

Impact sanitaire de l'exposition à l'arsenic hydrique lors de la grossesse et dans les premières années de vie

Période : septembre 2009 à janvier 2010

Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT, Nathalie MARCHISET-FERLAY et Chantal SAVANOVITCH

Université d'Auvergne, Faculté de Pharmacie – Laboratoire Santé Publique et Environnement – Clermont-Ferrand

Mots clés : Arsenic, Biomarqueur, Cancer, Diabète, Eau de boisson, Enfant, Faible dose, Grossesse

Arsenic hydrique: une problématique ancienne et nouvelle

L'arsenic est un métalloïde ubiquitaire, présent sous différentes formes chimiques aussi bien dans l'eau, les aliments et les sols. Diverses études ont montré que la consommation d'eau renfermant de fortes concentrations d'arsenic est associée à la survenue de pathologies cutanées, mais aussi de cancers (cutanés, pulmonaires, vésicaux), de pathologies vasculaires périphériques, de cardiopathies ischémiques, d'hypertension artérielle et d'accidents vasculaires cérébraux (Celik *et al.*, 2008; Engel et Lamm, 2008; Mink *et al.*, 2008; Tseng, 2008; States *et al.*, 2009; De Vizcaya-Ruiz *et al.*, 2009).

À ce jour, bien que l'arsenic inorganique soit classé dans le groupe I « cancérigène pour l'Homme » par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (International Agency for Research on Cancer, 2004), son métabolisme et ses mécanismes d'action sont encore mal connus, en particulier lors de la grossesse et d'exposition *in utero* (Vahter, 2008; Vahter, 2009). L'apparition de diabète gestationnel (Ettinger *et al.*, 2009) et des effets survenant chez l'enfant (Fångström *et al.*, 2009) ou chez l'adulte (Yuan *et al.*, 2010) après une exposition *in utero* à l'arsenic hydrique sont évoqués dans cette note.

Majoration du risque de diabète gestationnel chez des femmes de l'Oklahoma exposées à l'arsenic

Analyse

L'étude d'Ettinger *et al.* (2009) est la première à s'intéresser au risque de diabète gestationnel⁽¹⁾ chez des femmes enceintes, vivant dans une région minière de l'Oklahoma (États-Unis), où un quart de l'eau de distribution contient plus de 10 µg As/L.

Ces femmes sont incluses dans une cohorte cherchant à valider des biomarqueurs d'exposition *in utero* à des métaux et à préciser ultérieurement les effets sur le développement cognitif de l'enfant. Lors des consultations médicales prénatales (entre 24 et 28 semaines de grossesse), la glycémie a été mesurée à jeun et après un test d'hyperglycémie provoquée⁽²⁾ (détermination de la glycémie une heure après l'ingestion de 50 grammes de glucose (Gly-T1H)). Un diabète gestationnel a été diagnostiqué lorsque Gly-T1H était > 140 mg/dl (soit 7,8 mmol/L).

L'exposition à l'arsenic a été estimée à partir de prélèvements sanguins (n = 532) et de cheveux (n = 180), prélevés dans les 12 heures suivant l'accouchement; le dosage de l'arsenic (As) a été effectué, après minéralisation des échantillons biologiques, par ICP-MS (torche à plasma couplée à un spectromètre de masse). Les résultats obtenus ont permis de répartir les femmes en quartiles: le 1er quartile (Q1) servant de groupe témoin lors des analyses statistiques multivariées et l'exposition maximale étant observée dans le 4^e quartile (Q4). L'impact de l'arsenic sur la survenue d'un diabète gestationnel a été testé par des

modèles de régression logistique (après ajustement sur l'âge, la race, l'indice de masse corporelle avant le début de la grossesse, le statut marital et un indicateur socio-économique (prise en charge par le système de protection sociale Medicaid, système réservé aux plus démunis aux États-Unis)).

Dans cette population de femmes enceintes, les concentrations sanguines sont comprises entre 0,2 et 24,1 µg As/L (n = 532 / moyenne±écart-type (m±ET) = 1,7±1,5) et sont significativement corrélées à la glycémie (rho-Spearman = 0,1; p < 0,02). Les concentrations dans les cheveux sont comprises entre 1,1 et 724,4 ng As/g (n = 180 / m±ET = 27,4±61,6); aucune corrélation n'est observée avec la glycémie (rho-Spearman = 0,04; p = 0,60). De plus, les concentrations en As dans les cheveux et le sang ne sont pas corrélées (rho-Spearman = -0,13; p = 0,08). Par ailleurs, après le test d'hyperglycémie provoquée, les glycémies Gly-T1H sont comprises entre 40 et 284 mg/dl (m±ET = 108,7±29,5). Un diabète gestationnel est diagnostiqué chez près de 12 % des femmes.

Dans la population étudiée, le risque d'intolérance au glucose, et par conséquent de diabète gestationnel, après exposition à l'arsenic hydrique est très significativement majoré dans le 4^e quartile regroupant les femmes ayant les concentrations sanguines en As les plus élevées (OR = 2,79 [IC 95 % = 1,13-6,87]); une relation dose-effet (Q1 à Q4) est également soulignée (p = 0,008). Cependant, lorsque l'analyse ne prend en compte que les femmes exemptes de diabète avant leur grossesse (n = 439), les résultats sont moins probants (OR = 2,46 [IC 95 % = 0,91-6,62]), mais une relation dose-effet (Q1 à Q4) est encore soulignée (p = 0,04). Cette tendance est aussi observée lorsque l'analyse est

effectuée avec les quartiles définis à partir des concentrations en As dans les cheveux.

Les auteurs soulignent que dans la population étudiée la prévalence de diabète gestationnel est élevée (12 %) et concluent que l'exposition chronique à l'arsenic pourrait être un des facteurs explicatifs. Ces résultats concordent avec ceux d'autres études suggérant que l'arsenic peut altérer le récepteur des glucocorticoïdes et ainsi induire des résistances à l'insuline (Kaltreider *et al.*, 2001; Tseng, 2004) et secondairement un diabète (Navas-Acien *et al.*, 2008).

Commentaire

Cette étude (Ettinger *et al.*, 2009) apporte un premier éclairage sur le risque de diabète gestationnel lors d'exposition environnementale à l'arsenic. Ces résultats doivent être considérés compte tenu de la rigueur de la méthodologie statistique (ajustement et prise en compte de facteurs de confusion) et de la mesure de l'exposition. En effet, les auteurs ont utilisé deux biomarqueurs complémentaires, permettant de caractériser une exposition chronique ancienne (cheveux) et une exposition plus récente (taux sanguins). Cependant, afin d'établir une relation causale indiscutable entre l'exposition à l'arsenic hydrique et le risque de diabète gestationnel, cette étude originale doit être répétée dans d'autres populations.

Impact du sevrage sur la répartition des formes inorganiques (Asi) et organiques (MMA et DMA) dans les urines d'enfants exposés indirectement (*in utero* et par le lait maternel) à l'arsenic hydrique au Bangladesh

Analyse

Dans l'organisme, l'arsenic inorganique (Asi) est réduit et passe de la forme pentavalente (As^V) à la forme trivalente (As^{III}). De plus, la méthylation de l'As conduit principalement à la formation de l'acide monométhylarsonique (MMA) et de l'acide diméthylarsinique (DMA) (avec As^V), moins toxiques que Asi et rapidement excrétés dans les urines.

En 2009, Fängström *et al.* (2009) ont suivi les modifications du processus de méthylation de l'As, survenant lors de la période de sevrage, chez 2400 enfants de 18 mois, vivant au Bangladesh et exposés *in utero*. Pour chaque enfant, les concentrations urinaires en As inorganiques (Asi) et organiques (MMA et DMA) ont été déterminées par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie par plasma induit, avec détection par un spectromètre de masse (HPLC-HG-ICP-MS). Le potentiel de méthylation a été évalué en considérant les pourcentages respectifs de Asi, MMA et DMA dans les urines.

Dans cette population d'enfants, la concentration urinaire médiane en arsenic total (As-Ur = somme de Asi, MMA et DMA) est de 34 µg As/L (extrêmes: 2,4; 940 µg As/L). Par ailleurs, les concentrations urinaires en arsenic chez les mères et les enfants sont significativement corrélées ($r = 0,50$; $p < 0,001$), les

concentrations chez les mères étant trois fois supérieures à celles observées chez les enfants.

Chez les enfants, les pourcentages médians sont de 12,9 % pour Asi, de 9,4 % pour MMA et de 78 % pour DMA. Aucune différence n'est observée entre les garçons et les filles, mais une grande variabilité inter-individus existe. Globalement, le pourcentage de DMA diminue significativement, alors que le pourcentage de MMA augmente lorsque As-Ur augmente. Les analyses par régression linéaire multiple montrent que la distribution urinaire des différents métabolites de l'arsenic est dépendante du poids et de la taille de l'enfant, du sexe et du statut socio-économique familial (SSEF): le pourcentage de MMA est positivement associé à As-Ur, aux poids et au SSEF, alors que le pourcentage de DMA est négativement associé à As-Ur.

La répartition relative des différentes formes d'arsenic diffère significativement de celle observée chez ces mêmes enfants à l'âge de 3 mois (8,1 % pour Asi, 2,5 % pour MMA et 88 % pour DMA) (Fängström *et al.*, 2008). Par ailleurs, il a été démontré que l'arsenic traverse le placenta et des taux élevés de DMA ont été observés chez des nouveau-nés argentins, exposés *in utero*; ces valeurs peuvent s'expliquer par une augmentation de la capacité de méthylation de la mère pendant la grossesse (Concha *et al.*, 1998; Hopenhayn *et al.*, 2003).

Selon Fängström *et al.* (2009), ces différences pourraient s'expliquer par une diminution des apports en DMA (forme prédominante dans le lait maternel) suite au sevrage, par une modification du potentiel de méthylation de l'arsenic et par une augmentation des apports totaux en As liée à l'évolution du régime alimentaire de l'enfant.

Commentaire

À ce jour, les différents métabolites de l'arsenic (Asi, MMA et DMA) sont étudiés principalement chez l'adulte, chez qui il est admis que l'observation de grandes quantités de MMA et de faibles quantités de DMA dans l'urine traduit une rétention de As dans l'organisme à l'origine des effets observés. Chez l'enfant, les études sont plus rares et l'impact de l'exposition *in utero* et dans les premiers mois de vie est mal connu. Cette étude prospective (suivi de la cohorte d'enfants depuis leur naissance) a permis de définir l'occurrence de Asi, MMA et DMA dans les urines à différents âges (3 et 18 mois). À terme, l'impact sanitaire de ces variations métaboliques sur le développement de ces enfants pourra être précisé.

Majoration du risque de cancer rénal à l'âge adulte après exposition à l'arsenic hydrique *in utero* et dans les premières années de vie au Chili

Analyse

Dans différents pays (Taiwan, Argentine, Japon, Finlande, Chili), l'exposition à l'arsenic hydrique et un risque de cancer rénal ont été soulignés. Cependant, aucune relation dose-effet n'a été observée et les données disponibles sont jugées insuffisantes par le Centre International de Recherche sur le Cancer pour classer les cancers rénaux parmi les cancers pouvant être induit par l'arsenic hydrique (International Agency for Research on Cancer, 2004).

Dans ce contexte, **Yuan et al. (2010)** se sont intéressés au risque de cancer rénal lors d'exposition chronique à l'arsenic hydrique, dans une région au Nord du Chili (Région II, correspondant aux villes de Mejillones et Antofagasta). La particularité de cette région est que la concentration en arsenic de l'eau de boisson fait l'objet d'un suivi depuis plus de 50 ans (concentrations variant de 90 µg As/L dans les années 1950-1954, jusqu'à 870 µg As/L dans les années 1965-1969). Par la suite, des aménagements ont été réalisés et ont ramené les concentrations autour de 40 µg As/L vers 1990-1994. La région de Valparaiso (Région V), desservie par des eaux renfermant environ 1 µg As/L, a servi de témoin pour cette étude de mortalité par cancer rénal, basée sur l'analyse des certificats de décès (codification selon la Classification Internationale des Maladies, 9^e version –ICD-9).

Deux cohortes ont été définies. La première cohorte (C1) est composée d'individus nés pendant la période d'exposition maximale (1950-1970) à l'arsenic hydrique (870 µg As/L) et donc exposés *in utero* et dans leurs premières années de vie; la seconde cohorte (C2) regroupe des individus nés avant 1950 et donc exposés uniquement lors de leur enfance. La comparaison de la mortalité dans les populations masculine et féminine des deux régions a été effectuée à partir de ratios de mortalité ajustés sur l'âge (RR) et des ratios standardisés de mortalité (RSM), à l'aide d'une régression de Poisson, utilisant des périodes de 4 ans comme unité temporelle d'analyse. Une analyse spécifique a été réalisée afin d'estimer l'impact d'une exposition *in utero* sur le risque de survenue de cancer rénal à l'âge adulte.

Dans les deux régions étudiées, la mortalité par cancer rénal augmente rapidement entre 1950 et 2000. De plus, les RSM montrent que dans la région II la mortalité par cancer rénal augmente rapidement et significativement dans les 10 ans suivant l'exposition aux plus fortes concentrations à l'arsenic hydrique (RR = 2,5 avec [IC 95 % = 1,2-5,2]) pour les hommes lors de la période centrée sur 1967 et RR = 3,7 avec [IC 95 % = 1,8-7,6] pour les femmes lors de la période centrée sur 1972). Dans les deux sexes, le pic de mortalité est constaté vers 1981-1985; il décroît plus rapidement chez les hommes que chez les femmes.

Chez les adultes de la cohorte C1 (âgés de 30-39 ans et ayant été exposés *in utero* et dans l'enfance à l'arsenic hydrique), le RSM est de 7,08 [IC 95 % = 3,05-14,0] et chez les adultes de la cohorte C2 (âgés de plus de 40 ans et ayant été exposés à l'arsenic hydrique

uniquement lors de l'enfance), le RSM est de 3,12 [IC 95 % = 2,69-3,61]).

Les auteurs concluent que l'exposition à l'arsenic hydrique dans les premières années de vie, voire même *in utero*, majore significativement le risque de survenue de cancer rénal à l'âge adulte, même si par la suite l'exposition est significativement diminuée.

Commentaire

Yuan et al. (2010) sont les premiers auteurs à montrer une augmentation du risque de cancer rénal concomitante de l'exposition à l'arsenic hydrique. Les valeurs des RSM sont élevées. De plus, l'originalité de cette étude de mortalité, réalisée sur 50 ans, est qu'elle permet de visualiser la cinétique de mortalité dans les régions étudiées et d'estimer le temps de latence (environ 25 ans) entre la diminution de l'exposition à l'arsenic hydrique et la diminution de la mortalité par cancer rénal. Bien que reposant sur une approche écologique, cette étude apporte des arguments supplémentaires pour évoquer le rôle causal de l'arsenic hydrique dans le cancer rénal.

CONCLUSION GÉNÉRALE

À ce jour, peu d'études se sont intéressées à l'impact sanitaire de l'arsenic hydrique, aussi bien pour la femme enceinte que pour l'enfant ou le futur adulte après exposition lors de la grossesse (bien qu'il soit admis que l'arsenic puisse traverser le placenta). Cette note apporte quelques nouvelles données.

Dans la population de femmes enceintes suivies par **Ettinger et al. (2009)**, la prévalence de diabète gestationnel est relativement élevée (12 %). Une relation dose-effet se dessine en fonction des biomarqueurs d'exposition (concentrations en As dans le sang et les cheveux). Cependant, la contribution spécifique de l'arsenic hydrique dans la survenue de diabète gestationnel doit être confirmée dans d'autres populations.

Les études s'intéressant à la méthylation de l'arsenic chez les enfants sont peu nombreuses. Les études de cohorte réalisées par **Fängström et al. (2009)** montrent que la répartition urinaire des différentes formes de l'arsenic (Asi, MMA et DMA) évolue au cours des premiers mois de vie et pourrait être reliée au potentiel de méthylation et aux apports *via* l'alimentation (passage de l'allaitement maternel à une alimentation standardisée). Ces données sont à prendre en compte lors de la détermination de l'impact sanitaire de l'arsenic, après une exposition dans les premiers mois de vie.

La mise en évidence d'effets sanitaires tardifs (survenant dans l'enfance ou à l'âge adulte) et liés à une exposition *in utero* à l'arsenic hydrique est très difficile. L'étude écologique de **Yuan et al. (2010)** sur le cancer rénal en

est un des rares exemples. L'existence de données de mortalité et une surveillance ancienne de l'arsenic hydrique (depuis 1950) l'ont rendu possible. Le type écologique de cette étude ne permet pas d'énoncer de relation causale, mais elle peut aider à formuler des hypothèses étiologiques devant être vérifiées par d'autres études prospectives à visée étiologique et dont l'objectif principal serait de déterminer précisément la fenêtre d'exposition la plus critique.

Lexique

- (1) **Diabète gestationnel** : diabète apparaissant habituellement pendant le 2^e ou le 3^e trimestre de grossesse, chez environ 6-8 % des femmes.
Cette pathologie serait liée à la production accrue, durant la grossesse, d'hormones (telles que les hormones placentaires, le cortisol, l'hormone de croissance) perturbant les effets de l'insuline dans l'organisme et conduisant à une hyperglycémie.
- (2) **Test d'hyperglycémie provoquée** : test standardisé permettant de mettre en évidence des variations de la glycémie après l'absorption par voie orale d'une dose importante de glucose (75 g le plus souvent).
Ce test sert au dépistage de certaines formes de diabète (diabète gestationnel, diabète fruste ou diabète latent, caractérisé par une glycémie à jeun peu élevée).

Publications analysées

Ettinger AS, Zota AR, Amarasiwardena CJ et al. Maternal arsenic exposure and impaired glucose tolerance during pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117(7):1059-64.

Fängström B, Hamadani J, Nermell B et al. Impaired arsenic metabolism in children during weaning. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009; 239(2):208-14.

Yuan Y, Marshall G, Ferreccio C et al. Kidney cancer mortality: fifty-year latency patterns related to arsenic exposure. *Epidemiology.* 2010; 21(1):103-8.

Publications de référence

Celik I, Gallicchio L, Boyd K et al. Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review. *Environ. Res.* 2008; 108(1):48-55.

Concha G, Vogler G, Lezcano D et al. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicol. Sci.* 1998; 44(2):185-90.

De Vizcaya-Ruiz A, Barbier O, Ruiz-Ramos R et al. Biomarkers of oxidative stress and damage in human populations exposed to arsenic. *Mutat. Res.* 2009; 674(1-2):85-92.

Engel A, Lamm SH. Arsenic exposure and childhood cancer--a systematic review of the literature. *J. Environ. Health.* 2008; 71(3):12-6.

Fängström B, Moore S, Nermell B et al. Breast-feeding protects against arsenic exposure in Bangladeshi infants. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116(7):963-9.

Hopenhayn C, Huang B, Christian J et al. Profile of urinary arsenic metabolites during pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 2003; 111(16):1888-91.

International Agency for Research on Cancer (IARC). Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. World Health Organization, Lyon, France. 2004; Vol. 84.

Kaltreider RC, Davis AM, Lariviere JP et al. Arsenic alters the function of the glucocorticoid receptor as a transcription factor. *Environ. Health Perspect.* 2001; 109(3):245-51.

Mink PJ, Alexander DD, Barraj LM et al. Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2008; 52(3):299-310.

Navas-Acien A, Silbergeld EK, Pastor-Barriuso R et al. Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes in US adults. *JAMA.* 2008; 300(7):814-22.

States JC, Srivastava S, Chen Y et al. Arsenic and cardiovascular disease. *Toxicol. Sci.* 2009; 107(2):312-23.

Tseng CH. Cardiovascular disease in arsenic-exposed subjects living in the arseniasis-hyperendemic areas in Taiwan. *Atherosclerosis.* 2008; 199(1):12-8.

Tseng CH. The potential biological mechanisms of arsenic-induced diabetes mellitus. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004; 197(2):67-83.

Revue de la littérature

Balakumar P, Kaur J. Arsenic exposure and cardiovascular disorders: an overview. *Cardiovasc. Toxicol.* 2009; 9(4):169-76.

Chen Y, Parvez F, Gamble M et al. Arsenic exposure at low-to-moderate levels and skin lesions, arsenic metabolism, neurological functions, and biomarkers for respiratory and cardiovascular diseases: review of recent findings from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS) in Bangladesh. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009; 239(2):184-92.

Gailer J. Chronic toxicity of AsIII in mammals: The role of (GS)₂AsSe-. *Biochimie.* 2009; 91(10):1268-72.

Gentry PR, McDonald TB, Sullivan DE et al. Analysis of genomic dose-response information on arsenic to inform key events in a mode of action for carcinogenicity. *Environ. Mol. Mutagen.* 2010; 51(1):1-14.

Vahter M. Effects of arsenic on maternal and fetal health. *Annu. Rev. Nutr.* 2009; 29:381-99.

Vahter M. Health effects of early life exposure to arsenic. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2008; 102(2):204-11.

Publications non sélectionnées

Cleland B, Tsuchiya A, Kalman DA et al. Arsenic exposure within the Korean community (United States) based on dietary behavior and arsenic levels in hair, urine, air, and water. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117(4):632-8.

Étude intéressante, prenant en compte les différentes sources d'exposition à l'arsenic (eau, air, alimentation) et estimation de l'exposition via les biomarqueurs urinaires – Non retenue car l'eau représente une faible part des sources d'exposition.

Heck JE, Andrew AS, Onega T et al. Lung cancer in a U.S. population with low to moderate arsenic exposure. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117(11):1718-23.

Étude cas-témoins associant l'exposition à l'arsenic hydrique à certains types de cancers du poumon – Résultats à confirmer sur un nombre plus important de sujets.

Hsueh YM, Chung CJ, Shiue HS et al. Urinary arsenic species and CKD in a Taiwanese population: a case-control study. *Am. J. Kidney. Dis* 2009; 54(5):859-70.

Enquête cas témoins mettant en évidence une relation entre le potentiel de méthylation de l'arsenic, les différentes formes urinaires et l'insuffisance rénale, en particulier chez les sujets ayant une faible teneur plasmatique en lycopène, anti-oxydant qui serait impliqué dans le schéma de méthylation de l'arsenic – Étude pionnière dans ce domaine, réalisée dans une population présentant de fort niveau d'exposition – A confirmer.

Liao YT, Li WF, Chen CJ et al. Synergistic effect of polymorphisms of paraoxonase gene cluster and arsenic exposure on electrocardiogram abnormality. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009; 239(2):178-83.

Étude mécanistique, ciblée d'une part sur les interactions gène-gène et gène-environnement, et d'autre part, sur les atteintes cardiovasculaires lors d'exposition chronique à l'arsenic hydrique – Pour les spécialistes de biologie moléculaire.

Medrano MAJ, Boix R, Pastor-Barruso R et al. Arsenic in public water supplies and cardiovascular mortality in Spain. *Environ. Res.* 2010; 110(5):448-54.

Étude écologique, réalisée sur une population importante (1721 municipalités – 24,8 millions d'individus), associant l'exposition à faible dose à l'arsenic hydrique (<1 à 118 µg As/L) et la mortalité cardiovasculaire en Espagne.

Meliker JR, Slotnick MJ, AvRuskin GA et al. Lifetime exposure to arsenic in drinking water and bladder cancer: a population-based case-control study in Michigan, USA. *Cancer Causes Control.* 2010; 21(5):745-57.

Étude cas-témoins s'intéressant au risque de cancer de la vessie chez des sujets américains (Michigan) consommant une eau renfermant entre 10 et 100 µg As/L – Reconstitution de matrice d'exposition en tenant compte des habitudes de consommation des sujets – Pas de relation significative mise en évidence.

Navas-Acien A, Umans JG, Howard BV et al. Urine arsenic concentrations and species excretion patterns in American Indian communities over a 10-year period: the Strong Heart Study. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117(9):1428-33.

Estimation de l'exposition à l'arsenic hydrique à partir d'échantillons urinaires provenant d'une bibliothèque – Démarche rétrospective sur un faible nombre de sujets (Indiens d'Amérique du Nord) inclus dans une cohorte et suivis depuis 10 ans.

Valenzuela OL, Drobná Z, Hernández-Castellanos E et al. Association of AS₃MT polymorphisms and the risk of premalignant arsenic skin lesions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009; 239(2):200-7.

Première étude (cas-témoins) associant le polymorphisme génétique AS₃MT et les lésions cutanées induites par l'arsenic hydrique – Méthodologie à améliorer et résultats à confirmer lors d'études sur d'autres populations.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Arsenic, Child, Drinking water, Epidemiological study, Human.