

L'arsenic, poison et remède

Claude Monneret

L'arsenic et son histoire

Le nom « arsenic » provient du latin *arsenicum*, qui lui-même dérive du grec *arsenikon* signifiant « mâle » ou « viril ». Ce nom – dont l'étymologie signifie « qui dompte le mâle » – est intimement lié dans la croyance populaire au synonyme d'empoisonnement. C'est d'ailleurs pour cette raison que l'arsenic est parfois appelé la « poudre de succession » car permettant d'accélérer l'accès à un héritage... Nombre de faits divers lui sont liés. Parmi eux figure l'une des plus anciennes histoires d'empoisonnement pour la conquête du pouvoir, celle qui, dans l'Empire romain des premières décennies de notre ère, entraîna Agrippine à faire tuer son époux, l'empereur Claude, et le fils héritier de ce dernier, Britannicus, pour mener au pouvoir son propre fils Néron (qui fit d'ailleurs tuer sa mère par la suite). L'arsenic fut également lié aux pratiques de la famille Borgia. Catherine de Médicis, également nommée la Régente noire, grande adepte de magie et de sorcellerie, fut longtemps soupçonnée, de façon exagérée semble-t-il, d'y avoir eu recours.

Comme cela a été récemment souligné dans cette revue [1], l'arsenic a tenu une grande place dans la toxicologie française au cours du XIX^e siècle avec l'appareil de Marsh pour sa détection, et de grands noms de toxicologues y sont associés dont celui de Mateu Orfila i Rotger. Au cours de ce siècle, le cas le plus connu en France impliqua Marie Capelle, épouse Lafarge, qui fut accusée en 1840 d'avoir empoisonné mortellement son mari en truffant d'arsenic un gâteau qui lui était destiné.

Par la suite, le recours à l'arsenic pour empoisonner autrui, en raison sans doute des meilleures techniques médico-légales, diminua progressivement, ce qui lui fit perdre son statut de « roi des poisons » [1]. Toutefois, le XX^e siècle connut également un procès mémorable, celui de Marie Besnard, accusée d'avoir tué douze personnes, voisins et parents, à l'aide d'arsenic. Trois procès d'assises se succédèrent entre 1952 et 1961 ; ils tournèrent à la confusion des experts et au triomphe des avocats de la défense, et l'accusée fut finalement acquittée faute de preuves. Tout tournait autour de la question : l'arsenic retrouvé dans les cadavres provenait-il d'empoisonnement ou du milieu naturel ?

Mais pourquoi l'arsenic ? Assurément du fait de son efficacité doublée d'une absence totale de goût. C'est donc incontestablement le plus grand tueur chimique de l'histoire de l'humanité, au-delà de faits divers. En 2004, témoins de l'usage militaire de l'arsenic, trois chercheurs – les Allemands Tobias Bausinger et Johannes Preuß de l'Université Johannes Gutenberg de Mayence et le Français Éric Bonnaire de l'Office national des forêts – ont entrepris d'analyser les terrains à proximité de Verdun, l'arsenic et le perchlorate d'ammonium y ayant été utilisés comme détonateurs des obus. Ils ont montré que la concentration d'arsenic y était de 1 000 à 10 000 fois plus élevée que dans le milieu naturel [2]. Il convient également de rappeler que l'arsine (ou trihydrure d'arsenic, ou hydrogène arsénié), gaz très toxique d'odeur alliécée, fut utilisé durant la Première Guerre mondiale.



L'arsenic est connu depuis l'Antiquité. Le corps simple se présente comme un métal gris. Parmi ses composés, le trioxyde d'arsenic, As_2O_3 , a longtemps été le poison le plus populaire des criminels. Mais l'arsenic était aussi et est toujours utilisé dans la pharmacopée, notamment en chimiothérapie. Wikipédia, licence cc-by-2.0.

L'arsenic et ses composés

L'arsenic, corps simple, est à température ambiante un solide grisâtre, cassant et ressemble à un métal. Il a la particularité de ne pas fondre lorsqu'on le chauffe mais de passer directement à l'état gazeux (il se sublime). Il existe sous différentes formes chimiques dont l'arsenic blanc (ou trioxyde d'arsenic, As_2O_3 , le plus souvent utilisé dans les empoisonnements criminels, une des versions de la « mort-aux-rats »), l'arsenic rouge (As_4S_4 ou réalgar) et l'arsenic jaune (As_2S_3 ou orpiment), qui sont des sulfures d'arsenic. Les veines de minerai en France, dont celle de Salsigne [3], étaient constituées d'arsénopyrites $FeAs$ et de mispickel $FeAsS$ qui, après grillage et traitement acide, donnaient As_2O_3 .

Arsenic et médicaments (figure 1)

L'arsenic est présent dans la pharmacopée depuis l'Antiquité. Hippocrate l'employait quelque 400 ans avant notre ère pour soigner les ulcères cutanés. Depuis lors, Grecs et Chinois s'en sont servi pour traiter la syphilis, le cancer, la tuberculose, le paludisme...

À la fin du XIX^e siècle, la liqueur de Fowler, solution d'arsenic dans du bicarbonate de potassium (KH_2AsO_4), occupait une place de choix comme tonique, une indication qui n'est plus réservée aujourd'hui qu'aux chevaux.

Pour combattre l'anémie et l'asthénie propres à la maladie du sommeil, il y eut tout d'abord les dérivés de l'acide

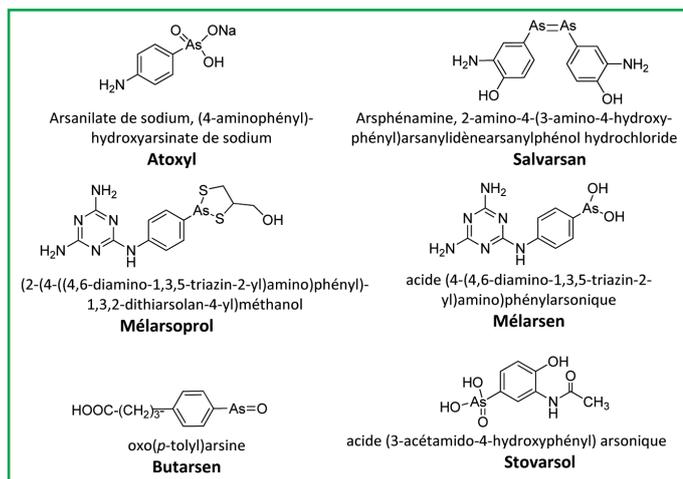


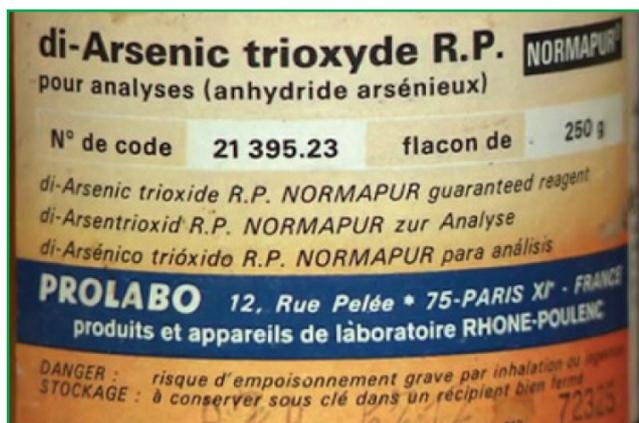
Figure 1 - Quelques dérivés de l'arsenic utilisés en thérapeutique.

arsanilique, ou acide para-aminophénylarsonique, dont le chef de file, l'arsinate de sodium, synthétisé par Antoine Béchamp en 1859, fut tout d'abord utilisé sous le nom d'Atoxyl dans le traitement des dermatoses simples, puis introduit en 1905 sous le nom de Trypoxyl contre la maladie du sommeil.

Ce fut ensuite, vers 1910, l'arsphénamine – plus connue sous le nom de Salvarsan ou de 606 –, mise au point par Paul Ehrlich et Sahachiro Hata. L'arsphénamine aura surtout son heure de gloire pour le traitement de la syphilis dans les années 1920-1945, ce qui vaudra d'ailleurs à Paul Ehrlich la renommée qui est la sienne. Toutefois, ce dérivé de l'arsenic présentant de graves risques (toxicité et cécité), il fera place à des dérivés de l'acide aminophénolarsinieux : la tryparsamide (poudre cristalline blanche de formule $C_8H_{10}AsN_2NaO_4$) et le mélarsen ($C_8H_{10}AsN_2NaO_4$), formé par réduction de l'arsénone correspondante, le mélarsen oxyde.

Par condensation avec le dimercaptopropanol, ce composé donna naissance au mélarsoprol ou Mel B, Arsobal®, certes moins toxique mais insoluble dans l'eau. Pour pallier cet inconvénient, le dimercaptopropanol fut remplacé par l'acide dimercaptosuccinique, ce qui conduisit au mélarsonyl, Mel W ou Trimélarsan®, rendu hydrosoluble par la présence dans cette molécule de deux groupements carboxyliques salifiés par le potassium [4].

Outre ces usages dans le traitement de la maladie du sommeil, plusieurs de ces dérivés organo-arseniés furent également utilisés dans le traitement de la syphilis (Atoxyl, Salvarsan, Sulfarsénol...) et trouvèrent plus récemment un regain d'intérêt dans le traitement de l'amibiase et autres maladies parasitaires [5].



La découverte de la pénicilline permettra un traitement mieux ciblé et efficace de la syphilis [5]. D'une façon générale, l'arrivée des antibiotiques et des chimiothérapies détrôna l'arsenic médicament.

Hasard, sérendipité, fait de l'histoire, l'arsenic blanc (As_2O_3 ou trioxyde d'arsenic) a été réintroduit en thérapeutique dans les années 1970 par des médecins de l'Université d'Harbin, dans le nord-est de la Chine. À cette époque de la révolution culturelle, les chercheurs de cette université furent envoyés dans la campagne pour retrouver les secrets de la médecine traditionnelle chinoise car Mao était persuadé que celle-ci était supérieure à la médecine occidentale. Certains de ces chercheurs s'intéressèrent aux vertus des oxydes d'arsenic utilisés depuis fort longtemps dans cette médecine traditionnelle. C'est le cas du Pishang, constitué essentiellement de trioxyde d'arsenic, utilisé pour le traitement de certaines maladies cutanées, l'asthme et la guérison de plaies chirurgicales.

Le Dr Zang Tingdong eut l'idée de solubiliser et d'injecter par voie intraveineuse l'un de ces oxydes, le trioxyde d'arsenic, As_2O_3 . Il obtint ainsi 80 % de guérison chez des patients atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LAP). Publiée en 1990 dans un journal chinois, cette découverte passa inaperçue. Ce n'est qu'en 1997 que ce travail fut publié de nouveau, cette fois-ci dans un périodique de fort impact, la revue *Blood*, en collaboration avec l'Université de Shanghai et le Pr Chen Zhu [6]. Ayant effectué préalablement un stage chez le Dr Hugues de Thé, directeur de recherche à l'Inserm/CNRS et à l'Université Paris-Diderot (hôpital Saint-Louis), le Pr Chen Zhu établit par la suite une collaboration avec Hugues de Thé pour comprendre le mécanisme. Cette collaboration les amena à conclure que l'arsenic détruit l'oncoprotéine appelée PML/RARA responsable de la maladie (figure 2).

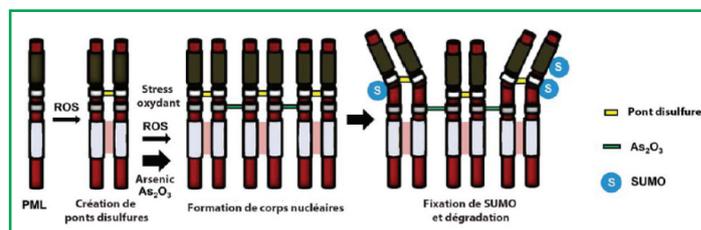


Figure 2 - Action de l'arsenic sur l'oncoprotéine PML/RARA. D'après © U944/UNMR7212, *Cancer Cell.*, 13 juillet 2010.

Un second acteur va bientôt entrer en jeu : l'acide rétinolique. En effet, la LAP résulte d'une translocation réciproque et spécifique entre les chromosomes 15 et 17, $t(15, 17)$, responsable de la fusion du gène PML de la leucémie promyélocytaire avec le gène tronqué du récepteur alpha de l'acide rétinolique (RAR-alpha). C'est une forme rare (environ 120 nouveaux cas par an en France) qui touche surtout des adultes d'âge moyen (avec une moyenne d'âge de 40 ans environ). Au-delà de cette translocation (15, 17), il faut savoir que le RAR-alpha est activé par les rétinoïdes, dont le prototype est l'acide rétinolique, dérivé actif de la vitamine A [7].

Plusieurs groupes, en Chine puis en France, ont parallèlement montré que l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA, figure 3) pouvait différencier les blastes de LAP en polynucléaires matures, aboutissant à une élimination progressive de cellules leucémiques. En 1992 puis 1993, un essai de phase I suivi d'un essai randomisé de phase III mené par le Pr Pierre Fenaux (Service d'hématologie clinique de l'hôpital Avicenne et Université Paris 13) et le Pr Laurent Degos (hôpital Saint-Louis et Université Paris 7) ont montré que

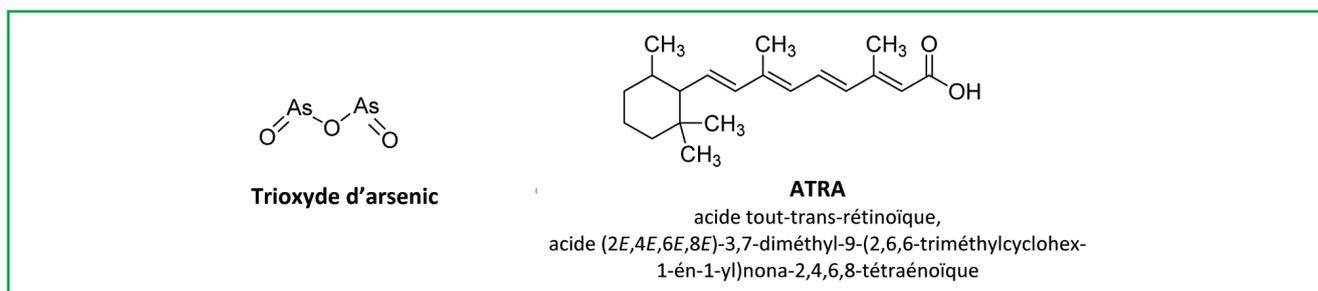


Figure 3.

l'administration d'ATRA suivie d'une chimiothérapie intensive permettait d'améliorer le taux de rémission complète des patients atteints de LAP et de diminuer le risque de rechute par rapport à la chimiothérapie seule. Dans un essai ultérieur, Fenaux *et al.* ont montré qu'un traitement d'entretien prolongé par ATRA et chimiothérapie à faible dose améliorait encore les résultats, portant au final le taux de guérison de 35 % à près de 80 % [8].

Hugues de Thé a de plus montré avec son équipe en 1999 que l'on peut guérir la leucémie sans chimiothérapie, par l'association synergique arsenic-ATRA [9]. Cette synergie bien démontrée aux niveaux biologique et clinique aboutissant à l'éradication des cellules responsables de la LAPM ne se ferait pas par différenciation mais par dégradation de l'oncoprotéine PML-RARA [10-11].

De nouvelles perspectives de développement du trioxyde d'arsenic dans les glioblastomes et médulloblastomes sont apparues dans les années 2005-2010 lorsque l'on a montré que ce composé était capable d'inhiber des voies de signalisation comme Notch et Hedgehog en inhibant la protéine GL11 [12]. On sait par ailleurs que l'activation de la voie Hedgehog favorise le développement de cancers par l'intermédiaire de cette protéine [13]. Ces effets ont été observés non seulement sur des cellules cancéreuses en culture, mais aussi sur des souris modèles d'un cancer cérébral de l'enfant, le médulloblastome, et d'une tumeur osseuse, le sarcome d'Ewing. Ainsi, la survie des souris modèles de médulloblastome passe de 4,8 à 7,4 mois après traitement par le trioxyde d'arsenic [14].

Des gens peu scrupuleux, ou comment faire des affaires sur le dos des malades

Cette belle histoire prend un tour plus saumâtre lorsque des confrères américains déposent un brevet couvrant la découverte, ce que les chercheurs français et chinois n'avaient pas fait, s'agissant d'une substance connue depuis l'Antiquité. La revue *Nature Medicine* a raconté comment l'un des relecteurs de l'article de l'équipe de Chen Zhu, chercheur au Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York, s'est engouffré dans la brèche en créant la compagnie Genta, qui produit à son tour du trioxyde d'arsenic soluble, et déposa en 1998 un brevet sur sa formulation. Le brevet passa ensuite entre les mains d'une firme de Seattle, Cell Therapeutics, qui racheta Genta en 2000 pour 15 millions de dollars (près de 12 millions d'euros). Elle revendra le produit pour 70 millions de dollars au laboratoire Cephalon en 2005. Selon Cephalon, le brevet couvre l'usage clinique du trioxyde d'arsenic et non la substance elle-même.

À titre d'information, le trioxyde d'arsenic est vendu en ampoule sous le nom de Trisenox® en solution de 1 mg/mL à diluer pour perfusion, au prix de... 393 euros l'ampoule !

Références

- [1] Bertomeu-Sánchez J.R., L'arsenic et les pièges de l'analyse chimique au XIX^e siècle, *L'Act. Chim.*, **2017**, *417*, p. 45.
- [2] Bausinger T., Bonnaire E., Preuß J., Exposure assessment of a burning ground for chemical ammunition on the Great War battlefields of Verdun, *Sci. Total Environ.*, **2007**, *382*, p. 259.
- [3] Bernier J.-C., La France, nouvel Eldorado ?, *L'Act. Chim.*, **2017**, *417*, p. 5.
- [4] Gibaud S., Jaouen G., Arsenic-based drugs: from Fowler's solution to modern anticancer chemotherapy, *Top. Org. Chem.*, **2010**, *32*, p. 1.
- [5] www.sleeping-sickness.ird.fr/anciennes_molecules.htm
- [6] Chen G.Q. *et al.*, Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I. As₂O₃ exerts dose-dependent dual effects on APL cells, *Blood*, **1997**, *89*, p. 3345.
- [7] www.recherche-cancer.net/espace-recherche/avancees-recentes/85-dernieres-avancees-dans-le-traitement-des-leucemies-aigues-promyelocytaires.html
- [8] Fenault P. *et al.*, All-transretinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and may prolong remissions in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a pilot study on 26 cases, *Blood*, **1992**, *80*, p. 2176.
- [9] Lallemand-Breitenbach V. *et al.*, Retinoic acid and arsenic synergize to eradicate leukemic cells in a mouse model of acute promyelocytic leukemia, *J. Exp. Med.*, **1999**, *189*, p. 1043.
- [10] Lo-Coco F. *et al.*, Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia, *N. Engl. J. Med.*, **2013**, *369*, p. 111.
- [11] Nasr R. *et al.*, Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation, *Nat. Med.*, **2008**, *14*, p. 1333.
- [12] Ding D., Lim K.S., Eberhart C.G., Arsenic trioxide inhibits Hedgehog, Notch and stem cell properties in glioblastoma neurospheres, *Acta Neuropathol. Commun.*, **2014**, *2*, p. 31.
- [13] Monneret C., Le cyclope et le hérisson, *L'Act. Chim.*, **2015**, *395*, p. 11.
- [14] Klinger P.H. *et al.*, Inhibition of SHH pathway mechanisms by arsenic trioxide in pediatric medulloblastomas: a comprehensive literature review, *Genet. Mol. Res.*, **2017**, *16*, doi: 10.4238/gmr16019412.



Claude Monneret

est président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie et directeur de recherche émérite au CNRS*.

* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.
Courriel : claudemonneret@curie.fr