

**RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE**

# Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées à l'arsenic inorganique du fait de leur lieu de résidence

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

**ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE**

**Février 2020**

Ce document n'est pas le texte des recommandations

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences des patients.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : « Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique ».

**Tableau 1. Grade des recommandations**

<b>A</b>	<b>Preuve scientifique établie</b> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées, revues systématiques d'études expérimentales ou métrologiques bien conduites (prenant en compte la pertinence des méthodes de mesure, les éventuelles relations dose-effet ou dose-réponse et la convergence des résultats obtenus).
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte, des études métrologiques bien conduites dans un échantillon représentatif de la population générale, des études caractérisant les relations dose-effet ou les relations entre l'exposition et les concentrations d'un indicateur biologique d'exposition, méthodologiquement bien conduites, en population générale, dans une cohorte de travailleurs ou chez des volontaires.
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
<b>AE</b>	<b>Accord d'experts</b> En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne soient pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service communication – information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

# Table des matières

Abréviations et acronymes .....	5
Introduction .....	8
<b>1. Sources d'exposition de la population générale à l'arsenic inorganique et déterminants de sa bioaccessibilité et de sa biodisponibilité.....</b>	<b>10</b>
1.1 Sources naturelles d'arsenic inorganique .....	10
1.1.1 Fond géochimique .....	10
1.1.2 Arsenic dans l'eau .....	10
1.2 Sources de pollution anthropique.....	10
1.2.1 Production d'arsenic et de dérivés inorganiques.....	10
1.2.2 Utilisations de l'arsenic et de ses dérivés inorganiques .....	11
1.2.3 Déchets .....	11
1.3 Exposition humaine à l'arsenic.....	12
1.3.1 Expositions professionnelles .....	12
1.3.2 Expositions environnementales.....	13
1.4 Synthèse.....	24
1.5 Recommandations.....	25
<b>2. Effets toxiques de l'arsenic inorganique et valeurs toxicologiques de référence .....</b>	<b>26</b>
2.1 Effets sur la santé de l'arsenic inorganique et relations dose-effet ou dose-réponse .....	26
2.1.1 Toxicité aiguë .....	26
2.1.2 Toxicité chronique .....	26
2.1.3 Génotoxicité et cancérogénicité .....	35
2.2 Valeurs toxicologiques de référence pour la protection de la population générale .....	42
2.2.1 Effets toxiques à seuil de dose.....	42
2.2.2 Effets toxiques sans seuil de dose .....	46
2.2.3 Synthèse et discussion.....	49
2.2.4 Recommandations.....	56
<b>3. Toxicocinétique de l'arsenic inorganique et indicateurs biologiques d'exposition.....</b>	<b>57</b>
3.1 Toxicocinétique et métabolisme de l'arsenic inorganique .....	57
3.1.1 Absorption .....	57
3.1.2 Distribution.....	58
3.1.3 Métabolisme .....	58
3.1.4 Excrétion.....	60
3.1.5 Modèles PBPK .....	60
3.1.6 Synthèse.....	66
3.2 Mécanismes des effets toxiques de l'arsenic inorganique.....	67
3.3 Indicateurs biologiques d'exposition .....	68
3.3.1 Techniques d'analyse (2, 3, 387, 388) .....	68
3.3.2 Indicateurs biologiques d'exposition.....	69
3.3.3 Recommandations.....	72
3.4 Valeurs biologiques de référence.....	73
3.4.1 Valeurs observationnelles .....	73
3.4.2 Valeur sanitaire.....	76
3.4.3 Synthèse.....	78
3.4.4 Recommandation .....	78
3.5 Indicateurs biologiques d'effets précoces .....	79
<b>4. Intérêt et modalités de dépistage sur la population cible .....</b>	<b>80</b>
4.1 Populations sensibles.....	80
4.2 Valeurs de référence de l'arsenic dans les sols.....	81

4.2.1	Valeurs de références observationnelles .....	82
4.2.2	Valeurs guides sols et paramètres pris en compte dans les calculs du quotient de danger .....	83
4.3	Outils du dépistage.....	85
4.4	Discussion .....	85
4.5	Transmission et conservation des résultats du dépistage biométriologique .....	91
4.6	Synthèse.....	91
4.7	Recommandations.....	92
<b>5.</b>	<b>Diagnostic, prise en charge et surveillance de l'intoxication par l'arsenic .....</b>	<b>95</b>
5.1	Diagnostic d'effets sur la santé de l'arsenic inorganique.....	95
5.2	Traitement de l'intoxication chronique par l'arsenic.....	100
5.2.1	Chélation .....	100
5.2.2	Autres mesures thérapeutiques.....	104
5.2.3	Synthèse.....	107
5.2.4	Recommandations.....	107
5.3	Prévention des intoxications par l'arsenic inorganique.....	107
5.3.1	Sources et modes de contamination par l'arsenic inorganique .....	108
5.3.2	Diminution de l'exposition à l'arsenic.....	108
5.3.3	Synthèse.....	109
5.3.4	Recommandations.....	110
5.4	Surveillance médicale.....	110
5.4.1	Suivi biométriologique de la mise en œuvre des mesures de prévention .....	110
5.4.2	Surveillance biométriologique des personnes à risque élevé de contamination par l'arsenic des sols .....	110
5.4.3	Surveillance clinique des personnes à risque élevé d'effets sur la santé de l'arsenic des sols .....	111
5.4.4	Recommandations.....	114
<b>6.</b>	<b>Validation .....</b>	<b>116</b>
6.1	Avis de la commission.....	116
6.2	Adoption par le Collège de la HAS.....	116
	Annexe 1. Méthode de travail .....	117
	Annexe 2. Recherche documentaire.....	120
	Annexe 3. Note d'appui scientifique et technique de l'Anses .....	125
	Annexe 4. Fiche de renseignements pour l'interprétation des résultats des dosages d'arsenic urinaire.....	132
	Annexe 5. Glossaire.....	133
	Références .....	134
	Participants .....	156
	Fiche descriptive .....	159

## Abréviations et acronymes

<b>AAS</b> .....	Spectrométrie d'absorption atomique
<b>ADN</b> .....	Acide désoxyribonucléique
<b>AFNOR</b> .	Association française de normalisation
<b>AFS</b> .....	Spectrométrie de fluorescence atomique
<b>Anses</b> ...	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<b>ANSP</b> ....	Santé publique France (Agence nationale de santé publique)
<b>ARS</b> .....	Agence régionale de santé
<b>Asi</b> .....	Arsenic inorganique
<b>AsIII</b> .....	Arsenic trivalent
<b>AsV</b> .....	Arsenic pentavalent
<b>ATSDR</b> ..	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
<b>BASOL</b> .	Base de données Basol sur les sites et sols pollués ou potentiellement pollués appelant une action des pouvoirs publics, à titre préventif ou curatif
<b>BE</b> .....	<i>Biomonitoring equivalent</i>
<b>BMC</b> .....	Benchmark concentration
<b>BMCL</b> ....	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMC
<b>BMD</b> .....	Benchmark dose
<b>BMDL</b> ....	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD
<b>CAS</b> .....	Chemical Abstract Service
<b>CCA</b> .....	Chrome-cuivre-arsenic
<b>CIRC</b> ....	Centre international de recherche sur le cancer
<b>cm</b> .....	Centimètre
<b>COFRAC</b>	Comité français d'accréditation
<b>DDASS</b> .	Direction départementale de l'action sanitaire et sociale
<b>DGS</b> : ...	Direction générale de la santé
<b>DHT</b> .....	Dose hebdomadaire tolérable
<b>DJA</b> .....	Dose journalière admissible
<b>DJE</b> .....	Dose journalière d'exposition
<b>DMA</b> .....	Acide diméthylarsinique
<b>DMSA</b> ...	Acide dimercaptosuccinique ou Succimer
<b>EAT2</b> .....	Étude de l'alimentation française n°2
<b>EAT i</b> .....	Étude de l'alimentation française infantile
<b>EDTA</b> ....	Ethylènediamine tétraacétate
<b>EFSA</b> ....	European Food Safety Authority
<b>ENNS</b> ....	Étude nationale nutrition santé
<b>EQRS</b> ....	Évaluation quantitative des risques sanitaires
<b>ERI</b> .....	Excès de risque individuel

**ERU** ..... Excès de risque unitaire  
**FDIS**..... Final draft International Standard  
**FoBIG** ... Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH  
**FSH**..... Hormone folliculo-stimulante  
g..... Gramme  
**HAS** ..... Haute Autorité de santé  
**IC** ..... Intervalle de confiance  
**ICP-MS** . Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif  
**ICPE**..... Installations classées pour la protection de l'environnement  
**Ineris** .... Institut national de l'environnement industriel et des risques  
**INRA** ..... Institut national de la recherche agronomique  
**ISO** ..... International Organization for Standardization  
j..... Jour  
**JECFA** .. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives  
**kg**..... Kilogramme  
L..... Litre  
**LH** ..... Hormone lutéinisante  
**LOAEL**.. *Lowest observed adverse effect level* (Dose minimale produisant des effets néfastes)  
**mg**..... Milligramme  
**µg**..... Microgramme  
**MMA** ..... Acide monométhylarsonique  
**MRL** ..... *Minimum risk level* (VTR de l'ATSDR)  
**m<sup>3</sup>** ..... Mètre cube  
**ng**..... Nanogramme  
**NEPC** .... National Environment Protection Council  
**NOAEC** . *No observed adversed effect concentration* (Concentration maximale sans effet néfaste)  
**NOAEL** . *No observed adverse effect level* (Dose maximale sans effet néfaste)  
**OEHHA** . California Office of Environmental Health Hazard Assessment  
**OES** ..... Spectrométrie d'absorption optique  
**OMS**..... Organisation mondiale de la santé  
**OR**..... *Odds ratio*  
**PBPK (modèle)** *Physiologically based pharmacokinetic* (modèle pharmacocinétique à fondements physiologiques)  
**p.c.** ..... Poids corporel  
**QD**..... Quotient de danger  
**RBP** ..... Recommandation de bonne pratique  
**REL**..... *Reference exposure level* (VTR de l'OEHHA)  
**RfD**..... *Reference dose* (VTR de l'US-EPA)  
**RIVM** ..... *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu*

- RNV3P** . Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles et de l'environnement
- RPC** ..... Recommandations pour la pratique clinique
- SAA** ..... Spectrométrie d'absorption atomique
- SFMG**.... Société française de médecine générale
- SFMT** .... Société française de médecine du travail
- SFSE**..... Société française de santé et environnement
- SFSP**..... Société française de santé publique
- SFTA**..... Société française de toxicologie analytique
- SH**..... Sulfhydryle
- STC**..... Société de toxicologie clinique
- TCEQ** .... Texas Commission on Environmental Quality
- USA** ..... États-Unis d'Amérique
- US EPA**. United States Environmental Protection Agency
- VCI**..... Valeur de constat d'impact
- VDSS** .... Valeur de définition de source sol
- VGS** ..... Valeur guide sol
- VLEP**..... Valeur limite d'exposition professionnelle
- VTR**..... Valeur toxicologique de référence

## Introduction

### Contexte d'élaboration de la recommandation

À la demande de la Direction générale de la santé (DGS), la Haute Autorité de santé (HAS) a élaboré, en partenariat avec la Société de toxicologie clinique (STC), une recommandation de bonne pratique (RBP) à l'intention des professionnels de santé pour le dépistage, la prise en charge et le suivi des populations résidant sur des sites à risque de pollution par l'arsenic inorganique.

En France, sont recensés à ce jour plus de 7 000 sites et sols pollués ou potentiellement pollués du fait d'activités industrielles anciennes (anciens sites miniers, anciennes installations classées pour la protection de l'environnement [ICPE], etc.) ou actuelles, appelant une action des pouvoirs publics à titre préventif ou curatif (base de données BASOL). L'action des agences régionales de santé (ARS) pour la gestion sanitaire de l'exposition des populations *via* les sites et sols pollués s'inscrit dans le cadre de la méthodologie nationale de gestion de ces sites, portée par la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) du Ministère de la transition écologique et solidaire, et qui a fait l'objet d'une actualisation par la note du 19 avril 2017 relative aux sites et sols pollués<sup>1</sup>. L'organisation des services déconcentrés et de l'ARS autour du préfet est précisée dans l'instruction technique du 27 avril 2017 relative à la gestion des sites pollués et de leurs impacts nécessitant la mise en œuvre de mesures de gestion sanitaire et d'études de santé et/ou de mesures de gestion sanitaire des productions animales et végétales<sup>2</sup>. Une instruction ministérielle du 13 juin 2019 précise le rôle des ARS dans la gestion des situations de sites et sols pollués exposant les populations riveraines, ainsi que leur articulation avec les autres acteurs mobilisés<sup>3</sup>. L'arsenic est l'un des polluants inorganiques les plus souvent impliqués. Une concentration élevée d'arsenic dans les sols peut également être observée du fait du fond géochimique, en l'absence de pollution industrielle.

Les populations résidant<sup>4</sup> sur des sols dont la concentration d'arsenic est élevée peuvent se contaminer, du fait de l'inhalation et/ou de l'ingestion des dérivés impliqués (par manutention de poussières, consommation d'aliments produits sur le site). Le risque de contamination des individus (et celui d'effets sanitaires indésirables résultants) dépend du comportement des individus, mais aussi de la bioaccessibilité et de la biodisponibilité des formes de l'arsenic présentes dans les sols.

Les dérivés de l'arsenic présents dans les sols sont inorganiques et ont une toxicité élevée. L'exposition répétée à de faibles doses peut être à l'origine de multiples effets sanitaires : cutanés, respiratoires, hépatospléniques, neurologiques, cardiovasculaires, métaboliques, sur la reproduction et cancérogènes.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie à l'occasion de ce projet par la HAS pour la réalisation d'un appui scientifique et technique relatif à des propositions de valeurs de référence pour l'arsenic (valeurs toxicologiques de référence et *biomonitoring équivalents*). Elle a participé au groupe de travail et a produit une analyse critique de la démarche de construction de ces valeurs telle que décrite dans l'argumentaire de la recommandation.

---

<sup>1</sup> [Note du 19 avril 2017 relative aux sites et sols pollués - Mise à jour des textes méthodologiques de gestion des sites et sols pollués de 2007](#) ; disponible sur le site [Legifrance.gouv.fr](http://legifrance.gouv.fr)

<sup>2</sup> [Instruction interministérielle n° DGS/EA1/DGPR/DGAL/2017/145 du 27 avril 2017](#) ; disponible sur le site [Legifrance.gouv.fr](http://legifrance.gouv.fr)

<sup>3</sup> [Instruction ministérielle n° DGS/EA1/2019/43 du 13 juin 2019 précisant les missions des Agences régionales de santé dans la gestion sanitaire des sites et sols pollués.](#)

<sup>4</sup> La résidence peut être considérée comme habituelle si elle est de plusieurs heures par jour, plusieurs jours par semaine, quel que soit le site (résidences avec jardin, jardins collectifs, terrains d'activités sportives ou de loisirs).



## Objectifs de la recommandation

Les enjeux de cette recommandation de bonne pratique sont la prévention des effets sur la santé de l'exposition environnementale à l'arsenic inorganique, l'identification de populations à risque, la détection précoce des contaminations et des effets sur la santé de l'arsenic inorganique dans ces populations, une meilleure prise en charge médicale et un suivi adapté et harmonisé des personnes contaminées ou à risque de l'être.

Les objectifs de cette recommandation sont :

- de définir l'intérêt et les modalités de dépistage des contaminations par l'arsenic inorganique, dans les populations résidant sur des sites pollués par cet élément ;
- de proposer des modalités de prise en charge des personnes intoxiquées pour le diagnostic, le traitement et le suivi de leur intoxication.

Les points suivants développés au préalable dans ce document sont un pré-requis indispensable à la réalisation des objectifs de cette recommandation :

- l'identification des sources d'exposition de la population générale à l'arsenic inorganique et la caractérisation des modalités des contaminations ;
- la caractérisation des effets toxiques de l'arsenic inorganique et l'identification des valeurs toxicologiques de référence garantissant la préservation de la santé des personnes exposées ;
- la caractérisation de la toxicocinétique et du métabolisme de l'arsenic inorganique, ainsi que l'identification des indicateurs biologiques d'exposition et leurs valeurs de référence.

## Limites de la recommandation

Le champ de cette recommandation est limité au dépistage, à l'évaluation, au traitement et à la prévention des effets sur la santé, associés à l'exposition environnementale à l'arsenic inorganique.

Sont exclues du champ de l'analyse :

- les expositions professionnelles à l'arsenic inorganique ;
- les expositions aiguës à l'arsenic inorganique ;
- les expositions aux dérivés organiques de l'arsenic.

## Populations concernées

Cette recommandation vise les personnes résidant sur des sites dont la pollution par l'arsenic inorganique est avérée ou possible.

## Professionnels concernés

Cette recommandation de bonne pratique est destinée :

- à tous les professionnels de santé, notamment les médecins généralistes, pédiatres, dermatologues, gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, médecins scolaires, toxicologues, biologistes, pharmaciens, infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes, vétérinaires, ainsi que les professionnels de la petite enfance et d'aide à domicile ;
- aux équipes de santé publique participant à l'évaluation des risques et à l'organisation des prises en charge médicales des personnes résidant sur des sites pollués ou potentiellement pollués par l'arsenic inorganique ;
- aux toxicologues analystes réalisant les analyses des milieux potentiellement pollués par l'arsenic inorganique ou des liquides biologiques ou des tissus des personnes résidant sur ces sites ;
- aux associations de riverains ou d'usagers de sites pollués par l'arsenic inorganique ;
- aux représentants des pouvoirs publics.

# 1. Sources d'exposition de la population générale à l'arsenic inorganique et déterminants de sa bioaccessibilité et de sa biodisponibilité

Il existe quatre valences de l'arsenic : -3, 0, +3 et +5. Les composés les plus fréquemment présents dans l'environnement et ceux qui sont les plus utilisés professionnellement sont des dérivés trivalents (+3) et pentavalents (+5). Naturellement, en milieu oxygéné les composés dominants sont pentavalents.

## 1.1 Sources naturelles d'arsenic inorganique (1-3)

### 1.1.1 Fond géochimique

L'arsenic est un métalloïde largement distribué dans la croûte terrestre où sa concentration moyenne est de 3 mg/kg. Il est présent à l'état de traces dans la plupart des sols, dans l'air et dans l'eau. Les principaux minerais d'arsenic sont des dérivés soufrés : le réalgar ( $\text{As}_4\text{S}_4$ ), l'orpiment ( $\text{As}_2\text{S}_3$ ), l'arsénolite ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) et l'arsénopyrite ( $\text{FeS}_2$ ,  $\text{FeAs}_2$ ), mais plus de 150 minéraux différents contiennent de l'arsenic. L'arsenic est souvent associé aux minerais d'or, de plomb et de cuivre, parfois à ceux d'étain, de zinc et de cobalt. Sa concentration dans le charbon est généralement comprise entre 10 et 30 mg/kg. En conséquence, certains sols ont naturellement des concentrations d'arsenic de plusieurs dizaines ou plusieurs centaines de milligrammes par kilogramme.

### 1.1.2 Arsenic dans l'eau

La solubilité dans l'eau des composés inorganiques de l'arsenic est très variable. Elle dépend de l'espèce impliquée et aussi du pH du milieu et des ions éventuellement associés.

La concentration d'arsenic dans l'eau de mer est habituellement comprise entre 1 et 2  $\mu\text{g/L}$ . Dans les zones géographiques où le fond géochimique en arsenic des sols n'est pas élevé et à distance de toute source de pollution, la concentration dans les eaux de surface et souterraines est généralement comprise entre 1 et 10  $\mu\text{g/L}$  mais, dans certaines régions du monde, elle peut être beaucoup plus élevée, en raison de la présence de minerais riches en arsenic dans les sols : des concentrations de plusieurs dizaines, plusieurs centaines, voire plusieurs milliers de microgrammes par litre ( $\mu\text{g/L}$ ) ont ainsi été rapportées à Taïwan, au Bengale, au Bangladesh, au Chili, en Argentine, au Mexique, en Mongolie, dans certains états des États-Unis (Alaska, Californie, Nevada, Utah, Washington) et aussi en Europe (en particulier, en Finlande) et en France (en Alsace, dans le sud du Massif central, dans les Pyrénées, dans les Pays de la Loire...). Dans l'eau douce et dans l'eau salée, l'arsenic inorganique est partiellement méthylé en acide monométhylarsonique (MMA) et en acide diméthylarsinique (DMA), par des micro-organismes.

## 1.2 Sources de pollution anthropique (1-3)

### 1.2.1 Production d'arsenic et de dérivés inorganiques

L'arsenic est un sous-produit des métallurgies du cuivre, du plomb, du cobalt et de l'or. Dans ces industries, c'est principalement du trioxyde d'arsenic (ou anhydride arsénieux,  $\text{As}_2\text{O}_3$  ; numéro CAS : 1327-53-3) qui est produit. Les principaux producteurs actuels d'arsenic sont la Chine, le Maroc, la Namibie, la Russie et la Belgique. La France ne produit plus d'arsenic. La production mondiale annuelle est stable depuis le début de cette décennie et d'environ 40 000 tonnes. Elle était d'un peu plus de 50 000 tonnes par an, dans les années 2000.

Les métallurgies des métaux non-ferreux sont les principales sources de pollution anthropique par l'arsenic inorganique, du fait des minerais traités et de l'utilisation de combustibles fossiles, en

particulier de celle de charbon. Les anciens sites miniers peuvent également être des sources de contamination environnementale du sol et des eaux, voire de sédiments. Par exemple, dans le Gard, sur les sites de Carnoulès et Croix-de-Pallières qui ont hébergé une importante activité d'extraction de minerais métalliques jusqu'au siècle dernier, des études environnementales ont mis en évidence des teneurs en arsenic exceptionnellement élevées pour les deux sites avec des médianes variant de respectivement 272 et 857 mg/kg de sol et des valeurs maximales atteignant plusieurs dizaines de g par kg de sol (4, 5).

### 1.2.2 Utilisations de l'arsenic et de ses dérivés inorganiques

L'arsenic élémentaire (As) est principalement utilisé pour la production d'alliages métalliques et, en moindres quantités, pour celle du verre et dans l'industrie de la microélectronique (en particulier, pour la fabrication de semi-conducteurs à substrat d'arséniure de gallium [AsGa]).

Le pentoxyde d'arsenic ou anhydride arsénique ( $\text{As}_2\text{O}_5$ ) est employé comme intermédiaire pour la production d'arséniates métalliques. Il a également été utilisé comme défoliant avant récolte sur les cultures de coton et comme xyloprotecteur.

Le trioxyde d'arsenic ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) est utilisé pour la fabrication de verres, d'alliages métalliques, de médicaments (il est actuellement l'un des traitements de la leucémie à promyélocytes). Il a été largement employé comme intermédiaire pour la production de pesticides (arséniates de calcium, de plomb et de sodium, arsénite de sodium). Il a lui-même été utilisé comme insecticide et xyloprotecteur.

L'arsine ( $\text{AsH}_3$ ) est employée comme dopant pour la fabrication de microcomposants dans l'industrie de la microélectronique. Dans cette industrie, l'arséniure de gallium (AsGa) est un substrat utilisé pour la production de certains microcomposants.

Les arséniates de calcium [ $\text{Ca}_3(\text{AsO}_4)_2$ ] et de plomb ( $\text{PbHAsO}_4$ ) ont été utilisés comme insecticides et comme fongicides, pour la protection des cultures (vignes, fruits, légumes et en particulier, pommes de terre) jusqu'au début des années 1970.

L'arsénite de sodium ( $\text{NaAsO}_2$ ) a été employé comme herbicide et comme antiparasitaire. En France, il a principalement été utilisé comme fongicide de contact pour le traitement d'hiver des vignes contre l'esca et l'excoriose, jusqu'à son interdiction en 2001 (6, 7). Les quantités d'arsenic épandues dans ce cadre ont été estimées à 700 à 1 300 grammes par hectare et par an, soit environ 55 kg par hectare entre 1945 et 2001 et environ 52 000 tonnes sur l'ensemble du territoire viticole français (7).

L'arsénite de potassium [ $\text{KH}(\text{AsO}_2)_2$ ] est la matière active de la liqueur de Fowler qui a, jadis, été utilisée pour traiter diverses affections dermatologiques, en particulier le psoriasis et qui est encore employée en médecine vétérinaire.

Le sulfure d'arsenic ( $\text{As}_2\text{S}_3$ ) est ou a été utilisé pour le tannage des peaux, comme pigment et pour la production de verres et de semi-conducteurs.

Les fongicides dits CCA sont constitués d'une association de dérivés hydrosolubles du chrome hexavalent (anhydride chromique ou bichromate de sodium ou de potassium), de cuivre (oxyde, hydroxyde ou sulfate) et d'arsenic (pentoxyde, trioxyde ou arséniate de sodium). Ce sont les xyloprotecteurs qui ont été les plus employés pour le traitement des bois extérieurs. Des dispositions réglementaires en ont limité drastiquement les applications, à partir du milieu des années 2000, mais leur emploi n'est pas complètement interdit ; en outre, les bois traités par des CCA distribués avant le 30 septembre 2007 n'ont pas été retirés du marché et constituent des sources de pollution de l'environnement et d'exposition des populations (8).

### 1.2.3 Déchets

Les rejets d'arsenic dans l'environnement sont estimés de 24 400 à 94 000 tonnes par an dans le monde entier, dont un peu plus de la moitié seraient d'origine naturelle (phénomènes volcaniques,

feux de forêts et formation de composés volatils par méthylation ou réduction<sup>5</sup> microbienne de l'arsenic inorganique).

Les déchets solides contenant de l'arsenic sont considérés comme des déchets dangereux et sont enfouis, ce qui est préoccupant pour l'avenir : ces dépôts dangereux pouvant constituer des sources secondaires de pollution à moyen ou long terme. De même :

- les bois traités par des CCA peuvent constituer des sources de pollution secondaires et/ou d'exposition dangereuse de la population à des fumées et des cendres de toxicité élevée (9-12) ;
- certains anciens sites de stockage d'armes chimiques utilisées au cours de conflits du 20<sup>e</sup> siècle (en particulier, pendant la 1<sup>re</sup> guerre mondiale) peuvent également exposer à l'arsenic les professionnels et les particuliers qui y accèdent (13, 14).

## 1.3 Exposition humaine à l'arsenic

### 1.3.1 Expositions professionnelles

Les principales activités professionnelles exposant à l'arsenic sont : la production de composés de cet élément ; les métallurgies des métaux non-ferreux, en particulier celles du cuivre, de l'or, du plomb et du cobalt ; la production d'alliages métalliques ; la production et l'utilisation de colorants arsenicaux ; la production de microcomposants à substrat d'arséniure de gallium ou dopés à l'arsine ; certains travaux de l'industrie du verre ; le tannage des peaux et la naturalisation des animaux. Dans le passé, les agriculteurs ont pu être exposés à des dérivés inorganiques de l'arsenic ; en France :

- jusqu'au milieu des années 2000, aux CCA, du fait de la production et de l'utilisation (en particulier, l'usinage) de bois traités par ce type de xyloprotecteur ;
- jusqu'en 2001, à l'arsénite de sodium, utilisé pour le traitement d'hiver des vignes et ;
- jusqu'au début des années 1970, à des arséniates de calcium et de plomb, en raison de l'utilisation de divers pesticides en contenant.

Les employés de centrales thermiques fonctionnant au charbon et plus largement tous les ouvriers d'industrie utilisant le charbon comme source d'énergie ont également été exposés à l'arsenic.

Dans les années 1990, le nombre de travailleurs européens exposés à l'arsenic inorganique avait été estimé à environ 150 000 (15). Selon l'étude Sumer, 13 800 salariés français étaient professionnellement exposés à l'arsenic en 2003 ; ils n'étaient plus que 6 800 en 2013 (16).

Dans la plupart des pays développés, la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) pour la concentration atmosphérique d'arsenic est de 10 µg/m<sup>3</sup> (elle est encore de 200 µg/m<sup>3</sup>, en France). Des concentrations atmosphériques très élevées (de plusieurs dizaines, voire plusieurs centaines de µg/m<sup>3</sup> et dépassant parfois 1 mg/m<sup>3</sup>) ont été rapportées dans les secteurs de la métallurgie des métaux non-ferreux, dans des verreries, dans des sites de production et d'usinage de bois traités par des CCA, ainsi que dans des centrales thermiques fonctionnant au charbon. Les concentrations atmosphériques mesurées dans les sites de production de microcomposants à substrat d'AsGa sont beaucoup plus faibles, mais des dépassements de la VLEP de 10 µg/m<sup>3</sup> sont rapportés.

Dans de nombreux secteurs d'activité, l'inhalation n'est ni la seule, ni la principale voie de pénétration de l'arsenic dans l'organisme et les concentrations atmosphériques rendent mal compte des expositions qui sont mieux évaluées par la biométrie.

<sup>5</sup> Conduisant à la production d'arsine.

### 1.3.2 Expositions environnementales

#### ► Devenir de l'arsenic dans l'environnement

##### Transferts et comportements dans les différents compartiments

L'arsenic des sols peut être soulevé par le vent et dispersé par voie aérienne ; il peut être lessivé par les précipitations et drainé dans les cours d'eau, les étangs, les lacs ou la mer ; il peut aussi, avec les précipitations, s'infiltrer dans le sol. D'assez nombreuses études indiquent cependant que l'arsenic des sols agricoles est peu mobile : qu'il tend à se concentrer et à persister indéfiniment dans les couches superficielles (1, 2).

L'arsenic inorganique est adsorbé sur les particules du sol, ce qui explique sa faible mobilité. Le plus fort déterminant de cette adsorption est la teneur en fer du sol. L'arsenic est, en effet, fortement adsorbé sur les particules d'oxydes de fer et, à un moindre degré, sur celles d'oxyde de manganèse et d'oxyde/hydroxyde d'aluminium. Il peut en être libéré en cas de dilution en milieu réducteur (du fait des caractéristiques chimiques ou microbiologiques du sol) (1, 2, 17). Les ions phosphates entrent en compétition avec les arsénates pour leur adsorption sur les oxydes métalliques, mais leur affinité pour ces oxydes métalliques semble moindre que celle des arsénates (même quand la concentration en phosphates des sols est très élevée, l'adsorption des arsénates n'est pas complètement inhibée) (1, 2, 17). Le pH du milieu est un autre déterminant de l'adsorption de l'arsenic sur les oxydes métalliques : pour les arsénates ( $As^{5+}$ ), elle est très supérieure à des pH de 4,5 à 6,5 qu'à pH neutre ; en revanche, pour les arsénites ( $As^{3+}$ ), l'adsorption aux oxydes métalliques des sols augmente avec le pH (1, 2, 17). Ces déterminants de la mobilité de l'arsenic dans les sols sont également à prendre en compte lors du traitement des sols pollués.

Dans l'eau, la mobilité des espèces de l'arsenic dépend d'abord de leur hydrosolubilité : dans les cours d'eau, les formes solubles peuvent être transportées sur de très longues distances (18). Cependant, dans l'eau aussi, l'arsenic peut être adsorbé sur les oxydes métalliques des particules en suspension et éventuellement précipiter avec elles dans les sédiments. Dans les eaux acides, les dérivés pentavalents sont extensivement adsorbés, au contraire des dérivés trivalents (1, 2).

L'arsenic de l'air provient principalement de phénomènes volcaniques ou de procédés industriels impliquant un chauffage à haute température de matériaux contenant l'arsenic (minerais, charbon, etc.). Il est libéré sous formes de particules fines ou ultrafines (d'un diamètre aérodynamique initial inférieur à 1  $\mu m$ ). Leur persistance moyenne dans l'air a été évaluée à 7-9 jours et elles peuvent donc être transportées sur d'assez longues distances, avant de retomber sur le sol ou dans l'eau (1, 2).

L'arsenic des bois traités par les CCA est susceptible de migrer hors du bois, dans les eaux, dans les sols et sur la peau des personnes qui entrent en contact avec des ouvrages utilisant ce type de matériaux. La destruction par le feu des bois traités par des CCA disperse dans l'environnement des quantités importantes d'arsenic inorganique (et de chrome hexavalent) susceptibles d'être à l'origine d'intoxications (2, 11, 12, 19, 20).

Les plantes peuvent être contaminées par dépôt de l'arsenic sur leurs feuilles ou bien l'absorber par leurs racines. À proximité d'un site émetteur d'arsenic par voie aérienne ou en cas de présence d'arsenic dans les couches superficielles du sol, la contamination des feuilles est constante, souvent importante et est une source notable d'exposition de la population, en cas de consommation de légumes feuilles (voire de légumes racines et de fruits, s'ils ne sont pas épluchés). L'arsenic des sols est également absorbé par les racines, mais la contamination de la plante qui en résulte est bien moindre que celle imputable aux dépôts externes ; elle reste essentiellement confinée aux racines. L'absorption racinaire des dérivés pentavalents est plus importante que celle des dérivés trivalents (2). L'arsenic absorbé par les plantes est principalement inorganique, mais une absorption racinaire des espèces méthylées est démontrée pour les plants de riz (21).

Dans l'eau, certaines algues et de petits invertébrés sont capables de bioconcentrer l'arsenic. Les animaux peuvent se contaminer par l'arsenic inorganique en consommant ces algues, ces invertébrés ou des végétaux qui ont poussé sur des sols ou des sédiments pollués. On n'observe pas de phénomène de biomagnification : il n'y a pas de concentration d'arsenic plus élevée dans les tissus des animaux carnivores que dans ceux des herbivores. Chez les poissons, les concentrations les plus élevées d'arsenic sont mesurées dans le foie (1, 2).

## Transformations dans l'environnement

### *Air*

L'arsenic libéré dans l'atmosphère l'est principalement sous forme de trioxyde d'arsenic et, à un moindre degré, sous forme de composés organiques volatils, principalement des arsines. Dans l'air, ces espèces sont oxydées en arsenic pentavalent (1, 2).

### *Eau*

Dans l'eau, les dérivés inorganiques de l'arsenic sont prédominants. Aux pH habituels, les dérivés pentavalents présents dans l'eau sont principalement des arsénates et les dérivés trivalents, surtout du trihydroxyde ( $\text{As}(\text{OH})_3$ ). Dans un environnement oxydant (par exemple, les eaux de surface), les dérivés pentavalents sont prédominants et, dans un environnement réducteur (comme cela peut être le cas dans les eaux souterraines), ce sont les dérivés trivalents. Les principales espèces organiques de l'arsenic présentes dans l'eau sont l'acide monométhylarsonique (MMA) et l'acide diméthylarsinique (DMA), mais elles sont généralement en concentrations beaucoup plus faibles que les espèces inorganiques. Dans les eaux de surface, la concentration relative des espèces organiques augmente et celle des espèces inorganiques diminue en été et en automne, possiblement parallèlement à la prolifération des microorganismes aquatiques ; on observe l'évolution inverse en hiver et au printemps (1, 2).

Les organismes aquatiques sont en capacité de réduire l'arsenic pentavalent en arsenic trivalent, ainsi que de méthyler les arsénates en MMA et DMA. Ceux-ci peuvent aussi être formés dans les organismes aquatiques par métabolisation de composés organiques plus complexes, tels que l'arsénobétaïne et l'arsénocholine. La réduction des arsénates ou leur méthylation facilitent la mobilisation de l'arsenic de l'eau, car les dérivés méthylés et l'arsenic trivalent sont moins fortement adsorbés sur les oxydes métalliques des particules en suspension ou des sédiments (1, 2).

### *Sédiments et sols*

Les espèces d'arsenic présentes dans les sols et les sédiments dépendent de leurs sources, de la nature des sols et des conditions météorologiques. L'évolution des espèces de l'arsenic dans les sols est complexe.

L'arsenic pentavalent (arsénates) prédomine dans les sols aérobie et l'arsenic trivalent dans les sédiments et les sols inondés. Les arsénates ( $\text{As}^{\text{V}}$ ) sont plus fortement adsorbés sur les oxydes métalliques du sol que les arsénites ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) et donc moins mobiles. Les dérivés inorganiques de l'arsenic présents dans les sols ou les sédiments peuvent être méthylés en arsines volatiles, par des microorganismes. Inversement, les micro-organismes peuvent minéraliser les espèces organiques de l'arsenic (1, 2).

## Concentrations d'arsenic dans les différents milieux

### *Air (1, 2, 8, 22)*

Les concentrations atmosphériques d'arsenic sont généralement inférieures à  $3 \text{ ng/m}^3$  en zone rurale, à distance d'une source environnementale. Elles sont habituellement comprises entre 10 et  $30 \text{ ng/m}^3$ , en zone urbaine. Quand le chauffage au charbon concerne une fraction importante des foyers, en milieu urbain et en période hivernale, des concentrations plus élevées peuvent être

mesurées, mais elles ne dépassent jamais 100 ng/m<sup>3</sup>. En conséquence, on peut estimer que l'exposition quotidienne à l'arsenic par voie respiratoire, chez un individu de 60 kg non-fumeur, dont le débit respiratoire est de 20 m<sup>3</sup> par jour, serait généralement d'environ 1 à 10 ng/kg p.c. et pourrait atteindre 30 ng/kg p.c. en zone urbaine polluée. Des concentrations atmosphériques plus élevées ont été mesurées, dans le passé, à proximité de fonderies de métaux non-ferreux (jusqu'à 2,5 µg/m<sup>3</sup>) et au voisinage immédiat de terrains agricoles où des pesticides arsenicaux étaient épandus (jusqu'à 260 ng/m<sup>3</sup>). D'assez nombreuses publications indiquent qu'en l'absence de source persistante de pollution aérienne (industrie émettrice, épandages de pesticides, poussières volantes du fait des activités sur le site, etc.), la voie respiratoire ne contribue pas ou ne contribue que très mineure à la contamination des individus par l'arsenic inorganique ou par tout autre substance inorganique non volatile (23-31).

La fumée de cigarette contient de l'arsenic. Avant 1970, l'arséniat de plomb a été utilisé pour le traitement des plants de tabac et des concentrations de 5 à 30 µg d'arsenic par gramme de tabac étaient usuelles. L'arsenic n'est plus utilisé comme pesticide pour le traitement des cultures de tabac, mais des concentrations de 0,5 à 0,9 µg/g étaient toujours mesurables dans le tabac des cigarettes consommées à la fin des années 1980, dont 10 à 17 % étaient volatilisées dans la fumée, soit 40 à 120 ng par cigarette. Dans une étude de la fin des années 1990, les apports d'arsenic par la fumée de tabac des cigarettes américaines ont été estimés à 10 ng/g de tabac en moyenne (3,5 à 1 400 ng/g), une cigarette contenant environ 1 g de tabac. Si l'on considère que la plupart des cigarettes consommées aujourd'hui libèrent dans la fumée 10 à 100 ng d'arsenic par gramme de tabac, on peut estimer que les apports d'arsenic du fait du tabagisme sont de 0,2 à 2 µg/j chez un consommateur de 20 cigarettes, soit 3 à 30 ng/kg p.c., s'il pèse 60 kg.

#### *Eau (1-3, 8, 32)*

Dans l'eau de pluie, la concentration d'arsenic est généralement inférieure à 1 µg/L.

L'arsenic peut être présent en concentration élevée dans les eaux de surface, les eaux souterraines et même dans les eaux destinées à la consommation humaine.

Dans l'eau de mer, sa concentration est de 1 à 2 µg/L et les espèces dissoutes sont des arsénates, des arsénites, du MMA et du DMA (de l'arsenic peut également être adsorbé sur les particules en suspension dans l'eau de mer). Le phytoplancton et les algues captent les arsénates de l'eau de mer, pour les réduire et les méthyler ; *in fine*, la concentration d'arsenic total dans ces phytoorganismes marins est 1 000 à 10 000 fois plus élevée que dans l'eau (33).

Dans les eaux douces de surface, la concentration d'arsenic dépend du fond géochimique et des rejets industriels actuels ou passés éventuels. Elle est généralement inférieure à 10 µg/L, mais des concentrations supérieures à 1 mg/L ont été rapportées dans des contextes particuliers.

Dans les eaux souterraines, la concentration moyenne d'arsenic est également comprise entre 1 et 2 µg/L, mais dans certaines régions où le fond géochimique de cet élément est élevé, des concentrations de plusieurs milligrammes, voire de plusieurs dizaines de milligrammes par litre sont possibles. Les dérivés inorganiques pentavalents (arsénates) sont généralement les espèces prédominantes, mais dans certains sites, ce sont les dérivés trivalents (arsénites) qui sont en concentration plus importante. C'est, par exemple, le cas en Inde et au Bangladesh, dans les deltas du Gange et du Brahmapoutre où les eaux souterraines sont contaminées par des sédiments riches en arsenic.

L'eau destinée à la consommation humaine peut être une source d'exposition significative à l'arsenic dans les régions où le fond géochimique en arsenic est élevé. Règlementairement, en France, comme dans de nombreux autres pays, la limite de qualité pour l'arsenic dans les eaux destinées à la consommation humaine est de 10 µg/L (dans les eaux brutes utilisées pour la production d'eau

destinée à la consommation humaine, la limite est de 100 µg/L)<sup>6</sup>. Dans une étude conduite aux États-Unis à la fin des années 1990, 3,6 % des réseaux distribuaient une eau contenant plus de 10 µg/L d'arsenic (2). Dans certaines régions du monde, des populations de grandes tailles consomment une eau contenant des concentrations très élevées d'arsenic : des concentrations de plusieurs dizaines, plusieurs centaines, voire plusieurs milliers de microgrammes par litre (µg/L) ont ainsi été rapportées à Taïwan, au Bengale, au Bangladesh, en Mongolie, au Vietnam, au Chili, en Argentine, au Mexique, dans certains états des États-Unis (Alaska, Californie, Nevada, Utah, Washington) et aussi en Europe (en particulier, en Finlande) et en France (en Alsace, dans le sud du Massif central, dans les Pyrénées, dans les Pays de la Loire...). Dans une étude conduite en Allemagne au début des années 2000, l'analyse de près de 4 000 échantillons d'eau distribuée a montré une concentration moyenne d'arsenic de 4 µg/L. À la même époque, une étude conduite en Hongrie, Roumanie et Slovaquie montrait un dépassement du seuil de 10 µg/L dans 8 % des prélèvements roumains et slovaques et dans 70 % de ceux issus de Hongrie (34). Dans une étude conduite en 2008 dans 14 états de l'Union européenne, et portant sur la période 1995-2008, 15 365 échantillons d'eau du robinet ont été analysés, la limite de détection de l'arsenic était comprise entre 0,3 et 1 µg/L<sup>7</sup> et dans 75 % des prélèvements, il n'était pas détectable ; l'intervalle de confiance de la médiane était de 0 à 1 µg/L, celui de la moyenne de 1,3 à 2,2 µg/L et celui du 95<sup>e</sup> percentile de 6 à 6,2 µg/L ; la concentration maximale mesurée était de 470 µg/L (8).

En 1998, en France, le réseau national de santé publique a établi un bilan de contamination de l'eau à l'arsenic, à partir des données transmises par les directions départementales des affaires sanitaires et sociales (DDASS) (35). Les données collectées étaient fragmentaires, ce qui ne permet pas d'extrapoler à l'ensemble du réseau les résultats observés. Ceux-ci montraient que :

- l'eau de 54 unités de distribution, réparties sur treize départements, avait une concentration d'arsenic supérieure à 10 µg/L ;
- dans 13 unités de distribution réparties sur quatre départements (Vosges, Puy de Dôme, Hautes-Pyrénées, Moselle), la concentration d'arsenic dans l'eau était supérieure à 50 µg/L (maximum 190 µg/L) ; la population concernée était de 17 000 personnes ;
- dans la majorité de ces cas, les dépassements concernaient de petites unités desservant moins de 3 500 habitants.

Dans la même étude, sur 74 eaux minérales analysées en 1995, 24 avaient une concentration d'arsenic supérieure à 10 µg/L ; dans quatre elle dépassait 50 µg/L et dans deux, 100 µg/L (35). Aujourd'hui, l'arrêté du 14 mars 2007, modifié par l'arrêté du 28 décembre 2010 et par l'arrêté du 4 août 2017, limite à 10 µg/L la concentration d'arsenic dans les eaux minérales naturelles conditionnées ou distribuées en buvette publique. Dans le bilan 2017 de la qualité des eaux conditionnées en France, les analyses de plus de 2 000 prélèvements au point de conditionnement d'eaux minérales naturelles n'ont pas montré de dépassement du seuil réglementaire de l'arsenic ; pour les eaux de source, sur près de 2 900 prélèvements, un seul dépassement a été observé (36).

Dans un échantillon de 484 logements d'enfants représentatifs de ceux de cette tranche d'âge résidant en France métropolitaine en 2008-2009, la médiane et le 95<sup>e</sup> percentile de la concentration d'arsenic dans l'eau du robinet étaient respectivement de 0,2 et 2,8 µg/L ; la concentration maximale mesurée était de 7,4 µg/L (37).

Dans l'étude de l'alimentation française n°2 (EAT2), la concentration moyenne d'arsenic dans l'eau de boisson (tous types confondus) était de 11 µg/L (38). Dans l'étude EAT infantile, l'arsenic était détectable ( $\geq 1$  µg/l) dans 35 % des 221 échantillons testés (39). L'eau est le contributeur majoritaire à l'exposition à l'arsenic, chez les adultes comme chez les enfants (> 19 %).

<sup>6</sup> Au vu de la contribution de l'eau utilisée pour la reconstitution des biberons à l'exposition totale à l'arsenic, il conviendrait d'actualiser les travaux de l'Anses sur l'évaluation des risques sanitaires associés à la limite de quantité de l'As dans les eaux destinées à la consommation humaine et les eaux minérales naturelles et d'étudier l'opportunité d'abaisser cette limite de qualité.

<sup>7</sup> Cette fourchette s'explique par le fait que plusieurs laboratoires ont réalisé les analyses



### *Sols et sédiments (1-3)*

L'arsenic inorganique contenu dans les sols et dans la poussière de maison peut être une importante source de contamination directe des jeunes enfants, du fait du port à la bouche des mains ou d'objets contaminés, habituel avant 6 ans (23, 40). La concentration d'arsenic dans la poussière de maison est fortement dépendante de sa concentration dans la poussière du sol extérieur (41), mais elle est beaucoup plus faible (deux à 20 fois). La contamination directe des adultes est moins probable mais le sol peut également constituer une source d'exposition notable de cette partie de la population, quand il contamine des végétaux comestibles (salades, poireaux...). Outre le comportement des individus, les principaux déterminants de la contamination par l'arsenic des sols sont sa concentration dans les milieux et sa biodisponibilité (sa capacité à être absorbé, quand il est ingéré).

La concentration d'arsenic dans les sols est généralement comprise entre 1 et 40 mg/kg ; elle est en moyenne de 5 mg/kg. Elle peut être beaucoup plus élevée : des concentrations de plusieurs grammes, voire plusieurs dizaines de grammes par kg, ont été mesurées à proximité de mines ou du fait de pollution par les effluents de fonderies de cuivre ; l'utilisation passée de pesticides à base d'arsenic a pu entraîner une pollution durable de certaines terres agricoles, dans lesquelles des concentrations de plusieurs dizaines à plusieurs centaines de mg/kg sont rapportées. La présence actuelle ou passée de structures de bois traité par un CCA peut être une cause d'enrichissement des sols en arsenic : des concentrations supérieures à 10 mg/kg et pouvant atteindre plusieurs dizaines de mg/kg sont rapportées à proximité immédiate de telles structures. Les inondations augmentent la concentration d'arsenic dans les sols et la fraction d'arsénites ( $As^{III}$ ).

Dans une étude française, la médiane et le 95<sup>e</sup> percentile de la concentration d'arsenic acido-soluble (soluble en un milieu acide similaire au milieu intrastomacal) dans la poussière de 368 aires de jeux pour enfants étaient respectivement 2 et 16  $\mu g/m^2$  (8 et 26  $\mu g/g$ ) (42). Les médiane et 95<sup>e</sup> percentile des concentrations d'arsenic acido-soluble mesurées dans 50 jardins au Canada étaient de 3 et 4  $\mu g/g$  (43). Dans les zones polluées ou dans lesquelles le fond géochimique d'arsenic est élevé, les concentrations mesurables peuvent être beaucoup plus élevées.

Dans les sédiments, la concentration d'arsenic est habituellement inférieure à 10 mg/kg de poids sec, mais elle peut être beaucoup plus élevée, en fonction du fond géochimique et des effluents industriels locaux et d'amont.

En France, l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) a constitué et publié un référentiel des concentrations couramment observées dans les sols de divers métaux et métalloïdes, dont l'arsenic, toutes granulométries et espèces confondues (44). La gamme de valeurs couramment observées dans les sols « ordinaires » était de 1 à 25 mg/kg pour l'arsenic ; entre 30 à 60 mg/kg et en l'absence de source de pollution anthropique, il s'agit d'anomalies naturelles modérées ; les valeurs observées en cas de fortes anomalies naturelles étaient comprises entre 60 et 284 mg/kg.

L'arsenic bioaccessible (susceptible d'être mis en solution dans les fluides digestifs s'il est ingéré), de même que l'arsenic biodisponible (susceptible d'être absorbé s'il est ingéré) ne constituent généralement que de faibles fractions de l'arsenic présent dans les sols ou les sédiments. La fraction biodisponible des arsénates et des arsénites du sol est généralement comprise entre 1 et 30 %, mais elle peut être beaucoup plus élevée (jusqu'à 80 %) ou beaucoup plus faible (jusqu'à 0,1 %) (2, 3, 42) ; elle est en règle générale plus élevée pour les arsénites ( $As^{III}$ ) que pour les arsénates ( $As^V$ ). Les concentrations de fer et d'aluminium dans les sols sont les principaux déterminants de la bioaccessibilité et de la biodisponibilité de l'arsenic des sols (les oxydes/hydroxydes de ces deux métaux sont de forts adsorbants des arsénates et des arsénites). Dans une étude récente, le logarithme de la somme des concentrations de ces deux métaux expliquait 62 % de la variabilité de la bioaccessibilité de l'arsenic des sols (45). L'inondation des sols augmente leur teneur en arsenic et en raison de l'anaérobiose corollaire de l'inondation, elle augmente la fraction trivalente (arsénites) aux dépens de la fraction pentavalente (arsénates). En d'autres termes, elle augmente le pool d'arsenic dans le sol et sa biodisponibilité. Cela explique que les plantes cultivées sur des sols inondés, telles que le riz, aient des concentrations en arsenic plus élevées que les autres végétaux et que l'arsenic qu'elles contiennent soit essentiellement inorganique et plutôt trivalent (46).

Globalement, la bioaccessibilité et la biodisponibilité de l'arsenic des sols ou de la poussière sont très variables : de 10 % à plus de 90 % (10, 23, 30, 40, 47-57). Cette grande variabilité implique une évaluation de la biodisponibilité, ou au moins de la bioaccessibilité, de l'arsenic du sol ou de la poussière dans chaque cas particulier. La norme ISO/FDIS 17924 indique le mode opératoire recommandé pour l'estimation de la bioaccessibilité de l'arsenic des sols (58). Les apports d'arsenic par la terre/la poussière ingérée par les jeunes enfants peuvent ensuite être estimés par la formule suivante :

$$C_{AsS} \times BD_{As} \text{ (ou à défaut } BA_{As}) \times QIJ \times FI$$

où  $C_{AsS}$  est la concentration d'arsenic dans le sol,  $BD_{As}$  la biodisponibilité de l'arsenic ( $BA_{As}$  sa bioaccessibilité),  $QIJ$  la quantité de terre/poussière ingérée chaque jour et  $FI$  la fréquence de l'ingestion de terre (en jours par an). Santé publique France et l'Ineris ont évalué l'ingestion de terre par les enfants de moins de 6 ans à 0 à 200 mg par jour, avec une moyenne de 31 mg/j, une médiane de 24 mg/j et un percentile 95 de 91 mg/j (59). Le RIVM a retenu une ingestion moyenne de 100 mg/j avec des percentiles 90 et 95 de 150 mg/j et 200 mg/j, respectivement (60).

### *Aliments (8, 38, 39)*

Chez les individus qui ne sont pas professionnellement exposés à l'arsenic et en dehors des zones polluées, l'alimentation est la principale source d'exposition.

Les produits de la mer contiennent des concentrations élevées d'arsenic, mais il s'agit de dérivés organiques peu toxiques ; en particulier d'arsénobétaïne. L'arsénobétaïne est un dérivé triméthylé de l'arsenic pentavalent et constitue l'essentiel de l'arsenic hydrosoluble dans les organismes marins. Les autres composés organiques de l'arsenic présents dans les produits de la mer sont des arsénosucres, l'arsénocholine, l'oxyde de triméthylarsine, l'acide monométhylarsonique (MMA) et surtout l'acide diméthylarsinique (DMA). La proportion d'arsenic inorganique dans les poissons, les crustacés et les coquillages est toujours inférieure à 5 % et généralement à 1 % (33). Dans les autres aliments, les principales espèces de l'arsenic présentes sont des dérivés inorganiques mais les concentrations mesurables sont généralement très faibles (61).

### **Produits de la mer**

Depuis 1994, la Norvège a conduit un programme de surveillance des produits de la mer pêchés dans la mer de Barents et la mer du Nord. Les concentrations les plus élevées d'arsenic total ont été mesurées dans des crevettes (13 000 à 96 000 µg/kg). Dans les morues, les concentrations mesurées sont très variables (500 à 110 000 µg/kg). L'arsenic mesuré dans les produits de la mer est presque exclusivement organique (à titre d'exemple, les concentrations d'arsenic inorganique mesurées dans les crevettes et les morues ont toujours été inférieures à 1 µg/kg). Le seul poisson dans lequel des concentrations d'arsenic inorganique supérieures à 1 µg/kg ont été mesurées est le thon, mais elles étaient inférieures à 10 µg/kg. Les concentrations les plus élevées d'arsenic inorganique ont été mesurées dans les crustacés et les bivalves marins, en particulier dans les moules (1 à 4 500 µg/kg) (62-66). Dans une étude française de la fin des années 2000, les concentrations les plus élevées d'arsenic total (12 000 à 34 000 µg/kg) et d'arsenic inorganique (68 à 73 µg/kg) mesurées dans des poissons l'ont été dans des spécimens d'espèces des bas-fonds. Les concentrations d'arsenic total étaient très voisines dans les poissons et dans les coquillages ; la fraction d'arsenic inorganique était de 0,1 à 3,5 % dans les poissons, de 0,1 à 6 % dans les coquillages (67).

### **Riz**

Dans une étude britannique, les concentrations d'arsenic total et d'arsenic inorganique dans des échantillons de riz étaient respectivement comprises entre 120 et 470 µg/kg et entre 60 et 160 µg/kg, l'arsenic inorganique constituant 33 à 68 % de l'arsenic total (médiane 57 %) (68). Dans une étude suédoise, les concentrations d'arsenic total dans le riz brun (240 µg/kg) et le riz précuit (210 µg/kg) étaient plus élevées que celles mesurables dans le riz blanc (100 µg/kg) ; l'arsenic inorganique constituait, en moyenne, 64 % de l'arsenic total (69). Dans une étude espagnole, la concentration

d'arsenic (total) dans 31 échantillons de riz d'origine européenne était de 197 µg/kg (70), ce qui est très proche des résultats obtenus dans une étude britannique sur sept échantillons de riz européens (180 µg/kg) (71). La fraction inorganique constituait 27 à 93 % de l'arsenic total dans l'étude espagnole, 10 à 86 % dans l'étude britannique. Dans les deux études, cette fraction inorganique était respectivement 1,7 et 1,8 fois plus élevée dans le riz brun que dans le riz blanc. De nombreuses études ultérieures ont confirmé les concentrations élevées d'arsenic total et d'arsenic inorganique dans les riz commercialisés et consommés dans toutes les régions du monde, ainsi que dans les produits dérivés (céréales pour le petit-déjeuner, gâteaux, condiments, boissons alcoolisées) : au Bangladesh, au Brésil, en Chine, en Espagne, en Égypte, en Finlande, en France, en Inde, en Iran, en Italie, au Japon, en Pologne, en Suisse, à Taiwan, en Thaïlande, aux USA (72-89). Les concentrations d'arsenic total mesurées sont généralement comprises entre 100 et 300 µg/kg, avec une fraction d'arsenic inorganique nettement majoritaire (70-90 %) (72, 77). Elles sont toujours plus élevées dans le riz brun que dans le riz blanc. Les concentrations de l'arsenic total et de l'arsenic inorganique varient considérablement selon l'origine du riz : dans une étude de 901 échantillons originaires de 10 pays différents, les concentrations les plus faibles ont été mesurées dans les riz égyptiens (40 µg/kg) et indiens (70 µg/kg) et les plus fortes dans les riz provenant des USA (250 µg/kg) et de France (280 µg/kg) (90). La contamination des sols sur lesquels le riz est cultivé et celle des eaux utilisées pour l'irrigation sont de forts déterminants des concentrations d'arsenic total et d'arsenic inorganique dans les grains (75, 78, 91). Le riz est cultivé sur des sols inondés, ce qui a pour effet d'augmenter leur concentration en arsenic et la biodisponibilité de ce dernier (*cf.* § Sols et sédiments, dans chapitre 1.3.2) ; cela explique que le riz soit la céréale qui contient les plus fortes concentrations d'arsenic, en particulier d'arsenic inorganique (46, 92, 93). Dans les riz américains, la concentration d'arsenic inorganique semble constante, au moins depuis les années 1960 et généralement comprise entre 100 et 150 µg/kg ; la concentration en arsenic total est plus variable dans le temps et dans l'espace (210 ± 190 µg/kg) et la concentration de DMA semble être le principal déterminant de cette variabilité (74). Une étude a établi que la consommation d'un peu plus d'une demi-tasse (0,56) de riz américain équivalait à celle d'un litre d'eau contenant 10 µg/L d'arsenic (94). La cuisson du riz dans une eau contaminée augmente, comme c'était prévisible, sa concentration en arsenic (95). En revanche, la cuisson dans l'eau non contaminée a diminué modérément la concentration d'arsenic dans les grains (de 7-21 %), mais n'en a pas modifié la spéciation (96). Dans une étude japonaise (97) et une étude coréenne (98), le polissage du riz complet a diminué de 10 % le poids des grains et de 30 à 50 % leur teneur en arsenic dans la première, de 27,6 à 39 % dans la seconde ; un triple rinçage dans l'eau distillée l'a diminuée de 17 à 29 % dans l'étude japonaise (97). La bioaccessibilité de l'arsenic du riz est de 50 à 100 % (99) ; sa biodisponibilité est comprise entre 38 et 57 % (96) ; en fait, cette dernière serait, en moyenne de 27 % pour le DMA qui représente l'essentiel de la fraction organique et de 40 % pour l'arsenic inorganique du riz (100). Ce sont des valeurs semblables à celles établies pour l'arsenic dans l'eau (101). Réglementairement, en France, la seule denrée alimentaire pour laquelle il existe des valeurs limites de la concentration d'arsenic inorganique est le riz : la concentration maximale autorisée est de 200 µg/kg pour le riz usiné non étuvé (riz poli ou riz blanc), de 250 µg/kg pour le riz étuvé et le riz décortiqué, de 300 µg/kg pour les galettes de riz soufflé, les feuilles de riz, les crackers de riz et les gâteaux à la farine de riz, de 100 µg/kg pour les riz destinés à la production de denrées alimentaires pour les nourrissons et les enfants en bas âge.

### **Lait maternel**

Une vingtaine d'études publiées ont tenté de caractériser l'exposition à l'arsenic par l'allaitement maternel (102). Les concentrations d'arsenic mesurées dans le lait de femme étaient généralement inférieures à 1 µg/L. Dans une étude portugaise, les concentrations mesurées dans le colostrum étaient un peu plus élevées (3,6-14 µg/L) (103). Dans des régions du monde où l'exposition environnementale à l'arsenic est élevée (essentiellement du fait de l'eau consommée) des concentrations dans le lait de plusieurs µg/L, voire de plusieurs dizaines de µg/L ont parfois été rapportées. En cas de forte ou faible exposition environnementale, l'allaitement maternel apporte moins d'arsenic inorganique que le lait reconstitué.

## **Vin**

Des publications anciennes rapportent des concentrations élevées d'arsenic dans des vins élaborés à partir de raisins traités par des pesticides dérivés de l'arsenic (104, 105) ou issus de vignobles implantés sur des terroirs avec un fond géochimique élevé en arsenic (106). Les études récentes indiquent des concentrations d'arsenic dans le vin généralement inférieures à 10 µg/L, mais parfois plus élevées (107, 108) : peut-être du fait de la poursuite du traitement des vignes par des pesticides dérivés de l'arsenic (bien qu'ils soient, officiellement, presque partout abandonnés) ou bien, en raison de la pollution des sols résultant de traitements anciens des vignes par l'arsenic. Les concentrations mesurées sont généralement plus élevées dans les vins blancs ou rosés que dans les vins rouges (107). Les dérivés de l'arsenic présents dans le vin sont très majoritairement des espèces inorganiques (arséniates et arsénites). La consommation de vin est l'un des principaux déterminants de la somme des concentrations urinaires de l'arsenic inorganique et de ses métabolites (MMA et DMA) chez les individus de la population générale (109-111).

## **Autres aliments**

Les légumes peuvent constituer une source significative d'arsenic inorganique, lorsqu'ils sont cultivés sur des sols riches en arsenic ou arrosés avec de l'eau contenant une concentration élevée d'arsenic, du fait de l'arsenic qu'ils incorporent et surtout, du fait de celui déposé sur les légumes feuilles (112-118). L'efficacité du lavage des légumes-feuilles (salades, épinards, poireaux, choux, etc.) pour leur décontamination de l'arsenic déposé sur les feuilles est peu étudiée, mais elle semble faible, comme c'est le cas, en général, pour tous les agents chimiques déposés sur les légumes-feuilles (119-121).

Pour prévenir tout risque de contamination par l'arsenic du fait de la consommation d'aliments d'origine animale, des teneurs maximales en arsenic ont été fixées pour divers aliments pour animaux et leurs matières premières. Elles sont indiquées dans le tableau 2.

Dans une étude européenne du début des années 2000, la concentration d'arsenic total dans les aliments autres que les produits de la mer était comprise entre 0,5 et 20 µg/kg, exception faite du thé et du café en poudre (144 µg/kg), du sel et des épices (97-219 µg/kg). Dans cette étude, les concentrations moyennes d'arsenic total dans les poissons et les fruits de mer étaient comprises entre 100 et 1 800 µg/kg (8).

**Tableau 2. Teneurs maximales en arsenic dans les aliments pour animaux et leurs matières premières selon la directive 2002/32 modifiée par le règlement UE 744/2012 et le règlement UE2015/186**

Aliments pour animaux ou matière première	Teneur maximale (mg/kg)*
Matières premières des aliments, à l'exception de :	2
- Farines d'herbes, de luzerne et de trèfle déshydraté, ainsi que pulpe séchée de betteraves sucrières et pulpe séchée, mélasse de betterave sucrière	4
- Tourteau de pression de palmiste	4
- Phosphates et algues marines calcaires	10
- Carbonate de calcium	15
- Oxyde de magnésium	20
- Poissons et autres animaux aquatiques et leurs produits dérivés	25
- Farines d'algues marines et matières premières des aliments dérivées d'algues marines	40
Particules de fer utilisées comme traceur	50
Additifs appartenant au groupe fonctionnel des composés d'oligoéléments, avec les exceptions suivantes :	30
- Sulfate de cuivre pentahydraté et carbonate de cuivre, trihydroxychlorure de di-cuivre	50
- Oxyde de zinc, oxyde de manganèse, oxyde de cuivre	100
Aliments complémentaires, à l'exception de :	4
- Aliments minéraux	12
- Aliments complémentaires pour animaux de compagnie contenant du poisson, d'autres animaux aquatiques et leurs produits dérivés et/ou de la farine d'algues marines et des matières premières des aliments pour animaux dérivées d'algues marines	10
Aliments compléments, à l'exception de :	2
- Aliments complets pour poissons et animaux à fourrure	10
- Aliments complets pour animaux de compagnie contenant du poisson, d'autres animaux aquatiques et leurs produits dérivés et/ou de la farine d'algues marines et des matières premières des aliments pour animaux dérivées d'algues marines	10

\*Teneur en humidité de 12 %

### **Exposition alimentaire globale**

En 2009, l'Agence européenne de sécurité sanitaire des aliments (EFSA) a publié les résultats d'une étude de l'exposition alimentaire à l'arsenic en Europe, à partir de données collectées dans les États de l'Union européenne entre 1995 et 2008 (8). La médiane et le 95<sup>e</sup> percentile des concentrations d'arsenic total dans les principaux aliments ou groupes d'aliments sont présentés dans le tableau 3.

Comme attendu, les aliments dont les teneurs en arsenic étaient les plus élevées sont les produits de la mer, mais les espèces qu'ils contiennent sont principalement organiques. Les aliments les plus riches en arsenic inorganique étaient, comme attendu aussi, le riz (limite supérieure de l'intervalle de confiance de la moyenne : 142,4 µg/kg), le café, le thé et le cacao. La spéciation de l'arsenic n'a pas pu être systématiquement obtenue et, en conséquence, les experts de l'EFSA ont fait l'hypothèse que la fraction inorganique de l'arsenic présent dans les aliments autres que les produits de la mer était comprise entre 50 et 100 % (ce qui est conforme aux données disponibles) et en moyenne de 70 %. Pour les produits de la mer qui contiennent surtout des espèces organiques de l'arsenic, ils ont calculé des concentrations moyennes d'arsenic inorganique de 30 µg/kg pour les poissons et de 100 µg/kg pour les coquillages. Avec ces hypothèses, les expositions globales à l'arsenic inorganique, du fait de la consommation d'eau et d'aliments, ont été calculées pour les 19 États de l'Union européenne qui ont participé à l'étude. Elles étaient comprises entre 0,13 et 0,56 µg/kg p.c./j en moyenne et entre 0,37 et 1,22 µg/kg p.c./j au 95<sup>e</sup> percentile de la distribution des consommateurs. Les aliments les plus contributeurs à l'exposition à l'arsenic inorganique des Européens étaient les céréales et en particulier le riz, l'eau embouteillée, le café et la bière, les légumes et le poisson. Il faut souligner que les produits de la mer, qui étaient les plus forts

contributeurs à l'apport d'arsenic total, n'apportaient en moyenne que 0,01 µg/kg p.c./j d'arsenic inorganique. L'exposition à l'arsenic inorganique des groupes forts consommateurs de riz était en moyenne de 1 µg/kg p.c./j. La consommation habituelle d'algues élevait l'exposition à 4 µg/kg p.c./j. Les enfants de moins de 3 ans étaient le groupe d'âge le plus fortement exposé (0,5 à 2,66 µg/kg p.c./j), en particulier du fait de la consommation d'aliments dérivés du riz : leur exposition était deux à trois fois supérieure à celle des adultes.

**Tableau 3. Arsenic dans les principaux aliments – EFSA 2009 (8)**

Aliments	Échantillons (n)	Médiane* (µg/kg)	P95* (µg/kg)
Céréales autres que le riz	2 215	26,2	70
Riz	1 122	110	360
Légumes à feuilles	1 232	10	58
Champignons	710	14,5	120
Légumes racines	656	10	40
Pommes de terre non pelées	618	10	50
Fruits	2 478	10	40
Café en poudre	103	12	74
Thé et autres infusions	586	10,5	270
Cacao (poudre ou fève)	245	50	155
Bière	602	8	78
Vin	1 006	8,3	24
Viandes	9 890	10	40
Abats	8 756	10	40
Bivalves marins	664	2 404,4	7761
Crustacés	344	2 029	26 000
Poissons	3 503	580	5 027,5
Œufs	1 404	10	30
Produits laitiers	3 896	10	49
Eau du robinet	15 365	10	62

\*Limite supérieure de l'intervalle de confiance

En 2011, l'Anses a publié l'étude de l'alimentation totale française (EAT 2) (38). Cette étude comprend une évaluation de l'exposition alimentaire à l'arsenic. Les plus fortes concentrations d'arsenic total ont été mesurées dans les crustacés et les mollusques (moyenne : 2519 µg/kg) et dans les poissons (moyenne : 1424 µg/kg), mais il s'agissait essentiellement d'arsenic organique. Dans les autres aliments, la concentration d'arsenic total ne dépassait jamais 70 µg/kg (s'agissant du riz, par exemple, c'est inhabituellement bas). Les moyennes et les 95<sup>e</sup> percentiles de la distribution des expositions des adultes et des enfants de plus de 3 ans à l'arsenic inorganique du fait des principaux aliments sont présentés dans les tableaux 4 et 5, pour des hypothèses basse et haute de spéciation de l'arsenic.

Dans EAT 2, l'exposition globale moyenne à l'arsenic inorganique, du fait de l'alimentation, a été estimée comprise entre 0,24 et 0,28 µg/kg p.c./j pour les adultes et entre 0,30 et 0,39 µg/kg p.c./j chez les enfants. Au 95<sup>e</sup> percentile, les chiffres correspondants étaient, respectivement, de 0,46-0,51 µg/kg p.c./j et 0,61-0,77 µg/kg p.c./j. L'eau était le contributeur majeur de l'exposition à l'arsenic inorganique, tant chez l'adulte que chez l'enfant (≥ 19 %).

**Tableau 4. Estimations de l'exposition alimentaire des adultes à l'arsenic inorganique (ng/kg p.c./j) – Anses 2011 (38)**

Aliments	Moyenne HB	Moyenne HH	P95 HB	P95HH
Pain	8	8	18	18
Céréales petit-déjeuner	0	0	2	2
Riz et blé dur ou concassé	2	2	7	7
Lait	7	14	43	85
Fromages	3	7	11	21
Viande	0	1	1	4
Abats	0	0	0	1
Poissons	2	2	9	9
Crustacés et mollusques	2	2	24	24
Pommes de terre	2	6	7	16
Autres légumes	11	12	26	30
Fruits	9	10	32	38
Chocolat	1	1	8	12
Café	38	38	161	161
Autres boissons chaudes	13	13	89	89
Eaux	66	66	231	231

HB : hypothèse basse ; HH : hypothèse haute

**Tableau 5. Estimations de l'exposition alimentaire des enfants de plus de 3 ans à l'arsenic inorganique (ng/kg p.c./j) – Anses 2011 (38)**

Aliments	Moyenne HB	Moyenne HH	P95 HB	P95HH
Pain	7	7	19	19
Céréales petit-déjeuner	1	1	5	5
Riz et blé dur ou concassé	3	3	13	13
Lait	32	65	117	235
Fromages	5	9	18	36
Viande	1	2	2	7
Abats	0	0	1	2
Poissons	4	4	15	15
Crustacés et mollusques	2	2	29	29
Pommes de terre	5	11	12	29
Autres légumes	13	15	39	44
Fruits	9	11	34	41
Chocolat	5	7	23	32
Café	1	1	77	77
Autres boissons chaudes	7	7	48	48
Eaux	72	72	223	223

HB : hypothèse basse ; HH : hypothèse haute

En 2016, l'Anses a publié une étude de l'alimentation totale infantile (EATi) (39) qui comprend une évaluation de l'exposition des enfants de 0 à 36 mois à l'arsenic par l'alimentation. Les concentrations les plus élevées d'arsenic total ont été mesurées dans les poissons (moyenne : 2 746 µg/kg) ; dans tous les autres aliments, les concentrations d'arsenic total mesurées étaient inférieures à 90 µg/kg ; s'agissant du riz (improprement regroupé avec le blé dur ou concassé), la concentration moyenne mesurée de 30 µg/kg est inhabituellement basse. L'exposition globale moyenne à l'arsenic inorganique, du fait de l'alimentation, a été évaluée selon plusieurs scénarios. Elle était comprise entre 0,093 et 0,281 µg/kg p.c./j chez les 1-4 mois, entre 0,184 et 0,304 µg/kg p.c./j chez les 5-6 mois, entre 0,310 et 0,387 µg/kg p.c./j chez les 7-12 mois et entre 0,174 et 0,221 µg/kg p.c./j chez les 13-36 mois. Pour les 90<sup>e</sup> percentiles, les valeurs correspondantes étaient 0,177-0,471 µg/kg p.c./j, 0,340-0,440 µg/kg p.c./j, 0,792-0,839 µg/kg p.c./j et 0,256-0,308 µg/kg p.c./j. Chez les 1-4 mois, les contributeurs majeurs étaient les « préparations 1<sup>er</sup> âge » (61 %) avec une contribution de l'eau de reconstitution d'environ 24 % (en raison de l'utilisation d'eau embouteillée pour une partie des enfants). Chez les 7-12 mois, ce sont les pots

« légumes-viande » ou « légumes-poisson » qui constituaient 62 % des apports. Ils étaient responsables d'un peu moins de 30 % des apports chez les 5-6 mois et chez les 13-36 mois. Dans ce dernier groupe, les préparations à base de riz ou de blé dur ou concassé constituaient 19 % des apports. Quand on considérait les enfants les plus exposés de chaque groupe, les principaux contributeurs étaient les préparations 1<sup>er</sup> âge chez les 1-4 mois (50 %), les pots légumes-viande ou légumes-poisson, chez les 5-6 mois (69 %), les 7-12 mois (90 %) et les 13-36 mois (64 %). Dans ce groupe, ce sont d'ailleurs les pots légumes-poisson (85 %), plutôt que les pots légumes-viande, qui étaient responsables des apports d'arsenic. De même, dans les préparations 1<sup>er</sup> âge, l'eau de reconstitution jouait un rôle important (40 %).

## 1.4 Synthèse

Les principales sources d'exposition à l'arsenic de la population générale sont alimentaires (niveau 1). S'agissant de l'arsenic total, sa principale source alimentaire est constituée par les produits de la mer, mais concernant les espèces inorganiques de l'arsenic qui sont responsables de l'essentiel des effets toxiques, les principales sources alimentaires sont l'eau et les céréales, en particulier le riz (niveau 1). Le café, le thé, la bière et le vin sont d'autres sources alimentaires d'arsenic inorganique, mais bien moindres que les deux premières citées. Les enfants de moins de 6 ans et singulièrement ceux de moins de 3 ans sont le groupe le plus fortement exposé à l'arsenic inorganique alimentaire, du fait de sa consommation de riz et d'eau (niveau 1). En France, les dernières évaluations de l'exposition de la population générale à l'arsenic inorganique, du fait de l'alimentation, indiquent que la moyenne des apports alimentaires est de 0,24 à 0,28 µg/kg p.c./j chez les adultes et de 0,31 à 0,39 µg/kg p.c./j chez les enfants de 7-12 mois (les plus fortement exposés). Au 95<sup>e</sup> percentile, les chiffres correspondants étaient de 0,46-0,51 µg/kg p.c./j et de 0,61-0,77 µg/kg p.c./j.

L'air n'est généralement pas une source significative d'exposition à l'arsenic (niveau 1). Les apports quotidiens par l'air inhalé sont généralement compris entre 1 et 10 ng/kg p.c. (0,001-0,010 µg/kg p.c.). Chez les fumeurs, la consommation de 20 cigarettes par jour apporte 3 à 30 ng/kg p.c./j supplémentaires.

Quand la concentration d'arsenic inorganique dans les sols est élevée, du fait du fond géochimique ou d'une pollution, quelle qu'en soit la cause, l'arsenic du sol peut devenir la principale source d'exposition des personnes résidant sur ces sols :

- pour l'ensemble de la population, du fait de la consommation de légumes, en particulier de légumes à feuille cultivés sur ces sols et/ou arrosés avec une eau souterraine ou de surface contaminée (niveau 1) ;
- pour les jeunes enfants (< 6 ans et surtout < 4 ans), du fait de l'ingestion de terre ou de poussières des sols ou de maison, essentiellement par le port à la bouche d'objets ou des mains contaminées ; le risque existe aussi pour les enfants plus vieux, les adolescents et les adultes, en cas de pica ou de géophagie (niveau 1).

Les apports d'arsenic inorganique, du fait de la contamination des sols, sont plus difficiles à quantifier que les apports alimentaires et/ou par l'air inhalé. Cela nécessite de connaître, non seulement la concentration d'arsenic inorganique dans les sols, mais aussi sa biodisponibilité ou au moins sa bioaccessibilité qui sont très variables, en fonction de nombreux paramètres dont les principaux sont : les espèces de l'arsenic impliquées, le pH du sol, sa teneur en phosphates et en oxydes/hydroxydes de fer, d'aluminium et de manganèse. L'évaluation de la biodisponibilité des sols est une opération assez lourde et coûteuse. En revanche, il existe des tests simples d'évaluation de la bioaccessibilité qui en est une approximation acceptable (et qui surévalue toujours la biodisponibilité). Quand la biodisponibilité ou la bioaccessibilité de l'arsenic des sols est connue, l'exposition des jeunes enfants, du fait de la contamination des sols, peut être calculée par la formule suivante :

$$C_{AsS} \times BD_{As} \text{ (ou à défaut } BA_{As}) \times QIJ \times FI$$



où  $C_{AsS}$  est la concentration d'arsenic dans le sol,  $BD_{As}$  la biodisponibilité de l'arsenic ( $BA_{As}$  sa bioaccessibilité),  $QIJ$  la quantité de terre/poussière ingérée chaque jour et  $FI$  la fréquence de l'ingestion de terre (en jours par an). Santé publique France et l'Ineris ont évalué l'ingestion de terre par les enfants de moins de 6 ans à 0 à 200 mg par jour, avec une moyenne de 31 mg/j, une médiane de 24 mg/j et un percentile 95 de 91 mg/j (niveau 2).

## 1.5 Recommandations

**R1.** Quand la concentration d'arsenic inorganique dans les sols est élevée, du fait du fond géochimique ou d'une pollution, cette source d'exposition peut devenir majeure pour les résidents. Cependant, la bioaccessibilité de l'arsenic des sols étant très variable, en fonction des espèces de l'arsenic impliquées et de la composition des sols, il est recommandé de la mesurer pour une évaluation pertinente des expositions et des risques (grade B). *Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.*

**R2.** Pour réduire l'exposition à l'arsenic des sols, il est recommandé d'agir sur les principaux modes de contamination des résidents (avis d'experts), soit :

- la consommation des légumes produits localement, en particulier des légumes-feuilles (choux, épinards, poireaux, salades, etc.), même lavés, pour l'ensemble de la population ;
- l'ingestion de poussières et de terre par les enfants de moins de 6 ans, en particulier ceux âgés de 6 mois à 4 ans, du fait de leur importante activité au niveau du sol et, à cet âge, du port habituel des objets et des mains à la bouche.

## 2. Effets toxiques de l'arsenic inorganique et valeurs toxicologiques de référence

### 2.1 Effets sur la santé de l'arsenic inorganique et relations dose-effet ou dose-réponse

#### 2.1.1 Toxicité aiguë

Les dérivés trivalents de l'arsenic sont généralement assez fortement irritants. Ils peuvent provoquer des brûlures des tissus avec lesquels ils ont un contact prolongé (122).

Quelle que soit leur valence, les dérivés inorganiques de l'arsenic peuvent être responsables d'une intoxication aiguë systémique, lorsqu'ils sont ingérés. Des intoxications aiguës ou subaiguës ont également été rapportées, après l'administration parentérale d'arsenic inorganique pour le traitement d'affections hématologiques (123). À dose égale, la toxicité des composés trivalents est plus élevée que celle de leurs homologues pentavalents.

Une intoxication mortelle peut faire suite à la prise de 1-2 mg/kg p.c. d'anhydride arsénieux.

L'ingestion d'un dérivé inorganique de l'arsenic est rapidement suivie de troubles digestifs intenses : douleurs abdominales, vomissements, diarrhée. L'haleine et les vomissements ont une odeur alliacée. Les pertes digestives résultant de la gastroentérite entraînent des troubles hydroélectrolytiques et hémodynamiques, responsables d'une insuffisance rénale fonctionnelle. Après quelques heures, apparaissent des signes systémiques traduisant des effets toxiques directs de l'arsenic : tubulopathie rénale, cytolyse hépatique, myocardite (bloc auriculo-ventriculaire, allongement de l'espace QT, aplatissement ou inversion de l'onde T, troubles de l'excitabilité), encéphalopathie (confusion, coma, convulsions), acidose métabolique.

En cas de prise massive, ces complications entraînent le décès de l'intoxiqué, moins de 48 heures après l'ingestion, dans un tableau de choc cardiogénique avec une acidose métabolique intense et une coagulopathie de consommation (124, 125).

Chez les survivants, la disparition progressive des manifestations observées à la phase initiale s'accompagne de l'apparition :

- d'une pancytopenie résultant d'une dépression médullaire (126) ;
- d'une dermatose exfoliatrice palmo-plantaire ;
- de bandes unguéales blanchâtres transversales (bandes de Mees) ;
- d'une chute des cheveux et des poils et surtout d'une neuropathie périphérique (127). C'est une atteinte sensitivomotrice douloureuse, de début distal et d'évolution rapidement ascendante. Elle peut aboutir à une tétraplégie flasque. Elle se stabilise après 2 à 3 mois de progression ; elle régresse ensuite très lentement et souvent, incomplètement (125).

#### 2.1.2 Toxicité chronique

L'exposition répétée à l'arsenic peut être responsable de nombreux effets toxiques, touchant divers appareils. Les principaux sont dermatologiques, respiratoires, hépatospléniques, neurologiques, cardiovasculaires, métaboliques, sur la reproduction et cancérogènes.

##### ► Effets dermatologiques

Les arsénites ( $As^{III}$ ) et l'anhydride arsénieux sont fortement irritants. Ils induisent, typiquement, une éruption papulo-érythémateuse cuisante. En cas de contact prolongé, des ulcérations sont possibles.

L'intoxication systémique par l'arsenic inorganique peut également être à l'origine d'effets cutanés. Outre l'induction de carcinomes basocellulaires et épidermoïdes (*cf.* ci-dessous), ce sont une mélanodermie et une hyperkératose :

- la mélanodermie est une hyperpigmentation grisâtre, diffuse, prédominant au niveau des zones de frottement et parsemée de taches plus sombres ou au contraire dépigmentées. Elle se distribue symétriquement ; elle est généralement plus marquée sur le tronc et au niveau des extrémités ; plus rarement, la muqueuse buccale et en particulier, la face inférieure de la langue sont touchées (1-3, 8, 128, 129) ;
- les lésions d'hyperkératose peuvent revêtir divers aspects : hyperkératose palmo-plantaire ou maladie de Bowen (dyskératose lenticulaire composée de petits éléments de 1 à 3 cm de diamètre, pouvant toucher toutes les parties du corps) ; la maladie de Bowen est considérée comme une atteinte précancéreuse. Ces lésions d'hyperkératose peuvent survenir longtemps après l'arrêt de l'exposition (130-132). Leur examen histologique montre une hyperkératose avec ou sans parakératose et parfois, des atypies cellulaires. Les lésions hyperkératosiques arsenicales sont justiciables du même traitement médical et/ou chirurgical que les lésions idiopathiques du même type. Elles sont plus fréquentes que les lésions cancéreuses et ne se cancérisent pas systématiquement. Inversement, les carcinomes cutanés induits par l'arsenic peuvent survenir sur une zone de peau sans lésion hyperkératosique (1-3, 8, 128, 129).

De très nombreuses études épidémiologiques (transversales, cas-témoins et de cohortes) conduites chez des personnes autrefois traitées par l'arsenic inorganique, dans des cohortes de travailleurs exposés et surtout, dans des populations consommant de l'eau contaminée par l'arsenic, ont montré que ces lésions cutanées sont les effets les plus constants et les plus précoces de l'intoxication chronique par l'arsenic inorganique. Dans plusieurs de ces études, les données présentées permettent d'établir des relations dose-réponse (1-3, 8, 132-134). En cas d'exposition orale, les atteintes cutanées sont généralement décrites pour des prises quotidiennes de 10 à 100 µg/kg de poids corporel (p.c.) et des concentrations dans l'eau consommée supérieures à 100 µg/L (3,7 µg/kg p.c./j). Cependant, d'assez nombreuses études identifient des doses minimales responsables d'effets cutanés (LOAEL) pour des concentrations dans l'eau consommée inférieures à 100 µg/L : comprises entre 50 et 100 µg/L (135, 136) et même entre 8 et 40 µg/L (132, 136). Quelques études bien documentées identifient des LOAEL et/ou des doses maximales sans effets (NOAEL) encore plus faibles : LOAEL de 23 µg/L dans l'eau, soit 1,2 µg/kg p.c./j dans une grande étude au Bangladesh (132) ; NOAEL de 9 µg/L dans l'eau consommée (soit 0,8 µg/kg p.c./j, dans une étude de cohorte taïwanaise (137) et c'est cette dernière valeur qui a été utilisée par l'ATSDR pour proposer sa MRL (*minimum risk level*) chronique (2). L'Ineris, en 2007, a utilisé l'étude cas-témoin de Rahman *et al.* (2006) (133) pour élaborer une VTR (valeur toxicologique de référence) de 0,07 µg/kg p.c./j (138). L'Efsa, en utilisant les données de l'étude d'Ahsan *et al.* (132), a calculé une BMC<sub>01</sub> (concentration dans l'eau susceptible d'entraîner des lésions cutanées dans 1 % de la population consommatrice) de 26,47 µg/L avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (BMCL<sub>01</sub>) de 22,92 µg/L (8) ; à partir des données de l'étude de Xia *et al.* (134), l'Efsa a calculé une BMC<sub>01</sub> et une BMCL<sub>01</sub> de respectivement 0,56 et 0,31 µg/L (8).

Les données publiées ne permettent pas d'identifier une dose maximale sans effet (NOAEL), une dose minimale ayant produit des effets (LOAEL) ou une benchmark dose (BMD : dose correspondant à un excès de risque déterminé) pour la voie respiratoire.

Plusieurs études épidémiologiques indiquent un risque augmenté de lésions cutanées non cancéreuses chez les personnes exposées à l'arsenic et ayant dans les urines une proportion augmentée d'acide monométhylarsonique (MMA) et/ou une proportion diminuée d'acide diméthylarsinique (DMA) (136, 139, 140). La proportion de MMA au-delà de laquelle un excès de risque était observé était de 12 % dans une étude conduite au Bangladesh (141) ; elle était de 15,5 % dans une étude taïwanaise (142) ; les proportions critiques de DMA (en deçà desquelles le risque était élevé) étaient respectivement de 76 % et 72 % (141, 142). Le gène AS3MT code pour l'arsenite méthyltransférase ; certains variants génétiques du locus 10q24.32 qui abrite le gène AS3MT sont associés à une diminution des capacités de méthylation de l'arsenic et à un risque

augmenté de lésions cutanées non-cancéreuses, associé à certains allèles déterminant une faible capacité de méthylation (136, 139).

### ► Effets respiratoires

L'inhalation répétée de dérivés inorganiques de l'arsenic, en particulier celle d'anhydride arsénieux ou d'arsénites ( $As^{III}$ ), produit des lésions d'irritation de l'arbre respiratoire : rhinite, ulcérations ou perforation de la cloison nasale, pharyngite, laryngite, bronchopneumopathie chronique (1-3, 128, 129) ; elles sont fréquemment associées à des signes d'irritations oculaires et cutanées. Elles ont exclusivement été rapportées en milieu professionnel et l'ATSDR a identifié une NOAEC de  $616 \mu g/m^3$ , ce qui est très supérieur aux valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP) habituelles.

Plusieurs études épidémiologiques rapportent des excès de risque de bronchopneumopathie chronique obstructive et/ou d'emphysème, dans des populations de travailleurs exposés à des poussières ou des fumées d'arsenic, mais l'existence d'un lien causal entre l'exposition et ces pathologies ne peut être établie en raison de l'existence de divers facteurs de confusion dans la plupart des études publiées (en particulier co-expositions à d'autres irritants et absence de prise en compte du tabagisme) (2, 3).

Des effets respiratoires peuvent également résulter de l'ingestion répétée d'arsenic inorganique. Des excès de risque de pathologies respiratoires chroniques et en particulier de bronchopneumopathie chronique obstructive et de bronchectasie ont été observés dans plusieurs régions du monde où la concentration d'arsenic dans l'eau de boisson est élevée ; ces atteintes respiratoires étaient associées à des signes cutanés d'arsenicisme (2, 3, 143). Cependant, selon une récente méta-analyse, les troubles fonctionnels respiratoires associés à l'exposition à l'arsenic de l'eau consommée sont plutôt restrictifs qu'obstructifs (144). Dans une cohorte de plus de 26 000 adultes, au Bangladesh, la mortalité par maladie respiratoire chronique (hors cancer) était augmentée quand la concentration d'arsenic dans l'eau consommée était supérieure à  $332 \mu g/L$  (145). Dans une autre étude de cohorte également conduite au Bangladesh, l'augmentation du risque de plaintes respiratoires était statistiquement significative dès  $9-40 \mu g/L$  (146).

### ► Effets gastro-intestinaux

L'ingestion répétée de dérivés inorganiques de l'arsenic peut résulter de la consommation d'eau ou d'aliments contaminés. Elle est également possible sur le lieu de travail, du fait du port à la bouche des mains ou d'objets contaminés, ou encore par la déglutition secondaire de poussières déposées dans l'arbre respiratoire et migrant secondairement vers le carrefour aérodigestif. L'arsenic inorganique dégluti peut produire une irritation du tractus digestif, en particulier lorsqu'il s'agit de dérivés trivalents. Elle se traduit par des douleurs abdominales, une anorexie, des nausées et une diarrhée (2, 3). Les concentrations d'arsenic dans l'eau associées à des troubles digestifs sont toujours très supérieures à  $100 \mu g/L$ . Dans une étude transversale indienne, le risque de diarrhée était augmenté seulement quand la concentration d'arsenic dans l'eau était au moins égale à  $800 \mu g/L$  (147).

### ► Effets hépatiques et spléniques

Plusieurs publications rapportent la survenue d'une fibrose hépatique et d'une hypertension portale, secondaires à un traitement prolongé par des dérivés inorganiques de l'arsenic, en particulier, par la liqueur de Fowler (148). Dans plusieurs cas, l'atteinte hépatique était associée à des lésions cutanées typiques d'arsenicisme. Des cas de cirrhose hépatique sont également publiés (149).

Des atteintes hépatiques du même type ont été observées dans les populations consommant des eaux contaminées par l'arsenic (2, 3, 129).

Elles ont également été décrites chez des viticulteurs exposés à l'arsenic. Cependant, ceux-ci consommaient aussi leur vin qui était contaminé par l'arsenic et dont ils buvaient de grandes

quantités (150, 151). En conséquence, il est incertain que les lésions hépatiques observées aient résulté de la seule exposition professionnelle de ces viticulteurs à l'arsenic.

Les lésions hépatiques initiales produites par l'arsenic inorganique sont vasculaires : l'arsenic est d'abord responsable d'une péliose hépatique (dilatations inhomogènes des sinusoides hépatiques formant dans le parenchyme hépatique des poches de sang de 1 mm à plusieurs centimètres) qui évolue vers la fibrose ; celle-ci prédomine dans les espaces périportaux qui sont les premiers exposés quand l'arsenic est absorbé par voie digestive (2, 3). Les relations dose-effet sont mal caractérisées, mais une fibrose hépatique succède généralement à la consommation prolongée d'eaux contenant plus de 100 µg/L d'arsenic et/ou de prises quotidiennes de plus de 10 µg/kg p.c./j (2).

### ► Effets neurologiques

#### Neuropathie périphérique

Classiquement, l'exposition répétée à l'arsenic peut induire une neuropathie sensitivomotrice douloureuse. C'est une axonopathie distale ascendante (152).

Elle a surtout été rapportée chez des patients traités par des médicaments arsenicaux. Quelques cas cliniquement symptomatiques, associés à une exposition professionnelle, sont publiés et plusieurs études montrent un risque élevé de signes électromyographiques de neuropathie périphérique, dans des cohortes de travailleurs exposés (153) et dans des populations habitant au voisinage d'installations industrielles utilisant de l'arsenic (154). Des signes cliniques et électriques de neuropathie périphérique ont également été observés chez des personnes consommant des eaux riches en arsenic (128).

À l'arrêt de l'exposition, la neuropathie induite par l'arsenic peut continuer de s'aggraver pendant 2 à 4 mois, puis elle s'améliore lentement, mais à terme, la persistance de séquelles est habituelle (155).

Les expositions susceptibles d'être à l'origine d'une neuropathie périphérique sont d'au moins 30-100 µg/kg p.c./j (2, 3). C'est une complication qui n'est pas rapportée en-deçà de 6 µg/kg p.c./j (2).

#### Syndrome psycho-organique

##### *Chez l'adulte*

Plusieurs études épidémiologiques rapportent une prévalence élevée de plaintes évocatrices de troubles mentaux organiques (asthénie, céphalées, troubles du sommeil, idées dépressives) dans des populations consommant des eaux riches en arsenic (156). Quelques cas cliniques d'encéphalopathie chez des travailleurs exposés à l'arsenic sont rapportés, mais il n'y a pas d'étude épidémiologique publiée des effets sur le système nerveux central de l'exposition professionnelle à l'arsenic (2).

##### *Chez l'enfant*

D'assez nombreuses études ont montré une altération des performances intellectuelles (évaluées par le quotient intellectuel [QI]) et une diminution des performances dans divers tests psychométriques, corrélées à l'intensité de l'exposition, dans des groupes d'enfants habitant dans des régions où l'eau de boisson est contaminée par l'arsenic, au Bangladesh, au Mexique et à Taïwan (2, 3, 157-162). Une étude a évalué à 1,1-1,47 µg/kg p.c./j l'apport d'arsenic associé à la perte d'un point de QI (162). Plusieurs études montrent également une association entre l'exposition *in utero* à l'arsenic et les risques de troubles cognitifs et/ou moteurs dans la petite enfance (163, 164-166).

## ► Effets cardiovasculaires

### Phénomène de Raynaud et *Blackfoot disease*

Une prévalence élevée du phénomène de Raynaud a été observée dans une fonderie de cuivre suédoise, chez les travailleurs fortement exposés à l'arsenic (valeur moyenne d'exposition : 360 µg/m<sup>3</sup> de trioxyde d'arsenic) (167). Deux à 3 ans plus tard, l'exposition à l'arsenic avait beaucoup diminué et, avec elle, la prévalence du phénomène de Raynaud (168).

Cette observation est à rapprocher du constat d'une prévalence élevée d'une maladie artérielle périphérique assez bien caractérisée dans les zones géographiques où l'eau destinée à la consommation humaine contient de l'arsenic inorganique en concentration élevée. Cette maladie artérielle intitulée *blackfoot disease* est constituée d'une artériosclérose évoluée, associée à des phénomènes spastiques. Elle associe diversement phénomène de Raynaud, acrocyanose et gangrène des membres inférieurs. Elle a été rapportée dans diverses zones géographiques, en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud, où l'eau est contaminée par l'arsenic (2, 3, 128, 129), mais sa prévalence est très élevée à Taïwan ; elle est faible au Chili, en Inde et au Bangladesh ; la maladie n'a jamais été rapportée dans les régions de l'Argentine et du Mexique où l'eau de boisson est contaminée par l'arsenic.

Cette variabilité géographique de la prévalence, indépendamment de la concentration d'arsenic dans l'eau, a fait évoquer la responsabilité, au moins partielle, d'autres facteurs de risque associés à l'arsenic (autres contaminants de l'eau, déficits nutritionnels), mais l'arsenic inorganique reste l'explication la plus probable de la maladie : à Taïwan, le risque augmente avec l'exposition cumulée à l'arsenic, son incidence a rapidement diminué avec l'alimentation des régions concernées par de l'eau sans arsenic ; un rôle additif d'autres facteurs de risque est probable : principalement, de polluants associés (en particulier des acides humiques) et de la variabilité interindividuelle du métabolisme de l'arsenic (une faible capacité de méthylation est associée à un risque plus élevé de maladie vasculaire) (169, 170).

Cette maladie artérielle est associée à des expositions fortes à l'arsenic, correspondant généralement à des concentrations dans l'eau consommée supérieures à 100 µg/L (2).

### Hypertension artérielle

Dans une étude transversale danoise, la pression artérielle systolique des travailleurs professionnellement exposés à l'arsenic était significativement plus élevée que celle de témoins (171).

De même, une association entre la consommation d'eau contaminée par l'arsenic et le risque d'hypertension artérielle est documentée par d'assez nombreuses études épidémiologiques transversales, cas-témoin et de cohorte, conduites dans toutes les régions du monde (3). Cette association est observée quand la concentration d'arsenic dans l'eau dépasse 50 µg/L et pour des expositions cumulées supérieures à 350 µg/L.années (3, 172, 173).

### Maladies ischémiques cardiaques et cérébrales

Plusieurs études de cohortes de travailleurs exposés à l'arsenic montrent un excès de risque de mortalité par maladies ischémiques cardiaques et cérébrales chez des fondeurs de cuivre, des salariés agricoles du secteur de l'arboriculture (174) et des mineurs (128, 129). Cependant, aucune de ces études ne permet d'établir le caractère causal de l'association, en raison de l'existence de facteurs de confusion (en particulier, de co-expositions) et/ou de l'absence d'augmentation du risque avec l'exposition.

En revanche, dans les populations consommant des eaux contaminées par l'arsenic, plusieurs études de cohortes prospectives et rétrospectives montrent une augmentation de la mortalité par maladie cardiovasculaire, en particulier par maladie ischémique myocardique et/ou par accident vasculaire cérébral, avec la concentration d'arsenic dans l'eau de boisson et/ou l'exposition

cumulée, persistant après ajustement sur les principaux facteurs de confusion. De même, d'assez nombreuses études de cohortes et cas-témoins montrent une augmentation des risques de maladie coronarienne, d'athéromatose carotidienne et d'accidents vasculaires cérébraux non mortels, avec la concentration d'arsenic dans l'eau consommée (2, 3, 175-181). Ces associations sont généralement rapportées pour des concentrations d'arsenic dans l'eau consommée supérieures à 50 µg/L et souvent à 100 µg/L (3, 182-185). Plusieurs études indiquent un risque encore plus élevé de maladie cardiovasculaire et/ou d'athéromatose carotidienne chez les individus exposés à l'arsenic quand la proportion de MMA dans leurs urines est élevée (ce qui indique, une faible capacité de méthylation) (183).

### **Troubles de la repolarisation cardiaque**

Plusieurs études de cohorte et cas-témoins montrent des excès de risque de troubles de la repolarisation (allongement de QT, anomalies du segment ST) et de l'excitabilité cardiaques, associés à la consommation d'eau contaminée par l'arsenic (2, 3). Ces anomalies sont généralement rapportées quand la concentration dans l'eau consommée dépasse 100 µg/L et pour des expositions cumulées d'au moins 100 µg/L.années (3).

#### **► Diabète**

Plus d'une quarantaine d'études épidémiologiques (majoritairement des études transversales ou des études cas-témoin, mais aussi quelques études de cohorte prospectives (186-188)) montrent un excès de risque de diabète associé à l'exposition professionnelle ou environnementale à l'arsenic (2, 3, 189, 190). Ces études ont été publiées depuis le milieu des années 1990, mais la plupart d'entre elles, au cours des 15 dernières années et surtout depuis 2010. Quelques-unes ciblent l'exposition professionnelle à l'arsenic, qui est essentiellement liée à des poussières, ce qui implique une absorption mixte, respiratoire et digestive ; elles ont généralement le défaut de ne pas prendre en compte les principaux facteurs de confusion (153, 171, 191-193). La plupart portent sur le risque de diabète associé à la consommation d'eau contaminée par de l'arsenic. Une récente méta-analyse de 32 de ces études indique un risque relatif (RR) de 1,57 (IC 95 % : 1,27-1,93) associé à l'exposition de l'arsenic de l'eau (quatre études comparaient le risque de diabète dans des zones géographiques dont l'eau était polluée par l'arsenic aux zones dont l'eau ne l'était pas, et les 28 autres comparaient les risques de diabète dans les fractions (quartiles, tertiles, etc.) de la population de l'étude consommant les eaux où la concentration d'arsenic était la plus et la moins élevée). Quand seules les 24 études où le diagnostic de diabète était médicalement confirmé (par un dossier médical ou des examens biologiques) étaient retenues, le RR était de 1,71 (IC 95 % : 1,32-2,23) (189). Plusieurs de ces études montrent une augmentation du risque avec la concentration de l'arsenic dans l'eau et/ou avec l'exposition cumulée (128, 194, 195). Il y a des preuves suffisantes d'un excès de risque de maladie diabétique, associé à la consommation d'eau contenant au moins 150 µg/L d'arsenic (190) ; en-deçà de ce seuil, les preuves d'une association causale sont plus limitées. Cependant, les résultats des études où l'exposition à l'arsenic est la mieux documentée sont en faveur de la persistance de l'association en-deçà de 50 µg/L et même de 10 µg/L et/ou pour des concentrations urinaires d'arsenic inorganique (somme des concentrations de l'arsenic inorganique, du MMA et du DMA) inférieures à 10 µg/L ou 10 µg/g de créatinine (156, 188, 195-199).

Plusieurs études montrent qu'à exposition égale à l'arsenic, le risque de développer une maladie diabétique est plus élevé chez les personnes qui ont de bonnes capacités de méthylation se traduisant par une proportion élevée de DMA dans les urines et/ou une proportion faible de MMA et/ou un rapport DMA/MMA élevé (197, 199-203).

#### **► Effets hématologiques**

À fortes doses, l'arsenic inorganique a un effet déprimeur médullaire bien documenté expérimentalement dans plusieurs espèces animales et chez l'homme (126). Anémie, leucopénie et thrombopénie ont également été rapportées après des expositions répétées, presque toujours par voie orale ou parentérale, du fait de traitements par l'arsenic ou de la consommation d'eau

contaminée. La dose minimale ingérée associée avec la survenue de cytopénie périphérique est de 2 µg/kg p.c./j, mais de nombreuses études des expositions beaucoup plus fortes n'étaient pas associées à des anomalies de l'hémogramme (2).

Par ailleurs, l'arsenic interfère avec la synthèse de l'hème et modifie le profil de l'élimination urinaire des porphyrines (204). Expérimentalement, chez le rat et la souris, il inhibe la synthétase de l'acide delta-aminolévulinique et la ferrochélatase, les enzymes qui catalysent la première et la dernière étapes de la synthèse de l'hème (205). Il augmente l'activité de l'uroporphyrinogène-1-synthétase. Des élévations de l'excrétion urinaire des coproporphyrines et des uroporphyrines ont été observées dans des populations humaines exposées à l'arsenic (206), mais ces perturbations sont encore mal caractérisées (207).

### ► Effets rénaux

Seulement un petit nombre d'études épidémiologiques ont recherché une association entre l'exposition à l'arsenic et le risque de pathologie rénale. Quelques études transversales ont montré une augmentation significative des risques de protéinurie glomérulaire et/ou tubulaire, associée à l'exposition et/ou augmentant avec l'exposition, mais d'autres études du même type sont négatives. Plusieurs études écologiques ont également mis en évidence une association positive entre la concentration d'arsenic dans l'eau consommée et la prévalence des maladies rénales ou la mortalité par maladie rénale. Le seuil de concentration de l'arsenic dans l'eau, utilisé pour ces comparaisons, était généralement 50 µg/L (208-212).

À exposition égale à l'arsenic, le risque d'atteinte rénale augmente avec les capacités de méthylation des individus (210, 213, 214).

### ► Effets sur la reproduction

*Avortement et/ou prématurité* : une augmentation des risques d'avortement et/ou de prématurité a été observée chez des femmes ayant consommé une eau dont la concentration en arsenic était supérieure ou égale à 100 µg/L (apport moyen 8 µg/kg p.c./j) pendant 5 à 10 ans dans une étude (OR : 2,90 ; IC 95 % : 2,20-3,82) (215) et au moins égale à 50 µg/L (apport moyen 6 µg/kg p.c./j) dans une autre (OR : 2,50 ; IC 95 % : 1,48-4,23) (216). Des excès de risque n'atteignant pas la significativité statistique sont rapportés dans plusieurs autres études (217) et il n'a pas été observé d'augmentation du risque dans une étude où la concentration moyenne d'arsenic dans l'eau consommée était seulement de 1,6 µg/L (apport moyen 0,05 µg/kg p.c./j) (218). Une méta-analyse de six études montre un excès de risque significatif d'avortement en cas de consommation d'une eau contenant au moins 50 µg/L d'arsenic (OR : 2,02 ; IC 95 % : 1,40-2,91) (219).

*Mort in utero* : plusieurs études montrent une augmentation du risque de mort *in utero*, associée à la consommation, pendant la grossesse, d'une eau contenant plus de 50 µg/L d'arsenic (215-217, 220-224). Une méta-analyse de neuf études indique un excès de risque significatif associé à la consommation d'une eau contenant au moins 50 µg/L d'arsenic (OR : 1,84 ; IC 95 % : 1,38-2,45) (219).

*Fertilité féminine* : il n'y a pas d'étude épidémiologique des effets de l'arsenic sur la fertilité féminine. Expérimentalement, l'administration d'arsenic par voie respiratoire (0,08-20 mg/m<sup>3</sup>, 6 heures par jour, pendant 14 jours) ou *per os* (8 mg/kg p.c./j, 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au 19<sup>e</sup> jour de la gestation) n'a pas modifié la fertilité des rates traitées [122]. Dans la même espèce, l'administration orale de 0,24 mg/kg p.c./j d'arsenic (As<sup>III</sup>), pendant 28 jours, a entraîné une diminution du poids des ovaires et de l'utérus, ainsi que de la concentration plasmatique d'oestradiol (225).

*Qualité du sperme* : une étude transversale chinoise a montré une augmentation du risque d'oligospermie chez les hommes dont la concentration urinaire de DMA était supérieure à 20,9 µg/g créatinine (OR : 7,2 ; IC 95 % : 1,4-37,1) (226). Dans une étude cas-témoin indienne, les concentrations d'arsenic dans l'eau consommée et dans le sperme étaient significativement plus élevées chez les 68 individus oligo- ou azoospermiques que chez les 32 témoins (227). Dans une



étude cas-témoins (101/61) chinoise, les concentrations urinaires d'arsenic inorganique ( $As_i$ ), de MMA et de DMA, ainsi que le rapport  $As_i$  pentavalent/ $As_i$  trivalent étaient significativement plus élevés et le rapport MMA/ $As_i$  significativement plus faible chez les hommes infertiles que chez les témoins ; dans cette étude, la moyenne géométrique de la concentration urinaire de la somme ( $As_i$  + MMA + DMA) était de 9,5 ( $\pm$  102,1)  $\mu\text{g/g}$  créatinine chez les témoins et 50,7 ( $\pm$  294,5)  $\mu\text{g/g}$  créatinine, chez les cas (228). Une étude japonaise n'a pas montré de corrélation entre différents paramètres de la qualité du sperme (volume des éjaculats, compte des spermatozoïdes, mobilité des spermatozoïdes) et les concentrations urinaires d' $As_i$ , de  $As^{III}$ , de  $As^V$ , de MMA, de DMA ou l'index de méthylation primaire (MMA/ $As_i$ ) ; dans cette étude, les moyennes géométriques de la concentration urinaire de la somme ( $As_i$  + MMA) et de celle de DMA étaient respectivement de 2,5 ( $\pm$  1,30) mg/g créatinine et 20,6 ( $\pm$  14,1) mg/g créatinine (229).

L'administration orale ou parentérale d'arsénite ( $As^{III}$ ) à des souris ou des rats mâles a entraîné une diminution du poids des testicules, de la concentration des spermatozoïdes dans le sperme et de leur motilité, ainsi que de la concentration plasmatique de testostérone (230). Dans plusieurs études, une diminution des concentrations plasmatiques de FSH et de LH a également été observée, ce qui indique une origine au moins partiellement centrale de l'atteinte testiculaire (230).

*Endométriose* : dans une étude de cohorte américaine, l'augmentation de la concentration urinaire d'arsenic n'était pas un facteur de risque d'endométriose (231).

### ► Effets sur le développement

Expérimentalement, l'administration de fortes doses d'arsenic inorganique pendant la gestation a produit des effets embryotoxiques et fœtotoxiques chez le hamster, le rat, la souris et chez le lapin qui semble être l'espèce la plus sensible (LOAEL de 1,5 mg/kg p.c./j et NOAEL de 0,4 mg/kg p.c./j) (2, 3). L'arsenic inorganique est également tératogène chez la souris, le rat et le hamster (2, 3). Les malformations sont observées après des administrations de fortes doses ( $\geq$  4 mg/kg p.c./j). Les principales sont des malformations neurologiques (exencéphalie, encéphalocèle) et squelettiques, ainsi que des troubles fonctionnels respiratoires (3).

Une étude cas-témoin nord-américaine a montré un excès de risque de coarctation aortique associé à la distribution d'eau contenant au moins 0,8  $\mu\text{g/L}$  d'arsenic (232). Cependant, cette observation pourrait n'être que le fait du hasard, de nombreuses relations entre malformations congénitales et contaminants de l'eau ayant été testées dans cette étude. Une étude cas-témoin hongroise (9 734 cas vs 5 880 témoins) a montré un excès de risque statistiquement significatif de malformation cardiaque, associé à la consommation d'une eau contenant plus de 10  $\mu\text{g/L}$  pendant la grossesse (OR : 1,41 ; IC 95 % : 1,28-1,56) ; les malformations spécifiques pour lesquelles il existait un excès de risque statistiquement significatif était le défaut de fermeture du canal artériel (OR : 1,81 ; IC 95 % : 1,54-2,11) et les communications interauriculaires (OR : 1,75 ; IC 95 % : 1,54-2,11) (233).

Une étude cas-témoin a recherché spécifiquement un excès de risque de malformation par défaut de fermeture du tube neural, associé à l'exposition prénatale à l'arsenic, du fait de la consommation par la mère d'une eau contenant plus de 10  $\mu\text{g/L}$  d'arsenic (distribution des concentrations non précisée) ; une autre étude cas-témoin a recherché une association de ce type de malformation avec une concentration placentaire élevée ( $>$  médiane) d'arsenic ; elles sont toutes les deux négatives (234, 235).

L'ingestion de 0,39 mg/kg d'arsenic trivalent à la 30<sup>e</sup> semaine de la grossesse a entraîné une intoxication aiguë de la mère et l'expulsion d'un fœtus intoxiqué, qui est mort à la 11<sup>e</sup> heure de vie (236).

Plusieurs études transversales et de cohorte montrent une augmentation du risque de petit poids de naissance associé à l'exposition prénatale à l'arsenic, mais d'autres études sont négatives (237). Dans une méta-analyse de quatre études, il existait une corrélation inverse entre le poids de naissance et la concentration d'arsenic dans l'eau consommée pendant la grossesse, avec une perte de 53,2 g par  $\mu\text{g/L}$  (219). Les données disponibles ne permettent ni de démontrer un effet sans

seuil, ni d'identifier un seuil en-deçà duquel l'effet de l'exposition prénatale à l'arsenic sur le poids de naissance ne serait plus détectable (237).

Plusieurs études de cohorte prospectives ou rétrospectives, ainsi que des études transversales, ont étudié l'association entre l'exposition prénatale à l'arsenic et la taille et/ou les périmètres thoracique et crânien à la naissance. L'indicateur d'exposition utilisé était, selon les études, la concentration urinaire d'arsenic total ou celle de la somme (As<sub>i</sub> + MMA + DMA) ou encore la concentration unguéale d'arsenic ; ces indicateurs étaient mesurés pendant la grossesse ou dans les jours suivant l'accouchement ; parfois l'indicateur de l'exposition n'était pas biologique et c'était alors, généralement, la concentration d'arsenic dans l'eau consommée pendant la grossesse. La plupart de ces études montrent une augmentation des risques de petits poids de naissance et, plus largement, de retard staturo-pondéral, associé à l'augmentation de l'exposition à l'arsenic (217, 238, 239). Ces effets restent détectables, même aux faibles doses d'exposition (217, 240).

Plusieurs études ont également montré une augmentation de la mortalité néo-natale et/ou infantile précoce (avant l'âge d'un an), associée à l'exposition *in utero* à l'arsenic (217). Une méta-analyse de cinq études montre un excès de risque de mortalité néo-natale statistiquement significatif, associé à la consommation pendant la grossesse d'une eau contenant au moins 50 µg/L d'arsenic (OR : 1,51 ; IC 95 % : 1,28-1,78) (219). La méta-analyse de sept études indique un excès de risque statistiquement significatif de mortalité infantile précoce pour la même exposition (OR : 1,35 ; IC 95 % : 1,12-1,62) (219).

Plusieurs études récentes ont recherché une association entre l'exposition *in utero* à l'arsenic et le risque de troubles comportementaux, moteurs ou cognitifs dans la période néonatale ou dans la petite enfance. Certaines de ces études sont positives (163-165), mais d'autres sont négatives (241, 242).

Plusieurs études de cohorte ont montré un excès de risque d'infection respiratoire et/ou digestive pendant la première année de vie, associé à l'exposition prénatale à l'arsenic, du fait de la consommation par la mère d'une eau contenant une concentration élevée d'arsenic. Dans l'étude de Rahman *et al.* (2012) incluant 1 522 paires mère-enfant, le risque relatif d'infection respiratoire était significativement augmenté dès que la concentration urinaire maternelle d'arsenic dépassait 39 µg/L (243). Dans la même étude, le risque de diarrhée pendant la première année de vie n'était significativement augmenté que lorsque la concentration urinaire d'arsenic dépassait 133 µg/L.

### ► Synthèse

Le tableau 6 présente les principaux effets sur la santé non cancérogènes, associés à l'exposition répétée à l'arsenic inorganique, en indiquant dans sa deuxième colonne, le niveau de preuve scientifique de ce danger pour l'espèce humaine et, dans sa 3<sup>e</sup> colonne, les relations dose-réponse, quand elles sont connues.

Parmi les effets les mieux documentés, les lésions cutanées associées à l'exposition répétée à l'arsenic inorganique (mélanose et hyperkératose) sont ceux qui sont observés aux niveaux d'exposition les plus faibles.

Plusieurs études montrent également une association entre l'exposition *in utero* et/ou post-natale à l'arsenic et les risques de troubles cognitifs et/ou moteurs dans l'enfance. Les niveaux auxquels ces effets sont rapportés sont voisins de ceux pour lesquels des effets cutanés sont documentés, mais les études caractérisant la relation dose-réponse sont beaucoup moins nombreuses et globalement de moins bonne qualité.

Pour tous les effets non cancérogènes pour lesquels une caractérisation de la relation dose-réponse est disponible, cette caractérisation se fonde sur les apports d'arsenic par voie orale ou sur les variations d'un indicateur biologique d'exposition. Il n'y a pas d'étude publiée permettant une caractérisation de la relation entre l'exposition par la seule voie respiratoire et les risques pour la santé, quel que soit l'effet critique retenu.

Les risques de pathologie cutanée non cancéreuse et de maladie ischémique cardiaque ou cérébrale sont augmentés chez les individus dont la proportion de MMA dans la somme (Asi + MMA + DMA) urinaire est élevée. Cela indique probablement une susceptibilité à ces affections des individus dont la capacité de méthylation est limitée, ce qui peut conduire à l'accumulation d'Asi et de MMA<sup>III</sup>, beaucoup plus toxique que les espèces pentavalentes.

Le risque de diabète est augmenté quand c'est la proportion de DMA qui est augmentée. La compréhension de cette association du risque de diabète avec une bonne capacité de méthylation est moins évidente : elle pourrait indiquer la responsabilité du DMA<sup>III</sup>, expérimentalement très toxique, et/ou résulter de la compromission de l'homéostasie glucidique et lipidique du fait de la sollicitation de la S-adénosylméthionine, principal donneur de méthyle dans le métabolisme de l'arsenic (183).

### ► **Recommandation**

**R3.** En raison de leur apparition aux doses les plus faibles et de leurs relations dose-réponse les mieux caractérisées, il est recommandé de retenir les effets cutanés non cancérogènes (troubles de la pigmentation et de la kératinisation) comme effets critiques à seuil de dose de l'arsenic inorganique, pour l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence pour les expositions chroniques (grade B).

## **2.1.3 Génotoxicité et cancérogénicité**

### ► **Génotoxicité (2, 3, 15, 128, 129, 244)**

#### **Études *in vitro***

Les dérivés méthylés trivalents sont les seules espèces de l'arsenic capables d'induire des lésions de l'ADN, *in vitro*. Ils ne se lient pas aux acides nucléiques mais induisent des lésions d'oxydation. Les arsénites (As<sup>III</sup>) et l'acide méthylarsénieux (MMA<sup>III</sup>) ont le même pouvoir d'oxydation de l'ADN et la même cytotoxicité. Aux concentrations cytotoxiques, ils sont responsables de cassures des brins d'ADN. Des anomalies de la méthylation de l'ADN (hypométhylation globale et hyperméthylation de gènes spécifiques) ont été observées dans des cellules traitées par As<sup>III</sup> ou MMA<sup>III</sup>.

Les arsénites (As<sup>III</sup>) n'ont pas induit de mutation dans des cultures de bactéries et dans la plupart des cellules de mammifères en culture. Cependant, des effets mutagènes de l'arsénite (As<sup>III</sup>) et de l'arséniate (As<sup>V</sup>) de sodium ont été observés dans des cellules de lymphome de souris L5178Y.

**Tableau 6. Effets non cancérogènes de l'arsenic inorganique**

Effet sur la santé	Niveau de preuve	Relation dose-réponse
Effets cutanés (mélanodermie, hyperkératose)	Niveau 2	NOAEL: 0,8 µg/kg p.c./j BMCL <sub>01</sub> : 0,31µg/L (eau consommée)
Effets respiratoires (BPCO et troubles fonctionnels restrictifs)	Niveau 3	Mal caractérisée
Troubles digestifs (douleurs anorexie, diarrhée)	Niveau 3	LOAEL : > 100 µg/L (eau consommée)
Fibrose hépatique et hypertension portale	Niveau 2	LOAEL : > 100 µg/L (eau consommée)
Neuropathie périphérique	Niveau 3	LOAEL: 6 µg/kg p.c./j
Troubles cognitifs	Niveau 2	Chez l'enfant, perte d'un point de QI pour un apport de 1,10 à 1,47 µg/kg p.c./j
Phénomène de Raynaud et artérite	Niveau 2	LOAEL > 100 µg/L (eau consommée)
Hypertension artérielle	Niveau 2	LOAEL > 50 µg/L (eau consommée) LOAEL : 350 µg/L.années (eau consommée)
Maladies ischémiques cardiaques et cérébrales	Niveau 2	LOAEL : 50-100 µg/L (eau consommée)
Troubles de la repolarisation cardiaque	Niveau 2	LOAEL : > 100 µg/L (eau consommée)
Diabète	Niveau 2	LOAEL : < 10 µg/L (eau consommée) LOAEL : 10 µg/g créatinine (somme des concentrations de As <sub>i</sub> , MMA et DMA dans les urines)
Cytopénies sanguines	Niveau 2	LOAEL: 2 µg/kg p.c./j
Atteintes glomérulaires et/ou tubulaires rénales	Niveau 3	LOAEL : 50-100 µg/L (eau consommée)
Avortement	Niveau 2	LOAEL : 50 µg/L (eau consommée)
Mort <i>in utero</i>	Niveau 2	LOAEL : 50 µg/L (eau consommée)
Oligospermie-azoospermie	Niveau 3	LOAEL : 20,9 µg/g créatinine (somme des concentrations de As <sub>i</sub> , MMA et DMA dans les urines)
Petit poids de naissance, retard statur pondéral	Niveau 2	Pas de seuil identifié
Augmentation des mortalités néonatales et infantiles précoces	Niveau 2	LOAEL : 50 µg/L (eau consommée)

L'arsénite de sodium (As<sup>III</sup>) et, à un moindre degré, l'arséniate de sodium (As<sup>V</sup>), ont induit des échanges de chromatides sœurs dans plusieurs souches de cellules de mammifères en culture. Dans le même type de système, l'arséniate de sodium a également induit des micronoyaux et des aberrations chromosomiques. Une analyse fine de l'induction de micronoyaux par As<sup>III</sup> a montré qu'aux faibles concentrations, il agit comme un aneugène, en interférant avec le fuseau mitotique et produit des micronoyaux avec centromères et qu'aux fortes concentrations, il est clastogène, induisant des micronoyaux sans centromères. L'aneuploïdie est donc observée pour des expositions plus faibles que celles responsables d'aberrations chromosomiques.

L'arsénite de sodium (As<sup>III</sup>) a également induit, *in vitro*, des échanges de chromatides sœurs, des micronoyaux, des aberrations chromosomiques et des aneuploïdies dans des lymphocytes humains.

L'acide monométhylarsinique (MMA<sup>V</sup>) et l'acide diméthylarsinique (DMA<sup>V</sup>), principaux métabolites urinaires des dérivés inorganiques de l'arsenic, ont également induit des micronoyaux et des aberrations chromosomiques dans des cellules de lymphome de souris et dans des cellules humaines en culture, mais à des concentrations très élevées (millimolaires).

L'acide méthylarsénieux ( $\text{MMA}^{\text{III}}$ ) et l'acide diméthylarsénieux ( $\text{DMA}^{\text{III}}$ ) ont produit des lésions de l'ADN dans des lymphocytes humains en culture à des concentrations micromolaires.

### Études *in vivo*

Des lésions de l'ADN des leucocytes circulants ont été détectées chez des souris, après un traitement par le trioxyde d'arsenic et dans la même espèce, au niveau des poumons (mais pas au niveau du foie ou des reins) après administration de  $\text{DMA}^{\text{V}}$ .

Chez la souris, l'administration de  $\text{DMA}^{\text{V}}$  ou d'arsénite ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) n'a pas produit de mutation décelable au niveau des poumons, des reins, de la vessie ou de la moelle osseuse. En revanche, l'administration d'arsénite ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) a induit des micronoyaux et des aberrations chromosomiques au niveau des érythrocytes médullaires ; dans la même espèce, le  $\text{DMA}^{\text{V}}$  a produit des aneuploïdies des cellules de la moelle osseuse.

Plusieurs études ont également montré une augmentation des micronoyaux, des aberrations chromosomiques et/ou des échanges de chromatides sœurs, dans des groupes humains exposés à l'arsenic, professionnellement ou du fait de traitements médicamenteux ou encore, chez les consommateurs d'eaux contaminés par l'arsenic : au niveau des lymphocytes circulants et aussi dans des cellules exfoliées de l'épithélium buccal ou de l'épithélium des voies urinaires.

Des anomalies de la méthylation de l'ADN semblables à celles observées *in vitro* sont rapportées chez des individus exposés à l'arsenic.

### Synthèse

Globalement, les dérivés inorganiques de l'arsenic ne sont pas mutagènes dans les études réalisées. En revanche, ils produisent des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs dans la plupart des systèmes utilisés (niveau 1). Les dérivés trivalents sont les plus actifs (niveau 1) : *in vitro*, ils produisent des effets génotoxiques à des concentrations micromolaires ; les arsénates ( $\text{As}^{\text{V}}$ ) ne sont actifs qu'à des concentrations dix fois supérieures, le  $\text{MMA}^{\text{V}}$  et le  $\text{DMA}^{\text{V}}$  à des concentrations millimolaires. L'acide méthylarsénieux ( $\text{MMA}^{\text{III}}$ ) et l'acide diméthylarsénieux ( $\text{DMA}^{\text{III}}$ ) qui sont suspects d'être à l'origine de certains effets toxiques de l'arsenic inorganique et, en particulier, d'effets cancérogènes sont encore mal étudiés, mais ont produit des lésions de l'ADN à faible concentration, *in vitro*.

### ► Cancérogénicité

Dans l'Union européenne, l'arsenic inorganique est classé dans la catégorie 1A des agents certainement cancérogènes pour l'espèce humaine. Le classement par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) est équivalent (groupe 1).

Les premiers cas de cancer rapportés à l'exposition à l'arsenic ont été publiés à la fin du 19<sup>e</sup> siècle : il s'agissait de tumeurs cutanées malignes chez des individus qui avaient été traités par la liqueur de Fowler (arsénite de potassium) pendant de longues périodes (245). Dans une revue publiée en 1947, Neubauer (246) recensait 143 cas de cancers cutanés, rapportés depuis 1887 et notait que chez plusieurs malades, la tumeur cutanée était associée à un cancer broncho-pulmonaire. Au cours des décennies suivantes, de nombreux autres cas de tumeurs, de diverses localisations, ont été rapportés et des études épidémiologiques ont été conduites à la recherche d'un excès de risque de cancer dans des populations exposées à l'arsenic, du fait de leur activité professionnelle ou en raison de l'eau de boisson qu'elles consomment. Ces travaux ont principalement visé les cancers cutanés, broncho-pulmonaires, urothéliaux et hépatiques.

### Cancers cutanés

Les plus fréquents des cancers induits par l'exposition à l'arsenic sont cutanés. Il s'agit de carcinomes baso-cellulaires et épidermoïdes (spino-cellulaires). Ils ont été rapportés après la

consommation prolongée de médicaments arsenicaux ou celle d'eau de boisson contaminée par l'arsenic (129, 244, 247, 248).

Les publications rapportant des cancers cutanés associés à l'exposition professionnelle à l'arsenic sont moins nombreuses. La plupart concernent les viticulteurs de la vallée de la Moselle (244) et chez ces derniers, l'intoxication par l'arsenic résultait de leur exposition professionnelle et de la consommation de leur vin, lui-même contaminé.

Au cours des dernières décennies, de très nombreuses études écologiques et de cohorte ont confirmé l'association de l'exposition à l'arsenic au risque de carcinomes cutanés et le caractère causal de cette association. Elles ont permis de préciser l'histoire naturelle de ces tumeurs. Les carcinomes épidermoïdes compliquent habituellement des lésions dyskératosiques préexistantes ; en revanche, les carcinomes basocellulaires apparaissent généralement en peau saine. La plupart des cas de tumeurs cutanées ont été observés chez des individus qui ont été exposés pendant plusieurs années à l'arsenic, mais une étude rapporte l'apparition d'un cancer cutané après une exposition de moins d'1 an (249).

Les cancers cutanés induits par l'arsenic sont justiciables des mêmes traitements médicaux et/ou chirurgicaux que ceux qui sont idiopathiques.

Dans sa dernière évaluation, le CIRC a considéré qu'il y avait des preuves suffisantes d'une association causale entre l'exposition à l'arsenic et le risque de carcinome cutané, en particulier de carcinome épidermoïde (15).

Dans plusieurs études concernant des populations qui consommaient des eaux riches en arsenic, il a été possible de caractériser une relation dose-réponse (15). Dans une étude conduite à Taïwan et incluant les 40 421 habitants de 37 villages, la prévalence des cancers cutanés était huit fois plus élevée chez les individus qui consommaient une eau contenant plus de 600 µg/L d'arsenic que chez ceux dont l'eau de boisson en renfermait moins de 300 µg/L (137). À partir de cette étude, l'US EPA a calculé un excès de risque unitaire de  $1,5 \cdot 10^{-3}$  par µg/kg p.c. et par jour (ou de  $5 \cdot 10^{-5}$  par µg/L dans l'eau de boisson) (250), pour une exposition vie entière (70 ans). Selon certains auteurs, il n'y a pas de preuve suffisante d'un excès de risque de cancer cutané quand la concentration d'arsenic dans l'eau consommée est inférieure à 100 µg/L (106). En fait, plusieurs études montrent une augmentation du risque de cancer cutané pour des concentrations d'arsenic dans l'eau consommée inférieures à 100 µg/L et parfois à 10 µg/L (251-253). En l'état, il n'y a pas de preuve que les effets cancérigènes de l'arsenic inorganique, en particulier ses effets cancérigènes cutanés, soient des effets à seuil de dose ; la génotoxicité bien documentée de l'arsenic inorganique et de ses métabolites méthylés trivalents n'est pas en faveur de cette hypothèse (cf. § Génotoxicité, dans chapitre 2.1.3).

Plusieurs études cas-témoins indiquent une association positive du risque de carcinome cutané chez les personnes exposées à l'arsenic avec la proportion de MMA dans les urines et avec l'index de méthylation primaire (MMA/As<sub>i</sub>). Avec la proportion de DMA et l'index de méthylation secondaire (DMA/MMA), les résultats des études publiées sont contradictoires (183). Une méta-analyse ne montre un excès de risque que pour l'augmentation de la proportion de MMA et il est à la limite de la significativité statistique (OR : 1,97 ; IC 95 % : 0,96-4,03) (254).

### **Cancers broncho-pulmonaires**

D'assez nombreuses études épidémiologiques cas-témoins et de cohorte indiquent un excès de risque de cancer broncho-pulmonaire associé à l'exposition professionnelle à des poussières ou des fumées d'arsenic inorganique. La plupart d'entre elles concernent les salariés de fonderie de cuivre exposés à la poussière de trioxyde d'arsenic ou des mineurs, mais des excès de risque de cancer broncho-pulmonaire ont également été rapportés chez des salariés exposés à des dérivés inorganiques de l'arsenic, lors de la production ou du conditionnement de pesticides (128, 129, 244). Des cas de cancer du poumon associé à d'autres signes d'intoxication par l'arsenic sont également rapportés chez des viticulteurs utilisateurs d'arsenic (244). Dans toutes ces situations d'exposition

professionnelle, l'arsenic inorganique est inhalé, mais il pénètre également dans l'organisme par voie digestive, du fait du port à la bouche des mains ou d'objets contaminés et en raison de la déglutition secondaire d'une partie des particules déposées dans l'arbre respiratoire. Un excès de risque de cancer broncho-pulmonaire a également été rapporté chez les riverains d'installations industrielles utilisant de l'arsenic (128).

Dans sa dernière évaluation, le CIRC a considéré qu'il y avait des preuves suffisantes d'une association causale entre l'exposition à l'arsenic inhalé et le risque de cancer broncho-pulmonaire et aussi d'une association causale entre l'exposition à l'arsenic par l'eau bue ou utilisée pour la préparation des aliments et ce même risque de cancer broncho-pulmonaire (15).

Plusieurs des études publiées indiquent une relation dose-réponse, ce qui est un fort argument en faveur du caractère causal de l'association du risque de cancer broncho-pulmonaire à l'exposition à l'arsenic. En utilisant les données présentées dans plusieurs études nord-américaines de cohortes de travailleurs de fonderies de cuivre, l'US EPA a établi un excès de risque unitaire de  $4,29 \cdot 10^{-3}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , pour une exposition continue vie entière (70 ans) (250). Après ajustement sur la durée maximale d'une exposition professionnelle (8 h/j x 5 j/semaine x 11 mois/an x 40 ans), l'excès de risque unitaire pour une exposition professionnelle est de  $5,35 \cdot 10^{-4}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . En d'autres termes, des excès de risque de 1 pour 10 000, 1 pour 100 000 et 1 pour 1 000 000 de cancer broncho-pulmonaire correspondent à des expositions de respectivement  $2 \cdot 10^{-2}$ ,  $2 \cdot 10^{-3}$  et  $2 \cdot 10^{-4}$   $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , vie entière et de  $16 \cdot 10^{-2}$ ,  $16 \cdot 10^{-3}$  et  $16 \cdot 10^{-4}$   $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour une exposition pendant toute la vie professionnelle. Une évaluation ultérieure à celle de l'US EPA a conclu, en utilisant les mêmes données, à un excès de risque unitaire trois fois plus faible, soit  $1,43 \cdot 10^{-3}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , pour une exposition vie entière (255), ce qui reste du même ordre de grandeur. L'excès de risque unitaire calculé par l'Office of environmental health hazard assessment californien (OEHHA) est également du même ordre de grandeur :  $3,3 \cdot 10^{-3}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (256).

Plusieurs études cas-témoin et de cohorte indiquent également un excès de risque significatif de cancer broncho-pulmonaire, associé à la consommation d'eau contaminée par l'arsenic (2, 3, 15, 128, 129, 257). Dans la plupart d'entre elles, le risque augmente avec l'intensité de l'exposition et/ou l'exposition cumulée. Dans celles où le tabagisme est pris en compte, l'excès de risque persiste après ajustement sur ce facteur de confusion. Une méta-analyse de six de ces études indique une corrélation log.log linéaire, entre la concentration d'arsenic dans l'eau consommée et le risque de cancer broncho-pulmonaire, entre 100-150  $\mu\text{g}/\text{L}$  et 1000  $\mu\text{g}/\text{L}$  (258). Une étude conduite aux USA dans des comtés où l'eau consommée avait une concentration en arsenic comprise entre 3 et 59  $\mu\text{g}/\text{L}$  n'a pas montré d'excès de risque de cancer broncho-pulmonaire (259).

Deux études cas-témoins montrent, chez les personnes exposées à l'arsenic, une association positive du risque de cancer broncho-pulmonaire avec la proportion de MMA dans les urines (183). Leur méta-analyse indique un *odds ratio* de cancer broncho-pulmonaire de 2,44 (IC 95 % : 1,57-3,80) en cas d'élévation de la proportion de MMA urinaire (254).

### Cancers de l'arbre urinaire

De nombreuses études épidémiologiques cas-témoins et de cohortes indiquent un excès de risque de cancer de l'arbre urinaire dans les populations consommant une eau contaminée par l'arsenic (15, 129). Ces études ont été conduites par de multiples équipes et dans plusieurs pays : à Taïwan (129), en Argentine (129, 260), au Chili (129, 257), au Japon (261) et aux USA (262).

Une étude britannique (263) a également montré un risque élevé de tumeur urothéliale dans une cohorte de patients traités par la liqueur de Fowler entre 1945 et 1969 et suivis jusqu'en 1991.

La plupart des études épidémiologiques qui l'ont recherchée montrent une augmentation du risque avec l'intensité de l'exposition et/ou la dose cumulée.

Dans sa dernière évaluation, le CIRC considère qu'il y a des preuves suffisantes d'une association causale entre la consommation d'une eau contaminée par l'arsenic et le risque de cancer des voies urinaires (15).

La méta-analyse de 28 études a indiqué des risques de respectivement 5,8 (IC 95 % : 2,9-8,7), 4,2 (IC 95 % : 2,1-6,3) et 2,7 (IC 95 % : 1,2-4,1), pour des concentrations d'arsenic dans l'eau consommée de 150 µg/L, 50 µg/L et 10 µg/L (264). Cependant, la relation dose-réponse a été caractérisée dans des études ciblées sur des populations fortement exposées (concentrations dans l'eau supérieure à 100 µg/L et souvent à 200 µg/L). L'extrapolation aux faibles doses est contestée par plusieurs auteurs et plusieurs méta-analyses ne détectent pas d'excès de risque de cancer des voies urinaires quand la concentration d'arsenic dans l'eau consommée est inférieure à 150 µg/L (265, 266).

Quatre études cas-témoins et une étude de cohorte montrent, chez les personnes exposées à l'arsenic, une association positive du risque de cancer des voies urinaires avec la proportion de MMA dans les urines et une association négative avec l'index de méthylation secondaire (DMA/MMA) (183). La méta-analyse de ces cinq études indique un OR de 1,79 (IC 95 % : 1,42-2,26) chez les individus dont la proportion de MMA est augmentée (254).

### Angiosarcomes et autres tumeurs hépatiques

L'angiosarcome hépatique est une tumeur rare dont plusieurs cas ont été rapportés chez des patients qui avaient été traités par la liqueur de Fowler (244, 267), qui consommaient une eau contaminée par l'arsenic (129) ou qui avaient été professionnellement exposés à des pesticides contenant de l'arsenic (244, 268). Malgré l'absence d'étude épidémiologique publiée, la fréquence de l'association de cette tumeur rare avec une exposition à l'arsenic dans les cas publiés est en faveur d'un lien causal.

Plusieurs études épidémiologiques écologiques et cas-témoins conduites à Taïwan (129) en Argentine (269), au Chili (270) et au Japon (261) indiquent un excès de risque de mortalité par cancer hépatique (tous types confondus) dans des populations consommant des eaux contaminées par l'arsenic. La plupart d'entre elles indiquent une augmentation du risque avec la concentration d'arsenic dans l'eau, ce qui est fortement en faveur d'un lien causal. La méta-analyse de 12 études de mortalité a produit un méta-SMR de 180 (IC 95 % : 161-202) pour les catégories les plus exposées *versus* les moins exposées ; la médiane des expositions dans ces 12 études était toujours très élevée : généralement > 500 µg/L pour la concentration de l'arsenic dans l'eau consommée (271).

Les études disponibles souffrent toutes d'insuffisances méthodologiques, les principales concernant : 1) la certitude du diagnostic de cancer hépatique et de son caractère primitif ; 2) l'élimination des autres facteurs de risque et, en particulier, des hépatites virales chroniques.

Selon la dernière évaluation du CIRC, les preuves épidémiologiques d'un excès de risque de cancer primitif du foie associé à l'exposition à l'arsenic sont seulement limitées.

### Cancers rénaux

Quelques études épidémiologiques conduites à Taïwan, au Chili et en Argentine (15, 129) ont montré un excès de risque de cancer rénal associé à la consommation d'eau contaminée par l'arsenic. Les risques relatifs observés sont toujours beaucoup plus faibles que ceux notés dans les mêmes populations pour les tumeurs de l'arbre urinaire, mais l'augmentation est statistiquement significative (264). La plupart des études indiquent une augmentation du risque avec l'intensité de l'exposition, ce qui est en faveur du caractère causal de l'association. La principale faiblesse méthodologique de toutes ces études est l'incertitude du diagnostic, certaines tumeurs urothéliales de la partie supérieure de l'arbre urinaire ayant pu être interprétées comme des tumeurs rénales.

Selon la dernière évaluation du CIRC, les preuves d'une association causale entre l'exposition à l'arsenic et le risque de cancer rénal sont seulement limitées (15).



## Cancer de la prostate

Plusieurs études épidémiologiques écologiques ou de cohortes conduites pour la plupart à Taïwan ou aux USA (mais aussi en Espagne et en Australie) montrent un excès de risque de cancer de la prostate associé à l'exposition à l'arsenic (15, 272-276). La plupart sont des études de mortalité. Elles indiquent une augmentation du risque avec l'intensité de l'exposition, ce qui est en faveur du caractère causal de l'association, mais au moins une étude est négative (270).

Selon la dernière évaluation du CIRC, les preuves d'une association causale entre l'exposition à l'arsenic et le risque de cancer de la prostate sont seulement limitées (15).

## Synthèse

Au total, il y a des preuves suffisantes de la cancérogénicité de l'arsenic inorganique chez l'homme (niveau 1). Il est classé dans la catégorie 1A des agents certainement cancérogènes pour l'espèce humaine, dans l'Union européenne. De même, il appartient au groupe 1 des agents certainement cancérogènes pour l'homme, dans la classification du CIRC (15, 129, 244).

Il y a des preuves suffisantes que l'ingestion répétée d'arsenic inorganique, du fait de traitements médicamenteux ou de la consommation d'eau contaminée, a induit des carcinomes cutanés basocellulaires et épidermoïdes (spino-cellulaires), des cancers broncho-pulmonaires et des cancers de l'arbre urinaire (niveau 1).

Il y a des preuves limitées de l'induction de cancers hépatiques (tous types confondus), d'hémangiosarcomes hépatiques, de cancers rénaux (tous types confondus) et de cancer de la prostate par l'ingestion répétée d'arsenic inorganique (niveau 3).

En cas d'exposition par voie respiratoire, le seul risque de cancer bien documenté est celui de tumeur broncho-pulmonaire, dans les fonderies de cuivre, les mines et chez les salariés exposés à des pesticides arsenicaux (niveau 1). Il est possible que les cancers broncho-pulmonaires résultent partiellement d'un effet direct de l'arsenic inhalé, mais de nombreuses études épidémiologiques établissent que les tumeurs pulmonaires sont aussi une complication de l'intoxication systémique par l'arsenic (niveau 1).

En cas d'exposition professionnelle à des fumées ou des poussières d'arsenic, l'absorption est double : respiratoire pour une partie des particules inhalables et digestives, du fait du port à la bouche des mains ou d'objets contaminés et de la déglutition des particules déposées dans l'arbre respiratoire et ayant secondairement migré vers le carrefour aérodigestif.

En conséquence, les excès de risque de cancer établis pour les expositions extraprofessionnelles à l'arsenic par voie digestive peuvent être extrapolés aux expositions professionnelles (niveau 2).

Les cancers induits par l'arsenic ingéré, pour lesquels les relations dose-réponse sont les mieux caractérisées sont les carcinomes cutanés (niveau 1).

Considérées dans leur ensemble, les données épidémiologiques et expérimentales relatives à la cancérogénicité et à la génotoxicité des dérivés inorganiques de l'arsenic sont en faveur d'un effet cancérogène sans seuil de dose.

Les risques de cancers cutanés, broncho-pulmonaires et de l'arbre urinaire sont augmentés chez les individus dont la proportion de MMA dans la somme (Asi + MMA + DMA) urinaire est augmentée et/ou celle de DMA diminuée, particularités indiquant un faible pouvoir de méthylation.

## Recommandation

**R4.** Pour l'évaluation des dangers de l'arsenic inorganique et des risques associés à l'exposition à ses dérivés, il est recommandé de considérer que ses effets cancérogènes sont sans seuil et de retenir comme effets cancérogènes critiques :

- pour la voie orale, les carcinomes cutanés basocellulaires et/ou épidermoïdes (spino-cellulaires),

- pour la voie respiratoire, les cancers broncho-pulmonaires.

Ce sont pour l'une et l'autre voie, les tumeurs pour lesquelles les relations dose-réponse sont les mieux caractérisées (grade A).

## 2.2 Valeurs toxicologiques de référence pour la protection de la population générale

Le texte qui suit présente dans l'ordre chronologique de leur parution ou de leur dernière mise à jour les valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour la protection de la population générale proposées par diverses instances nationales ou internationales : d'abord les VTR pour les effets à seuil de dose, puis les VTR pour les effets sans seuil de dose (cancérogènes).

### 2.2.1 Effets toxiques à seuil de dose

#### ► Exposition par voie orale

##### US-EPA

L'Agence américaine de protection de l'environnement (US-EPA) a dérivé, en 1988 (dernière révision : 1991), de deux publications par la même équipe taiwanaise datées de 1968 et 1977, une *Reference dose* (RfD) de 0,3 µg/kg/ p.c./j (250). Dans la publication de 1968, Tseng *et al.* (137) observent que, dans leur étude, les lésions cutanées non cancéreuses (mélanose et hyperkératose) étaient celles qui survenaient aux doses les plus faibles. La concentration minimale d'arsenic dans l'eau, associée à des effets cutanés (LOAEL), n'est pas chiffrée dans la publication de 1968 ; elle l'est dans celle de 1977, qui indique que la concentration moyenne d'arsenic dans l'eau des puits du groupe d'individus porteurs de lésions cutanées minimales et isolées était de 170 µg/L (277). Un NOAEL est identifiable dans la publication de 1968 : dans le groupe témoin, la concentration d'arsenic dans l'eau des puits était comprise entre 1 et 17 µg/L et en moyenne, de 9 µg/L.

Ce NOAEL a été utilisé par l'US-EPA comme point de départ (POD) pour l'élaboration de la RfD. Considérant que dans l'étude taiwanaise, il s'appliquait à un adulte de 55 kg p.c., consommant 4,5 L d'eau par jour et que les autres apports d'arsenic quotidiens (par les aliments, en particulier riz et patates douces) pouvaient être évalués à 2 µg/j, le NOAEL de 9 µg/L a été estimé équivalent à 0,8 µg/kg p.c./j :  $[(9 \mu\text{g/L} \times 4,5 \text{ L}) + 2 \mu\text{g}] : 55 \text{ kg}$ . L'US-EPA a dérivé la RfD de ce NOAEL en lui appliquant un facteur d'incertitude de 3 pour tenir compte du hiatus de connaissance sur les effets sur la santé de l'arsenic, en particulier sur ses effets sur la reproduction et également, du fait de l'incertitude de la prise en compte des individus les plus sensibles aux effets de l'arsenic dans l'étude de référence (autrement dit, pour tenir compte de la variabilité interindividuelle de la sensibilité aux effets toxiques de l'arsenic, chez l'homme).

L'application de ce facteur d'incertitude aboutit à une RfD de 0,3 µg/kg p.c./j (ou 3 µg/L d'eau consommée).

On peut d'emblée souligner que la transformation en µg/kg/p.c./j du NOAEL (et de la RfD) exprimée(s) en µg/L d'eau consommée est discutable, car l'équation proposée sous-estime très probablement les apports alimentaires indépendants de l'eau consommée (*cf.* § Aliments, dans chapitre 1.3.2), en particulier, ceux imputables à la consommation de riz. Les apports d'arsenic du fait de la consommation de riz ont été estimés compris entre 9,7 et 31,4 µg/j, récemment (278) ; dans les années 1990, ils avaient été estimés compris entre 15 et 211 µg/j (en moyenne de 61 µg/j) (279). Toutefois, si l'on fait l'hypothèse (probablement minimaliste) d'un apport quotidien d'environ 30 µg/j d'arsenic (au lieu de 2 µg/j, selon l'hypothèse retenue par l'US EPA), du fait des aliments, la VTR, exprimée en µg/kg p.c./j, ne serait plus de 0,3, mais de 0,4, ce qui reste du même ordre de grandeur. En l'état, la RfD exprimée en µg/kg p.c./j est donc modérément plus protectrice par rapport

à celle exprimée en  $\mu\text{g/L}$  d'eau consommée dont elle est déduite. Par ailleurs, le grand hiatus observé entre le LOAEL et le NOAEL : respectivement  $170 \mu\text{g/L}$  (ou  $14 \mu\text{g/kg p.c./j}$ ) et  $9 \mu\text{g/L}$  (ou  $0,8 \mu\text{g/kg p.c./j}$ ) est également en faveur d'une sous-estimation du NOAEL. En outre, dans le groupe témoin de l'étude, la majorité des individus avaient moins de 20 ans, ce qui a pour corollaire un risque de sous-estimation de la prévalence des lésions de mélanose et d'hyperkératose chez les témoins (le risque de lésions cutanées non cancéreuses augmentant avec l'âge et la durée d'exposition). Cependant, d'autres études épidémiologiques bien conduites identifient des NOAEL assez proches de celui de l'étude de Tseng *et al.* (277) :  $1,2 \mu\text{g/kg p.c./j}$  dans une grande étude conduite au Bangladesh (132),  $3 \mu\text{g/kg p.c./j}$  dans une étude conduite en Alaska (280), etc. (2).

## RIVM

Le Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) néerlandais a proposé en 2001, une dose journalière acceptable (DJA) de  $1 \mu\text{g/kg p.c./j}$  pour l'arsenic inorganique, dérivée de ses effets à seuil de dose (281). Elle est déduite de la proposition en 1991 par l'OMS d'une dose hebdomadaire tolérable (DHT) de  $15 \mu\text{g/kg p.c.}$ , soit  $2,1 \mu\text{g/kg p.c./j}$ <sup>8</sup>, à laquelle RIVM a appliqué un facteur d'incertitude de 2 pour tenir compte des « erreurs d'observation qui sont inévitables dans les études épidémiologiques ».

## ATSDR

L'ATSDR a dérivé, en 2007, un *minimum risk level* (MRL) par voie orale et pour une exposition chronique (365 jours ou plus) de  $0,3 \mu\text{g/kg p.c./j}$ , donc identique à la RfD de l'US-EPA, à partir de la même étude de Tseng *et al.* (137, 277) et avec les mêmes hypothèses et facteurs d'incertitude (2).

L'ATSDR propose aussi un MRL aigu (1 à 14 jours). Il est issu d'un cas d'intoxication collective par l'arsenic, survenue au Japon et impliquant 220 personnes qui avaient consommé de la sauce de soja, contaminée par de l'arsenic inorganique (probablement de l'arséniate de sodium). L'exposition a duré 2 à 3 semaines (selon les individus), la consommation d'arsenic a été estimée à  $3 \text{ mg/j}$  en moyenne, soit environ  $50 \mu\text{g/kg p.c./j}$ , pour un poids moyen des adultes japonais de 55 kg. Les personnes exposées ont eu des troubles digestifs, puis des lésions cutanées et pour certaines d'entreelles, une neuropathie périphérique et/ou une cytopénie sanguine et/ou une atteinte hépatique et/ou des anomalies électrocardiographiques (Mizuta *et al.* 1956. In (2)). L'ATSDR a considéré que la dose de  $50 \mu\text{g/kg p.c./j}$  était un LOAEL et lui a appliqué un facteur d'incertitude de 10 pour passer de ce LOAEL à un NOAEL. Ses experts ont estimé qu'il n'était pas nécessaire d'utiliser un facteur d'incertitude pour la prise en compte de la variabilité interindividuelle de la sensibilité aux effets sur la santé de l'arsenic. Cela a conduit à proposer un MRL de  $5 (50/10) \mu\text{g/kg p.c./j}$  pour les expositions inférieures à 15 jours (2). Ce MRL est peu fiable : l'évaluation des expositions dans l'étude de Mazuta *et al.* est, au mieux, très approximative ; les effets observés dans cette étude sont trop sévères pour être retenus pour caractériser un LOAEL ; la variabilité interindividuelle de la sensibilité aux effets sur la santé de l'arsenic est très bien documentée et aurait justifié un facteur d'incertitude supplémentaire ; c'est également le cas de la qualité plutôt médiocre de la caractérisation des expositions et des relations doses-effets.

## Ineris

En 2007, l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) a proposé une VTR de  $0,07 \mu\text{g/kg p.c./j}$  (138), élaborée à partir des résultats de l'étude cas-témoins conduite par Rahman *et al.* (2006) au Bangladesh (133).

Dans une cohorte de 166 934 individus issus du même territoire, 504 personnes porteuses de lésions cutanées non cancéreuses (hyperkératose et/ou mélanodermie) ont été comparées à 1 830 témoins. Les *odds ratio* des lésions cutanées dans les groupes consommant des eaux contenant moins de  $10 \mu\text{g/L}$ ,  $10\text{-}49 \mu\text{g/L}$ ,  $50\text{-}149 \mu\text{g/L}$ ,  $150\text{-}299 \mu\text{g/L}$  et plus de  $300 \mu\text{g/L}$  d'arsenic étaient

<sup>8</sup> Cette DHT de l'OMS est aujourd'hui caduque. Le comité mixte FAO/OMS a procédé à son retrait en 2011 [(282)].

respectivement de 1, 3,25 (IC 95 % : 1,43-7,38), 2,28 (IC 95 % : 1,04-4,98), 5,41 (IC 95 % : 2,52-11,62), 9,56 (IC 95 % : 4,20-21,18) chez les hommes et 1, 1,66 (IC 95 % : 0,65-4,24), 3,06 (IC 95 % : 1,39-6,74), 4,08 (IC 95 % : 1,86-8,93) et 6,88 (IC 95 % : 3,06-15,5), chez les femmes. À partir de ces données, l'Ineris a identifié un NOAEL de 9 µg/L, correspondant à une dose journalière de 0,7 µg/kg p.c., pour des individus adultes d'un poids moyen de 50 kg avec une consommation d'eau de 4 L/j. On peut noter que ce calcul surestime probablement le NOAEL (13 des cas [4,8 %] consommait une eau contenant moins de 10 µg/L d'arsenic) et que la dérivation du NOAEL exprimée en µg/kg p.c./j de celle en µg/L d'eau consommée ne prend pas en compte les apports alimentaires (hors l'eau) en arsenic (pourtant estimés compris entre 50 et 200 µg/j pour les adultes vivant au Bangladesh (8)). La VTR a finalement été obtenue en appliquant un facteur d'incertitude de 10 au NOAEL identifié, pour tenir compte de la variabilité interindividuelle de la sensibilité aux effets toxiques de l'arsenic.

### OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment)

En 2008, l'Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) californien a élaboré une VTR pour les expositions chroniques à l'arsenic par voie respiratoire et leurs effets à seuil de dose (voir ci-dessous). Il a également produit une VTR pour la voie orale à partir des mêmes données. L'étude de référence est celle de Wasserman *et al.* (160) : une étude transversale des effets sur les fonctions cognitives d'un groupe d'enfants de 10 ans, de leur exposition à l'arsenic de l'eau de boisson. Dans cette étude, un LOAEL de 2,3 µg/j a été identifié (voir ci-dessous), soit 0,105 µg/kg p.c./j, le poids moyen des enfants étant de 21,9 kg. L'application à ce LOAEL, du même facteur d'incertitude global (300) que celui utilisé pour la production de la VTR pour la voie respiratoire (voir ci-dessous) produit une VTR de 0,0035 µg/kg p.c./j.

### EFSA

En 2009, l'EFSA a élaboré une  $BMC_{01}$  et une  $BMCL_{01}$ , à partir des données de deux études.

Dans l'étude transversale d'Ahsan *et al.* (132), impliquant plus de 10 000 personnes, la prévalence des lésions cutanées non cancéreuses augmentait du plus faible (0-8 µg/L ; médiane : 1,8 µg/L) au plus fort quintile de la distribution de la concentration de l'arsenic dans l'eau consommée. L'*odds ratio* était statistiquement augmenté dès le 2<sup>e</sup> quintile (8,1-40 µg/L), même après ajustement sur les principaux facteurs de confusion (OR : 1,91 ; IC 95 % : 1,26-2,89) ; les OR des 3<sup>e</sup> (40,1-91 µg/L), 4<sup>e</sup> (91,1-175 µg/L) et 5<sup>e</sup> quintiles (> 175 µg/L) étaient respectivement de 3,03 (2,05-4,50), 3,71 (2,53-5,44) et 5,39 (3,69-7,86). La concentration dans l'eau correspondant à un excès de risque de 1 % de lésions cutanées non cancéreuses ( $BMC_{01}$ ) était de 26,47 µg/L et la limite inférieure de son intervalle de confiance ( $BMCL_{01}$ ) de 22,92 µg/L (8). De cette  $BMCL_{01}$ , l'EFSA a déduit une  $BMDL_{01}$ , de 2,2 à 5,7 µg/kg p.c./j, compte tenu d'une consommation d'eau de 3 à 5 L/j et d'un apport alimentaire d'arsenic inorganique de 50 à 200 µg/j, chez des individus adultes d'un poids moyen de 55 kg (8).

L'EFSA propose aussi des BMC et BMD, élaborées à partir de l'étude de Xia *et al.* (2009) conduite en Mongolie intérieure (134). Dans cette étude transversale incluant plus de 12 000 personnes, celles qui consommaient une eau dont la concentration en arsenic était inférieure ou égale à 5 µg/L constituaient la population témoin. La prévalence des lésions d'hyperkératose et de mélanodermie était significativement augmentée aux concentrations supérieures et le risque augmentait avec la concentration : OR de 2,52 (IC 95 % : 1,47-4,30) pour une concentration d'arsenic dans l'eau de 5,1-10 µg/L, de 2,83 (IC 95 % : 1,77-4,53) pour 10,1-20 µg/L, de 3,94 (IC 95 % : 2,78-5,59) pour 20,1-50 µg/L, de 6,03 (IC 95 % : 4,05-9,97) pour 50,1-100 µg/L, de 8,83 (IC 95 % : 5,77-13,51) pour 100,1-300 µg/L et de 7,94 (IC 95 % : 2,73-23,12) au-delà de 300 µg/L. À partir de ces données, l'EFSA a calculé une  $BMC_{01}$  et une  $BMCL_{01}$  de respectivement 0,56 et 0,31 µg/L, dont une  $BMDL_{01}$  de 0,93 à 3,7 µg/kg p.c./j a été déduite, compte tenu d'une consommation d'eau de 1 à 2 L par jour et d'un apport alimentaire d'arsenic inorganique de 10 à 20 µg/j, chez des individus adultes d'un poids moyen de 70 kg (8).

L'EFSA n'a pas dérivé de VTR à partir de ces BMC et BMD, indiquant qu'il lui semble plus approprié de calculer, pour les individus ou les populations exposées, une marge d'exposition, dans la mesure où il est incertain que les effets considérés comme à seuil de dose (en particulier, certains des effets cutanés dont l'hyperkératose disséminée [maladie de Bowen]) le soient réellement. Dans cette optique, l'Efsa :

- ne distingue pas les effets cancérogènes des autres effets et propose également des BMC et BMD pour ce type d'effet ;
- recommande pour l'évaluation de cette marge d'exposition d'utiliser les évaluations les plus faibles de  $BMCL_{01}$  et  $BMDL_{01}$ , ainsi que les estimations d'exposition les plus fortes (8).

Ces BMDL ont été retenues par l'Anses pour caractériser les risques liés à l'alimentation dans le cadre de l'EATi.

### **FoBig (Institut de recherche et de conseil pour les substances dangereuses – Allemagne)**

En 2009, le Fobig a élaboré une VTR de  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$ , en prenant en compte les lésions cutanées observées dans l'étude d'Ahsan *et al.* (2006). Les hommes étaient considérés comme le sous-groupe le plus sensible car ils présentaient la prévalence de lésions cutanées la plus importante. À partir de ces données, des BMD et BMDL ont été calculées en utilisant un modèle log-probit, par Schuhmacher-Wolz *et al.* (283) en considérant un BMR de 1 et 5 %. La  $BMDL_{05}$  de  $109,2 \mu\text{g}/\text{j}$ , ou  $2,18 \mu\text{g}/\text{kg pc/j}$  en considérant un poids de 50 kg, a été retenue car les  $BMD_{05}$  et  $BMDL_{05}$  étaient voisines, alors que la  $BMD_{01}$  et la  $BMDL_{01}$  différaient d'un facteur 2. Un facteur d'incertitude de 5 a ensuite été appliqué car la BMDL a été déterminée pour un effet de 5 % qui ne correspond pas à un niveau acceptable d'effet. L'étude d'Ahsan *et al.* (2006) inclut plus de 10 000 personnes et, l'évaluation étant basée sur la population la plus sensible (hommes), aucun facteur d'incertitude intra-espèce ( $UF_H$ ) n'a été pris en compte.

En 2010, l'Ineris a réalisé une évaluation des VTR existantes et n'a pas retenu la VTR qu'il avait élaborée en 2007, car l'apport en arsenic *via* la nourriture n'avait pas été pris en compte dans l'étude clé retenue (133). L'Ineris a retenu la VTR élaborée par le Fobig en 2009, considérée comme la plus solide et la plus robuste de toutes les VTR disponibles, car elle a été établie à partir d'une étude transversale de plus de 10 000 personnes, dans laquelle les différences de lésions cutanées observées, en fonction du sexe et du statut nutritionnel, ont été prises en compte dans l'élaboration de la relation dose/réponse.

#### **► Exposition par voie respiratoire**

L'ATSDR, l'US-EPA et le TCEQ ne proposent pas de VTR pour les effets non-cancérogènes de l'arsenic, en cas d'exposition par voie respiratoire, du fait du manque de données (2, 3, 138, 250). Le RIVM a proposé en 2001 une VTR de  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  qu'il ne semble aujourd'hui plus possible de prendre en compte : parce qu'elle est issue d'une concentration maximale sans effet de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour le risque de cancer broncho-pulmonaire qui est aujourd'hui considéré comme un effet sans seuil, pour un agent génotoxique, tel que l'arsenic (281).

En 2008, l'Office of Environmental Health Hazard Assessment californien (OEHHA) a proposé un *reference exposure level* (REL) pour les expositions chroniques et par voie respiratoire à l'arsenic inorganique de  $0,015 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (284). Ce REL n'est pas dérivé d'études dans lesquelles l'exposition était respiratoire, mais d'une étude transversale des effets sur les fonctions cognitives de l'exposition de 201 enfants de 10 ans ayant consommé des eaux contenant de l'arsenic pendant 9,5 à 10,5 ans (160). La modélisation des relations dose-réponse dans cette étude indiquait qu'une augmentation de  $2,27 \mu\text{g}/\text{L}$  de la concentration d'arsenic dans l'eau était associée à la perte d'un point de QI. En considérant que la consommation d'eau chez les enfants de cet âge était de  $1 \text{ L}/\text{j}$ , ce LOAEL en  $\mu\text{g}/\text{L}$  a été converti en un LOAEL de  $2,3 \mu\text{g}/\text{j}$ . Le débit respiratoire des enfants de cet âge était d'environ  $10 \text{ m}^3/\text{j}$ . Si l'on fait l'hypothèse que les absorptions digestive et respiratoire sont totales, la concentration atmosphérique correspondant à la LOAEC est de  $0,23 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . L'OEHHA a estimé plus juste de retenir une absorption respiratoire de seulement 50 % et, en conséquence, une LOAEC de

0,46 µg/m<sup>3</sup>, à laquelle il a appliqué des facteurs d'incertitude de 3 (pour le passage de la LOAEC à une NOAEC) et de 10 pour prendre en compte la variabilité interindividuelle de la sensibilité aux effets neurotoxiques de l'arsenic, ce qui conduit au REL de 0,015 µg/m<sup>3</sup> (15 ng/m<sup>3</sup>).

Cette VTR a été retenue par l'Ineris en 2010 lors de son analyse des VTR existantes.

## 2.2.2 Effets toxiques sans seuil de dose

### ► Exposition par voie orale

#### US-EPA

En 1988, l'US-EPA a proposé une évaluation de l'excès de risque unitaire de cancers cutanés associé à la consommation d'eau contaminée par de l'arsenic organique. La dernière révision de cette évaluation date de 1995 (250). L'excès de risque unitaire proposé est fondé sur les relations dose-réponse dans l'étude de Tseng *et al.* (137, 277). Le risque unitaire calculé est de  $5 \cdot 10^{-5}$  par µg/L (autrement dit, un excès de risque de  $1 \cdot 10^{-5}$  est associé à la consommation d'eau contenant 0,2 µg/L d'arsenic) (250). Considérant que les Taïwanais adultes des années 1960 pesaient en moyenne 55 kg et consommaient 3,5 L d'eau par jour (alors que les Américains de la fin du 20<sup>e</sup> et du début du 21<sup>e</sup> siècle pèsent 70 kg et consomment en moyenne 2 L d'eau par jour), l'excès de risque unitaire exprimé en µg/kg p.c./j a été estimé compris entre 1 et  $2 \cdot 10^{-3}$ , par l'EPA, qui a proposé une approximation de  $1,5 \cdot 10^{-3}$  par µg/kg p.c./j (250).

#### Santé Canada

En 1992, Santé Canada a dérivé des relations dose-réponse pour les cancers cutanés dans l'étude taïwanaise de Tseng *et al.* (137, 277) une dose toxique à l'origine d'un excès de risque de 5 % de cancers cutanés (DT<sub>05</sub>) de 840 µg/L dans l'eau consommée<sup>9</sup>, soit 18 µg/kg p.c./j pour un individu consommant 1,5 L d'eau par jour et pesant 70 kg (285). La concentration de 840 µg/L pour la DT<sub>05</sub> correspond à un excès de risque unitaire de  $6 \cdot 10^{-5}$  par µg/L d'arsenic dans l'eau.

Dans un rapport ultérieur, Santé Canada a estimé les risques unitaires des autres cancers associés à l'exposition à l'arsenic de l'eau qui étaient compris entre  $3,06 \cdot 10^{-6}$  par µg/L (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % :  $6,49 \cdot 10^{-6}$ ) pour les cancers du foie et  $3,85 \cdot 10^{-5}$  par µg/L (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % :  $4,64 \cdot 10^{-5}$ ) pour les cancers broncho-pulmonaires (286).

#### OEHHA

En 2004, l'OEHHA a caractérisé les relations dose-réponse pour les risques de cancer broncho-pulmonaire et des voies urinaires associés à la consommation d'eau contaminée par de l'arsenic (128), à partir d'études épidémiologiques conduites à Taiwan (287, 288), en Argentine (269), au Chili (289, 290) et au Japon (261). L'excès de risque unitaire observé était de  $2,7 \cdot 10^{-4}$  par µg/L d'arsenic dans l'eau.

En 2011, l'OEHHA a proposé une évaluation de risque basée sur la prévalence des cancers cutanés chez les hommes dans l'étude de Tseng *et al.* (137, 277) ; les hommes, au lieu de l'ensemble de la population, ont été pris en compte, parce que la prévalence des cancers cutanés était plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Avec les hypothèses que : a) la concentration de l'arsenic dans l'eau consommée était constante de la vie à la mort ; b) avant l'étude, aucune personne n'avait eu l'exérèse de tumeurs cutanées les rendant faussement indemnes au moment de l'observation ; c) la mortalité n'était pas différente chez les personnes porteuses de tumeurs cutanées ; d) la consommation d'eau était de 3,5 L/jour chez les hommes et de 2 L/jour, chez les femmes, des modèles multi-étapes ont été utilisés pour prédire la prévalence des cancers cutanés selon

<sup>9</sup> En fait, la DT<sub>05</sub> était de 906 µg/L chez les hommes et de 844 µg/L chez les femmes et c'est cette dernière valeur qui a été arrondie à 840 µg/L.

l'exposition quotidienne à l'arsenic et l'âge et ont prédit que l'excès de risque unitaire de carcinome cutané pour une exposition vie entière (70 ans), par voie orale, à l'arsenic de l'eau, d'une personne en consommant 2 L/j, était compris entre 1 et  $2 \cdot 10^{-3}$  ( $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$ )<sup>-1</sup>, ce qui a été moyenné à  $1,5 \cdot 10^{-3}$  ( $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$ )<sup>-1</sup> (256).

En 2010, l'Ineris a réalisé une évaluation des VTR existantes et a retenu les valeurs de l'OEHHA et de l'US EPA comme VTR sans seuil par voie orale, soit un ERU de  $1,5 \cdot 10^{-3}$  ( $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$ )<sup>-1</sup>.

## EFSA

En 2009, l'EFSA a également calculé une BMDL<sub>01</sub> comprises entre 0,3 et 8  $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$ , sur la base des risques de cancers pulmonaires et des voies urinaires (8).

La VTR pour le risque de cancer broncho-pulmonaire est issue des relations dose-réponse dans les études conduites par Chen *et al.* dans le sud-ouest de Taïwan (291, 292) et par Ferreccio *et al.* au Chili (289, 293). Les études taïwanaises identifient des BMCL<sub>01</sub> de la concentration d'arsenic dans l'eau destinée à la consommation humaine de 37  $\mu\text{g}/\text{L}$  pour les hommes et 31  $\mu\text{g}/\text{L}$  pour les femmes. Le National Research Council a modélisé les relations dose-réponse dans l'étude chilienne et identifié des BMCL<sub>01</sub> de 14  $\mu\text{g}/\text{L}$  pour les hommes et 21  $\mu\text{g}/\text{L}$  pour les femmes.(294). L'EFSA a extrapolé une BMDL<sub>01</sub> de 0,34-0,69  $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$  de la plus faible de ces BMCL<sub>01</sub>, en faisant l'hypothèse d'une consommation de 1 à 2 L d'eau par jour par un individu de 70 kg dont les apports alimentaires d'arsenic étaient de 10-20  $\mu\text{g}/\text{j}$  (8).

La VTR pour le risque de cancer des voies urinaires est issue de la modélisation des relations dose-réponse dans l'étude de Chiou conduite dans le nord-est de Taïwan (295). Celle-ci identifie des BMCL<sub>01</sub> de la concentration d'arsenic dans l'eau destinée à la consommation humaine de 42  $\mu\text{g}/\text{L}$  pour les hommes et 92  $\mu\text{g}/\text{L}$  pour les femmes. À partir de la plus faible de ces deux valeurs, l'EFSA a extrapolé une BMDL<sub>01</sub> de 3,2-7,5  $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$ , en faisant l'hypothèse d'une consommation de 3-5 L d'eau par jour par un individu de 55 kg dont les apports alimentaires d'arsenic étaient de 50-200  $\mu\text{g}/\text{j}$  (8).

En 2016, l'Anses a retenu la valeur de l'EFSA pour évaluer les risques dans le cadre de l'EATi (39).

## JECFA

En 2011, le JECFA a retenu une BMDL<sub>0,5</sub> variant de 2 à 7  $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$  pour les effets cancérogènes de l'arsenic inorganique ingéré (282). Elle est issue de la modélisation de la relation dose-réponse dans l'étude prospective de Chen *et al.* d'une cohorte de 6 888 habitants du nord-est de Taïwan, exposés à l'arsenic inorganique de l'eau consommée, âgés de 40 ans au début de l'étude et suivis pendant, en moyenne, 11,5 ans, pendant lesquels, 178 cas incidents de cancer du poumon ont été observés (296).

### ► Exposition par voie respiratoire

## Santé Canada

En 1992, Santé Canada a caractérisé les relations entre la concentration atmosphérique d'arsenic inorganique et le risque de cancer broncho-pulmonaire dans trois études de cohortes d'employés de fonderie de cuivre (297-299) et a identifié des concentrations associées à un excès de risque de 5 % de cancer broncho-pulmonaire de 7,8, 10,2 et 50,5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (autrement dit, des excès de risque unitaires de  $64,1 \cdot 10^{-4}$ ,  $49 \cdot 10^{-4}$  et  $9,9 \cdot 10^{-4}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (285).

## US-EPA

À partir des données issues de publications portant sur deux2 cohortes d'employés de fonderies de cuivre (191, 300, 301), l'US-EPA a estimé un excès de risque unitaire de cancer broncho-pulmonaire de  $2,56 \cdot 10^{-3}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  dans la première cohorte (moyenne géométrique de trois séries de données sur cette cohorte) et de  $7,19 \cdot 10^{-3}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  dans la seconde cohorte (à partir de deux séries de données). L'excès de risque unitaire proposé par l'US-EPA est la moyenne géométrique de

l'ensemble des cinq évaluations, soit  $4,29.10^{-3}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (250, 302). Le document publié par l'US-EPA précise que cet ERU n'est applicable que pour des concentrations atmosphériques inférieures à  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ; cet avertissement n'est pas justifié dans les documents accessibles.

## OMS

À partir des mêmes cohortes, l'OMS a calculé un excès de risque unitaire de cancer broncho-pulmonaire de  $1,43.10^{-3}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , arrondi à  $1,5.10^{-3}$  (303), soit trois fois plus faible que celui estimé par l'US-EPA.

## OEHHA

En 2011, l'OEHHA a utilisé les mêmes données que l'US-EPA (191) pour identifier un excès de risque unitaire de cancer broncho-pulmonaire de  $3.3.10^{-3}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (256). Des risques unitaires de  $0,4$  à  $8,4.10^{-3}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  avec des limites supérieures des intervalles de confiance à 95 % compris entre  $0,63$  et  $13.10^{-3}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ont été calculés à partir des données de l'étude d'Enterline *et al.* (1987) (297), pour les personnes exposées, catégorisées selon leur genre et leur statut tabagique (non-fumeur, ex-fumeur, consommateur de moins d'un paquet de cigarette par jour et gros fumeur (plus d'un paquet). L'excès de risque unitaire de  $3.3.10^{-3}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  résulte de la modélisation des données selon un modèle linéaire ajusté sur le tabagisme et correspond à la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (256).

## TCEQ

En 2012, le TCEQ a élaboré un excès de risque unitaire de cancers pulmonaires et respiratoires de  $1,5.10^{-4}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (304, 305) sur la base de trois études de cohortes d'employés de fonderies de cuivre exposés à l'arsenic (tableau 7).

**Tableau 7. Études utilisées par le TCEQ**

Entreprise	Référence	Suivi des travailleurs	Nombre de travailleurs Personnes années (PA)	Type de cancer SMR (p)	Exposition cumulée à l'arsenic ( $\text{mg}/\text{m}^3.\text{an}$ )
Tacoma Fonderie de cuivre Asarco (1940-1964)	Enterline <i>et al.</i> (1995) (302)	Jusqu'en 1986	2 802 (84916)	Respiratoires 207,9 ( $< 0,01$ )	$< 0,75$ à 45+
Montana Fonderie de cuivre (1938-1958)	Lubin <i>et al.</i> 2000 (192) Lubin <i>et al.</i> 2008 (306)	Jusqu'en 1989	8 014 (144 851) (cohorte restreinte) (256 850) (cohorte complète)	Respiratoires 187 (cohorte restreinte) ( $< 0,001$ ) 156 (cohorte complète) ( $< 0,001$ )	1 à 26,2+
Ronnskar, Suède Fonderie de cuivre (1928-1967)	Järup <i>et al.</i> 1989 (298) Viren & Silvers 1994 (255)	Jusqu'en 1981	3 916 (127 189)	Poumon 372 ( $< 0,001$ )	$< 0,25$ à 100+
Royaume-Uni Fonderie d'étain (1937-1991)	Jones <i>et al.</i> 2007 (307)	Jusqu'en 2001	1 462 (35 942)	Poumon 161 ( $< 0,001$ )	$< 0,002$ à 4,5+



### 2.2.3 Synthèse et discussion

Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) proposées sont présentées dans les tableaux 8, 9, 10 et 11.

#### ► VTR pour les effets à seuil de dose et la voie orale

Le tableau 8 présente les VTR pour les effets à seuil de dose, par voie orale. Les effets critiques retenus sont généralement les lésions cutanées de mélanodermie et d'hyperkératose.

La VTR la plus faible est celle recommandée par l'Ineris. Elle ne peut être retenue, du fait de plusieurs insuffisances méthodologiques :

- surestimation du NOAEL dans l'étude source retenue (plusieurs des individus du groupe témoin avaient des lésions de dermatose arsenicale) ;
- la dérivation du NOAEL en  $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$  à partir du NOAEL et en  $\mu\text{g}/\text{L}$  dans l'eau consommée ne prenant pas en compte les apports alimentaires d'arsenic qui sont importants dans le pays où l'étude source a été conduite (Bangladesh).

La VTR proposée par l'US-EPA et par l'ATSDR (la RfD et le MRL sont identiques) souffre également d'incertitudes et d'insuffisances méthodologiques :

- incertitudes sur la prévalence des lésions cutanées et leur nature dans le groupe témoin ;
- dérivation du NOAEL en  $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$  à partir du NOAEL et en  $\mu\text{g}/\text{L}$  dans l'eau consommée, sous-estimant grossièrement les apports alimentaires d'arsenic qui étaient certainement importants dans le pays (Taiwan) et à l'époque où l'étude source a été conduite.

Les études sources identifiées par l'EFSA et la méthodologie d'élaboration des  $\text{BMDL}_{01}$  à partir de ces études sont de bien meilleure qualité. L'étude utilisée qui permet d'identifier la  $\text{BMCL}_{01}$  et la  $\text{BMDL}_{01}$  les plus faibles (respectivement,  $0,3 \mu\text{g}/\text{L}$  d'eau consommée et  $0,9 \mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$ ) est celle de Xia *et al.* conduite en Mongolie intérieure dont la population a, en outre, l'intérêt d'avoir une stature (poids 70 kg) et des apports alimentaires d'arsenic ( $10\text{-}20 \mu\text{g}/\text{j}$ ), proches de ceux constatés en France. L'application à ces BMDL et BMCL d'un facteur d'incertitude prenant en compte la variabilité interindividuelle de la sensibilité aux effets toxiques de l'arsenic est justifiée, bien qu'un grand nombre d'études sur les relations dose-réponse entre l'exposition à l'arsenic de l'eau consommée et le risque de lésions cutanées non cancéreuses soient disponibles, parce qu'aucune d'elles n'a été conduite en Europe ; un facteur 3 semble suffisant, en raison du point de départ ( $\text{BMDL}_{01}$  et non  $\text{BMDL}_{05}$  ou  $\text{BMDL}_{10}$ ) et de l'assez grand nombre d'études disponibles, conduites dans des populations ethniquement différentes, celle de Xia *et al.* étant celle où les BMC/BMD sont les plus faibles. **Les VTR dérivées des BMCL et BMDL de l'EFSA seraient donc de  $0,1 \mu\text{g}/\text{L}$  et  $0,3 \mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$  (niveau 2).**

**Tableau 8. Valeurs toxicologiques de référence (VTR) proposées pour les effets à seuil de dose et la voie orale**

Organisme (année)	Effet critique et source	Point de départ	Facteurs d'incertitude	VTR	Commentaires et niveau de preuve scientifique
US-EPA (1991) (250)	Mélanodermie et hyperkératose cutanées Tseng <i>et al.</i> (137, 277)	<b>NOAEL</b> : 9 µg/L d'eau convertis en 0,8 µg/kg p.c./j <b>LOAEL</b> : 170 µg/L d'eau, convertis en 14 µg/kg p.c./j	3	<b>RfD</b> : 0,3 µg/kg p.c./j soit 3 µg/L d'eau	L'US EPA a attribué un niveau de confiance modéré à cette RfD (niveau de confiance moyen pour l'étude clé et moyen pour la base de données) - Grand écart entre le LOAEL et le NOAEL + sous-estimation possible de la prévalence des lésions cutanées chez les témoins : incertitudes sur la NOAEL. - La conversion en µg/kg p.c./j sous-estime certainement le NOAEL car elle sous-estime grossièrement les apports alimentaires Niveau de preuve : 3
RIVM (2001) (281)	Non précisé	DHT OMS (1991)	2	1 µg/kg p.c./j	VTR extrapolée d'une DHT de l'OMS, aujourd'hui périmée Facteur d'incertitude mal justifié Cette VTR, comme son point de départ, sont aujourd'hui périmés. Niveau de preuve : avis d'expert
ATSDR (2007) (2)	Mélanodermie et hyperkératose cutanées Tseng <i>et al.</i> (137, 277)	<b>NOAEL</b> : 9 µg/L d'eau convertis en 0,8 µg/kg p.c./j <b>LOAEL</b> : 170 µg/L d'eau, convertis en 14 µg/kg p.c./j	3	<b>MRL</b> : 0,3 µg/kg p.c./j soit 3 µg/L d'eau	VTR reprise de la RfD de l'US EPA à partir des mêmes sources et avec les mêmes hypothèses : voir commentaires critiques de la RfD Niveau de preuve : 3
Ineris (2007) (138)	Mélanodermie et hyperkératose cutanées Rahman <i>et al.</i> (133)	<b>NOAEL</b> : 9µg/L d'eau convertis en 0,7 µg/kg p.c./j	10	0,07 µg/kg p.c./j	Le NOAEL est probablement surestimé car 13 individus du groupe témoin avaient des lésions typiques de dermatose arsenicale. En revanche, la conversion en µg/kg p.c./j sous-estime certainement le NOAEL car elle ne prend pas en compte les apports alimentaires. Niveau de preuve : avis d'experts

Organisme (année)	Effet critique et source	Point de départ	Facteurs d'incertitude	VTR	Commentaires et niveau de preuve scientifique
EFSA (2009) (8)	Mélanodermie et hyperkératose cutanées Ahsan <i>et al.</i> (132)	<b>BMCL<sub>01</sub></b> : 22,92 µg/L d'eau, convertis en <b>BMDL<sub>01</sub></b> de 2,2 à 5,7 µg/kg p.c./j			La dérivation de la BMDL <sub>01</sub> à partir de la BMCL <sub>01</sub> prend correctement en compte les apports alimentaires d'arsenic  Pas de proposition de VTR  Niveau de preuve : 2
EFSA (2009) (8)	Mélanodermie et hyperkératose cutanées Xia <i>et al.</i> (134)	<b>BMCL<sub>01</sub></b> : 0,31 µg/L d'eau, convertis en <b>BMDL<sub>01</sub></b> de 0,93 à 3,7 µg/kg p.c./j			La dérivation de la BMDL <sub>01</sub> à partir de la BMCL <sub>01</sub> prend correctement en compte les apports alimentaires d'arsenic  Pas de proposition de VTR  Niveau de preuve : 2
FoBig (2009) (283)	Mélanodermie et hyperkératose cutanées Ahsan <i>et al.</i> (132)	<b>BMDL<sub>05</sub></b> : 109,2 µg/j équivalent à 2,18 µg/kg p.c./j	5	0,45 µg/kg p.c./j	VTR retenue par l'INERIS (2010)  Niveau de preuve : 2
OEHHA (2011) (256)	Altérations cognitives (perte d'un point de QI)	<b>LOAEL:</b> <b>0,105 µg/kg p.c./j</b>	30	0,0035 µg/kg p.c./j	L'effet critique retenu n'est probablement pas le plus pertinent (pas celui pour lequel les effets dose-réponse sont les mieux caractérisés et/ou pour lequel les LOAEL et NOAEL observés sont les plus faibles)  Facteur d'incertitude retenu décomposable en 3 pour passer d'un LOAEL à un NOAEL et 10 pour prendre en compte la variabilité de la sensibilité interindividuelle aux effets toxiques  La VTR finale est particulièrement faible Niveau de preuve : 3

► **VTR pour les effets à seuil de dose et la voie respiratoire**

En règle générale, les populations exposées, du fait de la pollution des sols ou du fond géochimique, ne sont pas significativement exposées par voie respiratoire : les concentrations atmosphériques sont habituellement inférieures à 30 ng/m<sup>3</sup> (cf. § Concentration de l'arsenic dans l'air, dans le chapitre 1.3.2) correspondant à un apport quotidien inférieur à 10 ng/kg p.c./j et au maximum de 30 ng/kg p.c./j (0,03 µg/kg p.c./j) (cf. § Air, dans chapitre 1.3.2).

Il n'y a pas de proposition de VTR pour les effets à seuil de dose de l'arsenic, associés à une exposition par voie respiratoire, qui soit dérivée d'une étude de ces effets dans une population exposée par voie aérienne. La seule proposition acceptable de VTR pour les effets à seuil et la voie respiratoire a été faite par l'OEHHA qui a dérivé la valeur proposée d'une étude d'exposition par voie orale. Cette VTR a été retenue par l'Ineris en 2010. Dans ce contexte, l'effet critique retenu par l'OEHHA n'est probablement pas le plus pertinent, en l'état actuel des connaissances : les relations dose-réponse pour les troubles cognitifs associés à l'exposition à l'arsenic ne sont précisément caractérisées que dans cette seule étude, alors que de très nombreuses études permettent la caractérisation du risque de lésions cutanées non-cancéreuses associé à l'exposition à l'arsenic. *In fine*, aucune VTR par voie respiratoire n'a été jugée pertinente pour les effets à seuil de dose.

En cas d'exposition des populations du fait d'un fond géochimique élevé en arsenic ou d'une pollution des sols, la voie respiratoire sera toujours faiblement ou très faiblement contributive (niveau 1). Dans le cas où les concentrations atmosphériques seraient anormalement élevées ( $\geq 30$  ng/m<sup>3</sup>), il est pragmatiquement recommandé de calculer une dose équivalente par voie orale du fait de l'exposition respiratoire. Cette dose sera ajoutée à la dose d'exposition par voie orale pour comparer la somme à la VTR (µg/kg p.c./j) retenue pour la voie orale pour les effets à seuil de dose.

**Tableau 9. Valeurs toxicologiques de référence (VTR) proposées pour les effets à seuil de dose et la voie respiratoire**

Orga-nisme	Effet cri-tique et source	Point de départ	Facteurs d'incerti-tude	VTR	Commentaires et niveau de preuve scientifique
RIVM (281)	Cancer broncho-pulmo-naire	<b>NOAEL</b> : 10 µg/m <sup>3</sup>	10	1 µg/kg p.c./j	VTR caduque : extrapolée d'un effet sur la santé qui n'est pas sans seuil. source du NOAEL retenu, non précisée  Niveau de preuve : avis d'expert
OEHHA (308)	Altération des fonctions co-gnitives Wasserman et al. (160)	<b>LOAEL</b> : perte d'un point de QI pour une augmentation de la concentration d'arsenic dans l'eau de 2,27 µg/L (enfants de 10 ans)  Extrapolations : LOAEL : 2,3 µg/j LOAEL : 0,46 µg/m <sup>3</sup>	30	<b>REL</b> : 0,015 µg/m <sup>3</sup>	Obtention d'un LOAEL par voie respiratoire à partir d'un LOAEL par voie digestive. Dans ce cadre, l'effet critique retenu n'est probablement pas le plus pertinent (pas celui pour lequel les effets dose-réponse sont les mieux caractérisées et/ou pour lequel les LOAEL et NOAEL observés sont les plus faibles)  Facteur d'incertitude retenu décomposable en 3 pour passer d'un LOAEL à un NOAEL et 10 pour prendre en compte la variabilité de la sensibilité interindividuelle aux effets toxiques  Niveau de preuve : 3
TCEQ ATSDR	Pas de VTR par manque de données				

► **VTR pour les effets sans seuil de dose et la voie orale**

Le tableau 10 présente les excès de risque unitaire (ERU) proposés par diverses instances pour les effets sans seuil de dose de l'arsenic, en cas d'exposition à l'arsenic inorganique par voie orale.

**Tableau 10. Excès de risque unitaire (ERU) de cancer induit par l'exposition à l'arsenic inorganique par voie orale**

Organisme (année)	ERU et étude(s) source(s)	Commentaires et niveau de preuve scientifique
Santé Canada (285, 286) (1992)	<p>6.10<sup>-5</sup> par µg/L dans l'eau consommée, pour les cancers cutanés                      Dérivé d'un DT<sub>05</sub> de 840 µg/L converti en une dose de 18 µg/kg p.c./j (correspondant à un ERU de 2,8.10<sup>-3</sup> par µg/kg p.c./j)                      À partir de l'étude de Tseng <i>et al.</i> (137, 277)</p> <p>Secondairement, Santé Canada a proposé des ERU pour les autres cancers associés à l'exposition à l'arsenic : compris entre 3,06.10<sup>-6</sup> par µg/L (6,49.10<sup>-6</sup> pour la limite supérieure de l'intervalle de confiance) pour les tumeurs hépatiques et 3,85.10<sup>-5</sup> par µg/L (4,64.10<sup>-5</sup> pour la limite supérieure de l'intervalle de confiance) pour les cancers broncho-pulmonaires.</p>	<p>Niveau de preuve : 3</p> <p>La conversion en µg/kg p.c./j est fautive : elle prend en compte la consommation d'eau et le poids des Canadiens au lieu de ceux des Taïwanais de l'étude</p>
US-EPA (250) (1988)	<p>5.10<sup>-5</sup> par µg/L dans l'eau consommée, pour les cancers cutanés                      À partir de l'étude de Tseng <i>et al.</i> (137, 277)</p> <p>Conversion de l'ERU en µg/kg/j en faisant les hypothèses d'un poids de 55 kg des personnes exposées et d'une consommation de 3,5 L d'eau par jour par les hommes, 2 L /j par les femmes.                      Résultat : 1 à 2.10<sup>-3</sup> par µg/kg p.c./j, moyenné à 1,5.10<sup>-3</sup> par µg/kg p.c./j</p>	<p>Niveau de preuve : 3</p> <p>Risques de                      -10<sup>-4</sup> pour une exposition à 2 µg/L                      -10<sup>-5</sup> pour une exposition à 0,2 µg/L                      -10<sup>-6</sup> pour une exposition à 0,02 µg/L</p>
OEHHA (256, 284) (2011)	<p>5.10<sup>-5</sup> par µg/L dans l'eau consommée, pour les cancers cutanés                      À partir de l'étude de Tseng <i>et al.</i> (137, 277)</p> <p>Conversion de l'ERU en µg/kg p.c./j en faisant les hypothèses d'un poids de 55 kg des personnes exposées et d'une consommation de 3,5 L d'eau par jour par les hommes, 2 L /j par les femmes.                      Résultat : 1 à 2.10<sup>-3</sup> par µg/kg p.c./j, moyenné à 1,5.10<sup>-3</sup> par µg/kg p.c./j</p> <p>L'OEHHA a également caractérisé les relations dose-réponse pour la somme des cancers broncho-pulmonaires et des voies urinaires à partir d'études taïwanaises, argentines, chiliennes et japonaises. L'ERU résultant était de 2,7.10<sup>-4</sup> par µg/L dans l'eau consommée. Cette évaluation n'a pas été reprise dans la dernière proposition d'ERU par l'OEHHA.</p>	<p>Niveau de preuve : 3</p> <p>Repris de l'US EPA pour le risque de cancers cutanés</p>

Organisme (année)	ERU et étude(s) source(s)	Commentaires et niveau de preuve scientifique
EFSA (8) (2009)	<p>Pas d'ERU, mais des BMDL<sub>01</sub> comprises entre 0,3 et 8 µg/kg p.c./j</p> <p>À partir de l'étude de Ferreccio <i>et al.</i> au Chili (289). Identifiant pour les cancers broncho-pulmonaires et la concentration d'arsenic dans l'eau, une BMCL<sub>01</sub> de 14 µg/L, extrapolation d'une BMDL<sub>01</sub> de 0,34-0,69 µg/kg p.c./j, en faisant l'hypothèse d'une consommation de 1 à 2 L d'eau par jour par un individu de 70 kg dont les apports alimentaires d'arsenic étaient de 10-20 µg/j.</p> <p>À partir de l'étude de Chiou <i>et al.</i> dans le nord-est de Taïwan (295) pour le risque de cancer des voies urinaires et la concentration d'arsenic dans l'eau, une BMCL<sub>01</sub> de 42 µg/L, extrapolation d'une BMDL<sub>01</sub> de 3,2-7,5 µg/kg p.c./j, en faisant l'hypothèse d'une consommation de 3-5 L d'eau par jour par un individu de 55 kg dont les apports alimentaires d'arsenic étaient de 50-200 µg/j [5].</p>	<p>Niveau de preuve : 3</p> <p>Niveau de preuve : 3</p>
JECFA (282) (2011)	<p>Pas d'ERU, mais une BMDL<sub>0,5</sub> comprise entre 2 et 7 µg/kg p.c./j à partir de l'étude de Chen <i>et al.</i> dans le nord-est de Taïwan (296).</p>	<p>Niveau de preuve : 3</p>

DT<sub>05</sub> : dose produisant l'effet dans 5 % de la population

Les trois organismes qui ont élaboré des ERU proposent à peu près les mêmes, issus des relations dose-réponse dans la même étude source conduite dans une population taïwanaise consommant une eau contaminée par l'arsenic inorganique. **L'ERU issu de cette étude est de 5.10<sup>-5</sup> par µg/L d'eau, soit environ 1,5.10<sup>-3</sup> par µg/kg p.c./j (niveau 3).**

#### ► VTR pour les effets sans seuil de dose et la voie respiratoire

Le tableau 11 présente les excès de risque unitaire proposés par diverses instances pour les effets sans seuil de dose de l'arsenic, en cas d'exposition à l'arsenic inorganique par voie respiratoire.

En cas d'exposition des populations, du fait d'un fond géochimique élevé en arsenic ou d'une pollution des sols, la voie respiratoire contribue, en règle générale, minoritairement au risque global, y compris celui de cancer. Toutefois, même aux concentrations atmosphériques habituelles en milieu urbain (10 à 30 ng/m<sup>3</sup>, soit 0,01 à 0,03 µg/m<sup>3</sup>), l'excès de risque de cancer broncho-pulmonaire associé à une exposition vie entière n'est pas sanitaire négligeable (il est compris entre 10<sup>-5</sup> et 10<sup>-4</sup>). Pour son évaluation, c'est l'ERU proposé par l'OEHHA (3,3.10<sup>-3</sup> par µg/m<sup>3</sup>) qui est recommandable : les cinq institutions qui proposent un ERU l'ont élaboré à partir du même jeu de données ; l'OEHHA a fait l'une des propositions les plus récentes et l'ERU qu'elle propose est le seul qui soit ajusté sur le tabagisme (niveau 3).

**Tableau 11. Excès de risque unitaire (ERU) de cancer induit par l'exposition à l'arsenic inorganique par voie respiratoire**

Organisme	ERU et étude(s) source(s)	Niveau de preuve scientifique
Santé Canada (285) (1991)	6,4.10 <sup>-3</sup> par µg/m <sup>3</sup> 4,9.10 <sup>-3</sup> par µg/m <sup>3</sup> 1,0.10 <sup>-3</sup> par µg/m <sup>3</sup> Cancer broncho-pulmonaire, dans trois études de cohortes de salariés de fonderies de cuivre	Niveau 3
OMS (2000) (22)	1,5.10 <sup>-4</sup> par µg/m <sup>3</sup> Cancers pulmonaires dans trois cohortes de travailleurs exposés à des composés d'arsenic inorganique	Niveau 3
US EPA (2011) (250)	4,29. 10 <sup>-3</sup> par µg/m <sup>3</sup> Moyenne géométrique des ERU de cancer broncho-pulmonaire, dans cinq études sur deux cohortes de salariés de fonderies de cuivre	Niveau 3
OEHHA (256, 284) (2011)	3,3.10 <sup>-3</sup> par µg/m <sup>3</sup> Mêmes données de départ que l'US EPA, modélisation linéaire avec ajustement sur le tabagisme. L'ERU proposé correspond à la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %	Niveau 3
TCEQ (2012) (305)	1,5.10 <sup>-4</sup> par µg/m <sup>3</sup> Cancers pulmonaire et respiratoires dans trois cohortes de travailleurs exposés à des composés d'arsenic inorganique	Niveau 3

## 2.2.4 Recommandations

**R5.** En cas d'exposition par voie orale à l'arsenic inorganique, pour la protection de la population générale contre les effets toxiques à seuil de dose, il est recommandé d'utiliser une VTR de 0,3 µg/kg p.c./j (grade B).

**R6.** Il n'existe pas de VTR spécifique de la voie respiratoire et suffisamment robuste pour les effets à seuil de dose de l'arsenic. En cas de co-exposition par voies digestive et respiratoire, il est recommandé de calculer la dose absorbée par voie aérienne et de l'ajouter à la dose absorbée par voie digestive pour comparer la somme à la VTR recommandée pour la voie digestive [0,3 µg/kg p.c./j] (avis d'experts).

**R7.** Pour l'évaluation des risques cancérogènes associés à l'ingestion d'arsenic inorganique, il est recommandé d'utiliser un excès de risque unitaire pour une exposition continue, vie entière (70 ans), de 5.10<sup>-5</sup> par µg/L dans l'eau consommée, soit 1,5.10<sup>-3</sup> par µg/kg p.c./j (grade C).

**R8.** Pour l'évaluation des risques cancérogènes associés à l'inhalation d'arsenic inorganique, il est recommandé d'utiliser l'excès de risque unitaire calculé par l'OEHHA, pour une exposition continue, vie entière (70 ans) soit 3,3.10<sup>-3</sup> par µg/m<sup>3</sup> (grade C)



## 3. Toxicocinétique de l'arsenic inorganique et indicateurs biologiques d'exposition

### 3.1 Toxicocinétique et métabolisme de l'arsenic inorganique

La toxicocinétique de l'arsenic inorganique et son métabolisme dépendent de sa valence et de l'hydrosolubilité du dérivé impliqué. En pratique, les composés présents dans les environnements professionnels et extra-professionnels sont très majoritairement des dérivés trivalents et pentavalents hydrosolubles : arsénites ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) oxydés en arséniates ( $\text{As}^{\text{V}}$ ) et arséniates réduits en arsénites selon le milieu dans lequel ils se trouvent.

#### 3.1.1 Absorption

##### ► Absorption respiratoire

L'inhalation est une voie de pénétration importante de l'arsenic quand ce dernier est présent sous forme de micro- ou de nano-aérosols. Les particules absorbables sont celles qui ont un diamètre aérodynamique inférieur à  $5 \mu\text{m}$ , leur permettant de parvenir jusqu'aux alvéoles. Dans le cas de l'arsenic présent dans la fumée de cigarettes, la rétention dans l'arbre respiratoire est d'environ 40 % et l'absorption de l'arsenic déposé est de 75 à 85 % (309). Chez les salariés exposés à des poussières fines de trioxyde d'arsenic dans des fonderies, l'absorption respiratoire a été estimée à 40-60 % de la quantité inhalée (310, 311).

Expérimentalement, l'absorption de l'arsenic inorganique déposé dans l'arbre respiratoire est fortement corrélée à son hydrosolubilité, le passage systémique des dérivés très hydrosolubles comme l'arsénite et l'arséniate de sodium étant à peu près complet et rapide (312), alors que celui des dérivés insolubles, tels que l'arséniate de plomb ou le sulfure d'arsenic est beaucoup plus lent et incomplet.

##### ► Absorption digestive

L'ingestion est une importante voie d'absorption des dérivés inorganiques de l'arsenic, tant en milieu de travail qu'en cas d'exposition extra-professionnelle ; par le port à la bouche des mains, d'objets ou d'aliments contaminés, ainsi que par la déglutition secondaire de particules de grandes tailles, d'abord inhalées et déposées dans l'arbre trachéobronchique, d'où elles sont transportées vers le carrefour aéro-digestif par l'ascenseur mucociliaire bronchique.

En solution dans l'eau, l'arsénite et l'arséniate de sodium sont fortement et rapidement absorbés dans le tube digestif : le passage est estimé à 45-95 % selon les études (313-316) et généralement à plus de 90 % (2, 3). L'absorption des dérivés insolubles ou faiblement solubles est, en revanche, très faible (317).

Le passage de la barrière digestive dépend aussi de la matrice dans laquelle se trouve l'arsenic ; ainsi, la biodisponibilité d'une espèce donnée de l'arsenic est bien plus importante quand elle est dans l'eau que lorsqu'elle est dans un sol (2, 55, 318-320) ; dans les sols, la présence de fer, d'aluminium, de manganèse ou de phosphates limite drastiquement la bioaccessibilité et la biodisponibilité de l'arsenic inorganique ; la fraction disponible est généralement comprise entre 10 % et 30 %, mais elle peut être plus importante (jusqu'à 80 %) ou beaucoup plus faible (jusqu'à 0,1 %) (3) ; elle est, en règle générale, plus élevée pour les arsénites ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) que pour les arséniates ( $\text{As}^{\text{V}}$ ) [cf. § Sols et sédiments, dans chapitre 1.3.2]. Expérimentalement, la co-exposition de rats à des dérivés inorganiques de l'arsenic et du cadmium par voie orale a diminué de 34-35 % la biodisponibilité de l'arsenic : en partie du fait de la formation dans le tube digestif de complexes insolubles d'arséniate de cadmium, mais aussi par d'autres mécanismes non caractérisés (321). Une interaction semblable et d'amplitude voisine (30-43 %) est rapportée avec les dérivés inorganiques du plomb (322).

La biodisponibilité de l'arsenic des aliments est généralement excellente (> 80 %) (323), c'est, en particulier, le cas de l'arsenic du riz (3). De même, dans une étude conduite chez le porc, la biodisponibilité de l'arsenic était en moyenne de 52 % dans les blettes, 50 % dans la laitue, 77 % dans les radis et 98 % dans les haricots ; 98 % de l'arsenic de ces légumes étaient inorganiques (324).

L'absorption digestive du MMA et du DMA est également excellente (> 75 %) (2, 3).

Rien n'indique que l'absorption digestive de l'arsenic inorganique et de ses dérivés méthylés soit différente chez l'enfant et chez l'adulte (2).

### ► Absorption cutanée

À travers la peau intacte, le passage transcutané des dérivés inorganiques de l'arsenic est très faible. Certains composés sont très irritants et peuvent léser la barrière cutanée, facilitant ainsi leur passage secondaire (2, 3).

Le passage transcutané de l'arsenic des sols a été évalué chez le singe, il est toujours inférieur à 1 % (0,2 à 0,3 % pour les sols secs et 0 à 0,85 % pour les sols humidifiés) (325, 326).

## 3.1.2 Distribution

Au pH physiologique sanguin, l'arsenic trivalent ( $pK_a = 9,2$ ) est sous forme neutre  $[As(OH)_3]$  tandis que l' $As^V$  est sous forme ionisée. Dans le sang, les arsénates ( $As^V$ ) sont rapidement réduits en arsénites ( $As^{III}$ ), de sorte que la distribution des deux types de composés inorganiques est assez semblable. La concentration d'arsenic dans les hématies est environ trois fois plus élevée que dans le plasma. Il existerait des transporteurs cellulaires permettant à l' $As^{III}$  de pénétrer dans les cellules, tandis que l' $As^V$  utilise le système de transport des phosphates, ce qui explique sa fixation dans l'os. Après une exposition unique, la décroissance des concentrations érythrocytaires et plasmatiques est triphasique avec des demi-vies de 2-3 heures, 30 heures et plus de 200 heures (2, 3).

Dans le sang et les tissus, l'arsenic trivalent ( $As^{III}$ ) se lie avec les groupements sulfhydryles de protéines et de peptides tels que le glutathion. Ce ne sont pas des liaisons covalentes et un transfert vers des sites de plus grande affinité (par exemple, les groupements thiols de chélateurs, tels que l'acide dimercaptosuccinique) est possible (327).

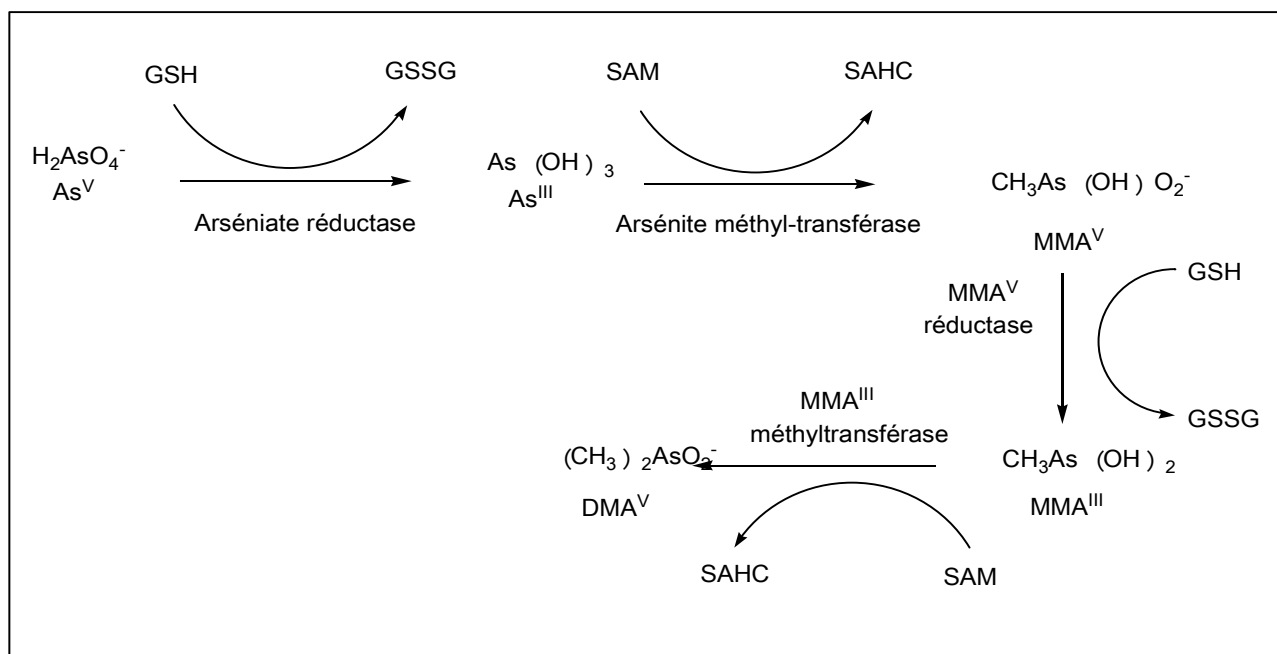
L'arsenic trivalent ( $As^{III}$ ) est largement distribué dans presque tous les tissus (2, 3). En cas d'intoxication aiguë, les concentrations les plus élevées sont mesurées dans le foie et les reins (328). C'est dans les cheveux et les poils, les ongles, la peau et les poumons qu'elles sont les plus fortes, en cas d'exposition prolongée (329). Dans la plupart des espèces animales et chez l'homme, les concentrations cérébrales sont habituellement moins élevées, ce qui indique une efficacité partielle de la barrière hémato-encéphalique (329).

Chez les rongeurs et chez l'homme, l'arsenic inorganique passe facilement la barrière placentaire (330-332).

## 3.1.3 Métabolisme

L'arsenic pentavalent absorbé est rapidement réduit en arsenic trivalent (*cf.* figure 1). Cette réaction est couplée à l'oxydation de deux molécules de glutathion. L'étape suivante est une méthylation oxydative de l'arsénite ( $As^{III}$ ), catalysée par une arsénite-méthyltransférase hépatique en présence de S-adénosylméthionine (SAM), qui est le donneur de méthyle ; elle aboutit à la production d'acide monométhylarsonique pentavalent ( $MMA^V$ ). Le  $MMA^V$  est secondairement réduit en acide monométhylarsénieux ( $MMA^{III}$ ) et celui-ci subit à son tour une méthylation oxydative, en présence de SAM ; elle le transforme en acide diméthylarsinique ( $DMA^V$ ) pentavalent (333).

Chez l'homme, en cas d'exposition à de faibles doses d'arsenic inorganique (en deçà de la saturation des systèmes enzymatiques catalysant le métabolisme), les espèces de l'arsenic éliminées dans les urines sont de l'arsenic inorganique ( $As_i$  : 10-30 %), des dérivés monométhylés (MMA total : 10-20 %) et diméthylés (DMA total : 60-80 %) (334). Les principaux métabolites urinaires sont le  $MMA^V$  et le  $DMA^V$ . Les dérivés méthylés pentavalents ont une faible toxicité intrinsèque, de sorte que le métabolisme de l'arsenic inorganique a d'abord été interprété comme un processus de détoxification. Cependant, des travaux plus récents indiquent une toxicité très élevée des dérivés méthylés trivalents, supérieure à celle des composés inorganiques (2, 3, 15, 129, 333).



$As^V$  : arsenic pentavalent ;  $As^{III}$  : arsenic trivalent ; GSH : glutathion réduit ; GSSG : glutathion oxydé ; SAM : S-adenosylméthionine ; SAHC : S-adenosyl-L-homocystéine ;  
 $MMA^V$  : acide monométhylarsinique ;  $MMA^{III}$  : acide monométhylarsénieux ;  
 $DMA^V$  : acide diméthylarsinique

**Figure 1. Métabolisme de l'arsenic inorganique**

Le métabolisme de l'arsenic est quantitativement variable d'une espèce à l'autre ; certaines espèces ne le méthylent pas (cobaye, ouistiti, chimpanzé...) ; inversement, les capacités de méthylation de la souris et du lapin sont proches de celles de l'homme (2). Des variations sont aussi observées d'une population à l'autre : par exemple, certaines populations andines excrètent moins de MMA (quelques pourcents), tandis que c'est l'inverse dans certaines régions de Taïwan (335). Il existe aussi des différences de métabolisation d'un individu à l'autre, dans une même population, du fait de la variabilité des activités des glutathion-transférases catalysant la réduction des arsénates ( $As^V$ ) en arsénites ( $As^{III}$ ) et de l'arsénite-méthyltransférase. Cette variabilité du métabolisme explique au moins partiellement les variations interspèces et interindividuelles de la toxicité de l'arsenic (333, 336-340). En revanche, chez un individu donné, les capacités de méthylation sont remarquablement stables (341).

La méthylation est un processus saturable et à forte dose, il semble que l'arsénite ( $As^{III}$ ) inhibe la production de DMA, de sorte que les ratios  $As_5/MMA + DMA$  et  $MMA/DMA$  augmentent (342).

Hors le MMA, les principales espèces organiques de l'arsenic (DMA, arsénobétaïne et arsénocholine) ne sont pas métabolisées et sont excrétées sous forme inchangée (2, 3).

### 3.1.4 Excrétion

L'excrétion de l'arsenic inorganique est principalement urinaire et les principaux métabolites éliminés par cette voie sont l'acide monométhylarsinique ( $MMA^V$ ) et l'acide diméthylarsinique ( $DMA^V$ ). La demi-vie d'élimination de l'arsenic urinaire est d'environ 4 jours (313, 316). Les autres voies d'excrétion sont mineures. Cependant, l'arsenic se lie à la kératine de la peau, des cheveux, des poils et des ongles où il peut être mesuré longtemps après l'arrêt de l'exposition.

Il existe une faible excrétion lactée de l'arsenic : les concentrations mesurées chez des femmes sans source d'exposition spécifique sont de l'ordre de 0,1 à 0,5  $\mu\text{g/L}$  (343). Elles étaient de seulement 3,1  $\mu\text{g/L}$ , en moyenne, chez des femmes contaminées par leur eau de boisson et dont l'arsenicurie moyenne était de 320  $\mu\text{g/L}$  (344). Dans une autre étude, elle était en moyenne de 1,12  $\mu\text{g/L}$  chez des femmes dont la concentration urinaire d'arsenic était en moyenne de 154,8  $\mu\text{g/L}$  et de 0,78  $\mu\text{g/L}$  chez des femmes dont la concentration urinaire moyenne était de 90,2  $\mu\text{g/L}$  (345). En conséquence, le risque de contamination du fait de l'allaitement maternel est négligeable, même en cas de forte contamination de la mère. Dans les zones où l'eau consommée est contaminée par l'arsenic, les nourrissons qui sont exclusivement nourris par allaitement maternel ont une concentration urinaire d'arsenic inférieure à celle mesurée chez ceux qui consomment aussi d'autres types d'aliments (346).

### 3.1.5 Modèles PBPK

Plusieurs modèles pharmacocinétiques physiologiques (PBPK) sont proposés pour l'arsenic inorganique. Seuls les modèles applicables à l'homme sont développés ci-après.

#### ► Modèle de Mann

Le modèle de Mann a initialement été développé pour décrire la toxicocinétique de l'arsenic administré par voie orale, intratrachéale ou intraveineuse chez le lapin et le hamster (347). Il a secondairement été étendu pour inclure l'exposition par inhalation et être applicable à l'espèce humaine (348) et enfin pour être applicable à la souris (349).

Il comporte six compartiments : sang (avec deux secteurs : plasma et hématies), foie, reins, poumons, peau et autres tissus. Les cinétiques de l'absorption du tube digestif vers le foie et des poumons vers le plasma sont d'ordre 1. La cinétique de l'oxydo-réduction de l'arsenic est également d'ordre 1 et localisée dans le plasma, avec une réduction également possible dans les reins. La double méthylation est localisée dans le foie et les deux étapes obéissent à l'équation de Michaelis-Menten. Dans le modèle humain, un compartiment naso-pharyngé a été ajouté ; la pénétration et la disposition des aérosols de poussière dans l'arbre respiratoire sont fondées sur la distribution du logarithme de leur granulométrie.

**Tableau 12. Données physiologiques utilisées pour l'application du modèle de Mann *et al.* à l'espèce humaine**

Paramètre physiologique	Organe	Unités	Valeurs (Individu de 70 kg)
Volume sanguin		mL	5 222
Poids de l'organe	Foie	g	1856
	Reins	g	314
	Poumons	g	584
	Peau	g	6 225
	Autres	g	55 277
Volume de la cavité	Estomac	mL	274
	Intestin grêle	mL	393
Débit sanguin	Cardiaque	L/minute	5,29
	Foie, hépatique	L/minute	0,32
	Foie, splanchnique	L/minute	1,02
	Reins	L/minute	0,95
	Poumons	L/minute	0,16
	Peau	L/minute	0,35
Créatinine excrétion	Autres tissus	L/minute	2,49
	Homme	g/j	1,7
	Femme	g/j	1,0
Créatinine clairance		mL/minute	156
Longueur intestin grêle		cm	481
Surface nasopharynx		cm <sup>2</sup>	177
Surface trachéo-bronchique		cm <sup>2</sup>	5036
Surface pulmonaire		cm <sup>2</sup>	712 471
Surface capillaire totale		cm <sup>2</sup>	1 877.10 <sup>6</sup>

Les tableaux 12 et 13 présentent les données physiologiques et les constantes d'affinité utilisées dans l'application à l'espèce humaine du modèle de Mann *et al.*

**Tableau 13. Constantes d'affinité tissulaires (Kij) utilisées pour l'application du modèle de Mann *et al.* à l'espèce humaine**

Tissu	Kij			
	As	A	MMA	DMA
Foie	1	200	10	1
Reins	40	20	100	5
Poumons	1	1	1	20
Peau	1	60	50	1
Hématies	0,2	1,5	0,2	0,2
Autres	10	40	1	1

Ce modèle humain a été validé en utilisant les données de l'étude de Buchet *et al.* sur la cinétique de l'arsenic après ingestion répétée d'arsénite de sodium par des volontaires (316), celles de l'étude de Vahter *et al.* sur l'exposition professionnelle au trioxyde d'arsenic et à l'arsenic élémentaire (350) et celles de deux études en population générale d'exposition à l'arsenic pentavalent dans l'eau de boisson (280, 351). La validation du modèle humain a exclusivement porté sur la prédiction des concentrations urinaires des métabolites.

### ► **Modèle de Yu**

Le modèle de Yu a été développé pour simuler la cinétique de l'arsenic après exposition par voie orale, chez le rat et la souris. Il a secondairement été extrapolé à la simulation de l'exposition par voie orale chez l'homme (352, 353).

Il inclut huit compartiments : intestin, peau, tissu adipeux, muscle, foie, reins, poumons et tissus richement irrigués. Dans le modèle humain, les reins et les tissus richement irrigués sont regroupés en un seul compartiment. Il n'y a pas de compartiment sanguin isolé. L'arsenic ingéré est en partie absorbé dans l'intestin et en partie, directement éliminé dans les fèces. Les paramètres toxicocinétiques utilisés sont extraits de diverses publications antérieures (313, 354-356). Le tableau 14 indique les paramètres utilisés pour un homme adulte de 70 kg, de 1,82 m<sup>2</sup> de surface corporelle et avec un débit cardiaque de 5,6 L/minute. Les cinétiques d'absorption et d'élimination sont d'ordre 1. La cinétique de l'oxydo-réduction de l'arsenic est d'ordre 2 et localisée dans l'ensemble des tissus perfusés. La double méthylation est localisée dans le foie et les reins ; les deux étapes obéissent à l'équation de Michaelis-Menten.

Le modèle humain a été validé en utilisant les données d'études publiées antérieurement (313, 355-357). Il a tendance à sous-estimer un peu les concentrations urinaires des métabolites méthylés immédiatement après l'arrêt de l'exposition et à les surestimer au-delà du 1<sup>er</sup> jour. C'est à 24 heures de l'arrêt qu'il est le plus performant. Il n'a pas été validé pour des expositions répétées prolongées.

### ► **Modèle de El Masri et Kenyon**

C'est un modèle simulant la cinétique d'un arsénite (As<sup>III</sup>), d'un arséniate (As<sup>V</sup>), du MMA<sup>V</sup> ou du DMA<sup>V</sup> après une exposition par voie orale (358). Il est constitué de quatre sous-modèles (un par espèce de l'arsenic) interconnectés. Chaque sous-modèle inclut huit compartiments : sang, cerveau, cœur, reins, foie, poumons, peau et tractus gastro-intestinal.

L'absorption suit une cinétique d'ordre 1 pour les quatre espèces de l'arsenic considérées.

Le métabolisme est limité au foie, aux reins et aux poumons (les poumons représentant l'ensemble des compartiments autres que les reins et le foie). L'oxydo-réduction est considérée comme ayant une cinétique d'ordre 1 avec une constante d'activité spécifique de chacune des espèces (tant pour le couple arsénite/arséniate que pour les couples MMA<sup>III</sup>/MMA<sup>V</sup> et DMA<sup>III</sup>/DMA<sup>V</sup>). La double méthylation suit à chaque étape une cinétique de Michaelis-Menten avec  $K_m$ ,  $V_{max}$  et  $K_i$  (constante d'inhibition) spécifiques. L'excrétion urinaire de chacune des espèces suit une cinétique d'ordre 1. Les constantes d'absorption sont issues d'expérimentations chez la souris (359, 360) ; les constantes d'élimination d'une étude chez des volontaires (356) ; les valeurs des  $K_m$  et  $K_i$  pour la méthylation d'études *in vitro* (361, 362) ; la  $V_{max}$  de la méthylation et tous les autres paramètres métaboliques de la même étude chez des volontaires, que les constantes d'élimination (356) ; les coefficients de partition sont ceux utilisés par Yu (352).

La validation a été faite en utilisant les données issues d'études non employées pour la calibration (348, 363-365). Les tableaux 15, 16 et 17 indiquent respectivement les paramètres physiologiques pour un adulte de 70 kg, les coefficients de partition et les paramètres biochimiques.

Ce modèle est assez performant pour la prédiction de l'excrétion urinaire de l'arsenic inorganique (erreur inférieure à 10 %). Il l'est beaucoup moins pour celle des espèces méthylées qu'il surestime et d'autant plus que l'exposition est plus forte (erreur de 60 % en-deçà de 500 µg, supérieure à 300 % au-delà de 1 000 µg).

**Tableau 14. Paramètres utilisés dans le modèle PBPK de Yu, dans son application à l'homme**

<b>Paramètres</b>	<b>As<sup>III</sup></b>	<b>As<sup>V</sup></b>	<b>MMA</b>	<b>DMA</b>
Coefficients de partition				
<b>Intestin</b>	2,8	2,8	1,2	1,4
<b>Peau</b>	2,5	2,5	1,25	1,25
<b>Reins et tissus richement irrigués</b>	4,15	4,15	1,8	2,075
<b>Muscle</b>	2,6	2,6	1,8	2,8
<b>Tissu adipeux</b>	0,3	0,3	0,3	0,3
<b>Foie</b>	5,5	5,3	2,35	2,65
<b>Poumons</b>	4,15	4,15	1,8	2,075
Débit sanguin	mL/heure			
<b>Intestin</b>	1 810			
<b>Peau</b>	130			
<b>Reins et tissus richement irrigués</b>	45 240			
<b>Muscle</b>	25 850			
<b>Tissu adipeux</b>	6 467			
<b>Foie</b>	32 320			
<b>Poumons</b>	129 000			
Volume des tissus	mL			
<b>Intestin</b>	558			
<b>Peau</b>	606			
<b>Reins et tissus richement irrigués</b>	248			
<b>Muscle</b>	6 989			
<b>Tissu adipeux</b>	2 328			
<b>Foie</b>	422			
<b>Poumons</b>	400			
Constantes métaboliques				
<b>V<sub>max</sub>MMA (μmol/h)</b>	11,25			
<b>V<sub>max</sub>DMA (μmol/h)</b>	22,25			
<b>K<sub>m</sub>MMA (μmol/h)</b>	0,01			
<b>K<sub>m</sub>DMA (μmol/h)</b>	0,01			
Constantes d'absorption ou d'élimination (ordre 1)	<b>As<sup>III</sup></b>	<b>As<sup>V</sup></b>	<b>MMA</b>	<b>DMA</b>
<b>Absorption intestinale (h<sup>-1</sup>)</b>	ND	1,2	ND	ND
<b>Élimination fécale (h<sup>-1</sup>)</b>	ND	0,0012	0,0	0,0
<b>Élimination urinaire (h<sup>-1</sup>)</b>	0,05	0,075	0,07	0,04
<b>Élimination biliaire (h<sup>-1</sup>)</b>	ND	0,018	ND	ND

**Tableau 15. Paramètres physiologiques dans le modèle d'El Masri et Kenyon**

Organe ou tissu	Volume (L)	Débit sanguin (L/minute)
Tractus intestinal	1,2	1
Peau	2,6	0,26
Cerveau	1,4	0,63
Cœur	0,35	0,20
Reins	0,28	1
Foie	1,82	0,31
Muscles et autres tissus	55,5	1,8
Poumons	0,56	5,2
Sang	5,53	

**Tableau 16. Coefficients de partition dans le modèle d'El Masri et Kenyon**

Organe ou tissu	As <sup>V</sup>	As <sup>III</sup>	MMA	DMA
Tractus intestinal	2,7	8,3	2,2	2,1
Peau	7,9	7,4	2,61	2,4
Cerveau	2,4	2,4	2,2	3,3
Muscle	7,9	7,4	2,61	2,4
Reins	8,3	11,7	4,4	3,8
Foie	15,8	16,5	3,3	3,3
Poumons	2,1	6,7	1,3	1,3
Cœur	7,9	7,4	2,61	2,4

**Tableau 17. Paramètres biochimiques dans le modèle d'El Masri et Kenyon**

Paramètre	As <sup>V</sup>	As <sup>III</sup>	MMA	DMA
Absorption intestinale K <sub>a</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,003	0,004	0,007	0,007
Réduction K <sub>red</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,003		0,008	0,004
Oxydation K <sub>ox</sub> (min <sup>-1</sup> )		0,25	0,63	0,65
Méthylation (As <sup>III</sup> ⇌) V <sub>max</sub> (mol/min)			5,3.10 <sup>-7</sup>	2.10 <sup>-6</sup>
Méthylation (As <sup>III</sup> ⇌) K <sub>m</sub>			3.10 <sup>-6</sup> (M)	3.10 <sup>-6</sup> (M)
Méthylation (As <sup>III</sup> ⇌) K <sub>i</sub>			4.10 <sup>-5</sup> (M)	4.10 <sup>-5</sup> (M)
Méthylation (MMA <sup>III</sup> ⇌) V <sub>max</sub> (mol/min)				6,6.10 <sup>-7</sup>
Méthylation (MMA <sup>III</sup> ⇌) K <sub>m</sub>				3.10 <sup>-6</sup> (M)
Méthylation (MMA <sup>III</sup> ⇌) K <sub>i</sub>				4.10 <sup>-5</sup> (M)
Elimination urinaire K <sub>urine</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,07	0,07	0,3	0,13

Plus récemment, El-Masri a poursuivi la validation du modèle (366), en utilisant le jeu de données de l'étude HEALS (*Health effects of arsenic longitudinal data*) conduite au Bangladesh entre 2000 et 2002 (367) et celui d'une étude conduite par l'US EPA au Nevada en 2002 (368, 369). Dans ce second test, le modèle était employé pour prédire les concentrations d'arsenic total exprimées en µg/L ou en µg/g créatinine. Les sources d'arsenic prises en compte étaient l'eau et les aliments. Quand seuls les apports associés à la consommation d'eau étaient pris en compte, le modèle sous-estimait la concentration urinaire quand la concentration dans l'eau était faible et il la surestimait dans le cas contraire. Quand les apports alimentaires étaient également pris en compte, le modèle améliorait beaucoup ses performances, en particulier aux faibles doses (366).



► **Modèle de Dong et al.**

Dong et al. ont modélisé les relations entre les données pour la période 2006-2011 de l'*American diet study* qui caractérise l'exposition alimentaire à l'arsenic d'un échantillon représentatif de la population générale américaine et celles pour la période 2011-2012 de l'étude de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) qui caractérise l'excrétion urinaire de l'arsenic inorganique et de ses métabolites méthylés, également dans un échantillon représentatif de la population générale des USA (370).

Ils ont créé un modèle à cinq compartiments (sang, foie, reins poumons et autres organes), inspiré de modèles antérieurs (352, 358, 371). Pour rendre compte de la variabilité interindividuelle, ils ont considéré que les paramètres physiologiques et l'exposition quotidienne à l'arsenic avaient une distribution gaussienne avec un écart type relatif de 30 % (372) autour de valeurs moyennes, reprises de Brown et al. (1997) (373) et indiquées dans le tableau 18.

**Tableau 18. Paramètres physiologiques Paramètres physiologiques (373)**

Paramètre	Valeur
Poids corporel [p.c.] (kg)	$0,00059 \times (\text{âge}^3 - (0,093 \times \text{âge}^2) + (4,58 \times \text{âge}) + 2,96)$
Volume relatif des tissus (%)	
Foie	2,57
Reins	0,44
Poumons	0,76
Autres	96,23
Débit cardiaque (L/min)	$1,41 \times [\text{p.c.}]^{0,75}$
Débit sanguin relatif (%)	
Foie	5,96
Reins	19,24
Autres	74,80

Le tableau 19 présente les coefficients de partition utilisés, repris de Benramdane et al. (1999) (328) et de Saady et al. (1989) (354).

**Tableau 19. Coefficients de partition (328, 354)**

Tissu	As <sup>III</sup>	As <sup>V</sup>	MMA	DMA
Foie	20,92	15,8	3,3	3,3
Reins	11,7	8,3	4,4	3,8
Poumons	6,7	2,1	1,3	1,3
Autres	7,3	7,6	2,6	2,4

Le tableau 20 présente les paramètres métaboliques repris de Yu (1999) (352).

**Tableau 20. Paramètres métaboliques (352)**

Paramètre	As <sup>III</sup> ⇌MMA	As <sup>III</sup> ⇌DMA	MMA⇌DMA
V <sub>max</sub> foie (mol/min)	$5,68 \cdot 10^{-7}$	$1,04 \cdot 10^{-6}$	$7,41 \cdot 10^{-7}$
V <sub>max</sub> rein (mol/min)	$3,47 \cdot 10^{-7}$	$4,63 \cdot 10^{-7}$	$2,31 \cdot 10^{-7}$
K <sub>m</sub> foie (mol/L)	$1,00 \cdot 10^{-4}$	$1,00 \cdot 10^{-4}$	$1,00 \cdot 10^{-4}$
K <sub>m</sub> rein (mol/L)	$1,00 \cdot 10^{-4}$	$1,00 \cdot 10^{-4}$	$1,00 \cdot 10^{-4}$

Le tableau 21 présente les autres paramètres utilisés, tous repris de Yu (1999).

**Tableau 21. Paramètres métaboliques (352)**

Paramètre	As <sup>III</sup>	As <sup>V</sup>	MMA	DMA
Absorption (min <sup>-1</sup> )	0,004	0,003	0,007	0,007
Élimination urinaire (min <sup>-1</sup> )	0,098	0,07	0,3	0,13
Pente cinétique d'ordre 2 (mol <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	0,12			
Élimination biliaire (min <sup>-1</sup> )	3,00.10 <sup>-4</sup>	1,00.10 <sup>-4</sup>	1,00.10 <sup>-4</sup>	
Fraction absorbée (%)	90			
Concentration de GSH (mol/L)				
- Foie	1,50.10 <sup>-2</sup>			
- Reins	5,00.10 <sup>-3</sup>			
- Poumons	5,00.10 <sup>-3</sup>			
- Autres	5,00.10 <sup>-3</sup>			

Une analyse de sensibilité a identifié trois paramètres les plus sensibles : le coefficient de partition sang/foie de l'As<sup>III</sup>, la V<sub>max</sub> de l'As<sup>III</sup> (As<sup>III</sup>⇌MMA) au niveau du foie et la constante d'élimination urinaire de l'As<sup>III</sup>. Un ajustement de ces paramètres a ensuite été réalisé en utilisant un modèle bayésien hiérarchique, à partir des données d'exposition issues de l'*US total diet study* et des données sur l'excrétion urinaire issues de Nhanes.

Dans la *US total diet study* (2006-2011), les médianes des apports moyens d'arsenic total et d'arsenic inorganique étaient respectivement de 0,15 et 0,028 µg/kg p.c./j. Dans Nhanes 2011-2012, les moyennes géométriques des concentrations urinaires d'arsenic total, d'arsenic trivalent, de MMA et de DMA étaient respectivement de 7,75 ± 3,14 µg/L, 0,31 ± 2,36 µg/L, 0,55 ± 2,15 µg/L et 3,85 ± 2,48 µg/L. Ces valeurs ont été utilisées pour optimiser le modèle PBPK, ce qui a conduit à modifier les trois paramètres sensibles : les valeurs indiquées pour ces trois paramètres dans les tableaux sont celles après optimisation ; elles sont nettement plus élevées que les valeurs initiales : de respectivement 26,79 %, 9,23 % et 40 % pour le coefficient de partition, la V<sub>max</sub> et la constante d'élimination.

### 3.1.6 Synthèse

Quand la source d'exposition à l'arsenic est le sol ou la poussière du sol, la voie d'absorption très prédominante est généralement la voie digestive : du fait du port à la bouche des mains ou d'objets contaminés et/ou de la consommation d'aliments, en particulier de végétaux produits localement (*cf.* § Concentrations d'arsenic dans les différents milieux, en particulier § Sols et sédiments, dans chapitre 1.3.2). L'absorption respiratoire est habituellement quantitativement négligeable ; l'absorption cutanée l'est toujours, si la peau n'est pas lésée.

Les arsénites (As<sup>III</sup>) et les arséniates solubles (As<sup>V</sup>) sont intrinsèquement rapidement et extensivement absorbés dans le tube digestif (l'absorption des dérivés insolubles est beaucoup plus lente et incomplète) [niveau 1]. La présence dans les sols, d'oxydes ou d'hydroxydes de fer et/ou d'aluminium et à moindre degré, de manganèse, de cadmium, de plomb ou de phosphates peut fortement limiter la bioaccessibilité et la biodisponibilité de l'arsenic (niveau 1). C'est ce qui justifie la recommandation de mesurer la bioaccessibilité et/ou la biodisponibilité de l'arsenic des sols, quand ils sont pollués par l'arsenic inorganique ou quand le fond géochimique est élevé en arsenic, afin d'être en capacité de faire une évaluation acceptable des expositions des résidents et des risques pour leur santé. La biodisponibilité de l'arsenic inorganique des aliments est, en revanche, presque toujours excellente, c'est en particulier le cas de l'arsenic du riz et de l'eau (niveau 1).

Après leur absorption, les arséniates (As<sup>V</sup>) sont rapidement réduits en arsénites (As<sup>III</sup>). Cette réduction est couplée à l'oxydation de deux molécules de glutathion. L'As<sup>III</sup> est ensuite méthylé par une arsénite méthyltransférase en MMA<sup>V</sup>, puis en DMA<sup>V</sup>, qui sont, en partie, secondairement réduits en MMA<sup>III</sup> et en DMA<sup>III</sup>. La toxicité des métabolites méthylés pentavalents est très faible.

Celle de l'arsenic inorganique trivalent et des dérivés méthylés trivalents est très élevée. Le métabolisme de l'arsenic est quantitativement très variable d'une espèce à l'autre. Dans l'espèce humaine, il existe également une variabilité interindividuelle importante des phénotypes d'activité des enzymes catalysant l'oxydo-réduction et la méthylation de l'arsenic, ce qui est à l'origine d'une variabilité interindividuelle également importante de la sensibilité aux effets toxiques de l'arsenic (niveau 2).

L'excrétion de l'arsenic est principalement urinaire et elle est assez rapide : la demi-vie urinaire est d'environ 4 jours (niveau 1). Après exposition à de l'arsenic inorganique pentavalent ou trivalent, les espèces excrétées dans les urines sont le DMA<sup>V</sup>, le MMA<sup>V</sup> et de l'arsenic inorganique trivalent et pentavalent (niveau 1). À exposition égale, les proportions de ces diverses espèces peuvent varier significativement d'un individu à l'autre, en raison de la variabilité signalée des différentes étapes du métabolisme (niveau 1). Chez un même individu, elles dépendent de la dose d'exposition, car la méthylation est rapidement saturable (niveau 1).

L'arsenic passe facilement la barrière placentaire, ce qui explique que des effets sur le fœtus puissent résulter de l'exposition pendant la grossesse (niveau 1). En revanche, l'excrétion lactée est très faible et le risque de contamination des nourrissons par l'allaitement maternel est presque toujours négligeable (niveau 2).

Plusieurs équipes ont développé des modèles PBPK. Trois des quatre applicables à l'espèce humaine ne sont pas validés avec des jeux de données différents de ceux qui ont servi à les calibrer et/ou sont incomplètement validés (pas pour tous les indicateurs biologiques d'exposition) et/ou sont médiocrement prédictifs. Le plus récent semble plus performant.

### 3.2 Mécanismes des effets toxiques de l'arsenic inorganique

Les mécanismes des effets toxiques de l'arsenic inorganique ne sont que très imparfaitement compris.

L'arsenic trivalent se lie avec les sites nucléophiles de diverses molécules (protéines, peptides, tels que le glutathion...), en particulier avec leurs groupements sulfhydriles, mais ce ne sont pas des liaisons covalentes puisque l'arsenic reste déplaçable de ces sites de fixation par divers chélateurs. *In vitro* et *in vivo*, les dérivés inorganiques trivalents (et les dérivés méthylés trivalents) ont des effets génotoxiques beaucoup plus marqués que leurs homologues pentavalents (cf. § Génotoxicité, dans chapitre 2.1.3). Les dérivés méthylés pentavalents ont une génotoxicité très faible. Ces propriétés expliquent, au moins partiellement, que la variabilité des capacités de métabolisation de l'arsenic inorganique, en particulier des capacités de méthylation, soient associés à la variabilité interindividuelle de la sensibilité aux effets toxiques de l'arsenic, en particulier à ses effets cancérigènes : plusieurs études sont, en effet, en faveur d'une plus grande susceptibilité aux effets cancérigènes de l'arsenic, des individus dont la capacité de méthylation est faible, en particulier de diméthylation (cf. § Cancérigénicité, dans chapitre 2.1.3).

La réaction de l'arsenic inorganique avec les sites nucléophiles de diverses molécules intracellulaires est probablement aussi en elle-même à l'origine d'effets toxiques. Par ailleurs, *in vivo* et *in vitro*, il est également établi que le traitement par l'arsenic inorganique augmente la production d'espèces réactives de l'oxygène (2, 3). De faibles capacités de méthylation (surtout de diméthylation) sont également associées à un risque augmenté de plusieurs effets non-cancérigènes de l'arsenic : en particulier, des effets cutanés et vasculaires (cf. chapitre 2.1.2).

Considérées dans leur ensemble, ces observations sont en faveur d'un rôle majeur de l'arsenic inorganique, en particulier de l'arsenic trivalent et probablement aussi du MMA<sup>III</sup>, dans la production des effets génotoxiques, cancérigènes et aussi de certains des effets non-cancérigènes de l'arsenic, en particulier ses effets cutanés et cardio-vasculaires. Dans ce contexte, l'association d'une bonne capacité de production du DMA avec un risque augmenté de diabète est déconcertante. Pour certains auteurs, elle pourrait indiquer la responsabilité au moins

partielle du DMA<sup>III</sup> ou encore celle d'une déplétion en S-adénosylméthionine (le donneur de méthyle dans le métabolisme de l'arsenic) induite par l'exposition à l'arsenic et à l'origine de perturbations de l'homéostasie glucidique et/ou lipidique (183).

### 3.3 Indicateurs biologiques d'exposition

#### 3.3.1 Techniques d'analyse (2, 3, 374, 375)

L'arsenic peut être mesuré dans les liquides biologiques, les phanères et les tissus. Les méthodes d'analyse les plus souvent utilisées sont la spectrométrie d'absorption atomique (SAA) directe ou après génération d'hydrures, la spectrométrie de fluorescence atomique (AFS) et la spectrométrie par couplage inductif (ICP) couplée à la spectrométrie d'émission optique (ICP-OES), à la spectrométrie de masse (ICP-MS) ou à la spectrométrie de masse haute résolution (ICP-MS-HR). À noter, dans le cas de l'ICP-MS, l'interférence générée par les chlorures présents dans les milieux biologiques (Cl, masse atomique 35), après leur collision avec le gaz vecteur, l'argon (Ar, masse atomique 40), qui conduit à la formation d'ArCl de masse 75, responsable d'une interférence polyatomique lors du dosage de l'arsenic dont la masse atomique est également 75. Celle-ci peut être prévenue de différentes manières : emploi d'un algorithme de correction, utilisation d'une cellule de collision ou de réaction, emploi d'un détecteur haute résolution ou, à défaut, la génération d'hydrures. En effet, l'hydrogénation directe des urines transforme l'arsenic inorganique et ses métabolites (mais pas l'arsénocholine et l'arsénobétaïne) en hydrures volatils, qui sont quantifiés. L'activation neutronique peut également être utilisée pour les mesurages dans les tissus.

Ces différentes techniques dosent tous les atomes d'arsenic présents dans l'échantillon, mais utilisées seules, elles ne permettent pas de spéciation ; c'est-à-dire qu'elles ne donnent aucune information sur la forme chimique de l'arsenic dans l'échantillon : elles ne permettent pas de distinguer l'As<sup>III</sup> de l'As<sup>V</sup> ou de quantifier spécifiquement les formes organiques... Pour cela, il est nécessaire de procéder à une séparation préalable des différentes espèces. Des méthodes simples utilisant une extraction par solvants ou sur résines échangeuses d'ions permettent de mesurer en bloc l'arsenic inorganique et ses principaux métabolites, l'acide monométhylarsinique (MMA<sup>V</sup>) et l'acide diméthylarsinique (DMA<sup>V</sup>), à l'exclusion des autres espèces organiques (par exemple, l'arsénocholine et l'arsénobétaïne) qui ne sont pas des métabolites de l'arsenic inorganique et sont apportées en grandes quantités par l'alimentation (en particulier, la consommation de produits de la mer). Ainsi, le traitement des urines par le chloroforme par exemple permet d'extraire du milieu biologique les composés arsenicaux organiques (arsénocholine et arsénobétaïne) pour quantifier ensuite uniquement l'arsenic inorganique présent. Des méthodes plus sophistiquées, fondées sur le couplage de la chromatographie liquide haute performance avec l'ICP-MS (HPLC-ICP-MS) ou avec l'AFS et la génération d'hydrures (HPLC-HG-AFS), permettent de doser séparément, dans l'urine, l'As<sup>III</sup>, l'As<sup>V</sup>, le MMA, le DMA, l'arsénocholine et l'arsénobétaïne. Les techniques les plus récentes permettent même de différencier MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup>, MMA<sup>III</sup> et DMA<sup>III</sup>. Les dosages tissulaires d'arsenic total réalisés principalement en médecine légale nécessitent une mise en solution préalable de l'échantillon ; celle-ci fait appel à une minéralisation, soit par micro-ondes, soit par minéralisation acide à chaud (par exemple, acide nitrique ultra-pur à 70°C). La spéciation sur ce type de prélèvements est encore du domaine de la recherche.

Quelle que soit la technique analytique utilisée, les incertitudes sur la mesure sont estimées par la répétabilité analytique et la fidélité intermédiaire. Les limites de détection et de quantification doivent être précisées. L'emploi d'un matériel de référence, s'il est disponible, est recommandé pour tout type de milieu biologique. Les intervalles de référence sont établis par chaque laboratoire. À cette fin, les procédures recommandées dans le cadre du projet européen DEMOCOPHES, concernant l'harmonisation de la biosurveillance des populations européennes, sont utilisables (376).

La Société française de médecine du travail, la Société française de toxicologie analytique et la Société de toxicologie clinique ont également fait des recommandations de bonne pratique pour l'organisation de la surveillance biologique des expositions professionnelles à des agents chimiques (377).

La participation du laboratoire à des programmes de contrôles de qualité externes, y compris internationaux, et la mise en place systématique de contrôles de qualité internes sont des points déterminants pour l'obtention d'une accréditation COFRAC-ISO 15189 qui est une garantie, pour les utilisateurs, de la fiabilité du laboratoire.

### 3.3.2 Indicateurs biologiques d'exposition

L'utilisation d'un indicateur biologique pour l'évaluation de l'exposition à l'arsenic inorganique a l'avantage, sur les indicateurs de l'exposition externe, de prendre en compte toutes les sources et les voies d'exposition, ainsi que les particularités individuelles des personnes exposées.

#### ► Arsenic urinaire

##### Arsenic total

En raison des apports alimentaires et de l'élimination urinaire d'espèces organiques de l'arsenic (arsénosucres, arsénocholine, arsénobétaïne) de très faible toxicité, l'arsenicurie totale n'est pas un indicateur biologique utilisable pour la surveillance de l'exposition environnementale à l'arsenic inorganique (2).

##### Somme des concentrations de l'arsenic inorganique, du MMA et du DMA

L'indicateur biologique d'exposition de référence est la somme des concentrations urinaires de l'arsenic inorganique ( $As_i : As^V + As^{III}$ ) et de ses métabolites méthylés, MMA et DMA ( $\sum_{As_i-MMA-DMA}$ ).

D'assez nombreuses études indiquent une forte corrélation entre l'exposition externe à l'arsenic inorganique et la somme  $\sum_{As_i-MMA-DMA}$  :

- études chez des volontaires (316, 356, 378) ;
- études transversales :
  - en milieu de travail (350, 379-382),
  - ou en population générale, du fait de sources environnementales d'exposition (eau, sol, poussières) (383-388).

Dans les études conduites en milieu de travail, l'indicateur de l'exposition externe généralement utilisé est la concentration atmosphérique d'arsenic. En conséquence, les corrélations observées varient d'une étude à l'autre parce que l'inhalation n'est pas la seule voie de pénétration de l'arsenic dans l'organisme : quand les travailleurs sont exposés à des poussières, il existe aussi une importante exposition par voie digestive, dont l'importance dépend de l'hygiène individuelle et qui n'est évidemment pas prise en compte par la mesure de la concentration atmosphérique (389).

Plusieurs études épidémiologiques indiquent également une association positive entre la concentration urinaire d'arsenic total et/ou de la somme  $\sum_{As_i-MMA-DMA}$  et les risques de diverses pathologies induites par l'arsenic (lésions cutanées bénignes, troubles cognitifs, neuropathie périphérique, troubles vasculaires périphériques, cancers respiratoires) (390).

Considérant la demi-vie de l'élimination urinaire de l'arsenic (*cf.* chapitre 3.1.4) qui est en moyenne de 4 jours, la somme  $\sum_{As_i-MMA-DMA}$  est un indicateur de l'exposition récente à l'arsenic, mais quand l'exposition est à peu près constante, cet indicateur biologique d'exposition est prédictif des risques pour la santé.

En milieu professionnel, le prélèvement doit être fait après la journée de travail et en fin de semaine. Comme il existe un risque majeur de contamination externe des urines, il est impératif

que celles-ci soient prélevées à distance du lieu d'exposition et après que l'intéressé s'est changé et lavé. Il est généralement recommandé de confier le flacon de recueil des urines à l'intéressé pour qu'il le remplisse à son domicile (389, 391) : en cas d'exposition habituelle, la concentration urinaire d'arsenic est peu variable d'un jour à l'autre (392) et entre la fin d'un poste de travail et le début du suivant (393).

Pour l'évaluation des expositions environnementales, le prélèvement de l'échantillon d'urine peut, théoriquement, être fait à tout moment. Afin de disposer d'échantillons comparables, en cas de suivi individuel longitudinal et pour limiter le risque de contamination externe, il est généralement recommandé d'utiliser un échantillon des premières urines émises après le lever matinal (384, 394).

Traditionnellement, le flacon de recueil est à usage unique. Les prélèvements peuvent être conservés sans dommage pendant au moins 2 mois à 4-20°C, sauf si l'on souhaite doser l'acide monométhylarsénieux (MMA<sup>III</sup>) et l'acide diméthylarsénieux (DMA<sup>III</sup>). Dans ce cas, il est nécessaire que les urines soient additionnées de diéthylthiocarbamate de diéthylammonium (395).

Le dosage spécifique de la somme (Asi + MMA + DMA) dans les urines élimine la plus grande partie des interférences par l'arsenic organique alimentaire. Cependant, la consommation de produits de la mer apporte un peu d'acide diméthylarsinique (DMA). C'est pourquoi il est indispensable de recommander aux personnes, dont les urines vont être prélevées pour un dosage, de ne pas consommer de produits de la mer pendant les 3 jours précédents. Il est avisé de vérifier qu'ils ont respecté ces recommandations, en les questionnant lors de la récupération du prélèvement (389).

Pour pouvoir tenir compte de la variabilité de la concentration des urines, il est également recommandé de mesurer la concentration de créatinine dans les échantillons d'urine et d'ajuster la concentration d'arsenic exprimée en µg/L à celle de la créatinine (390). Quand les urines sont trop diluées (créatinine urinaire < 0,3 g/L) ou trop concentrées (créatinine urinaire > 3 g/L), les concentrations mesurables ne sont pas interprétables et il est recommandé de répéter le prélèvement (377).

Les principaux facteurs de variation de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , en population générale, sont alimentaires : hors l'eau quand elle est contaminée, les principaux déterminants sont la consommation de produits de la mer, parce qu'ils apportent du DMA (110, 396, 397), mais aussi celle de céréales (110), en particulier celle de riz (398-401) et à un moindre degré, celle de vin (110, 117, 397, 402) ou de bière (403) et celle d'eaux minérales (110, 404) ; dans les zones où le sol est contaminé par l'arsenic, la consommation de végétaux produits localement peut également être un facteur d'élévation de l'arsenicurie (28, 405).

Avec les méthodes de dosages habituellement utilisées, les limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ) dans les urines, de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , sont respectivement de 0,5 et 0,75 µg/L. En ce qui concerne la quantification spécifique des espèces inorganiques, les LOQ sont de 0,1 µg/L pour As<sup>III</sup>, de 0,5 µg/L pour As<sup>V</sup>, MMA et DMA et la fidélité intermédiaire est comprise entre 1,9 et 4,5 % (406, 407).

### ► Autres indicateurs biologiques d'exposition

#### Concentrations dans les phanères

Le dosage de l'arsenic total dans les cheveux et dans les ongles est d'un grand intérêt en médecine légale, quand l'absorption a été seulement digestive ou parentérale. Les concentrations mesurées permettent, en effet, non seulement de confirmer l'intoxication et de quantifier le degré d'exposition, mais encore de dater rétrospectivement cette exposition, en réalisant un dosage séquentiel sur des segments de 1 cm de cheveux, correspondant à environ un mois d'exposition. Les concentrations unguéales et capillaires de l'arsenic sont véritablement

des indicateurs spécifiques de l'exposition à l'arsenic inorganique, car les dérivés organiques ne sont pas incorporés dans ces matrices.

Plusieurs études indiquent une bonne corrélation entre la concentration de l'arsenic dans l'eau consommé et celle mesurable dans les cheveux ou les ongles (394). Selon Kurttio *et al.*, une augmentation de 10 µg/L d'arsenic dans l'eau de boisson, ou une augmentation de l'exposition de 10 à 20 µg/j, conduit à une augmentation de 0,1µg/g de la concentration dans les cheveux (408). Cependant, en cas d'exposition professionnelle et dans les situations d'exposition environnementales pour lesquelles une exposition directe des phanères à l'arsenic est possible (par exemple, du fait de sa présence dans les sols ou dans les poussières), cheveux et ongles ne sont pas utilisables pour la surveillance de l'exposition individuelle, car l'arsenic peut y être incorporé du fait de son passage systémique mais aussi par dépôt externe suivi d'une migration partielle vers l'intérieur du cheveu. Les diverses techniques de lavage du prélèvement qui sont mises en œuvre avant l'analyse ne permettent pas l'élimination de tout l'arsenic déposé à la surface des cheveux, en raison de la structure de ces derniers et de la forte fixation de l'arsenic sur les groupements SH de la kératine (2, 389, 390, 409, 410).

En l'absence de source d'exposition spécifique, la concentration d'arsenic dans les cheveux est généralement inférieure à 0,1 µg/g (411, 412), mais toujours inférieure à 0,3 µg/g (413).

La concentration d'arsenic dans les ongles est supérieure à celle mesurée dans les cheveux, mais elle est généralement inférieure à 1,0 µg/g (413, 414).

### Concentrations sanguines

L'arsenic sanguin n'est un indicateur biologique utile qu'en cas d'intoxication aiguë ou subaiguë et pour la surveillance thérapeutique des traitements anti-leucémiques par l'anhydride arsénieux (415), car les concentrations dans le sang total, le plasma ou le sérum sont plus faibles que les concentrations urinaires et elles décroissent très rapidement, à l'arrêt de l'exposition (2, 390).

En population générale et en l'absence de source d'exposition spécifique à l'arsenic, les concentrations sériques (/plasmatiques) et dans le sang total de l'élément sont généralement de moins de 1 µg/L à quelques µg/L. Dans une série de prélèvements réalisés chez 106 volontaires adultes français, en 2012, la médiane et le 95<sup>e</sup> percentile de la concentration d'arsenic étaient respectivement de 2,2 µg/L et 7,6 µg/L dans le plasma et de 1,9 µg/L et 7,1 µg/L dans le sang total (416). Chez 99 individus de moins de 18 ans, sans source d'exposition spécifique, les valeurs correspondantes étaient respectivement de 2,1 µg/L et 3,2 µg/L et de 1,5 µg/L et 3,5 µg/L (417). Dans un échantillon (n = 1 992) représentatif de la population générale des Hauts-de-France âgée de 20 à 59 ans, la moyenne géométrique et le 95<sup>e</sup> percentile des concentrations d'arsenic mesurées dans le sang total entre 2008 et 2010 étaient de 1,7 µg/L et 6,7 µg/L (418). Des valeurs voisines (respectivement, 2,3 µg/L et 16,7 µg/L) ont été observées dans une étude chinoise récente (419). À titre de comparaison, les concentrations sanguines mesurées chez les malades traités par l'arsenic sont de l'ordre de la centaine de µg/L et, dans les cas d'intoxication aiguë mortelle, elles sont généralement supérieures à 1 000 µg/L (2).

Plusieurs études ont montré que les corrélations entre les indicateurs de l'exposition externe à l'arsenic inorganique (dose journalière ou concentration dans l'eau consommée) d'une part, et les concentrations sérique, plasmatique ou dans le sang total de l'élément d'autre part, sont médiocres ou absentes (2, 351). Les concentrations de l'arsenic dans le sang total, le sérum ou le plasma ne sont pas des indicateurs utiles de l'exposition à l'arsenic aux faibles doses (2, 394).

#### ► Synthèse

L'utilisation d'un indicateur biologique pour l'évaluation de l'exposition à l'arsenic inorganique a l'avantage sur les indicateurs de l'exposition externe de prendre en compte toutes les sources et les voies d'exposition, ainsi que les particularités individuelles des personnes exposées.

L'indicateur biologique de référence pour l'évaluation de l'exposition à l'arsenic inorganique est la somme des concentrations urinaires de l'arsenic inorganique trivalent et/ou pentavalent (Asi), du MMA et du DMA ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ). D'assez nombreuses études conduites par diverses équipes dans plusieurs pays ont montré que  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  varie avec les indicateurs classiques de l'exposition externe (concentration atmosphérique de l'arsenic, concentration dans l'eau de boisson et les aliments, concentration dans les sols ou dans la poussière, etc.) (niveau 2). En raison de l'assez brève demi-vie d'élimination urinaire de l'arsenic inorganique et de ses métabolites,  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  est un indicateur de l'exposition récente à l'arsenic. Cependant, quand l'exposition est assez stable, ce qui est souvent le cas quand elle est environnementale, la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  est prédictive des risques pour la santé (niveau 2).

Quand il est utilisé pour la surveillance biologique de l'exposition à l'arsenic, le mesurage de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  demande quelques précautions. La plus importante est d'arrêter la consommation de produits de la mer, 3 jours avant le prélèvement d'urine (il est également recommandé de vérifier, lors de l'obtention du prélèvement, que l'éviction des produits de la mer a bien été respectée). Ces aliments apportent en effet du DMA, qui interférerait avec le dosage et pourrait rendre ses résultats ininterprétables (niveau 2). D'autres aliments sont susceptibles d'augmenter la concentration urinaire de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , en particulier les céréales (surtout le riz), l'eau distribuée (si elle est contaminée), les légumes cultivés localement et, à un moindre degré, le vin et l'eau minérale. Cependant, avec ces aliments, il ne s'agit plus vraiment d'interférences, car l'arsenic qu'ils apportent est généralement majoritairement inorganique.

Quand l'exposition est environnementale, le prélèvement urinaire pour l'évaluation de l'exposition peut, en principe, être réalisé à n'importe quel moment de la semaine et de la journée. On propose généralement le prélèvement d'un échantillon des premières urines du matin, après le lever, afin de limiter au maximum le risque de contamination externe et de disposer de résultats comparables quand un suivi individuel longitudinal est réalisé. Pour prendre en compte la concentration des urines, l'ajustement des concentrations d'arsenic sur celle de la créatinine est généralement utilisé.

Les concentrations de l'arsenic total ou de ses différentes espèces dans les phanères (cheveux, ongles) ou dans le sang, le plasma et le sérum ne sont généralement pas utilisables pour la surveillance des expositions environnementales individuelles à l'arsenic, en raison du risque majeur de contamination externe pour les dosages dans les phanères, du fait des concentrations habituellement très faibles et de la rapide cinétique d'élimination pour ce qui est du sang, du plasma et du sérum.

Afin de permettre l'interprétation des résultats, il est primordial de recueillir des informations précises sur la personne concernée et ses facteurs de risque d'exposition à l'arsenic (alimentation, comportements susceptibles d'augmenter la dose absorbée). Un exemple de fiche de collecte de renseignements est présenté en annexe 4.

### 3.3.3 Recommandations

**R9.** Pour l'évaluation et la surveillance de l'exposition individuelle à l'arsenic inorganique, il est recommandé d'utiliser un indicateur biologique d'exposition qui a l'avantage sur les indicateurs de l'exposition externe de prendre en compte toutes les sources et toutes les voies d'exposition, ainsi que les particularités individuelles des personnes exposées (avis d'experts).

**R10.** La somme des concentrations urinaires des espèces inorganiques de l'arsenic, de l'acide monométhylarsonique (MMA) et de l'acide diméthylarsinique (DMA) est l'indicateur biologique de référence : c'est un bon indicateur de l'exposition et, quand elle est stable, il est prédictif des effets sur la santé. Il est préférable à tous les autres indicateurs biologiques disponibles (grade B).



**R11.** Pour l'organisation des prélèvements et de leur transport, il est recommandé de suivre les recommandations de bonne pratique émises par la Société française de médecine du travail<sup>10</sup>(avis d'experts).

**R12.** Afin de pouvoir mettre en évidence l'origine environnementale d'une éventuelle surexposition à l'arsenic, il est impératif que les produits de la mer aient été éliminés du régime alimentaire pendant les 3 jours précédant le prélèvement (grade B). Il est recommandé de vérifier que cette éviction a été réelle lors de la récupération du prélèvement urinaire (avis d'experts).

**R13.** Pour le dosage de l'arsenic inorganique et de ses métabolites, il est recommandé d'utiliser un laboratoire d'analyse expérimenté pour ce dosage, ayant mis en place des contrôles de qualité interne systématiques et participant à des contrôles de qualité externes, y compris internationaux, points déterminants pour l'obtention d'une accréditation COFRAC-ISO 15189, garantie de fiabilité pour les utilisateurs (avis d'experts).

**R14.** Afin de permettre l'interprétation des résultats des dosages, il est recommandé qu'un professionnel de santé recueille, lors de la prescription, les informations sur les facteurs susceptibles d'augmenter l'arsenicurie (avis d'experts). Un exemple de fiche de renseignements pour l'interprétation des résultats des dosages d'arsenic urinaire se trouve en annexe 1.

**R15.** En cas d'exposition environnementale à l'arsenic inorganique, il n'est pas recommandé de doser l'arsenic dans les cheveux ou les ongles, en raison du risque majeur de contamination externe (grade A).

### 3.4 Valeurs biologiques de référence

S'agissant de l'indicateur biologique de référence retenu, la somme des concentrations urinaires de l'arsenic inorganique et de ses métabolites méthylés ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ), deux types de valeur de référence peuvent être identifiés :

- des valeurs observationnelles, basées sur la description de l'imprégnation d'une population de référence (idéalement, un échantillon représentatif de la population générale) ;
- des valeurs sanitaires, dites *biomonitoring equivalents*, dérivées de valeurs toxicologiques de référence pour l'exposition externe.

#### 3.4.1 Valeurs observationnelles

Les seules données disponibles qui soient issues d'un échantillon représentatif de la population générale française sont celles collectées dans le cadre de l'étude nationale nutrition santé (ENNS) en 2006-2007 (406, 420). Elles concernent des adultes de 18 à 74 ans. Elles sont présentées dans les tableaux 22 et 23.

---

<sup>10</sup> Recommandation de bonne pratique de la Société française de médecine du travail sur la surveillance biologique des expositions professionnelles à des agents chimiques. <http://www.chu-rouen.fr/sfmt/pages/Recommandations.php> (377)

**Tableau 22. Distribution des concentrations urinaires de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  en  $\mu\text{g As/L}$  (ENNS 2006-2007)**

	n	MG	IC 95 % MG	P50	P95	IC95 % P95
Total	1500	3,75	3,61-3,90	4,03	10,68	9,95-11,50
Femmes	949	3,31	3,13-3,49	3,52	9,80	9,04-10,56
Hommes	551	4,27	4,03-4,53	4,50	11,49	9,78-13,20
18-39 ans	444	4,07	3,88-4,27	4,49	10,72	9,43-12,01
40-59 ans	740	3,88	3,64-4,15	4,13	11,39	10,31-12,47
60-74 ans	316	2,91	2,63-3,22	2,91	9,39	8,41-10,37

IC : intervalle de confiance ; MG : moyenne géométrique ; P50 : médiane ; P95 : percentile 95.

**Tableau 23. Distribution des concentrations urinaires de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  en  $\mu\text{g As/g}$  créatinine (ENNS 2006-2007)**

	n	MG	IC 95 % MG	P50	P95	IC95 % P95
Total	1500	3,34	3,23-3,45	3,53	8,90	8,50-9,38
Femmes	949	3,42	3,24-3,60	3,67	9,17	8,48-9,86
Hommes	551	3,27	3,11-3,43	3,41	8,56	7,97-9,15
18-39 ans	444	2,94	2,82-3,06	3,21	7,42	6,81-8,03
40-59 ans	740	3,64	3,42-3,88	3,85	9,62	8,11-11,13
60-74 ans	316	3,71	3,40-4,05	3,68	9,63	7,26-12,0

IC : intervalle de confiance ; MG : moyenne géométrique ; P50 : médiane ; P95 : percentile 95.

Le tableau 24 compare les résultats d'ENNS avec ceux d'autres études également conduites dans des échantillons représentatifs de la population générale des pays concernés.

Les concentrations de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , dans la population générale sont assez voisines en Allemagne, en Belgique et en France. Elles sont un peu plus élevées aux USA, mais du même ordre de grandeur. Dans les études conduites en Belgique et aux USA, les moyennes géométriques, les médianes et les 95<sup>e</sup> percentiles sont très peu différents d'une classe d'âge à l'autre, au-delà de 6 ans. On ne dispose pas d'information sur l'excrétion urinaire de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , chez les moins de 18 ans dans un échantillon représentatif de la population résidant en France. L'étude Esteban, en cours de publication, devrait prochainement en fournir pour les 6-17 ans, mais pas pour les individus plus jeunes.

Les seules données disponibles chez les moins de 6 ans sont celles issues d'Allemagne (421, 422), du Canada (423) et des États-Unis (424). Les trois rapports ne concernent que les enfants âgés de 3 à 5 ans. On ne dispose pas d'informations sur l'excrétion urinaire de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , dans un échantillon représentatif de la population générale âgée de moins de 3 ans.

L'étude allemande indique que les moyennes géométriques, les médianes et les 95<sup>e</sup> percentiles de la distribution de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  sont très voisins chez les 3-5 ans, les 6-8 ans, les 9-11 ans et le 12-14 ans, quand cette concentration est exprimée en  $\mu\text{g/L}$  (421, 422). De même, les études canadiennes et des USA ne montrent pas de différence significative des concentrations de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , exprimées en  $\mu\text{g/L}$ , chez les enfants âgés de 3 à 5 ans et dans les autres tranches d'âge, quand ces concentrations sont exprimées en  $\mu\text{g/L}$ . En revanche, quand  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  est exprimée en  $\mu\text{g/g}$  créatinine, dans les deux études, la médiane et le 95<sup>ème</sup> percentile sont nettement plus élevés chez les 3-5 ans que chez les individus de plus de 11 ans. Les valeurs observées chez les 6-11 ans sont intermédiaires (423, 424). Ces différences sont explicables par une conjonction de facteurs : une moindre excrétion urinaire de créatinine chez les individus les plus jeunes (même après ajustement sur le poids, la taille ou la surface corporelle), une plus fréquente et/ou plus importante dilution des urines (du fait d'apports hydriques plus importants, relativement à leurs poids), ainsi que des apports alimentaires d'arsenic inorganique et possiblement de DMA, plus importants chez les individus les plus jeunes, en particulier du fait d'une plus grande consommation de céréales (surtout de riz) pour l'arsenic inorganique (cf. chapitre 1.3)

Sur les bases des résultats de l'étude ENNS, l'Institut de veille sanitaire (aujourd'hui Santé publique France) a proposé une **valeur de référence de 10 µg/g de créatinine** pour la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ . Elle est basée sur la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du percentile 95 de la distribution (406). Cette valeur est applicable pour toutes les tranches d'âge à partir de 18 ans et les études conduites dans des échantillons représentatifs de la population générale dans d'autres pays indique qu'elle peut être étendue aux individus âgés de 12 à 17 ans. Chez ceux de moins de 12 ans, il faut utiliser également la valeur de référence de 10 µg/g de créatinine en première intention et quand elle est dépassée, il faut lui associer son équivalent en µg/L, soit 11 µg/L dans ENNS. En l'absence de valeur de référence en µg/g créatinine, spécifique de la tranche d'âge, c'est le double dépassement qui caractérise une exposition anormale, chez les moins de 12 ans.

**Tableau 24. Distribution des concentrations urinaires de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  dans divers pays**

Pays	Période de l'étude	Population	n	MG ou P50 µg/g créatinine	MG ou P50 µg/L	P95
France (406, 420)	2006-2007	18-74 ans	1 500	MG : 3,34 P50 : 3,53	MG : 3,75 P50 : 4,03	10,68 µg/L 8,9 µg/g
Allemagne (421, 422)	2003-2006	3-14 ans	1734		MG : 4,4 P50 : 4,5	14 µg/L
Belgique (425)	2007-2011	14-15	203	MG : 3,6	MG : 4,8	10,8 µg/L (P90) 8,0 µg/g (P90)
	2007-2011	20-40	194	MG : 3,7	MG : 4,0	11,5 µg/L (P90) 10,7 µg/g (P90)
Canada (423)	2016-2017	60-79	348	MG : 4,4 P50 : 3,9	MG : 3,8 P50 : 3,3	18 µg/L 15 µg/g
		40-59	345	MG : 4,4 P50 : 3,4	MG : 4,5 P50 : 4,7	13 µg/L (P90) 20 µg/g
		20-39	357	MG : 4,2 P50 : 3,4	MG : 4,6 P50 : 3,8	17 µg/L (P90) 13 µg/g (P90)
		12-19	517	MG : 3,4 P50 : 3,0	MG : 4,5 P50 : 4,5	17 µg/L 13 µg/g
		6-11	511	MG : 5,1 P50 : 4,9	MG : 4,4 P50 : 4,3	14 µg/L 14 µg/g
		3-5	532	MG : 7,5 P50 : 6,8	MG : 4,5 P50 : 4,5	23 µg/L (P90 : 14 µg/L) 27 µg/g (P90 : 17 µg/g)
USA (424)	2013-2014	≥ 6 ans	2 653	MG : 5,53 P50 : 5,28	MG : 4,80 P50 : 4,53	14,7 µg/L 17,4 µg/g
	2015-2016	≥ 20 ans	1 805	MG : 4,84 P50 : 4,73	MG : 4,45 P50 : 4,14	14,6 µg/L 16,1 µg/g
		12-19 ans	402	MG : 4,04 P50 : 3,96	MG : 4,32 P50 : 4,01	14,2 µg/L 12,9 µg/g
		6-11 ans	380	MG : 6,16 P50 : 5,92	MG : 4,32 P50 : 4,12	13,1 µg/L 17,7 µg/g
		3-5 ans	507	MG : 8,95 P50 : 8,52	MG : 4,03 P50 : 3,75	3,2 µg/L 23,7 µg/g

### 3.4.2 Valeur sanitaire

Hays *et al.*, en 2010, ont proposé un *biomonitoring equivalent* (BE) pour l'arsenic (426). Un BE se définit par la concentration d'un agent chimique et/ou de métabolites de cet agent chimique dans un milieu biologique, correspondant, par exemple, à l'exposition à la valeur toxicologique de référence de l'agent considéré.

Pour calculer la quantité d'arsenic excrétée ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) en fonction de la dose ingérée, Hays *et al.* n'ont pas utilisé un des modèles PBPK présentés plus haut (*cf.* § Modèles PBPK, chapitre 3.1.5), mais plus simplement le rapport entre la dose administrée et la quantité excrétée dans les urines, parce que celui-ci était assez stable dans les études conduites chez des volontaires sains par Tam *et al.* (378) et Buchet *et al.* (316, 356), avec en moyenne une fraction excrétée de 61 % (426). C'est ce que montre le tableau 25.

La concentration urinaire ( $C_u$ ) attendue d'arsenic (en  $\mu\text{g/L}$ ) après l'administration d'une dose  $D$  exprimée en  $\mu\text{g/kg p.c.}$  a été calculée en appliquant la formule suivante :

$$C_u = (D \times \text{Poids} \times \text{Fraction excrétée}) / \text{débit urinaire}$$

Pour l'expression en  $\mu\text{g/g}$  de créatinine, le débit urinaire est remplacé par la quantité de créatinine excrétée quotidiennement.

Le tableau 26 présente les constantes utilisées par Hays *et al.* et les concentrations urinaires d'arsenic attendues en cas d'exposition à  $1 \mu\text{g/kg p.c./j}$  d'arsenic inorganique. Les concentrations moyennes attendues après exposition à  $1 \mu\text{g/kg p.c./j}$  sont de  $24,2 \mu\text{g/L}$  et  $31,1 \mu\text{g/g}$  créatinine.

Le BE est donc calculé en multipliant la VTR (en  $\mu\text{g/kg p.c./j}$ ) par  $24,2$  s'il est exprimé en  $\mu\text{g/L}$  et par  $31,1$  s'il l'est en  $\mu\text{g/g}$  créatinine.

La VTR retenue pour les effets à seuil de dose est de  $0,3 \mu\text{g/kg p.c./j}$  (*cf.* chapitre 2.2.4) ; le BE qui lui correspond est de  $7,3 \mu\text{g/L}$  ou  $9,3 \mu\text{g/g}$  créatinine pour la concentration urinaire de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ .

**Tableau 25. Fraction excrétée ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) après exposition par voie orale à l'arsenic inorganique**

Étude	Arsenic administré	Dose ( $\mu\text{g}$ )	n	Durée collecte urines (jours)	Fraction excrétée (%)
Tam <i>et al.</i> (1979) (378)	Arsénite (NP)	0,01	6	5	58
Buchet <i>et al.</i> (1981) (316)	Arsénite de sodium	500	3	4	45
Buchet <i>et al.</i> (1981) (316)	Arsénite de sodium	125/j x 5 j (625)	1	14	54
Buchet <i>et al.</i> (1981) (316)	Arsénite de sodium	250/j x 5 j (1250)	1	14	73
Buchet <i>et al.</i> (1981) (316)	Arsénite de sodium	500/j x 5 j (2500)	1	14	74
Buchet <i>et al.</i> (1981) (316)	Arsénite de sodium	1 000/j x 5 j (5000)	1	14	64
				<b>Moyenne</b>	<b>61</b>

**Tableau 26. Concentration urinaire d'arsenic ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) après exposition à 1  $\mu\text{g/kg p.c./j}$  d'arsenic inorganique**

Classe d'âge	Poids (kg)	Débit urinaire (L/24 h)	Excrétion créatinine (g/24 h)	$\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	$\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ $\mu\text{g/g}$ créatinine
6-11 ans	32	0,66	0,50	29,58	39,04
11-16 ans	57	1,65	1,20	21,07	28,98
Hommes > 16 ans	70	1,70	1,50	25,12	28,47
Femmes > 16 ans	55	1,60	1,20	20,97	27,96
Moyenne				24,2	31,1

L'excès de risque unitaire retenu pour les effets sans seuil de dose (cancérogènes) est de  $1,5 \cdot 10^{-3}$  par  $\mu\text{g/kg p.c./j}$ .

Autrement dit, les doses quotidiennes correspondant à des risques de  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  sont respectivement de  $6,7 \cdot 10^{-1} \mu\text{g/kg p.c.}$ ,  $6,7 \cdot 10^{-2} \mu\text{g/kg p.c.}$ ,  $6,7 \cdot 10^{-3} \mu\text{g/kg p.c.}$  et  $6,7 \cdot 10^{-4} \mu\text{g/kg p.c.}$  et les concentrations urinaires correspondantes de la somme ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) sont de  $16,2 \mu\text{g/L}$ ,  $1,6 \mu\text{g/L}$ ,  $0,16 \mu\text{g/L}$  et  $0,02 \mu\text{g/L}$  ou de  $20,8 \mu\text{g/g}$  créatinine,  $2,1 \mu\text{g/g}$  créatinine,  $0,2 \mu\text{g/g}$  créatinine et  $0,02 \mu\text{g/g}$  créatinine.

En pratique, le 95<sup>e</sup> percentile de la distribution de la concentration de la somme ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) étant voisin de  $11 \mu\text{g/L}$  et  $10 \mu\text{g/g}$  créatinine dans la population générale française, les BE des VTR de l'arsenic ne sont pas des références utilisables pour la surveillance biologique des expositions.

Le tableau 27 présente les concentrations urinaires d'arsenic ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) correspondant à divers modes et niveaux d'exposition à l'arsenic inorganique, telles qu'extrapolées en utilisant la relation caractérisée par Hays *et al.* et inversement, les expositions externes correspondant à la valeur de référence de la concentration urinaire d'arsenic ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ). Les valeurs de départ apparaissent en italique, les valeurs extrapolées en gras.

**Tableau 27. Expositions à l'arsenic inorganique et concentrations urinaires associées de la somme ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ )**

Intitulé	Exposition externe ( $\mu\text{g/kg p.c./j}$ )	Concentration urinaire ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) $\mu\text{g/g}$ créatinine
Air inhalé	<i>0,010-0,030</i>	<b>0,3-0,9</b>
Tabagisme*	<i>0,003-0,03</i>	<b>0,09-0,9</b>
Eau (10 $\mu\text{g/L}$ )**	<i>0,333</i>	<b>10,4</b>
Aliments adultes (moyenne)***	<i>0,24-0,28</i>	<b>7,5-8,7</b>
Aliments adultes (P95)***	<i>0,46-0,51</i>	<b>14,3-15,9</b>
Aliments enfants 7-12 mois (moyenne)***	<i>0,31-0,39</i>	<b>9,6-12,1</b>
Aliments enfants 7-12 mois (P95)****	<i>0,61-0,77</i>	<b>19,0-23,9</b>
VTR effets à seuil de dose (oral)	<i>0,3</i>	<b>9,3</b>
VTR sans seuil de dose		
• Risque $10^{-3}$	<i>0,67</i>	<b>20,8</b>
• Risque $10^{-4}$	<i>0,067</i>	<b>2,1</b>

Intitulé	Exposition externe (µg/kg p.c./j)	Concentration urinaire (Σ <sub>Asi-MMA-DMA</sub> ) µg/g créatinine
• Risque 10 <sup>-5</sup>	0,007	0,2
• Risque 10 <sup>-6</sup>	0,0007	0,02
Valeur de référence (Σ <sub>Asi-MMA-DMA</sub> )	0,33	10

\*20 cigarettes par jour ; \*\* 2L/j ; \*\*\* EAT2 ; \*\*\*\*EAT infantile

### 3.4.3 Synthèse

Pour la somme des concentrations urinaires des espèces inorganiques de l'arsenic, du MMA et du DMA (Σ<sub>Asi-MMA-DMA</sub>), qui constitue l'indicateur biologique d'exposition de référence, les valeurs observées en population générale sont généralement comprises entre 1 et 10 µg/g créatinine.

**La valeur de référence proposée est de 10 µg/g de créatinine** ; elle correspond à la limite supérieure de l'intervalle de confiance du 95<sup>e</sup> percentile de la distribution de ce paramètre, dans une étude conduite en 2006-2007 dans un échantillon représentatif de la population adulte (18-74 ans) française (420) (niveau 2). Cette valeur de référence, bien qu'elle soit issue d'une étude n'ayant inclus que des adultes, est également applicable aux enfants de plus de 11 ans, car d'autres études n'ont pas montré de variation importante de Σ<sub>Asi-MMA-DMA</sub>, en fonction de l'âge, après 11 ans. Chez les enfants plus jeunes, trois études en population générale, en Allemagne, au Canada et aux USA ne montrent pas de différence significative des concentrations de Σ<sub>Asi-MMA-DMA</sub>, exprimées en µg/L, chez les enfants âgés de 3 à 11 ans et dans les autres tranches d'âge, quand ces concentrations sont exprimées en µg/L (421, 425, 427). En revanche, quand Σ<sub>Asi-MMA-DMA</sub> est exprimée en µg/g créatinine, dans les trois études, la médiane et le 95<sup>ème</sup> percentile sont nettement plus élevés chez les 3-5 ans que chez les individus de plus de 11 ans. Les valeurs observées chez les 6-11 ans sont intermédiaires. En conséquence, chez les enfants de moins de 12 ans, il est recommandé d'utiliser des valeurs de références spécifiques exprimées en µg/g créatinine, quand elles existent. Ce n'est actuellement pas le cas, en France. En conséquence, il est proposé d'utiliser également la valeur de référence de 10 µg/g de créatinine en première intention, car elle est hyperprotectrice pour les enfants de moins de 12 ans. Quand elle est dépassée, il est recommandé de lui associer son équivalent en µg/L, soit 11 µg/L dans ENNS. En l'absence de valeur de référence en µg/g créatinine, spécifique de la tranche d'âge, c'est le double dépassement des concentrations de références en µg/g créatinine (10) et en µg/L (11) qui caractérise une exposition anormale, chez les moins de 12 ans (niveau 2).

Ces valeurs de 10 µg/g de créatinine et 11 µg/L de la somme Σ<sub>Asi-MMA-DMA</sub> ne garantissent pas l'absence d'effet sur la santé et c'était attendu, les apports alimentaires d'arsenic inorganique, dépassant les VTR retenues pour les effets à seuil de dose et pour les effets cancérigènes : la concentration de 10 µg/g de créatinine est voisine de celle attendue en cas d'exposition à la valeur toxicologique de référence pour les effets à seuil de l'arsenic inorganique ; elle correspond à un excès de risque de cancer cutané de 4,8.10<sup>-4</sup>.

### 3.4.4 Recommandation

**R16.** Il est recommandé de retenir 10 µg/g de créatinine comme valeur de la somme des concentrations urinaires de l'arsenic inorganique, de l'acide monométhylarsinique (MMA) et de l'acide diméthylarsinique (DMA) [Σ<sub>Asi-MMA-DMA</sub>], au-delà de laquelle l'exposition à l'arsenic inorganique doit être considérée comme excessive, après vérification du respect de l'éviction des produits de la mer, pendant les 3 jours précédant le prélèvement (grade B). Chez les enfants de moins de 12 ans, la surexposition est caractérisée par le double dépassement du seuil de 10 µg/g de créatinine et de son équivalent en µg/L, soit 11 µg/L.

**R17.** Nous ne disposons actuellement pas de valeurs de référence françaises pour les individus âgés de moins de 18 ans. Des études conduites dans d'autres pays indiquent que les concentrations de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  exprimées en  $\mu\text{g/L}$  ont des distributions semblables dans tous les groupes d'âge, mais que ce n'est pas le cas de celles exprimées en  $\mu\text{g/g}$  de créatinine, chez les individus de moins de 12 ans. Il est recommandé d'inclure les enfants, y compris ceux âgés de moins de 6 ans, dans les prochaines études de biosurveillance de l'exposition à l'arsenic inorganique de la population française (*avis d'experts*). Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.

### 3.5 Indicateurs biologiques d'effets précoces

L'arsenic interfère avec la synthèse de l'hème et modifie le profil de l'élimination urinaire des porphyrines. Expérimentalement, chez le rat et la souris, il inhibe la synthétase de l'acide delta-aminolévulinique et la ferrochélatase, les enzymes qui catalysent la première et la dernière étape de la synthèse de l'hème, ainsi que la coproporphyrinogène oxydase (204-206) ; il augmente l'activité de l'uroporphyrinogène-1-synthétase. Des élévations de l'excrétion urinaire des coproporphyrines et des uroporphyrines ont été observées dans des populations humaines exposées à l'arsenic (428-430), mais ces perturbations sont encore mal caractérisées (207). En outre, il existe de nombreuses autres causes d'altérations de l'élimination urinaire des porphyrines. En l'état actuel des connaissances, les variations de l'excrétion urinaire des porphyrines ne peuvent être utilisées comme indicateur d'effet précoce de l'arsenic.

L'indicateur le plus sensible de la survenue d'effets sur la santé de l'exposition chronique à l'arsenic est l'apparition de lésions cutanées non-cancéreuses associant des troubles de la pigmentation et des lésions d'hyperkératose palmo-plantaire et/ou diffuse (*cf.* § Exposition par voie orale, dans chapitre 2.2.1). C'est un fait établi par de nombreuses études de cohorte et cas-témoin (2) (niveau B).

**R18.** Il n'est pas recommandé d'indicateur biologique d'effets précoces de l'arsenic inorganique. L'indicateur le plus sensible d'effets délétères associés à l'exposition chronique à l'arsenic est la survenue de lésions cutanées non cancéreuses (troubles de la pigmentation et hyperkératose) (grade B).

## 4. Intérêt et modalités de dépistage sur la population cible

### 4.1 Populations sensibles

Des populations théoriquement plus sensibles aux effets toxiques de l'arsenic des sols sont identifiables. Ce sont :

- celles qui y sont (ou ont été) le plus fortement exposées, du fait de leur comportement ;
- celles qui ont une forte exposition cumulée parce que l'intensité de leur exposition est forte et/ou parce que celle-ci est prolongée ;
- celles chez lesquelles les spécificités de la toxicocinétique et/ou du métabolisme de l'arsenic impliquent, à dose égale, des risques plus élevés de production des espèces les plus toxiques ou un métabolisme et/ou une élimination moins rapide de ces espèces ;
- celles qui à dose égale au niveau des organes cibles sont plus sensibles aux effets de l'arsenic.

#### ► Populations à risque d'exposition élevée

##### Enfants

Les jeunes enfants sont plus exposés à l'arsenic inorganique que les adultes, quel que soit le mode d'exposition considéré, car relativement à leur poids ou à leur surface corporelle, ils consomment plus d'aliments, boivent plus d'eau, ont un débit respiratoire plus élevé. Cependant, c'est relativement à l'exposition à l'arsenic présent dans la poussière des sols que la différence est la plus importante. Chez les jeunes enfants (de moins de 6 ans et surtout de moins de 4 ans), le manuputage à la bouche de jouets, d'objets divers et des mains (comportement main-bouche), est habituel. L'ingestion de terre qui en résulte a été évaluée à 0-200 mg/j par Santé publique France et l'Ineris, en moyenne de 31 mg/j, avec une médiane de 24 mg/j et un 95<sup>e</sup> percentile de 91 mg/j (59). Chez l'adulte, les valeurs correspondantes sont de 10 mg/j, 1 mg/j et 300 mg/j (431). Le RIVM propose des évaluations sensiblement différentes : 100 mg/j, en moyenne, pour les enfants, avec des percentiles 90 et 95 de 150 et 200 mg/j ; 50 mg/j pour les adultes, avec un percentile 90 de 200 mg/j (60). L'US-EPA a identifié des valeurs moyennes (sol + poussières) de 60 mg/j pour les enfants âgés de moins d'1 an, 100 mg/j (95<sup>e</sup> percentile : 200 mg/j) pour les enfants de 1 à 6 ans, 100 mg par jour pour les enfants de plus de 6 ans et de 50 mg/j pour les adultes (432, 433). Dans une récente revue de la littérature, Moya et Philipps ont montré des variations très importantes des évaluations, d'une étude à l'autre, en fonction de la méthodologie du mesurage, de la saison à laquelle elle a été conduite, des caractéristiques de la population d'étude (âge, genre, niveau socio-économique, culture, etc.) (433).

##### Autres populations à risque de forte exposition à l'arsenic des sols

Les grands enfants, les adolescents et les adultes peuvent aussi être fortement exposés à l'arsenic des sols, quand ils ont des troubles du comportement ou des habitudes impliquant une forte ingestion de terre ou de poussière : pica, géophagie ou à un moindre degré, onychophagie (les valeurs proposées par l'US-EPA, en cas de pica ou de géophagie, sont respectivement de 1 000 et 50 000 mg/j (432)).

Une forte exposition à l'arsenic des sols peut également résulter de la consommation de légumes cultivés sur des sols riches en arsenic et/ou arrosés avec une eau contenant une concentration élevée d'arsenic, du fait de l'arsenic incorporé par ces végétaux et surtout, de celui déposé sur les légumes feuilles (voir : aliments dans 1.3.2). De même, les personnes qui consomment l'eau superficielle ou souterraine issue d'un site pollué par l'arsenic ou dont le fond géochimique en cet élément est élevé (qui la boivent ou l'utilisent pour laver les aliments ou faire la cuisine) ont un risque élevé de contamination.



Les effets chroniques de l'arsenic sur la santé, en particulier ses effets cancérigènes, dépendent de l'exposition cumulée, plutôt que de l'intensité de celle mesurée à un instant donné ou de l'intensité maximale observée. Par ailleurs, la plupart des effets chroniques de l'arsenic surviennent longtemps après le début de l'exposition. En conséquence, la probabilité d'observer des effets sur la santé est la plus élevée chez les individus d'une collectivité les plus anciennement et/ou les plus longtemps exposés.

#### ► Individus susceptibles du fait de particularités métaboliques

Certains individus ont une faible capacité de méthylation de l'arsenic inorganique. Cette variabilité des capacités de méthylation de l'arsenic inorganique traduit celle des activités des glutathion-transférases, catalysant la réduction des arsénates ( $As^V$ ) en arsénites ( $As^{III}$ ), et surtout de l'arsénite méthyltransférase (voir : 3.1.3). D'assez nombreuses études épidémiologiques ont établi que les personnes dont la proportion de MMA dans les urines est élevée et/ou dont la proportion de DMA est diminuée ont, à dose égale d'exposition, des risques plus élevés de développer certaines pathologies induites par l'arsenic : en particulier, les pathologies non cancéreuses cutanées, les maladies ischémiques cardiaques et cérébrales, les cancers cutanés, broncho-pulmonaires et des voies urinaires (voir 3.2). En d'autres termes, les individus dont les capacités de méthylation de l'arsenic sont limitées ont un risque plus élevé de développer certaines pathologies cancéreuses et non-cancéreuses.

Inversement, le risque de diabète est plus élevé chez les personnes exposées à l'arsenic qui ont des capacités de méthylation élevées (dont la proportion de DMA dans les urines est élevée et/ou celle de MMA diminuée), peut-être parce que c'est le  $DMA^{III}$  qui est responsable de cet effet ou du fait de la compromission des homéostasies glucidique et lipidique, en raison de l'hypersollicitation de la S-adénosylméthionine, principal donneur de méthyle dans le métabolisme de l'arsenic [voir 3.2].

Cette susceptibilité individuelle du fait de la variabilité des capacités de métabolisation de l'arsenic inorganique est constitutionnelle.

#### ► Individus susceptibles du fait de particularités toxicodynamiques

Il existe probablement une variabilité interindividuelle de la sensibilité aux effets de l'arsenic inorganique dont les déterminants sont toxicodynamiques, expliquant une variabilité quantitative des effets à dose égale au niveau de sites d'action. En l'état actuel des connaissances, ces déterminants ne sont pas identifiés.

L'arsenic passe librement la barrière placentaire (voir 3.1.2) et il est toxique pour le développement : en cas d'exposition prénatale, il augmente les risques d'avortement, de mort *in utero*, de mortalités périnatale et infantile précoce, ceux de petits poids de naissance et de retard de développement staturo-pondéral (voir 2.1.2. Effets sur le développement). En conséquence, les femmes enceintes constituent une population avec une sensibilité particulière aux effets toxiques de l'arsenic inorganique ; leur exposition doit être aussi faible que possible et dans tous les cas, la somme de leurs concentrations urinaires de l'arsenic inorganique, du MMA et du DMA ( $\sum_{Asi-MMA-DMA}$ ), mesurée à distance d'une consommation de produits de la mer, doit être maintenue en dessous de 10  $\mu g/g$  de créatinine.

## 4.2 Valeurs de référence de l'arsenic dans les sols

Il y a, théoriquement, deux types de valeurs de référence pour la concentration de l'arsenic inorganique dans les sols : des valeurs observationnelles qui correspondent aux concentrations habituellement mesurables et des valeurs sanitaires établies en fonction du risque toxique généré.

#### 4.2.1 Valeurs de références observationnelles

En France, l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) a constitué et publié un référentiel des concentrations couramment observées dans les sols de divers métaux et métalloïdes, dont l'arsenic, toutes granulométries et espèces confondues (44). La gamme de valeurs couramment observées pour la concentration de l'arsenic dans les sols « ordinaires » est de 1 à 25 mg/kg ; entre 30 à 60 mg/kg et, en l'absence de source de pollution anthropique, l'INRA qualifie les concentrations mesurées « d'anomalies naturelles modérées » ; les valeurs observées en cas de « fortes anomalies naturelles » sont comprises entre 60 et 284 mg/kg.

Ce sont ces valeurs que la méthodologie nationale de gestion des sites et sols pollués recommande d'utiliser comme référentiel (avec, quand elles sont disponibles et à titre de comparaison, les concentrations mesurées dans un environnement local témoin) (434). Selon cette méthodologie nationale, quand les concentrations mesurées dans les sols sont inférieures à 25 mg/kg, aucune mesure de gestion particulière des sols n'est nécessaire. Lorsque les concentrations mesurées sont supérieures à 25 mg/kg, mais du niveau de celles observées dans un environnement local témoin et de celles habituellement mesurables dans la même région, la zone étudiée est localisée dans un territoire d'anomalie géochimique et aucune mesure de gestion des sols n'est recommandée. Dans les autres cas de dépassement du seuil, de 25 mg/kg, la méthodologie nationale recommande une évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS), pour l'évaluation des risques pour la santé des résidents et pour décider des mesures de prévention à mettre en œuvre. Le choix des valeurs toxicologiques de référence (VTR) à utiliser pour mener cette évaluation des risques se fait sur la base de la note d'information interministérielle *ad hoc* du 31 octobre 2014<sup>11</sup>, et en se référant au portail des substances chimiques de l'INERIS (<https://substances.ineris.fr>) qui recense et met à disposition les différentes VTR produites par les organismes de référence. Dans cette approche sont calculées les doses journalières d'exposition (DJE) qui seront comparées à la valeur toxicologique de référence (VTR), ce qui permet de calculer des quotients de dangers (QD). La méthodologie prévoit des grilles de calcul par substance<sup>12</sup>.

Selon cette méthodologie de gestion, à l'issue de l'évaluation quantitative des risques :

- « si le quotient de danger (QD : rapport de l'exposition évaluée sur la valeur toxicologique de référence pour les effets à seuil de dose) est inférieur ou égal à 0,2 et que l'excès de risque individuel (ERI) pour les effets sans seuil de dose est inférieur ou égal à  $10^{-6}$ , selon la méthodologie nationale, l'état des milieux est compatible avec les usages constatés. Il faut néanmoins :
  - s'assurer que les pollutions sont maîtrisées et, dans le cas contraire, élaborer et mettre en œuvre un plan de gestion,
  - éventuellement, mettre en œuvre une surveillance pour vérifier la stabilité de la situation évaluée,
  - s'assurer de la pérennité de la compatibilité des milieux avec les usages qui en sont faits et, le cas échéant, mettre en place des servitudes ou des restrictions d'usage ;
- si le QD est supérieur ou égal à 5 ou l'ERI supérieur ou égal à  $10^{-4}$ , l'état des milieux n'est pas compatible avec les usages qui en sont faits. Il faut :
  - mettre en œuvre des mesures susceptibles d'améliorer rapidement l'état des milieux et/ou de réduire l'exposition des personnes : mesures d'hygiène individuelle (lavage des mains, brossage des ongles, lavage et épluchage des légumes (le lavage des légumes-feuilles n'est pas efficace), limitations de consommation et restrictions d'usage, etc.) et dans les lieux d'exposition (lavage des sols, limitation de l'accès à certaines zones, etc.),

---

<sup>11</sup> Note d'information du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués.

<sup>12</sup> Selon une grille de calcul de l'interprétation de l'état des milieux, disponible sur le site internet InfoTerre du Bureau de recherches géologiques et minières (BRGM) : <http://ssp-infoterre.brgm.fr/iem>

- ▶ informer les populations concernées en concertation avec les élus ;
- si le QD est compris entre 0,2 et 5 et l'ERI entre  $10^{-6}$  et  $10^{-4}$ , le guide méthodologique recommande « une réflexion plus approfondie » avant de mettre en œuvre un plan de gestion, il précise que la bonne conduite de cette réflexion peut nécessiter de recourir à des diagnostics complémentaires sur la zone étudiée ou sur des zones témoins et/ou de réaliser des tests de bioaccessibilité.

D'autres États recommandent des valeurs de référence également basées sur des niveaux habituellement observés : par exemple :

- plusieurs États des USA (avec des valeurs guides comprises entre 7 et 40 mg/kg) (435) ;
- la Finlande et le Japon, avec des valeurs-guides de respectivement 5 mg/kg et 150 mg/kg (435-437).

Il est à noter que le choix des paramètres pris en compte dans les calculs du risque (comme les teneurs d'As dans le sol, la durée d'exposition, les quantités de sol et de légume ingérées...) peut largement influencer sur les valeurs de QD conduisant à une sur- ou sous-estimation du risque.

#### 4.2.2 Valeurs guides sols et paramètres pris en compte dans les calculs du quotient de danger

Certaines institutions nationales et internationales proposent des valeurs-guides sols (VGS) basées sur des évaluations des risques sanitaires associées à l'exposition à l'arsenic des sols. Ces VGS sont de niveaux très divers, selon le risque considéré comme acceptable et le scénario retenu d'exposition à l'arsenic du sol.

##### ▶ US-EPA

L'US-EPA propose une VGS de 390  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pour la concentration d'arsenic dans les sols. Elle est basée sur une exposition continue pendant 350 jours par an et durant les 30 premières années d'une vie de 70 ans, avec une ingestion de terre de 200 mg/j pendant les 6 premières années de la vie (et un poids moyen de 15 kg des enfants de 6 ans ou moins) et de 100 mg/j pendant les 24 suivantes (pour un poids moyen des individus de 70 kg), sur un ERU de  $1,5 \cdot 10^{-3}$  par  $\mu\text{g}/\text{kg}$  p.c./j, un excès de risque de cancer acceptable de  $10^{-6}$ .

Certains des États des USA recommandent des valeurs limites plus basses, parce qu'ils retiennent un excès de risque tolérable plus faible (par exemple 39  $\mu\text{g}/\text{kg}$  au Wisconsin, pour un excès de risque tolérable de  $10^{-7}$ ) ou parce qu'ils font l'hypothèse (guère étayée) d'un passage transcutané associé à l'absorption orale (Californie : VGS proposée de 70  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de sol pour un excès de risque acceptable de cancer de  $10^{-6}$ ) (435).

D'autres États américains recommandent des VGS plus élevées, parce qu'ils retiennent un excès de risque plus élevé et/ou appliquent une correction pour tenir compte d'une biodisponibilité de l'arsenic du sol inférieure à 100 % et/ou utilisent des scénarios d'exposition différents de celui retenu par l'US-EPA : par exemple, les VGS proposées par la Floride, le Nouveau-Mexique, l'Indiana et l'Ohio sont respectivement de 2,1, 3,59, 3,9 et 6,7 mg/kg de sol (435).

##### ▶ National Environment Protection Council (NEPC), Australie

Le NEPC australien propose des VGS de 100 mg/kg pour les sols des résidences avec jardin cultivé, 500 mg/kg pour ceux des résidences sans jardin potager, 300 mg/kg pour les terrains accessibles pour des activités récréatives et 3 000 mg/kg pour les sols utilisables pour y implanter des locaux commerciaux ou industriels (438).

Elles sont basées sur une toxicologiquement discutable dose journalière tolérable de 1 à 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  p.c. et une biodisponibilité de l'arsenic des sols de 70 %. Les paramètres d'exposition utilisés sont : une exposition continue pendant les 30 premières années d'une vie de 70 ans avec une ingestion de terre de 100 mg/j pendant les 6 premières années quand la résidence a un jardin

cultivable, 25 mg/j quand elle n'en a pas et 50 mg/j sur les sites où sont développés des activités récréatives ; les valeurs correspondantes pour les adultes sont de 50, 12,5 et 25 mg/j ; une ingestion de 25 mg/j est également retenue pour les adultes sur les sites industriels ou commerciaux. Les poids moyens des individus sont de 15,5 kg pour les enfants de 6 ans ou moins et de 75 kg pour les adultes. Les temps de séjour annuels sont de 365 jours pour tous les sites sauf les locaux commerciaux et industriels (240 jours). Les temps passés dans chaque site sont de 20 h/j pour les logements, 4 heures par jour pour les jardins cultivés, 1 heure par jour pour l'extérieur des logements sans jardin cultivé, avec alors 2 heures sur un terrain d'activités récréatives et 1 heure dans un autre site. Le temps passé dans les locaux industriels ou commerciaux est au maximum de 8h/j. La consommation de produits du jardin est estimée à 410,5 mg/j pour les adultes et 234,2 mg/j pour les enfants résidant dans des logements avec jardin cultivé.

### ► Pays-Bas

Aux Pays-Bas, réglementairement, plusieurs valeurs des concentrations des substances chimiques dans les sols sont définies pour caractériser la qualité de ces derniers : une valeur cible, en-deçà de laquelle on peut considérer que le sol est de bonne qualité, une valeur seuil définissant les contaminations préoccupantes et une valeur d'intervention pour la remédiation des sols. La fixation de ces valeurs de référence pour les sols prend en compte les risques pour la population et pour l'environnement. Pour la protection de la santé de la population, elles sont élaborées en référence à une valeur toxicologique de référence intitulée *maximum permissible risk* (MPR). Pour les substances cancérigènes comme l'arsenic, le MPR correspond à un excès de risque de  $10^{-4}$  pour une exposition vie entière. Pour l'arsenic, le MPR retenu est de 1 µg/kg p.c./j (si l'on utilise l'évaluation de l'US-EPA qui fait généralement autorité, cette dose journalière correspond à un excès de risque de  $1,5 \cdot 10^{-3}$  et non de  $10^{-4}$ ). La valeur d'intervention est dérivée de ce MPR et des dangers pour l'environnement en utilisant le logiciel CSOIL. Concernant les risques pour la santé des populations exposées, les hypothèses d'exposition retenues sont :

- une ingestion de terre de 100 mg/j par les enfants (avec des percentiles 90 et 95 de 150 et 200 mg/j), de 50 mg/j par les adultes (avec un percentile 90 de 200 mg/j) ;
- une exposition vie entière ;
- des consommations de légumes qui sont celles de la population néerlandaise.

La valeur d'intervention qui en résulte pour l'arsenic est de 55 mg/kg de sol sec, avec une valeur cible de 29 mg/kg (60, 431, 439, 440).

### ► Grande-Bretagne

L'Environment Agency britannique propose une valeur limite de la concentration d'arsenic inorganique dans les sols de 32 mg/kg de sol sec pour les parcelles résidentielles, de 43 mg/kg pour les parcelles où sont construits des logements collectifs et de 640 mg/kg pour celles où sont implantés des locaux commerciaux ou industriels. Ces valeurs sont dérivées d'une VTR de 0,3 µg/kg p.c./j (qui est celle proposée par divers organismes pour les effets chroniques à seuil de dose de l'arsenic et qui ne prend donc pas en compte le risque cancérigène). Les valeurs de référence dans les sols ont été déduites de la VTR, en utilisant le logiciel CLEA (dont les paramètres d'exposition ne sont plus accessibles) (441).

### ► Canada

Le Canadian Council of Ministers of the Environment (CCME) a élaboré une recommandation pour la qualité des sols (RQS) concernant l'arsenic inorganique. La concentration limite fixée par le CCME est de 12 mg/kg, pour la protection de la santé humaine et quelle que soit la destination du sol. Elle serait basée sur un risque cancérigène de  $10^{-5}$ . Elle ne prend en compte que l'ingestion de sol. Les paramètres utilisés pour l'élaboration de cette valeur de référence sont : une exposition continue (24h/24 et 365 jours par an) ; des masses corporelles de 8,2 kg, 16,5 kg, 32,9 kg, 59,7 kg et 70,7 kg pour les nourrissons (0-6 mois), les tout-petits (7 mois-4 ans), les

enfants (5-11 ans), les adolescents (12-19 ans) et les adultes ( $\geq 20$  ans), respectivement (442, 443).

#### ► Chine

La Chine a récemment proposé une série de valeurs limites pour la concentration de l'arsenic inorganique dans les sols : ces valeurs de référence sont comprise entre 15 et 40 mg/kg, selon le pH du sol et sa destination (444). Les modalités de l'élaboration de ces valeurs guides ne sont pas détaillées dans les documents accessibles.

### 4.3 Outils du dépistage

Le dépistage de la surexposition actuelle à l'arsenic inorganique repose sur la mesure de la somme des concentrations urinaires des espèces inorganiques de l'arsenic, du MMA et du DMA ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) [voir 3.3.].

Il n'y a pas d'indicateur biologique validé d'effets précoces de l'arsenic inorganique. Chez les personnes qui ont une exposition cumulée suffisante, les premiers effets détectables de l'intoxication chronique par l'arsenic inorganique, pendant ou à distance de l'exposition, sont les effets cutanés à seuil de dose (troubles de la pigmentation et lésions d'hyperkératose : voir 2.1.2.) et sans seuil de dose (carcinomes baso-cellulaires et spino-cellulaires : voir 2.1.3.). Ils sont détectés et diagnostiqués par l'examen clinique des personnes à risque.

### 4.4 Discussion

Il n'y a actuellement pas de valeur limite française fondée sur le risque sanitaire, pour la concentration de l'arsenic inorganique dans les sols. Dans les années 1990, l'Ineris avait proposé trois concentrations intitulées respectivement valeur de définition de source sol (VDSS : concentration au-delà de laquelle une pollution ou un fond géochimique élevé en arsenic est avéré) et valeurs de constat d'impact sanitaire (VCI : concentrations au-delà desquelles un risque sanitaire existe) pour un usage sensible (résidentiel, aire de jeu, etc.) et pour un usage non sensible (commercial ou industriel). Ces trois valeurs étaient respectivement de 19 mg/kg, 37 mg/kg et 120 mg/kg. Elles ont été retirées en 2007. Rétrospectivement, nous ne sommes pas parvenus à déterminer comment elles avaient été précisément élaborées, même si le document général de l'élaboration des VCI délivre quelques paramètres généraux (taux d'ingestion de sol, modèle utilisé, etc.) (445).

L'examen des valeurs guides utilisées dans divers pays et fondées sur le risque sanitaire surprend par l'étendue de la fourchette des concentrations : de quelques dizaines de  $\mu\text{g}/\text{kg}$  à plusieurs centaines de  $\text{mg}/\text{kg}$ . La nature du risque sanitaire (cancérogène ou à seuil de dose) pris en compte et le niveau de ce risque considéré comme acceptable sont évidemment de forts déterminants de cette variabilité, mais les paramètres d'exposition sont également très divers : la durée d'exposition est tantôt la vie entière (70 ans), tantôt seulement 30 ans ; la quantité de sol ingérée quotidiennement est également variable d'un scénario à l'autre ; certains scénarios ne prennent en compte que l'ingestion de terre, d'autres retiennent aussi la consommation de fruits et de légumes produits localement, mais alors les quantités consommées varient d'un scénario à l'autre ; certaines évaluations prennent aussi en compte d'hypothétiques absorptions de l'arsenic du sol par inhalation et/ou par voie transcutanée. Remarquablement, toutes les évaluations sont réalisées abstraction faite des autres sources d'exposition à l'arsenic inorganique et en particulier, des apports alimentaires (hors les aliments produits localement).

En pratique, **les apports alimentaires dépassent déjà largement les doses qui seraient tolérables pour ne pas excéder un risque de cancer de  $10^{-6}$  et même de  $10^{-5}$  ; assez souvent, ils dépassent aussi le seuil au-delà duquel des effets à seuil de dose (en l'occurrence des effets cutanés non cancérogènes) sont possibles.** En effet :

- des risques de cancer de  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  sont associés à des prises quotidiennes (vie entière, soit 70 ans) de respectivement 0,007  $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$  et 0,0007  $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$  ; la VTR pour les effets cutanés à seuil de dose de l'arsenic inorganique est de 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$  ;
- en France, la moyenne et le 95<sup>e</sup> percentile de la distribution des apports alimentaires quotidiens d'arsenic inorganique ont été estimés par l'Anses (38) :
  - 0,24-0,28  $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$  et 0,46-0,51  $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$  chez les adultes,
  - 0,31-0,39  $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$  et 0,61-0,77  $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$  chez les enfants.

Les apports alimentaires d'arsenic impliquant déjà, en France, un quotient de danger (QD : rapport entre la dose d'exposition et la VTR pour les effets à seuil de dose) voisin de 1 ou un peu supérieur à 1 et un excès de risque de cancer compris entre  $3 \cdot 10^{-4}$  et un peu plus de  $10^{-3}$ , **les apports complémentaires devraient être aussi faibles que possible et, en tout cas, assez faibles pour n'être pas biométriologiquement détectables.**

Pour décider de l'opportunité d'un dépistage et d'une évaluation biométriologique des surexpositions à l'arsenic inorganique, il faut tenir compte de sa faisabilité. Celle-ci dépend de la variabilité de la mesure de l'indicateur biologique d'exposition. En l'occurrence, la variabilité de la mesure de la somme des concentrations urinaires de l'arsenic inorganique, du MMA et du DMA ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) étant de 1,9 à 4,5 % (406, 407). **L'élévation de ce paramètre ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) ne fait donc sens que si elle est au moins égale à 1  $\mu\text{g}/\text{g}$  de créatinine (et/ou 1  $\mu\text{g}/\text{L}$ ) pour une concentration de base de l'ordre de grandeur de celles habituellement mesurables dans la population générale française, qui sont comprises entre 1 et 10  $\mu\text{g}/\text{g}$  de créatinine (1 et 11  $\mu\text{g}/\text{L}$ ). Si l'on applique la formule proposée par Hays *et al.* (426) (voir 3.4.2), **l'exposition orale à l'arsenic inorganique correspondant à une élévation de 1  $\mu\text{g}/\text{g}$  de créatinine de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  est de 32  $\text{ng}/\text{kg p.c./j}$  (0,032  $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$ ).****

Toutes les études disponibles indiquent que, hors les apports alimentaires, la plus constante (et généralement la plus importante) des sources d'exposition à l'arsenic inorganique de la population générale, en particulier celle des enfants de moins de 6 ans, est l'ingestion de terre et/ou de poussière. La consommation de légumes, en particulier de légumes à feuille cultivés sur des sols et/ou arrosés avec des eaux dont la concentration en arsenic inorganique est élevée, peut constituer une source d'exposition complémentaire nécessitant d'être prise en compte. L'absorption transcutanée est toujours négligeable (voir 3.1.1.). Les apports par la voie respiratoire sont généralement faibles (voir 1.3.2.).

Si en première intention, on ne considère que les apports associés à l'ingestion de terre, et en utilisant les paramètres physiologiques et comportementaux indiqués dans le tableau 28, les concentrations d'arsenic inorganique bioaccessible dans le sol, associées à une augmentation de 1  $\mu\text{g}/\text{g}$  créatinine de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , sont indiquées dans le tableau 29. On constate que **quelle que soit l'hypothèse d'exposition (moyenne ou haute) par ingestion de terre, une augmentation significative de l'excrétion urinaire de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  est attendue chez les enfants âgés de 7 mois à 4 ans dès que la concentration d'arsenic inorganique bioaccessible dans le sol est augmentée ( $> 25 \text{ mg}/\text{kg}$ ).** Chez les individus plus âgés, elle n'est possible, du fait de l'ingestion de terre, qu'en cas de troubles du comportement (pica, géophagie, onychophagie). En l'absence de troubles du comportement, une augmentation de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  est plausible au-delà de 30  $\text{mg}/\text{kg}$  chez les 5-11 ans, de 190  $\text{mg}/\text{kg}$  chez les 12-19 ans et de 230  $\text{mg}/\text{kg}$  chez les adultes.

Quand ces seuils sont dépassés, le déclenchement d'un dépistage de la surexposition chez les individus à risque ne nécessite pas d'évaluer les expositions par d'autres sources environnementales d'arsenic. Cette évaluation peut, néanmoins, être utile ultérieurement pour la mise en œuvre d'une stratégie de réduction des expositions.

Les calculs qui précèdent supposent une biodisponibilité de 100 % de l'arsenic inorganique des sols, ce qui est loin d'être la règle (voir 1.3.2.) : la biodisponibilité de l'arsenic inorganique des sols varie de plus de 80 % à moins de 1 %. **Il semble, en conséquence, difficile de se passer**

**d'une évaluation de la biodisponibilité (ou de la bioaccessibilité) de l'arsenic inorganique des sols pour l'évaluation des expositions, des risques associés et de l'opportunité d'un dépistage des surexpositions.**

Le tableau 30 montre que le quotient danger (QD) supplémentaire<sup>13</sup> associé à l'exposition à l'arsenic inorganique des sols, quand sa concentration est de 26 mg/kg, est toujours inférieur à 0,2 dans l'hypothèse moyenne d'évaluation des expositions. Il est compris entre 0,2 et un peu plus de 1 dans l'estimation haute (les valeurs autour desquelles s'organise la « méthodologie nationale de gestion des sites et sols pollués » sont de 0,2 et 5 : voir 4.2.1). Ces observations nécessitent d'être pondérées par la constatation que le QD associé à l'exposition moyenne à l'arsenic des aliments est voisin de 1 ou compris entre 1 et un peu plus de 2 pour toutes les tranches d'âge de la population française après 6 mois (voir 1.3.2.).

Dans l'**hypothèse moyenne d'ingestion de terre**, l'exposition quotidienne pondérée à l'arsenic est de :

$$\begin{aligned} & ((48,8 \text{ ng/kg p.c./j} \times 3,5) + (24,5 \text{ ng/kg p.c./j} \times 7) + (4,4 \text{ ng/kg p.c./j} \times 8) + (3,6 \text{ ng/kg p.c./j} \times 51)) / 70 \\ & \quad \quad \quad = \mathbf{8 \text{ ng/kg p.c./j}} \end{aligned}$$

quand sa concentration dans le sol est de 26 mg/kg. Cela correspond à un ERI de  $5,3 \cdot 10^{-6}$ .

Dans l'**hypothèse haute d'ingestion de terre**, elle est de :

$$\begin{aligned} & ((315 \text{ ng/kg p.c./j} \times 3,5) + (158 \text{ ng/kg p.c./j} \times 7) + (87,1 \text{ ng/kg p.c./j} \times 8) + (72,2 \text{ ng/kg p.c./j} \times 51)) / 70 \\ & \quad \quad \quad = \mathbf{94,1 \text{ ng/kg p.c./j}} \end{aligned}$$

soit un ERI de  $6,27 \cdot 10^{-5}$ .

**Globalement, le seuil de 25 mg d'arsenic inorganique bioaccessible par kg de sol sec paraît adapté au déclenchement d'actions de réduction des expositions et éventuellement de dépistage des surexpositions** : parce qu'il peut correspondre à un excès de risque de cancer supérieur à  $10^{-5}$  et à un quotient de danger pour les effets à seuil de dose supérieur à 0,2, voire à 1, chez les individus qui ingèrent de grandes quantités de terre (enfants de 6 mois à 4 ans et personnes plus âgées atteintes de troubles du comportement à type de géophagie, pica ou onychophagie).

---

<sup>13</sup> Supplémentaire par rapport aux autres sources d'exposition de la population à l'arsenic.

**Tableau 28. Paramètres physiologiques et comportementaux déterminant l'exposition à l'arsenic pendant la vie entière**

Paramètre	Nourrisson (0-6mois)	Jeune enfant 7 mois – 4 ans	Enfant (5-11 ans)	Adolescent (12-19 ans)	Adulte (20-70 ans)
Poids (kg) (443)	8,2	16,5	32,9	59,7	72
Terre ingérée [mg/j] (hypothèse moyenne) (59, 60)	0	31	31	10	10
Terre ingérée [mg/j] (hypothèse haute)(60)	0	200	200	200	200
Débit respiratoire (m <sup>3</sup> /j) (446)	4*	6**	12***	16****	20*****
Durée exposition (années)	0,5	3,5	7	8	51

\*moyenne 3 mois-1 an ; \*\*moyenne 3 mois – 5 ans (arrondie) ; \*\*\*moyenne 5-10 ans ; \*\*\*\* moyenne 5-10 ans adultes ; \*\*\*\*\* moyenne hommes-femmes (arrondie)

**Tableau 29. Concentrations d'arsenic bioaccessible dans le sol (mg/kg) correspondant à une augmentation de 1 µg/g créatinine de Σ<sub>Asi-MMA-DMA</sub> (soit une dose ingérée de 32 ng/kg p.c./j), du fait de l'ingestion de terre**

Hypothèse	Jeune enfant 7 mois – 4 ans	Enfant (5-11 ans)	Adolescent (12-19 ans)	Adulte (20-70 ans)
Moyenne	17	34	191	230
Haute	3	5	10	12



**Tableau 30. Expositions résultant de l'ingestion de sol contenant 26 mg/kg d'arsenic et quotients de danger associés**

Paramètre	Nourrisson (0-6mois)	Jeune enfant 7 mois – 4 ans	Enfant (5-11 ans)	Adolescent (12-19 ans)	Adulte (20-70 ans)
Hypothèse moyenne <b>arsenic ingéré</b> [ng/kg p.c./j]	0	48,8	24,5	4,4	3,6
QD (VTR : 300 ng/kg p.c./j)	0	0,16	0,08	0,01	0,01
Hypothèse haute <b>arsenic ingéré</b> [ng/kg p.c./j]	0	315	158	87,1	72,2
QD (VTR : 300 ng/kg p.c./j)	0	1,05	0,53	0,29	0,24

Cependant, même chez ces individus à risque, à ce niveau de concentration de l'arsenic inorganique bioaccessible dans les sols, la contamination du fait de l'ingestion de terre et les risques associés restent l'un et l'autre inférieurs à ceux résultant de la consommation alimentaire. C'est ce que montre, par exemple, le tableau 27 et c'est pourquoi **la découverte d'une arsenicurie ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) élevée ( $\geq 11 \mu\text{g/g}$  créatinine et  $\geq 12 \mu\text{g/L}$  chez les jeunes enfants) doit, dans tous les cas, déclencher une enquête soigneuse environnementale et alimentaire pour identifier et hiérarchiser les sources d'exposition à l'arsenic inorganique, dans le but de développer la stratégie la plus efficace pour la diminution de l'exposition globale.**

Chez les individus de plus de 4 ans et qui n'ont pas de troubles du comportement impliquant une augmentation de l'ingestion de terre, quand la concentration dans le sol de l'arsenic inorganique bioaccessible est supérieure à 25 mg/kg, mais inférieure aux seuils de 34 mg/kg chez les 5-11 ans, 191 mg/kg chez les 12-19 ans et 230 mg/kg chez les adultes, impliquant une probable augmentation significative de l'arsenicurie ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ), une évaluation des autres sources environnementales d'exposition à l'arsenic inorganique est théoriquement nécessaire pour déterminer si l'exposition cumulée à l'arsenic entraîne un dépassement du seuil de 32 ng/kg p.c./j impliquant une probable augmentation significative ( $> 1 \mu\text{g/g}$  créatinine et  $1 \mu\text{g/L}$ ) de l'arsenicurie ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ). Les sources complémentaires à investiguer prioritairement sont :

- la consommation de légumes et de fruits produits localement ; l'évaluation des apports en arsenic inorganique bioaccessible dont ils sont responsables nécessite des investigations lourdes :
  - mesurages de l'arsenic inorganique bioaccessible dans au moins une variété de chacun des types de végétaux suivants : légume feuille (par exemple, salade), légume racine (par exemple, carotte), légume fruit (par exemple, tomate), légume tubercule (par exemple, pomme de terre), plante aromatique (par exemple, persil), fruits. Comme indiqué plus haut (voir 1.3.2.), les apports d'arsenic sont principalement le fait des légumes-feuilles, mais les autres types de végétaux peuvent aussi constituer des sources d'exposition significatives, en fonction des habitudes de culture, d'arrosage ou de préparation des aliments,
  - enquête alimentaire déterminant la fréquence de consommation des divers types de végétaux et le pourcentage de ceux qui sont consommés qui proviennent du site ;
- la consommation éventuelle d'eau contaminée ; réglementairement, l'eau distribuée par le réseau et les eaux embouteillées contiennent moins de 10  $\mu\text{g/L}$  d'arsenic, mais il faut vérifier l'absence de consommation d'eau souterraine (puits privé) ou superficielle locale ; si une telle consommation était avérée, la concentration dans l'eau de l'arsenic devrait être contrôlée ; comme l'indique le tableau 27, si l'arsenic de l'eau est inorganique et que sa biodisponibilité est de 100 %, à une concentration dans l'eau de 10  $\mu\text{g/L}$  correspond une concentration urinaire ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) d'environ 10  $\mu\text{g/g}$  créatinine ;
- l'exposition par voie aérienne à des poussières ou des fumées contenant de l'arsenic ; une telle exposition est improbable, en l'absence d'une installation industrielle polluante en activité (traitement des minerais contenant des impuretés d'arsenic [or, cuivre...], verrerie, centrale thermique ou établissement utilisant le charbon comme combustible... (voir 1.3.1.). En cas de doute, des mesurages atmosphériques permettent une évaluation des expositions. Comme précisé en 1.3.2., la concentration d'arsenic dans l'air est généralement inférieure à 30  $\text{ng/m}^3$  et souvent inférieure à 10  $\text{ng/m}^3$ . Si l'on fait l'hypothèse maximaliste d'une biodisponibilité de 100 % de l'arsenic inhalé, ces deux seuils correspondent à des expositions de : 14,6 et 4,9  $\text{ng/kg p.c./j}$  chez le nourrisson (0-6 mois), 10,9 et 3,6  $\text{ng/kg p.c./j}$  chez les enfants de 6 mois à 11 ans, 8 et 2,7  $\text{ng/kg p.c./j}$  chez les 12-19 ans et 8,3 et 2,8  $\text{ng/kg p.c./j}$  chez les adultes.

En pratique, la lourdeur et le coût de ces enquêtes environnementales complémentaires sont tels, comparés à la facilité et au prix de revient du dosage urinaire d'arsenic ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ), qu'il est certainement plus avisé, en première intention, d'étendre systématiquement le dépistage urinaire à tous les consommateurs de végétaux produits localement, tous les consommateurs d'eau de puits, de source, de cours ou de plan d'eau locaux, si le dépistage initialement ciblé sur

les enfants âgés de 6 mois à 4 ans et les individus géophages, onychophages ou atteints de pica a montré des dépassements des seuils de 10 µg/g de créatinine et 11 µg/L, après élimination d'une consommation de produits de la mer pendant les 3 jours précédant le prélèvement urinaire.

## 4.5 Transmission et conservation des résultats du dépistage biométriologique

Les résultats des dosages de la somme des concentrations urinaires de l'arsenic inorganique et de ses métabolites méthylés ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) doivent être restitués aux intéressés et/ou à leurs parents quand il s'agit de mineurs.

Cette restitution doit être accompagnée d'une explication de la signification du seuil de 10 µg/g de créatinine, dont le dépassement indique seulement une surexposition actuelle impliquant la mise en œuvre de mesures de réduction des expositions, mais n'entraînant des risques significatifs pour la santé qu'en cas de dépassement prolongé.

Quels que soient les résultats du dépistage biométriologique, ils doivent être reportés dans le dossier médical de l'intéressé et dans son carnet de santé, quand il en a un. Quand le dépistage a été organisé par l'ARS, la Cire, un centre communal d'hygiène et de santé ou tout autre organisme public, il doit être proposé aux intéressés, ou à leurs parents quand il s'agit de mineurs, de transmettre les résultats aux praticiens de leur choix (médecin traitant, pédiatre, etc.).

La conservation des résultats du dosage (ou des dosages successifs éventuels) dans le dossier médical et le carnet de santé des intéressés est encouragée, quel qu'en soit le résultat, car elle est propre à permettre la traçabilité des expositions. Dans cette optique de traçabilité, il est recommandable de développer, pour les zones où la pollution par l'arsenic est durable (ce qui est le cas général), une base de données spécifique, recensant tous les résultats de mesurages individuels, garantissant la traçabilité des expositions individuelles aux intéressés et à leur famille, ainsi qu'aux professionnels de santé concernés et autorisant des analyses périodiques permettant de guider les actions de prévention et d'en vérifier l'efficacité.

## 4.6 Synthèse

- 1- Une concentration d'arsenic inorganique supérieure à 25 mg/kg dans les sols est l'indication d'un fond géochimique en arsenic anormalement élevé ou d'une pollution (niveau 1). L'arsenic du sol pourrait être à l'origine d'une contamination des personnes résidant sur le site et d'effets néfastes sur leur santé (niveau 2), mais les risques générés dépendent aussi du mode d'occupation du sol et de la bioaccessibilité/biodisponibilité de l'arsenic (niveau 2).
- 2- Si l'occupation des sols comprend des résidences avec jardins individuels et/ou des jardins collectifs et/ou des zones d'activité sportives ou récréatives où le sol est découvert, il est recommandé de mesurer la bioaccessibilité de l'arsenic des sols pour décider de l'intérêt éventuel d'un dépistage biométriologique des surexpositions individuelles et, le cas échéant, de la recherche d'effets sur la santé de l'exposition environnementale à l'arsenic et/ou de la mise en œuvre de mesures de réductions des expositions et des risques (niveau 2).
- 3- Si la concentration de l'arsenic inorganique bioaccessible (/biodisponible) des sols est supérieure à 25 mg/kg, un dépistage biométriologique des surexpositions individuelles est justifié (niveau 2). En première intention, il doit être ciblé sur la population dont l'exposition actuelle est la plus élevée : celle des enfants âgés de 6 mois à 4 ans et celle des individus plus âgés qui ont des troubles du comportement augmentant le risque d'ingestion de terre (géophagie, pica, onychophagie) (niveau 2). Si ce dépistage ciblé révèle des contaminations des jeunes enfants ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}} > 10 \mu\text{g/g}$  créatinine et 11 µg/L, après au moins 72 heures d'arrêt de la consommation de produits de la mer), il doit être étendu aux autres populations

à risque élevé de contamination par l'arsenic des sols : consommateurs de légumes produits localement, utilisateurs des eaux de surface ou souterraines locales pour la boisson, le nettoyage ou la préparation des aliments, sauf s'il est établi que leur teneur en arsenic est faible [ $< 10 \mu\text{g/L}$ ] (niveau 2).

- 4- Si la concentration de l'arsenic inorganique bioaccessible (/biodisponible) des sols est supérieure à 25 mg/kg, une recherche systématique de facteurs de risque d'une surexposition individuelle à l'arsenic des sols est également recommandée chez les femmes enceintes et même, idéalement, chez les femmes qui envisagent de débiter prochainement une grossesse, en raison des risques pour le développement associé à l'exposition *in utero* à l'arsenic (niveau 2). Les femmes qui sont géophages, onychophages, qui jardinent sur le site ou consomment des légumes produits localement, de même que celles qui sont possiblement exposées aux poussières du sol, du fait d'activités professionnelles ou de loisir (agricultrices, paysagistes, travailleuses du bâtiment ou des travaux publics, personnes pratiquant le moto- ou le vélo-cross, etc.), doivent bénéficier d'une évaluation biométriologique de leur exposition habituelle à l'arsenic inorganique.
- 5- Les résultats du dépistage biométriologique doivent être restitués aux intéressés ou à leurs parents quand il s'agit de mineurs, avec l'explication de leur signification. Ils doivent être consignés dans le dossier médical des intéressés et, le cas échéant, dans leur carnet de santé.
- 6- La constitution d'une base de données spécifique, gérée par l'ARS, est encouragée, pour les sites dont la concentration élevée d'arsenic du sol est durable, car ce type d'outil est le plus apte à permettre une traçabilité des expositions, accessible aux intéressés, à leurs familles et à leurs médecins ; il autorise, en outre, des analyses périodiques permettant de guider les actions de prévention et d'en vérifier l'efficacité.

La stratégie de dépistage recommandée est résumée dans la figure 2.

## 4.7 Recommandations

**R19.** De façon pragmatique, il est recommandé de considérer les sols dont la concentration d'arsenic inorganique est supérieure à 25 mg/kg, comme des sources potentielles de surexposition à l'arsenic de la population qui y séjourne (grade B).

**R20.** Quand la concentration de l'arsenic inorganique dans le sol est supérieure à 25 mg/kg et que l'occupation comprend des résidences avec jardin individuel et/ou des jardins collectifs et/ou des terrains d'activité sportive ou de loisir, il est recommandé d'évaluer la bioaccessibilité de l'arsenic du sol, majorant par définition la biodisponibilité, pour décider de l'opportunité d'un dépistage biométriologique des surexpositions individuelles, voire de la recherche d'effets sur la santé dans la population exposée (grade B). *Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.*

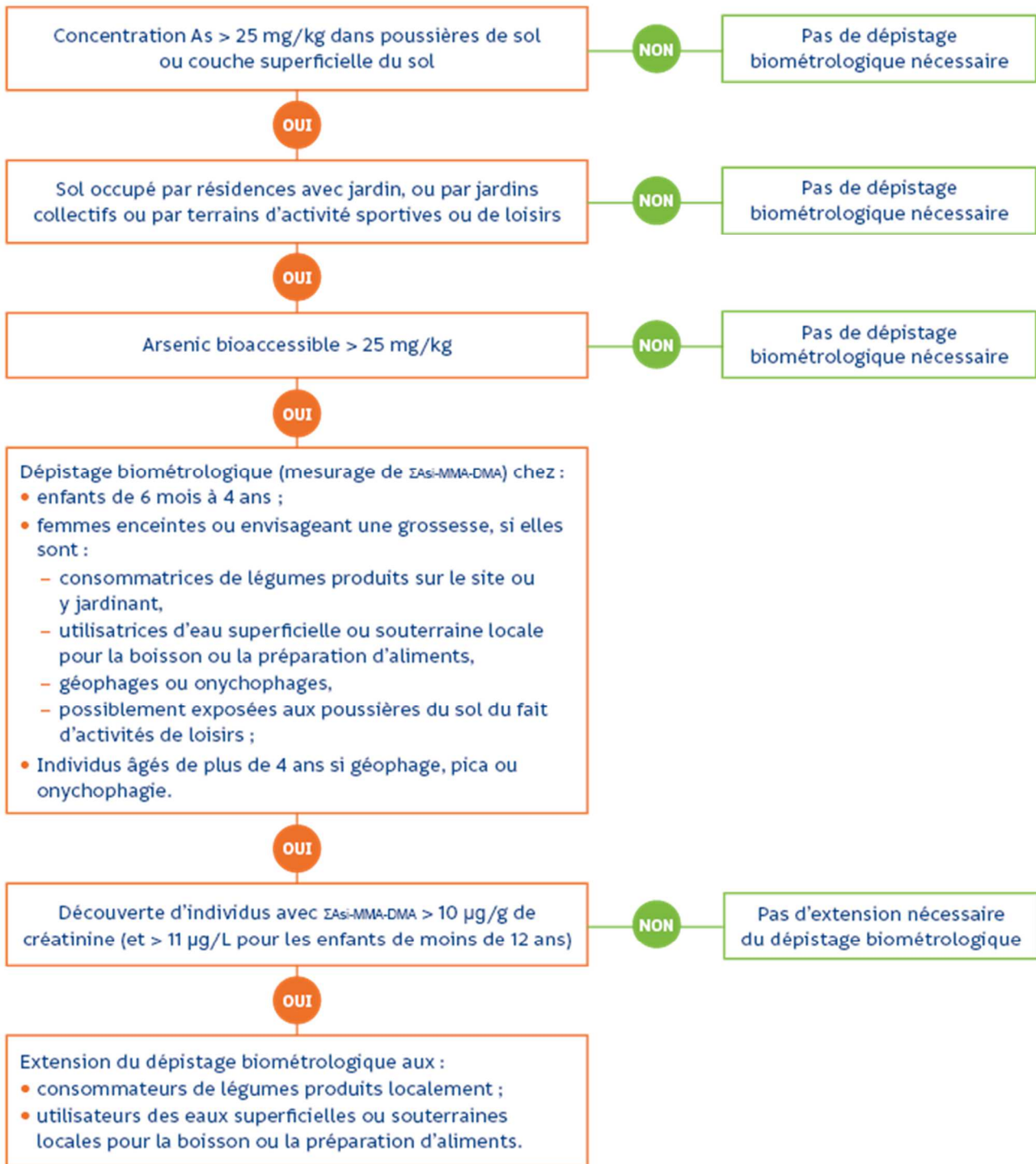


Figure 2. Stratégie de dépistage d'une contamination humaine par l'arsenic des sols

**R21.** Quand la concentration dans le sol de l'arsenic bioaccessible est supérieure à 25 mg/kg, la probabilité d'élévation de l'arsenicurie ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) des résidents est élevée et, en conséquence, il est recommandé d'organiser un dépistage biométriologique des surexpositions individuelles à l'arsenic (avis d'experts) :

- chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans qui résident sur le site, en particulier chez ceux qui logent dans des maisons individuelles avec jardin, ou qui fréquentent des aires de jeu ou de loisir où le sol est accessible ;
- ainsi que, systématiquement, chez les femmes enceintes et chez les femmes qui envisagent de débiter une grossesse, en raison des risques pour le développement, associés à l'exposition *in utero* à l'arsenic inorganique quand :
  - elles séjournent habituellement sur des sites dont le sol contient plus de 25 mg/kg d'arsenic inorganique bioaccessible et qu'elles sont géophages ou onychophages,
  - elles jardinent sur le site ou consomment des légumes produits localement,
  - elles consomment les eaux superficielles ou souterraines locales sauf s'il est établi que celles-ci contiennent moins de 10 µg/L d'arsenic,
  - elles sont possiblement exposées aux poussières du sol du fait d'activités de loisir.
- chez les individus de plus de 4 ans, s'ils sont géophages, onychophages, ou ont un pica.

**R22.** Le dépistage peut se faire à l'occasion de n'importe quelle visite médicale. Il est impératif pendant la grossesse de toute femme résidant dans une zone à risque et il est recommandé de vérifier qu'il a été réalisé ou d'y pourvoir lors de la première consultation du suivi de grossesse ou au cours de l'entretien prénatal précoce (avis d'experts).

**R23.** L'outil du dépistage biométriologique des surexpositions individuelles est la mesure de la somme des concentrations urinaires des espèces inorganiques de l'arsenic, de l'acide monométhylarsinique (MMA) et de l'acide diméthylarsinique (DMA) :  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  (grade B).

**R24.** Quand le dépistage réalisé chez les enfants de 6 mois à 4 ans et les femmes enceintes ou envisageant de débiter une grossesse découvre au moins un individu contaminé ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}} > 10 \mu\text{g/g}$  créatinine [et  $> 11 \mu\text{g/L}$ , quand il s'agit d'un enfant de moins de 12 ans]), il est recommandé de l'étendre aux autres populations à risque élevé de contamination par l'arsenic des sols : consommateurs de légumes produits localement, utilisateurs des eaux de surface ou souterraines locales pour la boisson ou la préparation d'aliments, sauf s'il est établi qu'elles contiennent moins de 10 µg/L d'arsenic (grade B).

**R25.** Quand la concentration d'arsenic inorganique bioaccessible dans le sol est supérieure à 25 mg/kg, il est recommandé de constituer une base de données rassemblant et conservant tous les résultats des évaluations biométriologiques de l'exposition. Elle permettra d'assurer la traçabilité des expositions pour les intéressés, leurs familles et les professionnels de santé concernés. Elle autorisera des analyses périodiques permettant de guider les actions de prévention et d'évaluer leur efficacité (avis d'experts). *Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.*

## 5. Diagnostic, prise en charge et surveillance de l'intoxication par l'arsenic

### 5.1 Diagnostic d'effets sur la santé de l'arsenic inorganique

#### ► Argumentaire

La recherche d'effets sur la santé de l'arsenic ne se justifie que lorsque le dépistage biométriologique confirme la possibilité de surexpositions individuelles sur le site. Les populations cibles de ce dépistage et de ce diagnostic d'effets sur la santé ne sont pas les mêmes que celles qui sont visées par le dépistage biométriologique des surexpositions. En effet, en raison de la cinétique d'élimination de l'arsenic, les surexpositions détectables sont seulement celles qui sont actuelles. En revanche, le risque d'effets sur la santé de l'arsenic dépend essentiellement de l'exposition cumulée. En outre, la plupart des effets toxiques chroniques de l'arsenic sont de survenue retardée (long délai de latence après le début de l'exposition). La probabilité d'observer des effets sur la santé est donc plus élevée chez les individus d'une collectivité les plus anciennement et/ou les plus longtemps exposés.

En conséquence, les personnes chez lesquelles la recherche d'effets sur la santé est recommandée (quand le dépistage biométriologique a préalablement documenté le risque de contaminations individuelles dans la population concernée) sont celles dont l'exposition cumulée est d'au moins 5 ans surtout, quand une partie de la période d'exposition est avant l'âge de 4 ans et/ou, que pendant une durée cumulée d'au moins 1 an, elles consomment ou ont consommé des légumes produits localement et/ou elles ont utilisé les eaux locales de surface ou souterraines (hors l'eau distribuée par le réseau public) pour la boisson, le nettoyage ou la préparation des aliments consommés et/ou elles ont ou ont eu un pica et/ou elles sont ou ont été onychophages ou géophages.

En première intention, la recherche d'effets sur la santé peut se limiter à celle des effets cutanés à seuil de dose et sans seuil de dose (troubles de la pigmentation et dyskératoses, d'une part [cf. chapitre 2.1.2.] et carcinomes basocellulaires et spino-cellulaires d'autre part [cf. chapitre 2.1.3.] ; ce sont ceux qui sont critiques, parce qu'ils surviennent aux plus faibles doses.

La recherche d'effets toxiques cutanés de l'arsenic dans la population cible doit être essentiellement celle des lésions non cancéreuses d'hyperkératose palmo-plantaire ou diffuse, associées à des troubles de la pigmentation [cf. chapitre 2.1.2.]. En effet :

- le dépassement de la valeur de référence de 10 µg/g créatinine pour  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  indique bien un dépassement de la VTR de 0,3 µg/kg p.c./j pour les effets chroniques sans seuil de l'arsenic (voir tableau 27) et l'effet critique sur lequel elle est fondée est bien la survenue des effets cutanés non cancérogènes de l'arsenic inorganique (troubles de la pigmentation et lésions d'hyperkératose). La VTR de 0,3 µg/kg p.c./j a été établie par l'US-EPA et l'ATSDR à partir d'un NOAEL de 0,8 µg/kg p.c./j. On arrive à la même proposition de VTR à partir des relations dose-effet dans l'étude de Xia *et al.* (134) qui identifie une BMDL<sub>01</sub> de 0,9 µg/kg/j, à laquelle, on peut appliquer le même facteur d'incertitude de 3 que celui utilisé par l'ATSDR et l'US EPA. L'observation de lésions cutanées non cancéreuses imputables à l'arsenic est donc possible quand la VTR de 0,3 µg/kg p.c./j et/ou la valeur de référence de 10 µg/g de créatinine pour  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  sont dépassées ; elle est probable quand l'exposition quotidienne a été au moins égale à 1 µg/kg p.c./j et/ou la concentration urinaire de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  au moins égale à 30 µg/g créatinine, pendant plusieurs années ;
- les risques de carcinomes cutanés baso-cellulaire et épidermoïde (spinocellulaire) associés à des expositions à 0,3 µg/kg p.c./j (ou à une concentration urinaire de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  de 10 µg/g créatinine) et 1 µg/kg p.c./j (ou à une concentration urinaire de 30 µg/g créatinine de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) sont respectivement de 5 pour 100 000 et 15 pour 100 000. Par ailleurs, l'incidence annuelle de ces tumeurs, quelle qu'en soit la cause, est de 100 à 200 pour 100 000 et le risque vie entière pour un individu de race blanche est de 30 à 40 % (447). Autrement dit, même en cas d'exposition toxicologiquement significative à l'arsenic, la grande majorité des cas de carcinome

cutané observables chez les individus exposés ne sont pas imputables à cette exposition. En pratique, le seul argument fort, en faveur de la responsabilité de l'arsenic, quand un carcinome cutané est observé chez une personne séjournant ou ayant séjourné sur un site dont le sol contient une concentration élevée d'arsenic inorganique bioaccessible, est l'association des lésions cancéreuses à des lésions non cancéreuses à type de troubles de la pigmentation et d'hyperkératose.

La recherche d'effets toxiques cutanés dans la population cible ne nécessite pas d'organiser une campagne de dépistage systématique, parce que les effets recherchés ne sont pas justifiables d'un traitement urgent susceptible de modifier le pronostic de l'intoxication par l'arsenic. Il faut seulement que les médecins soient invités à examiner, au moins annuellement, toute la surface cutanée de leurs patients appartenant à la population cible : personnes dont le séjour cumulé dans la zone à risque est d'au moins 5 ans (32), surtout quand une partie de la période d'exposition se situe avant l'âge de 4 ans et/ou, que pendant une durée cumulée d'au moins 1 an, elles consomment ou ont consommé des légumes produits localement et/ou elles ont utilisé les eaux locales de surface ou souterraines (hors l'eau distribuée par le réseau public) pour le nettoyage ou la préparation des aliments consommés et/ou elles ont ou ont eu un pica et/ou elles sont ou ont été onychophages ou géophages.

La découverte de lésions cutanées compatibles avec une intoxication par l'arsenic devrait faire rechercher systématiquement d'autres complications : cardio-vasculaires, métaboliques, hépatiques, neurologiques, broncho-pulmonaires, urologiques, néphrologiques, hématologiques... (cf. chapitre 2.1.2).

La plupart des professionnels de santé n'ont pas une bonne connaissance des effets sur la santé de l'arsenic. S'ils doivent être impliqués dans le dépistage des surexpositions et celui des lésions cutanées de l'arsenicisme, les médecins des personnes exposées (et les autres professionnels de santé possiblement impliqués) doivent y être formés. Des modules d'enseignement présentiels et/ou électroniques, administrables dans le cadre de la formation continue, devraient pouvoir être facilement organisés avec le concours de la Cire et des médecins spécialistes universitaires régionaux concernés (toxicologues, dermatologues, spécialistes de santé environnementale).

Pour les personnes chez lesquelles des lésions cutanées possiblement imputables à l'arsenic sont détectées, le recours à des services hospitaliers universitaires régionaux spécialisés est recommandé, pour la confirmation du diagnostic et la recherche d'éventuelles autres complications de l'exposition. Les consultations des centres régionaux de pathologies professionnelles et environnementales du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles et de l'environnement (RNV3P)<sup>14</sup> et/ou celle du centre antipoison (CAP)<sup>15</sup> régional sont des institutions propres à assurer la liaison entre les praticiens du terrain et les services spécialisés des hôpitaux universitaires, pour l'exploration des cas suspects d'intoxication par l'arsenic.

## ► Synthèse

1 - La recherche d'effets sur la santé de l'arsenic n'est justifiée que lorsque le dépistage biométriologique a confirmé la possibilité de surexpositions individuelles sur le site. Les populations cibles de ce dépistage et ce diagnostic d'effets sur la santé ne sont pas les mêmes que celles qui sont visées par le dépistage biométriologique des surexpositions. En effet, en raison de la cinétique d'élimination de l'arsenic, les surexpositions détectables sont seulement celles qui sont actuelles. En revanche, le risque d'effets sur la santé de l'arsenic dépend essentiellement de l'exposition cumulée (niveau 1). En conséquence, les personnes chez lesquelles la recherche d'effets sur la santé est recommandée (quand le dépistage biométriologique a préalablement documenté le risque de contaminations individuelles dans la population concernée) sont celles dont l'exposition cumulée

---

<sup>14</sup> [Liste des Centres régionaux de pathologies professionnelles et environnementales du RNV3P, disponible sur le site internet de l'Anses.](#)

<sup>15</sup> [Liste des centres antipoison, disponible sur le site de l'Association des Centres antipoison et de toxicovigilance.](#)



est d'au moins 5 ans (32), surtout quand une partie de la période d'exposition est avant l'âge de 4 ans et/ou, que pendant une durée cumulée d'au moins 1 an, elles consomment ou ont consommé des légumes produits localement ou elles ont utilisé les eaux locales de surface ou souterraines (hors l'eau distribuée par le réseau public) pour la boisson, le nettoyage ou la préparation des aliments consommés et/ou elles ont ou ont eu un pica et/ou elles sont ou ont été onychophages ou géophages.

2 - En première intention, la recherche d'effets sur la santé peut se limiter à celle des effets cutanés à seuil de dose (troubles de la pigmentation et dyskératoses (*cf.* § Effets dermatologiques, dans chapitre 2.1.2), associés ou non à des lésions cutanées cancéreuses (carcinomes baso-cellulaires et épidermoïdes (*cf.* § Cancers cutanés, dans chapitre 2.1.3) ; ce sont ceux qui sont critiques, parce qu'ils surviennent aux plus faibles doses (niveau 2). La découverte de lésions cutanées compatibles avec une intoxication par l'arsenic devrait faire rechercher systématiquement d'autres complications : cardio-vasculaires, métaboliques, hépatiques, neurologiques, broncho-pulmonaires, urologiques, néphrologiques, hématologiques (*cf.* chapitre 2.1.2).

3 - Plusieurs publications indiquent un risque plus élevé de diverses pathologies (cancéreuses et non-cancéreuses) induites par l'arsenic inorganique chez les individus dont le ratio MMA/DMA est élevé (ainsi qu'un risque augmenté de diabète chez ceux dont c'est le ratio DMA/MMA qui est élevé). Cependant, les données disponibles ne permettent pas encore d'utiliser ces ratios pour le ciblage individuel des personnes à risque.

La figure 3 résume la stratégie de dépistage des effets sur la santé, associés à l'exposition environnementale à l'arsenic.

► **(Propositions de) Recommandations**

**R26.** Il est recommandé de n'entreprendre la recherche d'effets sur la santé de l'arsenic inorganique chez les personnes séjournant habituellement sur un site dont le sol contient plus de 25 mg/kg d'arsenic inorganique bioaccessible, que lorsque le dépistage biométriologique a confirmé l'existence de cas de surexpositions individuelles (avis d'experts).

**R27.** La population cible du dépistage et du diagnostic individuels des effets sur la santé de l'arsenic est celle des personnes ayant une durée cumulée supérieure à 5 ans, de séjour sur un site dont le sol contient plus de 25 mg/kg d'arsenic inorganique bioaccessible et

- un début d'exposition avant l'âge de 4 ans et/ou
- pendant une durée cumulée d'au moins 1 an :
  - une consommation actuelle ou antérieure, habituelle, de légumes produits localement et/ou
  - des antécédents d'une utilisation actuelle ou antérieure des eaux locales (hors l'eau distribuée par le réseau public) pour la boisson ou la préparation d'aliments et/ou
  - qui sont ou ont été géophages, onychophages ou qui ont eu un pica (grade C).

**R29.** Quand une campagne de dépistage biométriologique a révélé que des cas de surexposition à l'arsenic étaient détectables dans une zone dont les sols ont une concentration en arsenic inorganique bioaccessible supérieure à 25 mg/kg, il est recommandé que les médecins des personnes séjournant sur ce site, ainsi que les autres professionnels de santé potentiellement concernés soient informés :

- des caractéristiques des personnes à risque d'effets sur la santé et
- de la nécessité de les rechercher dans leur patientèle (avis d'experts).

*Cette recommandation est destinée aux pouvoirs publics.*

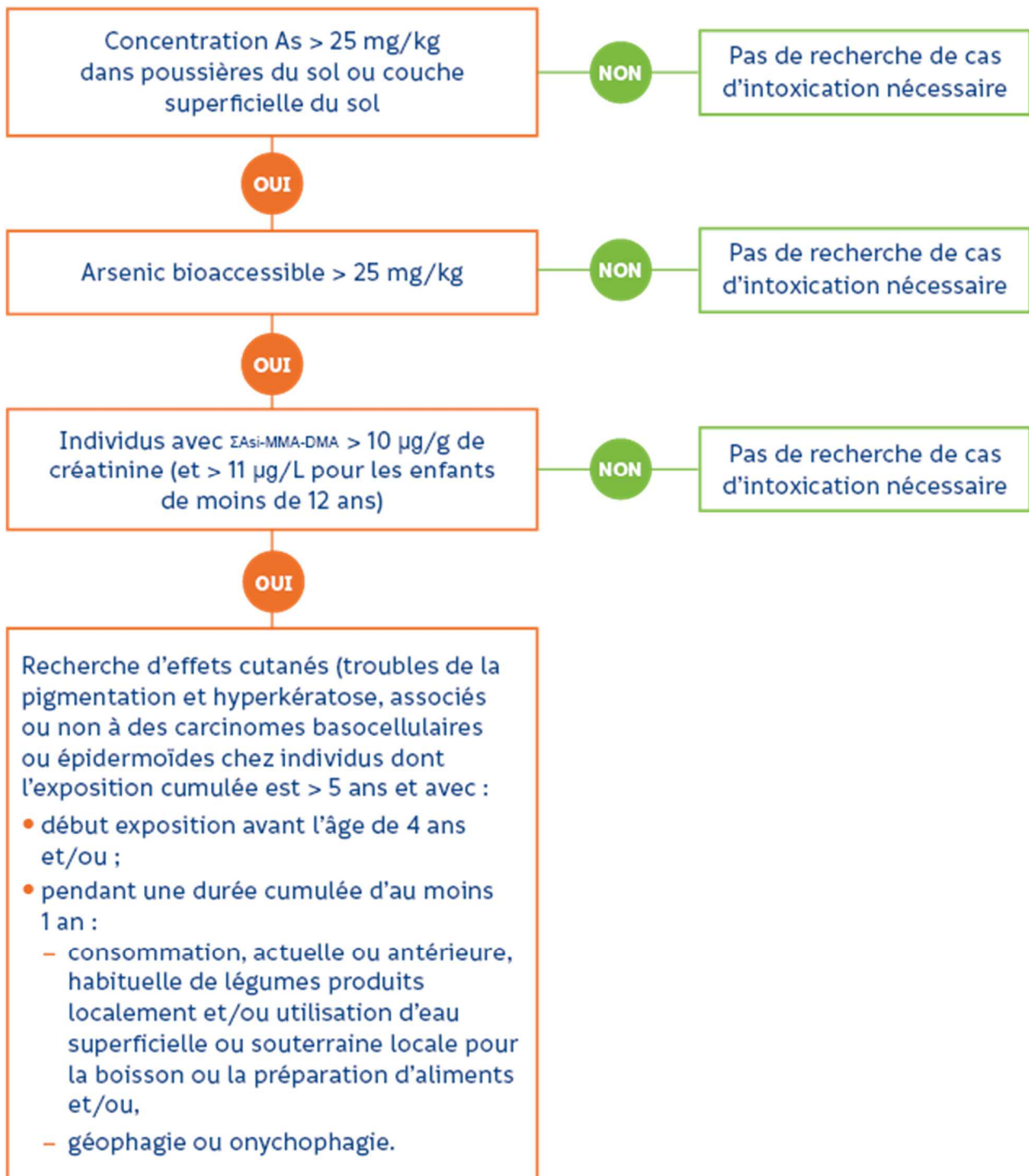


Figure 3. Stratégie de diagnostic des intoxications par l'arsenic des sols

**R29.** Chez les personnes à risque d'effets sur la santé du fait de leur exposition locale à l'arsenic, les effets toxiques à rechercher sont les effets cutanés à seuil de dose de l'arsenic (troubles de la pigmentation, lésions d'hyperkératose palmo-plantaires et/ou diffuses), associés ou non à des carcinomes basocellulaires et/ou épidermoïdes (spinocellulaires). Ce sont ces effets toxiques chroniques de l'arsenic qui surviennent pour les expositions pathogènes les plus faibles (grade B).

**R30.** Quand des lésions cutanées sont présentes, il est impératif de rechercher d'autres effets toxiques chroniques (cf. chapitre 2.1.2) de l'arsenic (avis d'experts).

**R31.** Quand la présence d'une concentration élevée (> 25 mg/kg) d'arsenic inorganique bioaccessible est avérée dans le sol d'un site comprenant des résidences avec jardins individuels et/ou des jardins collectifs et/ou des terrains d'activité sportive ou de loisir, les médecins des personnes qui résident sur ce site ou le fréquentent habituellement doivent en être informés. Un enseignement court sur les effets sur la santé de l'arsenic, la détection des surexpositions et celle des effets critiques (cutanés) doit leur être proposé (avis d'expert).  
*Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.*

**R32.** Quand des effets possibles de l'arsenic sur la santé sont détectés, il est recommandé d'en faire confirmer le diagnostic par un ou des services hospitalo-universitaires régionaux. Les consultations des centres régionaux de pathologies professionnelles et environnementales du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) ou celles du centre antipoison (CAP) régional sont des correspondants en mesure d'assurer la liaison entre les praticiens de terrain et les services hospitalo-universitaires concernés, ainsi que la coordination des explorations (avis d'experts).

## 5.2 Traitement de l'intoxication chronique par l'arsenic

Le traitement de l'intoxication chronique par l'arsenic repose sur la réduction de l'exposition et le traitement symptomatique des complications. La chélation n'a pas d'intérêt démontré.

### 5.2.1 Chélation

Le recours à la chélation est théoriquement un des éléments de la prise en charge des personnes intoxiquées par l'arsenic inorganique et/ou surexposées à ses composés inorganiques. Cependant, les preuves scientifiques de son utilité sont limitées.

#### ► Principe de la chélation

Les chélateurs sont susceptibles d'augmenter l'élimination des métaux ou des métalloïdes, en formant avec eux des chélates excrétables, généralement par voie urinaire. Un chélate est un complexe formé par la liaison non covalente d'un ion métallique avec deux ou plusieurs groupes polaires d'une molécule unique, le chélateur. Cette définition ne préjuge pas du devenir du chélate. Il peut ne pas diffuser hors des tissus où il se forme ou, au contraire, être redistribué. Idéalement, il est excrétable et excrété plus rapidement que ne l'est, spontanément, l'élément chélaté. Pour être thérapeutiquement recommandable, le chélateur doit, en outre, être bien toléré (et en particulier, ne pas entraîner de redistributions dangereuses ou chélater dangereusement des éléments essentiels) ; il faut aussi qu'il soit d'un coût abordable.

### ► Chélateurs potentiels de l'arsenic inorganique

Les premiers chélateurs utilisés pour le traitement des intoxications par l'arsenic ont été la D-pénicillamine (DPA) et le dimercaprol (BAL<sup>®</sup>), mais ils sont depuis plusieurs années supplantés par l'acide dimercaptosuccinique (DMSA) et le dimercaptopropane-sulfonate (DMPS) : les quatre chélateurs augmentent l'excrétion urinaire de l'arsenic, mais les deux derniers sont plus efficaces et/ou mieux tolérés (448).

- Des rats intoxiqués par l'anhydride arsénieux ont reçu un traitement par BAL<sup>®</sup> ou DMSA (30 mg/kg/j pendant 4 jours) ; les deux chélateurs ont diminué les concentrations d'arsenic dans tous les tissus examinés (cerveau, foie, reins, rate) et leur efficacité était à peu près la même (déplétion d'environ 40 % par comparaison avec le groupe-témoin) ; les auteurs soulignent que la DL<sub>50</sub> du DMSA est environ 30 fois supérieure à celle du BAL<sup>®</sup>, chez le rat et la souris (449).
- Des souris intoxiquées ont reçu une DL<sub>100</sub> d'arsénite de sodium, puis diverses doses de DPA, de BAL<sup>®</sup>, de DMPS ou de DMSA en quantités équimolaires. Le DMPS, le BAL<sup>®</sup> et le DMSA à doses équimolaires ont diminué la mortalité, avec à peu près la même efficacité. La DPA n'a eu aucun effet protecteur détectable (450, 451). Les auteurs ont calculé un index thérapeutique en divisant la DL<sub>50</sub> de chaque composé par la dose de ce même chélateur, diminuant de 50 % la mortalité de l'intoxication par l'arsenic. Avec cet indicateur, les trois chélateurs se classent comme suit : DMSA > DMPS >> BAL<sup>®</sup> (452). Dans une étude conduite chez le lapin, le DMSA et le DMPS ont diminué plus efficacement que le BAL<sup>®</sup> les concentrations d'arsenic dans le foie, les reins et les poumons. Ils n'ont pas significativement diminué les concentrations cérébrales et le BAL<sup>®</sup> les a augmentées (452).
- Les études précédentes évaluaient l'efficacité et la tolérance des chélateurs dans des conditions d'exposition aiguë à l'arsenic. Lora et al., en 1995, ont, les premiers, examiné l'efficacité de ces médicaments, en situation d'intoxication chronique : des rats ont été exposés à l'arsénate de sodium pendant 3 semaines (1 mg/kg p.c./j x 5 jours par semaine). Deux groupes d'animaux ont reçu oralement 50 mg/kg p.c./j de DMSA ou de DMPS et un troisième n'a reçu que du sérum salé isotonique. Les paramètres utilisés pour mesurer l'efficacité des traitements étaient les concentrations de l'arsenic dans les urines, le sang, le foie et les reins, la concentration urinaire de l'acide delta-aminolévulinique (ALA), la concentration sanguine de la zinc-protoporphyrine (ZPP) et l'activité de l'ALA déshydratase érythrocytaire (ALAD), ainsi que les activités des enzymes hépatiques (ALT, AST, GGT) et la concentration de glutathion (GSH) dans les hépatocytes et enfin, l'examen histologique du foie et des reins. Les deux chélateurs ont augmenté l'excrétion urinaire d'arsenic et diminué ses concentrations dans le sang, le foie et les reins (le DMSA un peu plus que le DMPS). Tous deux ont augmenté l'activité de l'ALAD et diminué la concentration urinaire de l'ALA (avec à peu près la même efficacité), respectivement diminuée et augmentée par l'intoxication arsenicale. Ils n'ont pas modifié l'augmentation de la ZPP induite par l'arsenic (ce qui était attendu, car celle-ci est d'abord dépendante du renouvellement du pool des hématies). DMSA et DMPS ont également réaugmenté la concentration hépatique de GSH diminuée par l'arsenic ; ils n'ont pas eu d'effet notable sur l'activité des enzymes hépatiques, augmentée par l'arsenic. Ils ont amélioré les lésions rénales et hépatiques dues à l'arsenic. Globalement, le DMSA était un peu plus efficace que le DMPS (453).
- La même équipe a exposé des rats mâles à l'arsénite de sodium (12 mg/kg p.c./j) pendant 12 semaines avant de les traiter par le DMSA (1 mmol/kg p.c./j) et/ou la N-acétylcystéine (NAC : 1 mmol/kg p.c./j) pendant 5 jours. Le traitement par le DMSA a partiellement corrigé la déplétion en GSH hépatique et la diminution de l'ALAD érythrocytaire, ainsi que les élévations de la production de malondialdéhyde au niveau du foie et du cerveau induites par l'arsenic. L'association à la NAC a amélioré presque toutes les performances du DMSA (sauf celle sur l'inhibition de l'ALAD) (454).
- Une autre équipe a montré, dans la même espèce et avec le même dérivé inorganique de l'arsenic, que l'association à la NAC améliorerait aussi les performances du DMSA sur les effets hépatotoxiques de l'arsenic (455).

Les preuves cliniques d'une efficacité des chélateurs pour le traitement des intoxications humaines par l'arsenic inorganique sont encore plus ténues.

- D'assez nombreuses observations montrent une augmentation de l'excrétion urinaire d'arsenic après administration de DMSA, de DMPS ou de BAL<sup>®</sup>, dans le cadre d'intoxications aiguës par l'arsenic inorganique. La plupart des observations publiées indiquent aussi une amélioration progressive de l'état clinique dont il est impossible de discerner si elle est au moins partiellement imputable à la chélation ou si elle reflète seulement l'évolution naturelle de l'intoxication (448).
- Dans une étude indienne, un essai thérapeutique, randomisé, en simple aveugle, a évalué l'efficacité du DMPS sur les effets toxiques chroniques de l'arsenic. Les patients inclus étaient tous des adultes avec des signes cutanés d'arsenicisme (troubles de la pigmentation et hyperkératose) ; 11 d'entre eux ont reçu 100 mg de DMPS, quatre fois par jour, en quatre cures d'une semaine à une semaine d'intervalle, les dix témoins ont reçu un placebo quatre fois par jour. Les effets du traitement sur les atteintes cutanées étaient évalués cliniquement et histologiquement (biopsie). Par ailleurs, un score clinique était établi en début et fin de traitement. Le tableau 31 indique les paramètres utilisés pour établir ce score. Le traitement par le DMPS ou le placebo a significativement amélioré le score clinique, mais l'amélioration associée au DMPS était significativement plus marquée que celle associée au placebo. Le DMPS (et pas le placebo) a augmenté l'excrétion urinaire de l'arsenic et significativement amélioré les troubles de la pigmentation (mais pas l'hyperkératose). Les traitements n'ont eu aucun effet sur les lésions cutanées histologiques (456).
- La même équipe a appliqué un protocole semblable pour évaluer l'efficacité du DMSA (457). Les 11 malades traités par le DMSA ont reçu 1 000 mg/m<sup>2</sup> de DMSA par voie orale, pendant une semaine, puis 750 mg/m<sup>2</sup> pendant les 2 semaines suivantes. Après une pause de 3 semaines, la cure a été répétée. Les dix témoins ont reçu un placebo pendant les mêmes périodes. Une amélioration du score clinique a été observée avec les deux traitements, mais cette fois il n'y avait pas de différence entre le groupe traité par le DMSA et celui recevant un placebo. Le traitement par le DMSA n'a significativement modifié aucun des paramètres cliniques ou histologiques pris individuellement. Il n'a (curieusement) pas modifié non plus l'excrétion urinaire de l'arsenic et cela invite à considérer avec prudence les résultats de cette étude.

**Tableau 31. Score clinique d'intoxication par l'arsenic d'après Guha Mazunder *et al.* (2001) (456)**

Signes et symptômes	Absent	Faible	Modéré	Sévère
Asthénie	0	1		
Toux	0	1		
Dyspnée	0	1	2	3
Râles	0	1		
Hépatomégalie	0	1 (14 cm)	2 (16 cm)	3 (> 16 cm)
Splénomégalie	0	1 (2 cm)	2 (4 cm)	3 (> 4 cm)
Pigmentation cutanée	0	1 (diffuse)	2 (ponctuée)	3 (avec larges taches)
Hyperkératose	0	1 (épaississement cutané)	2 (quelques lésions)	3 (nombreuses lésions)
Érythème facial	0	1		
Conjonctivite	0	1		
Œdème des membres	0	1		
Douleurs abdominales	0	1		
Anorexie	0	1		
Nausées	0	1		
Diarrhée	0	1		
Hypoacousie	0	1		
Claudication	0	1		
Ulcères des extrémités	0	1		
Paresthésies	0	1 Membres inférieurs	2 4 membres	
Pâleur	0	1		
Ascite	0	1		
Perte du réflexe achilléen	0	1		

Globalement, la D-pénicillamine (DPA), le dimercaprol (BAL®), le dimercaptopropane-sulfonate (DMPS) et l'acide dimercaptosuccinique (DMSA) augmentent l'excrétion urinaire de l'arsenic et

diminuent sa concentration dans différents tissus chez les animaux ou les malades intoxiqués par l'arsenic, que cette intoxication soit aiguë ou chronique. De ce point de vue, le DMPS et le DMSA sont plus efficaces que la DPA et le BAL<sup>®</sup>. Le DMSA et le DMPS ont, en outre, l'avantage sur le BAL<sup>®</sup> d'être administrables par voie orale. De plus, le BAL<sup>®</sup> entraîne une redistribution de l'arsenic chez le lapin avec une augmentation des concentrations cérébrales.

Le DMPS est un chélateur efficace de l'arsenic, mais il n'est pas commercialisé en France, en raison du risque d'accident thérapeutique immuno-allergique grave associé à son utilisation (458).

*In fine*, le seul chélateur utilisable en France serait le DMSA. Il est administrable *per os* et généralement bien toléré (voir encadré 1).

En France, le DMSA est commercialisé sous le nom de Succicaptal<sup>®</sup> en gélules de 100 ou 200 mg. Un conditionnement de 15 gélules coûte 109,32 euros (quel que soit le dosage). Le remboursement de la Sécurité sociale est de 65 % et la première prescription du médicament est, règlementairement, nécessairement hospitalière.

La posologie est de 10 mg/kg toutes les 8 heures (30 mg/kg p.c./j), sans dépasser 1,8 gramme par jour.

Cependant, il n'y a pas de preuve clinique ou biologique de l'efficacité du DMSA (ou d'un autre chélateur) pour le traitement des intoxications humaines aiguës ou chroniques par l'arsenic inorganique (hors la preuve d'une augmentation de l'excrétion urinaire d'arsenic). Les preuves autres que toxicocinétiques de son efficacité chez l'animal sont limitées en situation d'intoxication aiguë et très limitées pour ce qui concerne les intoxications chroniques.

Le traitement chélateur n'est pas recommandable, en cas de surexposition à l'arsenic documentée par une concentration urinaire élevée de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  et en l'absence de complications de cette surexposition. Il n'y a pas non plus de preuve suffisante qu'il le soit, quand des signes d'arsenicisme chronique sont présents.

## 5.2.2 Autres mesures thérapeutiques

D'assez nombreuses publications recommandent diverses mesures diététiques supposées amener les manifestations de l'intoxication par l'arsenic ou en prévenir l'aggravation : compléments vitaminiques (acide folique, vitamines B12, C, E...), caroténoïdes, acide  $\alpha$ -lipoïque, flavonoïdes (quercétine, silymarine, épigallocatechine...), protéines et acides aminés (méthionine, taurine...), sélénium, zinc, extraits végétaux... Les preuves expérimentales de l'efficacité de ces propositions thérapeutiques sont absentes ou très limitées (459). Les résultats des quelques essais thérapeutiques publiés sont d'interprétation difficile quand ils sont positifs, car les études ont généralement été conduites sur des populations dénutries avant la supplémentation. Plusieurs allèguent une amélioration (toujours discrète ou modérée) des lésions cutanées non-cancéreuses (troubles de la pigmentation et hyperkératose) après administration de vitamine E, de cocktails vitaminiques, de sélénium ou de sélénométhionine, d'huile de cumin noir (*Nigella sativa*) ou d'extrait d'ail (*Allium sativum*) (459, 460).



### Encadré 1. Tolérance du DMSA

Le DMSA a été assez largement utilisé pour le traitement des intoxications par le plomb, en particulier celles des enfants. Aux posologies usuelles, il est généralement bien toléré. Les effets indésirables observés lors des essais cliniques et dans les cas publiés sont rares, bénins et transitoires (461). Ce sont :

- des **éruptions cutanéomuqueuses** : l'incidence des rashes cutanés en cours de traitement a été évaluée à 4 % (2,6 % chez les enfants et 11,2 % chez les adultes), sans préjuger du lien causal entre le traitement et l'éruption ; les cas avec une imputabilité probable ou possible sont rares (461, 462) ;
- une **odeur sulfureuse** désagréable des excréta (principalement des selles et de l'urine, mais aussi, parfois, de la sueur et/ou de l'haleine) (461) ;
- des **troubles digestifs bénins** (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée) : ils sont assez fréquemment rapportés (incidences estimées à 12 % chez les enfants et 21 % chez les adultes) (461) ; l'odeur désagréable du médicament joue généralement un rôle majeur dans leur genèse ;
- des élévations modérées et transitoires de l'activité des **enzymes hépatiques** : leur incidence est de 4 à 10 % (461) ; elles sont toujours spontanément résolutive en quelques jours à quelques semaines à l'arrêt du traitement ; il n'y a pas de cas connu d'hépatite sévère imputable au DMSA ;
- des **effets hématologiques**
  - une étude dont seulement un résumé est disponible rapporte une diminution modérée (environ 1 g/dL) du taux d'hémoglobine chez des adultes et des enfants traités par le DMSA (463) ; cette observation n'a jamais été confirmée par d'autres travaux cliniques ou expérimentaux,
  - un cas d'épisode hémolytique est rapporté chez un adulte atteint de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) et traité par DMSA pour une intoxication saturnine (464), mais une autre publication rapporte qu'il n'a pas été observé de signe d'hémolyse chez deux enfants atteints de déficit en G6PD et également traités par DMSA pour une intoxication par le plomb (465).

Il n'est pas rapporté d'effets indésirables rénaux du DMSA. Ni cliniquement ni expérimentalement, l'administration de DMSA (contrairement à celle d'autres chélateurs) n'a induit d'augmentation significative de l'excrétion urinaire des minéraux essentiels (fer, calcium et magnésium). Il n'a induit qu'une augmentation minime de celles du zinc et du cuivre (465-470).

Ni le passage transplacentaire, ni l'excrétion du DMSA ou des chélates d'arsenic dans le lait n'ont été évalués.

Seulement deux publications rapportent l'utilisation de DMSA pour le traitement, pendant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, d'un total de six cas d'intoxication (par le plomb) (471, 472). Aucune de ces observations ne rapporte d'effet indésirable du traitement sur le développement.

Expérimentalement, l'administration sous-cutanée de 410, 820 ou 1640 mg/kg p.c. de DMSA à des souris, du 6<sup>e</sup> jour au 15<sup>e</sup> jour de la gestation, a eu des effets toxiques chez les mères (diminution de la prise de poids) à la plus forte dose. À la même dose, des effets embryotoxiques (augmentation du nombre de résorptions et diminution du nombre de souriceaux vivants par portée) ont été notés. Une diminution du poids et de la taille des nouveau-nés, ainsi qu'une augmentation significative des malformations ont été observées dès 840 mg/kg p.c. Une augmentation des variants squelettiques était observable dès 410 mg/kg p.c. (473). Les effets

*embryotoxiques notés sont difficilement interprétables, du fait de la toxicité maternelle simultanément induite. Les auteurs observent que les effets tératogènes induits par le DMSA dans cette étude sont semblables à ceux résultant d'une carence en zinc. Ils font l'hypothèse (qui n'est cependant pas documentée dans leur travail) qu'aux fortes doses utilisées (la posologie habituelle chez l'homme est de 30 mg/kg/j et par voie orale), le DMSA a induit une déplétion en zinc (et possiblement en cuivre) à l'origine des effets observés. Il est possible que le risque ne soit pas augmenté aux posologies usuelles, pour lesquelles il est établi que le risque de déplétion en zinc est négligeable (cf. ci-dessus).*

*Dans une seconde étude de la même équipe, des souris ont reçu 200, 400 ou 800 mg/kg p.c./j de DMSA, par gavage, du 14<sup>e</sup> jour de la gestation au 21<sup>e</sup> jour de l'allaitement. Le traitement n'a pas modifié la durée de la gestation, le poids des nouveau-nés à la naissance, ou le sex-ratio dans les portées ou la taille de ces dernières. En revanche, la prise de poids des souriceaux était significativement diminuée au 14<sup>e</sup> et au 21<sup>e</sup> jours de vie, mais seulement dans le groupe traité par 800 mg/kg p.c./j (474). Ces observations confortent l'hypothèse des auteurs d'effets sur le développement observables seulement à des doses élevées, très supérieures à celles utilisées habituellement chez l'homme.*

*La même équipe a également conduit des études sur les effets du DMSA sur le développement, chez le rat. Après administration de 100, 300 ou 1000 mg/kg p.c./j de DMSA par gavage du 6<sup>e</sup> jour au 15<sup>e</sup> jour de la gestation, des effets toxiques chez les mères, se traduisant par une diminution de la prise de poids, ont été observés à toutes les doses. Une augmentation des résorptions précoces et des pertes post-implantation, ainsi qu'une diminution de la prise de poids des fœtus, ont également été constatées à toutes les doses. En revanche, il n'a pas été noté d'augmentation significative des malformations à aucune des trois doses testées (475). Il n'est pas certain que les effets embryotoxiques et fœtotoxiques observés soient directement dus au DMSA, en raison de la présence simultanée d'effets toxiques chez les mères. Dans une publication complémentaire de la précédente, les auteurs ont présenté les résultats des mesures des concentrations de calcium, de magnésium, de zinc, de cuivre et de fer dans divers organes des rattes traitées par le DMSA et de leurs ratons. Ils ont constaté des altérations complexes des concentrations tissulaires de calcium, de zinc, de cuivre et de fer, dont ils font l'hypothèse qu'elles sous-tendraient les effets observés sur le développement (476).*

### 5.2.3 Synthèse

1 - Plusieurs chélateurs augmentent l'excrétion urinaire d'arsenic. Les deux plus efficaces sont le DMSA et le DMPS. Le DMPS est moins bien toléré que le DMSA et il n'est pas commercialisé en France (niveau 2).

2 - Le DMSA est généralement bien toléré et il est administrable *per os* (niveau 1).

3 - Cependant, il n'y a pas d'autre preuve de son efficacité que sa capacité à augmenter, au moins transitoirement, l'excrétion urinaire d'arsenic. Les études de son action sur les signes d'intoxication chronique par l'arsenic inorganique sont très peu nombreuses : le seul essai clinique disponible ne montre aucun effet thérapeutique, mais sa brève durée et l'absence d'augmentation de l'excrétion urinaire d'arsenic après le début du traitement chélateur incitent à considérer ces résultats négatifs avec prudence ; les quelques études expérimentales conduites chez l'animal l'ont toutes été par la même équipe ; elles n'apportent que des preuves limitées d'une amélioration de certaines des manifestations mineures de l'intoxication chronique (niveau 3).

4 - Les informations disponibles sur l'efficacité du DMPS sur les manifestations de l'arsenicisme chronique sont qualitativement et quantitativement du même niveau que celles concernant le DMSA dans la même indication ; elles n'apportent pas non plus de preuves suffisantes de l'intérêt thérapeutique de la chélation utilisant ce médicament (niveau 3).

### 5.2.4 Recommandations

**R33.** La prise en charge thérapeutique repose d'une part sur la réduction de l'exposition, d'autre part sur la recherche et le traitement symptomatique des complications (avis d'experts).

**R34.** En l'état actuel des connaissances, en dehors des situations d'intoxication aiguë, il n'est pas recommandé d'administrer un traitement chélateur aux personnes dont la somme des concentrations urinaires de l'arsenic inorganique du MMA et du DMA est augmentée, y compris quand cette élévation est associée à des signes d'arsenicisme chronique (avis d'experts).

## 5.3 Prévention des intoxications par l'arsenic inorganique

La prévention primaire et secondaire des intoxications chroniques par l'arsenic des personnes résidant sur un site dont le sol a une concentration élevée en arsenic inorganique, du fait du fond géochimique ou d'une pollution, repose essentiellement sur la limitation des apports en arsenic inorganique : celui du sol et celui des autres sources.

Quel que soit le niveau de la somme des concentrations urinaires de l'arsenic inorganique du MMA et du DMA ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ), il faut instruire tous les résidents en capacité de comprendre ces informations (adultes et enfants dès l'école primaire) :

- des sources et des modes de contamination par l'arsenic inorganique ;
- des mesures à prendre pour limiter l'exposition à l'arsenic du sol ;
- des actions propres à limiter les apports d'arsenic inorganique par d'autres sources.

Les modalités possibles de l'information de la population sont variées et en pratique, il est recommandable qu'elles soient multiples :

- documents d'information distribués par les autorités de santé ;
- information délivrée par le médecin traitant, à l'occasion d'examen médicaux pour d'autres motifs ;
- réunions d'information spécifiques de la population générale ;
- modules d'enseignement délivrés dans les groupes scolaires, dès le cycle primaire...

### 5.3.1 Sources et modes de contamination par l'arsenic inorganique

Dans les sites où la concentration d'arsenic inorganique dans le sol est élevée, celui-ci est généralement la principale source d'exposition à cette nuisance. Les personnes qui ont un fort risque de contamination sont :

- les enfants de moins de 6 ans, surtout, s'ils ont moins de 4 ans : parce qu'ils jouent sur le sol et surtout, parce qu'ils portent habituellement à leur bouche, leurs jouets, les objets en général, ainsi que leurs mains contaminées ; le risque est particulièrement élevé lorsque ces jeunes enfants jouent à l'extérieur, directement sur le sol ; il reste augmenté quand les enfants évoluent dans l'espace intérieur de leur logement, la poussière de maison étant en partie constituée de particules provenant de l'environnement extérieur ;
- les individus plus âgés, s'ils ont une activité professionnelle ou extra-professionnelle susceptible de les exposer fortement aux poussières du sol (terrassement, travaux agricoles, jardinage...) et/ou des comportements en augmentant sensiblement l'ingestion (géophagie, pica, onychophagie...) ;
- les personnes, quel que soit leur âge, qui consomment des légumes cultivés sur les sols dont la concentration en arsenic inorganique est élevée, en particulier s'il s'agit de légumes à feuilles ; celles qui utilisent une eau ayant une concentration élevée d'arsenic pour la boire et/ou pour nettoyer ou préparer des aliments : l'eau distribuée par le réseau public n'est, en règle générale, pas concernée ; en revanche, les eaux souterraines (puits) et de surface (étangs, lacs, rivières...) peuvent également être contaminées quand la concentration d'arsenic inorganique est élevée dans le sol, quelle qu'en soit la source.

Hors l'arsenic du sol, la principale source d'exposition de la population est alimentaire et les principaux apports alimentaires sont le fait de l'eau et des céréales (parmi ces dernières, essentiellement le riz).

L'encadré 2 propose un questionnaire qui pourrait être employé par les médecins consultant sur des sites dont le sol a une forte concentration en arsenic inorganique, pour le repérage des personnes à risque élevé de contamination et pour lesquelles un dépistage d'une possible contamination par un dosage urinaire de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  est justifié.

### 5.3.2 Diminution de l'exposition à l'arsenic

La diminution de l'exposition des jeunes enfants (< 6 ans) à l'arsenic du sol peut être obtenue en :

- évitant de les laisser jouer directement sur le sol quand la concentration d'arsenic y est élevée ;
- lavant fréquemment les mains et le visage des enfants (systématiquement avant les repas) ; en coupant leurs ongles courts ;
- nettoyant souvent le sol des pièces du logement, les balcons, les terrasses et les rebords de fenêtre avec un linge humide ; le balayage à sec et l'utilisation d'un aspirateur (sauf si ce dernier est équipé d'un filtre très haute efficacité [THE] ou *high efficiency particulate air* [HEPA]) doivent être évités car ils entraînent une dispersion des particules contaminantes ;
- évitant de poser des revêtements textiles (tapis, moquettes) sur les sols des pièces habituellement fréquentées par les enfants ;
- lavant fréquemment les vêtements, les jouets et les doudous.

Les mesures qui peuvent être proposées pour limiter l'exposition de l'ensemble des personnes résidant sur le site sont les suivantes :

- repérer les comportements susceptibles d'être à l'origine de fortes contaminations (géophagie, pica, voire onychophagie...) ; informer l'intéressé (ou son entourage, si lui-même n'est pas en âge ou en état de comprendre ces avertissements) des risques associés à ces pratiques et de la nécessité d'y mettre un terme ;
- couper les ongles courts, ne pas les ronger ; laver les mains souvent et systématiquement avant les repas ;

- retirer ses chaussures et les vêtements ayant pu entrer en contact avec le sol en entrant dans le logement ;
- nettoyer souvent les sols et les surfaces du logement, de préférence avec un linge humide (voir ci-dessus) ;
- éviter de consommer les légumes produits localement, en particulier quand il s'agit de légumes feuilles (ou de légumes racines non épluchés avant d'être consommés) ;
- ne pas utiliser les eaux souterraines ou de surface locales pour la boisson, le nettoyage ou la préparation des aliments, s'il n'est pas établi que leur concentration en arsenic n'est pas supérieure à celle de l'eau distribuée par le réseau public et qu'elle est inférieure à la valeur réglementaire (10 µg/L) ;
- limiter la consommation de riz et d'aliments contenant du riz ou de la farine de riz<sup>16</sup>.

### 5.3.3 Synthèse

- 1- La réduction des expositions à l'arsenic inorganique est le fondement de la prise en charge des personnes résidant sur un site où la concentration de cet élément dans le sol est élevée.
- 2- Cette action implique une information de l'ensemble de la population résidant sur le site, sur les sources et les modes d'exposition, ainsi que sur les mesures à prendre pour prévenir les contaminations.
- 3- Il est souhaitable que cette information de la population emprunte de multiples canaux : documents diffusés par les autorités de santé, enseignements scolaires, réunions publiques, informations et conseils délivrés par les médecins traitants.
- 4- L'axe principal de ces mesures préventives est la limitation de l'exposition à l'arsenic : soit par ingestion directe de la poussière des sols contaminés par les jeunes enfants, les personnes géophages ou onychophages, soit par ingestion indirecte du fait de la contamination des légumes cultivés sur place ou de la contamination secondaire de la poussière des logements. Le contrôle des apports alimentaires (en particulier, en limitant la consommation de riz) est une mesure d'appoint possible.

#### **Encadré 2. Questionnaire d'identification de facteurs de risque d'exposition à l'arsenic du sol**

La personne concernée réside habituellement sur le site dont le sol a une concentration élevée d'arsenic et :

- a moins de 6 ans
- a une géophagie ou un pica
- ronge ses ongles
- consomme des légumes produits localement
- utilise l'eau d'un puits, d'un cours d'eau ou d'un plan d'eau local et dont la concentration en arsenic est supérieure à 10 µg/L (valeur limite réglementaire) ou n'a pas été mesurée.

<sup>16</sup> Selon une étude conduite par l'Efsa en 2009, la médiane de la concentration d'arsenic dans les riz consommés en Europe était de 110 µg/kg et le 95<sup>e</sup> percentile de 360 µg/kg. Autrement dit, la consommation de 100 grammes de riz équivalait à celle d'1,1 L ou de 3,6 L d'une eau avec une concentration d'arsenic à la valeur maximale réglementaire (10 µg/L).

### 5.3.4 Recommandations

**R35.** Dans les zones où la concentration d'arsenic inorganique bioaccessible dans le sol est supérieure à 25 mg/kg, il est recommandé de réduire au niveau le plus bas possible l'exposition à l'arsenic inorganique. Cette stratégie de réduction des expositions comprend nécessairement un volet d'éducation sanitaire de l'ensemble de la population sur les sources et les circonstances possibles de l'exposition, ainsi que sur les mesures à prendre pour prévenir les contaminations des personnes (avis d'experts). *Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.*

## 5.4 Surveillance médicale

La surveillance médicale des personnes résidant sur des sites dont le sol a une concentration d'arsenic inorganique bioaccessible dépassant 25 mg/kg concerne deux catégories d'individus :

- ceux qui appartiennent à un groupe à risque élevé de contamination par l'arsenic et
- ceux qui sont à risque élevé de développer des complications de l'arsenicisme chronique.

### 5.4.1 Suivi biométriologique de la mise en œuvre des mesures de prévention

Quand un dépassement du seuil de 10 µg/g de créatinine de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  est observé, l'intéressé (et/ou son entourage adulte, quand il s'agit d'un enfant) doit être informé des causes probables du dépassement et des mesures à prendre pour diminuer l'exposition à l'arsenic et les risques de contamination (cf. chapitre 5.3).

L'efficacité de ces recommandations doit être vérifiée par une nouvelle consultation médicale comprenant un nouveau dosage de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , 1 à 3 mois plus tard. Quand la personne concernée est une femme enceinte, le contrôle doit être réalisé dans les délais les plus brefs possibles et nécessairement dans les 2 mois suivant le premier prélèvement.

### 5.4.2 Surveillance biométriologique des personnes à risque élevé de contamination par l'arsenic des sols

Dans les zones où la concentration d'arsenic inorganique bioaccessible des sols est supérieure à 25 mg/kg, les personnes à fort risque de contamination sont :

- a. les enfants âgés de 6 mois à 6 ans, en particulier ceux de moins de 4 ans (cf. chapitre 4.1) ;
- b. les consommateurs de légumes produits localement, en particulier de légumes à feuilles ;
- c. les personnes qui utilisent une eau locale, souterraine ou de surface (hors l'eau distribuée par le réseau local) pour la boisson ou la préparation (nettoyage, cuisson) des aliments, dont la concentration en arsenic est supérieure à 10 µg/L ou inconnue ;
- d. les individus, quel que soit leur âge, qui ont des comportements à risque élevé de contamination, à type de pica, de géophagie ou d'onychophagie.

Ces individus à risque sont ceux qui sont la cible du dépistage. Ils sont aussi ceux qui doivent bénéficier d'un suivi médical et biométriologique systématique et périodique,

- même si les résultats du dosage de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  sur le prélèvement de primo-dépistage n'ont pas montré de dépassement de la valeur de référence de 10 µg/g créatinine pour les individus des groupes a et d, ci-dessus ;
- pour les individus des groupes b et c, seulement si le dépistage a mis en évidence un ou plusieurs cas de dépassement du seuil de 10 µg/g de créatinine dans les groupes a et d (et/ou éventuellement, dans les groupes b et c).

Le suivi biométriologique consiste à répéter la mesure de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , tant que la personne concernée appartient à un groupe à risque :

- chez les enfants âgés de 6 mois à 6 ans, par analogie avec la surveillance recommandée de la plombémie chez les enfants à risque d'exposition au plomb (477), la surveillance recommandable est une mesure de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  tous les 6-12 mois (idéalement, tous les 6 mois, jusqu'à 4 ans, puis tous les ans jusqu'à 6 ans) ; à l'occasion de chaque prescription, il est recommandé que le médecin rappelle aux parents les principales circonstances d'exposition à l'arsenic du sol et les mesures à prendre pour prévenir les contaminations ;
- chez les personnes appartenant aux groupes b, c ou d, ci-dessus, les recommandations faites à l'issue du primo-dépistage et de l'identification des facteurs de risque auraient dû faire cesser les conduites à risque. Il est recommandé qu'une nouvelle consultation médicale et un nouveau dosage de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  le vérifient 3-6 mois plus tard. Si les comportements à risque de contamination ont été poursuivis, les recommandations de prévention doivent être répétées et leur respect de nouveau contrôlé 3 mois plus tard, par une nouvelle consultation médicale comprenant un dosage de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ .

Chez les personnes appartenant à l'un des groupes à risque (a, b, c ou d) décrits ci-dessus chez lesquelles un dépassement du seuil de 10  $\mu\text{g/g}$  de créatinine de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  est observé, la conduite à tenir est celle décrite dans le chapitre 5.4.1.

La figure 4 synthétise les modalités de la surveillance biométriologique des individus à risque élevé de contamination par l'arsenic inorganique de l'environnement.

Il est souhaitable que l'ensemble des résultats de la surveillance biométriologique individuelle soient conservés dans une banque de données gérée par l'ARS ; ce type de dispositif permet une traçabilité idéale des expositions, accessible aux intéressés, à leurs familles et leurs médecins et il rend possible des analyses périodiques pour le guidage des actions de prévention et la vérification de leur efficacité (377).

### 5.4.3 Surveillance clinique des personnes à risque élevé d'effets sur la santé de l'arsenic des sols

Dans les zones où la concentration en arsenic inorganique bioaccessible des sols dépasse 25 mg/kg et où le dépistage a identifié des individus dont la  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  dépasse 10  $\mu\text{g/g}$  créatinine, les personnes à risque élevé de développer des effets sur la santé de l'arsenic sont celles dont l'exposition cumulée est supérieure à 5 ans (32) et parmi elles, surtout celles présentant au moins une de ces caractéristiques :

- exposition commencée avant l'âge de 4 ans ;
- pendant une durée cumulée d'au moins 1 an :
  - consommation actuelle ou antérieure, habituelle, de légumes produits localement,
  - utilisation actuelle ou antérieure d'eaux locales, souterraines ou de surface (hors l'eau distribuée par le réseau local) pour la boisson ou la préparation des aliments,
  - géophagie ou onychophagie ;
- plusieurs dépassements connus du seuil de 10  $\mu\text{g/g}$  de créatinine de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  connus.

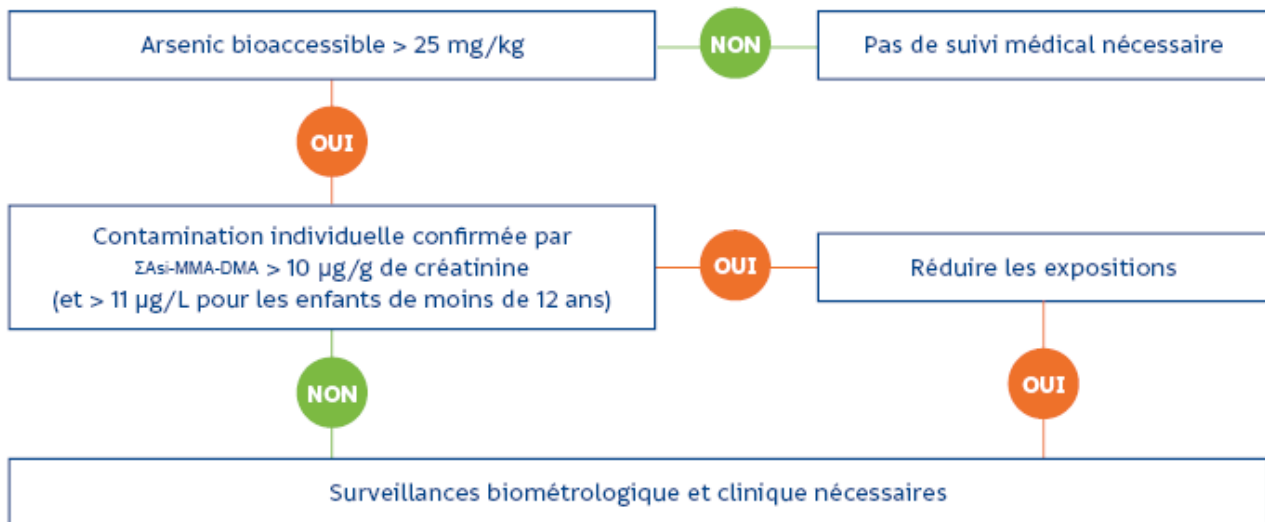
Chez ces personnes, la recherche de signes d'intoxication arsenicale est souhaitable annuellement. En première intention, cette recherche peut se limiter à celle des effets cutanés à seuil de dose (troubles de la pigmentation et hyperkératose localisée ou diffuse : cf. chapitre 2.1.2.) et sans seuil de dose (carcinomes baso-cellulaires et/ou épidermoïdes (spino-cellulaires) : cf. chapitre 2.1.3.), sur l'ensemble du corps. Ces effets sont critiques car ce sont ceux qui surviennent aux plus faibles doses. Le médecin traitant des intéressés est le mieux placé pour assurer cette surveillance, qui peut se faire à l'occasion de n'importe quelle consultation pour une autre cause.

La recherche d'autres complications de l'arsenicisme chronique n'est pas justifiée d'emblée. En revanche, elle serait impérative en cas de découverte de lésions cutanées évocatrices de la responsabilité de l'arsenic. Dans ce cas, comme indiqué en 5.1, il est recommandé de recourir à des services hospitaliers régionaux universitaires spécialisés, tant pour la confirmation de l'origine arsenicale des lésions cutanées que pour la recherche d'éventuelles autres complications de

l'exposition. Les consultations des centres régionaux de pathologies professionnelles et de l'environnement du RNV3P et/ou du centre antipoison sont des institutions propres à faciliter la liaison entre les praticiens du terrain et les services hospitaliers spécialisés.

La figure 4 synthétise les modalités de la surveillance clinique des individus à risque élevé d'effets sur la santé de leur exposition à l'arsenic inorganique de l'environnement.





#### Surveillance biométriologique

- En cas de dépassement du seuil de 10 µg/g de créatinine (et > 11 µg/L pour les enfants de moins de 12 ans), contrôle de ΣAsi-MMA-DMA dans les 1-3 mois (1 à 2 mois, si c'est une femme enceinte), pour vérifier l'efficacité des mesures correctives.
- En l'absence de dépassement du seuil de 10 µg/g de créatinine (et > 11 µg/L pour les enfants de moins de 12 ans), contrôle de ΣAsi-MMA-DMA chez :
  - les enfants de 6 mois à 6 ans
    - semestrielle de 6 mois à 4 ans,
    - annuelle chez les 5-6 ans.
  - les individus à partir de 7 ans, si géophagie, pica ou onychophagie
    - tous les 3-6mois,
    - tant que le comportement à risque persiste.
  - les personnes consommant des légumes produits localement ou une eau locale, lorsque le dépistage a révélé sur le site au moins un dépassement du seuil de 10 µg/g de créatinine (et > 11 µg/L pour les enfants de moins de 12 ans)
    - tous les 3-6mois,
    - tant que le comportement à risque persiste.

#### Surveillance clinique

- Recherche d'effets cutanés (troubles de la pigmentation et hyperkératose, associés ou non à des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes chez les individus dont l'exposition cumulée est > 5 ans et avec :
- début d'exposition avant l'âge de 4 ans et/ou ;
  - pendant une durée cumulée d'au moins 1 an :
    - consommation actuelle ou antérieure, habituelle, de légumes produits localement et/ou,
    - utilisation actuelle ou antérieure d'eau superficielle ou souterraine locale, pour la boisson ou la préparation d'aliments et/ou,
    - géophagie ou onychophagie prolongée sur le site actuelle ou antérieure,
    - dépassements répétés du seuil de 10 µg/g de créatinine de ΣAsi-MMA-DMA (et > 11 µg/L pour les enfants de moins de 12 ans).

Figure 4. Stratégie de surveillance médicale des personnes résidant sur un site contaminé par l'arsenic

#### 5.4.4 Recommandations

**R36.** Quand le dépistage ou un contrôle biométriologique montre un dépassement du seuil de 10 µg/g de créatinine (et de celui de 11 µg/L quand il s'agit d'un enfant de moins de 12 ans), la personne (et/ou son entourage adulte quand il s'agit d'un enfant) doit être informée des causes probables du dépassement et des mesures à prendre pour diminuer l'exposition à l'arsenic et les risques de contamination (avis d'experts).

L'efficacité de ces mesures de prévention doit être vérifiée par une nouvelle consultation médicale comprenant un nouveau dosage de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , 1 à 3 mois plus tard (avis d'experts). Quand la personne concernée est une femme enceinte, le délai du contrôle biométriologique doit être aussi court que possible et toujours inférieur à 2 mois (avis d'experts).

Dans tous les cas, une consultation médicale comprenant un nouveau dosage de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , et un rappel des mesures de prévention, est recommandée chez la personne tous les 1 à 3 mois, tant que l'exposition à l'arsenic inorganique est excessive ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}} > 10 \mu\text{g/g}$  créatinine) [et 11 µg/L chez les enfants de moins de 12 ans] (avis d'experts).

**R37.** Même en l'absence de dépassement du seuil de 10 µg/g de créatinine de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , il est recommandé de mettre en place une surveillance biométriologique des personnes résidant sur des sites où la concentration d'arsenic inorganique bioaccessible des sols est supérieure à 25 mg/kg et à risque élevé de contamination :

- enfants âgés de 6 mois à 6 ans ;
- individus, quel que soit leur âge, qui ont des comportements à risque de contamination de type de pica, de géophagie ou d'onychophagie (avis d'experts).
- personnes consommant des légumes produits localement ou une eau locale (hors l'eau distribuée par le réseau public), dont la concentration en arsenic est supérieure à 10 µg/L ou inconnue, lorsque le dépistage a révélé sur le site au moins un dépassement du seuil de 10 µg/g de créatinine (11 µg/L, pour les enfants de moins de 12 ans), quel que soit le statut des individus concernés (avis d'experts).

**R38.** Cette surveillance biométriologique consiste en un mesurage périodique de la somme des concentrations urinaires d'arsenic inorganique, d'acide monométhylarsonique et d'acide diméthylarsinique ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) :

- semestriel chez les enfants de 6 mois à 4 ans ;
- annuel chez les enfants de 5 et 6 ans.
- tous les 3 à 6 mois à partir de 7 ans chez les personnes présentant un comportement à risque ; à cette fréquence, lors de chaque nouvelle consultation, l'interruption des comportements à risque de contamination doit être vérifiée et, dans le cas contraire, un nouveau contrôle biométriologique est recommandé (avis d'experts).

**R39.** Sur les sites où la concentration d'arsenic inorganique bioaccessible des sols est supérieure à 25 mg/kg, avec des cas connus de dépassement du seuil biométabolique de 10 µg/g de créatinine pour  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  (et de celui de 11 µg/L pour les enfants de moins de 12 ans), il est recommandé de mettre en place une surveillance clinique des personnes à risque élevé de développer des complications de leur exposition. Il s'agit des personnes dont l'exposition cumulée est supérieure à 5 ans, surtout en cas :

- d'exposition commencée avant l'âge de 4 ans et/ou
- pendant une durée cumulée d'au moins 1 an :
  - de consommation actuelle ou antérieure, habituelle de légumes produits localement et/ou
  - d'utilisation actuelle ou antérieure d'eaux locales, souterraines ou de surface (hors l'eau distribuée par le réseau local) pour la boisson ou la préparation des aliments et/ou
  - de géophagie ou onychophagie et/ou
- de dépassements répétés du seuil de 10 µg/g de créatinine [et 11 µg/L chez les enfants de moins de 12 ans] de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  (et de celui de 11 µg/L pour les enfants de moins de 12 ans) (avis d'experts).

**R40.** Chez les personnes à risque élevé de développer des effets toxiques de l'arsenic, il est recommandé de rechercher annuellement, à l'occasion d'une consultation, quel que soit le motif initial de cette dernière, des effets cutanés à seuil de dose de l'arsenic (troubles de la pigmentation et lésions d'hyperkératose), associés ou non à des carcinomes cutanés baso-cellulaires et/ou épidermoïdes (spinocellulaires) (grade B).

## **6. Validation**

### **6.1 Avis de la commission**

Lors de la délibération du 22 octobre 2019, la Commission Recommandations, Pertinence, Parcours, Indicateurs a donné un avis favorable à la recommandation de bonne pratique avec demande de modifications mineures qui ont été intégrées.

### **6.2 Adoption par le Collège de la HAS**

Lors de la délibération du 5 février 2020, le Collège de la HAS a adopté la recommandation de bonne pratique avec demande de modifications mineures.

## Annexe 1. Méthode de travail

### ► Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de part : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

#### *Choix du thème de travail*

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

#### *Coordination du projet*

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

### *Groupe de travail*

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

### *Rédaction de l'argumentaire scientifique*

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

### *Rédaction de la version initiale des recommandations*

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

### *Groupe de lecture*

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

### *Version finale des recommandations*

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (cf. tableau 1).

### *Validation par le Collège de la HAS*

La RBP est soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

### *Diffusion*

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

#### ► **Gestion des conflits d'intérêts**

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables [sur le site unique DPI-Santé : https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home](https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home).

#### ► **Actualisation**

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

## Annexe 2. Recherche documentaire

### ► Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage et a été limitée aux publications en langues anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2016 à juillet 2018. Une veille bibliographique a ensuite été effectuée jusqu'à début août 2019.

### Sources

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : base de données Medline ;
- la Cochrane Library ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Ci-dessous, la liste des sites consultés ; dernière consultation : juin 2018

- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail – ANSES
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef
- Expertise collective INSERM
- Haut conseil de la santé publique – HCSP
- Institut national du cancer – INCA
- Institut de santé et de sécurité au travail – INRS
- Santé publique France
- Adelaide Health Technology Assessment – AHTA
- Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire
- Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry
- Alberta Medical Association
- Allied Health Evidence
- American College of Physicians – ACP
- Australia and New Zealand Horizon Scanning Network
- Australian Clinical Practice Guidelines
- British Columbia Guidelines
- California Technology Assessment Forum – CTAF
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
- Canadian Task Force on Preventive Health Care
- Cancer Care Ontario – CCO
- Centers for Disease Control and Prevention – CDC
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
- Centre for Effective Practice
- Centre for Reviews and Dissemination databases
- CMA Infobase
- Cochrane Library
- Conseil supérieur de la santé
- Guidelines International Network – GIN
- Health and Environment Alliance
- Health Council of the Netherlands



- Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
- Horizon Scanning Research & Intelligence Centre
- Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES
- Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
- Institute for Health Economics Alberta – IHE
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
- International Agency for Research on Cancer – IARC
- Malaysian Health Technology Assessment Section
- Medical Services Advisory Committee – MSAC
- Ministry for the Environment New Zealand Government
- National Academy of Sciences
- National Comprehensive Cancer Network – NCCN
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
- National Guideline Clearinghouse – NGC
- National Health and Medical Research Council – NHMRC
- National Health Services Evidence
- National Health Services
- National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
- National Institute for Public Health and the Environment
- New Zealand Guidelines Group – NZGG
- Office of Environmental Health Hazard Assessment
- Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
- Public Health Agency of Canada
- Queensland Government Health Policy Advisory Committee on Technology
- Santé Canada
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
- Singapore Ministry of Health
- Tripdatabase
- UK Department of Health
- United States Environmental Protection Agency
- US National Toxicology Program
- U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF
- World Health Organization

## Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

*In fine*, la dernière révision du document ATSDR, ayant été publiée en février 2016 et prenant en compte les publications disponibles dans les bases de données bibliographiques dans le courant de l'année 2015, les interrogations de Medline et Scopus ont porté sur les publications postérieures au 31 décembre 2015. Plusieurs interrogations de ces bases de données ont été réalisées en utilisant les algorithmes décrits dans le tableau suivant : la première, le 02/02/2018 et la dernière, le 01/08/2019.

**Tableau. Stratégie de recherche initiale dans la base de données Medline.**

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
<b>Sources d'exposition de la population générale à l'arsenic</b>			
<b>Études de cohortes</b>			
ÉTAPE 21	(Arsenic OR Arsenicals!)/de OR arsenic*/ti OR inorganic arsenic*/ti,ab	01/2016 – 07/2018	197
ET			
ÉTAPE 2	(Environmental Exposure! OR Environmental Pollutants! OR Food Chain OR Food Contamination OR Drinking Water)/de OR (food* OR environment* OR water* OR soil* OR inhalation)/ti		
ET			
ÉTAPE 3	(cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud* OR case-control stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies OR Case-Control Studies OR Cross-Sectional Studies OR Epidemiologic Studies)/de OR Observational Study/pt OR epidemiology/subheading OR (epidemiolog* OR general population)/ti,ab OR population/ti		
<b>Effet de l'arsenic sur la santé</b>			
<b>Études de cohortes</b>			
ÉTAPE 4	(Arsenic/toxicity OR Arsenicals!/poisoning OR Arsenicals!/toxicity OR Arsenic Poisoning)/de OR (Arsenic/de AND Chemically-Induced Disorders!/de) OR (arsenic poisoning/ti OR arsenic induced/ti,ab	01/2016 – 07/2018	23
ET	ÉTAPE 3		
<b>Biodisponibilité et bioaccessibilité de l'arsenic dans les sols pollués</b>			
<b>Tout type d'étude</b>			
ÉTAPE 5	(Soil/analysis OR "oil/chemistry OR Soil/poisoning OR Soil Pollutants/poisoning OR Soil Pollutants/chemistry OR Soil Pollutants/analysis)/de OR soil*/ti,ab	01/2016 – 07/2018	69
ET			
ÉTAPE 6	Biological Availability/de OR (biological availability OR bioavailable OR bio-available OR bioaccessible OR bio-accessibility OR bioaccessibility)/ti,ab		
ET	ÉTAPE 1		
<b>Sensibilité à l'arsenic</b>			
<b>Tout type d'étude</b>			
ÉTAPE 7	(Disease Susceptibility OR Genetic Predisposition to Disease OR Anticipation, Genetic)/de OR (susceptibilit* OR vulnerab* OR diathes* OR predisposition* OR predisposed)/ti,ab	01/2016 – 07/2018	79
ET	ÉTAPE 4		
<b>Toxicité de l'arsenic chez les femmes enceintes et les nouveau-nés</b>			
<b>Tout type d'étude</b>			
ÉTAPE 8	(Pregnancy! OR Maternal Exposure OR Prenatal Exposure Delayed Effects OR Infant!)/de OR (infant OR newborn* OR neonatal OR maternal OR pregnan* OR prenatal*)/ti	01/2016 – 07/2018	37
ET	ÉTAPE 4		
<b>Toxicité de l'arsenic chez les enfants, les adolescents et les adultes</b>			
<b>Tout type d'étude</b>			
ÉTAPE 9	(Adult! OR Adolescent OR Child!)/de OR (child* OR adolescent* OR teenager* OR adult* OR elder*)/ti	01/2016 – 07/2018	81
ET	ÉTAPE 1		
<b>Toxicité de l'arsenic et valeurs de référence</b>			
<b>Tout type d'étude</b>			
ÉTAPE 10	(Reference Values OR Threshold Limit Values OR Maximum Tolerated Dose)/de OR (threshold* OR reference value* OR tolerated dose*)/ti,ab	01/2016 – 07/2018	4
ET	ÉTAPE 4		
<b>Toxicité de l'arsenic et dose-réponse</b>			
<b>Tout type d'étude</b>			
ÉTAPE 11	Dose-Response Relationship, Drug!/de OR (dose-response* OR dose-effect*)/ti,ab OR dose*/ti	01/2016 – 07/2018	20
ET	ÉTAPE 4		

<b>Biomarqueurs et détection précoce de l'exposition à l'arsenic</b>		
<b>Tout type d'étude</b>		01/2016 – 07/2018 <b>88</b>
ÉTAPE 12	((Biomarkers! OR Early Diagnosis!)/de OR (biomarker* OR biological marker*)/ti OR (early diagnos* OR early detect* OR preclinical*)/ti,ab) AND ((Arsenic OR Arsenicals! OR Arsenic Poisoning)/de OR (arsenic poisoning OR arsenic induced)/ti,ab OR arsenic*/ti)	
OU		
ÉTAPE 13	(Environmental Monitoring!/de OR (bio-monitoring OR biomonitoring OR biological monitoring)/ti) AND ((Arsenic/blood OR Arsenic/urine OR Arsenic/cerebrospinal fluid)/de OR (arsenic*/ti AND (blood OR urin* OR serum)/ti))	
<b>Toxicocinétique / métabolisme de l'arsenic</b>		
<b>Tout type d'étude</b>		01/2016 – 07/2018 <b>131</b>
ÉTAPE 14	(Arsenic/metabolism OR Arsenic/pharmacokinetics OR Arsenicals!/metabolism OR Arsenicals!/pharmacokinetics)/de maj OR (Toxicokinetics/de maj AND (Arsenic OR Arsenicals!)/de maj) OR ((toxicokinetic* OR metabolism*)/ti AND arsenic*/ti)	
<b>Dépistage d'une exposition à l'arsenic</b>		
<b>Tout type d'étude</b>		01/2016 – 07/2018 <b>14</b>
ÉTAPE 16	(Arsenic OR Arsenicals! OR Arsenic Poisoning)/de OR (arsenic poisoning OR arsenic induced)/ti,ab OR arsenic*/ti	
ET		
ÉTAPE	Mass Screening!/de OR screen*/ti,ab	

de : descripteur ; de maj : descripteur majoré ; ti : titre ; ab : résumé ; ! : explosion du terme générique ; pt : type de publication

### ► Critères de sélection des articles

La littérature sur les effets sur la santé de l'arsenic inorganique, la surveillance biologique des expositions, la détection des effets précoces et la prise en charge médicale des personnes contaminées est très abondante et les publications les plus récentes sur ces différents aspects de la toxicologie de l'arsenic ne sont pas nécessairement les plus pertinentes. Par ailleurs, au cours des dernières décennies, plusieurs agences sanitaires nationales ou internationales ont publié des caractérisations détaillées et motivées des dangers de l'arsenic inorganique.

Il a été décidé d'examiner en première intention ces évaluations, en particulier celles réalisées après 2000 soit :

- celle du Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM, 2001) (281) ;
- celles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2001 et 2011) (1, 22, 32) ;
- celles du California Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA 2004, 2008 et 2011) (128, 256, 284) ;
- celle de Santé Canada (2006) (286) ;
- celle de l'European Food Safety Authority (EFSA, 2009) (8) ;
- celle de l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, 2007 et 2016) (2, 3).

Cette analyse a conduit à retenir une évaluation de référence, la plus récente, celle conduite par l'ATSDR en 2007, puis 2016 (2, 3). Elle a été complétée des données issues des autres monographies sus-citées, d'évaluations des dangers pour l'élaboration de valeurs toxicologiques de références et par une recherche bibliographique conduite dans Medline, Scopus, ciblée sur les publications postérieures au 1<sup>er</sup> janvier 2016.

Une première sélection des articles a été réalisée par lecture du titre et du résumé. Dans le doute, si le titre n'était pas suffisamment explicite, le résumé a été lu. Ont été exclus de la revue systématique les types de publications suivants :

- études de cas, ou de séries de cas ;
- lettres, éditoriaux ;
- résumés et actes de colloques.

Les articles retenus de cette première sélection ont été classés, d'après leur résumé, selon les questions définies par le groupe de pilotage. Les articles sélectionnés ont ensuite été lus en intégralité, et seuls ceux qui remplissaient les critères d'inclusion ont été gardés pour analyse. La lecture des articles sélectionnés en première intention a identifié d'autres articles d'intérêt qui ont été secondairement inclus dans le pool des publications analysées.

Les articles rapportant des études épidémiologiques humaines évaluant l'exposition environnementale à l'arsenic et ses effets sur la santé (études de cohortes, cas-témoin et transversales) sont ceux qui ont été principalement pris en compte, mais quand les données épidémiologiques environnementales étaient insuffisantes, les résultats d'études épidémiologiques conduites en milieu professionnel, voire des données expérimentales chez l'animal, ont également été considérés. De même, des données expérimentales ont été utilisées pour l'évaluation de la bioaccessibilité et de la biodisponibilité de l'arsenic inorganique dans l'environnement et pour la caractérisation de sa toxicocinétique et de son métabolisme.

### ► Résultats

Nombre références identifiées : 737

Nombre de références retenues : 493

## Annexe 3. Note d'appui scientifique et technique de l'Anses

L'Anses a été saisie le 04 mars 2019 par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour la réalisation de l'appui scientifique et technique portant sur une analyse critique du rapport de la Haute Autorité de Santé relatif au « Dépistage, prise en charge et suivi des personnes résidant sur des sites pollués ou potentiellement pollués par l'arsenic » [document de travail, version pour examen par l'Anses du 25/01/19].

### 1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

La Direction générale de la santé (DGS) a saisi la Haute Autorité de Santé (HAS) pour l'élaboration d'une recommandation de bonne pratique sur le thème « Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées à l'arsenic du fait de leur lieu de résidence ». Pour ce faire, un groupe de travail *ad hoc* a été mis en place. Sur la sollicitation de la HAS, l'Anses a désigné Madame Aurélie MATHIEU-HUART pour prendre part aux travaux de ce groupe.

À l'issue de ce travail, la HAS émet des recommandations pour la pratique clinique et propose des valeurs toxicologiques de référence (VTR) chroniques par voie orale et inhalation pour la protection de la population générale contre les effets cancérigènes et non-cancérigènes de l'arsenic ainsi qu'une valeur biologique de référence. La HAS a sollicité l'Anses pour analyser les valeurs ainsi proposées. Il entre en effet dans les missions de l'Agence d'apporter son expertise sur la construction des VTR, comme spécifié dans la note d'information n° DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des VTR pour mener les évaluations de risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués.

L'Anses a ainsi réalisé une analyse critique du rapport et plus particulièrement des parties ayant trait aux :

- VTR ;
- valeurs sanitaires dites *biomonitoring equivalents* et aux modèles PBPK.

### 2. ORGANISATION DES TRAVAUX

La présente note d'appui scientifique et technique a été réalisée par l'unité d'évaluation des substances chimiques de la direction de l'évaluation des risques. Pour son élaboration, l'Anses s'est appuyée sur le comité d'experts spécialisé « valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) et sur le groupe de travail « indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE). Des experts rapporteurs appartenant à ces deux collectifs ont été mandatés pour réaliser cet appui scientifique et technique, en sus d'agents de l'Anses travaillant sur les valeurs de référence.

La méthodologie retenue au regard des délais impartis fut de réaliser une analyse critique des parties du rapport ayant trait plus particulièrement aux VTR, aux valeurs sanitaires dites *biomonitoring equivalents* (BE) et aux modèles PBPK. Les publications sources citées dans le rapport de la HAS ont été consultées à chaque fois que cela a été jugé nécessaire. Une recherche sommaire des VTR existantes a également été effectuée sur des moteurs de recherche (portail des substances chimique de l'INERIS, ITER, EFSA, JECFA<sup>1</sup>, etc.).

<sup>1</sup> <https://substances.ineris.fr/fr>

<https://1/toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet:iter.htm>

<https://www.efsa.eu/fr>

[www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/fr/](http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/fr/)

Les travaux ont été présentés pour commentaires au GT IBE lors de la séance du 08 février 2019 et au CES VSR lors de la séance du 25 janvier et du 21 mars 2019. Un travail de synthèse a ensuite été réalisé par les scientifiques de l'Anses. Lors des travaux sur ce sujet en séance le 21 mars, les

personnes participant directement aux travaux du groupe de la HAS ont fait l'objet d'une mesure de déport.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

#### ▪ Analyse des choix des VTR pour la protection de la population générale

L'Anses souligne le caractère exhaustif du rapport analysé. Néanmoins, malgré les efforts perceptibles pour rendre le document aisément accessible, quelques difficultés de compréhension ont été relevées. À titre d'exemple, il est difficile de bien différencier les effets rapportés lors d'une exposition par voie orale de ceux observés par inhalation (la précision n'étant pas toujours apportée).

Enfin, il peut s'avérer difficile par moments de bien comprendre les recommandations faites car il manque des informations qui éclaireraient le lecteur et conforteraient les choix réalisés (cf. remarques ci-dessous).

Les recommandations relatives aux parties du rapport traitant des VTR (R3-R8) sont rappelées dans les encadrés.

#### • Effets sur la santé de l'arsenic inorganique et relations dose-effet ou dose-réponse

*« R3 - Il est recommandé de retenir les effets cutanés non cancérogènes comme effets critiques à seuil de dose de l'arsenic inorganique, pour l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence pour les expositions chroniques (grade B). »*

La revue bibliographique mise à jour dans le rapport met bien en avant les effets cutanés comme effets critiques à seuil de dose de l'arsenic inorganique, ainsi que l'existence d'une relation dose-réponse aux fins de l'élaboration de VTR. Les autres effets observés surviennent à des niveaux plus élevés d'exposition, à l'exception des altérations des performances intellectuelles. L'argumentaire justifiant le choix de l'effet critique mériterait d'être complété en précisant les raisons de l'exclusion des études sur les altérations des performances intellectuelles.

*« R4 - Pour l'évaluation des dangers de l'arsenic inorganique et des risques associés à l'exposition à ses dérivés par voie orale, il est recommandé de considérer que ses effets cancérogènes sont sans seuil et de retenir, comme effets cancérogènes critiques, les carcinomes cutanés basocellulaires et/ou spino-cellulaires, pour lesquels les relations dose-réponse sont les mieux caractérisées (grade A). »*

Concernant le risque de carcinome cutané, la classification du CIRC n'indique a priori pas la voie d'exposition, ce qui pourrait laisser comprendre que celui-ci peut s'observer par la voie orale ou respiratoire. En revanche, dans le chapitre de synthèse et dans la recommandation R4, c'est la voie orale qui est plutôt ciblée. Ce point mériterait peut-être quelques éléments complémentaires dans le paragraphe « synthèse » pour bien comprendre le raisonnement. Concernant la recommandation, sans la remettre en cause, une phrase pourrait être ajoutée concernant le risque de survenue de cancers broncho-pulmonaires et des voies urinaires et le fait que, bien qu'il existe des preuves suffisantes, leurs relations doses-réponses sont moins bien caractérisées, conduisant à ne pas les retenir comme effets cancérogènes critiques pour dériver les VTR.

#### • VTR pour la protection de la population générale

##### ○ VTR pour les effets à seuil de dose par voie orale

« **R5** - En cas d'exposition par voie orale à l'arsenic inorganique, pour la protection de la population générale contre les effets toxiques à seuil de dose, il est recommandé d'utiliser une valeur toxicologique de référence de 0,3 µg/kg p.c./j (grade B). »

Concernant les effets critiques retenus pour la construction de la VTR par voie orale, à savoir les effets cutanés, les éléments indiqués par l'EFSA suggèrent que la distinction « seuil » versus « sans seuil » n'est pas évidente (EFSA, 2009). Pour cette raison, l'EFSA ne s'est pas orientée vers la construction de VTR mais a préféré proposer des marges d'exposition. Dans cette optique, l'EFSA ne distingue pas les effets cancérigènes des autres effets et propose également des BMC (benchmark concentration) et BMD (benchmark dose) pour ce type d'effet. En outre, l'EFSA recommande pour l'évaluation de la marge d'exposition d'utiliser les plus faibles BMCL<sub>01</sub><sup>2</sup> et BMDL<sub>01</sub> ainsi que les estimations d'exposition les plus élevées (ces BMDCL ont été retenues par l'Anses dans le cadre de l'étude EATi<sup>3</sup>).

Dans le paragraphe « 2.2.3 Synthèse et discussion, VTR pour les effets à seuil de dose et la voie orale », il serait nécessaire d'écrire explicitement que la HAS a procédé à la construction d'une VTR à partir des données de l'EFSA. En effet, le dernier paragraphe expose des éléments quant aux études sources de l'EFSA et un argumentaire sur les BMDL puis sur les facteurs d'incertitude (UF). Ceci est d'autant plus important que la valeur construite est la même que la valeur de l'US EPA ou de l'ATSDR. La recommandation R5 pourrait aussi comporter clairement la mention que le GT de la HAS propose une valeur construite à partir de l'étude de Xia *et al.* utilisée par l'EFSA mais à laquelle le GT de la HAS a appliqué un facteur d'incertitude supplémentaire lié à la variabilité interindividuelle.

Par rapport à cette construction, quelques points ont attiré l'attention des experts :

- L'argumentaire devrait être revu en précisant quels sont les effets cutanés qui sont considérés comme des effets à seuil (puisque'il s'agit ici du choix d'une VTR à seuil d'effet) et en mentionnant plus clairement que, pour certains effets cutanés, il n'est pas possible de savoir s'il s'agit d'effets à seuil ou sans seuil. En effet, si certaines lésions cutanées comme l'hyperkératose disséminée sont des lésions précancéreuses, pour d'autres, il n'existe pas de preuve d'un effet pré-cancérogène ni de preuves que ces effets soient à seuil.
- Par ailleurs, la construction de la VTR à seuil par voie orale devrait être mieux argumentée en justifiant le choix de la BMDL<sub>01</sub> plutôt que de la BMDL<sub>05</sub> ainsi que de l'UFH de 3 en s'appuyant sur l'ensemble des études disponibles sans se limiter à la seule étude clé.

- **VTR pour les effets à seuil de dose par voie respiratoire**

« **R6** - En cas de co-exposition par voie respiratoire, il n'est pas recommandé d'utiliser une VTR spécifique de la voie respiratoire pour la protection de la population générale contre les effets à seuil de dose de l'arsenic. Il est plus adapté de calculer la dose absorbée par voie aérienne et de l'ajouter à la dose absorbée par voie digestive pour comparer la somme à la VTR recommandée pour la voie digestive [0,3 µg/kg p.c./j] (avis d'experts). »

<sup>2</sup> BMC/DL01 : benchmark concentration/dose correspondant à un excès de risque de 1%

<sup>3</sup> Etude de l'alimentation totale infantile

Pour les effets à seuil de dose de l'arsenic, aucune VTR par inhalation n'est retenue par le GT de la HAS. Il n'en existe en effet que deux : une du RIVM caduque<sup>4</sup> et une de l'OEHHA. La VTR de l'OEHHA est rejetée par le GT en indiquant que l'effet critique retenu n'est pas jugé pertinent (perte de points de QI) en l'état actuel des connaissances. L'ajout d'un complément indiquant en quoi les effets retenus par l'OEHHA ne sont pas pertinents serait utile. Par ailleurs, il est mentionné dans la recommandation de calculer une dose absorbée par voie aérienne et de l'ajouter à la dose absorbée par voie digestive au-delà d'une certaine concentration (≥ 30 ng/m<sup>3</sup>). Le choix de cette valeur de 30 ng/m<sup>3</sup> mériterait d'être plus argumenté.

Il est proposé de calculer des doses absorbées (inhalation et ingestion) et de comparer à la VTR recommandée, mais cette VTR n'est pas une VTR interne correspondant à une imprégnation

systémique. Il nous paraît nécessaire de compléter les éléments pour que ce point soit plus clair.

Pour finir, la mention qu'« il n'est pas possible d'utiliser de VTR spécifique à la voie [...] », étayée par les arguments indiqués ci-avant, pourrait être préférée à celle retenue actuellement dans la recommandation et qui n'a pas la même portée : « il n'est pas recommandé d'utiliser une VTR spécifique de la voie [...] ». De la même façon, il pourrait être indiqué « il est plutôt proposé de calculer la dose absorbée... » plutôt qu'« il est plus adapté de calculer la dose absorbée... » d'autant que cette démarche n'est pas habituelle

- **VTR pour les effets sans seuil de dose (cancérogènes) pour la voie orale et la voie respiratoire**

« **R7** - En cas d'exposition par voie orale à l'arsenic inorganique, pour la protection de la population générale contre les effets toxiques sans seuil de dose, il est recommandé d'utiliser des excès de risque unitaire pour une exposition continue, vie entière (70 ans), de  $5 \cdot 10^{-5}$  par  $\mu\text{g/L}$  dans l'eau consommée et de  $1,5 \cdot 10^{-3}$  par  $\mu\text{g/kg p.c./j}$  (grade C). »

« **R8** - Pour l'évaluation des risques cancérogènes associés à l'inhalation d'arsenic inorganique, il est recommandé d'utiliser l'excès de risque unitaire calculé par l'OEHHA, pour une exposition continue, vie entière (70 ans) soit  $3,3 \cdot 10^{-3}$  par  $\mu\text{g/m}^3$  (grade C). »

Considérant les différents éléments exposés, les choix pour les VTR sans seuil pour les voies orale et respiratoire sont cohérents avec les données disponibles. Cependant, les choix de VTR repris de manière synthétique dans les recommandations R7 et RB pourraient être un peu mieux argumentés.

**En conclusion, le CES ne remet pas en cause les VTR proposées dans le projet de rapport ayant fait l'objet de cette analyse. En revanche, certaines parties de l'argumentaire et/ou des recommandations méritent d'être mieux justifiées pour améliorer leur compréhension. Il serait également souhaitable de rendre mieux discernables les éléments que le GT a choisis de ceux qu'il a construits.**

- **Analyse des valeurs sanitaires dites *biomonitoring equivalents* (BE)**

- **Calcul des BE**

L'utilisation de BE à la place de la modélisation PBPK est courante dans le cadre de la dérivation de valeurs biologiques pour des substances à la demi-vie relativement longue et une revue de cette approche a été réalisée par Hays and Aylward en 2009.

Hays *et al.* (2008) proposent un guide de construction des BE, dans lequel ils expliquent que la robustesse des équations à partir desquelles les BE sont construits dépend directement de la robustesse des données de toxicocinétique disponibles. Dans le cas de l'arsenic, il existe une large base de données à la fois chez l'Homme et chez l'animal. La cinétique de l'arsenic est donc bien décrite dans la littérature. Notamment, plusieurs études ont été menées pour étudier le lien entre l'ingestion d'arsenic et les concentrations urinaire, sanguine ou dans les cheveux d'arsenic ou de ses métabolites.

Pour utiliser cette approche BE, il faut s'assurer que l'hypothèse de l'état stationnaire (*steady state*) est réaliste, que le nombre d'études sur lesquelles la fraction excrétée<sup>5</sup> est basée est suffisant et que ces fractions sont stables dans le temps.

Pour estimer la fraction excrétée d'arsenic, Hays *et al.* (2010) se sont appuyés sur trois études d'ingestion contrôlée conduites chez des volontaires sains (Tam *et al.*, 1979 ; Suchet *et al.*, 1981 a et b). Le nombre d'individus pour chaque étude est assez faible, respectivement six, trois et trois. Cependant, ces trois études montrent une bonne stabilité de la fraction excrétée (de 45 à 74%).



De plus, les concentrations urinaires d'arsenic inorganique (iAs), d'acide monométhylarsonique (MMA) et d'acide diméthylarsinique (DMA), ainsi que la somme de ces biomarqueurs de l'exposition à l'arsenic inorganique (iAs, MMA et DMA), présentent une bonne reproductibilité chez les individus au fil du temps (Kile *et al.*, 2009 ; Navas-Acien *et al.*, 2009). Il faut cependant noter que les pourcentages relatifs de iAs, MMA et DMA varient quelque peu d'un échantillon à l'autre et entre les individus (Kile *et al.*, 2009).

Il est important de noter que sur les quatre modèles PBPK humains développés pour l'arsenic et présentés dans le rapport, trois (modèle de Mann, modèle de El Masri et Kenyan et modèle de Yu) ont été ajustés ou validés à partir des mêmes données qui ont permis d'établir les équations de Hays. Les fractions excrétées sont donc, par construction, identiques ou très proches. Seul le modèle de Dong *et al.* 2016 a été calibré à partir d'autres données : données de l'*American diet study* pour la période 2006-2011 qui caractérise l'exposition alimentaire à l'arsenic et celles de l'étude de la National Health and Nutrition Examination Survey (Nhanes) pour la période 2011-2012 qui caractérise l'excrétion urinaire de l'arsenic inorganique et de ses métabolites méthylés.

Il en résulte que l'utilisation d'un modèle PBPK à la place de la fraction excrétée proposée par Hays *et al.* (2010) conduirait à des résultats très proches.

Par ailleurs, concernant les valeurs sanitaires fondées sur les calculs de BE de Hays *et al.*, il est à noter que les valeurs exprimées en concentrations volumiques sont étonnamment plus faibles que celles qui sont exprimées par gramme de créatinine. Les valeurs d'excrétion quotidienne décrites par Hays *et al.* conduisent par calcul à des valeurs moyennes de créatininurie de 0,88 g/L chez les hommes et de 0,75 g/L chez les femmes (adultes). Ces valeurs sont éloignées des valeurs moyennes de créatininurie considérées dans l'enquête nationale américaine « NHANES<sup>6</sup> » et dans l'étude nationale française « ENNS<sup>7</sup> ».

**En conclusion, le CES ne remet pas en cause le choix de l'utilisation des BE élaborés à partir de fractions d'excrétion urinaire de Hays 2010 (versus la modélisation PBPK) pour la dérivation des valeurs dites « sanitaires ».**

---

<sup>5</sup> Rapport entre la dose administrée par voie orale et la quantité excrétée dans les urines

<sup>6</sup> NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

<sup>7</sup> ENNS : étude nationale nutrition santé

- **Un commentaire additionnel porte plus spécifiquement sur la recommandation R12**

<< **R12** - Afin de pouvoir mettre en évidence l'origine environnementale d'une éventuelle surexposition à l'arsenic, il est impératif que les produits de la mer et les aliments à base de riz aient été éliminés du régime alimentaire pendant les 3 jours précédant le prélèvement (grade 8). Il est recommandé de vérifier que cette éviction a été réelle lors de la récupération du prélèvement urinaire (avis d'experts). »

Il n'est pas pertinent de demander de cesser la consommation de riz pendant les 3 jours précédant le prélèvement urinaire, car le riz contient essentiellement de l'arsenic inorganique (forme responsable des effets toxiques) d'autant plus qu'il s'agit d'une des principales sources d'exposition de la population générale.

- **Conclusion**

L'Anses a été saisie le 4 mars 2019 par la HAS pour la réalisation d'un appui scientifique et technique relatif à des propositions de valeurs de référence pour l'arsenic (valeurs toxicologiques de référence et *biomonitoring equivalents*). Cette analyse critique de la démarche de construction de ces valeurs telle que décrite dans le rapport de l'HAS, ne conduit pas à des critiques majeures. L'Agence recommande cependant que certains des choix effectués par le groupe de travail de la HAS soient mieux explicités dans le rapport final et que la formulation de certaines recommandations soit révisée en conséquence.

**MOTS-CLÉS**

Valeur toxicologique de référence, VTR, valeur de référence, *arsenic toxicological reference value*, TRV, *reference value*, arsenic

**BIBLIOGRAPHIE**

Suchet JP, Lauwerys R, Reels H: *Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. International archives of occupational and environmental health 1981a*, 48(2):111-118.

Suchet JP, Lauwerys R, Reels H: *Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. International archives of occupational and environmental health 1981b*, 48(2):111-118.

CIRC (IARC): *Arsenic and arsenic compounds. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. vol. 100C. Lyon, France: WHO; 2012: 41-93.*

Dong Z, Liu C, Liu Y, Yan K, Semple KT, Naidu R: *Using publicly available data, a physiologically-based pharmacokinetic model and Bayesian simulation to improve arsenic non-cancer dose-response. Environment international 2016*, 92-93:239-246.

EFSA- CONTAM: *Scientific opinion on arsenic in food. EFSA Journal 2009*, 7(10):1-99.

Hays, S.M., Aylward, L.L., 2009. *Using biomonitoring equivalents to interpret human biomonitoring data in public health risk context. J. Appl. Toxicol.* 29, 275-288.

Hays, S.M., Aylward, L.L., LaKind, J.S., Bartels, M.J., Sarton, H.A., Boogaard, P.J., Brunk, P.J., Dizio, S., Dourson, M., Goldstein, D.A., Lipscomb, J., Kilpatrick, M.E., Krewski, D., Krishnan, K., Nordberg, M., Okino, M., Tan, Y.-M., Viau, C., Yager, J.W., 2008. *Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop. Regul. Toxicol. Pharmacol.* 51, S4- S15.

Hays SM, Aylward LL, Gagne M, Nong A, Krishnan K: *Biomonitoring equivalents for inorganic arsenic. Regulatory toxicology and pharmacology: RTP 2010*, 58(1):1-9.

Kile, M.L., Hoffman, E., Hsueh, Y.M., Afroz, S., Quamruzzaman, Q., Rahman, M., Mahiuddin, G., Ryan, L., Christiani, D.C., 2009. *Variability in biomarkers of arsenic exposure and metabolism in adults over time. Environ. Health Perspect.* 117, 455-460.

Navas-Acien A, Umans JG, Howard BV, Goessler W, Francesconi KA, Crainiceanu CM, Silbergeld EK, Guallar E: *Urine arsenic concentrations and species excretion patterns in American Indian communities over a 10-year period: the Strong Heart Study. Environmental health perspectives 2009*, 117(9):1428- 1433.

Tarn GK, Charbonneau SM, Bryce F, Pomroy C, Sandi E: *Metabolism of inorganic arsenic (74As) in humans following oral ingestion. Toxicology and applied pharmacology* 1979, 50(2):319-322.

Xia Y, Wade TJ, Wu K, Li Y, Ning Z, Le XC, He X, Chen 8, Feng Y, Mumford JL: *Weil water arsenic exposure, arsenic induced skin-lesions and self-reported morbidity in Inner Mongolia. International journal of environmental research and public health* 2009, 6(3):1010-1025.

Le directeur général, Dr Roger GENET

## Annexe 4. Fiche de renseignements pour l'interprétation des résultats des dosages d'arsenic urinaire

Prescripteur de la surveillance biologique	
Nom du médecin prescripteur (ou cachet du médecin) : ----- -----	
Adresse : -----	
Téléphone : -----	
e-mail : -----	
Date de la prescription : __/__/----	
Identification du préleveur de l'échantillon	
Nom du préleveur : -----	
Qualité du préleveur : -----	
Téléphone : -----	
e-mail : -----	
Recueil et transport de l'échantillon	
Date du prélèvement : __/__/----	Heure du prélèvement : __ h__
Lieu du prélèvement : <input type="checkbox"/> à domicile <input type="checkbox"/> au laboratoire	
Date d'envoi au laboratoire : __/__/----	
S'agit-il de la première miction au lever ? : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Jour de prélèvement dans la semaine : -----	
Mode de transport : <input type="checkbox"/> la Poste <input type="checkbox"/> transporteur <input type="checkbox"/> coursier du laboratoire	
Renseignements individuels	
Nom : -----	Prénom : -----
Sexe : <input type="checkbox"/> féminin <input type="checkbox"/> masculin	Date de naissance : __/__/----
Tabagisme : <input type="checkbox"/> fumeur <input type="checkbox"/> non-fumeur	
Si fumeur actuel, nombre moyen de cigarettes fumées quotidiennement : _____	
Exposition passive à la fumée de fumeurs de l'environnement familial ou professionnel : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Lieu de séjour les 3 dernières semaines : -----	
<b>Consommation au cours des 3 derniers jours :</b>	
• Produits de la mer (poisson, coquillages, crustacés, surimi, œufs de poisson, salicorne, algues...) : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Si oui, préciser quoi et quand : -----	
• Riz : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Si oui, préciser quand et sous quelle forme : -----	
• Petits pots pour bébés : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Si oui, préciser lesquels et quand : -----	
• Légumes produits localement : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Si oui, préciser lesquels et quand : -----	
• Eau d'une source locale ou d'un puits, employée pour la boisson ou la préparation d'aliments : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Si oui, préciser pour quoi faire et quand : -----	
<b>Comportements habituels</b>	
• Onychophagie (ongles rongés) : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
• Géophagie (consommation de terre) ou pica (consommation de matières non comestibles) : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
• Pouce sucé : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
• Autres activités (sportives, de loisirs, etc.), qui selon la personne ou sa famille ont pu l'exposer à la poussière du sol ou à la terre au cours des 3 dernières semaines : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Si oui, préciser lesquelles et quand : -----	

MERCI DE VOS RÉPONSES/ ELLES SONT TRÈS IMPORTANTES POUR QUE VOTRE MÉDECIN  
PUISSE INTERPRÉTER CORRECTEMENT LES RÉSULTATS DU PRÉLÈVEMENT

## Annexe 5. Glossaire

**Bioaccessibilité (orale).** Fraction d'un polluant dissoute dans le système digestif et disponible pour l'absorption gastro-intestinale. La bioaccessibilité orale dépend de la substance et de sa forme (spéciation pour les métaux) mais aussi des caractéristiques des matrices (ex : teneur en matière organique, etc.). Elle peut donc être très variable pour une même substance.

**Biodisponibilité (orale).** Fraction d'un polluant qui, après ingestion, est absorbée au travers de la membrane gastro-intestinale et qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée. La biodisponibilité orale d'une substance dépend donc de sa bioaccessibilité, mais aussi de l'absorption digestive de la fraction bioaccessible et d'une éventuelle transformation métabolique, lors du premier passage (entre le tube digestif et la circulation générale, les substances absorbées par le tube digestif transitent par le foie où elles peuvent être partiellement métabolisées).

**Excès de risque (ER).** Risque supplémentaire dû à une exposition spécifique par rapport au risque dans une population de référence (en général non exposée).

**Excès de risque individuel (ERI).** Probabilité de survenue d'un danger au cours de la vie entière d'un individu, liée à une exposition à un agent cancérigène (sans unité).

**Excès de risque unitaire (ERU).** Estimation de l'ERI pour une exposition vie entière égale à une unité de dose d'agent dangereux. Cet indice est la valeur toxicologique de référence pour les effets toxiques sans seuil. Il représente la pente de la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la courbe dose-réponse et s'exprime, pour une exposition orale ou cutanée, en  $(\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{j})^{-1}$ .

**Indicateur biologique d'exposition (IBE).** Un indicateur biologique d'exposition (IBE) d'un agent chimique peut être la substance mère ou un de ses métabolites dosé(e) dans un milieu biologique, et dont la variation est associée à l'exposition à l'agent.

**Valeur toxicologique de référence (VTR).** Appellation générique regroupant tous les types d'indice toxicologique qui permettent d'établir une relation entre une dose et un effet (toxique à seuil d'effet) ou entre une dose et une probabilité d'effet (toxique sans seuil d'effet). Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) sont établies par des instances internationales (OMS, CIPR, etc.) ou des structures nationales (US-EPA, ATSDR, RIVM, Health, CSHPF, etc.).

## Références

1. World Health Organization, Gomez-Caminero A, Howe PD, Hughes M, Kenyon E, Lewis DR. Arsenic and arsenic compounds. 2nd edition. Geneva: WHO; 2001. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42366/WHO\\_EHC\\_224.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42366/WHO_EHC_224.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for arsenic. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2007. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf>
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Addendum to the toxicological profile for arsenic. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2016. [http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/Arsenic\\_addendum.pdf](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/Arsenic_addendum.pdf)
4. Le Pape P, Battaglia-Brunet F, Parmentier M, Jouliau C, Gassaud C, Fernandez-Rojo L, *et al.* Complete removal of arsenic and zinc from a heavily contaminated acid mine drainage via an indigenous SRB consortium. *J Hazard Mater* 2017;321:764-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.09.060>
5. Albrecht SM, Hansen EB, Higginbotham AP, Kuemmeth F, Jespersen TS, Nygard J, *et al.* Transport signatures of quasiparticle poisoning in a Majorana Island. *Phys Rev Lett* 2017;118(13):137701. <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.118.137701>
6. Grillet JP, Adjemian A, Bernadac G, Bernon J, Brunner F, Garnier R. Arsenic exposure in the wine growing industry in ten French departments. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:130-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-003-0490-1>
7. Marcus SM. Non-accidental poisoning with salicylate. *J Med Soc N J* 1979;76(7):524-5.
8. Contam. Scientific opinion on arsenic in food. *EFSA Journal* 2009;7:1-199.
9. Dobran S, Zagury GJ. Arsenic speciation and mobilization in CCA-contaminated soils: influence of organic matter content. *Sci Total Environ* 2006;364(1-3):239-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.06.006>
10. Girouard E, Zagury GJ. Arsenic bioaccessibility in CCA-contaminated soils: influence of soil properties, arsenic fractionation, and particle-size fraction. *Sci Total Environ* 2009;407:2576-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.12.019>
11. Kim H, Kim DJ, Koo JH, Park JG, Jang YC. Distribution and mobility of chromium, copper, and arsenic in soils collected near CCA-treated wood structures in Korea. *Sci Total Environ* 2007;374:273-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.12.047>
12. Peters HA, Croft WA, Woolson EA, Darcey B, Olson M. Hematological, dermal and neuropsychological disease from burning and power sawing chromium-copper-arsenic (CCA)-treated wood. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986;59 Suppl 7:39-43.
13. Thouin H, Le Forestier L, Gautret P, Dupraz S, Hube D, Battaglia-Brunet F. Detection and quantification of As(III)-oxidizing microbes in soils highly polluted by breaking-down of old chemical ammunition during inter-war. Dans: 6th International Congress on Arsenic in the Environment, Stockholm, Sweden 2016-06-19 2016.
14. Thouin H, Le Forestier L, Gautret P, Hube D, Laperche V, Dupraz S, *et al.* Characterization and mobility of arsenic and heavy metals in soils polluted by the destruction of arsenic-containing shells from the Great War. *Sci Total Environ* 2016;550:658-69.
15. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Arsenic and arsenic compounds. Dans: Arsenic, metals, fibres and dusts. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 100C. Lyon: IARC; 2012. p. 41-93. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100C.pdf>
16. Léonard M, Cavet M. Les expositions aux produits chimiques cancérigènes en 2010. *Dares Analyses* 2013;54:1-7.
17. Smith E, Naidu R. Chemistry of inorganic arsenic in soils: kinetics of arsenic adsorption-desorption. *Environ Geochem Health* 2009;31 Suppl 1:49-59. <http://dx.doi.org/10.1007/s10653-008-9228-z>
18. Resongles E, Casiot C, Freyrier R, Dezileau L, Viers J, Elbaz-Poulichet F. Persisting impact of historical mining activity to metal (Pb, Zn, Cd, Tl, Hg) and metalloid (As, Sb) enrichment in sediments of the Gardon River, Southern France. *Sci Total Environ* 2014;481:509-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.02.078>
19. Barraj LM, Scrafford CG, Eaton WC, Rogers RE, Jeng CJ. Arsenic levels in wipe samples collected from play structures constructed with CCA-treated wood: impact on exposure estimates. *Sci Total Environ* 2009;407:2586-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.12.045>
20. Kakitani T, Hata T, Kajimoto T, Imamura Y. Two possible pathways for the release of arsenic during pyrolysis of chromated copper arsenate (CCA)-treated wood. *J Hazard Mater* 2004;113:247-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2004.05.029>
21. Abbas G, Murtaza B, Bibi I, Shahid M, Niazi NK, Khan MI, *et al.* Arsenic uptake, toxicity, detoxification, and speciation in plants: physiological, biochemical, and molecular aspects. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15010059>

22. World Health Organization. Arsenic. Dans: Air quality guidelines for Europe. Geneva: WHO; 2000. p. 125-7.

[http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0005/74732/E71922.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf)

23. Fillol C, Dor F, Denys S, Tack K, Labat L, Seta N. Arsenic urinary concentrations in children living in a naturally arsenic contaminated area. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2013;23:145-50.

<http://dx.doi.org/10.1038/jes.2012.72>

24. Han X, Lu X, Qinggeletu, Wu Y. Health risks and contamination levels of heavy metals in dusts from parks and squares of an industrial city in semi-arid area of China. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(8).

<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph14080886>

25. Department of Health. Hazards of short-term exposure to arsenic contaminated soil. Olympia: DOH; 1999.

<https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/Pubs/334-784.pdf>

26. Qu CS, Ma ZW, Yang J, Liu Y, Bi J, Huang L. Human exposure pathways of heavy metals in a lead-zinc mining area, Jiangsu Province, China. *PLoS ONE* 2012;7(11):e46793.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0046793>

27. Science Communication Unit, European Commission DG Environment. Soil contamination: impacts on human health. Science for environment policy in-depth report. Bristol: University of the West of England; 2013.

<http://ec.europa.eu/science-environment-policy>

28. Gebel TW, Suchenwirth RH, Bolten C, Dunkelberg HH. Human biomonitoring of arsenic and antimony in case of an elevated geogenic exposure. *Environ Health Perspect* 1998;106:33-9.

29. Hysong T, Burgess J, Cebrián Garcia M, O'Rourke M. House dust and inorganic urinary arsenic in two Arizona mining towns. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2003;13(3):211-8.

30. De Miguel E, Mingot J, Chacon E, Charlesworth S. The relationship between soil geochemistry and the bioaccessibility of trace elements in playground soil. *Environ Geochem Health* 2012;34:677-87.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10653-012-9486-7>

31. Dudka S, Miller W. Permissible concentrations of arsenic and lead in soils based on risk assessment. *Water Air Soil Pollut* 1999;113:127-32.

32. World Health Organization. Arsenic in drinking water. Geneva: WHO; 2011.

[https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/chemicals/arsenic.pdf](https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/arsenic.pdf)

33. Borak J, Hosgood HD. Seafood arsenic: implications for human risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007;47:204-12.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.09.005>

34. Lindberg AL, Goessler W, Gurzau E, Koppova K, Rudnai P, Kumar R, *et al.* Arsenic exposure in Hungary, Romania and Slovakia. *J Environ Monit* 2006;8:203-8.

<http://dx.doi.org/10.1039/b513206a>

35. Ledrans M, Grossier P. Contamination des eaux de consommation par l'arsenic. Approche du risque sanitaire en France. St Maurice, France: Réseau national de Santé publique; 1998.

36. Ministère des solidarités et de la santé. Bilan de la qualité des eaux conditionnées en France. Données 2017. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2018.

[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan\\_national\\_qualite\\_des\\_eaux\\_conditionnees\\_2017.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_national_qualite_des_eaux_conditionnees_2017.pdf)

37. Le Bot B, Lucas JP, Lacroix F, Glorennec P. Exposure of children to metals via tap water ingestion at home: Contamination and exposure data from a nationwide survey in France. *Environ Int* 2016;94:500-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.06.009>

38. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes. Tome 1. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise Maisons-Alfort: Anses; 2011.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER2006sa0361Ra1.pdf>

39. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Etude de l'alimentation totale infantile. Tome 2. Partie 2. Composés inorganiques. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort: Anses; 2016.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part2.pdf>

40. Mingot J, De Miguel E, Chacon E. Assessment of oral bioaccessibility of arsenic in playground soil in Madrid (Spain): a three-method comparison and implications for risk assessment. *Chemosphere* 2011;84:1386-91.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.05.001>

41. Zota AR, Schaidler LA, Ettinger AS, Wright RO, Shine JP, Spengler JD. Metal sources and exposures in the homes of young children living near a mining-impacted Superfund site. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2011;21:495-505.

<http://dx.doi.org/10.1038/jes.2011.21>

42. Glorennec P, Lucas JP, Mandin C, Le Bot B. French children's exposure to metals via ingestion of indoor dust, outdoor playground dust and soil: contamination data. *Environ Int* 2012;45:129-34.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2012.04.010>

43. Rasmussen PE, Subramanian KS, Jessiman BJ. A multi-element profile of housedust in relation to exterior dust and soils in the city of Ottawa, Canada. *Sci Total Environ* 2001;267(1-3):125-40.

44. Baize D. Teneurs totales en éléments traces métalliques dans les sols (France): Références et stratégies d'interprétation. Programme ASPITET. Paris: INRA Editions; 1997.
45. Bradham KD, Scheckel KG, Nelson CM, Seales PE, Lee GE, Hughes MF, *et al.* Relative bioavailability and bioaccessibility and speciation of arsenic in contaminated soils. *Environ Health Perspect* 2011;119:1629-34.  
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1003352>
46. Azam SM, Sarker TC, Naz S. Factors affecting the soil arsenic bioavailability, accumulation in rice and risk to human health: a review. *Toxicol Mech Methods* 2016;26:565-79.  
<http://dx.doi.org/10.1080/15376516.2016.1230165>
47. Yang JK, Barnett MO, Jardine PM, Basta NT, Casteel SW. Adsorption, sequestration, and bioaccessibility of As(V) in soils. *Environ Sci Technol* 2002;36:4562-9.
48. Juhasz AL, Smith E, Weber J, Rees M, Rofe A, Kuchel T, *et al.* In vitro assessment of arsenic bioaccessibility in contaminated (anthropogenic and geogenic) soils. *Chemosphere* 2007;69:69-78.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2007.04.046>
49. Ellickson KM, Meeker RJ, Gallo MA, Buckley BT, Liou PJ. Oral bioavailability of lead and arsenic from a NIST standard reference soil material. *Arch Environ Contam Toxicol* 2001;40:128-35.
50. Carrizales L, Razo I, Tellez-Hernandez JI, Torres-Nerio R, Torres A, Batres LE, *et al.* Exposure to arsenic and lead of children living near a copper-smelter in San Luis Potosi, Mexico: Importance of soil contamination for exposure of children. *Environ Res* 2006;101:1-10.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2005.07.010>
51. Pouschat P, Zagury GJ. In vitro gastrointestinal bioavailability of arsenic in soils collected near CCA-treated utility poles. *Environ Sci Technol* 2006;40:4317-23.
52. Sarkar D, Makris KC, Parra-Noonan MT, Datta R. Effect of soil properties on arsenic fractionation and bioaccessibility in cattle and sheep dipping vat sites. *Environment international* 2007;33(2):164-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2006.09.004>
53. Meunier L, Walker SR, Wragg J, Parsons MB, Koch I, Jamieson HE, *et al.* Effects of soil composition and mineralogy on the bioaccessibility of arsenic from tailings and soil in gold mine districts of Nova Scotia. *Environ Sci Technol* 2010;44:2667-74.  
<http://dx.doi.org/10.1021/es9035682>
54. Ono FB, Guilherme LR, Penido ES, Carvalho GS, Hale B, Toujaguez R, *et al.* Arsenic bioaccessibility in a gold mining area: a health risk assessment for children. *Environ Geochem Health* 2012;34:457-65.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10653-011-9444-9>
55. Freeman GB, Schoof RA, Ruby MV, Davis AO, Dill JA, Liao SC, *et al.* Bioavailability of arsenic in soil and house dust impacted by smelter activities following oral administration in cynomolgus monkeys. *Fundam Appl Toxicol* 1995;28:215-22.
56. Das S, Jean JS, Kar S. Bioaccessibility and health risk assessment of arsenic in arsenic-enriched soils, Central India. *Ecotoxicol Environ Saf* 2013;92:252-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.02.016>
57. Cui JL, Zhao YP, Li JS, Beiyuan JZ, Tsang DCW, Poon CS, *et al.* Speciation, mobilization, and bioaccessibility of arsenic in geogenic soil profile from Hong Kong. *Environ Pollut* 2018;232:375-84.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2017.09.040>
58. Association française de normalisation. Norme AFNOR-ISO/FDIS 17924. Qualité du sol, évaluation de l'exposition humaine par ingestion de sols et de matériaux du sol. Mode opératoire pour l'estimation de la bioaccessibilité/biodisponibilité pour l'homme de métaux dans le sol. Saint Denis la Plaine: AFNOR; 2018.  
<https://m.boutique.afnor.org/norme/iso-179242018/qualite-du-sol-evaluation-de-l-exposition-humaine-par-ingestion-de-sol-et-de-materiaux-du-sol-mode-operatoire-pour-l-estimat/article/866734/xs128112>
59. Dereumeaux C, Kairo C, Zeghnoun A. Synthèse des travaux du Département Santé-Environnement de l'Institut de veille sanitaire sur les variables humaines d'exposition. St Maurice: InVS; 2012.
60. Ministry of Housing Spatial Planning and the Environment, Otte P, Lijzen J, Otte J, Swartjes F, Versluijs C. Evaluation and revision of the CSOIL parameter set. Bilthoven: RIVM; 2001.  
<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701021.pdf>
61. Uneyama C, Toda M, Yamamoto M, Morikawa K. Arsenic in various foods: cumulative data. *Food Addit Contam* 2007;24:447-534.  
<http://dx.doi.org/10.1080/02652030601053121>
62. Sloth JJ, Larsen EH, Julshamn K. Survey of inorganic arsenic in marine animals and marine certified reference materials by anion exchange high-performance liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 2005;53:6011-8.  
<http://dx.doi.org/10.1021/jf047950e>
63. Sloth JJ, Julshamn K. Survey of total and inorganic arsenic content in blue mussels (*Mytilus edulis* L.) from Norwegian fiords: revelation of unusual high levels of inorganic arsenic. *J Agric Food Chem* 2008;56:1269-73.  
<http://dx.doi.org/10.1021/jf073174+>
64. Julshamn K, Duinker A, Nilsen BM, Frantzen S, Maage A, Valdernesnes S, *et al.* A baseline study of levels of mercury, arsenic, cadmium and lead in Northeast Arctic cod (*Gadus morhua*) from different parts of the Barents Sea. *Mar Pollut Bull* 2013;67:187-95.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2012.11.038>
65. Julshamn K, Duinker A, Nilsen BM, Nedreaas K, Maage A. A baseline study of metals in cod (*Gadus morhua*) from the North Sea and coastal norwegian



- waters, with focus on mercury, arsenic, cadmium and lead. *Mar Pollut Bull* 2013;72:264-73.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2013.04.018>
66. Julshamn K, Nilsen BM, Frantzen S, Valdersnes S, Maage A, Nedreaas K, *et al.* Total and inorganic arsenic in fish samples from norwegian waters. *Food Addit Contam Part B Surveill* 2012;5:229-35.  
<http://dx.doi.org/10.1080/19393210.2012.698312>
67. Sirot V, Guerin T, Volatier JL, Leblanc JC. Dietary exposure and biomarkers of arsenic in consumers of fish and shellfish from France. *Sci Total Environ* 2009;407:1875-85.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.11.050>
68. Meharg AA, Sun G, Williams PN, Adomako E, Deacon C, Zhu YG, *et al.* Inorganic arsenic levels in baby rice are of concern. *Environ Pollut* 2008;152:746-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2008.01.043>
69. Jorhem L, Astrand C, Sundstrom B, Baxter M, Stokes P, Lewis J, *et al.* Elements in rice from the Swedish market: 1. Cadmium, lead and arsenic (total and inorganic). *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2008;25:284-92.  
<http://dx.doi.org/10.1080/02652030701474219>
70. Torres-Escribano S, Leal M, Velez D, Montoro R. Total and inorganic arsenic concentrations in rice sold in Spain, effect of cooking, and risk assessments. *Environ Sci Technol* 2008;42:3867-72.
71. Williams PN, Price AH, Raab A, Hossain SA, Feldmann J, Meharg AA. Variation in arsenic speciation and concentration in paddy rice related to dietary exposure. *Environ Sci Technol* 2005;39:5531-40.
72. Sun GX, Williams PN, Zhu YG, Deacon C, Carey AM, Raab A, *et al.* Survey of arsenic and its speciation in rice products such as breakfast cereals, rice crackers and Japanese rice condiments. *Environ Int* 2009;35:473-5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2008.07.020>
73. Rahman MM, Owens G, Naidu R. Arsenic levels in rice grain and assessment of daily dietary intake of arsenic from rice in arsenic-contaminated regions of Bangladesh-implications to groundwater irrigation. *Environ Geochem Health* 2009;31 Suppl 1:179-87.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10653-008-9238-x>
74. Heitkemper DT, Kubachka KM, Halpin PR, Allen MN, Shockey NV. Survey of total arsenic and arsenic speciation in US-produced rice as a reference point for evaluating change and future trends. *Food Addit Contam Part B Surveill* 2009;2:112-20.  
<http://dx.doi.org/10.1080/02652030903148298>
75. Pal A, Chowdhury UK, Mondal D, Das B, Nayak B, Ghosh A, *et al.* Arsenic burden from cooked rice in the populations of arsenic affected and nonaffected areas and Kolkata City in West-Bengal, India. *Environ Sci Technol* 2009;43:3349-55.
76. Signes-Pastor AJ, Deacon C, Jenkins RO, Haris PI, Carbonell-Barrachina AA, Meharg AA. Arsenic speciation in Japanese rice drinks and condiments. *J Environ Monit* 2009;11:1930-4.  
<http://dx.doi.org/10.1039/b911615j>
77. Liang F, Li Y, Zhang G, Tan M, Lin J, Liu W, *et al.* Total and speciated arsenic levels in rice from China. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2010;27:810-6.  
<http://dx.doi.org/10.1080/19440041003636661>
78. Fu Y, Chen M, Bi X, He Y, Ren L, Xiang W, *et al.* Occurrence of arsenic in brown rice and its relationship to soil properties from Hainan Island, China. *Environ Pollut* 2011;159:1757-62.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2011.04.018>
79. Burlo F, Ramirez-Gandolfo A, Signes-Pastor AJ, Haris PI, Carbonell-Barrachina AA. Arsenic contents in Spanish infant rice, pureed infant foods, and rice. *J Food Sci* 2012;77(1):T15-9.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02502.x>
80. Sommella A, Deacon C, Norton G, Pigna M, Violante A, Meharg AA. Total arsenic, inorganic arsenic, and other elements concentrations in Italian rice grain varies with origin and type. *Environ Pollut* 2013;181:38-43.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2013.05.045>
81. Rintala EM, Ekholm P, Koivisto P, Peltonen K, Venalainen ER. The intake of inorganic arsenic from long grain rice and rice-based baby food in Finland - low safety margin warrants follow up. *Food Chem* 2014;150:199-205.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.10.155>
82. Sinha B, Bhattacharyya K. Arsenic toxicity in rice with special reference to speciation in Indian grain and its implication on human health. *J Sci Food Agric* 2015;95:1435-44.  
<http://dx.doi.org/10.1002/jsfa.6839>
83. Cano-Lamadrid M, Munera-Picazo S, Burlo F, Hojjati M, Carbonell-Barrachina AA. Total and inorganic arsenic in Iranian rice. *J Food Sci* 2015;80:T1129-35.  
<http://dx.doi.org/10.1111/1750-3841.12849>
84. Chen HL, Lee CC, Huang WJ, Huang HT, Wu YC, Hsu YC, *et al.* Arsenic speciation in rice and risk assessment of inorganic arsenic in Taiwan population. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;23:4481-8.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11356-015-5623-z>
85. Huang Y, Wang M, Mao X, Qian Y, Chen T, Zhang Y. Concentrations of Inorganic Arsenic in Milled Rice from China and Associated Dietary Exposure Assessment. *J Agric Food Chem* 2015;63:10838-45.  
<http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04164>
86. Mataveli LR, Buzzo ML, de Arauz LJ, Carvalho MF, Arakaki EE, Matsuzaki R, *et al.* Total arsenic, cadmium, and lead determination in brazilian rice samples using ICP-MS. *J Anal Methods Chem* 2016;2016:3968786.  
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/3968786>
87. Hensawang S, Chanpiwat P. Health impact assessment of arsenic and cadmium intake via rice

- consumption in Bangkok, Thailand. *Environ Monit Assess* 2017;189:599.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10661-017-6321-8>
88. Mania M, Rebeniak M, Szydal T, Starska K, Wojciechowska-Mazurek M, Postupolski J. Exposure assessment of the population in Poland to the toxic effects of arsenic compounds present in rice and rice based products. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2017;68:339-46.
89. Guillod-Magnin R, Bruschiweiler BJ, Aubert R, Haldimann M. Arsenic species in rice and rice-based products consumed by toddlers in Switzerland. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2018;1-15.  
<http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2018.1440641>
90. Meharg AA, Williams PN, Adomako E, Lawgali YY, Deacon C, Villada A, *et al.* Geographical variation in total and inorganic arsenic content of polished (white) rice. *Environ Sci Technol* 2009;43:1612-7.
91. Rahman MA, Hasegawa H. High levels of inorganic arsenic in rice in areas where arsenic-contaminated water is used for irrigation and cooking. *Sci Total Environ* 2011;409:4645-55.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.07.068>
92. Islam S, Rahman MM, Islam MR, Naidu R. Arsenic accumulation in rice: Consequences of rice genotypes and management practices to reduce human health risk. *Environ Int* 2016;96:139-55.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.09.006>
93. Bakhat HF, Zia Z, Fahad S, Abbas S, Hammad HM, Shahzad AN, *et al.* Arsenic uptake, accumulation and toxicity in rice plants: Possible remedies for its detoxification: A review. *Environ Sci Pollut Res Int* 2017;24:9142-58.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11356-017-8462-2>
94. Gilbert-Diamond D, Cottingham KL, Gruber JF, Punshon T, Sayarath V, Gandolfi AJ, *et al.* Rice consumption contributes to arsenic exposure in US women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:20656-60.  
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1109127108>
95. Mandal U, Singh P, Kundu AK, Chatterjee D, Nriagu J, Bhowmick S. Arsenic retention in cooked rice: Effects of rice type, cooking water, and indigenous cooking methods in West Bengal, India. *Sci Total Environ* 2019;648:720-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.172>
96. Sun GX, Van de Wiele T, Alava P, Tack F, Du Laing G. Arsenic in cooked rice: effect of chemical, enzymatic and microbial processes on bioaccessibility and speciation in the human gastrointestinal tract. *Environ Pollut* 2012;162:241-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2011.11.021>
97. Naito S, Matsumoto E, Shindoh K, Nishimura T. Effects of polishing, cooking, and storing on total arsenic and arsenic species concentrations in rice cultivated in Japan. *Food Chem* 2015;168:294-301.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.07.060>
98. Yim SR, Kim JH, Choi MH, Park GY, Shim SM, Chung MS. Systematic Investigation of the Reduction of Inorganic Arsenic and Bioactive Nutrients in Rice with Various Cooking Techniques. *J Food Prot* 2017;19:24-32.  
<http://dx.doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-17-095>
99. He Y, Pedigo CE, Lam B, Cheng Z, Zheng Y. Bioaccessibility of arsenic in various types of rice in an in vitro gastrointestinal fluid system. *J Environ Sci Health B* 2012;47:74-80.  
<http://dx.doi.org/10.1080/03601234.2012.611431>
100. Li HB, Li J, Zhao D, Li C, Wang XJ, Sun HJ, *et al.* Arsenic relative bioavailability in rice using a mouse arsenic urinary excretion bioassay and its application to assess human health risk. *Environ Sci Technol* 2017;51:4689-96.  
<http://dx.doi.org/10.1021/acs.est.7b00495>
101. Brandon EF, Janssen PJ, de Wit-Bos L. Arsenic: bioaccessibility from seaweed and rice, dietary exposure calculations and risk assessment. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2014;31:1993-2003.  
<http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2014.974687>
102. Rebelo FM, Caldas ED. Arsenic, lead, mercury and cadmium: toxicity, levels in breast milk and the risks for breastfed infants. *Environ Res* 2016;151:671-88.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.08.027>
103. Almeida AA, Lopes CM, Silva AM, Barrado E. Trace elements in human milk: correlation with blood levels, inter-element correlations and changes in concentration during the first month of lactation. *J Trace Elem Med Biol* 2008;22:196-205.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2008.03.007>
104. Handson PD. Lead and arsenic levels in wines produced from vineyards where lead arsenate sprays are used for caterpillar control. *J Sci Food Agric* 1984;35:215-8.
105. Crecelius EA. Arsenite and arsenate levels in wine. *Bull Environ Contam Toxicol* 1977;18:227-30.
106. Cohen SM, Arnold LL, Beck BD, Lewis AS, Eldan M. Evaluation of the carcinogenicity of inorganic arsenic. *Crit Rev Toxicol* 2013;43:711-52.  
<http://dx.doi.org/10.3109/10408444.2013.827152>
107. Monnot AD, Tvermoes BE, Gerads R, Gurleyuk H, Paustenbach DJ. Risks associated with arsenic exposure resulting from the consumption of California wines sold in the United States. *Food Chem* 2016;211:107-13.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.05.013>
108. Huang JH, Hu KN, Ilgen J, Ilgen G. Occurrence and stability of inorganic and organic arsenic species in wines, rice wines and beers from Central European market. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2012;29:85-93.  
<http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2011.615029>

109. Fillol C, Dor F, Clozel B, Gorla S, Seta N. Does arsenic in soil contribute to arsenic urinary concentrations in a French population living in a naturally arsenic contaminated area? *Sci Total Environ* 2010;408:6011-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.08.039>
110. Saoudi A, Zeghnoun A, Bidondo ML, Garnier R, Cirimele V, Persoons R, *et al.* Urinary arsenic levels in the french adult population: the french national nutrition and health study, 2006-2007. *Sci Total Environ* 2012;433:206-15.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.06.053>
111. Xue J, Zartarian V, Wang SW, Liu SV, Georgopoulos P. Probabilistic modeling of dietary arsenic exposure and dose and evaluation with 2003-2004 NHANES data. *Environ Health Perspect* 2010;118:345-50.  
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0901205>
112. McBride MB, Simon T, Tam G, Wharton S. Lead and arsenic uptake by leafy vegetables grown on contaminated soils: effects of mineral and organic amendments. *Water Air Soil Pollut* 2013;224.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11270-012-1378-z>
113. Ramirez-Andreotta MD, Brusseau ML, Artiola JF, Maier RM. A greenhouse and field-based study to determine the accumulation of arsenic in common homegrown vegetables grown in mining-affected soils. *Sci Total Environ* 2013;443:299-306.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.10.095>
114. Ramirez-Andreotta MD, Brusseau ML, Beamer P, Maier RM. Home gardening near a mining site in an arsenic-endemic region of Arizona: assessing arsenic exposure dose and risk via ingestion of home garden vegetables, soils, and water. *Sci Total Environ* 2013;454:455:373-82.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.02.063>
115. Bhatti SM, Anderson CW, Stewart RB, Robinson BH. Risk assessment of vegetables irrigated with arsenic-contaminated water. *Environ Sci Process Impacts* 2013;15:1866-75.  
<http://dx.doi.org/10.1039/c3em00218g>
116. Su SW, Tsui CC, Lai HY, Chen ZS. Food safety and bioavailability evaluations of four vegetables grown in the highly arsenic-contaminated soils on the Guandu Plain of northern Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:4091-107.  
<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph110404091>
117. Durand C, Sauthier N, Schwoebel V. Assessment of exposure to soils contaminated with lead, cadmium, and arsenic near a zinc smelter, Cassiopee Study, France, 2008. *Environ Monit Assess* 2015;187:352.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10661-015-4587-2>
118. Uddh-Soderberg TE, Gunnarsson SJ, Hogmalm KJ, Lindegard MI, Augustsson AL. An assessment of health risks associated with arsenic exposure via consumption of homegrown vegetables near contaminated glassworks sites. *Sci Total Environ* 2015;536:189-97.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.07.018>
119. Defoe PP, Hettiarachchi GM, Benedict C, Martin S. Safety of gardening on lead- and arsenic-contaminated urban brownfields. *J Environ Qual* 2014;43(6):2064-78.  
<http://dx.doi.org/10.2134/jeq2014.03.0099>
120. Arslan B, Djamgoz MBA, Akün E. Arsenic: a review on exposure pathways, accumulation, mobility and transmission into the human food chain. *Rev Environ Contam Toxicol* 2017;243:27-51.  
[http://dx.doi.org/10.1007/398\\_2016\\_18](http://dx.doi.org/10.1007/398_2016_18)
121. Chung SW. How effective are common household preparations on removing pesticide residues from fruit and vegetables? A review. *J Sci Food Agric* 2018;98(8):2857-70.  
<http://dx.doi.org/10.1002/jsfa.8821>
122. Garnier R. Arsenic. Dans: Baud F, Garnier R, ed. *Toxicologie clinique*. Paris: Lavoisier Médecine; 2017. p. 1054-61.
123. Zhou J, Meng R, Yang BF. Comparing two arsenic trioxide administration methods in APL therapy. *Chin Med J* 2004;117(9):1411-3.
124. Hantson P, Haufroid V, Buchet JP, Mahieu P. Acute arsenic poisoning treated by intravenous dimercaptosuccinic acid (DMSA) and combined extrarenal epuration techniques. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:1-6.
125. Vantroyen B, Heillier JF, Meulemans A, Michels A, Buchet JP, Vanderschueren S, *et al.* Survival after a lethal dose of arsenic trioxide. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:889-95.
126. Ishitsuka K, Shirahashi A, Iwao Y, Shishime M, Takamatsu Y, Takatsuka Y, *et al.* Bone marrow necrosis in a patient with acute promyelocytic leukemia during re-induction therapy with arsenic trioxide. *Eur J Haematol* 2004;72:280-4.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.0902-4441.2003.00206.x>
127. Seavolt MB, Sarro RA, Levin K, Camisa C. Mees' lines in a patient following acute arsenic intoxication. *Int J Dermatol* 2002;41:399-401.
128. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. Arsenic. Public health goal for arsenic in drinking water. Sacramento: OEHHA; 2004.  
<https://oehha.ca.gov/media/downloads/water/public-health-goal/asfinal.pdf>
129. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. Lyon: IARC; 2004.  
[http://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/2661/be62bf756a4a6eaafe4ca5599d2bf8c73427d788.pdf](http://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2661/be62bf756a4a6eaafe4ca5599d2bf8c73427d788.pdf)
130. Guo X, Fujino Y, Kaneko S, Wu K, Xia Y, Yoshimura T. Arsenic contamination of groundwater and prevalence of arsenical dermatosis in the Hetao plain area, Inner Mongolia, China. *Mol Cell Biochem* 2001;222:137-40.

131. Watson K, Creamer D. Arsenic-induced keratoses and Bowen's disease. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:46-8.
132. Ahsan H, Chen Y, Parvez F, Zablotska L, Argos M, Hussain I, *et al.* Arsenic exposure from drinking water and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh: baseline results from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study. *Am J Epidemiol* 2006;163:1138-48. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwj154>
133. Rahman M, Vahter M, Sohel N, Yunus M, Wahed MA, Streatfield PK, *et al.* Arsenic exposure and age and sex-specific risk for skin lesions: a population-based case-referent study in Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2006;114:1847-52.
134. Xia Y, Wade TJ, Wu K, Li Y, Ning Z, Le XC, *et al.* Well water arsenic exposure, arsenic induced skin-lesions and self-reported morbidity in Inner Mongolia. *Int J Environ Res Public Health* 2009;6:1010-25. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph6031010>
135. Haque R, Mazumder DN, Samanta S, Ghosh N, Kalman D, Smith MM, *et al.* Arsenic in drinking water and skin lesions: dose-response data from West Bengal, India. *Epidemiology* 2003;14:174-82. <http://dx.doi.org/10.1097/01.EDE.0000040361.55051.54>
136. Karagas MR, Gossai A, Pierce B, Ahsan H. Drinking water arsenic contamination, skin lesions, and malignancies: a systematic review of the global evidence. *Curr Environ Health Rep* 2015;2:52-68. <http://dx.doi.org/10.1007/s40572-014-0040-x>
137. Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS, Yeh S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst* 1968;40:453-63.
138. La Rocca B, Doornaert B. Elaboration de nouvelles valeurs toxicologiques de référence pour l'arsenic : INERIS; 2007.
139. Paul S, Majumdar S, Giri AK. Genetic susceptibility to arsenic-induced skin lesions and health effects: a review. *Genes Environ* 2015;37:23. <http://dx.doi.org/10.1186/s41021-015-0023-7>
140. Jansen RJ, Argos M, Tong L, Li J, Rakibuz-Zaman M, Islam MT, *et al.* Determinants and consequences of arsenic metabolism efficiency among 4,794 individuals: Demographics, lifestyle, genetics, and toxicity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:381-90. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0718>
141. Lindberg AL, Rahman M, Persson LA, Vahter M. The risk of arsenic induced skin lesions in Bangladeshi men and women is affected by arsenic metabolism and the age at first exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;230:9-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2008.02.001>
142. Yu RC, Hsu KH, Chen CJ, Froines JR. Arsenic methylation capacity and skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:1259-62.
143. Sanchez TR, Perzanowski M, Graziano JH. Inorganic arsenic and respiratory health, from early life exposure to sex-specific effects: A systematic review. *Environ Res* 2016;147:537-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.02.009>
144. Sanchez TR, Powers M, Perzanowski M, George CM, Graziano JH, Navas-Acien A. A meta-analysis of arsenic exposure and lung function: is there evidence of restrictive or obstructive lung disease ? *Curr Environ Health Rep* 2018. <http://dx.doi.org/10.1007/s40572-018-0192-1>
145. Argos M, Parvez F, Rahman M, Rakibuz-Zaman M, Ahmed A, Hore SK, *et al.* Arsenic and lung disease mortality in Bangladeshi adults. *Epidemiology* 2014;25:536-43. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.000000000000106>
146. Parvez F, Chen Y, Brandt-Rauf PW, Slavkovich V, Islam T, Ahmed A, *et al.* A prospective study of respiratory symptoms associated with chronic arsenic exposure in Bangladesh: findings from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS). *Thorax* 2010;65:528-33. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.119347>
147. Majumdar KK, Guha Mazumder DN, Ghose N, Ghose A, Lahiri S. Systemic manifestations in chronic arsenic toxicity in absence of skin lesions in West Bengal. *Indian J Med Res* 2009;129:75-82.
148. Nevens F, Fevery J, Van Steenberghe W, Scirot R, Desmet V, De Groote J. Arsenic and non-cirrhotic portal hypertension. A report of eight cases. *J Hepatol* 1990;11:80-5.
149. Rosenberg HG. Systemic arterial disease and chronic arsenicism in infants. *Arch Pathol* 1974;97:360-5.
150. Roth F. Arsen, Leber, Tumoren; Hamangioendotheliom. *Z Krebsforsch* 1957;61:468-503.
151. Luchtrath H. Die Leberzirrhose bei chronischer Arsenvergiftung der Winzer. *Dtsch Med Wochenschr* 1972;97:21-2.
152. Goebel HH, Schmidt PF, Bohl J, Tettenborn B, Kramer G, Gutmann L. Polyneuropathy due to acute arsenic intoxication: biopsy studies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990;49:137-49.
153. Lagerkvist BJ, Zetterlund B. Assessment of exposure to arsenic among smelter workers: a five-year follow-up. *Am J Ind Med* 1994;25:477-88.
154. Gerr F, Letz R, Ryan PB, Green RC. Neurological effects of environmental exposure to arsenic in dust and soil among humans. *Neurotoxicology* 2000;21:475-87.
155. Fincher RM, Koerker RM. Long-term survival in acute arsenic encephalopathy. Follow-up using newer measures of electrophysiologic parameters. *Am J Med* 1987;82:549-52.

156. Zierold KM, Knobeloch L, Anderson H. Prevalence of chronic diseases in adults exposed to arsenic-contaminated drinking water. *Am J Public Health* 2004;94:1936-7.
157. Calderon J, Navarro ME, Jimenez-Capdeville ME, Santos-Diaz MA, Golden A, Rodriguez-Leyva I, *et al.* Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environ Res* 2001;85:69-76.  
<http://dx.doi.org/10.1006/enrs.2000.4106>
158. Calderon RL, Abernathy CO, Thomas DJ. Consequences of acute and chronic exposure to arsenic in children. *Pediatr Ann* 2004;33:461-6.
159. Tsai SY, Chou HY, The HW, Chen CM, Chen CJ. The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence. *Neurotoxicology* 2003;24:747-53.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0161-813X\(03\)00029-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-813X(03)00029-9)
160. Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, van Geen A, *et al.* Water arsenic exposure and children's intellectual function in Arahazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2004;112:1329-33.
161. Rosado JL, Ronquillo D, Kordas K, Rojas O, Alatorre J, Lopez P, *et al.* Arsenic exposure and cognitive performance in Mexican schoolchildren. *Environ Health Perspect* 2007;115:1371-5.  
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.9961>
162. Tsuji JS, Garry MR, Perez V, Chang ET. Low-level arsenic exposure and developmental neurotoxicity in children: A systematic review and risk assessment. *Toxicology* 2015;337:91-107.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2015.09.002>
163. Hamadani JD, Tofail F, Nermell B, Gardner R, Shiraji S, Bottai M, *et al.* Critical windows of exposure for arsenic-associated impairment of cognitive function in pre-school girls and boys: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2011;40(6):1593-604.  
<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyr176>
164. Wang B, Liu J, Liu B, Liu X, Yu X. Prenatal exposure to arsenic and neurobehavioral development of newborns in China. *Environ Int* 2018;121(Pt 1):421-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2018.09.031>
165. Freire C, Amaya E, Gil F, Fernandez MF, Murcia M, Llop S, *et al.* Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and Childhood (INMA) Project. *The Science of the total environment* 2018;621:340-51.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.273>
166. Parajuli RP, Fujiwara T, Umezaki M, Watanabe C. Association of cord blood levels of lead, arsenic, and zinc with neurodevelopmental indicators in newborns: a birth cohort study in Chitwan Valley, Nepal. *Environ Res* 2013;121:45-51.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2012.10.010>
167. Lagerkvist BE, Linderholm H. Cold hands after exposure to arsenic or vibrating tools: effects of ketanserin on finger blood pressure and skin temperature. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986;58:327-32.
168. Lagerkvist BE, Linderholm H, Nordberg GF. Arsenic and Raynaud's phenomenon. Vasospastic tendency and excretion of arsenic in smelter workers before and after the summer vacation. *Int Arch Occup Environ Health* 1988;60:361-4.
169. Yu HS, Liao WT, Chang KL, Yu CL, Chen GS. Arsenic induces tumor necrosis factor alpha release and tumor necrosis factor receptor 1 signaling in T helper cell apoptosis. *J Invest Dermatol* 2002;119:812-9.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.00475.x>
170. Tseng CH, Huang YK, Huang YL, Chung CJ, Yang MH, Chen CJ, *et al.* Arsenic exposure, urinary arsenic speciation, and peripheral vascular disease in blackfoot disease-hyperendemic villages in Taiwan. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;206:299-308.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2004.11.022>
171. Jensen GE, Hansen ML. Occupational arsenic exposure and glycosylated haemoglobin. *Analyst* 1998;123:77-80.
172. Li X, Li B, Xi S, Zheng Q, Wang D, Sun G. Association of urinary monomethylated arsenic concentration and risk of hypertension: a cross-sectional study from arsenic contaminated areas in northwestern China. *Environ Health* 2013;12:37.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-12-37>
173. Li X, Li B, Xi S, Zheng Q, Lv X, Sun G. Prolonged environmental exposure of arsenic through drinking water on the risk of hypertension and type 2 diabetes. *Environ Sci Pollut Res Int* 2013;20:8151-61.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11356-013-1768-9>
174. Tollestrup K, Daling JR, Allard J. Mortality in a cohort of orchard workers exposed to lead arsenate pesticide spray. *Arch Environ Health* 1995;50:221-9.
175. Chen CJ, Chiou HY, Chiang MH, Lin LJ, Tai TY. Dose-response relationship between ischemic heart disease mortality and long-term arsenic exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:504-10.
176. Chiou HY, Huang WI, Su CL, Chang SF, Hsu YH, Chen CJ. Dose-response relationship between prevalence of cerebrovascular disease and ingested inorganic arsenic. *Stroke* 1997;28:1717-23.
177. Wang CH, Hsiao CK, Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, Chen SY, *et al.* A review of the epidemiologic literature on the role of environmental arsenic exposure and cardiovascular diseases. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;222:315-26.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2006.12.022>
178. Wang CH, Jeng JS, Yip PK, Chen CL, Hsu LI, Hsueh YM, *et al.* Biological gradient between long-term arsenic exposure and carotid atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1804-9.
179. Rahman M, Sohel N, Yunus M, Chowdhury ME, Hore SK, Zaman K, *et al.* A prospective cohort study of

stroke mortality and arsenic in drinking water in Bangladeshi adults. *BMC Public Health* 2014;14:174.

<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-14-174>

180. Wu MM, Chiou HY, Chen CL, Wang YH, Hsieh YC, Lien LM, *et al.* GT-repeat polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter is associated with cardiovascular mortality risk in an arsenic-exposed population in northeastern Taiwan. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;248:226-33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2010.08.005>

181. Hsieh YC, Hsieh FI, Lien LM, Chou YL, Chiou HY, Chen CJ. Risk of carotid atherosclerosis associated with genetic polymorphisms of apolipoprotein E and inflammatory genes among arsenic exposed residents in Taiwan. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;227:1-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2007.10.013>

182. Sidhu MS, Desai KP, Lynch HN, Rhomberg LR, Beck BD, Venditti FJ. Mechanisms of action for arsenic in cardiovascular toxicity and implications for risk assessment. *Toxicology* 2015;331:78-99.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2015.02.008>

183. Kuo CC, Moon KA, Wang SL, Silbergeld E, Navas-Acien A. The association of arsenic metabolism with cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a systematic review of the epidemiological evidence. *Environ Health Perspect* 2017;125:087001.

<http://dx.doi.org/10.1289/EHP577>

184. Tsuji JS, Perez V, Garry MR, Alexander DD. Association of low-level arsenic exposure in drinking water with cardiovascular disease: a systematic review and risk assessment. *Toxicology* 2014;323:78-94.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2014.06.008>

185. Moon K, Guallar E, Navas-Acien A. Arsenic exposure and cardiovascular disease: an updated systematic review. *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:542-55.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11883-012-0280-x>

186. Tseng CH, Chong CK, Heng LT, Tseng CP, Tai TY. The incidence of type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50 Suppl 2:S61-4.

187. Tseng CH, Tai TY, Chong CK, Tseng CP, Lai MS, Lin BJ, *et al.* Long-term arsenic exposure and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a cohort study in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Environ Health Perspect* 2000;108:847-51.

188. Ettinger AS, Zota AR, Amarasiwardena CJ, Hopkins MR, Schwartz J, Hu H, *et al.* Maternal arsenic exposure and impaired glucose tolerance during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2009;117:1059-64.

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp0800533>

189. Sung TC, Huang JW, Guo HR. Association between arsenic exposure and diabetes: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2015;2015:368087.

<http://dx.doi.org/10.1155/2015/368087>

190. Maull EA, Ahsan H, Edwards J, Longnecker MP, Navas-Acien A, Pi J, *et al.* Evaluation of the association

between arsenic and diabetes: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect* 2012;120:1658-70.

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1104579>

191. Enterline PE, Marsh GM. Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *Am J Epidemiol* 1982;116:895-911.

192. Lubin JH, Pottern LM, Stone BJ, Fraumeni JF, Jr. Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers: results from more than 50 years of follow-up. *Am J Epidemiol* 2000;151:554-65.

193. Rahman M, Wingren G, Axelson O. Diabetes mellitus among Swedish art glass workers--an effect of arsenic exposure? *Scand J Work Environ Health* 1996;22:146-9.

194. Coronado-Gonzalez JA, Del Razo LM, Garcia-Vargas G, Sanmiguel-Salazar F, Escobedo-de la Pena J. Inorganic arsenic exposure and type 2 diabetes mellitus in Mexico. *Environ Res* 2007;104:383-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2007.03.004>

195. Pan WC, Seow WJ, Kile ML, Hoffman EB, Quamruzzaman Q, Rahman M, *et al.* Association of low to moderate levels of arsenic exposure with risk of type 2 diabetes in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 2013;178:1563-70.

<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt195>

196. Brauner EV, Nordsborg RB, Andersen ZJ, Tjonneland A, Loft S, Raaschou-Nielsen O. Long-term exposure to low-level arsenic in drinking water and diabetes incidence: a prospective study of the diet, cancer and health cohort. *Environ Health Perspect* 2014;122:1059-65.

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408198>

197. Del Razo LM, Garcia-Vargas GG, Valenzuela OL, Castellanos EH, Sanchez-Pena LC, Currier JM, *et al.* Exposure to arsenic in drinking water is associated with increased prevalence of diabetes: a cross-sectional study in the Zimapan and Lagunera regions in Mexico. *Environ Health* 2011;10:73.

<http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-10-73>

198. Lewis DR, Southwick JW, Ouellet-Hellstrom R, Rench J, Calderon RL. Drinking water arsenic in Utah: a cohort mortality study. *Environ Health Perspect* 1999;107:359-65.

199. Grau-Perez M, Kuo CC, Gribble MO, Balakrishnan P, Jones Spratlen M, Vaidya D, *et al.* Association of low-moderate arsenic exposure and arsenic metabolism with incident diabetes and insulin resistance in the strong heart family study. *Environ Health Perspect* 2017;125:127004.

<http://dx.doi.org/10.1289/EHP2566>

200. Chen JW, Wang SL, Wang YH, Sun CW, Huang YL, Chen CJ, *et al.* Arsenic methylation, GSTO1 polymorphisms, and metabolic syndrome in an arseniasis endemic area of southwestern Taiwan. *Chemosphere* 2012;88:432-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.02.059>

201. Mendez MA, Gonzalez-Horta C, Sanchez-Ramirez B, Ballinas-Casarrubias L, Ceron RH, Morales DV, *et al.* Chronic exposure to arsenic and markers of cardiometabolic risk: a cross-sectional study in Chihuahua, Mexico. *Environ Health Perspect* 2016;124:104-11.  
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408742>
202. Nizam S, Kato M, Yatsuya H, Khalequzzaman M, Ohnuma S, Naito H, *et al.* Differences in urinary arsenic metabolites between diabetic and non-diabetic subjects in Bangladesh. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:1006-19.  
<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph10031006>
203. Kuo CC, Howard BV, Umans JG, Gribble MO, Best LG, Francesconi KA, *et al.* Arsenic exposure, arsenic metabolism, and incident diabetes in the strong heart study. *Diabetes Care* 2015;38:620-7.  
<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1641>
204. Ng JC, Qi L, Moore MR. HPLC measurement of harderoporphyrin in the harderian glands of rodents as a biomarker for sub-lethal or chronic arsenic exposure. *Toxicol Lett* 2002;133:93-101.
205. Woods JS, Fowler BA. Effects of chronic arsenic exposure on hematopoietic function in adult mammalian liver. *Environ Health Perspect* 1977;19:209-13.
206. Ng JC, Wang JP, Zheng B, Zhai C, Maddalena R, Liu F, *et al.* Urinary porphyrins as biomarkers for arsenic exposure among susceptible populations in Guizhou province, China. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;206:176-84.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2004.09.021>
207. Marchiset-Ferlay N, Savanovitch C, Sauvart-Rochat MP. What is the best biomarker to assess arsenic exposure via drinking water? *Environ Int* 2012;39:150-71.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2011.07.015>
208. Robles-Osorio ML, Sabath-Silva E, Sabath E. Arsenic-mediated nephrotoxicity. *Ren Fail* 2015;37:542-7.  
<http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2015.1013419>
209. Cheng YY, Chang YT, Cheng HL, Shen KH, Sung JM, Guo HR. Associations between arsenic in drinking water and occurrence of end-stage renal disease with modifications by comorbidities: A nationwide population-based study in Taiwan. *Sci Total Environ* 2018;626:581-91.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.043>
210. Zheng LY, Umans JG, Yeh F, Francesconi KA, Goessler W, Silbergeld EK, *et al.* The association of urine arsenic with prevalent and incident chronic kidney disease: evidence from the Strong Heart Study. *Epidemiology* 2015;26:601-12.  
<http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0000000000000313>
211. Cardenas-Gonzalez M, Osorio-Yanez C, Gaspar-Ramirez O, Pavkovic M, Ochoa-Martinez A, Lopez-Ventura D, *et al.* Environmental exposure to arsenic and chromium in children is associated with kidney injury molecule-1. *Environ Res* 2016;150:653-62.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.06.032>
212. Chang KY, Wu IW, Huang B-R, Juang J-G, Wu J-C, Chang S-W, *et al.* Associations between water quality measures and chronic kidney disease prevalence in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(12):2726.  
<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15122726>
213. Peters BA, Hall MN, Liu X, Slavkovich V, Ilievski V, Alam S, *et al.* Renal function is associated with indicators of arsenic methylation capacity in Bangladeshi adults. *Environ Res* 2015;143:123-30.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.10.001>
214. Peters BA, Hall MN, Liu X, Neugut YD, Pilsner JR, Levy D, *et al.* Creatinine, arsenic metabolism, and renal function in an arsenic-exposed population in Bangladesh. *PLoS ONE* 2014;9:e113760.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0113760>
215. Ahmad SA, Sayed MH, Barua S, Khan MH, Faruquee MH, Jalil A, *et al.* Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect* 2001;109:629-31.
216. Milton AH, Smith W, Rahman B, Hasan Z, Kulsum U, Dear K, *et al.* Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in Bangladesh. *Epidemiology* 2005;16:82-6.
217. Milton AH, Hussain S, Akter S, Rahman M, Mouly TA, Mitchell K. A review of the effects of chronic arsenic exposure on adverse pregnancy outcomes. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14.  
<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph14060556>
218. Aschengrau A, Zierler S, Cohen A. Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. *Arch Environ Health* 1989;44:283-90.  
<http://dx.doi.org/10.1080/00039896.1989.9935895>
219. Quansah R, Armah FA, Essumang DK, Luginaah I, Clarke E, Marfoh K, *et al.* Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2015;123:412-21.  
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307894>
220. Borzsonyi M, Bereczky A, Rudnai P, Csanady M, Horvath A. Epidemiological studies on human subjects exposed to arsenic in drinking water in southeast Hungary. *Arch Toxicol* 1992;66:77-8.
221. Ihrig MM, Shalat SL, Baynes C. A hospital-based case-control study of stillbirths and environmental exposure to arsenic using an atmospheric dispersion model linked to a geographical information system. *Epidemiology* 1998;9:290-4.
222. Myers SL, Lobdell DT, Liu Z, Xia Y, Ren H, Li Y, *et al.* Maternal drinking water arsenic exposure and perinatal outcomes in inner Mongolia, China. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:325-9.

<http://dx.doi.org/10.1136/jech.2008.084392>

223. von Ehrenstein OS, Guha Mazumder DN, Hira-Smith M, Ghosh N, Yuan Y, Windham G, *et al.* Pregnancy outcomes, infant mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India. *Am J Epidemiol* 2006;163:662-9.

<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwj089>

224. Hopenhayn-Rich C, Browning SR, Hertz-Picciotto I, Ferreccio C, Peralta C, Gibb H. Chronic arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas of Chile. *Environ Health Perspect* 2000;108:667-73.

225. Chattopadhyay S, Ghosh S, Debnath J, Ghosh D. Protection of sodium arsenite-induced ovarian toxicity by coadministration of L-ascorbate (vitamin C) in mature wistar strain rat. *Arch Environ Contam Toxicol* 2001;41:83-9.

226. Xu W, Bao H, Liu F, Liu L, Zhu YG, She J, *et al.* Environmental exposure to arsenic may reduce human semen quality: associations derived from a Chinese cross-sectional study. *Environ Health* 2012;11:46.

<http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-11-46>

227. Sengupta M, Deb I, Sharma GD, Kar KK. Human sperm and other seminal constituents in male infertile patients from arsenic and cadmium rich areas of Southern Assam. *Syst Biol Reprod Med* 2013;59:199-209.

<http://dx.doi.org/10.3109/19396368.2013.783143>

228. Wang X, Zhang J, Xu W, Huang Q, Liu L, Tian M, *et al.* Low-level environmental arsenic exposure correlates with unexplained male infertility risk. *Sci Total Environ* 2016;571:307-13.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.07.169>

229. Oguri T, Yoshinaga J, Toshima H, Mizumoto Y, Hatakeyama S, Tokuoka S. Urinary inorganic arsenic concentrations and semen quality of male partners of subfertile couples in Tokyo. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2016;51:463-6.

<http://dx.doi.org/10.1080/10934529.2015.1128711>

230. Zubair M, Ahmad M, Qureshi ZI. Review on arsenic-induced toxicity in male reproductive system and its amelioration. *Andrologia* 2017;49.

<http://dx.doi.org/10.1111/and.12791>

231. Pollack AZ, Louis GM, Chen Z, Peterson CM, Sundaram R, Croughan MS, *et al.* Trace elements and endometriosis: the ENDO study. *Reprod Toxicol* 2013;42:41-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.05.009>

232. Zierler S, Theodore M, Cohen A, Rothman KJ. Chemical quality of maternal drinking water and congenital heart disease. *Int J Epidemiol* 1988;17:589-94.

233. Rudnai T, Sandor J, Kadar M, Borsanyi M, Beres J, Metneki J, *et al.* Arsenic in drinking water and congenital heart anomalies in Hungary. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217:813-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.05.002>

234. Brender JD, Suarez L, Felkner M, Gilani Z, Stinchcomb D, Moody K, *et al.* Maternal exposure to arsenic, cadmium, lead, and mercury and neural tube defects in offspring. *Environ Res* 2006;101:132-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2005.08.003>

235. Jin L, Zhang L, Li Z, Liu JM, Ye R, Ren A. Placental concentrations of mercury, lead, cadmium, and arsenic and the risk of neural tube defects in a Chinese population. *Reprod Toxicol* 2013;35:25-31.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2012.10.015>

236. Lugo G, Cassady G, Palmisano P. Acute maternal arsenic intoxication with neonatal death. *Am J Dis Child* 1969;117:328-30.

237. Bloom MS, Surdu S, Neamtiu IA, Gurzau ES. Maternal arsenic exposure and birth outcomes: a comprehensive review of the epidemiologic literature focused on drinking water. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217:709-19.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.03.004>

238. Rahman ML, Valeri L, Kile ML, Mazumdar M, Mostofa G, Qamruzzaman Q, *et al.* Investigating causal relation between prenatal arsenic exposure and birthweight: Are smaller infants more susceptible? *Environ Int* 2017;108:32-40.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2017.07.026>

239. Rahman A, Vahter M, Smith AH, Nermell B, Yunus M, El Arifeen S, *et al.* Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 2009;169:304-12.

<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwn332>

240. Gilbert-Diamond D, Emond JA, Baker ER, Korrick SA, Karagas MR. Relation between in Utero Arsenic Exposure and Birth Outcomes in a Cohort of Mothers and Their Newborns from New Hampshire. *Environ Health Perspect* 2016;124:1299-307.

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1510065>

241. Hamadani JD, Grantham-McGregor SM, Tofail F, Nermell B, Fangstrom B, Huda SN, *et al.* Pre- and postnatal arsenic exposure and child development at 18 months of age: a cohort study in rural Bangladesh. *Int J Epidemiol* 2010;39(5):1206-16.

<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyp369>

242. Tofail F, Vahter M, Hamadani JD, Nermell B, Huda SN, Yunus M, *et al.* Effect of arsenic exposure during pregnancy on infant development at 7 months in rural Matlab, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2009;117(2):288-93.

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.11670>

243. Rahman A, Vahter M, Ekstrom EC, Persson LA. Arsenic exposure in pregnancy increases the risk of lower respiratory tract infection and diarrhea during infancy in Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2011;119:719-24.

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1002265>



244. International Agency for Research on Cancer. Arsenic and arsenic compounds. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 1980;23:39-141.
245. Hutchinson O. Arsenic cancer. Br Med J 1887;2:1280-1.
246. Neubauer O. Arsenical cancer : a review. Br J Cancer 1947;1:192-251.
247. Beane Freeman LE, Dennis LK, Lynch CF, Thorne PS, Just CL. Toenail arsenic content and cutaneous melanoma in Iowa. Am J Epidemiol 2004;160:679-87.  
<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwh267>
248. Applebaum KM, Karagas MR, Hunter DJ, Catalano PJ, Byler SH, Morris S, *et al.* Polymorphisms in nucleotide excision repair genes, arsenic exposure, and non-melanoma skin cancer in New Hampshire. Environ Health Perspect 2007;115:1231-6.  
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.10096>
249. Reyman F, Moller R, Nielsen A. Relationship between arsenic intake and internal malignant neoplasms. Arch Dermatol 1978;114:378-81.
250. Integrated Risk Information System. Arsenic, inorganic - CAS number 7440-38-2. Washington: USEPA; 1998.
251. Hauptert TA, Wiersma JH, Goldring JM. Health effects of ingesting arsenic-contaminated groundwater. Wis Med J 1996;95:100-4.
252. Knobeloch LM, Zierold KM, Anderson HA. Association of arsenic-contaminated drinking-water with prevalence of skin cancer in Wisconsin's Fox River Valley. J Health Popul Nutr 2006;24:206-13.
253. Karagas MR, Stukel TA, Morris JS, Tosteson TD, Weiss JE, Spencer SK, *et al.* Skin cancer risk in relation to toenail arsenic concentrations in a US population-based case-control study. Am J Epidemiol 2001;153(6):559-65.  
<http://dx.doi.org/10.1093/aje/153.6.559>
254. Gamboa-Loira B, Cebrian ME, Franco-Marina F, Lopez-Carrillo L. Arsenic metabolism and cancer risk: A meta-analysis. Environ Res 2017;156:551-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.04.016>
255. Viren JR, Silvers A. Unit risk estimates for airborne arsenic exposure: an updated view based on recent data from two copper smelter cohorts. Regul Toxicol Pharmacol 1994;20:125-38.  
<http://dx.doi.org/10.1006/rtph.1994.1065>
256. Office of Environmental Health Hazard Assessment. Appendix B: Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values. Dans: OEHHA, ed. Technical support document for cancer potency factors: methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. Oakland: OEHHA; 2011. p. B40-B50.  
<https://oehha.ca.gov/media/downloads/cmr/appendixb.pdf>
257. Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, Bates MN, Steinmaus C, Selvin S, *et al.* Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. J Natl Cancer Inst 2007;99:920-8.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djm004>
258. Lamm SH, Ferdosi H, Dissen EK, Li J, Ahn J. A systematic review and meta-regression analysis of lung cancer risk and inorganic arsenic in drinking water. Int J Environ Res Public Health 2015;12:15498-515.  
<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph121214990>
259. Ferdosi H, Dissen EK, Afari-Dwamena NA, Li J, Chen R, Feinleib M, *et al.* Arsenic in drinking water and lung cancer mortality in the United States: an analysis based on US counties and 30 years of observation (1950-1979). J Environ Public Health 2016;2016:1602929.  
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/1602929>
260. Bates MN, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Kalman D, *et al.* Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. Am J Epidemiol 2004;159:381-9.
261. Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E, Kurumatani N, Mino Y, Ogawa T, *et al.* Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years. Am J Epidemiol 1995;141:198-209.
262. Steinmaus C, Yuan Y, Bates MN, Smith AH. Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the western United States. Am J Epidemiol 2003;158:1193-201.
263. Cuzick J, Sasieni P, Evans S. Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. Am J Epidemiol 1992;136:417-21.
264. Saint-Jacques N, Parker L, Brown P, Dummer TJ. Arsenic in drinking water and urinary tract cancers: a systematic review of 30 years of epidemiological evidence. Environ Health 2014;13:44.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-13-44>
265. Tsuji JS, Alexander DD, Perez V, Mink PJ. Arsenic exposure and bladder cancer: quantitative assessment of studies in human populations to detect risks at low doses. Toxicology 2014;317:17-30.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2014.01.004>
266. Mink PJ, Alexander DD, Barraj LM, Kelsh MA, Tsuji JS. Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis. Regul Toxicol Pharmacol 2008;52:299-310.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.08.010>
267. Caldwell BK, Caldwell JC, Mitra SN, Smith W. Searching for an optimum solution to the Bangladesh arsenic crisis. Soc Sci Med 2003;56:2089-96.
268. Falk H, Caldwell GG, Ishak KG, Thomas LB, Popper H. Arsenic-related hepatic angiosarcoma. Am J Ind Med 1981;2:43-50.

269. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998;27:561-9.
270. Rivara MI, Cebrian M, Corey G, Hernandez M, Romieu I. Cancer risk in an arsenic-contaminated area of Chile. *Toxicol Ind Health* 1997;13:321-38.  
<http://dx.doi.org/10.1177/074823379701300217>
271. Wang W, Cheng S, Zhang D. Association of inorganic arsenic exposure with liver cancer mortality: A meta-analysis. *Environ Res* 2014;135:120-5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.034>
272. Benbrahim-Tallaa L, Waalkes MP. Inorganic arsenic and human prostate cancer. *Environ Health Perspect* 2008;116:158-64.  
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.10423>
273. Garcia-Esquinas E, Pollan M, Umans JG, Francesconi KA, Goessler W, Guallar E, *et al.* Arsenic exposure and cancer mortality in a US-based prospective cohort: the strong heart study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1944-53.  
<http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0234-T>
274. Nunez O, Fernandez-Navarro P, Martin-Mendez I, Bel-Lan A, Locutura JF, Lopez-Abente G. Arsenic and chromium topsoil levels and cancer mortality in Spain. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;23:17664-75.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11356-016-6806-y>
275. Bulka CM, Jones RM, Turyk ME, Stayner LT, Argos M. Arsenic in drinking water and prostate cancer in Illinois counties: An ecologic study. *Environ Res* 2016;148:450-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.04.030>
276. Roh T, Lynch CF, Weyer P, Wang K, Kelly KM, Ludewig G. Low-level arsenic exposure from drinking water is associated with prostate cancer in Iowa. *Environ Res* 2017;159:338-43.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.026>
277. Tseng WP. Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* 1977;19:109-19.
278. Chou WC, Chen JW, Liao CM. Contribution of inorganic arsenic sources to population exposure risk on a regional scale. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;23:14173-82.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11356-016-6557-9>
279. Schoof RA, Yost LJ, Crecelius E, Irgolic KJ, Guo HR, Greene HL. Dietary arsenic intake in Taiwanese districts with elevated arsenic in drinking water. *Hum Ecol Risk Assess* 1998;4:117-35.
280. Harrington JM, Middaugh JP, Morse DL, Housworth J. A survey of a population exposed to high concentrations of arsenic in well water in Fairbanks, Alaska. *Am J Epidemiol* 1978;108:377-85.
281. Baars AJ, Theelen RMC, Janssen P, Hesse JM, van Apeldoorn ME, Mcm M, *et al.* Arsenic. Dans: Rivm, ed. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible levels. Bilthoven: RIVM; 2001. p. 25-9.
282. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Safety evaluation of certain contaminants in food. Geneva: WHO; 2011.
283. Schuhmacher-Wolz U, Dieter HH, Klein D, Schneider K. Oral exposure to inorganic arsenic: evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. *Crit Rev Toxicol* 2009;39(4):271-98.  
<http://dx.doi.org/10.1080/10408440802291505>
284. Office of Environmental Health Hazard Assessment. Inorganic arsenic reference exposure levels. Dans: OEHHA, ed. Technical support document for the derivation of noncancer reference exposure levels. Oakland: OEHHA; 2008. p. 75-138.  
<https://oehha.ca.gov/media/downloads/cmr/appendixd1final.pdf>
285. Health-Canada. Priority substances list assessment report. Arsenic and its compounds. Ottawa: Environment-Canada; 1993.
286. Health-Canada. Arsenic. Ottawa: Environment-Canada; 2006.
287. Chen CJ, Wu MM, Lee SS, Wang JD, Cheng SH, Wu HY. Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis* 1988;8:452-60.
288. Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. Arsenic and cancers. *Lancet* 1988;1:414-5.
289. Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavjlevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology* 2000;11:673-9.
290. Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998;147:660-9.
291. Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, Wu HY. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res* 1985;45(11 Pt 2):5895-9.
292. Chen CJ, Chen CW, Wu MM, Kuo TL. Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br J Cancer* 1992;66(5):888-92.  
<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.1992.380>
293. Ferreccio C, Gonzalez Psych C, Milosavjlevic Stat V, Marshall Gredis G, Sancha AM. Lung cancer and arsenic exposure in drinking water: a case-control study in northern Chile. *Cad Saude Publica* 1998;14 Suppl 3:193-8.
294. National Research Council. Arsenic in drinking water 2001 update. Washington: NRC; 2001.

295. Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML, *et al.* Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* 2001;153(5):411-8.
296. Chen CL, Chiou HY, Hsu LI, Hsueh YM, Wu MM, Chen CJ. Ingested arsenic, characteristics of well water consumption and risk of different histological types of lung cancer in northeastern Taiwan. *Environ Res* 2010;110(5):455-62.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2009.08.010>
297. Enterline PE, Marsh GM, Esmen NA, Henderson VL, Callahan CM, Paik M. Some effects of cigarette smoking, arsenic, and SO<sub>2</sub> on mortality among US copper smelter workers. *J Occup Med* 1987;29(10):831-8.
298. Jarup L, Pershagen G, Wall S. Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: a dose-response study. *Am J Ind Med* 1989;15(1):31-41.
299. Enterline PE, Henderson VL, Marsh GM. Exposure to arsenic and respiratory cancer. A reanalysis. *Am J Epidemiol* 1987;125(6):929-38.
300. Brown CC, Chu KC. A new method for the analysis of cohort studies: implications of the multistage theory of carcinogenesis applied to occupational arsenic exposure. *Environ Health Perspect* 1983;50:293-308.
301. Brown CC, Chu KC. Implications of the multistage theory of carcinogenesis applied to occupational arsenic exposure. *J Natl Cancer Inst* 1983;70:455-63.
302. Enterline PE, Day R, Marsh GM. Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occup Environ Med* 1995;52(1):28-32.  
<http://dx.doi.org/10.1136/oem.52.1.28>
303. World Health Organization. Air quality guidelines for Europe. European Series, No. 91. Copenhagen: WHO; 2000.
304. Texas Commission on Environmental Quality, Erraguntla NK, Grant RL. Arsenic and Inorganic Arsenic Compounds. CAS Registry Numbers: 7440-38-2 (Arsenic). Austin: TCEQ; 2013.  
<https://www.tceq.texas.gov/assets/public/implementation/tox/dsd/final/july12/arsenic.pdf>
305. Erraguntla NK, Sielken RL, Jr., Valdez-Flores C, Grant RL. An updated inhalation unit risk factor for arsenic and inorganic arsenic compounds based on a combined analysis of epidemiology studies. *RTP* 2012;64(2):329-41.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.07.001>
306. Lubin JH, Moore LE, Fraumeni JF, Jr., Cantor KP. Respiratory cancer and inhaled inorganic arsenic in copper smelters workers: a linear relationship with cumulative exposure that increases with concentration. *Environ Health Perspect* 2008;116(12):1661-5.  
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.11515>
307. Jones SR, Atkin P, Holroyd C, Lutman E, Battle JV, Wakeford R, *et al.* Lung cancer mortality at a UK tin smelter. *Occup Med* 2007;57(4):238-45.  
<http://dx.doi.org/10.1093/occmed/kql153>
308. California Office of Environmental Health Hazard Assessment. Inorganic arsenic reference exposure levels. Dans: TSD for noncancer RELS. Appendix D1. Sacramento: OEHHA; 2008. p. 75-138.
309. Holland RH, Wilson RH, Acevedo AR, Mc CM, Clark DA, Lanz HC. The cigarette smoke-arsenic-cancer of the lung problem. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1959;15:608-11.
310. Vahter M, Lind B. Concentrations of arsenic in urine of the general population in Sweden. *Sci Total Environ* 1986;54:1-12.
311. Pinto SS, Varner MO, Nelson KW, Labbe AL, White LD. Arsenic trioxide absorption and excretion in industry. *J Occup Med* 1976;18:677-80.
312. Marafante E, Vahter M. Solubility, retention, and metabolism of intratracheally and orally administered inorganic arsenic compounds in the hamster. *Environ Res* 1987;42:72-82.
313. Crecelius EA. Changes in the chemical speciation of arsenic following ingestion by man. *Environ Health Perspect* 1977;19:147-50.
314. Kumana CR, Au WY, Lee NS, Kou M, Mak RW, Lam CW, *et al.* Systemic availability of arsenic from oral arsenic-trioxide used to treat patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:521-6.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-002-0514-x>
315. Zheng Y, Wu J, Ng JC, Wang G, Lian W. The absorption and excretion of fluoride and arsenic in humans. *Toxicol Lett* 2002;133:77-82.
316. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 1981;48:111-8.
317. Mappes R. Versuche zur Ausscheidung von Arsen im Urin. *Int Arch Occup Environ Health* 1977;40:267-72.
318. Subacz JL, Barnett MO, Jardine PM, Stewart MA. Decreasing arsenic bioaccessibility/bioavailability in soils with iron amendments. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2007;42:1317-29.  
<http://dx.doi.org/10.1080/10934520701436047>
319. Freeman GB, Johnson JD, Killinger JM, Liao SC, Davis AO, Ruby MV, *et al.* Bioavailability of arsenic in soil impacted by smelter activities following oral administration in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1993;21:83-8.
320. Roberts SM, Munson JW, Lowney YW, Ruby MV. Relative oral bioavailability of arsenic from contaminated soils measured in the cynomolgus monkey. *Toxicol Sci* 2007;95:281-8.  
<http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfl117>

321. Diacomanolis V, Noller BN, Ng JC. Bioavailability and pharmacokinetics of arsenic are influenced by the presence of cadmium. *Chemosphere* 2014;112:203-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.04.013>
322. Diacomanolis V, Noller BN, Ng JC. Interaction effects of lead on bioavailability and pharmacokinetics of arsenic in the rat. *Environ Geochem Health* 2013;35:757-66. <http://dx.doi.org/10.1007/s10653-013-9527-x>
323. Stanek EJ, 3rd, Calabrese EJ, Barnes RM, Danku JM, Zhou Y, KostECKI PT, *et al.* Bioavailability of arsenic in soil: pilot study results and design considerations. *Hum Exp Toxicol* 2010;29:945-60. <http://dx.doi.org/10.1177/0960327110363860>
324. Juhasz AL, Smith E, Weber J, Rees M, Rofe A, Kuchel T, *et al.* Application of an in vivo swine model for the determination of arsenic bioavailability in contaminated vegetables. *Chemosphere* 2008;71:1963-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2007.12.021>
325. Lowney YW, Ruby MV, Wester RC, Schoof RA, Holm SE, Hui XY, *et al.* Percutaneous absorption of arsenic from environmental media. *Toxicol Ind Health* 2005;21:1-14. <http://dx.doi.org/10.1191/0748233705th205oa>
326. Lowney YW, Wester RC, Schoof RA, Cushing CA, Edwards M, Ruby MV. Dermal absorption of arsenic from soils as measured in the rhesus monkey. *Toxicol Sci* 2007;100:381-92. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfm175>
327. Delnomdedieu M, Basti MM, Otvos JD, Thomas DJ. Transfer of arsenite from glutathione to dithiols: a model of interaction. *Chem Res Toxicol* 1993;6:598-602.
328. Benramdane L, Accominotti M, Fanton L, Malicier D, Vallon JJ. Arsenic speciation in human organs following fatal arsenic trioxide poisoning--a case report. *Clin Chem* 1999;45:301-6.
329. Dang HS, Jaiswal DD, Somasundaram S. Distribution of arsenic in human tissues and milk. *Sci Total Environ* 1983;29:171-5.
330. Hood RD, Vedel GC, Zaworotko MJ, Tatum FM, Meeks RG. Uptake, distribution, and metabolism of trivalent arsenic in the pregnant mouse. *J Toxicol Environ Health* 1988;25:423-34. <http://dx.doi.org/10.1080/15287398809531221>
331. Bolliger CT, van Zijl P, Louw JA. Multiple organ failure with the adult respiratory distress syndrome in homicidal arsenic poisoning. *Respiration* 1992;59:57-61.
332. Concha G, Vogler G, Lezcano D, Nermell B, Vahter M. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicol Sci* 1998;44:185-90. <http://dx.doi.org/10.1006/toxs.1998.2486>
333. Pott WA, Benjamin SA, Yang RS. Pharmacokinetics, metabolism, and carcinogenicity of arsenic. *Rev Environ Contam Toxicol* 2001;169:165-214.
334. Hopenhayn-Rich C, Smith AH, Goeden HM. Human studies do not support the methylation threshold hypothesis for the toxicity of inorganic arsenic. *Environ Res* 1993;60:161-77.
335. Vahter M. Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology* 2002;181-182:211-7.
336. McCarty KM, Ryan L, Houseman EA, Williams PL, Miller DP, Quamruzzaman Q, *et al.* A case-control study of GST polymorphisms and arsenic related skin lesions. *Environ Health* 2007;6:5. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-6-5>
337. Fujihara J, Soejima M, Yasuda T, Koda Y, Agusa T, Kunito T, *et al.* Global analysis of genetic variation in human arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase (AS3MT). *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;243:292-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2009.11.020>
338. Gomez-Rubio P, Meza-Montenegro MM, Cantu-Soto E, Klimecki WT. Genetic association between intronic variants in AS3MT and arsenic methylation efficiency is focused on a large linkage disequilibrium cluster in chromosome 10. *J Appl Toxicol* 2010;30:260-70. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.1492>
339. Paiva L, Hernandez A, Martinez V, Creus A, Quinteros D, Marcos R. Association between GSTO2 polymorphism and the urinary arsenic profile in copper industry workers. *Environ Res* 2010;110:463-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2009.12.005>
340. Song X, Geng Z, Li X, Zhao Q, Hu X, Zhang X, *et al.* Functional and structural evaluation of cysteine residues in the human arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase (hAS3MT). *Biochimie* 2011;93:369-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2010.10.010>
341. Steinmaus C, Yuan Y, Kalman D, Atallah R, Smith AH. Intraindividual variability in arsenic methylation in a U.S. population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:919-24. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0277>
342. Styblo M, Delnomdedieu M, Thomas DJ. Mono- and dimethylation of arsenic in rat liver cytosol in vitro. *Chem Biol Interact* 1996;99:147-64.
343. Sternowsky HJ, Moser B, Szadkowsky D. Arsenic in breast milk during the first 3 months of lactation. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205:405-9. <http://dx.doi.org/10.1078/1438-4639-00161>
344. Concha G, Vogler G, Nermell B, Vahter M. Low-level arsenic excretion in breast milk of native Andean women exposed to high levels of arsenic in the drinking water. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:42-6.
345. Islam MR, Attia J, Alauddin M, McEvoy M, McElduff P, Slater C, *et al.* Availability of arsenic in human milk in

- women and its correlation with arsenic in urine of breastfed children living in arsenic contaminated areas in Bangladesh. *Environ Health* 2014;13:101.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-13-101>
346. Fangstrom B, Moore S, Nermell B, Kuenstl L, Goessler W, Grandner M, *et al.* Breast-feeding protects against arsenic exposure in Bangladeshi infants. *Environ Health Perspect* 2008;116:963-9.  
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.11094>
347. Mann S, Droz PO, Vahter M. A physiologically based pharmacokinetic model for arsenic exposure. I. Development in hamsters and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;137:8-22.  
<http://dx.doi.org/10.1006/taap.1996.0052>
348. Mann S, Droz PO, Vahter M. A physiologically based pharmacokinetic model for arsenic exposure. II. Validation and application in humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;140:471-86.  
<http://dx.doi.org/10.1006/taap.1996.0244>
349. Gentry PR, Covington TR, Mann S, Shipp AM, Yager JW, Clewell HJ, 3rd. Physiologically based pharmacokinetic modeling of arsenic in the mouse. *J Toxicol Environ Health A* 2004;67:43-71.  
<http://dx.doi.org/10.1080/15287390490253660>
350. Vahter M, Friberg L, Rahnster B, Nygren A, Nolinder P. Airborne arsenic and urinary excretion of metabolites of inorganic arsenic among smelter workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1986;57:79-91.
351. Valentine JL, Kang HK, Spivey G. Arsenic levels in human blood, urine, and hair in response to exposure via drinking water. *Environ Res* 1979;20:24-32.
352. Yu D. A physiologically based pharmacokinetic model of inorganic arsenic. *Regul Toxicol Pharmacol* 1999;29:128-41.  
<http://dx.doi.org/10.1006/rtp.1999.1282>
353. Yu D. A pharmacokinetic modeling of inorganic arsenic: a short-term oral exposure model for humans. *Chemosphere* 1999;39:2737-47.
354. Saady JJ, Blanke RV, Poklis A. Estimation of the body burden of arsenic in a child fatally poisoned by arsenite weedkiller. *J Anal Toxicol* 1989;13:310-2.
355. Pomroy C, Charbonneau SM, McCullough RS, Tam GK. Human retention studies with <sup>74</sup>As. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;53:550-6.
356. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate, or dimethylarsinate in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1981;48:71-9.
357. Johnson LR, Farmer JG. Use of human metabolic studies and urinary arsenic speciation in assessing arsenic exposure. *Bull Environ Contam Toxicol* 1991;46:53-61.
358. El-Masri HA, Kenyon EM. Development of a human physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for inorganic arsenic and its mono- and di-methylated metabolites. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* 2008;35:31-68.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10928-007-9075-z>
359. Hughes MF, Devesa V, Adair BM, Styblo M, Kenyon EM, Thomas DJ. Tissue dosimetry, metabolism and excretion of pentavalent and trivalent monomethylated arsenic in mice after oral administration. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;208:186-97.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2005.02.008>
360. Kenyon EM, Del Razo LM, Hughes MF. Tissue distribution and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites in mice following acute oral administration of arsenate. *Toxicol Sci* 2005;85:468-75.  
<http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfi107>
361. Wildfang E, Zakharyan RA, Aposhian HV. Enzymatic methylation of arsenic compounds. VI. Characterization of hamster liver arsenite and methylarsonic acid methyltransferase activities in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;152:366-75.  
<http://dx.doi.org/10.1006/taap.1998.8409>
362. Zakharyan RA, Ayala-Fierro F, Cullen WR, Carter DM, Aposhian HV. Enzymatic methylation of arsenic compounds. VII. Monomethylarsonous acid (MMAIII) is the substrate for MMA methyltransferase of rabbit liver and human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;158:9-15.  
<http://dx.doi.org/10.1006/taap.1999.8687>
363. Aposhian HV, Gurzau ES, Le XC, Gurzau A, Healy SM, Lu X, *et al.* Occurrence of monomethylarsonous acid in urine of humans exposed to inorganic arsenic. *Chem Res Toxicol* 2000;13:693-7.
364. Mandal BK, Ogra Y, Suzuki KT. Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India. *Chem Res Toxicol* 2001;14:371-8.
365. Valenzuela OL, Borja-Aburto VH, Garcia-Vargas GG, Cruz-Gonzalez MB, Garcia-Montalvo EA, Calderon-Aranda ES, *et al.* Urinary trivalent methylated arsenic species in a population chronically exposed to inorganic arsenic. *Environ Health Perspect* 2005;113:250-4.
366. El-Masri HA, Hong T, Henning C, Mendez W, Jr., Hudgens EE, Thomas DJ, *et al.* Evaluation of a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) Model for inorganic arsenic exposure using data from two diverse human populations. *Environ Health Perspect* 2018;126(7):077004.  
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp3096>
367. Ahsan H, Chen Y, Parvez F, Argos M, Hussain AI, Momotaj H, *et al.* Health effects of arsenic longitudinal study (HEALS): description of a multidisciplinary epidemiologic investigation. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006;16(2):191-205.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jea.7500449>

368. Calderon RL, Hudgens EE, Carty C, He B, Le XC, Rogers J, *et al.* Biological and behavioral factors modify biomarkers of arsenic exposure in a U.S. population. *Environ Res* 2013;126:134-44.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2013.04.004>
369. Hudgens EE, Drobna Z, He B, Le XC, Styblo M, Rogers J, *et al.* Biological and behavioral factors modify urinary arsenic metabolic profiles in a U.S. population. *Environmental health : a global access science source* 2016;15(1):62.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s12940-016-0144-x>
370. Dong Z, Liu C, Liu Y, Yan K, Semple KT, Naidu R. Using publicly available data, a physiologically-based pharmacokinetic model and Bayesian simulation to improve arsenic non-cancer dose-response. *Environ Int* 2016;92-93:239-46.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.03.035>
371. Liao CM, Lin TL, Chen SC. A Weibull-PBPK model for assessing risk of arsenic-induced skin lesions in children. *Sci Total Environ* 2008;392:203-17.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.12.017>
372. Dong Z, Hu J. Development of lead source-specific exposure standards based on aggregate exposure assessment: Bayesian inversion from biomonitoring information to multipathway exposure. *Environ Sci Technol* 2012;46:1144-52.  
<http://dx.doi.org/10.1021/es202800z>
373. Brown RP, Delp MD, Lindstedt SL, Rhomberg LR, Beliles RP. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol Ind Health* 1997;13:407-84.  
<http://dx.doi.org/10.1177/074823379701300401>
374. Verdon CP, Caldwell KL, Fresquez MR, Jones RL. Determination of seven arsenic compounds in urine by HPLC-ICP-DRS-MS: a CDC population biomonitoring method. *Anal Bioanal Chem* 2009;393:939-47.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00216-008-2537-3>
375. Horvat M, Slejkovec Z, Falnoga I. Arsenic: biomarkers of exposure and human biomonitoring. Dans: Knudsen LE, Merlo DF, ed. *Biomarkers and human biomonitoring*. 1. Cambridge: RSC Pub; 2012. p. 418-45.
376. Schindler BK, Esteban M, Koch HM, Castano A, Koslitz S, Canas A, *et al.* The European COPHES/DEMOCOPHES project: towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217:653-61.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.12.002>
377. Société française de médecine du travail, Société française de toxicologie analytique, Société de toxicologie clinique, Garnier R, Nisse C, Barbeau D, *et al.* *Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Recommandations de bonne pratique*. Paris: INRS; 2016.  
<http://www.inrs.fr/media.html?reflNRS=TM%2037>
378. Tam GK, Charbonneau SM, Bryce F, Pomroy C, Sandi E. Metabolism of inorganic arsenic (74As) in humans following oral ingestion. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;50:319-22.
379. Smith TJ, Crecelius EA, Reading JC. Airborne arsenic exposure and excretion of methylated arsenic compounds. *Environ Health Perspect* 1977;19:89-93.
380. Offergelt JA, Roels H, Buchet JP, Boeckx M, Lauwerys R. Relation between airborne arsenic trioxide and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites. *Br J Ind Med* 1992;49:387-93.
381. Jakubowski M, Trzcinka-Ochocka M, Razniewska G, Matczak W. Biological monitoring of occupational exposure to arsenic by determining urinary content of inorganic arsenic and its methylated metabolites. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71 Suppl:S29-32.
382. Apostoli P, Bartoli D, Alessio L, Buchet JP. Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic. *Occup Environ Med* 1999;56:825-32.
383. Walker S, Griffin S. Site-specific data confirm arsenic exposure predicted by the U.S. Environmental Protection Agency. *Environ Health Perspect* 1998;106:133-9.
384. Calderon RL, Hudgens E, Le XC, Schreinemachers D, Thomas DJ. Excretion of arsenic in urine as a function of exposure to arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect* 1999;107:663-7.
385. Agusa T, Kunito T, Minh TB, Kim Trang PT, Iwata H, Viet PH, *et al.* Relationship of urinary arsenic metabolites to intake estimates in residents of the Red River Delta, Vietnam. *Environ Pollut* 2009;157:396-403.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2008.09.043>
386. Cho Y, Seo S, Choi SH, Lee S, Kim K, Kim HJ, *et al.* Association of arsenic levels in soil and water with urinary arsenic concentration of residents in the vicinity of closed metal mines. *Int J Hyg Environ Health* 2013;216:255-62.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.05.003>
387. Cubadda F, D'Amato M, Mancini FR, Aureli F, Raggi A, Busani L, *et al.* Assessing human exposure to inorganic arsenic in high-arsenic areas of Latium: a biomonitoring study integrated with indicators of dietary intake. *Ann Ig* 2015;27:39-51.  
<http://dx.doi.org/10.7416/ai.2015.2021>
388. Hong YS, Ye BJ, Kim YM, Kim BG, Kang GH, Kim JJ, *et al.* Investigation of health effects according to the exposure of low concentration arsenic contaminated ground water. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14.  
<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph14121461>
389. Lauwerys RR, Hoet P. *Industrial chemical exposure. Guidelines for biological monitoring*. 3rd edition. London: Lewis Pub; 2001.
390. Orloff K, Mistry K, Metcalf S. Biomonitoring for environmental exposures to arsenic. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2009;12:509-24.

<http://dx.doi.org/10.1080/10937400903358934>

391. Aitio A, Hakala E, Pyy L. Arsenic. Dans: Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. 2. Geneva: WHO; 1996. p. 18-34.

[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41856/WHO\\_HPR\\_OCH\\_96.2.pdf;sequence=2](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41856/WHO_HPR_OCH_96.2.pdf;sequence=2)

392. Concha G, Vogler G, Nermell B, Vahter M. Intra-individual variation in the metabolism of inorganic arsenic. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75:576-80. <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-002-0361-1>

393. Guindo Nignan M, Garnier R, Auger J, Ditchard D, Dossier E, Klein E, *et al.* Excrétion urinaire d'arsenic minéral, d'acide méthylarsonique et d'acide diméthylarsinique chez les travailleurs exposés à l'arséniure de gallium. *J Toxicol Clin Exp* 1992;12:329-31.

394. Hughes MF. Biomarkers of exposure: a case study with inorganic arsenic. *Environ Health Perspect* 2006;114:1790-6.

395. Jiang G, Bi K, Tang T, Zhang Y, Ren H, Jiang F, *et al.* Effect of arsenic trioxide on cytokine expression by acute promyelocytic leukemia cells. *Chin Med J* 2003;116:1639-43.

396. Navas-Acien A, Francesconi KA, Silbergeld EK, Guallar E. Seafood intake and urine concentrations of total arsenic, dimethylarsinate and arsenobetaine in the US population. *Environ Res* 2011;111:110-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2010.10.009>

397. Fillol C, Dor F, Labat L, Boltz P, Le Bouard J, Mantey K, *et al.* Urinary arsenic concentrations and speciation in residents living in an area with naturally contaminated soils. *Sci Total Environ* 2010;408:1190-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.11.046>

398. Davis MA, Signes-Pastor AJ, Argos M, Slaughter F, Pendergrast C, Punshon T, *et al.* Assessment of human dietary exposure to arsenic through rice. *Sci Total Environ* 2017;586:1237-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.02.119>

399. He Y, Zheng Y. Assessment of in vivo bioaccessibility of arsenic in dietary rice by a mass balance approach. *Sci Total Environ* 2010;408:1430-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.12.043>

400. Meharg AA, Williams PN, Deacon CM, Norton GJ, Hossain M, Louhing D, *et al.* Urinary excretion of arsenic following rice consumption. *Environ Pollut* 2014;194:181-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2014.07.031>

401. Wu H, Grandjean P, Hu FB, Sun Q. Consumption of white rice and brown rice and urinary inorganic arsenic concentration. *Epidemiology* 2015;26:e65-7. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0000000000000369>

402. Reif JS, Tsongas TA, Mitchell J, Keefe TJ, Tessari JD, Metzger L, *et al.* Risk factors for exposure to arsenic at a hazardous waste site. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1993;3 Suppl 1:73-86.

403. Mori M, Sato T, Yoshida H, Ohira Y, Ito Y, Shimizu S. Association of beer consumption with arsenic concentration in urine: a result from a cross-sectional study of the general Japanese population. *Environ Health Prev Med* 2016;21:327-33. <http://dx.doi.org/10.1007/s12199-016-0533-3>

404. Soleo L, Lovreglio P, Iavicoli S, Antelmi A, Drago I, Basso A, *et al.* Significance of urinary arsenic speciation in assessment of seafood ingestion as the main source of organic and inorganic arsenic in a population resident near a coastal area. *Chemosphere* 2008;73:291-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.06.030>

405. Frery N, Armangaud A, Mestre D, Chayon A, Garnier R, Lasalle JL, *et al.* Exposition à l'arsenic de la population de la zone minière de Salsigne, dans le sud de la France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000;48:S91-S2.

406. Institut de veille sanitaire, Frery N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1 : Présentation générale de l'étude, métaux et métalloïdes Saint Maurice: INVS; 2010.

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Environnement-et-sante/2011/Exposition-de-la-population-francaise-aux-substances-chimiques-de-l-environnement-Tome-1-Presentation-generale-de-l-etude-Metaux-et-metalloides>

407. Navas-Acien A, Umans JG, Howard BV, Goessler W, Francesconi KA, Crainiceanu CM, *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. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0800509>

408. Kurttio P, Komulainen H, Hakala E, Kahelin H, Pekkanen J. Urinary excretion of arsenic species after exposure to arsenic present in drinking water. *Arch Environ Contam Toxicol* 1998;34(3):297-305.

409. Yamauchi H, Takahashi K, Mashiko M, Yamamura Y. Biological monitoring of arsenic exposure of gallium arsenide- and inorganic arsenic-exposed workers by determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine and hair. *Am Ind Hyg Assoc J* 1989;50:606-12. <http://dx.doi.org/10.1080/15298668991375236>

410. Hindmarsh JT. Caveats in hair analysis in chronic arsenic poisoning. *Clin Biochem* 2002;35:1-11.

411. Gouille JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Laine G, *et al.* Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Sci Int* 2005;153(1):39-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2005.04.020>

412. Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, Duval-Modeste AB, Joly P, Dominique S, *et al.* Systemic sclerosis and exposure to heavy metals: A case control

study of 100 patients and 300 controls. *Autoimmun Rev* 2017;16(3):223-30.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.01.004>

413. Rodushkin I, Axelsson MD. Application of double focusing sector field ICP-MS for multielemental characterization of human hair and nails. Part I. Analytical methodology. *The Science of the total environment* 2000;250(1-3):83-100.

414. Gouille JP, Saussereau E, Mahieu L, Bouige D, Groenwont S, Guerbet M, *et al.* Application of inductively coupled plasma mass spectrometry multielement analysis in fingernail and toenail as a biomarker of metal exposure. *J Anal Toxicol* 2009;33(2):92-8.

<http://dx.doi.org/10.1093/jat/33.2.92>

415. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, Daniel MT, Cassinat B, Delarue R, *et al.* Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:2326-34.

<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.01.149>

416. Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I, Guerbet M, Gouille JP. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol* 2013;37:401-5.

<http://dx.doi.org/10.1093/jat/bkt046>

417. Gouille JP, Le Roux P, Castanet M, Mahieu L, Guyet-Job S, Guerbet M. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 99 healthy children. *J Anal Toxicol* 2015;39:707-13.

<http://dx.doi.org/10.1093/jat/bkv088>

418. Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region, Richeval C, Labat L, *et al.* Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: the IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health* 2017;220:341-63.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.09.020>

419. Ding C, Pan Y, Zhang A, Wu B, Huang H, Zhu C, *et al.* [Study of distribution and influencing factors of arsenic in whole blood and urine among population in 8 provinces in China]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2014;48:97-101.

420. Frery N, Filloi C, Garnier R, Falq G, Bidondo ML, Guldner L, *et al.* Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Etude ENNS 2006-2007. *Toxicol Anal Clin* 2017;29:441-82.

421. Umweltbundesamt für Mensch und Umwelt, Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schulz C, *et al.* German environmental survey for children 2003/06 - GerES IV. Human biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. Dessau-Rosslau: UBA; 2008.

<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3355.pdf>

422. Schulz C, Wolf U, Becker K, Conrad A, Hunken A, Lüdecke A, *et al.* Kinder-Umwelt-Survey (KUS) im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheitsveys

(KiGGS). Erste Ergebnisse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007;50:889-94.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00103-007-0252-4>

423. Santé-Canada. Santé-Canada. Cinquième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 5 (2016 à 2017). Ottawa: Santé-Canada; 2019.

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/fifth-report-human-biomonitoring/pub1-fra.pdf>

424. Centers for Disease Control and Prevention. Fourth national report on human exposure to environmental chemicals. Updated tables. January 2019. Atlanta: CDC; 2019.

[https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport\\_UpdatedTables\\_Volume1\\_Jan2019-508.pdf](https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Jan2019-508.pdf)

425. Schoeters G, Colles A, den Hond E, Croes K, Vrijens J, Baeyens W, *et al.* The Flemish environment and health study (FLEHS). Second survey (2007-2011). Establishing reference values for biomarkers of exposure in the Flemish population. Dans: Knudsen LE, Merlo DF, ed. *Biomarkers an human biomonitoring*. 1. Cambridge: RCS Pub; 2012. p. 135-65.

426. Hays SM, Aylward LL, Gagne M, Nong A, Krishnan K. Biomonitoring equivalents for inorganic arsenic. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010;58:1-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.06.00>

427. Centers for Disease Control and Prevention. Fourth national report on human exposure to environmental chemicals. Updated tables, volume one. Atlanta: CDC; 2018.

[https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport\\_UpdatedTables\\_Volume1\\_Mar2018.pdf](https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Mar2018.pdf)

428. Garcia-Vargas GG, Del Razo LM, Cebrian ME, Albores A, Ostrosky-Wegman P, Montero R, *et al.* Altered urinary porphyrin excretion in a human population chronically exposed to arsenic in Mexico. *Hum Exp Toxicol* 1994;13:839-47.

<http://dx.doi.org/10.1177/096032719401301204>

429. Apostoli P, Sarnico M, Bavazzano P, Bartoli D. Arsenic and porphyrins. *Am J Ind Med* 2002;42:180-7.

<http://dx.doi.org/10.1002/ajim.10123>

430. Liu FF, Wang JP, Zheng YJ, Ng JC. Biomarkers for the evaluation of population health status 16 years after the intervention of arsenic-contaminated groundwater in Xinjiang, China. *J Hazard Mater* 2013;262:1159-66.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.03.058>

431. Stanek EJ, 3rd, Calabrese EJ, Barnes R, Pekow P. Soil ingestion in adults--results of a second pilot study. *Ecotoxicol Environ Saf* 1997;36(3):249-57.

<http://dx.doi.org/10.1006/eesa.1996.1510>



432. United States Environmental Protection Agency. Update for chapter 5 of the exposure factors handbook. Soil and dust ingestion. Washington: US-EPA; 2017. [https://cfpub.epa.gov/si/si\\_public\\_record\\_report.cfm?La b=NCEA&dirEntryId=337521](https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?La b=NCEA&dirEntryId=337521)
433. Moya J, Philipps L. A review of soil and dust ingestion studies for children. *J Expos Sci Environ Epidemiol* 2014;1-10. <http://dx.doi.org/10.1038/jes.2014.17>
434. Direction générale de la prévention des risques. Méthodologie nationale de gestion des sites et des sols pollués. Paris: Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer; 2017. [http://ssp-infoterre.brgm.fr/sites/default/files/upload/documents/methodo\\_ssp\\_2017.pdf](http://ssp-infoterre.brgm.fr/sites/default/files/upload/documents/methodo_ssp_2017.pdf)
435. Teaf C, Covert D, Teaf P, Page E, Starks M. Arsenic cleanup criteria for soils in the US and abroad: Comparing guidelines and understanding inconsistencies. Annual international conference on soils, sediments, water and energy ; 2010. <https://scholarworks.umass.edu/cgi/viewcontent.cgi?referer=&httpsredir=1&article=1146&context=soilsproceedings>
436. Jarva J, Tarvainen T, Reinikainen J. Application of arsenic baselines in the assessment of soil contamination in Finland. *Environmental geochemistry and health* 2008;30(6):613-21. <http://dx.doi.org/10.1007/s10653-008-9184-7>
437. Japan ministry of environment, Kasai T, Hirata T, Nakashima M, Kobayashi M, Watarai A, *et al.* Soil contamination countermeasures in Japan. Tokyo: Japan ministry of environment; 2011. <https://sgw.epa.gov.tw/Resag/Upload/Files/20170412160340.pdf>
438. National environment protection council. Schedule B7. Guideline on health-based investigation levels. Canberra: NEPC; 2011. <http://www.nepc.gov.au/system/files/resources/93ae0e77-e697-e494-656f-afaaf9fb4277/files/schedule-b7-guideline-health-based-investigation-levels-updated-oct10.pdf>
439. Lijzen JPA, Baars A, Otte PJ, Rikken MGJ, Swartjes FA, Verbruggen EMJ, *et al.* Technical evaluation of the intervention values for soil/sediment and groundwater. Bilthoven: RIVM; 2001.
440. Dutch soil remediation circular 2009. 2009.
441. Environment Agency. Human health toxicological assessment of contaminants in soil. Using science to create a better place. Bristol: Environment Agency; 2009. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/291011/scho0508bnqy-e-e.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/291011/scho0508bnqy-e-e.pdf)
442. Conseil canadien des ministres de l'environnement. Recommandations canadiennes pour la qualité des sols : environnement et santé humaine. Arsenic (inorganique) 1997. Winnipeg: CCME; 1999. <http://cegg-rcqe.ccme.ca/download/fr/169>
443. Conseil canadien des ministres de l'environnement. Protocole d'élaboration de recommandations pour la qualité des sols en fonction de l'environnement et de la santé humaine. Winnipeg: CCME; 2006. <http://cegg-rcqe.ccme.ca/download/fr/246>
444. Chen S-b, Wang M, Li S-s, Zhao Z-q, E W-d. Overview on current criteria for heavy metals and its hint for the revision of soil environmental quality standards in China. *Journal of Integrative Agriculture* 2018;17(4):765-74. [http://dx.doi.org/10.1016/s2095-3119\(17\)61892-6](http://dx.doi.org/10.1016/s2095-3119(17)61892-6)
445. Institut national de l'environnement industriel et des risques, Ministère de l'aménagement du territoire et de l'environnement, Direction des risques chroniques, Bonnard R, Hulot C, Leveque S. Méthode de calcul des valeurs de constat d'impact dans les sols Verneuil-en-Halatte: INERIS; 2001. <https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/DRC-01-25587DESP-R01.pdf>
446. Roy M, Malarbet JL, Courty C. Débits respiratoires et activités quotidiennes : paramètres de l'exposition aux substances inhalées. *Radioprotection* 1993;28(3):279-90. <https://doi.org/10.1051/radiopro/1993009>
447. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Advances in experimental medicine and biology. *Epidemiology of skin cancer*. 2014/09/11 ed. ; 2014.
448. Andersen O. Chelation treatment during acute and chronic metal overexposures. Experimental and clinical studies. Dans: Aaseth J, Crisponi G, Andersen O, ed. Chelation therapy in the treatment of metal intoxication. Amsterdam: Elsevier; 2016. p. 85-252.
449. Graziano JH, Cuccia D, Friedheim E. The pharmacology of 2,3-dimercaptosuccinic acid and its potential use in arsenic poisoning. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1978;207(3):1051-5.
450. Tadlock CH, Aposhian HV. Protection of mice against the lethal effects of sodium arsenite by 2,3-dimercapto-1-propane-sulfonic acid and dimercaptosuccinic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 1980;94(2):501-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-291x\(80\)91259-0](http://dx.doi.org/10.1016/0006-291x(80)91259-0)
451. Aposhian HV, Tadlock CH, Moon TE. Protection of mice against lethal effects of sodium arsenite--a quantitative comparison of a number of chelating agents. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;61(3):385-92.
452. Aposhian HV, Carter DE, Hoover TD, Hsu CA, Maiorino RM, Stine E. DMSA, DMPS, and DMPA, as arsenic antidotes. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology* 1984;4(2 Pt 2):S58-70.
453. Flora SJ, Dube SN, Arora U, Kannan GM, Shukla MK, Malhotra PR. Therapeutic potential of meso 2,3-dimercaptosuccinic acid or 2,3-dimercaptopropane 1-

sulfonate in chronic arsenic intoxication in rats. *Biometals* 1995;8(2):111-6.

454. Flora SJ. Arsenic-induced oxidative stress and its reversibility following combined administration of N-acetylcysteine and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:865-9.

455. Abu El-Saad AM, Al-Kahtani MA, Abdel-Moneim AM. N-acetylcysteine and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid alleviate oxidative stress and hepatic dysfunction induced by sodium arsenite in male rats. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:3425-34.  
<http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s115339>

456. Guha Mazumder DN, De BK, Santra A, Ghosh N, Das S, Lahiri S, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate (DMPS) in therapy of chronic arsenicosis due to drinking arsenic-contaminated water. *Journal of toxicology* 2001;39(7):665-74.

457. Guha Mazumder DN, Ghoshal UC, Saha J, Santra A, De BK, Chatterjee A, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of 2,3-dimercaptosuccinic acid in therapy of chronic arsenicosis due to drinking arsenic-contaminated subsoil water. *Journal of toxicology* 1998;36(7):683-90.

458. Unithiol. Drugdex evaluations. In: Micromedex, ed. Greenwood Village: Truven Health analytics; 2018.

459. Sharma A, Flora SJS. Nutritional management can assist a significant role in alleviation of arsenicosis. *J Trace Elem Med Biol* 2018;45:11-20.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.09.010>

460. Verret WJ, Chen Y, Ahmed A, Islam T, Parvez F, Kibriya MG, *et al.* A randomized, double-blind placebo-controlled trial evaluating the effects of vitamin E and selenium on arsenic-induced skin lesions in Bangladesh. *J Occup Environ Med* 2005;47(10):1026-35.

461. Succimer. Drugdex evaluations. In: Micromedex, ed. Greenwood Village: Truven health analysis; 2018.

462. Grandjean P, Jacobsen IA, Jorgensen PJ. Chronic lead poisoning treated with dimercaptosuccinic acid. *Pharmacol Toxicol* 1991;68(4):266-9.

463. Marcus S, Okose P, Jennis T, Honcharuk L. Untoward effects of oral dimercaptosuccinic acid in the treatment of lead poisoning [abstract]. *Vet Hum Toxicol* 1991;33:376.

464. Gerr F, Frumkin H, Hodgins P. Hemolytic anemia following succimer administration in a glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient. *Journal of toxicology* 1994;32(5):569-75.

465. Graziano JH, Lolocono NJ, Moulton T, Mitchell ME, Slavkovich V, Zarate C. Controlled study of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid for the management of childhood lead intoxication. *The Journal of pediatrics* 1992;120(1):133-9.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)80618-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(05)80618-3)

466. Graziano JH, Siris ES, Lolocono N, Silverberg SJ, Turgeon L. 2,3-Dimercaptosuccinic acid as an antidote

for lead intoxication. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37(4):431-8.  
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.1985.67>

467. Fournier L, Thomas G, Garnier R, Buisine A, Houze P, Pradier F, *et al.* 2,3-Dimercaptosuccinic acid treatment of heavy metal poisoning in humans. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988;3(6):499-504.

468. Chisolm JJ, Jr. Safety and efficacy of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) in children with elevated blood lead concentrations. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38(4):365-75.

469. Bradberry S, Sheehan T, Vale A. Use of oral dimercaptosuccinic acid (succimer) in adult patients with inorganic lead poisoning. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2009;102(10):721-32.  
<http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcp114>

470. Torres-Alanis O, Garza-Ocanas L, Pineyro-Lopez A. Effect of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid on urinary lead excretion in exposed men. *Hum Exp Toxicol* 2002;21(11):573-7.  
<http://dx.doi.org/10.1191/0960327102ht280oa>

471. Shannon M. Severe lead poisoning in pregnancy. *Ambul Pediatr* 2003;3(1):37-9.

472. Horowitz BZ, Mirkin DB. Lead poisoning and chelation in a mother-neonate pair. *Journal of toxicology* 2001;39(7):727-31.

473. Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J. Developmental toxicity of subcutaneously administered meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1988;11(4):715-22.

474. Domingo JL, Bosque MA, Corbella J. Effects of oral meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) administration on late gestation and postnatal development in the mouse. *Life Sci* 1990;47(19):1745-50.

475. Domingo JL, Ortega A, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J. Oral meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in pregnant Sprague-Dawley rats: teratogenicity and alterations in mineral metabolism. I. Teratological evaluation. *J Toxicol Environ Health* 1990;30(3):181-90.  
<http://dx.doi.org/10.1080/15287399009531421>

476. Paternain JL, Ortega A, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Oral meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in pregnant Sprague-Dawley rats: teratogenicity and alterations in mineral metabolism. II. Effect on mineral metabolism. *J Toxicol Environ Health* 1990;30(3):191-7.  
<http://dx.doi.org/10.1080/15287399009531422>

477. Haut conseil de la santé publique. Mise à jour du guide pratique de dépistage et de prise en charge des expositions au plomb chez l'enfant mineur et la femme enceinte. Rapport final. Paris: HCSP; 2017.  
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=643>



## Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'utilisateurs suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail et de lecture

Anses*	Société française de santé publique (SFSP)*
Association Causse Cévennes action citoyenne (ACCAC)*	Société française de santé-environnement (SFSE)*
Association de défense des riverains et de protection de l'environnement des mines et usines de Salsigne*	Société française de toxicologie analytique (SFTA)*
Association pour la dépollution des anciennes mines de la vieille montagne (ADAMVM)*	Union nationale des associations familiales (Unaf)
Collège de la médecine générale	Société française du cancer (SFC)
Conseil national professionnel de pédiatrie*	Société française de toxicologie (SFT)*
Familles rurales	Collège infirmier français (CIF)*
France nature environnement (FNE)*	Société française de dermatologie (SFD)*
Santé publique France (SPF)*	Société française de médecine du travail (SFMT)*
Société de toxicologie clinique (STC)*	Association santé environnement France

(\*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

### ► Groupe de travail

Dr Robert Garnier, médecin du travail, toxicologue clinicien, Paris - chargé de projet

Dr Christine Tournoud, toxicologue clinicien, Nancy, chef de projet STC/présidente du groupe de travail

M. Emmanuel Nouyrigat, Saint-Denis - chef de projet HAS

M. Pierre Benoit, représentant d'utilisateurs, docteur en pharmacie (retraité), Troyes

Pr Jean-Pierre Goulle, toxicologue analyste, biologiste, Le Havre

Dr Claire Granon, médecin de santé publique, épidémiologiste, Nice

Dr Jacques Manel, anesthésiste-réanimateur, toxicologue clinicien, Nancy

Mme Nastaran Manouchehri, chimie analytique, risques sanitaires – AgroParisTech/INRAE, Paris

Mme Aurélie Mathieu-Huart, Anses, Maisons-Alfort

Dr Patrick Nisse, médecin du travail, toxicologue clinicien, Lille

Dr Jean-Claude Normand, médecin du travail, Lyon

Dr Sylvaine Ronga-Pezeret, médecin toxicologue, santé environnementale, Levallois-Perret

Dr Agnès Roulet, médecin du travail, toxicologue, Montpellier

Dr François Simon, représentant d'utilisateurs, médecin généraliste (retraité), Saint-Félix-de-Pallières

(#) Expert en désaccord avec la version définitive de la recommandation de bonne pratique.

► **Groupe de lecture**

M. Guy Augé, représentant d'usagers, Salsigne

Mme Anne Barbillon, ingénieure agronome –  
AgroParisTech/INRAE, Paris

Mme Céline Boudet, santé environnementale - INERIS,  
Verneuil-en-Halatte

M. Michel Bourgeat, représentant d'usagers, Tornac

Dr Jean-Yves Breurec, médecin addictologue,  
toxicologue clinicien, Pontorson

M. Philippe Cambier, ingénieur agronome (retraité),  
chimie et physicochimie des sols -  
AgroParisTech/INRAE, Thiverval-Grignon

Dr Patrick Carlier, médecin généraliste, Vauhalla

Dr Julien Carretier, médecin de santé publique, Lyon

Mme Dominique Chanaud, santé publique, santé  
environnementale, Marseille

M. André Charrière, représentant d'usagers, géologue  
(retraité), Anduze

Dr Jacques Cheymol, pédiatre, Clichy

M. François Clinard, docteur en pharmacie,  
épidémiologiste, toxicologue, Dijon

Pr Olivier Dereure, dermatologue-vénérologue, onco-  
dermatologue, Montpellier

Mme Aurélie Droissart-Long, docteur en pharmacie,  
sites et sols pollués - INERIS, Verneuil-en-Halatte

Dr Souleiman El Balkhi, toxicologue analyste, Limoges

Pr Nicolas Franchitto, anesthésiste-réanimateur,  
toxicologue clinicien, Toulouse

M. Mathieu Glaizal, docteur en pharmacie, pharmaco-  
toxicologue, Marseille

M. Philippe Glorennec, docteur en sciences, évaluation  
des risques sanitaires, Rennes

Dr Elisabeth Gnansia, médecin généticien,  
épidémiologiste de la reproduction, santé  
environnementale, Paris

M. Vincent Haufroid, docteur en pharmacie, biologiste,  
professeur de toxicologie, Bruxelles

M. Jean-François Heilier, docteur en pharmacie, docteur  
en toxicologie environnementale et industrielle, Liège

Dr Bertrand Javelaud, médecin du travail (retraité),  
docteur en sciences pharmaceutiques, Carcassonne

Dr Stéphanie Kleinlogel, médecin du travail, Strasbourg

Dr Magali Labadie, toxicologue clinicien, médecin  
urgentiste, Bordeaux

Dr Rémi Laporte, pédiatre, Marseille

Mme Agnès Lefranc, docteur en sciences, santé  
environnementale, Paris

Mme Bénédicte Lelièvre, docteur en pharmacie,  
pharmaco-toxicologue, Angers

Dr David Lucas, médecin du travail, toxicochimie  
environnementale et professionnelle, Brest

M. Franck Marot, sites pollués - ADEME, Angers

M. Olivier Mathieu, docteur en pharmacie, pharmaco-  
toxicologue, Montpellier

M. Fabrice Nessler, docteur en toxicologie, Lille

Dr Nadia Nikolova-Pavageau, médecin du travail,  
toxicologue, Paris

Dr Catherine Nisse, médecin du travail, Lille

Mme Karen Perronnet, ingénieur, sites et sols pollués -  
INERIS, Verneuil-en-Halatte

Dr. Emmanuel Puskarczyk, toxicologue clinicien, Nancy

Pr Philippe Quénel, médecin de santé publique,  
épidémiologiste, Rennes

Mme Hélène Roussel, sites et sols pollués – ADEME,  
Angers

Dr Nourédine Sadeg, pharmaco-toxicologue, biologiste  
médical, Chambly

Dr Jean-Marc Saporì, toxicologue clinicien, médecin  
urgentiste, Lyon.

Dr Catherine Verdun-Esquer, médecin du travail,  
Bordeaux

Mme Kine Veyer, infirmière, Paris

Dr Antoine Villa, médecin du travail, toxicologue clinicien,  
Marseille

M. Stéphane Vircondelet, consultant sites et sols  
pollués, Rouen

Dr Marie-Christine Rauzier-Jaoul, médecin généraliste,  
Conques-sur-Orbiel

Mme Marie-Pierre Sauvant-Rochat, docteur en  
pharmacie, professeur en santé publique et  
environnementale, Clermont-Ferrand

► **Autres personnes consultées dans le cadre de ce projet**

Mme Marie-Christine Savail, santé publique et  
environnementale, agence régionale de santé Provence-  
Alpes-Côte d'Azur, Marseille

Mme Amandine Cochet, Cire Occitanie, Santé publique  
France, Montpellier

Dr Françoise Dumay, santé publique et  
environnementale, agence régionale de santé Centre-  
Val de Loire

Mme Clémence Fillol, santé et environnement, Santé  
publique France, Saint-Maurice

La HAS remercie l'ensemble des participants à l'élaboration de la recommandation.

## Fiche descriptive

Titre	Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées à l'arsenic inorganique du fait de leur lieu de résidence
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Définir l'intérêt et les modalités de dépistage des contaminations par l'arsenic inorganique, dans les populations résidant sur des sites pollués par cet élément.</li> <li>• Proposer des modalités de prise en charge des personnes intoxiquées pour le diagnostic, le traitement et le suivi de leur intoxication.</li> </ul>
Patients ou usagers concernés	Personnes résidant sur des sites dont la pollution par l'arsenic inorganique est avérée ou possible.
Professionnel(s) concerné(s)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les professionnels de santé, notamment les médecins généralistes, pédiatres, dermatologues, gynéco-obstétriciens, sages-femmes, médecins scolaires, toxicologues, biologistes, pharmaciens, infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes, vétérinaires, ainsi que les professionnels de la petite enfance et d'aide à domicile.</li> <li>• Équipes de santé publique participant à l'évaluation des risques et à l'organisation des prises en charge médicales des personnes résidant sur des sites pollués ou potentiellement pollués par l'arsenic inorganique.</li> <li>• Toxicologues analystes réalisant les analyses des milieux potentiellement pollués par l'arsenic inorganique ou celle des liquides biologiques ou des tissus des personnes résidant sur ces sites.</li> <li>• Associations de résidents ou d'usagers de sites pollués par l'arsenic inorganique.</li> <li>• Représentants des pouvoirs publics.</li> </ul>
Demandeur	Direction générale de la santé (DGS)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles. Société de toxicologie clinique (STC)
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : M. Emmanuel Nouyrigat, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Pierre Gabach) Secrétariat : Mme Sladana Praizovic
Recherche documentaire	De janvier 2016 à juillet 2019 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2 de l'argumentaire scientifique) Réalisée par Mme Sophie Despeyroux, avec l'aide de Mme Juliette Chazareng (chef du service Documentation – Veille : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs de l'argumentaire	Dr Robert Garnier, médecin du travail, toxicologue clinicien, Paris
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (chef de projet STC/président : Dr Christine Tournoud, toxicologue clinicien, Nancy), groupe de lecture et autres personnes consultées : cf. liste des participants.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur le site DPI-Santé : <a href="https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home">https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Adoption par le Collège de la HAS en février 2020

Titre	Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées à l'arsenic inorganique du fait de leur lieu de résidence
Actualisation	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Texte des recommandations et fiche d'information de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)