

## INFORMATION

### **Les risques d'une libre consommation d'eau réductrice alcaline produite par électrolyse**

MOTS CLÉS : PURIFICATION DE L'EAU. ÉLECTROLYSE. ANTIOXYDANTS. NANOPARTICULES. PLATINE. MALADIES DE L'ESTOMAC. DIARRHÉE. TUMEURS. DIABÈTE. INFLAMMATION. IMMUNOMODULATION

### *Risks associated with unrestricted consumption of alkaline reduced water*

KEY-WORDS : WATER PURIFICATION. ELECTROLYSIS. ANTIOXIDANTS. NANOPARTICULES. PLATINUM. STOMACH DISEASES. DIARRHEA. NEOPLASMS. DIABETES MELLITUS. INFLAMMATION. IMMUNOMODULATION

Marc HENRY \* et Jacques CHAMBRON \*\*

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

## RÉSUMÉ

*Depuis 1965 la consommation d'eaux alcalines réductrices produites par des appareils d'électrolyse domestique (ERBE) a été agréée au Japon par le Ministère de la Santé du Travail du Bien-être pour traiter les troubles gastro-intestinaux. Ces appareils disponibles en France peuvent être acquis librement. L'information commerciale recommande la consommation de 1 à 1,5 L d'eau par jour non seulement dans les troubles gastro-intestinaux mais dans de nombreuses affections comme le diabète, le cancer, l'inflammation... Des recherches académiques au Japon n'ont été entreprises que depuis 1990 et ont démontré que l'agent actif est le dihydrogène dissout qui élimine in vivo le radical hydroxyle HO<sup>•</sup>. Il a été démontré par ailleurs que la dégradation des électrodes au cours du fonctionnement des appareils libère des nanoparticules de platine très réactives, dont la toxicité n'a pas encore été clairement évaluée. Cette information recommande d'alerter les autorités sanitaires sur l'existence de ces dispositifs médicaux générateurs de substances médicamenteuses et de produits de santé dont la mise sur le marché doit être impérativement régularisée.*

\* Université de Strasbourg 4, Rue Blaise Pascal CS 90032 — 67081 Strasbourg Cedex

\*\* Institut de Physique Biologique Faculté de Médecine 4, rue Kirschleger — 67085 Strasbourg Cedex

*Tirés-à-part* : Professeur Jacques CHAMBRON

Article reçu le 26 mai 2013, accepté le 7 octobre 2013.

## SUMMARY

*Consumption of alkaline reduced water produced by domestic electrolysis devices was approved in Japan in 1965 by the Minister of Health, Work and Wellbeing, for the treatment of gastrointestinal disorders. Today, these devices are also freely available in France. The commercial information provided with the devices recommends the consumption of 1 to 1.5 liters per day, not only for gastrointestinal disorders but also for numerous other illnesses such as diabetes, cancer and inflammation. Academic research on this subject has been undergoing in Japan since 1990, and has established that the active ingredient is dissolved dihydrogen, which eliminates the free radical HO<sup>\*</sup> in vivo. It has also been shown that electrode degradation during use of the devices releases highly reactive platinum nanoparticles, the toxicity of which is unknown. The authors of this report recommend alerting the French health authorities to the uncontrolled availability of these devices that generate drug substances and should therefore be subject to regulatory requirements.*

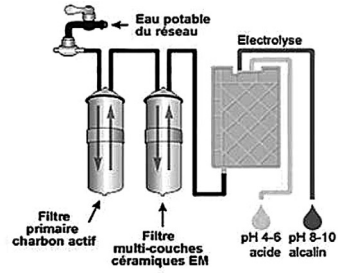
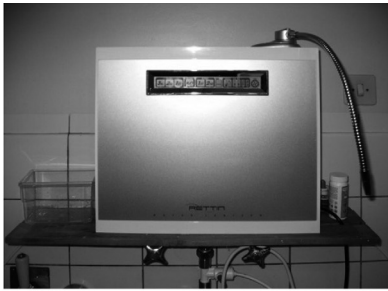
## INTRODUCTION

Depuis quelques années, des appareils d'électrolyse domestique de l'eau naturelle ont été développés au Japon avec la particularité d'utiliser un bac d'électrolyse comprenant un compartiment anodique et un compartiment cathodique séparés par une membrane semiperméable (figure 1). L'eau du compartiment anodique, dans lequel se dégage de l'oxygène, est désignée par l'acronyme « EOAE », pour « Eau Oxydante Acide produite par Electrolyse » et l'eau du compartiment cathodique, dans lequel se dégage de l'hydrogène, est désignée par l'acronyme « ERBE », pour « Eau Réductrice Basique produite par Electrolyse ».

L'ERBE a d'abord été produite industriellement pour les applications agro-alimentaires, mais très rapidement elle a été utilisée en médecine pour traiter les troubles gastro-intestinaux. Le Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être <sup>1</sup> a autorisé en 1965, par lettre aux préfetures, sa consommation exclusivement pour traiter : diarrhées chroniques, indigestion, fermentations stomacales et intestinales anormales, contrôle de l'acidité et indigestion, à condition de maintenir la concentration en calcium égale à celle de l'eau naturelle par addition de lactate de calcium. Par contre la documentation commerciale a fait état de ses propriétés thérapeutiques et prophylactiques non seulement sur les troubles gastro-intestinaux, mais aussi sur l'hypertension, le diabète, le cancer, l'inflammation, avant même que des études cliniques sérieuses n'aient été effectuées.

Cependant des voix se sont élevées pour critiquer cette pratique dont on ignorait les effets à long terme. L'homéostasie acido-basique, assurée par l'élimination de l'anhydride carbonique par la respiration, constituait un moyen physiologique aussi efficace que la neutralisation du suc gastrique par une solution de soude diluée. Une

1. Bulletin of the Monitoring and Guidance Dept. of the Ministry of Health and Welfare, Pharmaceutical Monitoring Vol. 57, issued on October 19, 1992.



A

B

FIGURE 1. — Appareil branché sur le réseau d'eau potable A  
Système de filtrage B

nouvelle évaluation clinique positive effectuée entre 1996 et 1999 [1] a permis aux autorités sanitaires d'agréer définitivement ces appareils d'électrolyse comme équipements médicaux pour l'usage domestique.

Les appareils importés en Europe ont obtenu le marquage CE, or ils n'ont, jusqu'à présent, pas été considérés comme des dispositifs médicaux assujettis aux autorisations en vigueur en France (figure 2).



FIGURE 2. — Exemples d'Appareils domestiques

Toute personne, séduite par les bienfaits de l'ERBE, peut acquérir librement un appareil d'électrolyse (1000 à 3000 €) et consommer, quelle que soit son âge, son sexe et son état de santé, 1,5 l à 2,0 l d'eau par jour selon les conseils donnés dans la notice de l'appareil. Il y a là un véritable problème de santé publique, s'il s'avérait que la consommation peut provoquer des effets secondaires délétères chez les sujets sains, et surtout masquer l'existence d'une pathologie et soustraire le patient à une thérapeutique curative.

Ce n'est qu'en 1990 que des recherches fondamentales, expérimentales et cliniques ont été entreprises dans des laboratoires universitaires, essentiellement au Japon et ont été publiées dans des périodiques internationaux à référés anonymes.

Basé sur l'analyse de ces travaux, ce rapport va donc tenter d'évaluer les enjeux de la libre consommation d'ERBE afin de mettre éventuellement les pouvoirs publics en garde contre les risques impliqués par la consommation de l'ERBE, sans avis médical. Ce rapport ne concerne pas l'étude des propriétés de l'EOAE qui est utilisée en usage externe, notamment comme antiseptique dans des hôpitaux et ne pose pas de problèmes de santé publique.

### Caractéristiques physicochimiques de l'ERBE.

Les performances des appareils, les valeurs de pH et de potentiel rédox varient sensiblement selon les caractéristiques locales de l'eau du réseau, les valeurs de la tension,  $V$ , de intensité du courant  $I$ , du débit de l'eau, de la température d'électrolyse. Le tableau 1 résume les résultats obtenus avant et après électrolyse en fonction des trois réglages basiques disponibles sur un appareil en test.

TABLEAU 1. — Caractéristiques physico-chimiques pour trois types d'eau réductrices alcalines électrolysées (ERBE).  $t$  durée de l'électrolyse,  $E_h$  potentiel rédox, résistivité,  $P$  puissance, caractérise la solution aqueuse par un seul paramètre car il est fonction du pH, du  $rH_2$  de la solution et de sa résistivité [2]. Une eau est considérée comme ayant une faible puissance électrochimique lorsque  $P < 30 \mu W$  et est considérée comme étant fortement active électro-chimiquement dès que  $W > 100 \mu W$ .

Eau	$t$ /min	$T$ /°C	pH	$E_h$ /mV	$rH_2$	$\pi/\Omega \cdot cm$	$P$ / $\mu W$
Entrée	0	14,6	7,26	+446	37,4	1684	253
Filtrée	0	15,7	7,28	+468	38,1	1651	275
ERBE #1	10	16,3	7,70	-587	2,1	1682	87
ERBE # 2	10	16,4	8,24	-640	1,2	1690	114
ERBE # 3	10	16,7	8,73	-682	0,9	1725	131

Si on la compare à l'eau naturelle potable, l'ERBE se caractérise par des valeurs de pH et de potentiel rédox  $E_h$  qui ne sont que très rarement rencontrées dans la nature. Ces eaux doivent donc être a priori classées dans la catégorie des eaux synthétiques.

Leur résistivité est de l'ordre de 1 600 à 1 700  $\Omega$ .cm, valeur stable dans le temps, les normes officielles tolérant une plage de 900 à 5 000  $\Omega$ .cm. Le pH varie dans l'intervalle 6,8 à 8,7 pour ce type d'appareillage et reste relativement stable dans le temps. Les normes officielles préconisent un pH des eaux de boisson compris entre 6,5 et 9. L'électrolyse ne produit donc pas de valeurs hors normes du pH. Le potentiel redox varie dans la fourchette -682 à -587mV avec une forte variation dans le temps. Les rH<sub>2</sub> étant compris entre 0,9 et 2, on constate que ce type d'appareillage est effectivement capable de fournir des eaux extrêmement réductrices.

Comme il n'existe aucune norme officielle concernant le potentiel rédox ou le rH<sub>2</sub> des eaux de boisson, on se trouve ici en pleine incertitude. Au plan naturel, l'eau la plus basique et la plus réductrice que l'on connaisse se trouve dans la mine d'ardoise « Brandholz » à Nordenau en Allemagne avec les caractéristiques suivantes : T = 8-10°C, pH = 8,01, E<sub>n</sub> = -250 mV (rH<sub>2</sub> = 14,7) correspondant à une puissance électrochimique P = 0,003  $\mu$ W. Même si des eaux présentant des caractéristiques similaires ont été également trouvées à Hita Tenryosui au Japon, à Tlacote au Mexique et à Nadona en Inde, il n'en reste pas moins que de telles caractéristiques sont extrêmement rares dans la nature.

La concentration moyenne de l'ERBE en dihydrogène est en fonction des réglages de 0, 5 mg/l et peut atteindre la concentration à saturation de 1,5 mg/l.

## ÉTUDES *IN VITRO* DES PROPRIÉTÉS REDOX DE L'ERBE

Bien que les autorisations n'aient été délivrées que pour le domaine des troubles gastro-intestinaux, l'ERBE a été prescrite à des patients hospitalisés atteints d'autres pathologies: le diabète, la goutte, la cirrhose du foie, les hépatites, l'hypertension, les tumeurs malignes du foie par H. Hayashi <sup>2</sup> dès 1985. Ayant constaté des améliorations, H. Hayashi a été à l'origine des premières recherches sur les propriétés réductrices *in vitro* de l'ERBE en suggérant que l'ERBE exerce ses propriétés grâce au dihydrogène dissout qui éliminerait les espèces réactives de l'oxygène ROS [3].

Ces études ont montré que le dihydrogène a la propriété d'éliminer : l'ion radical superoxyde O<sub>2</sub><sup>•-</sup> et l'eau oxygénée H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> actions similaire à celle de la sulfoxydismutase SOD, ou SOD-like et similaire à celle de la catalase ou CAT-like. L'ERBE perd toute activité lors qu'elle est soumise à une élévation de température de 120° C ce qui démontre que l'agent actif gazeux est bien le dihydrogène dissout [4].

Or on sait en chimie que de telles réactions exigent que le dihydrogène soit préalablement activé. On a découvert que cette activation était réalisée par des nanopar-

---

2. Le Dr. Hidemitsu Hayashi a développé la préparation d'eau enrichie en dihydrogène par l'action électrochimique de bâtonnets de magnésium jusqu'à saturation selon la réaction :  $Mg + 2 H_2O \rightarrow Mg(OH)_2 + H_2$  présentant des propriétés réductrices (appelée MSW pour Minéral Stick Water).

ticules de platine (NpPts) provenant des électrodes <sup>3</sup> qui par leur action catalytique activeraient le dihydrogène. Par ailleurs, l'ERBE éliminent les radicaux hydroxyles HO<sup>•</sup>, les plus agressifs parmi les ROS. L'existence des NpPts dépendrait du type d'appareil d'électrolyse, et l'activité SOD ne pourrait s'exercer qu'en présence d'antioxydants tels que l'acide ascorbique, la D-catéchine, la quercitine, qui joueraient le rôle des NpPts.

Enfin il a été montré que l'ERBE protégeait les composés sériques, les lipoprotéines, la bilirubine contre l'oxydation mais que ce pouvoir antioxydant était inférieur à celui de l'acide ascorbique et de la caféine [5].

L'analyse de ces travaux permet de conclure que l'ERBE élimine *in vitro* O<sub>2</sub><sup>•-</sup> et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, à condition de contenir des NpPts ou des antioxydants et qu'elle élimine directement HO<sup>•</sup>.

Il est important de souligner qu'une ERBE non contaminée par des NpPts n'élimine pas O<sub>2</sub><sup>•-</sup> et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, mais élimine O<sub>2</sub><sup>•-</sup> en présence d'antioxydants ce qui est le cas *in vivo*. Cette propriété est bénéfique s'ils sont produits en excès, mais délétère dans le cas contraire car ces molécules maintiennent l'homéostasie rédox et sont par ailleurs des agents de signalisation cellulaire.

## **LES ÉTUDES EXPÉRIMENTALES DES EFFETS PRODUITS PAR L'ADMINISTRATION DE L'ERBE ET DES EAUX ENRICHIES EN H<sub>2</sub> SUR DES MODÈLES DE PATHOLOGIES.**

Ces travaux en physicochimie ont en outre eu le mérite de susciter des recherches expérimentales *in vivo* sur des modèles de pathologies de cellules en cultures et des modèles animaux, dans lesquels le stress oxydant générateur de ROS joue un rôle pathogénique connu : le diabète, le cancer, les insuffisances rénales sévères, la sénescence, l'ischémie tissulaire.

### **Effets anti-diabétiques des ERBE**

Des recherches sur des cultures de cellules pancréatiques  $\beta$  (HIT-TI) du cobaye soumises à l'action de l'alloxane (dérivé cyclique de l'urée qui induit un diabète de type 1 par production de ROS) montrent que l'ERBE inhibe ses effets cytotoxiques.

---

3. Les électrodes des appareils d'électrolyse domestiques sont généralement en titane plaquées de platine, ce qui est moins onéreux que les électrodes en platine massif. Elles sont de ce fait plus fragiles. Les atomes d'hydrogène se forment à la surface de l'électrode par réduction des protons qui se trouvent accélérés par le champ électrique intense au niveau de la surface de la cathode. De l'hydrogène moléculaire se dissout dans l'eau mais des atomes qui sont de petite taille diffusent aisément dans le réseau cristallin du métal. Ce réseau est le siège d'un phénomène de « friction interne » notamment par formation de bulles de gaz qui le font éclater avec émission de nanoparticules.

Une diminution de la concentration du glucose et des peroxydes lipidiques sanguins par activation de l'hexokinase a été constatée chez des rats abreuvés avec de l'ERBE et une réduction de la glycémie et de la cholestérolémie ainsi que de la concentration des triglycérides par rapport aux témoins chez des rats OLETF <sup>4</sup>, qui présentent un état diabétique spontané du type 2, abreuvés d'eau enrichie en dihydrogène (MSW) [6].

### Effets sur les tumeurs cancéreuses

On a montré que l'ERBE entraînait le raccourcissement du télomère des cellules cancéreuses [7], et que le traitement de cellules d'adénocarcinomes du poumon A549 ou de type fibrosarcome HT1080 entraînait une forte réduction de leur prolifération alors que des cellules normales de type fibroblastes TIG-1 n'étaient pas affectées [8]. L'ERBE inhibe la sécrétion du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et ralentit l'angiogenèse tumorale.[9] L'ERBE exerce un effet protecteur sur des cellules Bab/c-3T3 traitées au 3-méthyl cholanthrène (initiateur) puis au phorbol-12-myristate-13-acetate (promoteur), mais pour inhiber l'étape de promotion, il fallait rajouter à l'ERBE des NpPts ( $\approx 10$  ppm) [10].

L'ERBE ralentit la croissance de tumeurs induites chez des souris C57 BL/6 inoculées avec des cellules en culture de mélanome B16 BL6, diminue la concentration des ROS dans le foie, les poumons, les reins mais les ROS sont augmentés dans la rate organe majeur pour l'immunité. L'ERBE agit comme antioxydant et comme immuno-modulateur.

### Effets de l'ERBE contaminée par les NpPts sur la sénescence

Les études expérimentales *in vivo* de l'action antioxydante des NpPts <sup>5</sup> ont été effectuées sur la sénescence en utilisant le modèle du nématode *Caenorhabditis elegans* et ses mutants développés pour les recherches en gérontogénomique.

L'ERBE protège le nématode d'une réduction de sa durée de vie provoquée par le stress oxydant induit par le paraquat (herbicide dérivé de la pyridine qui provoque *in vivo* un stress oxydant). Lorsque les NpPts sont liées à un peptide qui favorise leur internalisation cellulaire, la dose efficace est diminuée jusqu'à  $5 \mu\text{M}$ .

Des nématodes cultivés dans l'ERBE ont une durée de vie plus longue que ceux élevés dans l'eau pure et sont protégés contre l'action du paraquat. L'ERBE

4. Le rat OLETF (Otsaka Long Evans Tokushima Fatty) provient d'une souche Long Evans de Charles Rivers 1982 à l'origine d'une lignée développée par un élevage sélectif à l'Institut de Recherches Tokushima au Japon.

5. Les NP sont de véritables éponges à hydrogène, puisque pour une taille de 2 nm, elles peuvent adsorber jusqu'à 12 % d'atomes d'hydrogène par atome de platine sous une pression partielle de H<sub>2</sub> inférieure à 0,1 kPa. Elles exercent leurs propriétés réductrices par transfert d'électrons sur le peroxyde hydrogène et certains radicaux libres. Les NpPts sont aussi capables d'éliminer les ions radicaux superoxydes et les radicaux hydroxyles. Ce sont les particules les plus petites, 1 à 5 nm qui présentent le plus de capacité à réagir avec l'ion superoxyde.

contaminée avec des NpPts à la concentration de 2,5 ppb (5  $\mu$ M) est beaucoup plus active que l'ERBE non contaminée [11].

Dans ce modèle, l'action des NpPts sur la sénescence est significativement plus importante que celle du dihydrogène.

### **Étude de l'action du dihydrogène sur le stress oxydant induit sur des cultures de cellules culture et sur un modèle animal d'infarctus cérébral**

L'équipe du Professeur Shigo Ohta [12] a étudié l'action de l'antimycine inhibiteur du complexe respiratoire mitochondrial III ou des ions cuivreux sur des cellules néocorticales en culture, ischémiées par privation de glucose et le stress oxydant sur le cerveau de rat siège d'une ischémie focale par occlusion de l'artère cérébrale moyenne puis reperfusé. Ils ont montré que l'hydrogène agissait comme un agent antioxydant en éliminant exclusivement les radicaux hydroxyles HO<sup>•</sup>, mais qu'il est sans action sur O<sub>2</sub><sup>•-</sup> et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et le radical nitroxyde NO<sup>•</sup>.

Il faut souligner l'importance de l'élimination du radical hydroxyle HO<sup>•</sup> car c'est l'oxydant le plus fort parmi les ROS. Les mammifères ont perdu au cours de l'évolution le système de détoxification endogène pour les neutraliser ce qui peut être compensé par le dihydrogène.

Ce travail, publié dans le périodique Nature Medecine, a suscité un considérable intérêt parmi les scientifiques et les médecins au Japon en Corée et en Chine. Il s'est traduit par des études intensives <sup>6</sup> sur de nombreux modèles pathologiques dont certains avaient déjà été explorés, mais en administrant, ce qui était nouveau, le dihydrogène sous différentes modalités galéniques: en solutions injectables, en inhalation, comme collyre, en ingestion d'eau enrichie en dihydrogène, par barbotage du gaz, par actions électrochimiques du magnésium sur l'eau, très accessoirement par électrolyse, par une alimentation riche en féculents, par le curry, le mannitol et les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase ce qui a considérablement hypothéqué l'intérêt de l'ERBE.

On sait que, *in vivo*, la sulfoxydismutase, la catalase et la glutathion oxydase transforme un excès de ROS produit par le métabolisme en HO<sup>•</sup> et que ces mécanismes sont renforcés par des antioxydants apportés par l'alimentation: l'acide ascorbique, le tocophérol, les polyphénols, des thiols, la vitamine E, le carotène, des composés minéraux : le sélénium, le zinc. Ceci, explique que l'ERBE qui n'élimine

6. L'intérêt thérapeutique des recherches sur H<sub>2</sub> effectuées par l'équipe du Pr. S. Ohta a été à l'origine de l'organisation d'un congrès annuel au Japon, depuis 2009 (Medical Molecular Hydrogen Research Meeting). Au dernier symposium, en 2011, un nouveau périodique a été créé, Médical Gas Research (éditeur en chef Dr. Zhang Loma, Linda University CA), [13]. Il ressort de ceci que plus de 70 articles originaux ont été publiés dans des périodiques [14],[15]. Il faut néanmoins rappeler que les propriétés réductrices du dihydrogène sont bien connues en chimie, mais ce gaz était considéré en physiologie comme non réactif avec les tissus. Cependant des potentialités thérapeutiques avaient été déjà mises en évidence en cancérologie aux USA [16], sur l'inflammation en Angleterre [17] et en France [18], mais sont restées sans suite en Europe et aux États-Unis.



pas les ROS *in vitro*, les détruit indirectement *in vivo* via la réduction des radicaux HO<sup>•</sup> produits par la sulfoxydismutase, la catalase, la glutathionoxydase ainsi que l'action conjuguée des antioxydants.

L'action du dihydrogène ne se limite pas à l'élimination des excès de ROS.

Plusieurs rapports démontrent un effet du dihydrogène sur la régulation de l'expression des gènes, une action directe sur les voies de signalisation cellulaire stimulée par un excès de ROS et des effets immunomodulateurs. Tous les mécanismes de l'action de si faibles quantités de dihydrogène ne sont pas encore entièrement élucidés.

Ces études expérimentales *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence des propriétés thérapeutiques prophylactiques et curatives potentielles de l'ERBE dans certaines pathologies. C'est un donc médicament dont il convient d'évaluer des éventuels effets secondaires.

Ceux-ci pourraient être provoqués par une élimination excessive des espèces réactives de l'oxygène: O<sub>2</sub><sup>•-</sup> et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et compromettre l'homéostasie rédox de l'organisme.

Des effets secondaires pourraient être provoqués par la toxicité des NpPts <sup>7</sup> produites par la dégradation des électrodes. Il s'agit d'une toxicité chimique due au pouvoir catalytique du platine particulièrement fort pour des particules de taille comprise entre 2 et 5 nm. Elle a été jugée négligeable étant donné les faibles concentrations du platine dans l'ERBE (0,2-2,1ppb). Néanmoins il avait été fait état de troubles hépatiques sévères chez des sujets qui avaient absorbé de l'eau additionnée de NpPts, ce qu'une consommation régulière d'ERBE pourrait provoquer.

## ÉVALUATIONS CLINIQUES DE L'ERBE

### Affections gastro-intestinales

Les autorités sanitaires japonaises se sont basées, comme indiqué dans l'introduction, sur ces évaluations cliniques pour agréer définitivement les appareils d'électrolyse domestiques destinés à produire des eaux pour traiter les troubles gastro-intestinaux.

---

7. La seule étude toxicologique académique publiée n'a pas examinée une eau contaminée par des NpPts. [19]. Il s'agissait d'une étude expérimentale de la génotoxicité, de la mutagénéité et des effets cliniques secondaires produits par la consommation pendant 28 jours d'eau neutre enrichie en dihydrogène. Le gaz était produit par électrolyse, mais l'eau était enrichie dans un réservoir indépendant du bac d'électrolyse, donc elle n'était pas en contact avec les électrodes. L'étude concluait qu'il était possible de consommer en toute sécurité 20ml/Kg/j de cette eau. Le problème de la toxicité s'est posé en nanotechnologies à cause de l'usage à grande échelle des pots catalytiques qui en vieillissant dispersent des NpPts dans l'atmosphère. Il s'agit d'une toxicité par inhalation qui s'exerce du fait de l'état physique des particules de platine de 10 à 30 nm sur les endothéliums vasculaires et pulmonaires.. Elle se manifesterait au niveau des reins et du foie. Malgré l'augmentation actuelle du taux urinaire du platine, une toxicité basée sur les marqueurs de l'inflammation et du stress oxydant a été indétectable.

## Dialyse rénale

Les dialyses rénales effectuées avec des dialyseurs alimentés par de l'ERBE sont les seules applications cliniques sérieuses de l'ERBE. Elles ont permis de montrer qu'une hémodialyse effectuée avec de l'ERBE élimine la formation du peroxyde d'oxygène et de l'anion hypochlorite, préserve les structures des leucocytes, des cellules endothéliales ou des érythrocytes. Par ailleurs, la pression artérielle systolique diminue chez un nombre significatif de patients jusqu'à à 140 mm Hg, effets qui dépendent tous de son action antioxydante et de l'élimination des ROS [20, 21].

Aucune autre évaluation clinique de l'ERBE n'a été publiée à ce jour, car depuis les travaux de Ohsawa et *al.* 2007, les études cliniques ont été effectuées avec des eaux neutres ou alcalines enrichies en hydrogène soit par dissolution du gaz directement dans l'eau soit par la réaction électrochimique du magnésium sur l'eau.

On peut citer les études sur le traitement du diabète mellitus de type 2, sur le syndrome métabolique caractérisé par une, résistance à l'insuline, l'hypertension et les dyslipémies, sur les effets secondaires de la radiothérapie en oncologie, dans le syndrome métabolique et dans les myopathies miochondriales et inflammatoires [22]. Dans toutes ces pathologies caractérisées par un excès de formes oxygénées réactives des améliorations cliniques ont toujours été constatées.

## DISCUSSION ET CONCLUSION

L'ERBE a été introduite dès 1965 dans la pharmacopée au Japon, avec l'agrément définitif des autorités sanitaires en 2005, pour soulager les patients atteints de troubles gastro-intestinaux. L'agrément des autorités sanitaires a été fondé sur une évaluation clinique certes en double aveugle, mais concernant un nombre restreint de volontaires et sur une courte durée. Ces pathologies ou troubles fonctionnels sont probablement soulagés par l'alcalinité de l'ERBE, et éventuellement par le dihydrogène dissout, mais les conséquences d'une consommation régulière d'ERBE de 1,0 l à 1,5 l/j, ce qui correspond pour une eau de pH 9 à 11 à une solution de soude de concentration  $10^{-5}$  à  $10^{-3}$  mol/l et fortement réductrice, éventuellement contaminée par des nanoparticules de platine n'ont fait l'objet d'aucune étude toxicologique sur des éventuels effets secondaires délétères à long terme.

Les études physico-chimiques expérimentales *in vitro* ont montré que le dihydrogène était le principal agent responsable des propriétés antioxydantes de l'ERBE qui se manifestent par l'inhibition de l'oxydation de composés sériques, mais avec un rendement inférieur à ceux des antioxydants naturels comme l'acide ascorbique, le tocophérol et les polyphénols apportés par l'alimentation. L'élimination des formes oxydées réactives  $O_2^{\cdot-}$  et  $H_2O_2$  a été observée lorsque l'ERBE est contaminée par des nanoparticules de platine due à la dégradation des électrodes, ce qui a été confirmé par les études expérimentale *in vivo* notamment sur les modèles de sénescence.

Le résultat le plus important concerne la démonstration expérimentale de l'élimination sélective *in vivo* des radicaux hydroxyles HO<sup>•</sup> par le dihydrogène contre lesquels l'organisme est sans défense enzymatique, et que ce dihydrogène est sans action directe sur les ions superoxyde O<sub>2</sub><sup>•-</sup> et le peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produits par le métabolisme cellulaire dont il est vital de maintenir une certaine concentration puisque ce sont des molécules de signalisation cellulaires et des agents bactéricides dans les phagocytes [23].

Si l'ERBE n'a pas d'action sur les ROS *in vitro*, par contre elle élimine indirectement leur excédent *in vivo* par une action directe sur les radicaux hydroxyles HO<sup>•</sup> qui ont été produits par la sulfoxydismutase et la catalase tissulaire.

Excepté les applications cliniques de l'ERBE sur les affections gastro-intestinales et en hémodialyse, depuis les travaux de l'équipe de Shigeo Ohta, les évaluations cliniques n'ont été pratiquées qu'avec de l'eau enrichie en hydrogène soit par dissolution direct du gaz dans l'eau soit par action électrochimique du magnésium sur l'eau. Ces eaux de synthèse enrichies en hydrogène sont commercialisées au Japon et des appareils domestiques branchés sur le réseau d'eau potable permettent de les produire à moindre coût, ce qui limite l'intérêt des appareils d'électrolyse excepté pour la production d'EOAE. Tous les efforts des chercheurs se portent avec succès sur les propriétés thérapeutiques du dihydrogène. Il est surprenant qu'elles ne suscitent qu'indifférence auprès des chercheurs occidentaux, c'est probablement parce qu'elles ne sont pas considérées comme des thérapeutiques curatives mais des compléments palliatifs. Il n'en reste pas moins vrai que la consommation de l'ERBE sans contrôle de qualité et sans prescription médicale doit être prohibée.

## RECOMMANDATIONS

Compte tenu des conclusions de ce rapport, l'Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé doit être saisie du problème de la libre acquisition des appareils générateurs d'eau enrichie en dihydrogène ERBE par électrolyse, ERND eaux neutres ou alcalines ERBD enrichies en dihydrogène par action électrochimique du magnésium sur l'eau, ou tout autre technologie et de la consommation de ces eaux sans prescription médicales.

Il est recommandé à l'Agence de considérer les appareils générateurs d'eau enrichie en d'hydrogène, comme des dispositifs médicaux assujettis au marquage CE médical, les eaux de synthèse produites par ces dispositifs comme des médicaments et les eaux oxydantes et l'acide (EOAE), produite par électrolyse comme des produits de santé à usage externe.

Les constructeurs doivent être invités à se conformer à la législation, en vigueur en France, relative aux autorisations de mise sur le marché des appareils et des médicaments qu'ils produisent.

## Remerciements

Nous remercions vivement le Professeur Guy Burghard initiateur de cette étude, le Professeur Shirahata, M. Richard Haass pour l'exécution des mesures physico-chimiques et M<sup>me</sup> Joanne Young pour la révision du résumé en anglais.

## RÉFÉRENCES

- [1] Tashiro H, Kitahora T, Fujiyama Y, Banba T. Clininical evaluation of alkali-ionized water for chronic diarrhea- placebo-controlled double blind study. *Digestion & Absorption*. 2000; 23:52-6.
- [2] Orszagh J. Quelques aspects physico-chimiques des coordonnées bio-électroniques. *Sciences du Vivant*. Paris, Arys, 1992;4:45-62.
- [3] Hayashi H. Water, the chemistry of life, part IV. *Explore*. 1995;6:28-31.
- [4] Shirahata S, Kabayama S, Nakano M, Miura T, Kusumoto K, Gotoh M, et al., Electrolyzed-reduced water scavenges active oxygen species and protects DNA from oxidative damage. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1997;234:269-74.
- [5] Hirakoa A, Takemoto T, Suzuki T, Shinoara A, Chiba M, Shirao M, and Yoshimura Y. Studies on the properties and real existence of aqueous solution sytems that are assumed to have antioxidant activities by the action of active hydrogen. *J. Health Sci.* 2004;50:456-65.
- [6] Dan J, Ryu SH, Kim HW, Eun JY, Yang EJ, Lim SJ, et al. Anti-Diabetic Effect of Alkaline-Reduced Water on OLETF Rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2006;70:31-7.
- [7] Shirahata S, Murakami E, Kusumoto KI, Yamashita M, Oda M, Teruya K, et al., Telomere shortening in cancer cells by electrolyzed-reduced water. In K. Ikura (Ed.), *Animal cell technology: Challenges for the 21st century*, Dordrecht: Springer, 2002 Vol. XII, 355-9.
- [8] Komatsu T, Kabayama S, Hayashida A, Nogami H, Teruya K, Katakura Y, et al. Suppressive effect of electrolyzed reduced water on the growth of cancer cells and microorganisms. In E. Lindner-Olsson, N. Chatzissavidou, & L. Elke, *Animal cell technology: From target to market*. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher. 2001, 220-223.
- [9] Ye J, Li Y, Hamasaki T, Nakamichi N, Komatsu T, Kashiwagi T et al. Inhibitory effect of electrolyzed reduced water on tumor angiogenesis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2008;31:19-26.
- [10] Nishikawa R, Teruya K, Katakura Y, Osada K, Hamasaki T, Kashiwagi T, et al. Electrolyzed-reduced water supplemented with platinum nanoparticles suppress promotion of two-stage cell transformation. *Cytotechnology*. 2005;47:97-105.
- [11] Kim J, Shirasawa Y, Miyamoto Y. The effect of TATconjugated platinum nanoparticles on lifespan in a nematode *Caenorhabditis elegans* model. *Biomaterials*. 2010;31:5849-54.
- [12] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nature Medicine*. 2007;13:688- 94.
- [13] Ohta S, Nakao A, Ohno K. The Medical Molecular Hydrogen Symposium: An inaugural symposium of the journal *Medical Gas Research*. *Medical Gas Research*. 2011;1:10-7.
- [14] Zheng XF, Sun XJ, Xia ZF. Resuscitation, a new cytoprotective approach, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011;38:155-63.

- [15] Shirahata S, Hamasaki T, Teruya K. Advanced research on the health benefit of reduced water. *Trends Foods Sci. Technol.* 2012;23:124-31.
- [16] Dole M, Wilson FR, Fife WP. Hyperbaric Hydrogen Therapy: A Possible Treatment of Cancer. *Science.* 1975;190:152-4.
- [17] Jones D. Gas therapy. *Nature.* 1996;383:676.
- [18] Gharib B, Hanna S, Abdallahi OMS, Lepidi H, Gardette B, De Reggi M. Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasite-induced inflammation. *C.R. Acad. Sci. Paris, Life Science.* 2001;324:719-24.
- [19] Saitoh Y, Harata Y, Mizuhashi F, Nakajima M, Miwa N. Biological safety of neutral-pH hydrogen-enriched electrolyzed water upon mutagenicity, genotoxicity and subchronic oral toxicity. *Toxicology and Industrial Health.* 2010;26:203-16.
- [20] Huang KC, Yang CC, Lee KT, Chien CT. Reduced hemodialysis-induced oxidative stress in end-stage renal disease patients by electrolyzed reduced water. *Kidney International.* 2003; 64:704-14.
- [21] Nakayama M, Nakano H, Hamada HI, Ilami N, Nakazawa R, Ito S. A novel bioactive haemodialysis System using dissolved dihydrogen (H<sub>2</sub>) produced by water electrolysis: a clinical trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010;25:3026-33.
- [22] Ito M, Sahashi TI, Ichihara M, Ito M, Ohno K. Open-label trial and randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of hydrogen-enriched water for mitochondrial and inflammatory myopathies. *Medical Gas Research.* 2011;1:24-32.
- [23] Dröge W. Free radicals in Physiological Control of Cell Fonctions. *Physiological Review.* 2002; 82:47-95.

