

Intérêt des cohortes prospectives pour identifier les risques sanitaires de l'arsenic hydrique

Période : novembre 2010 à février 2011

Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT

Université d'Auvergne – Faculté de Pharmacie – Laboratoire Santé Publique et Environnement – 63001 Clermont-Ferrand

Mots clés : Arsenic, Cohorte prospective, Contaminant, Eau, Enfant, Exposition, Exposition *in utero*, Grossesse, Habitudes alimentaires, Lésions cutanées

L'arsenic est un composant naturel de la croûte terrestre. Il peut être à l'origine de contaminations naturelles des ressources utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine. Lors des traitements de potabilisation, son élimination nécessite un traitement spécifique. De ce fait, plusieurs millions de personnes de par le monde boivent encore une eau contenant de l'arsenic. Afin de limiter les risques sanitaires, l'Organisation Mondiale de la Santé a fixé une valeur guide de 10 µgAs/L d'eau. Or des effets sanitaires peuvent être observés même en deçà de cette concentration.

À ce jour, des expositions chroniques à l'arsenic hydrique ont été décrites dans diverses populations (Taïwan, Bangladesh, États-Unis, France...). Bien que le mécanisme toxique de l'arsenic ne soit pas totalement élucidé, les expositions chroniques *via* l'eau de boisson (même à de faibles niveaux de concentrations) ont été associées à des risques de lésions cutanées, de pathologies cardiovasculaires (ischémie, hypertension artérielle), de pathologies neurologiques, de cancers (cutanés, pulmonaires, hépatiques, rénaux, vésicaux), de diabète et de troubles de la reproduction (Celik *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2009; De Vizcaya-Ruiz *et al.*, 2009; Engel et Lamm, 2008; Mink *et al.*, 2008; NRC, 2001; Tseng, 2004, 2008; Vahter, 2009).

Actuellement, les études tentent de mieux caractériser d'une part l'impact d'une exposition *in utero* à l'arsenic hydrique et ses effets sur le développement du jeune enfant. Par ailleurs, d'autres travaux s'intéressent aux apports alimentaires et à l'impact de nutriments spécifiques (folates, anti-oxydants...) dans le mécanisme de détoxification de l'arsenic.

Cette note apporte des informations sur l'avancée des connaissances dans ces deux domaines.

Exposition maternelle à l'arsenic hydrique et risques d'avortements spontanés, de malformations congénitales et de sur-mortalité périnatale au Bangladesh

Rahman A, Persson LÅ, Nermell B, El Arifeen S, Ekström EC, Smith AH, Vahter M. Arsenic exposure and risk of spontaneous abortion, stillbirth, and infant mortality. *Epidemiology*. 2010; 21: 797-804.

Analyse

Bien qu'il ait été constaté que l'arsenic passe la barrière placentaire et qu'il soit embryotoxique et tératogène sur modèle animal, des études épidémiologiques ont obtenu des résultats contradictoires en terme de majoration du risque d'avortements spontanés, de malformations congénitales et/ou de faibles poids à la naissance. La plupart des études négatives (c'est-à-dire ne détectant pas d'association entre l'exposition à l'arsenic hydrique et des anomalies de la reproduction) sont de type cohorte rétrospective, écologique ou transversal; elles présentent souvent des biais de mémorisation et de sélection. Dans les études positives, le risque identifié croît généralement avec le niveau d'exposition à l'arsenic hydrique des femmes enceintes (Milton *et al.*, 2005; von Ehrenstein *et al.*, 2006; Rahman *et al.*, 2007; Vahter *et al.*, 2009).

Dans cette étude de cohorte, incluant 2 924 femmes enceintes

de la région du Matlab (Bangladesh), Rahman *et al.* (2010) ont recherché, à partir de données individuelles, les associations entre l'exposition de la femme enceinte à l'arsenic hydrique et les risques d'avortement spontané, d'enfants mort-nés et de mortalité périnatale (c'est-à-dire décès au cours de la première année de vie d'enfants nés vivants). Cette étude prospective s'emboîte dans une étude d'intervention nutritionnelle (« Maternal and Infant Nutrition Intervention Trial »), mise en place dans une communauté bénéficiant d'un suivi sanitaire ancien et bien organisé.

L'exposition à l'arsenic hydrique a été estimée à partir de dosages urinaires de l'arsenic inorganique et des métabolites méthylés (par une technique de spectrométrie d'absorption atomique avec génération d'hydrure⁽¹⁾), effectués à la huitième (S8) et à la trentième semaine de grossesse (S30).

L'inclusion dans l'étude a été faite par des enquêteurs, après vérification de l'âge gestationnel et de la viabilité du fœtus par échographie. Un suivi individuel mensuel a permis d'enregistrer tous les événements indésirables survenus pendant la grossesse (avortements spontanés ou interruption de grossesse médicalisée avant la 28^e semaine de grossesse, enfants mort-nés après la 28^e semaine de grossesse, naissances vivantes); la mortalité périnatale (avant le 12^e mois de l'enfant) a aussi été notée, ainsi que la cause du décès. Parallèlement,

les données anthropométriques (poids et taille) et les données sociodémographiques des femmes enceintes (âge, nombre et issue des grossesses, niveaux d'éducation et socio-économique, adresse de résidence) ont été enregistrées par les enquêteurs.

Parmi les 2 924 grossesses pour lesquelles le dosage d'arsenic inorganique et de ses métabolites à la 8^e semaine de grossesse était disponible (âge moyen de la mère = 26,5 ± 6 ans), il a été observé 275 (9,4 %) cas d'avortement spontané, 88 (3,0 %) cas d'interruption volontaire de grossesse, 52 (1,8 %) enfants mort-nés et 2 509 (85,8 %) naissances vivantes. Dans les prélèvements urinaires à S8, la concentration médiane en arsenic total était de 80 µg As/L (extrêmes : 1 – 1253 µg/L) ; la concentration moyenne était de 154 ± 176 µg/L.

Parmi les 1725 femmes pour lesquelles deux prélèvements urinaires (S8 et S30) étaient disponibles, 32 (1,8 %) ont mis au monde des enfants mort-nés et 44 (2,6 %) des enfants décédant dans leur première année de vie. Dans les prélèvements urinaires à S30, la concentration médiane en arsenic total était de 82 µg/L (extrêmes : 2 – 3384 µg/L) ; la concentration moyenne était de 171 ± 217 µg/L.

Les concentrations urinaires en arsenic à S8 et à S30 sont significativement corrélées ($r_{\text{Spearman}} = 0,61$). Dans cette cohorte, le niveau d'exposition moyen à l'arsenic hydrique était stable entre le début et la fin de la grossesse, mais des variations individuelles marquées des concentrations urinaires en arsenic entre S8 et S30 ont été observées (diminution d'environ 50 µg/L chez 198 femmes et augmentation d'environ 50 µg/L chez 255 femmes).

Le risque d'avortement spontané était plus élevé (mais cette augmentation n'était pas statistiquement significative) chez les femmes ayant les concentrations urinaires en arsenic les plus élevées à S8 (5^e quintile : entre 249 et 1253 µg/L), comparativement aux femmes ayant les plus faibles concentrations urinaires (1^{er} quintile : <33 µg/L) (OR = 1,44 – IC_{95%} = [0,96 ; 2,15]). Il n'a pas été observé d'augmentation du risque de mort *in utero*.

Contrairement à d'autres études, aucun des paramètres sociodémographiques n'est significativement associé aux événements indésirables survenus pendant la grossesse. Seul un accouchement avant la 37^e semaine d'aménorrhée est significativement associé à un risque accru d'enfants mort-nés (OR = 5,23 – IC_{95%} = [2,57 ; 10,68]) et de mortalité périnatale (OR = 2,61 – IC_{95%} = [1,32 ; 5,15]).

Une analyse statistique multivariée (par modèle de Cox⁽²⁾) met en évidence une relation entre le niveau d'exposition (estimé par les concentrations urinaires moyennes ([S8+S30] : 2) d'arsenic) et la mortalité au cours de la première année de vie ($p = 0,005$) ; le risque de mortalité périnatale était environ 5 fois plus élevé (Hazard ratio⁽³⁾ = 5,0 – IC_{95%} = [1,4 ; 18]) dans le groupe des femmes ayant les plus fortes concentrations urinaires en arsenic (5^e quintile : 268 – 2 019 µg/L) comparativement aux femmes ayant les plus faibles concentrations (1^{er} quintile : <38 µg/L).

Commentaire

Alors que la plupart des études s'intéressant aux effets de l'arsenic hydrique lors de la grossesse sont rétrospectives et

utilisent des données agrégées d'exposition, l'étude de Rahman *et al.* (2010) est une cohorte prospective ; elle s'appuie sur des données individuelles (estimation de l'exposition à partir de biomarqueurs urinaires, à différentes périodes de la grossesse) recueillies dans une grande population (2 924 femmes enceintes). De plus, l'analyse statistique multivariée a permis de prendre en compte les facteurs de confusion. Cette méthodologie rigoureuse permet donc d'obtenir une meilleure appréciation de l'exposition à l'arsenic hydrique et conduit à accorder un fort crédit aux résultats obtenus, et en particulier à la relation causale entre l'exposition à l'arsenic hydrique de la mère et la mortalité périnatale. Contrairement à d'autres études (Ahmad *et al.*, 2001 ; Milton *et al.*, 2005 ; von Ehrenstein *et al.*, 2006 ; Rahman *et al.*, 2007 ; Rahman *et al.*, 2010) n'ont pas observé d'excès de risque de mort-né associé à l'exposition à l'arsenic. L'augmentation du risque d'avortement spontané, observée antérieurement, n'est pas statistiquement significative, dans la présente étude. Par ailleurs, comme plusieurs études précédentes, celle-ci met en évidence une augmentation de la mortalité périnatale associée à l'exposition *in utero* à l'arsenic. Cependant, quatre critiques peuvent être faites à cette étude. La première est de s'intéresser qu'aux grossesses de plus de huit semaines : ce critère d'inclusion fait que tous les avortements spontanés précoces (moins de 8 semaines) ne sont pas pris en compte. Il est alors légitime de s'interroger sur le rôle de l'arsenic hydrique dans ce cas-là, compte tenu des résultats des études sur modèle animal (NRC, 2001 ; Vahter, 2009 ; Wang *et al.*, 2006). La seconde est de considérer que l'eau est la seule source d'exposition à l'arsenic. La troisième est de ne pas utiliser de biomarqueurs chez l'enfant. La quatrième est de ne pas rechercher la présence d'autres contaminants toxiques de l'eau pouvant expliquer la mortalité périnatale. Cependant, il est à noter que la majorité des décès (70 %) surviennent dans le premier mois de vie, c'est-à-dire à une période où l'alimentation se fait essentiellement par allaitement maternel. Or ce mode d'alimentation minimise le risque d'exposition à l'arsenic, car il a été démontré que le passage d'arsenic d'origine hydrique dans le lait maternel est faible (Fansstrom *et al.*, 2008).

Arsenic hydrique, habitudes alimentaires et lésions cutanées au Bangladesh

Pierce BL, Argos M, Chen Y, Melkonian S, Parvez F, Islam T, Ahmed A, Hasan R, Rathouz PJ, Ahsan H. Arsenic exposure, dietary patterns, and skin lesion risk in Bangladesh: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2010 ; 173: 345-354.

Analyse

Dans diverses populations, des atteintes cutanées (érythème, mélanodermie, leucomélanose, hyperkératose palmo-plantaire, maladie de Bowen, carcinomes épidermoïdes baso- et spinocellulaires) ont été observées lors d'exposition chronique à l'arsenic hydrique. La maladie de Bowen peut même être considérée comme une lésion pré-cancéreuse (Sengupta *et al.*, 2008 ; Yu *et al.*, 2006). Récemment, des études épidémiologiques ont mentionné le rôle de facteurs nutritionnels, agissant comme modulateurs de la toxicité de l'arsenic. Souvent, ces résultats

sont obtenus à partir d'enquêtes de fréquence alimentaire (ou « Food Frequency Questionnaire » (FFQ)), qui ne permettent pas toujours d'identifier le nutriment interagissant avec l'arsenic hydrique.

Dans ce contexte, Pierce *et al.* (2010) se sont intéressés aux relations existant entre les habitudes alimentaires, l'exposition à l'arsenic hydrique et les lésions cutanées survenant dans la cohorte HEALS (Health Effects of Arsenic Longitudinal Study) constituée en 2000 au Bangladesh. Cette cohorte comprend 12 050 sujets vivant depuis au moins 5 ans dans la région d'Araihazar, région alimentée par 5966 puits dont la teneur en arsenic a été contrôlée. Chaque sujet de la cohorte HEALS a bénéficié d'un entretien individuel et d'un suivi clinique tous les deux ans, au cours duquel les lésions cutanées (de type kératose, mélanose et leucomélanose) sont recherchées. Pour chaque sujet, les apports alimentaires sont estimés à l'aide d'un questionnaire de fréquence alimentaire semi-quantitatif standardisé (39-FFQ), comprenant 39 items spécifiquement adaptés à la population de cette cohorte; ce questionnaire permet d'estimer les apports énergétiques totaux, les macronutriments et les micronutriments. Grâce à une analyse statistique multivariée (analyse factorielle du maximum de vraisemblance), une matrice de corrélation explorant les relations entre les différents paramètres étudiés (lésions cutanées, exposition à l'arsenic hydrique et habitudes alimentaires) a été construite et a permis l'établissement de scores pour chaque sujet de la cohorte HEALS; un estimateur de la probabilité de survenue de lésions cutanées en fonction du suivi (le Hazard ratio) a également été calculé.

Lors de la constitution de la cohorte HEALS, les atteintes cutanées étaient plus fréquentes, d'une part chez les hommes et d'autre part chez les sujets fumeurs. Leur risque d'apparition augmentait avec l'âge et la concentration d'arsenic dans l'eau de boisson; une relation inverse était observée avec l'indice de masse corporelle et le nombre d'années d'études. L'analyse factorielle du 39-FFQ met en exergue trois facteurs explicatifs majeurs liés à des profils alimentaires différents reposant sur la consommation préférentielle de « courges et de racines »^{(4)*}, de « légumes »^{(4)**} et de « protéines animales »^{(4)***} (scores respectifs associés aux contributions relatives de chacun de 5,54, 1,96 et 1,16).

Dans la population étudiée, une relation inverse significative (traduisant un effet protecteur dose-dépendant) est observée entre le risque de lésions cutanées et le profil « courges et racines ». De plus, pour les hauts scores « courges et racines », l'association est observée surtout chez les femmes et les propriétaires. L'effet protecteur est confirmé après ajustement sur différents facteurs de confusion (âge, sexe, indice de masse corporelle, niveau d'éducation et socio-économiques, tabagisme, période de suivi) (quartile 2: HR = 0,86, avec IC_{95%} = [0,72; 1,03] – quartile 3: HR = 0,73, avec IC_{95%} = [0,61; 0,89] – quartile 4: HR = 0,69, avec IC_{95%} = [0,57; 0,85]).

Pour le profil « légumes », une tendance (relation inverse non significative entre le risque de lésions cutanées et le profil alimentaire) est constatée, en particulier chez les sujets ayant un niveau d'éducation élevé et les plus âgés. Cependant, cette tendance n'est pas confirmée après ajustement sur les facteurs de confusions mentionnés précédemment (p = 0,22).

Pour le profil « protéines animales », et après ajustement sur le sexe et l'âge, une relation inverse significative est décrite entre le risque de lésions cutanées et la consommation d'aliments riches en protéines (p = 0,002). De plus, les scores élevés sont associés aux indicateurs de haut niveau socio-économique (nombre d'années d'études, propriétaires, télévision) et à l'indice de masse corporelle. Mais, l'effet protecteur n'est pas confirmé après ajustement sur les différents facteurs de confusion identifiés (p = 0,23).

Par ailleurs, quel que soit le profil alimentaire, le risque de lésions cutanées augmente avec le niveau d'exposition à l'arsenic hydrique. Ce risque est majoré chez les sujets ayant de faibles scores pour le profil « courges et racines »: pour une exposition supérieure à 200 µgAs/L, le risque est estimé par HR = 5,3 (IC_{95%} = [3,18; 8,81]) dans le quartile 1 et par HR = 3,30 (IC_{95%} = [1,92; 5,67]) dans le quartile 4. Avec le profil « légumes », une association significative est aussi observée (si exposition > 200 µgAs/L: pour le quartile 1: HR = 5,68 (IC_{95%} = [3,39; 9,52]), comparativement au quartile 4: HR = 2,39 (IC_{95%} = [1,43; 3,97])). Avec le profil « protéines animales », la force de l'association et le risque de lésions cutanées tendraient à diminuer lorsque les scores de consommation de ces aliments augmentent (si exposition > 200 µgAs/L: pour le quartile 1: HR = 5,28 (IC_{95%} = [2,96; 9,43]), comparativement au quartile 4: HR = 2,74 (IC_{95%} = [1,65; 4,54])); l'interaction statistique observée entre ces facteurs limite leur interprétation.

Commentaire

L'étude de Pierce *et al.* (2010) est la première étude à associer habitudes alimentaires, exposition à l'arsenic hydrique et lésions cutanées. Cette analyse, basée sur le recueil de données individuelles et un long suivi prospectif, a permis d'identifier, dans la cohorte HEALS, trois types de profils alimentaires (« courges et racines », « légumes » et « protéines animales ») pouvant être des vecteurs de nutriments interférant dans le processus de détoxification (par méthylation) de l'arsenic, et donc dans l'apparition de lésions cutanées. Or seul le profil « courges et racines » interfère sur le risque de survenue de lésions cutanées en fonction du niveau d'exposition à l'arsenic hydrique et montre un effet protecteur significatif. Ces données viennent confirmer les observations de Zablotska *et al.* (2008), qui ont montré, dans une étude transversale réalisée dans la même cohorte, un effet protecteur des apports en vitamines B (riboflavine, pyridoxine et folates) et en anti-oxydants (vitamines A, C et E) vis-à-vis du risque de survenue de lésions cutanées liées à l'arsenic hydrique. Cependant, l'état nutritionnel global de la population du Bangladesh (dénutrition, apports nutritionnels peu diversifiés) ne doit pas être oublié. Ces résultats demandent donc à être confirmés dans d'autres populations.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les effets de l'arsenic hydrique ont été décrits depuis de nombreuses années, principalement grâce à des études écologiques, des enquêtes cas-témoins et à des études de cohortes rétrospectives. Dans la plupart de ces études, l'exposition et/ou les effets sanitaires identifiés, sont caractérisés à partir de données agrégées, considérées comme représentatives d'une zone géographique et/ou d'une population et/ou d'une période. La perte d'informations liée à ce type d'analyse peut expliquer les résultats contradictoires observés, par exemple lors de l'étude de l'impact d'une exposition *in utero* à l'arsenic hydrique ou lors de l'étude des facteurs nutritionnels. Dans ce contexte, les enquêtes réalisées selon une démarche prospective et basée sur le recueil de données individuelles paraissent beaucoup plus pertinentes pour décrire l'impact sanitaire de l'arsenic dans une population. L'étude de Rahman *et al.* (2010) est la première de ce type à rapporter une association entre l'exposition à l'arsenic hydrique de la mère et la mortalité périnatale. Dans un autre domaine, l'étude de Pierce *et al.* (2010) permet d'associer le régime alimentaire et le risque d'apparition de lésions cutanées imputables à l'arsenic. Cette démarche ne permet pas toutefois d'identifier précisément les nutriments interférant avec la toxicité de l'arsenic. Cependant, ces deux études de cohorte prospectives ont été réalisées au Bangladesh, pays dont les niveaux d'arsenic hydrique élevés, le mode de vie et les habitudes alimentaires sont assez spécifiques et où règne encore un risque élevé de malnutrition. De ce fait, il est difficile de transposer directement les résultats de ces études à ceux obtenus dans d'autres pays industrialisés (avec plutôt des problèmes de sur-alimentation et d'exposition à des doses faibles à modérées), mais la méthodologie utilisée est à retenir. En effet, sur un plan méthodologique, les deux publications analysées sont de type cohorte. Elles permettent un recueil des données selon une démarche prospective, assurant ainsi une meilleure représentativité et une réduction du risque de biais (en particulier, biais de mémorisation), et donc contrairement aux études rétrospectives (de type écologique, transversale), à terme la possibilité de conclure en termes de causalité.

Lexique

- (1) Spectrométrie d'absorption atomique avec génération d'hydrure: méthode analytique permettant de doser des éléments chimiques présents à l'état de traces (quelques µg/L) dans l'eau. Cette méthode se base sur l'absorption sélective de photons par des atomes à l'état fondamental.
- (2) Modèle de Cox: le modèle de Cox est une méthode de régression multivariée au même titre que les modèles de régression logistique ou de régression linéaire, qui consistent tous à modéliser le phénomène que l'on étudie, c'est-à-dire la variable Y (variable dépendante) caractérisant l'événement par une fonction de plusieurs autres variables X (variables indépendantes) caractérisant les facteurs de risque et de confusion potentiels. Ce modèle permet la prise en compte simultanée de plusieurs variables pour expliquer la survenue d'un événement en tout ou rien.
- (3) Hazard ratio: basé sur la notion de risque instantané de décès dans un modèle de Cox par rapport à une variable donnée. Il s'agit de la modélisation de la probabilité de décès que l'on a dans une courbe de survie (Kaplan-Meier). En dessous de 1, il y a diminution du risque de décès dans le groupe étudié. Au-dessus de 1, il y a augmentation du risque de décès. L'intervalle de confiance ne doit pas contenir 1 pour la significativité statistique des résultats.
- (4) Aliments préférentiellement consommés dans les profils alimentaires pris en compte dans l'étude HEALS: (*) Profil « Courges et racines »: courges, tiges d'épinards, radis, citrouilles, choux, papayes vertes, patates douces; (**) Profil « Légumes »: choux-fleurs, choux, tomates, haricots, courges amères, courges bouteille, épinards, gombos, jaquiers, mangues; (***) Profil « Protéines animales »: lait, volailles, œufs, bananes, pastèques, thé, pain, bœuf, mouton, poissons.

Publications de référence

- Ahmad SA, Sayedd MH, Barua S *et al.* Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect.* 2001; 109: 629-631.
- Celik I, Gallicchio L, Boyd K *et al.* Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review. *Environ Res.* 2008; 108: 48-55.
- 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: 184-192.
- 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: 85-92.
- Engel A, Lamm SH. Arsenic exposure and childhood cancer-a systematic review of the literature. *J Environ Health.* 2008; 71: 12-16.
- Fangstrom B, Moore S, Nermell B *et al.* Breast-feeding protects against arsenic exposure in Bangladesh infants. *Environ Health Perspect.* 2008; 116: 963-969.
- 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: 299-310.
- Milton AH, Smith W, Rahman B *et al.* Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in Bangladesh. *Epidemiology.* 2005; 16: 82-86.

NRC. Arsenic in drinking water. 2001 Update. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

Rahman A, Vahter M, Ekstrom EC et al. Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: a cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol.* 2007; 165: 1389-1396.

Sengupta SR, Das NK, Datta PK. Pathogenesis, clinical features and pathology of chronic arsenicosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008; 74: 559-570.

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

Tseng CH. Cardiovascular disease in arsenic-exposed subjects living in the arseniasis-hyperendemic areas in Taiwan. *Atherosclerosis.* 2008; 199: 12-18.

Vahter M. Effects of arsenic on maternal and foetal health. *Annu Rev Nutr.* 2009; 29: 381-399.

von Ehrenstein OS, Guha Mazunder DN, Hira-Smith M et al. Pregnancy outcomes, infant mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India. *Am J Epidemiol.* 2006; 163: 662-669.

Wang A, Holladay SD, Wolf DC et al. Reproductive and developmental toxicity of arsenic in rodents: a review. *Int J Toxicol.* 2006; 25: 319-331.

Yu HS, Liao WT, Chai CY. Arsenic carcinogenesis in the skin. *J Biomed Sci.* 2006; 13: 657-666.

Zablotska LB, Chen Y, Graziano JH et al. Protective effects of B vitamins and antioxidants on the risk of arsenic-related skin lesions in Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2008; 116: 1056-1062.

Revue de la littérature

Bao L, Shi H. Potential molecular mechanisms for combined toxicity of arsenic and alcohol. *J Inorg Biochem.* 2010; 104: 1229-1233.

Autres publications identifiées

Karim MR, Salam KA, Hossain E et al. Interaction between chronic arsenic exposure via drinking water and plasma lactate dehydrogenase activity. *Sci Total Environ.* 2010; 409: 278-283.

Relation dose-réponse entre l'activité plasmatique du lactate déshydrogénase (LDH) et l'exposition à l'arsenic hydrique estimée soit par la teneur dans l'eau de boisson, soit par la concentration en As dans les cheveux et ongles de sujets vivant au Bangladesh – Proposition de la LDH comme nouveau biomarqueur d'effet précoce.

Meliker JR, Goovaerts P, Jacquez GM et al. Incorporating individual-level distributions of exposure error in epidemiologic analyses: an example using arsenic in drinking water and bladder cancer. *Ann Epidemiol.* 2010; 20: 750-758.

Proposition de différents modèles statistiques dérivés de la simulation de Monte Carlo (basés sur des mesures individuelles d'exposition) pour estimer le risque sanitaire lié à l'arsenic hydrique.

Muhammad S, Tahir Shah M, Khan S. Arsenic health risk assessment in drinking water and source apportionment using multivariate statistical techniques in Kohistan region, northern Pakistan. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48: 2855-2864.

Estimation du niveau d'exposition à l'arsenic hydrique et quantification du risque sanitaire dans une population du Pakistan Nord – Suite à des analyses statistiques multivariées, réflexions sur le risque identifié pour les populations et sur les paramètres physico-chimiques de qualité de l'eau en fonction des types de ressources disponibles dans cette région.

Tan SN, Yong JW, Ng YF. Arsenic exposure from drinking water and mortality in Bangladesh. *Lancet.* 2010; 376: 1641-1642; author reply 1642.

Note proposant une nouvelle technique de phyto-remédiation pour protéger les populations principalement exposées à l'arsenic par ingestion de riz contaminé – Capture de l'arsenic présent dans l'environnement par des fougères (Pteris vittata et Pityrogramma calomelanos).

Vahter M, Sohel N, Streatfield K et al. Arsenic exposure from drinking water and mortality in Bangladesh. *Lancet.* 2010; 376: 1641; author reply 1642.

Droit de réponse d'auteurs suite à une citation et une analyse erronée de leurs récents travaux mettant en évidence une augmentation du risque de mortalité non-accidentelle, par cancer et maladies infectieuses en fonction de l'exposition à l'arsenic hydrique dans une population au Bangladesh.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Arsenic, Contaminant, Drinking water, Epidemiological study, Exposure, Health risk.