

## Analyse de l'ouvrage de J.C. States

### **Arsenic. Exposure sources, health risks, and mechanisms of toxicity**

#### **Livre, édité en 2016 par J.C. States**

L'arsenic est un élément ubiquitaire. Il y a différentes 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 coquillages ou les poissons et c'est un composé redoutable pour la plupart des autres. Il y a surtout des composés minéraux et quelques composés organométalloïdiques.

L'arsenic est toujours un sujet d'actualité, un sujet intéressant qui donne encore lieu à des recherches et des publications... voire des polémiques.

L'eau de boisson pose un problème de santé publique, si elle contient de l'arsenic en excès. L'UNESCO dans le cadre du Programme Mondial pour l'Évaluation des Ressources en Eau (WWAP) en 2009 indiquait que la pollution naturelle à l'arsenic de l'eau potable était maintenant considérée comme une menace globale affectant près de 140 millions de personnes dans 70 pays, sur tous les continents. 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,...), aux USA et en particulier au Bangladesh. Cette eau provient de couches géologiques particulièrement riches en arsenic minéral.

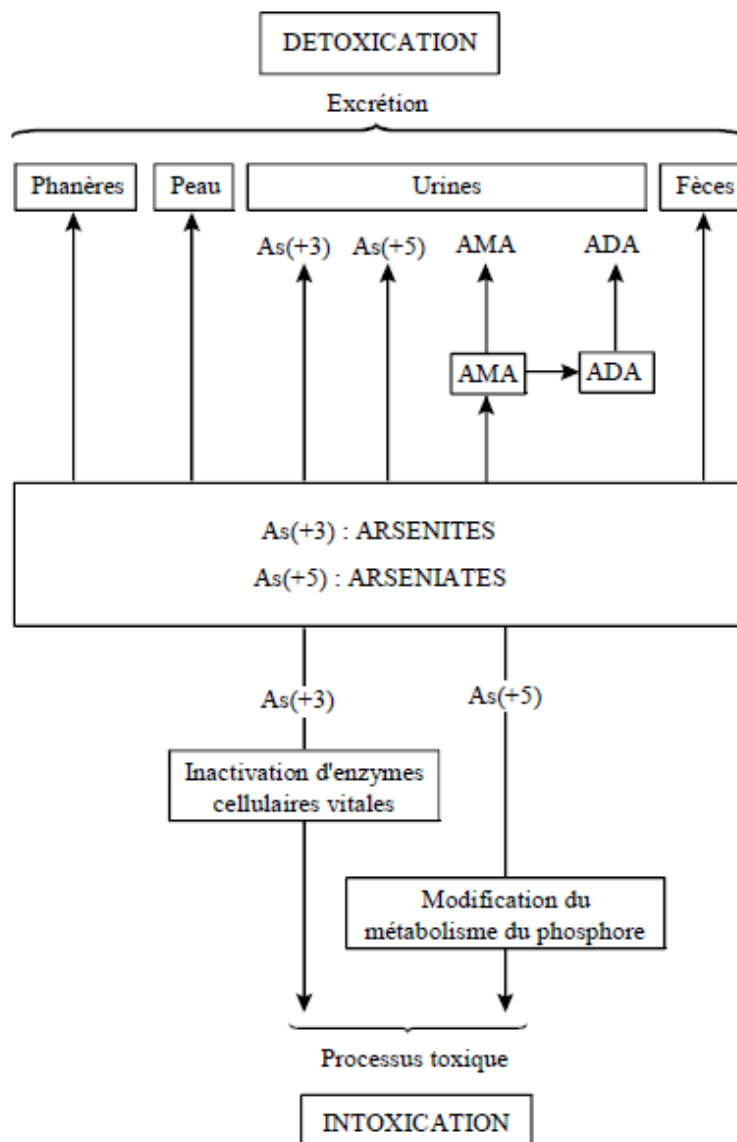
Dans le cas spécifique du Bangladesh, près de 70 millions de personnes en 2009 étaient exposées à une eau contenant beaucoup plus que 10 microgrammes d'arsenic par litre (jusqu'à 450 µg/l, voire plus) et de fait présentaient des pathologies lourdes liées à cette exposition. Au Bangladesh il y a eu près de 9 100 morts, suite à cette exposition orale par l'eau.

Le problème du Bangladesh a fait progresser la description et la connaissance des nombreux effets toxiques liés à l'arsenic minéral ou ses métabolites méthylés excrétés dans les urines. Bien qu'une législation encadre les expositions à l'arsenic minéral, que ce soit dans le domaine de l'alimentation ou de l'exposition professionnelle, il y a toujours de nouvelles recherches, de nouveaux rapports mettant en évidence des problèmes de santé connectés à l'arsenic et ses composés.

Ce livre, édité en 2016, est une très bonne compilation des connaissances dans le domaine de la toxicologie de l'arsenic. Il comprend quatre parties bien documentées. La première est consacrée à l'exposition et au métabolisme, la seconde à l'épidémiologie et aux maladies consécutives à une exposition, la troisième aux mécanismes de toxicité et la dernière aux modèles permettant de faire l'évaluation des risques et de la toxicologie.

En résumé ce que l'on peut retenir de la lecture de ce livre, c'est que le modèle proposé pour les mécanismes de détoxification mis en jeu, décrits, en particulier, grâce aux travaux de F. Challenger dès 1945 et puis il y a à peu près quarante ans, grâce à ceux de l'équipe du Professeur Lauwerys de l'Université Catholique de Louvain est toujours d'actualité. Les processus sont très complexes et de nouvelles hypothèses ont été proposées par l'équipe japonaise d'Hayakawa en 2005, puis par l'équipe chinoise de Wang en 2012.

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 l'acide monométhylarsonique  $\text{AMA}^{\text{V}}$  et l'acide diméthylarsinique  $\text{ADA}^{\text{V}}$ . (Voir la figure 1). Lors d'un suivi biométriologique, on mesure les trois métabolites principaux excrétés qui sont l'arsenic inorganique ( $\text{As}^{\text{III}}$  et  $\text{As}^{\text{V}}$ ) et les deux acides  $\text{AMA}^{\text{V}}$  et  $\text{ADA}^{\text{V}}$ .

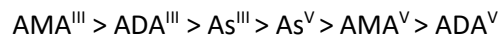


**Figure 1.** Métabolisation, excrétion, toxicité des composés minéraux trivalents et pentavalents de l'arsenic. L'arsenic peut avoir la valence III ou V dans les composés méthylés AMA ou ADA, les métabolites  $\text{AMA}^{\text{III}}$  et  $\text{ADA}^{\text{III}}$  sont minoritaires par rapport à 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

Il apparaît que les réactions de méthylation oxydative de l'arsenic, qui sont généralement considérées comme des réactions de détoxification. Néanmoins ces réactions de détoxification peuvent aussi fortement participer au processus toxique en particulier à la génotoxicité. Les métabolites intermédiaires  $\text{AMA}^{\text{III}}$  et  $\text{ADA}^{\text{III}}$  sont réactifs et montrent une cytotoxicité plus importante que le cation trivalent  $\text{As}^{\text{III}}$ .

Il a été démontré que les composés trivalents de l'arsenic qu'ils soient mono ou di-méthylés 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 endocrine, l' $\text{ADA}^{\text{III}}$  peut induire le diabète. Ils peuvent induire une agression oxydante dans les cellules, ce qui va conduire à la génération d'espèces réactives du dioxygène qui vont participer au processus inflammatoire et à la dérégulation hormonale.

La cytotoxicité des différentes espèces diminue de  $\text{AMA}^{\text{III}}$  à  $\text{ADA}^{\text{V}}$ .



Un fait nouveau en 2007, des métabolites soufrés minoritaires méthylés ont été identifiés et mesurés dans les urines après une exposition orale. Deux de ceux-ci sont caractérisés : l'acide monométhylthioarsonique ( $\text{MMTA}^{\text{V}}$ ) et l'acide diméthylthioarsinique ( $\text{DMTA}^{\text{V}}$ ) ou  $(\text{CH}_3)_2\text{-As}=\text{S-OH}$ . 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 toxique sur la vessie. L'acide diméthylthioarsinique ( $\text{DMTA}^{\text{V}}$ ) présente une cytotoxicité vis-à-vis des cellules vésicales humaines similaire à celle de l'acide diméthylé  $\text{ADA}^{\text{III}}$ , ce qui est très étonnant pour un composé pentavalent. (Voir figure 2).

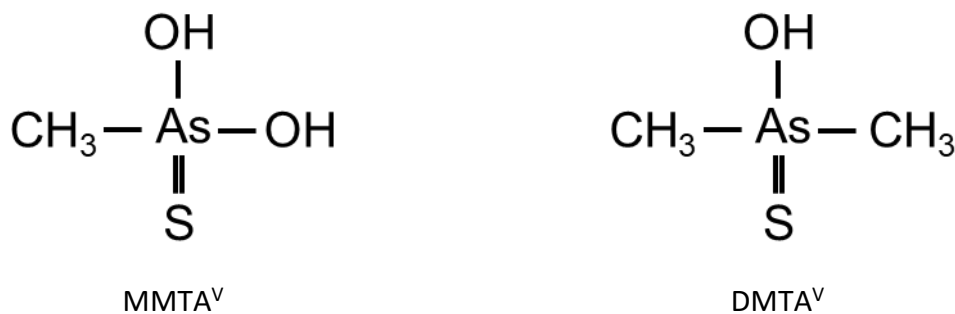


Figure 2. L'acide monométhylthioarsonique ( $\text{MMTA}^{\text{V}}$ ) et l'acide diméthylthioarsinique ( $\text{DMTA}^{\text{V}}$ ).

L'arsenic minéral  $\text{As}^{\text{III}}$  interagit avec les protéines à fonction thiol ( $\text{Pr-S-H}$ ) et va les inactiver. L'arsenic minéral  $\text{As}^{\text{V}}$  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.

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 méthyler. Les mauvais méthylateurs ont un taux élevé d'homocystéine que l'on peut mesurer. Le dépistage des sujets à risques peut se faire par des tests génétiques : AS3MT, MTHFR, GSTO1. Les sujets déficients en acide folique, méthionine, choline et S-adénosylméthionine (SAM) vont présenter une concentration urinaire de métabolite monométhylé plus importante que celle du diméthylé.

Le trioxyde d'arsenic ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) injectable ou Trisenox<sup>®</sup>, sauve des vies humaines. Le traitement de la leucémie aigüe promyélocytaire basé sur l'utilisation de trioxyde d'arsenic, associé à l'acide tout-trans-rétinoïque, a non seulement conduit à la guérison définitive de la quasi totalité des patients atteints de cette maladie, mais ouvert de nouvelles voies thérapeutiques potentiellement transposables à d'autres cancers.

L'arsenic et ses composés minéraux (y compris l'arséniure de gallium,  $\text{AsGa}$ ) sont classés par le CIRC (Lyon) comme cancérogènes pour l'Homme (groupe 1). Les acides pentavalents monométhylarsonique et diméthylarsinique sont classés comme des cancérogènes possibles pour les êtres humains (Groupe 2B) ; l'arsénobétaïne 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).

L'arsenic est neurotoxique et capable de franchir la barrière hémato-encéphalique. Il peut traverser le placenta. Il a de nombreux organes cibles : la peau, le système nerveux, le tractus gastro-intestinal, les reins, la vessie, le système cardio-vasculaire, le système respiratoire, la moelle osseuse et le sang.

En résumé, beaucoup de travaux de recherches ont été effectués sur l'arsenic et ses composés et ceci depuis longtemps. Il y a encore quelques points à éclaircir au niveau des mécanismes de toxicité. Le livre, édité en 2016 par J.C. States, « Arsenic. Exposure sources, health risks, and mechanisms of toxicity. » Propose une synthèse très intéressante sur cette thématique. Ce livre est une référence pour les toxicologues, pour les toxicochimistes et les personnes impliquées dans l'évaluation des risques.

Nicole Proust et André Picot.

ATC. Novembre 2018.