinaire de certains composés paraît être assez bien étudiée. Elle est très dépendante de l'espèce chimique [57, 58], la demi-vie biologique est plus élevée pour un composé minéral que pour un composé monométhylé, cette dernière étant elle-même plus grande que

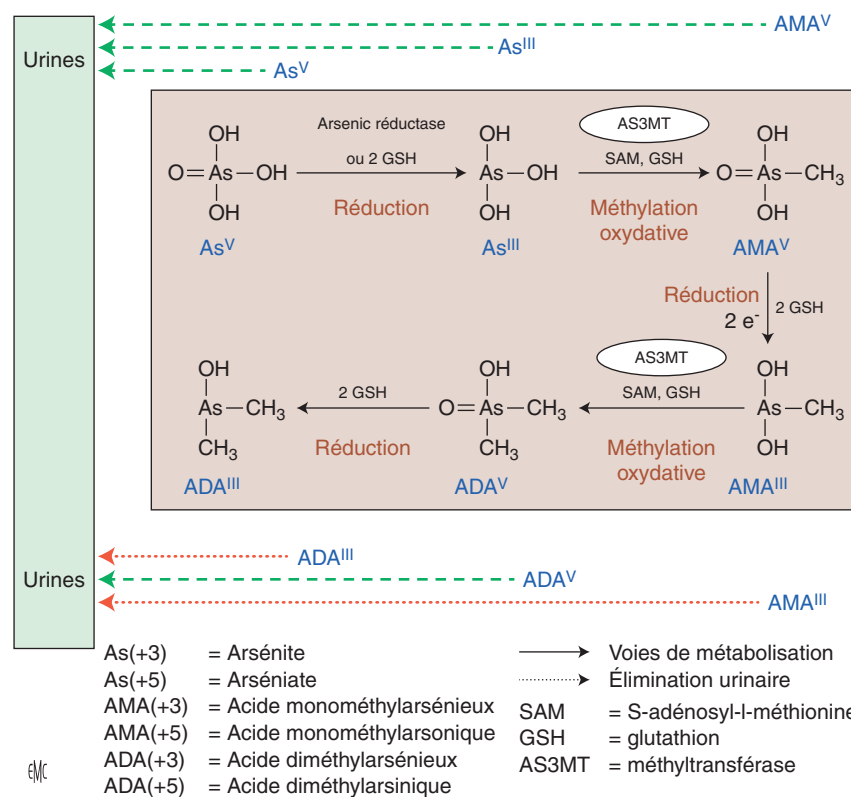


Figure 2. Métabolisation de l'arsenic proposée par Challenger et Aposhian. Les métabolites majoritaires excrétés dans l'urine sont : As^{III} , As^V , acide monométhylarsonique (AMA^V) et acide diméthylarsinique (ADA^V).

celle d'un composé diméthylé. La répartition lors de l'excrétion en fonction du temps, entre les trois compartiments : urines, fèces et kératine, ainsi que la nature des métabolites, sont fonction de la molécule de départ (cf. « Élimination urinaire et spéciation » sur l'excrétion).

Il faut remarquer que l'organisme humain peut assez bien gérer l'apport de doses modérées d'arsenic inorganique (arséniates, arsénites, anhydride arsénieux, etc.) car il possède une capacité de transformation et de détoxification rapide, efficace de ces éléments.

Pour éliminer l'arsenic minéral, l'organisme humain, comme celui de beaucoup de mammifères, utilise une voie assez inhabituelle dite « de méthylation » qui va être détaillée ci-après.

“ Point fort

Métabolisation et excrétion des composés de l'arsenic

Deux méthylations successives ont lieu dans le foie et vont donner des métabolites d'abord mono- puis diméthylés, tous les deux excrétés dans les urines. Cette voie de détoxification est spécifique de l'arsenic. Ce processus de méthylation n'est pas observé dans le cas de l'antimoine qui est pourtant très voisin de l'arsenic. Les métabolites principaux excrétés et mesurés dans les urines sont ADA^V , AMA^V , As^{III} et As^V .

Divers mécanismes de métabolisation envisagés

Dès 1945, Challenger ^[54] avait émis l'hypothèse que les composés pentavalents de l'arsenic (As^V) comme les arséniates (AsO_4^{3-}) sont au niveau cellulaire réduits en présence d'une arséniate réductase ou simplement par le glutathion, en composés trivalents (As^{III}), comme les arsénites (AsO_3^{3-}). Cette interprétation a ensuite été confirmée par Aposhian ^[59].

Seules les espèces trivalentes de l'arsenic (As^{III}) sont ensuite méthylées en présence d'une méthyltransférase, l'AS3MT (identifiée dans le foie de rat et correspondant chez l'homme à l'enzyme dénommée CYT19) qui utilise la S-adenosylméthionine (SAM) comme donneur de méthyle et le glutathion (G-SH) comme cofacteur réducteur ^[60].

Ainsi le cation trivalent de l'arsenic est transformé par méthylation oxydative en acide monométhylarsonique (AMA^V) qui, en présence de glutathion, se réduit en acide monométhylarsénieux (AMA^{III}).

En présence d'AS3MT, de SAM et de glutathion, AMA^{III} est transformé en acide diméthylarsinique (ADA^V), ultérieurement réduit en présence de glutathion en acide diméthylarsénieux (appelé aussi diméthylarsénieux) ADA^{III} comme l'indique le schéma de la Figure 2.

Cette hypothèse est en accord avec les métabolites majoritaires urinaires trouvés par exemple chez l'homme.

ADA^V de 60 à 80 % ; AMA^V de 10 à 20 % ; As^{III} et As^V de 10 à 30 %.

“ Point fort

La cytotoxicité des différentes espèces de l'arsenic diminue d' AMA^{III} à ADA^V .
 $AMA^{III} > ADA^{III} > As^{III} > As^V > AMA^V > ADA^V$.

Ultérieurement, des métabolites urinaires comme AMA^{III} et ADA^{III} ont été isolés et montrent une cytotoxicité plus importante que le cation trivalent As^{III} . De ce fait, il apparaît que les réactions de méthylation oxydative de l'arsenic, considérées comme des réactions de détoxification, peuvent aussi fortement participer au processus toxique, en particulier à la génotoxicité. D'où de nouvelles hypothèses sont proposées dont celle de l'équipe japonaise d'Hayakawa en 2005 ^[60]. Dans une première étape, un cation trivalent (As^{III}), comme un arsénite (AsO_3^{3-}) réagit avec le glutathion en formant du triglutathionylarsenic (ATG). Ce dernier en présence de méthyltransférase (AS3MT ou CYT19) et de SAM forme de

l'acide monométhylarsenic diglutathion (AMADG) qui est réduit par le glutathion en AMA^{III}. AMA^{III} comme dans le schéma de Challenger peut subir une nouvelle méthylation (Fig. 3). Mais à partir d'AMADG, une autre voie de méthylation en présence de méthyltransférase et de SAM peut conduire à l'acide diméthylarsinique glutathion (ADAG) qui, en présence de glutathion, libère l'ADA^{III}.

Le passage des formes cationiques trivalentes (As^{III}) aux formes oxydées pentavalentes (As^V) s'effectue en présence de dioxygène (O₂). Le schéma de la Figure 3 résume la proposition de Hayakawa et al. [60].

En 2012, Wang [61] et al. ont complété cette approche, en considérant que la méthyltransférase (AS3MT), grâce à la fonction thiolate de ses trois cystéines (Cys-SH), forme un complexe avec le cation arsenic trivalent (As^{III}). Ce dernier est méthylyé au niveau de l'atome d'arsenic par SAM. En présence d'un réducteur, peut-être le glutathion, ce complexe arsénométhylé libère AMA^{III} qui va continuer son cycle, subir une nouvelle méthylation et former ADA^{III}, ou s'oxyder en AMA^V (Fig. 4).

Toxicité des arsénites et des arséniates

On retrouve ces fonctions thiolates (R-S⁻) dans la cystéine (Cys-SH), le glutathion (G-SH) et les protéines à fonction thiol (Pr-SH). À titre d'exemple au niveau cellulaire, le glutathion, en concentration suffisante (2 mM), réagit spontanément avec un arsénite (AsO₃³⁻) en formant l'ATG [60] (Fig. 5). On ne dispose pas d'information sur la toxicité d'ATG mais, selon une hypothèse raisonnable, il serait certainement peu toxique.

Par ailleurs, de par leur similitude de structure avec les fonctions phosphates (PO₄³⁻), les espèces pentavalentes de l'arsenic (As^V) comme les arsénates (AsO₄³⁻) peuvent interférer au niveau

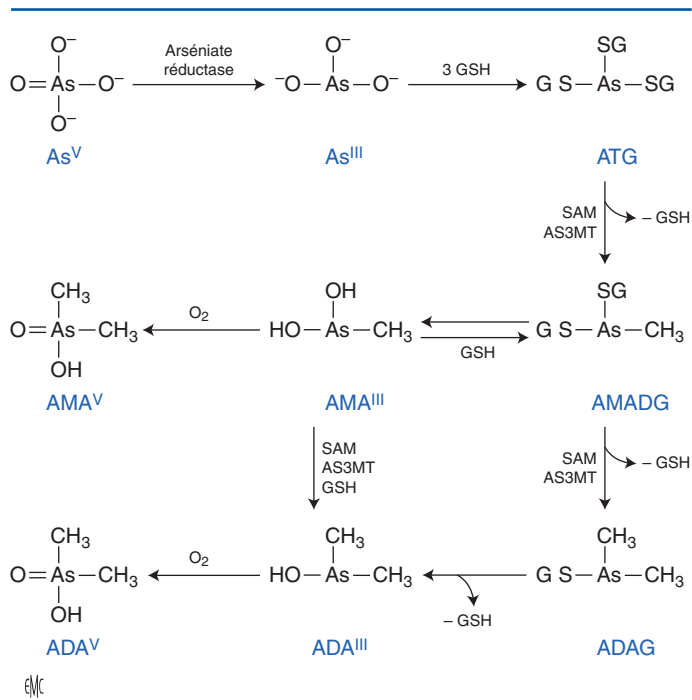


Figure 3. Métabolisation de l'arsenic proposée, selon le schéma de Hayakawa.

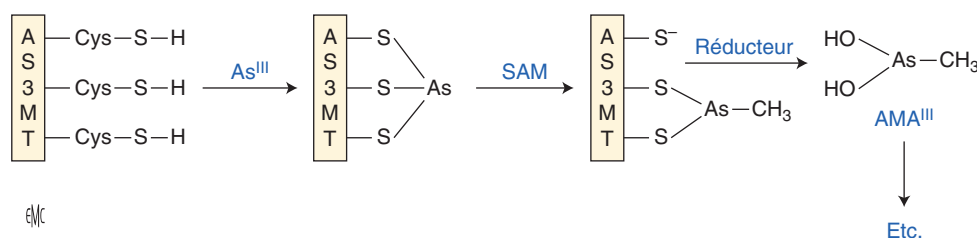


Figure 4. Hypothèse de Wang de transformation du cation trivalent de l'arsenic (As^{III}) en acide monométhylarsonique (AMA^{III}) par l'intermédiaire d'un complexe avec la méthyltransférase (AS3MT).

“ Point fort

Toxicité des composés As^{III} et As^V

Il est classique de considérer que la toxicité des espèces trivalentes de l'arsenic (As^{III}) est plus importante que celle des composés (As^V). Cette grande toxicité des formes cationiques trivalentes (As⁺⁺⁺) est surtout liée à leur grande affinité pour les fonctions soufrées réduites, les thiolates (R-S⁻), la forme anionique de la fonction thiol (R-SH).

de la glycolyse, lors de la formation de l'adénosine triphosphate (ATP), et entraîner un découplage de la phosphorylation oxydative au niveau des mitochondries, d'où le démarrage d'un processus toxique, par épuisement énergétique (Fig. 6).

Élimination urinaire et spéciation

Le temps nécessaire à l'élimination de l'arsenic de l'organisme humain dépend de la voie de pénétration, de la quantité et de la nature des composés absorbés.

Dans certains milieux professionnels, comme par exemple en microélectronique, on peut être confronté à des expositions non continues et de courte durée. Des éléments de réponse concernant la cinétique d'excrétion urinaire après exposition à une dose unique par voie orale ont été fournis par les expériences réalisées par Buchet et Lauwerys [55]. Dans le cadre de leurs expériences, des volontaires ont ingéré une dose de 500 µg d'arsenic à partir du composé minéral NaAsO₂ (valence : + III), ou du composé monométhylé CH₃AsO₃Na₂, ou du composé diméthylé (CH₃)₂AsO₂Na₂. Après l'ingestion, les urines ont été collectées sur une période de 96 heures.

La spéciation des différents métabolites a été réalisée et elle a fourni de précieux renseignements sur la vitesse d'excrétion de l'arsenic dans les urines et la répartition des trois types de métabolites dans les prélèvements en fonction du temps écoulé après l'exposition. Le résumé des expériences menées par Buchet et Lauwerys (Tableau 5) montre clairement que l'identité de l'espèce chimique à laquelle les personnes sont exposées est

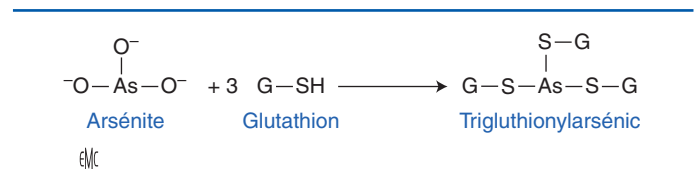


Figure 5. Formation du trigluthionylarsénite par réaction entre un arsénite et le glutathion.

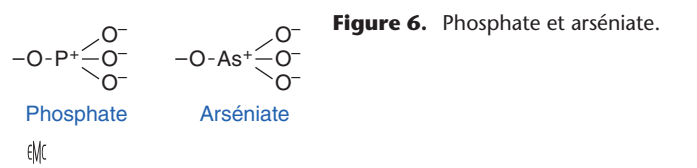


Figure 6. Phosphate et arséniate.

Tableau 5.

Métabolisation et excrétion de divers composés arséniés ingérés par l'homme, après une dose unique de 500 µg As. Les composés méthylés acide monométhylarsonique (AMA) et acide diméthylarsinique (ADA) majoritaires urinaires reportés ici sont de valence V.

Molécule ingérée	Caractérisation de l'excrétion urinaire E(As) sur 4 jours	Métabolites dans les urines et leur répartition sur 4 jours
Composé minéral As Na O ₂	E(As) = 45 % dose 0,5 E, soit 22,5 % de la dose en 28 heures	As inorganique + AMA + ADA As inorganique majoritaire au début, ADA à la fin ~ 25 % As inorganique + 21 % AMA + 54 % ADA
Composé monométhylé CH ₃ AsO ₃ Na ₂	E(As) = 78 % dose 0,5 E, soit 39 % de la dose en 4 heures	AMA + ADA AMA majoritaire au début ADA majoritaire à la fin ~ 13 % ADA + 87 % AMA
Composé diméthylé (CH ₃) ₂ AsO ₂ Na ₂	E(As) = 75 % dose 0,5 E, soit 37,5 % de la dose en 11 heures	ADA ~ 100 % ADA

très importante. La cinétique d'excrétion et les divers métabolites mesurables dans les urines dépendent de cette molécule. L'analyse de ces résultats est utile pour la détermination du moment le plus adapté pour faire les prélèvements urinaires et pour l'interprétation des résultats. La cinétique d'excrétion urinaire est plus rapide dans le cas de la molécule monométhylée que dans le cas de celle diméthylée, elle-même plus rapide que celle observée pour la forme minérale.

Après l'ingestion du composé minéral, on observe les trois métabolites urinaires majoritaires traditionnels : As minéral (As⁺³ + As⁺⁵), AMA et ADA dans les proportions suivantes au bout des quatre jours d'excrétion : 25 % (As⁺³ + As⁺⁵) + 21 % AMA + 54 % ADA.

Dans le cas de l'ingestion de la molécule monométhylée, on trouve dans les urines, au bout des quatre jours d'excrétion, 87 % d'AMA et 13 % d'ADA, la molécule initiale est très peu méthylée, alors que, pour le composé diméthylé seul, ADA est retrouvé dans les urines collectées sur la période. L'étude du profil d'élimination peut permettre dans certains cas d'avoir une indication sur la nature du composé (minéral, mono- ou diméthylé) auquel la personne a été exposée mais ne permet pas d'identifier réellement la molécule. Les résultats obtenus par Buchet concernent une exposition orale non toxique chez des volontaires sains et, dans ce cas, le composé passe d'abord par le foie avant d'être réparti par la circulation sanguine, ce qui est légèrement différent d'une exposition par voie respiratoire ou cutanée, dans lesquelles le produit chimique et ses métabolites arrivent directement dans le sang pour être distribué globalement dans l'organisme. Les cinétiques d'excrétion sont probablement un peu différentes selon que l'exposition est orale ou autre (respiratoire ou cutanée par exemple). Cependant, en microélectronique pour des expositions non continues et de courte durée par voie respiratoire et/ou orale, les résultats de Buchet se sont avérés très utiles pour établir le protocole de recueil d'urine compatible avec les situations expérimentales, ce qui a permis de mettre en évidence de petites expositions et de modifier les procédures de travail afin de protéger les opérateurs et d'éliminer les expositions professionnelles [62].

Le processus de méthylation peut être saturé si l'exposition à l'arsenic minéral est trop importante. Dans ce cas, l'excrétion urinaire est modifiée et l'ADA mesuré est faible, ce qui a été observé chez des patients atteints de leucémie promyélocytaire, traités par le trioxyde d'arsenic.

Par ailleurs, certaines personnes ont un profil génétique particulier, et peuvent avoir des difficultés à méthyliser. Les méthylateurs déficients ont un taux élevé d'homocystéine que l'on peut mesurer [63]. Le dépistage des sujets à risque, d'après Tournesac, peut se faire par des tests génétiques : AS3MT, MTHFR, GSTO1 [64]. Les sujets déficients en acide folique, méthionine, choline et SAM vont présenter une concentration urinaire de métabolite monométhylé plus importante que celle du métabolite diméthylé.

Des recherches ont été entreprises sur des animaux, principalement au Japon, pour comprendre les mécanismes de métabolisation et d'excrétion consécutifs à des expositions à l'AsGa et à l'AsIn. Si les résultats obtenus sur les animaux sont transposables à l'homme, il semble qu'il ne soit pas possible par une biométrie urinaire classique (spéciation des composés de l'arsenic dans les urines) de mettre en évidence une exposition

à l'AsGa ou à l'AsIn. Il a été observé, dans le cas d'exposition à des particules par voie respiratoire, que les macrophages dans les poumons ont beaucoup de difficulté et mettent longtemps à dissocier les liaisons ioniques Ga-As et In-As. Si l'on suit l'excrétion de l'arsenic dans les urines, elle s'étale sur une grande période et il n'y a pas de pic bien marqué, la quantité excrétée (0,1 à 0,2 % sur trois jours) est très faible par rapport à la dose initiale donnée aux animaux [6].

■ Mécanismes de toxicité

Mécanisme d'action des différentes espèces chimiques de l'arsenic : beaucoup de travaux, des avancées et des incertitudes

Au niveau international, de très nombreux travaux sont menés depuis une vingtaine d'années pour tenter de comprendre comment interviennent les composés de l'arsenic dans les divers processus toxiques qui peuvent toucher de nombreuses cibles : peau, poumons, système nerveux, cœur, foie, reins, vessie, etc. C'est d'autant plus compliqué que, selon les organes agressés, les mécanismes mis en jeu sont souvent différents, en particulier le type de cancer qui les touche. L'épidémiologie a pu démontrer sans ambiguïté, que la plupart des composés de l'arsenic, l'arsenic pur élémentaire excepté, sont à des degrés divers, des cancérigènes avérés chez l'homme, en revanche les animaux sont très peu sensibles à sa cancérogénéité [47].

“ Point fort

Un fait est bien établi

En général, la toxicité des composés pentavalents (As^V) est plus modérée que celle des cations trivalents (As^{III}). Cela se vérifie avec les composés inorganiques comme les arsénates (AsO₄³⁻) comparés aux arsénites (AsO₃³⁻) mais cela est moins évident avec les composés organoarséniés, comme les dérivés méthylés.

L'analogie des arsénates avec les phosphates, peut-elle expliquer leur toxicité ?

D'un point de vue de la structure développée, les arsénates (AsO₄³⁻) sont des isostères des phosphates (PO₄³⁻) (Fig. 6).

Ainsi les arsénates devraient pouvoir théoriquement remplacer les groupements phosphates dans certains processus biologiques, mais cela serait-il possible avec les acides nucléiques ? En effet, pendant la glycolyse, les arsénates (AsO₄³⁻) peuvent facilement se substituer aux phosphates (PO₄³⁻) par exemple dans la

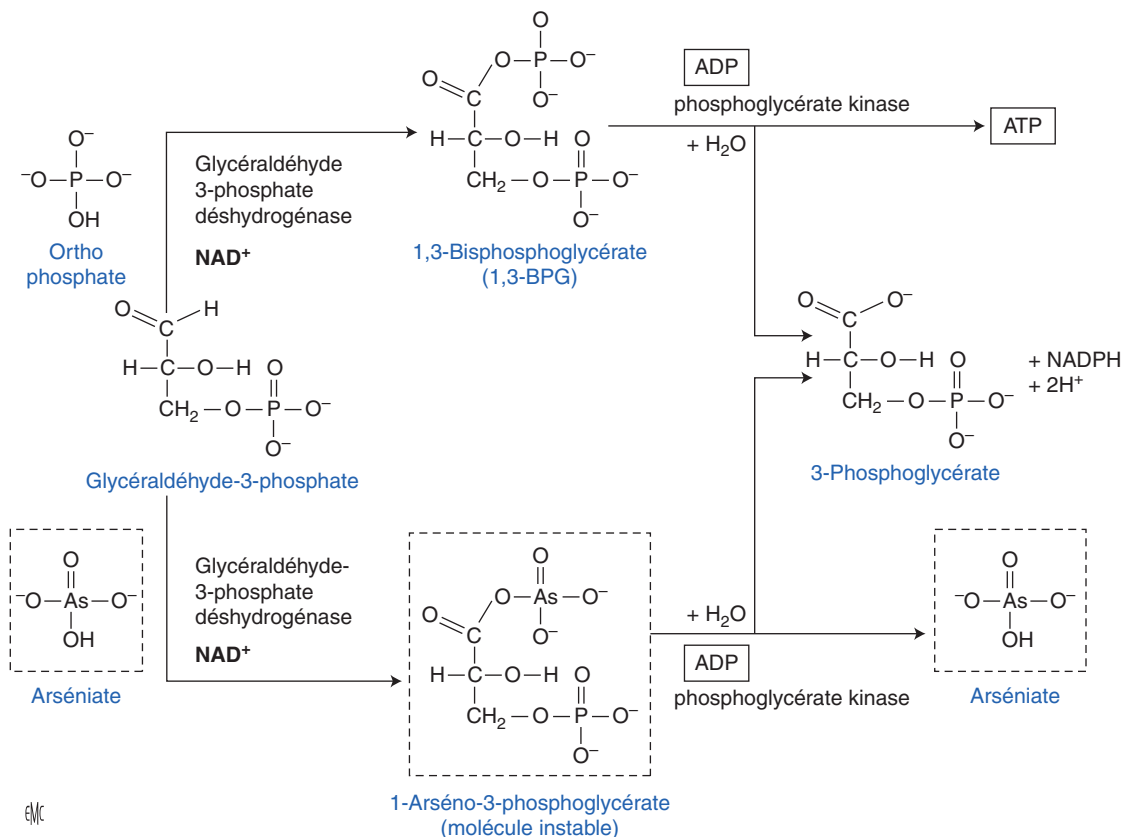


Figure 7. Passage du glyceraldéhyde-3-phosphate au 3-phosphoglycérate, en présence d'arséniate.

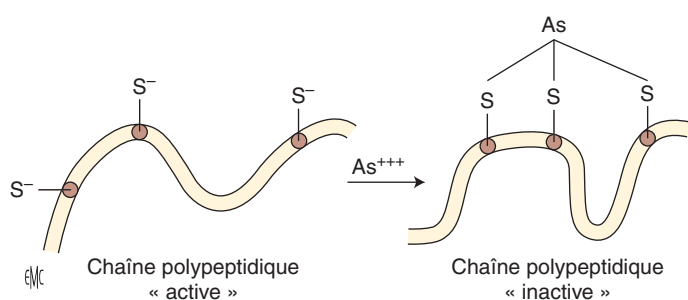


Figure 8. Changement de conformation d'une chaîne peptidique d'une protéine, possédant trois cystéines bien positionnées, en présence d'un cation trivalent arsenic (As^{III}).

réaction catalysée par la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase, qui catalyse la transformation du D-glyceraldéhyde-3-phosphate en 1,3-bisphospho-D-glycérate (1,3-BPG) en libérant une molécule d'ATP (Fig. 7) [65]. C'est la première molécule d'ATP libérée dans la glycolyse, d'où son importance. L'arséniate peut remplacer le phosphate dans cette étape en formant un anhydride mixte : le 1-arséno-3-phosphoglycérate qui, à l'inverse du (1,3-BPG), est instable et s'hydrolyse facilement en libérant du 3-phosphoglycérate et un arséniate (AsO_4^{3-}). Cette forte instabilité de l'anhydride mixte pourrait être due au fait que la liaison As-O serait de 10 % plus courte que la liaison P-O. Cette réaction dite « d'arsénolyse » est résumée sur la Figure 7.

En résumé, la glycolyse s'effectue normalement en présence d'arséniate, mais l'ATP n'est pas libéré, d'où une perte énergétique importante. Il faut remarquer qu'au cours de l'évolution des biomolécules, une des raisons du choix du phosphore par rapport à l'arsenic pourrait être liée à la plus grande stabilité cinétique des composés organophosphorés reconnus riches en énergie. Il semble raisonnable d'avancer que les arsénates, par mimétisme avec les phosphates, interviennent préférentiellement dans certains processus biologiques essentiels (pompe à sodium, transport des anions, glycolyse, etc.). Ainsi dans la glycolyse, au niveau de la

glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase, la substitution du phosphate par un arséniate entraîne une déplétion de l'ATP, d'où le démarrage d'un processus cytotoxique par manque d'énergie au niveau cellulaire. Selon Lauwerys [38], « en bloquant la libération d'ATP, cet effet inhibiteur de l'arsenic sur la respiration mitochondriale semble jouer un rôle central sur sa toxicité ».

Composés cationiques trivalents de l'arsenic : de la méthylation à l'agression oxydante

Les composés cationiques trivalents de l'arsenic As^{III} (ou As^{III}), que ce soient les dérivés inorganiques comme les arsénites ou les composés organoarséniques comme AMA^{III} ou ADA^{III} , sont connus de longue date pour leur très grande affinité pour les fonctions sulfurées réduites (fonctions thiols R-SH) [65].

La fonction thiol, autrefois dénommée mercaptan, est présente dans un acide aminé, la cystéine (Cys-SH), dans un peptide comme le glutathion (G-SH) mais aussi dans de très nombreuses protéines comme la métallothionéine (une petite protéine de transport du zinc), la kératine (une protéine de structure de la peau et surtout des phanères), mais aussi dans des protéines plus classiques comme l'albumine.

Selon la classification « dur-mou » de Pearson, les composés cationiques trivalents de l'arsenic (As^{III}) sont classés comme des bases molles, qui vont présenter une forte affinité pour les ligands donneurs mous comme le soufre réduit que l'on retrouve dans les thiolates (R-S^-). Il faut se rappeler que les fonctions thiol, tant dans les peptides que dans les protéines, jouent un rôle majeur dans leur activité biologique, que ce soit dans le transport ionique, l'activité enzymatique ou plus généralement dans le site actif de nombreux récepteurs. Ainsi une protéine (Fig. 8) qui possède trois cystéines bien positionnées peut fixer un cation trivalent arsenic (As^{III}). Il va se former un complexe covalent, ce qui va changer sa conformation, d'où une modification de l'activité biologique de cette protéine, etc. Cela va créer des perturbations dans ses relations avec les macromolécules environnantes (protéines, acide désoxyribonucléique [ADN], etc.) et on ira jusqu'à une inactivation totale, par exemple enzymatique. Une telle modification peut se schématiser (Fig. 8).

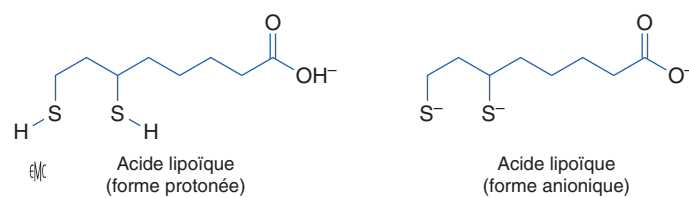


Figure 9. L'acide lipoïque.

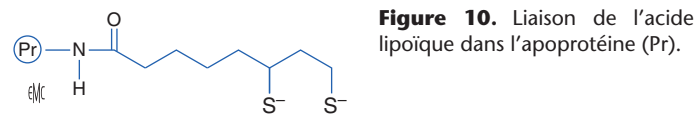


Figure 10. Liaison de l'acide lipoïque dans l'apoprotéine (Pr).

En règle générale, les composés trivalents de l'arsenic ont plus d'affinité pour les dithiols que pour les monothiols. Ainsi, in vivo, les composés trivalents de l'arsenic vont très fortement inhiber les enzymes qui présentent dans leur structure deux fonctions thiols proches. C'est le cas des enzymes dont le cofacteur est l'acide lipoïque (Fig. 9), un dérivé disoufré d'un acide gras en C8.

Dans l'apoprotéine (Fig. 10), grâce à la fonction amine primaire d'une lysine (Lys-NH₂), l'acide lipoïque se lie en formant ainsi une liaison dihydrolipoamide.

L'inhibition de la pyruvate déshydrogénase (PDH) par la formation d'un complexe entre l'arsénite (As⁺⁺⁺) et les deux fonctions thiolates du dihydrolipoamide peut se représenter comme sur la Figure 11.

Le même type d'inhibition est observé au niveau du complexe alpha-cétoglutarate déshydrogénase, qui contient un reste dihydrolipoamide et qui catalyse la décarboxylation de l'alpha-cétoglutarate en succinyl-coenzyme A (CoA). De ce fait, au niveau cellulaire, les cibles privilégiées des composés de l'arsenic sont les mitochondries, qui accumulent l'arsenic durant le processus toxique. Les composés trivalents de l'arsenic provoquent, par inhibition de la phosphorylation oxydative, le blocage de la respiration cellulaire, entraînant rapidement la mort cellulaire. En fait, il semblerait que l'initiation d'un processus toxique avec les composés trivalents cationiques de l'arsenic (As^{III}) démarrerait avec deux ou trois fonctions thiolates (R-SH) de l'enzyme intervenant dans le cycle catalytique de la PDH. L'AMA^{III} est généralement considéré comme le réel toxique ultime des composés de l'arsenic. Comme cela va être développé ultérieurement, après démarrage du processus toxique, par complexation du cation trivalent de l'arsenic (As^{III}) avec deux fonctions thiolates, peut démarrer dans une seconde étape un processus oxydatif.

Un tel enchaînement dihydrolipoamide se retrouve dans la PDH, complexe formé de trois enzymes qui, durant la glycolyse, catalysent la décarboxylation du pyruvate en présence du coenzyme A, avec formation d'acétyl coenzyme A, qui va ensuite s'incorporer dans le cycle de Krebs (Fig. 12).

Il est généralement admis que l'anion arsénite (AsO₃³⁻) se lie aux deux fonctions thiolates du groupement dihydrolipoamide et forme un cycle hexagonal disoufré stable. Ce blocage des deux fonctions réactives thiolates du dihydrolipoamide va empêcher la réoxydation du groupement 1,3-dithiol, inhibant ainsi l'activité de la PDH, d'où un blocage de la synthèse d'ATP et, de ce fait, de la respiration cellulaire, entraînant une anoxie qui pourrait être rapidement fatale à la cellule. La différence entre le mécanisme d'action létale de H₂S par exemple par rapport à l'arsenic trivalent, c'est que H₂S bloque immédiatement la respiration cellulaire au niveau des cellules nerveuses du système nerveux central (SNC), d'où une mort quasi immédiate, ce qui n'est pas le cas de As³⁺.

Ainsi la méthylation, qui est bénéfique dans le processus d'élimination (urinaire et biliaire) de l'arsenic, peut aussi participer à ses effets toxiques, l'acide monométhylé AMA^{III} s'avère un toxique ultime efficace. En revanche, le processus oxydatif est observé uniquement dans les intoxications, dont les mécanismes sont actuellement imparfaitement connus. Il semble difficile à l'heure actuelle de déterminer comment démarre le processus oxydatif, qui pourtant va jouer un rôle déterminant

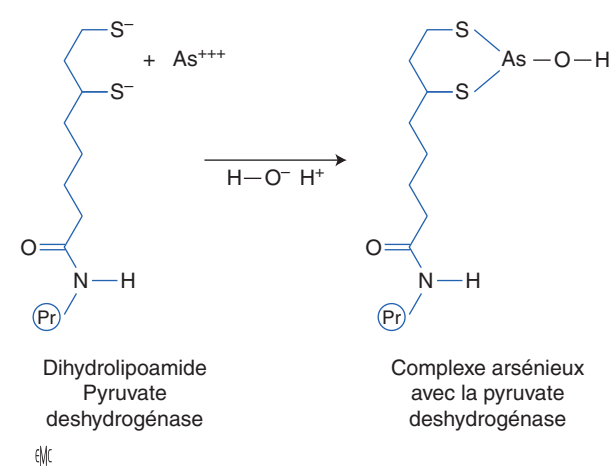


Figure 11. Inhibition du dihydrolipoamide de la pyruvate déshydrogénase par un complexe cationique trivalent de l'arsenic (As^{III}).

“ Point fort

En résumé

Si la méthylation des composés inorganiques de l'arsenic, tri- ou pentavalents, diminue globalement leur toxicité en accélérant leur élimination tant urinaire que biliaire, en revanche, en cas de méthylation partielle du cation arsenic trivalent (As^{III}), on va observer une élévation de la toxicité au niveau cellulaire, de l'acide monométhylé AMA^{III}, car la toxicité de ce métabolite intermédiaire est beaucoup plus élevée que celle d'un arsénite.

dans l'intoxication par les composés de l'arsenic. Il est probable, comme cela a été décrit précédemment, que la pyruvate PDH (EC 1.2.4.1) soit la cible initiale des composés de l'arsenic, vraisemblablement par complexation des deux fonctions thiols de l'acide lipoïque (Fig. 11). De ce fait, c'est l'inactivation de la PDH qui va initier le processus oxydatif au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale en privilégiant la réduction mono-électronique du dioxygène par étapes successives avec augmentation de la concentration d'entités réductrices (*reactive oxygen species* [ROS]) car la mitochondrie est, selon toute vraisemblance, la véritable cible cellulaire de l'arsenic que ce soit en toxicité aiguë ou à long terme. La nature de ces entités réductrices ne semble pas actuellement déterminée. Voir l'intervention de la ferritine ci-après (Fig. 13). Reste à comprendre le démarrage de ces réactions radicalaires. En fait, les hypothèses sont très nombreuses et, pour certaines d'entre elles, complémentaires. Dans cette recherche, un pas important a été franchi en 2000, lorsque des chercheurs de l'agence américaine de l'environnement [66] ont mis en évidence que les composés de l'arsenic sont capables de libérer dans le cytoplasme à partir de la ferritine (la protéine de stockage du fer) des cations sous forme ionisée oxydée ferrique (Fe³⁺). Parmi les différents composés de l'arsenic testés, c'est l'acide diméthylé ADA^{III} qui va, à partir de la ferritine, libérer le plus de cations ferriques (Fe³⁺) qu'il va immédiatement réduire en cations ferreux (Fe²⁺). Il semble que c'est cette entité fortement réductrice qui va être le maître d'œuvre du démarrage de la réduction mono-électronique du dioxygène, sans pour autant être le responsable de la cytotoxicité des composés de l'arsenic. Cette réduction du dioxygène, électron après électron, aboutit à la fin au radical hydroxyle (H-O•). Ce puissant réactif électrophile de durée de vie extrêmement courte est malgré tout capable d'oxyder une majorité de molécules organiques biologiques dont l'ADN qu'il peut hydroxyler, mais aussi de scinder par exemple par rupture d'une liaison C-C dans le désoxyribose. L'acide ascorbique (vitamine C) est avec

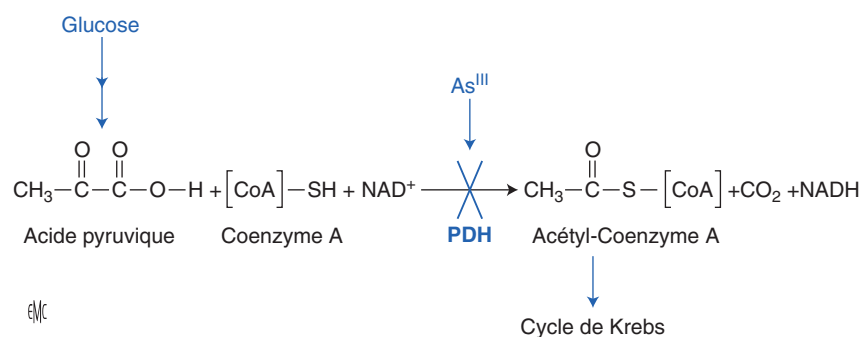


Figure 12. Blocage par le cation trivalent arsenic III (As^{III}) de la décarboxylation de l'acide pyruvique, catalysée par la pyruvate déshydrogénase (PDH).

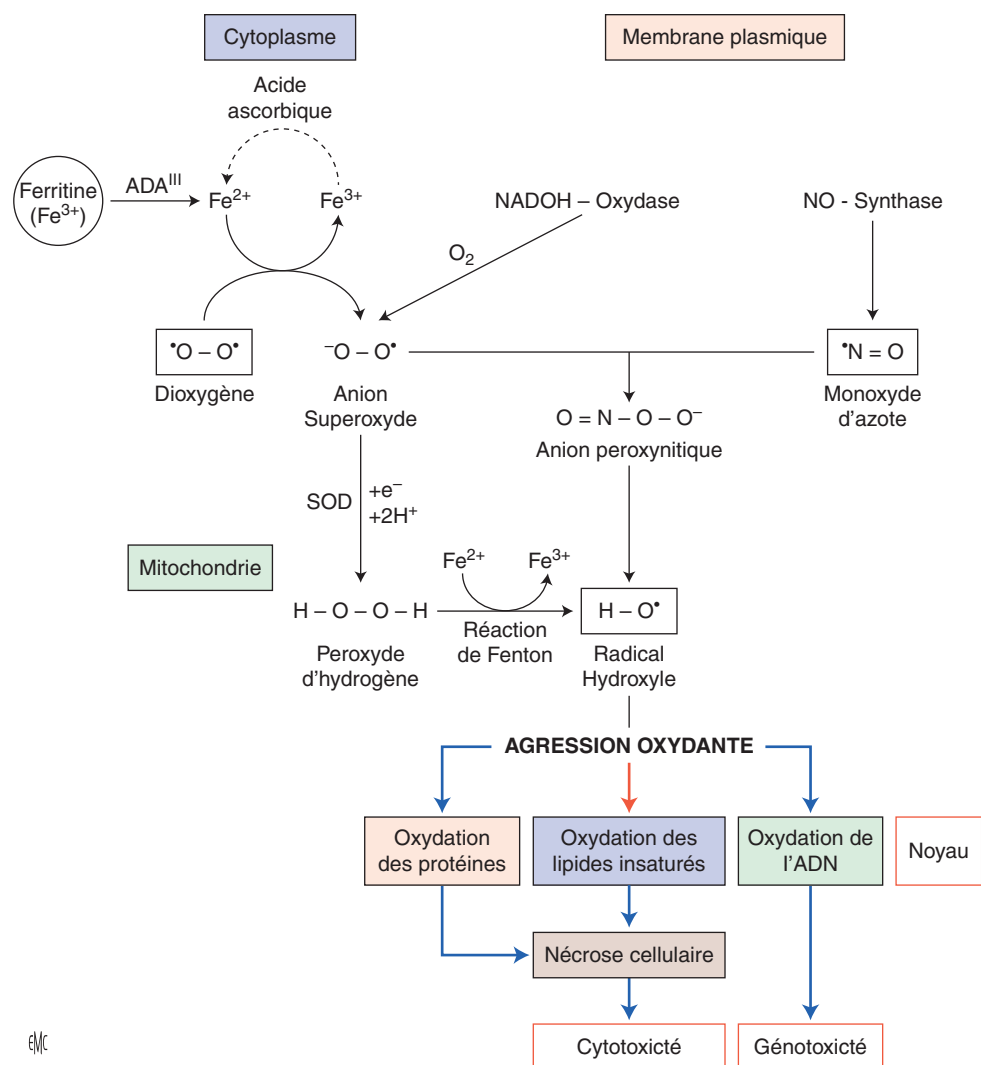


Figure 13. De l'activation de la ferritine par l'acide diméthylé ADA^{III} à la formation du radical hydroxyle (H-O^{\bullet}) et à son impact sur ses cibles.

le glutathion l'un des acteurs essentiels du maintien du potentiel réducteur du cytoplasme cellulaire. Mais lors d'une intoxication par l'arsenic, la vitamine C augmente fortement la libération de fer à partir de la ferritine, sous l'action de l'acide diméthylé ADA^{III} , une coopération délétère qui avait déjà été décrite avec divers amiantes.

En résumé, dans une première étape, le cation ferreux (Fe^{2+}) transfère un électron au dioxygène (O_2) et forme l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$), entité peu stable et qui ne demande qu'à évoluer. Par ailleurs, ce radical-anion peut aussi être libéré à partir de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH)-oxydase, une enzyme localisée dans la membrane plasmique et qui est aussi activée par les composés arsénieux (As^{III}). Les mécanismes impliqués dans la libération d'entités réactives de l'oxygène sont très étudiés avec le cytochrome P450, en revanche, ceux concernant la NADPH-oxydase sont, selon la connaissance

des auteurs, beaucoup moins avancés. Cette enzyme semble avoir un rôle dans la cytotoxicité des composés de l'arsenic. Dans une seconde étape, l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$), entité peu réactive, par addition d'un électron et de deux protons, se stabilise sous forme de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), réaction classique tant au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale, que sous l'action de la superoxyde-dismutase (SOD), une famille d'enzymes disséminées dans la cellule (cytoplasme, mitochondries). Dans une troisième étape, la présence de cations réducteurs comme le cation ferreux (Fe^{2+}) ou le cation cuivreux (Cu^+) va permettre, selon la réaction dite de Fenton, la rupture homolytique (c'est-à-dire radicalaire) de la liaison O-O du peroxyde d'hydrogène, avec formation du radical hydroxyle (H-O^{\bullet}). La caractérisation du radical hydroxyle (H-O^{\bullet}) s'appuie sur la résonance paramagnétique électronique (RPE), en présence d'un « spin trap » réactif capable de former un radical plus stable que le radical hydroxyle

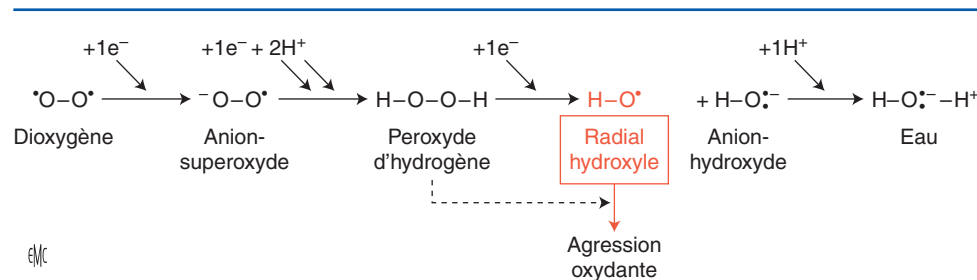


Figure 14. Réactions conduisant à la formation du radical hydroxyle responsable majoritaire de l'agression oxydante.

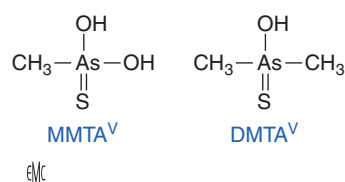


Figure 15. L'acide monométhylthioarsonique (MMTA^V) et l'acide diméthylthioarsonique (DMTA^V).

initial et ainsi détectable par RPE. L'addition au milieu biologique, de diméthylsulfoxyde (DMSO), un inhibiteur puissant du radical hydroxyle, supprime le signal RPE, ce qui démontre le rôle essentiel du radical hydroxyle dans le processus d'agression oxydante, lié aux composés de l'arsenic (surtout ADA^{III}), même si ce radical se forme très transitoirement. En fait, malgré sa durée de vie extrêmement courte, le radical hydroxyle va pouvoir détruire par oxydation tout son entourage de molécules biologiques, lipides insaturés, protéines et l'ADN. Ainsi de multiples oxydations peuvent toucher l'ADN et, parmi celles-ci, celle qui est la mieux caractérisée aboutit à la formation de la 8-hydroxy-2-désoxyguanosine (8-OHdG), structure promutagène qui, lors de la réplication de l'ADN, va entraîner des mutations. Comme le dosage de la 8-OHdG est bien standardisé, il permet d'évaluer le degré d'oxydation de l'ADN [64]. Cela a été mis en évidence pour divers composés de l'arsenic, en particulier l'ADA^{III} mais aussi avec l'AMA^V, l'ADA^V et même avec l'oxyde de triméthylarsine (TMAO), tous ces composés étant des cancérigènes avérés en expérimentation animale. Une formation secondaire du radical hydroxyle (H-O•) provient de l'anion peroxytriquique (O=N-O-O⁻), formé par interaction entre l'anion superoxyde (•O-O⁻) et le monoxyde d'azote (•N=O), libéré par la NO-synthase, enzyme de la membrane plasmique.

L'arsenic trivalent (As^{III}) peut perturber la libération de NO, ce qui peut entraîner des effets parfois antagonistes. Dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, cette interaction va provoquer des troubles cardiovasculaires et une HTA. Le schéma de la Figure 13, à partir de l'activation de la ferritine, avec libération de fer sous forme ionisée par l'acide diméthylé ADA^{III}, permet de suivre la formation transitoire du radical hydroxyle responsable de l'agression oxydante (Fig. 14) au niveau cellulaire. Plusieurs voies permettent d'arriver à la formation du radical hydroxyle (H-O), dont la plus importante est la réduction monoélectronique dans la chaîne respiratoire mitochondriale, à partir du dioxygène (•O-O⁻), sans négliger l'intervention de la NADPH-oxydase.

Des composés soufrés méthylés, qui sont des métabolites mineurs dans la métabolisation des composés de l'arsenic ont été mesurés dans les urines depuis 2007. L'origine des composés soufrés est liée à la présence de H₂S dans l'organisme, le sulfure de dihydrogène ou hydrogène sulfuré, qui est produit naturellement dans le tractus intestinal, on le trouve dans divers tissus chez les mammifères, y compris chez les êtres humains. Les microorganismes qui se trouvent dans la flore intestinale sont capables de synthétiser H₂S et aussi de méthyler les arsénites et les arsénates avant l'absorption au travers de la barrière gastro-intestinale.

En 2007 au Japon, Naranmandura et al. [67] ont isolé à côté des métabolites classiques (AMA et ADA), dans l'urine d'animaux (rats, hamsters, etc.) et de l'homme, des métabolites soufrés mineurs, dont deux caractérisés : l'acide monométhylthioarsonique (MMTA^V) et DMTA^V (Fig. 15).

Ces deux métabolites, formés dans l'intestin en présence de la flore intestinale, sont réabsorbés, grâce au cycle entéro-hépatique et sont ultérieurement excrétés par voie urinaire, d'où leur effet sur la vessie. Le DMTA^V présente une cytotoxicité vis-à-vis des cellules vésicales humaines similaire à celle de l'acide diméthylé ADA^{III}, ce qui est très étonnant pour un composé pentavalent. De ce fait, il a été avancé que ce métabolite soufré minoritaire pourrait jouer un rôle dans la cancérototoxicité vésicale des composés de l'arsenic, connus pour initier des cancers vésicaux, tant chez l'homme que chez les animaux (rats, hamsters, etc.).

La distribution et la toxicité aiguë in vitro des composés soufrés formés lors de la métabolisation des composés de l'arsenic ont été étudiées pour différents types de cellules. Par exemple, en toxicité aiguë, d'après une étude de 2011, le DMTA^V (ou (CH₃)₂-As = S-OH) est, pour les cellules pulmonaires, plus cytotoxique que les arsénites, que les composés monométhylés (AMA) ou diméthylés (ADA), qu'ils soient trivalents ou pentavalents [68].

Ces exemples confirment bien que, selon les cibles, les mécanismes de toxicité des composés de l'arsenic peuvent être très variables, tant pour les espèces chimiques que pour les organes cibles.

La détection en milieu biologique de ces composés soufrés est compliquée car ils sont naturellement instables et, de fait, ils ont une portée limitée en dosimétrie concernant une exposition à l'arsenic inorganique. Au niveau analytique, il est difficile de générer des hydrures à partir des composés soufrés présents dans les prélèvements biologiques, cependant, d'autres techniques telles que la spectrométrie de masse ont permis de les détecter et de les quantifier [69]. Des composés diméthylés soufrés ont pu être mesurés dans les urines des femmes du Bangladesh [70].

Mécanismes impliqués dans la cancérogénicité des composés de l'arsenic

Contrairement à la majorité des autres éléments minéraux, surtout les métaux, l'arsenic présente une originalité. Ainsi dans le domaine de la cancérogénicité, la plupart des composés de l'arsenic (mais non l'élément arsenic pur) sont des cancérigènes avérés chez l'homme (groupe 1 du CIRC, sur la base d'études épidémiologiques) alors que leur pouvoir mutagène est minimal et l'expérimentation animale des plus aléatoire. Alors comment expliquer tous ces paradoxes ? Il semble difficile d'avancer une explication cohérente, à la lecture des multiples publications internationales sur le sujet. Reste les hypothèses qui s'appuient sur des approches mécanistiques moléculaires et génétiques.

Ces quatre facteurs, qui doivent, à des degrés divers, participer aux mécanismes mis en place lors de la cancérogénicité des composés de l'arsenic sont résumés sur la Figure 16.

Le schéma de cette figure met bien en évidence que la cancérogénicité de l'arsenic intervient aussi bien par une attaque directe de l'ADN (atteintes génétiques directes) que par agression oxydante de diverses entités réactives, et plusieurs mécanismes épigénétiques. Parmi ces derniers, trois semblent participer majoritairement : la méthylation de l'ADN, les modifications touchant les histones (méthylation, acétylation, etc.) et, enfin, l'expression des micro-acides ribonucléiques (miARN).

En particulier le chapitre sur la métabolisation de l'arsenic [68] écrit par Thomas indique que le mécanisme de détoxification selon Challenger est toujours d'actualité. Il consiste, comme cela a été décrit en une succession de réductions et oxydations de

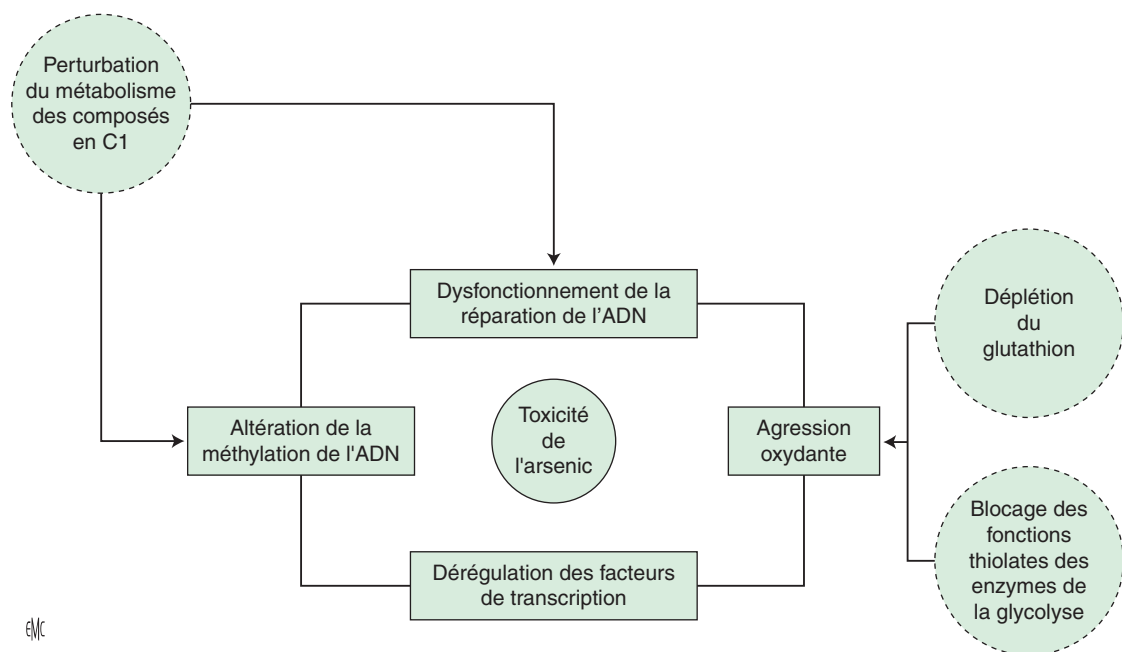


Figure 16. Les quatre facteurs pouvant intervenir dans la cancérogénicité de l'arsenic.

“ Point fort

Quatre hypothèses crédibles sont actuellement avancées pour expliquer la cancérogénicité des composés de l'arsenic

- L'agression oxydante, certainement le processus le plus étudié, mais dont le démarrage est loin de faire consensus. En général, il semble admis que l'inhibition initiale par le cation trivalent de l'arsenic (As^{III}) de la PDH bloque de façon irréversible la glycolyse, le cycle de Krebs et, à la fin, la libération de l'ATP, d'où une anoxie cellulaire létale. Pour l'initiation de l'agression oxydante, de nombreuses hypothèses sont proposées. Celle de l'activation de la ferritine par les composés trivalents de l'arsenic (As^{III}) est séduisante et a été développée dans ce document. Quoi qu'il en soit, les différentes voies aboutissent à l'emblématique radical hydroxyle qui, malgré sa durée de vie des plus brèves, est capable d'oxyder toutes les molécules biologiques qui l'entourent, lipides insaturés, protéines et, surtout, l'ADN, sa cible finale, d'où son implication probable dans la cancérogénicité. Ce processus oxydatif final peut participer aux trois processus suivants, qui sont résumés ci-dessous.

- Altération de la méthylation de l'ADN par déplétion de la SAM issue de la biotransformation des composés à un atome de carbone (C_1).
- Dysfonctionnement dans la réparation de l'ADN, par inhibition, entre autres des déméthylases.
- Dérèglement des facteurs de transcription de la réponse à l'agression oxydante (en particulier du *nuclear factor* [NF]-kappa B).

l'arsenic pour aboutir à des composés méthylés excrétés dans les urines. Les composés méthylés majoritaires, mesurés dans les urines, sont AMA^V et ADA^V .

Aujourd'hui, il semble admis que la méthylation est non seulement un processus de détoxification mais aussi un processus d'intoxication dû aux dérivés méthylés intermédiaires où l'arsenic est trivalent (AMA^{III} , ADA^{III}). Ces métabolites, même s'ils ont des durées de vie assez courtes, ont une action toxique, voire génotoxique, ils contribuent à la distribution et à la rétention de

“ Point fort

Synthèse des connaissances actuelles sur l'arsenic et ses composés

Le livre « Arsenic. Exposure sources, health risks, and mechanisms of toxicity » édité en 2016 par States et publié par Wiley, propose une synthèse des connaissances actuelles dans différents chapitres.

l'arsenic dans les tissus et au développement des différents cancers associés à l'exposition à l'arsenic. Ces espèces trivalentes ont été mesurées dans les urines des personnes qui consomment de l'eau contenant de l'arsenic inorganique et qui sont donc exposées de façon chronique [71], mais aussi dans les urines des malades ayant une leucémie promyélocytaire traitée avec le trioxyde d'arsenic As_2O_3 [72]. Ces espèces trivalentes méthylées ont déjà été utilisées comme biomarqueurs d'exposition pour des études épidémiologiques, en particulier celle faite au Mexique et publiée en 2011 [73]. Elles pourraient donc être utilisées dans des études futures sur d'autres populations. Leur stabilité dans les urines a été discutée, les procédures de collection des échantillons sont standardisées et les méthodes analytiques ont été rigoureusement étudiées et validées en 2013 [74]. Il a été démontré que les composés trivalents de l'arsenic, qu'ils soient mono- ou diméthylés, sont plus cytotoxiques, génotoxiques et inhibiteurs enzymatiques que l'arsénite lui-même. Par exemple, ils ont un effet sur l'insuline sécrétée par le pancréas, l' ADA^{III} peut induire un diabète [44, 73], ils peuvent induire un stress oxydant dans les cellules, ce qui va conduire à la génération d'espèces réactives du dioxygène, à de l'inflammation, etc. Chez les rongeurs, qui semblent plus sensibles que les êtres humains, ces composés sont des cancérogènes vrais ou des promoteurs de cancérogenèse avérés.

■ Surveillance des populations par biométrie

Législation française

La VTR pour l'arsenic est de $0,3 \mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel par jour. Pour l'eau de boisson, la valeur guide établie par l'OMS en 1993 a été reprise par la Communauté européenne en 1998 (Directive du conseil 98/83/EC), puis transcrite en droit français par le

décret 2001-1220 du 20 décembre 2001 sous forme, pour les eaux potables, d'une « concentration maximale admissible » et d'une « limite de qualité » fixée à 10 µg As/l (JORF du 06/02/2007, texte 17) au lieu de 50 µg/l fixés en 1989.

En revanche, les limites de qualité des eaux brutes utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation sont restées inchangées, à 100 µg/l dans la mesure où le traitement pour éliminer l'arsenic est bien connu et bien maîtrisé et permet de garantir 10 µg/l.

Les eaux minérales sont des eaux médicamenteuses qui devraient être prises pendant une durée limitée, sur prescription médicale. Elles ont des contre-indications. Elles sont devenues des produits de consommation de masse, et comme elles contiennent naturellement certains éléments naturels très répandus, mais toxiques, la Directive européenne n° 2003-40 du 16 mai 2003 (transposée en droit français – JORF n° 267 du 17 novembre 2004 page 19316, texte n° 18) limite donc maintenant les concentrations de certains constituants des eaux minérales naturelles, en particulier celles du fluor et de l'arsenic. Elles sont dorénavant assujetties aux mêmes normes de qualité que l'eau du robinet pour les substances indésirables (nitrates...) et pour les éléments toxiques (antimoine, arsenic, baryum, cadmium, chrome, plomb, manganèse, mercure, nickel, sélénium) (Codex Standard 108-1981, revu en 2008 puis amendé en 2011) [75].

En milieu professionnel, les valeurs limites d'exposition sur huit heures (VLEP 8h) sont mesurées sur une durée de travail de huit heures. Elles sont destinées à protéger les salariés des effets différés des polluants. Les VLEP 8h, remplacent les anciennes valeurs limites de moyenne d'exposition (VME).

Les valeurs limites de court terme (VLEP CT) sont des valeurs mesurées sur une période de référence de 15 minutes. Elles sont destinées à éviter les effets toxiques dus à des pics d'exposition (exposition sur une courte durée). Les VLEP CT, remplacent les anciennes VLE mesurées sur une durée maximale de 15 minutes [76].

Dans le domaine du travail en France, la VLEP 8h et la VLEP CT de l'arsine (AsH₃) sont respectivement de 50 ppb et de 200 ppb (exprimées en volume).

La VLEP 8h du trioxyde d'arsenic (As₂O₃) exprimée en arsenic est de 0,200 mg/m³ d'air. Cette valeur est très élevée et devrait être révisée.

Pour contrôler les expositions, on peut consulter Métropol sur le site de l'Institut national de recherches et de sécurité (INRS) qui est un recueil de méthodes de prélèvement et d'analyse de l'air pour l'évaluation de l'exposition professionnelle aux agents chimiques [77].

Suivi biologique et spéciation. Technique analytique utilisée

Les contrôles d'exposition au poste de travail peuvent se faire par différents types de mesures complémentaires (prélèvements de poussières et de gaz, prélèvements biologiques). Les dosages biologiques prennent en compte toutes les voies d'exposition, en particulier l'inhalation.

Le dosage de l'arsenic dans les phanères (ongles, cheveux, poils) n'est fiable que lorsqu'il n'y a pas de contamination extérieure. Ce dosage est généralement utilisé pour dater une intoxication, on lui préfère une analyse urinaire pour suivre l'exposition professionnelle des travailleurs.

Les prélèvements sanguins n'ont que peu d'intérêt, car la concentration en arsenic est toujours faible, sauf en cas d'intoxication aiguë. Par exemple, dans le cas d'une exposition à l'arsine, c'est le premier prélèvement réalisé immédiatement après l'exposition, car l'arsine est rapidement absorbée par voie respiratoire.

Les prélèvements d'urine sont les mieux adaptés au suivi biométrologique, l'excrétion est assez rapide et les métabolites sont bien identifiés dans le cas d'exposition aux composés minéraux d'arsenic. Cependant, le protocole de prélèvement doit être adapté aux situations d'exposition professionnelle. Lorsque l'exposition est continue et répétitive, et que l'on connaît les composés auxquels les travailleurs sont exposés, le protocole de prélèvement

d'urine est facile à mettre en œuvre et bien décrit dans la littérature. Il faut faire plusieurs prélèvements : avant le démarrage au poste, en fin de poste et le lendemain matin au réveil.

La situation est plus complexe, par exemple en microélectronique, lors des opérations de maintenance des machines qui sont utilisées pour la croissance des films de semi-conducteurs à base d'arsenic. En effet, les dépôts de parasites localisés à l'intérieur des réacteurs de croissance que l'on doit enlever lors du nettoyage réagissent avec le dioxygène et la vapeur d'eau de l'air pour générer des particules et/ou de l'arsine. Les opérations de maintenance sont de durée assez courte, même si elles peuvent s'étaler sur plusieurs jours. Les opérateurs ont à leur disposition une distribution locale d'air respirable, ce qui leur permet d'être protégés à la fois contre les gaz et les poussières. Dans de tels cas, il est très important de déterminer les composés toxiques auxquels les opérateurs peuvent être exposés afin d'adapter le protocole de prélèvement des urines car les expositions peuvent être brèves et il est très facile de ne rien observer. Un prélèvement tardif dans le temps après une exposition discontinue ne donnera aucun résultat. Un exemple de protocole a été déterminé et publié en 2000 [78]. Il consistait en un prélèvement d'urine avant le début de la maintenance, un autre quatre heures après la fin du travail de nettoyage et un dernier le lendemain matin.

Le médecin du travail quand il reçoit les résultats de l'analyse urinaire doit comparer les résultats obtenus (Asi + AMA + ADA) à des références appropriées lui permettant de dire si les travailleurs ont été exposés ou non. Ces références sont des indicateurs biologiques d'exposition (IBE). Sur le site de l'INRS, on trouve Biotox [79], qui est une base de données sur la biométrie pour les médecins du travail. Régulièrement mise à jour, elle répond aux questions de mise en œuvre du suivi. Elle propose un inventaire des dosages biologiques disponibles, en routine. Elle recense une cinquantaine de laboratoires susceptibles de les réaliser. Elle fournit des informations concernant les valeurs biologiques, pour la population professionnellement exposée et la population générale.

En cas d'exposition professionnelle éventuelle à des composés arsenicaux, il est nécessaire de disposer d'une méthode analytique fiable et sûre permettant le dosage des trois métabolites (As inorganique [+3 et +5], AMA et ADA) dans les urines. Il ne faut pas, bien entendu, mesurer l'arsenic total. Il est nécessaire d'éliminer les composés d'origine alimentaire triméthylés tels que l'arsénobétaïne.

La méthode de base utilisée consiste à réduire As⁺³, As⁺⁵, AMA et ADA en solution acide avec du borohydrure de sodium (NaBH₄). Cette réduction entraîne le dégagement des arsines correspondantes, qui seront mesurées par spectroscopie d'absorption atomique [80]. Dans la technique expérimentale mise en œuvre, l'arsenic alimentaire apporté par les produits de la mer ne réagit pas pour dégager un hydruure et de fait se trouve éliminé de la mesure. La contribution de chaque métabolite, As inorganique, AMA et ADA, pourrait être déterminée en utilisant des techniques appropriées qui permettraient la séparation des espèces. Dans ce but, des techniques de chromatographie en phase liquide à haute performance peuvent être utilisées [81].

La spéciation étant de plus en plus prise en compte, de nouvelles techniques sont aujourd'hui disponibles au niveau de l'instrumentation, sur le site Biotox où l'on trouve la liste des techniques analytiques disponibles.

Interférences de type alimentaire possibles : produits de la mer (dont poissons) et les eaux de boisson

Pour l'interprétation des résultats d'analyse consécutifs à une exposition professionnelle (ce d'autant plus qu'elle est faible), il est important de pouvoir éliminer les interférences éventuelles d'origine alimentaire, lesquelles sont de deux types :

- la consommation d'eau de boisson contenant de l'arsenic minéral (10 µg par litre), conduit au même résultat qu'une exposition professionnelle par inhalation à la même concentration en arsenic minéral ;

- la consommation de poissons, de coquillages ou de crustacés provoque une augmentation importante et inhabituelle de la concentration de l'ADA dans les échantillons d'urines prélevés, phénomène mis en évidence dans une étude publiée en 1996 par Buchet et explicable par le fait que les composés triméthylés contenus dans la chair des poissons peuvent être déméthylés partiellement par la cuisson et/ou la digestion. L'élimination de composés diméthylés comme il a été présenté précédemment s'effectue rapidement et presque essentiellement sous forme d'ADA. Des études de métabolisation et de cinétique d'excrétion de l'arsénobétaïne chez l'homme ont été réalisées et montrent que ce composé triméthylé est éliminé très rapidement (78 % de la dose en 1,5 jour), sans transformation et principalement par voie urinaire [81]. Cela a été confirmé en 2012 par une étude [82] qui indique qu'après ingestion d'un repas de produits de la mer par des volontaires, les métabolites principaux excrétés sont l'arsénobétaïne et l'ADA^V.

Les sucres arséniés, composés diméthylés, qui se trouvent dans certains produits de la mer tels que les poissons, les coquillages, les algues sont facilement assimilables. Ils ne sont pas ou peu cytotoxiques, en revanche leurs métabolites peuvent être toxiques et même cancérigènes [83]. Un certain nombre d'études ont été menées avec des volontaires, cependant, il reste encore beaucoup

d'incertitude, en particulier à cause des capacités de métabolisation des personnes qui peuvent être extrêmement variables d'un individu à l'autre.

Indicateurs biologiques d'exposition

Pour l'interprétation des résultats d'analyse d'urine, on utilise des indicateurs biologiques d'exposition qui sont, en fait, des chiffres guides. On peut retrouver ces indicateurs dans Biotox [79] ou dans diverses publications mais ils peuvent être un peu différents selon les sources consultées. D'après Lauwerys et Hoët, les personnes sont dites « non exposées professionnellement » si la somme des trois métabolites mesurés (As inorganique + AMA + ADA) dans les urines est inférieure à 10 µg d'As/g de créatinine, les interférences alimentaires ayant été évitées bien entendu [84]. Lorsqu'il y a exposition professionnelle, à raison de 10 µgAs/m³ d'air, on peut s'attendre à mesurer dans les urines 30 µgAs/g de créatinine et 50 pour 50 µgAs/m³ d'air.

Une étude a été conduite en Belgique et publiée en 1996 par Buchet sur une population non exposée comprenant 400 hommes et 556 femmes (villes de Charleroi et Liège). Les résultats montrent qu'environ 80 % de la population présentaient un taux inférieur ou égal à 10 µgAs/g de créatinine, les 20 % restants avaient des

“ Points essentiels

Il y a arsenic et arsenic

- L'arsenic est un élément ubiquitaire. Il existe différents espèces d'arsenic qui se cachent sous ce nom, des composés dont l'action sur les organismes vivants peut être bénéfique ou agressive et toxique. En effet, c'est un constituant naturel pour certains êtres vivants comme les mollusques, les coquillages ou les poissons et c'est un composé redoutable pour la plupart des autres.
- La spéciation des composés de l'arsenic est un paramètre très important à prendre en compte lors de l'exposition, pour la métabolisation, la cinétique d'excrétion, l'intoxication, la biométrie. En plus de l'arsenic élémentaire, non ionisé et non toxique, il existe deux ions principaux trivalent (As^{III}) et pentavalent (As^V), tous les deux étant toxiques. De plus, il y a pour chaque valence ionique des composés minéraux et des composés organométalloïdiques.
- Le mécanisme de détoxification consiste en une succession de réductions et oxydations de l'arsenic pour aboutir à des composés méthylés excrétés dans les urines. Les composés méthylés majoritaires, mesurés dans les urines, sont AMA^V et ADA^V. Lors d'un suivi biométrie, les trois métabolites principaux excrétés sont l'arsenic inorganique (As^{III} et As^V) et les deux acides organo-arséniés, AMA^V et ADA^V.
- Les composés trivalents de l'arsenic, qu'ils soient mono- ou diméthylés, sont plus cytotoxiques, génotoxiques et inhibiteurs enzymatiques que l'arsénite lui-même. Par exemple, ils ont un effet sur l'insuline sécrétée par le pancréas, l'ADA^{III} peut induire un diabète, ils peuvent entraîner un stress oxydant dans les cellules, ce qui peut conduire à la génération d'espèces réactives du dioxygène et à un processus inflammatoire. La cytotoxicité des différentes espèces diminue de AMA^{III} à ADA^V.
- Des composés arséno-soufrés ont été identifiés et mesurés dans les urines après une exposition orale. Un de ces composés, le DMTA^V (ou (CH₃)₂-As-S-OH) est plus cytotoxique que les arsénites pour les cellules pulmonaires, que les composés monométhylés AMA ou diméthyles ADA, qu'ils soient trivalents ou pentavalents.
- Sur le plan des mécanismes de toxicité, en plus du stress oxydant, l'arsenic minéral As^{III} interagit avec les protéines à fonction thiol entraînant leur inactivation. L'arsenic minéral As^V par similitude avec le phosphate peut remplacer le phosphore dans la molécule d'ATP, ce qui va perturber la chaîne respiratoire au niveau des mitochondries et induire un appauvrissement énergétique des cellules.
- Aujourd'hui dans le monde, la pollution naturelle à l'arsenic de l'eau potable est maintenant considérée comme une menace globale affectant près de 140 millions de personnes dans 70 pays, sur tous les continents. Il faut rappeler que, dans le cas spécifique du Bangladesh, près de 70 millions de personnes en 2009 étaient exposés à une eau renfermant beaucoup plus de 10 µg d'arsenic par litre (jusqu'à 450 µg/l, voire plus) et, de fait, présentaient des pathologies graves liées à cette exposition.
- Le trioxyde d'arsenic As₂O₃ injectable (Trisenox[®]) est le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire fondé sur l'utilisation de trioxyde d'arsenic, associé à l'acide tout-trans-rétinoïque. Il a conduit à la guérison de ces patients leucémiques et ouvert de nouvelles voies thérapeutiques à d'autres cancers.
- L'arsenic et ses composés minéraux (y compris l'arséniure de gallium) sont classés comme cancérigènes pour l'homme (groupe 1 pour le CIRC). Les acides pentavalents monométhylarsinique et diméthylarsinique sont classés comme des cancérigènes possibles pour les êtres humains (groupe 2B pour le CIRC). L'arsénobétaïne et les autres composés organiques de l'arsenic, qui ne sont pas métabolisés chez les êtres humains, sont inclassables quant à leur cancérigénicité pour l'homme (groupe 3 pour le CIRC).
- L'arsenic est capable de franchir les barrières hématoencéphalique et placentaire. Il a de nombreux organes cibles : la peau, le système nerveux, le tractus gastro-intestinal, les reins, la vessie, le système cardiovasculaire, le système respiratoire, la moelle osseuse et le sang, sans oublier les glandes endocrines et le fœtus.

De très nombreux travaux de recherches ont été réalisés sur l'arsenic et ses composés, et ce depuis la fin de la guerre. Il reste de nombreux points à éclaircir au niveau des mécanismes de toxicité. L'ouvrage, édité en 2016 par States, « Arsenic. Exposure sources, health risks, and mechanisms of toxicity. » propose une synthèse sur cette thématique et constitue une mise au point actualisée.

valeurs supérieures et cela pouvait s'expliquer par des susceptibilités individuelles et des capacités de métabolisation différentes [57]. Ce travail illustre les variations qu'il est possible d'observer dans la réalité sur les indicateurs biologiques.

En France, l'Institut français de veille sanitaire (InVS) [85], à la suite de son Étude nationale nutrition santé (ENNS) sur l'exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement de 2011, a proposé une valeur de référence pour l'arsenic urinaire inorganique et ses dérivés méthylés (AMA et ADA), pour la population française continentale âgée de 18 à 74 ans de 10 µg/g de créatinine, valeur arrondie de la borne supérieure de l'intervalle de confiance du 95^e percentile.

Pour le dosage de l'arsenic sanguin, on trouve dans Biotox, les informations nécessaires à la réalisation des mesures et à leur interprétation.

Études épidémiologiques professionnelles et environnementales en France

Il arrive que l'homme soit exposé à divers composés arséniés de par son activité professionnelle. Les travailleurs les plus exposés sont les mineurs, les fondeurs et les personnes qui préparent ou manipulent le trioxyde d'arsenic (As₂O₃), les herbicides et les insecticides à base d'arsenic.

Les autres industries qui utilisent des composés arséniés, comme les secteurs du verre, de la céramique, de la microélectronique [3], peuvent aussi constituer des lieux d'exposition à prendre en considération pour la prévention en milieu professionnel.

Divers cas d'expositions environnementale, nutritionnelle ou professionnelle ont été rapportés dans la littérature et certains ont donné lieu à des études épidémiologiques [86, 87]. Des études internationales plus récentes sont mentionnées par Hughes et al. [4] en 2011.

Les études françaises sont rapportées dans le rapport InVS de 2011. La première étude française a été réalisée en 1997 auprès de 681 personnes (478 exposées/203 non exposées) dans la région de Salsigne près de Carcassonne [88] située près d'un complexe minier et industriel d'extraction d'or et contaminé par l'arsenic. L'exposition à l'arsenic des résidents de la région avait été suivie par le dosage urinaire de l'arsenic inorganique urinaire et de ses dérivés méthylés. En zone non exposée, la concentration moyenne d'arsenic inorganique chez les adultes était de 3,1 µg/g de créatinine. Les résultats des dosages étaient similaires à ceux rencontrés habituellement en population générale. Cependant, seuls des sujets de la zone exposée (3,8 %) dépassaient la valeur de 15 µg/g de créatinine.

Dans une autre étude réalisée en Lorraine, en 2007, auprès de 322 personnes (dont 214 adultes) résidant dans une zone où le sol est naturellement riche en arsenic, l'Asi+ AMA+ ADA ont été dosés dans l'urine des résidents. Les concentrations observées dans la population adulte étaient similaires à celles de l'étude ENNS avec une valeur maximale de 28,2 µg/g de créatinine [89].

Conclusion

L'arsenic est un élément minéral ubiquitaire que l'on trouve partout dans la nature et qui continue à avoir un certain nombre d'applications industrielles et même médicales. C'est un élément à la fois indispensable et nocif à la vie. Les composés les plus toxiques sont majoritairement trivalents minéraux mais aussi mono- ou diméthylés. La toxicité, les cinétiques de métabolisation et d'excrétion sont dépendantes de la molécule à laquelle les êtres vivants sont exposés et, de ce fait, la spéciation prend ici toute son importance. Après une exposition, l'analyse du suivi biologique fournit généralement des résultats qualitatifs et quantitatifs pour chacun des métabolites présents dans l'urine, ce qui montre l'importance essentielle de la spéciation. Cette notion de spéciation sous ses différentes approches est de plus en plus prise en compte dans le monde industriel, pour la mise en évidence des risques et ce depuis 20 ans [78, 90]. La prise en compte de la spéciation dans la recherche scientifique pour les éléments minéraux comme le mercure ou le chrome a permis des progrès essentiels

dans les domaines de la toxicité et de l'écotoxicité de ces éléments importants.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs n'ont pas transmis de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] States JC. *Arsenic. Exposure sources, health risks, and mechanisms of toxicity*. New York: Wiley & Sons; 2016.
- [2] OMS. *L'arsenic, critères d'hygiène et de l'environnement*. Genève; 1983.
- [3] Morovsky JA. Transient hydride generation during III-V semiconductor processing. *Appl Occup Environ Hyg* 1992;7:375–84.
- [4] Hughes MF, Beck BD, Chen Y, Lewis AS, Thomas DJ. Arsenic exposure and toxicology: a historical perspective. *Toxicol Sci* 2011;123:305–32.
- [5] https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=4226 National Institute for Occupational Safety and Health, RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances). Hamilton (Ont): Canadian Centre for Occupational Health and Safety. <http://ccinfoweb.ccohs.ca/rtecs/search.html>.
- [6] Yamauchi H, Fowler BA. Toxicity and metabolism of inorganic and methylated arsenicals. In: Nriagu JO, editor. *Part 2, chapter 3. Human health and ecosystem effects*. New York: Wiley & Sons; 1994, 35p.
- [7] Bhumbra DK, Keefer RF. Arsenic mobilization and bioavailability in soils in Arsenic in the environment. In: Nriagu JO, editor. *Part 1, Cycling and characterization, chapter 3*. New York: Wiley and Sons; 1994, p. 51–82.
- [8] Rapport du Sénat : I02-215-21. La qualité de l'eau et assainissement en France. 2003. <http://www.senat.fr/rap/I02-215-2/I02-215-21.pdf>.
- [9] Picot A, Narbonne JF, Garcia J. Chape de plomb sur le site minier de Saint-Félix-de-Pallières (Gard). Dossier N°7; 2013.
- [10] Seillan H, Picot A, Narbonne JF, Garcia J. Pollution des sols et risques sanitaires. *Preventique* 2013;129:25–32.
- [11] Jekel MR. Removal of arsenic in drinking water treatment in Arsenic in the environment. In: Nriagu JO, editor. *Part 1, Cycling and characterization, chapter 6*. Wiley and Sons; 1994, p. 119–32.
- [12] Ma HZ, Xia YJ, Wu KG, Sun TZ, Mumford JL. Human exposure to arsenic and health effects in Bayingnormen, inner Mongolia. In: Chappel WR, Abernathy CO, Calderon RL, editors. *Arsenic and health effect*. Amsterdam: Elsevier; 1999, p. 127–31.
- [13] Sun GF. The present situation of chronic arsenism and research in China. In: Chappel WR, Abernathy CO, Calderon RL, editors. *Arsenic and health effect*. Amsterdam: Elsevier; 1999, p. 123–35.
- [14] Rapport du Sénat : I00-26185 sur l'enquête du Réseau national de santé publique réalisée en 1997-1998. Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé. La contamination des eaux à l'arsenic.
- [15] EFSA Journal. Dietary exposure to inorganic arsenic in the European population. *Scientific Rep* 2014;12(3597):1–68. <http://online.library.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3597/epdf>.
- [16] Raab A, Baskaran C, Feldmann J, Meharg AA. Cooking rice in a high water to rice ratio reduces inorganic arsenic content. *J Environ Monit* 2009;11:41–4.
- [17] Spanu A, Daga L, Orlandi AM, Sanna G. Irrigation techniques in arsenic bioaccumulation in rice (*Oryza sativa* L.). *Environ Sci Technol* 2012;46:8333–40.
- [18] Banerjee M, Banerjee N, Bhattacharjee P, Mondal D, Lythgoe PR, Martínez M, et al. High arsenic in rice is associated with elevated genotoxic effects in humans. *Scientific Rep* 2013;3(2195):1–8.
- [19] Raab A, Feldmann J, Meharg AA. Levels of arsenic in rice: the effects of cooking. Report C01049, Foods Standard Agency (UK). 2009, p. 1–27. https://www.food.gov.uk/sites/default/files/322-1-599-LEVELS_of_ARSENIC_in_RICE_-_EFFECTS_OF_COOKING.pdf. https://www.food.gov.uk/sites/default/files/169-1-605_Copy_of_Arsenic_in_Rice_-_Literature_review_Final_Report.pdf.
- [20] Fontcuberta M, Calderon J, Villalbí JR, Centrich F, Portaña S, Espelt A, et al. Total and inorganic arsenic in marketed food and associated health risks for the Catalan (Spain) population. *J Agric Food Chem* 2011;59:10013–22.
- [21] Chen Y, Han Y, Cao Y, Zhu Y, Rathinasabapathi B, Ma LQ. Arsenic transport in rice and biological solutions to reduce arsenic risk from rice. *Front Plant Sci* 2017;8:268.
- [22] Jackson BP, Taylor VF, Punshon T, Cottingham KL. Arsenic concentration and speciation in infant formulas and first food. *Pure Appl Chem* 2012;84:215–23.

- [23] Juskelis R, Wanxing Li W, Jenny Nelson J, Jack C, Cappozzo JC. Arsenic speciation in rice cereals for infants. *J Agric Food Chem* 2013;**61**:10670–6.
- [24] Francesconi KA. Arsenic species in seafood: origin and human health implications. *Pure Appl Chem* 2010;**82**:373–81.
- [25] Donohue JM, Abernathy CO. Exposure to inorganic arsenic from fish and shellfish. In: Chappel WR, Abernathy CO, Calderon RL, editors. *Arsenic and health effect*. Amsterdam: Elsevier; 1999. p. 89–98.
- [26] Francesconi KA, Kuehnelt D. Arsenic compounds in the environment. In: *Environmental chemistry of arsenic. Book in soils, plants, and the environment*. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 51–94.
- [27] Almela C, Clemente MJ, Vélez D, Montoro R. Total arsenic, inorganic arsenic, lead and cadmium contents in edible seaweed sold in Spain. *Food Chem Toxicol* 2006;**44**:1901–8.
- [28] Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Takachi R, Sasazuki S, Yamaji T, et al. Dietary arsenic intake and subsequent risk of cancer: the Japan Public Health Center-based (JPHC) Prospective Study. *Cancer Causes Control* 2013;**24**:1403–15.
- [29] Nakamura Y, Narukawa T, Yoshinaga J. Cancer risk to Japanese population from the consumption of inorganic arsenic in cooked hijiki. *J Agric Food Chem* 2008;**56**:2536–40.
- [30] INRS. Exposition à l'arsenic en viticulture : apport de la biométrie. *Doc Med Trav* 2004;**100**:499–506.
- [31] Fiche de sécurité MSDS des batteries au plomb Trojan. <https://docplayer.fr/21569773-Trojan-battery-company-batterie-au-plomb-a-l-electrolyte-remplie-d-acide-fiche-de-donnees-de-securite.html>.
- [32] Fiche de sécurité MSDS du cacodylate de sodium. Merck. http://www.merckmillipore.com/INTERSHOP/web/WFS/Merck-PL-Site/pl_PL/-/PLN/ShowDocument-File?ProductSKU=EMD_BIO-205541&DocumentType=MSD&DocumentId=205541_SDS_CH.FR.PDF&DocumentUID=29452153&Language=FR&Country=CH&Origin=PDP&Display=inline.
- [33] Lykknes A, Kvittingen L. Arsenic: not so evil after all? *J Chem Educ* 2003;**80**:497.
- [34] El Hajj H, Dassouki Z, Berthier C, Raffoux E, Ades L, Legrand O, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide trigger degradation of mutated NPM1, resulting in apoptosis of AML cells. *Blood* 2015;**125**:3447–54.
- [35] Mann KK, Lemaire C. Role in chemotherapy. In: States JC, editor. *Arsenic. Exposure sources, health risks, and mechanisms of toxicity. Part III, chapter 14. Mechanisms of toxicity*. New York: Wiley & Sons; 2016. p. 113–26.
- [36] Zhao QH, Zhang Y, Liu Y, Wang HL, Shen YY, Yang WJ, et al. Anti-cancer effect of realgar nanoparticles on mouse melanoma skin cancer in vivo via transdermal drug delivery. *Med Oncol* 2010;**27**:203–12.
- [37] Kim WS, Ogura M, Uchida T, Uike N, Abe Y, Ishizawa K, et al. Two phase I and pharmacokinetic studies of darinaparsin (Organic arsenic compound) in Japanese and Korean patients with relapsed or refractory (R/R) peripheral T-Cell lymphoma (PTCL). *Blood* 2015;**126**:2714.
- [38] Lauwerys RR. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2007.
- [39] Baud F, Garnier R. *Toxicologie clinique*. Paris: Lavoisier Médecine Sciences; 2017.
- [40] INERIS. Arsenic et ses dérivés organiques. INERIS- DRC-09-103112-11453A Version N°4. 2010.
- [41] Grandjean P. *Cerveaux en danger. Protégeons nos enfants*. Paris: Buchet Chastel; 2016.
- [42] Kim YJ, Kim JM. Arsenic toxicity in male reproduction and development. *Dev Reprod* 2015;**19**:167–80.
- [43] Bartel M, Ebert F, Leffers L, Karst U, Schwerdtle T. Toxicological characterization of the inorganic and organic arsenic metabolite thio-DMA in cultured human lung cells. *J Toxicol* 2011;**2011**:373141.
- [44] Stýblo M, Douillet C. Diabetes mellitus. In: States JC, editor. *Arsenic. Exposure sources, health risks, and mechanisms of toxicity. Part II, chapter 10. Epidemiology and disease manifestations of arsenic exposure*. New York: Wiley & Sons; 2016. p. 221–48.
- [45] IARC. Arsenic and inorganic arsenic compounds. In: *Some Inorganic and Organometallic Compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 2*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1973. p. 48–73.
- [46] IARC. Arsenic and arsenic compounds. In: *Some Metals and Metallic Compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 23*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1980. p. 39–141.
- [47] IARC. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens: arsenic, metals, fibres, and dusts*, vol. 100C. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. p. 41–93.
- [48] Gorby MS. Arsenic in human medicine. In: Nriagu JO, editor. *Arsenic in the environment. Part 2, chapter 3. Human health and ecosystem effects*. New York: Wiley & Sons; 1994. p. 1–16.
- [49] UNESCO. La pollution naturelle à l'arsenic de l'eau potable est maintenant considérée comme une menace globale affectant près de 140 millions de personnes dans 70 pays sur tous les continents. 2009. <http://www.unesco.org/new/fr/natural-sciences/environment/water/wwap/facts-and-figures/all-facts-wwdr3/fact-41-natural-arsenic-pollution/>.
- [50] Bagchi S. Arsenic threat reaching global dimensions. *Can Med Assoc J* 2007;**177**:1344–5.
- [51] WHO 2010. Exposure to arsenic: a major public health concern. <http://www.who.int/ipcs/features/arsenic.pdf>.
- [52] Chen CL, Chiou HY, Hsu LI, Hsueh YM, Wu MM, Chen CJ. Ingested arsenic, characteristics of well water consumption and risk of different histological types of lung cancer in northeastern Taiwan. *Environ Res* 2010;**110**:455–62.
- [53] Chen CJ, Hsu LI, Tseng CH. Emerging epidemics of arseniasis in Asia. In: Chappel WR, Abernathy CO, Calderon RL, editors. *Arsenic and health effect*. Amsterdam: Elsevier; 1999. p. 113–21.
- [54] Challenger F. Biological methylation. *Sci Prog* 1947;**35**(139):396–416.
- [55] Buchet JP, Lauwerys RR. Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single dose of sodium arsenite, monomethylarsenate and dimethylarsinate in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1981;**48**:71–9.
- [56] Mann S, Droz PO, Vahter M. A physiologically based pharmacokinetic model for arsenic exposure. II Validation and application in humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;**140**:471–86.
- [57] Buchet JP, Staessen J, Roels H, Lauwerys R, Fagard R. Geographical and temporal difference in the urinary excretion of inorganic arsenic: a Belgian population study. *Occup Environ Med* 1996;**53**:320–47.
- [58] Buchet JP. Assessment of exposure to inorganic arsenic, a human carcinogen, due to the consumption of seafood. *Arch Toxicol* 1996;**70**:773–8.
- [59] Aposhian HV. Enzymatic methylation of arsenic species and other new approaches to arsenic toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;**37**:397–419.
- [60] Hayakawa T, Kobayashi Y, Cui X, Hirano S. A new metabolic pathway of arsenite: arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Arch Toxicol* 2005;**79**:183–91.
- [61] Wang S, Li X, Song X, Geng Z, Hu X, Wang Z. Rapid equilibrium kinetic analysis of arsenite methylation catalyzed by recombinant human arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase (hAS3MT). *J Biol Chem* 2012;**287**:38790–9.
- [62] Proust N. Invited paper. Arsenic speciation: exposure and associated biometry in a microelectronic research center. Semiconductor Safety Association Conference. San Diego, USA. 1999.
- [63] Hall M, Gamble M, Slavkovich V, Liu X, Levy D, Cheng Z, et al. Determinants of arsenic metabolism: blood arsenic metabolites, plasma folate, cobalamin, and homocysteine concentrations in maternal-newborn pairs. *Environ Health Perspect* 2007;**115**:1503–9.
- [64] Tournesac P. Arsenic : une toxine méconnue. *Sante Integrative* 2017;**55**:44–9.
- [65] ATSDR. Arsenic toxicity. 2009.
- [66] Kitchin KT, Ahmad S. Oxidative stress as a possible mode of action for arsenic carcinogenesis. *Toxicol Lett* 2003;**137**:3–13.
- [67] Naranmandura H, Suzuki N, Iwata K, Hirano S, Suzuki KT. Arsenic metabolism and thioarsenicals in hamsters and rats. *Chem Res Toxicol* 2007;**20**:616–24.
- [68] Thomas JD. The chemistry and metabolism of arsenic. In: States JC, editor. *Arsenic. Exposure sources, health risks, and mechanisms of toxicity. Part I, chapter 4. Fundamentals of arsenic exposure and metabolism*. New York: Wiley & Sons; 2016. p. 81–110.
- [69] Ellis JL. Complementary molecular and elemental detection of speciated thioarsenicals using ESI-MS in combination with a xenon-based collision-cell ICP-MS with application to fortified NIST freeze-dried urine. *Anal Bioanal Chem* 2008;**390**:1731–7.
- [70] Raml R, Rumpler A, Goessler W, Vahter M, Li L, Ochi T, et al. Thio-dimethylarsinate is a common metabolite in urine samples from arsenic-exposed women in Bangladesh. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;**222**:374–80.
- [71] Mandal BK, Ogra Y, Suzuki KT. Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal. *India Res Toxicol* 2001;**14**:371–8.
- [72] Wang Z, Zhou J, Lu X, Gong Z, Le XC. Arsenic speciation in urine from acute promyelocytic leukemia patients undergoing arsenic trioxide treatment. *Chem Res Toxicol* 2004;**17**:95–103.

- [73] Del Razo LM, García-Vargas GG, Valenzuela OL, Castellanos EH, Sánchez-Peña LC, Currier JM, et al. Exposure to arsenic in drinking water is associated with increased prevalence of diabetes: a cross-sectional study in the Zimapán and Lagunera regions in Mexico. *Environ Health* 2011;**10**:73–84.
- [74] Currier J, Saunders RJ, Ding L, Bodnar W, Cable P, Matoušek T, et al. Comparative oxidation state specific analysis of arsenic species by high-performance liquid chromatography-inductively coupled plasma-mass spectrometry and hydride generation-cryotrapping-atomic absorption spectrometry. *J Anal At Spectrom* 2013;**28**:843–52.
- [75] Norme CODEX pour les eaux minérales naturelles. Codex Standard 108-1981 Document: CX_108f.pdf. 1981.
- [76] INRS. Valeurs limites d'exposition professionnelles aux agents chimiques en France. Fichier ed984pdf. 2012. <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-984/ed984.pdf>.
- [77] Base de données METROPOL INRS. <http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>.
- [78] Guindo M, Proust N. Congrès international de médecine du travail. Singapour. 2000.
- [79] BIOTOX. INRS. <http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html>.
- [80] Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Comparison of several methods for the determination of arsenic compounds in water and in urine. *Int Arch Occup Environ Health* 1980;**46**:11–29.
- [81] Le XC, Ma M. Speciation of arsenic compounds by using ion-pair chromatography with atomic spectrometry and mass spectrometry detection. *J Chromatogr A* 1997;**764**:55–64.
- [82] Molin M, Ulven SM, Dahl L, Telle-Hansen VH, Holck M, Skjegstad G, et al. Humans seem to produce arsenobetaine and dimethylarsinate after a bolus dose of seafood. *Environ Res* 2012;**112**:28–39.
- [83] Leffers L, Ebert F, Mojtaba S, Taleshi MS, Kevin A, Francesconi KA, et al. In vitro toxicological characterization of two arsenosugars and their metabolites. *Mol Nutr Food Res* 2013;**57**:1270–82.
- [84] Lauwerys RR, Hoet P. Arsenic. In: *Industrial chemical exposure. Guidelines for biological monitoring*. Boca Raton: Lewis Publishers; 2001. p. 37.
- [85] INVS. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1 - Présentation générale de l'étude - Métaux et métalloïdes. 2011. http://www.invs.sante.fr/publications/2011/exposition_polluants_enns/rapport_exposition_polluants_enns.pdf.
- [86] Offergelt JA, Roels H, Buchet JP, Boeckx M, Lauwerys R. Relation between airborne arsenic trioxide and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites. *Br J Ind Med* 1992;**49**:387–93.
- [87] Jarup L, Pershagen G. Arsenic exposure, smoking and lung cancer in smelter workers. A case control study. *Am J Epidemiol* 1991;**134**:545–51.
- [88] Fréry N, Armengaud A, Mestre D, Ohayon A, Garnier R, Lassalle JL, et al. Exposition à l'arsenic de la population de la zone minière de Salsigne dans le Sud de la France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000;**48**: 2S91-2.
- [89] Fillol C, Dor F, Labat L, Boltz P, Le Bouard J, Mantey K, et al. Urinary arsenic concentrations and speciation in residents living in an area with naturally contaminated soils. *Sci Total Environ* 2010;**408**:1190–4.
- [90] Proust N, Guindo M. Metal and metalloid speciation in a microelectronic research center. 6th International Symposium on Metal Ions in Biology and Medicine. San Juan, Porto Rico. 2000.

Pour en savoir plus

ATC : Association Toxicologie-Chimie, Paris. www.atctoxicologie.fr/.
 EVISA : www.speciation.net/.
 IARC : www.iarc.fr/.
 INERIS : www.ineris.fr/.
 INRS : www.inrs.fr/.

N. Proust, Directeur de recherche associé honoraire du CNRS, expert honoraire santé et sécurité au travail et environnement (nicole.proust@gmail.com).
 A. Picot, Directeur de recherche honoraire du CNRS, expert français honoraire auprès de la Commission Européenne pour la fixation des normes des produits chimiques en milieu de travail, SCOEL, Luxembourg.
 Association toxicologie chimie, MDA 10, 206, quai de Valmy, 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Proust N, Picot A. Toxicologie de l'arsenic et de ses composés : importance de la spéciation. EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement 2019;14(4):1-21 [Article 16-002-A-30].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique