

RAPPORT D'ÉTUDE

01/10/2007

N° INERIS-DRC-07-83451-12360A

DRC – 08

**ÉLABORATION DE NOUVELLES VALEURS  
TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE POUR  
L'ARSENIC**

**INERIS**

maîtriser le risque |  
pour un développement durable |

DRC - 08

## **Elaboration de nouvelles valeurs toxicologiques de référence pour l'arsenic**

DRC/ETSC

Client (ministère, industriel, collectivités locales) : MEDAD

Liste des personnes ayant participé à l'étude :

Bénédicte La Rocca

Blandine Doornaert

## PREAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

|                | <b>Rédaction</b>                         | <b>Vérification</b> | <b>Approbation</b>     |
|----------------|--|---------------------|------------------------|
| <b>NOM</b>     | LA ROCCA Bénédicte<br>DOORNAERT Blandine | PERY Alexandre      | BOUDET Céline          |
| <b>Qualité</b> | Ingénieurs ETSC                          | Ingénieur TOXI      | Responsable Unité ETSC |
| <b>Visa</b>    |  |                     |                        |

## RESUME

L'objectif de ce rapport est d'établir, si possible, de nouvelles valeurs toxicologiques de référence 'chroniques' pour les effets non cancérigènes et cancérigènes de l'arsenic, après une exposition par voie orale et respiratoire. Pour ce faire, une revue bibliographique des effets non cancérigènes et cancérigènes de l'arsenic, à partir des études récentes, a été réalisée. Les effets critiques correspondants retenus, ainsi que les relations dose-effet mises en évidence par ces nouvelles études, ont été comparés à ceux mis en avant par les études anciennes, et utilisés si nécessaire pour élaborer de nouvelles VTR.

En effet, le choix des VTR pour l'arsenic, réalisé en 2006 (INERIS-DRC-06-66670/ETSC/BDo-06DR082), a mis en évidence l'ancienneté des études sources (1968, 1977, années 80s) à partir desquelles les différents organismes internationaux ont élaboré leurs VTR 'chroniques' aussi bien pour des effets cancérigènes que non cancérigènes. Or, des études plus récentes traitant des effets de l'arsenic sont disponibles.

L'analyse critique de la bibliographie récente de l'arsenic nous a permis de définir les effets chroniques critiques, non cancérigènes et cancérigènes, induits par une exposition à l'arsenic, pour les voies orale et respiratoire. Par voie orale, les effets chroniques de l'arsenic sont divers et variés : effets sur les systèmes respiratoire, cardiovasculaire et gastro-intestinal, mais aussi sur le sang, la peau, le foie et, découvert récemment, un possible impact sur le développement de certains types de diabète. Les lésions cutanées (kératoses, hyperpigmentation et hypopigmentation) apparaissent pour les concentrations en arsenic dans l'eau de boisson les plus faibles et sont donc considérées comme effets critiques afin d'élaborer la VTR par voie orale pour les effets non cancérigènes induits par l'arsenic. A partir de l'étude de Rahman *et al.* (2006) retenue, l'INERIS propose une nouvelle VTR pour les effets non cancérigènes induits par l'arsenic suite à une exposition par voie orale de  $0,07 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  soit  $7.10^{-5} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ .

Par voie respiratoire, les effets non cancérigènes de l'arsenic sont peu renseignés. La grande majorité des informations disponibles provient de données professionnelles et rapportent principalement des effets au niveau de l'appareil respiratoire, du système cardio-vasculaire et de la peau, mais aussi au niveau du cerveau. Les effets sur le développement des fœtus semblent toutefois être non négligeables mais le manque d'études valides tant épidémiologiques qu'expérimentales concernant ces effets rend impossible la proposition d'une nouvelle VTR pour les effets non cancérigènes induits par l'arsenic suite à une exposition par voie respiratoire. Les choix faits dans le rapport INERIS-DRC-06-66670/ETSC/Bdo-06DR082 sont donc à suivre pour l'instant.

En ce qui concerne les effets cancérigènes de l'arsenic, deux effets critiques ont pu être mis en évidence lors de ce travail. Lors d'une exposition à l'arsenic prolongée par l'eau de boisson, l'augmentation de la survenue de carcinomes transitionnels de la vessie est directement liée à l'augmentation de la concentration en arsenic dans l'eau. De même, par voie respiratoire, le risque de développer un adénocarcinome pulmonaire augmente avec la hausse de la concentration en arsenic dans l'air. Il semblerait que le mécanisme d'action cancérigène de l'arsenic soit lié à une action génotoxique indirecte, laissant penser à l'existence possible d'un seuil pour les effets cancérigènes induits par l'arsenic. L'US EPA réfléchit actuellement au développement de nouveaux modèles intégrant ce mode d'action spécifique de l'arsenic. Au vu de ces éléments, l'INERIS estime qu'il est préférable d'attendre que ce nouveau modèle soit mis au

point. Les données des études, retenues par l'INERIS pour les effets cancérigènes par voie orale et respiratoire, pourront être ensuite intégrées dans ce nouveau modèle et permettront de proposer de nouvelles VTR adaptées au mode d'action cancérigène de l'arsenic.

## TABLE DES MATIÈRES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. GLOSSAIRE.....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>2. INTRODUCTION .....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>3. EFFETS SANITAIRES DE L'ARSENIC .....</b>   | <b>7</b>  |
| 3.1. Effets non cancérogènes.....  | 7         |
| 3.1.1. Exposition par voie orale .....   | 7         |
| 3.1.2. Exposition par voie respiratoire .....  | 10        |
| 3.1.3. Synthèse .....  | 11        |
| 3.2. Effets cancérogènes.....  | 13        |
| 3.2.1. Exposition par voie orale .....   | 13        |
| 3.2.2. Exposition par voie respiratoire .....  | 16        |
| 3.2.3. Synthèse .....  | 16        |
| 3.2.4. Effets génotoxiques.....  | 17        |
| 3.2.5. Mécanisme d'action cancérogène .....  | 18        |
| 3.2.6. Conclusion.....   | 19        |
| <b>4. PRÉSENTATION ET ANALYSE DES ÉTUDES RETENUES POUR LES<br/>EFFETS NON CANCÉROGÈNES DE L'ARSENIC.....</b> | <b>20</b> |
| 4.1. Voie orale .....  | 20        |
| 4.1.1. Effets cutanés.....   | 20        |
| 4.1.2. Effets sur le développement.....  | 21        |
| 4.2. Voie respiratoire.....  | 28        |
| <b>5. ELABORATION DE NOUVELLES VTR POUR LES EFFETS NON<br/>CANCEROGENES DE L'ARSENIC .....</b>               | <b>30</b> |
| 5.1. Par voie orale.....   | 30        |
| 5.1.1. Effet et dose critiques retenus .....   | 30        |
| 5.1.2. Proposition d'une nouvelle VTR pour les effets non cancérogènes de<br>l'arsenic par voie orale .....  | 31        |
| 5.2. Voie respiratoire.....  | 31        |
| <b>6. CONCLUSION.....</b>  | <b>32</b> |
| <b>7. BIBLIOGRAPHIE .....</b>  | <b>34</b> |
| <b>8. LISTE DES ANNEXES .....</b>  | <b>41</b> |

## **1. GLOSSAIRE**

|        |  |
|--------|--|
| ATSDR  | : 'Agency for Toxic Substances and Disease Registry'   |
| CHO    | : Chinese Hamster Ovary  |
| DMA    | : Arsenic Diméthyl   |
| GSH    | : Glutathion   |
| IC     | : Intervalle de Confiance  |
| NOAEL  | : No Observed Adverse Effect Level   |
| LOAEL  | : Lowest Observed Adverse Effect Level   |
| MMA    | : Arsenic Monométhyl   |
| OEHHA  | : 'Office of Environmental Health Hazard Assessment'   |
| OMS    | : Organisation Mondiale de la Santé  |
| OR     | : Odds Ratios  |
| RIVM   | : 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu' (National Institute of Public Health and Environment in Netherlands) |
| SIR    | : Standardized Incidence Ratio   |
| SMR    | : Standardized Mortality Ratio   |
| RR     | : Relative Risk  |
| SHE    | : Syrian Hamster Embryo  |
| TCC    | : Carcinome transitionnel (Transitional Cell Carcinoma)  |
| US EPA | : 'United States Environmental Protection Agency'  |
| UV     | : Ultra Violets  |
| VTR    | : Valeur Toxicologique de Référence  |

## **2. INTRODUCTION**

L'objectif de ce rapport est d'établir, si possible, de nouvelles valeurs toxicologiques de référence 'chroniques' pour les effets non cancérogènes et cancérogènes de l'arsenic, après une exposition par voie orale et respiratoire. Une revue bibliographique des effets non cancérogènes et cancérogènes de l'arsenic, à partir des études récentes, a été réalisée. Les effets critiques correspondants retenus, ainsi que les relations dose-effet mises en évidence par ces nouvelles études, ont été comparés à ceux mis en avant par les études anciennes, et utilisés si nécessaire pour élaborer de nouvelles VTR.

En effet, le choix des VTR pour l'arsenic, réalisé en 2006 (INERIS-DRC-06-66670/ETSC/BDo-06DR082), a mis en évidence l'ancienneté des études sources (1968, 1977, années 80s) à partir desquelles les différents organismes internationaux ont élaboré leurs VTR 'chroniques' aussi bien pour des effets cancérogènes que non

cancérogènes. Or, des études plus récentes traitant des effets de l'arsenic sont disponibles.

Ce précédent rapport a également souligné la controverse existante concernant le mécanisme d'action cancérogène de l'arsenic. Certains organismes comme l'US EPA, Santé Canada et l'OEHHA pensent que ce mécanisme d'action est sans seuil, alors que le RIVM suggère qu'il est à seuil. Ainsi, l'INERIS a décidé de réaliser une revue, à partir des monographies récentes disponibles, afin d'élucider le mécanisme d'action cancérogène de l'arsenic, en recherchant entre autres les éventuels effets génotoxiques. Ce travail permettra ainsi de définir le type de VTR à élaborer (sans seuil ou à seuil) pour les effets cancérogènes induits par l'arsenic.

Les effets chez les animaux sont rarement abordés dans ce rapport car les études chez l'homme sont suffisamment détaillées et permettent d'établir des relations dose-effets. Seuls les effets de l'arsenic sur la reproduction et le développement, par inhalation, sont aussi donnés chez les animaux.

Les effets consécutifs à une exposition cutanée ne sont pas abordés dans ce rapport compte tenu de l'impossibilité actuelle de calculer des VTR cutanées.

### **3. EFFETS SANITAIRES DE L'ARSENIC**

#### **3.1. EFFETS NON CANCÉROGÈNES**

##### **3.1.1. EXPOSITION PAR VOIE ORALE**

De nombreuses études sont disponibles concernant la toxicité aiguë de l'arsenic par voie orale, aussi bien chez l'homme que chez les animaux. Dans la majorité des cas, les études chez l'homme rapportent les effets d'ingestions accidentelles ou volontaires d'arsenic sous forme de poudre ou de solution, mais aussi suite à la consommation de nourriture ou d'eau contaminée.

Par voie orale, les effets chroniques de l'arsenic sont divers et variés : effets sur les systèmes respiratoire, cardiovasculaire et gastro-intestinal, mais aussi sur le sang, la peau, le foie et, découvert récemment, un possible impact sur le développement de certains types de diabètes.

##### **Effets cutanés**

Dans les cas d'intoxication chronique à l'arsenic, les lésions cutanées prédominent : hyperkératose de la paume des mains et de la plante des pieds, concomitante à une hyperpigmentation parsemée de petites zones hypopigmentées (Ahmad *et al.*, 1997, 1999 ; Ahsan *et al.*, 2000 ; Chakraborti *et al.*, 2003a, 2003b ; Chakraborty et Saha 1987 ; Guha Mazumder *et al.*, 1988, 1998a, 1998b, 1998c ; Guo *et al.*, 2001a, 2006 ; Hauptert *et al.*, 1996 ; Liu *et al.*, 2002 ; Tseng *et al.*, 1968). Dans les cas d'intoxications par l'eau de boisson, ces manifestations cutanées sont les signes les plus sensibles des effets de l'arsenic sur l'homme. Les kératoses semblent être les signes les plus précoces d'une intoxication à l'arsenic (Guo *et al.*, 2006). D'après ces études, lors d'expositions chroniques, les lésions cutanées apparaissent à partir de 10 µg/L. En dessous de 1 µg/L, aucun effet toxique n'est mis en évidence (Rahman *et al.*, 2003). Ces auteurs ont fixé un NOAEL pour les lésions cutanées, dans l'eau de boisson, à 10 µg/L soit 0,8 µg/kg/j (hypothèses : consommation d'eau 4l/j, poids moyen 50 kg). En 2006, des relations dose-réponse ont été mises en évidence entre l'exposition à l'arsenic dans l'eau de boisson (concentrations supérieures à 50 µg/L) et l'apparition de lésions cutanées (dont les désordres pigmentaires) (Guo *et al.*, 2006), les hommes étant plus susceptibles de développer ces lésions que les femmes (Rahman *et al.*, 2006). L'exposition à l'arsenic

avant l'âge d'un an n'augmente pas le risque pour ces enfants de développer des lésions cutanées à l'âge adulte (Rahman *et al.*, 2006).

Parmi les dyskératoses observées liées à l'exposition à l'arsenic, la maladie de Bowen est précancéreuse.

### Effets sur le foie

Les atteintes hépatiques sont aussi courantes et se manifestent par un grossissement du foie (hépatomégalie), des douleurs abdominales, une perte d'appétit, une indigestion chronique associée à une hypertension portale et, dans certains cas, une modification des concentrations en enzymes hépatiques (Chakraborty et Saha 1987 ; Hernandez-Zavala *et al.*, 1998 ; Liu *et al.*, 2002). Ces effets s'observent dès 0,006 mg As/kg/j (Hernandez-Zavala *et al.*, 1998). Les conséquences les plus sérieuses de ces atteintes hépatiques sont les cirrhoses avec ou sans ascites (Tsai *et al.*, 1999), les patients mourant généralement entre 6 et 12 mois après l'apparition d'ascites (Liu *et al.*, 2002).

### Effets sur le système respiratoire

D'une manière générale, l'ingestion répétée de faibles doses d'arsenic n'a pas d'impact sur les voies respiratoires mais quelques études ont tout de même noté l'apparition de toux, rhinorrhée ou angines, pour des doses d'arsenic comprises entre 0,03 et 0,05 mg As/kg/j (Ahmad *et al.* 1997 ; Mizuta *et al.* 1956).

### Effets sur le système cardiovasculaire

En plus des atteintes cutanées et hépatiques, l'ingestion d'arsenic est aussi à l'origine d'effets sur le **système cardiovasculaire** avec des atteintes au niveau du cœur, telles que l'hypertension, l'arythmie et la dépolarisation (Cullen *et al.*, 1995 ; Moore *et al.*, 1994) et au niveau du **système vasculaire** lui-même (maladie de Raynaud). Des études menées au Chili ont montré que l'ingestion de 0,02-0,06 mg As/kg/j accroît l'incidence de la maladie de Raynaud et la cyanose des doigts et des orteils (ATSDR, 2005). L'atteinte la plus caractéristique de cette intoxication est « la maladie des pieds noirs » (ou 'Blackfoot disease'), endémique à une région de Taiwan où la concentration en arsenic dans l'eau de boisson est comprise entre 0,014 et 0,065 mg As/kg/j (Abernathy *et al.*, 1989). Cette maladie se traduit par une diminution progressive de la circulation sanguine (consécutif à une athérosclérose sous jacente) au niveau des mains et des pieds, conduisant à la nécrose des tissus et à la gangrène (Tseng, 1989 ; Tseng *et al.*, 1968, 1995, 1996).

Même si l'implication d'autres facteurs (présence d'autres contaminants aquatiques, déficits nutritifs, capacités de méthylation l'arsenic différentes selon les individus) semble aujourd'hui nécessaire à l'apparition de cette maladie (Tseng *et al.*, 2005), sa fréquence augmente lors d'exposition importante à l'arsenic.

L'exposition à l'arsenic est aussi associée à une augmentation de l'incidence des **maladies cérébrovasculaires et microvasculaires** (Chiou *et al.*, 1997 ; Wang *et al.*, 2003) et des cardiopathies ischémiques (Chang *et al.*, 2004 ; Chen *et al.*, 1996 ; Tseng *et al.*, 2003).

### Effets sur le système gastro-intestinal

Les troubles gastro-intestinaux, observés lors d'expositions chroniques, sont les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales, pour des concentrations supérieures à 0,01 mg As/kg/j (Harrington *et al.*, 1978 ; Valentine *et al.*, 1985).

### Effets sur le sang

Au niveau hématologique, anémies et leucopénies sont de courantes manifestations (Chakraborti *et al.*, 2003b), pour des doses supérieures ou équivalentes à 0,05 mg As/kg/j. Ces effets sont probablement la conséquence d'une cytotoxicité directe ou d'une hémolyse des globules rouges, associée à une suppression de l'érythropoïèse.

### Effets neurologiques

L'exposition à de faibles doses de manière prolongée est à l'origine de neuropathies périphériques symétriques (déficit sensitif, faiblesse et atrophie musculaire, diminution des réflexes ostéotendineux et symptômes vasomoteurs), pour des doses comprises entre 0,03 et 0,1 mg As/kg/jour (Chakraborti *et al.*, 2003a, 2003b ; Lewis *et al.*, 1999 ; Muzi *et al.*, 2001). Les nerfs moteurs et sensitifs sont touchés et les premiers symptômes se traduisent par un engourdissement des mains et des pieds. Lors d'exposition chronique par l'eau de boisson, l'exposition à des doses élevées, pouvant dépasser les 64 µg/kg/j (équivalent à 800 µg/L), induit des neuropathies cliniques (neuropathies sensorielles et sensorimotrices) chez 35 % des patients présentant des lésions cutanées (Rahman *et al.*, 2003). D'une manière générale, aucun effet neurologique n'est visible pour des concentrations inférieures à 0,006 mg As/kg/j.

### Effets sur le développement

Ces effets ont été peu étudiés chez l'homme. L'exposition chronique à l'arsenic dans l'eau de boisson a toutefois été associée à une augmentation de l'incidence des avortement spontanés, de morts fœtales tardives, de prématurité et de faible poids des nouveaux nés au Bangladesh, en Inde, et à Taiwan (Ahmad *et al.*, 2001 ; Chakraborti *et al.*, 2003b, 2004 ; Yang *et al.*, 2003), bien qu'aucune relation dose-effet n'ait été observée dans ces études. Toutefois, une étude plus récente a pu mettre en évidence la forte relation existant entre l'exposition à des fortes doses d'arsenic dans l'eau de boisson et l'augmentation des mortalités fœtales tardives, néonatales et post-néonatales (Hopenhayn *et al.*, 2006), confirmant les précédentes observations faites au Chili (Hopenhayn-Rich *et al.*, 2000) et au Bangladesh (Ahamed *et al.*, 2006). L'étude épidémiologique, réalisée sur la population d'une région du Chili depuis 50 ans (Hopenhayn *et al.*, 2006), a montré que les plus fortes mortalités surviennent lorsque que les concentrations en arsenic dans l'eau sont les plus fortes, comprises entre 110 et 860 µg/L. La diminution de ces teneurs a conduit à une régression de la mortalité « infantile ». Une diminution significative du poids moyen des nouveaux nés, dont les mères avaient été exposées à de l'eau de boisson contenant 40 µg/L d'arsenic, a été mise en évidence au Chili (Hopenhayn-Rich *et al.*, 2003). De même, une étude de cohorte menée au Bangladesh (Rahman *et al.*, 2007) met en évidence une relation dose-effet entre l'exposition à des concentrations en arsenic supérieures à 50 µg/L dans l'eau de boisson et le risque accru de mortalité infantile.

### Diabète

Depuis quelques années, l'action de l'arsenic dans le développement de diabète de type 2 est envisagée (Tseng *et al.*, 2000a, 2000b, 2002). Navas-Acien *et al.* (2006) a réalisé une revue exhaustive des études expérimentales (19 études *in vitro*, 10 études *in vivo*) et épidémiologiques (6 dans des régions de Taiwan et du Bangladesh présentant de fortes concentrations en arsenic, 9 en milieu professionnel et 4 autres) abordant cette problématique. Parmi les résidents des régions de Taiwan et du Bangladesh exposés à de fortes concentrations en arsenic dans l'eau de boisson, une augmentation de la prévalence du diabète sucré est observée dans tous les cas, avec une relation dose-effet significative. Ainsi, Tseng *et al.* (2000b) ont déterminé un odd ratio de 2,1 (95 % IC : 1,1-4,2) chez les habitants d'une région de Taiwan exposés à plus de 17 µg/L par an et Wang *et al.* (2003) ont calculé un odd ratio de 2,69 (95 % IC : 1,65-2,73) chez les taiwanais exposés. Par contre, les études en milieu professionnel ou basées sur des communautés exposées à de faibles concentrations en arsenic, présentent des résultats variables, probablement dus à des biais importants (mesures d'exposition erronées, nombre trop faible de sujets, existence de facteurs confondants) (Chen *et al.*, 2007). Toutefois, Rahman *et al.* (1998) mettent en évidence une augmentation du nombre de diabète liée à l'augmentation de l'exposition à l'arsenic, au Bangladesh, et ce dès une exposition comprise entre 1 et 5 µg/L - an.

De même, Meliker *et al.* (2007) montrent une augmentation des taux de mortalité due au diabète, pour des concentrations en arsenic comprises entre 10 et 100 µg/L (soit environ 0,8 à 80 µg/kg/j).

Les études expérimentales ont tenté d'élucider le ou les mécanismes d'action de l'arsenic dans le développement du diabète de type 2 mais sans arriver à un consensus.

L'étude la plus récente disponible (Meliker *et al.*, 2007) suggère que l'exposition répétée à de faibles doses d'arsenic dans l'eau de boisson (moyenne de 11 µg/L) soit aussi associée à plusieurs maladies potentiellement mortelles (maladies du système circulatoire et cérébrovasculaires, diabète sucré et atteintes rénales).

Il semblerait que les effets cutanés, vasculaires et respiratoires soient réversibles et diminuent significativement quand l'exposition à l'arsenic via l'eau de boisson cesse (Ferreccio et Sancha, 2006 ; Pi *et al.*, 2005).

### 3.1.2. EXPOSITION PAR VOIE RESPIRATOIRE

La grande majorité des informations disponibles, relatives à l'exposition par inhalation à l'arsenic, provient de données professionnelles (fonderies, mines ou usines de produits chimiques) et rapportent des effets principalement au niveau de l'appareil respiratoire, du système cardiovasculaire et de la peau, mais aussi au niveau du cerveau.

#### Effets sur le système respiratoire

Plusieurs études épidémiologiques (Enterline *et al.*, 1995 ; Lee Feldstein, 1983 ; Liu *et al.*, 2002 ; Lubin *et al.*, 2000 ; Xuan *et al.*, 1993) rapportent une augmentation de la mortalité, à la suite de maladies respiratoires telles que l'emphysème ou la pneumoconiose, chez les travailleurs exposés aux poussières de trioxyde d'arsenic. Toutefois, ces études ne tiennent pas compte de l'exposition à d'autres substances ou du tabagisme éventuel des travailleurs, et les relations dose-effet établies ne sont pas concluantes.

#### Effets sur le système cardiovasculaire

Ces effets sont multiples. Lagerkvist *et al.* (1986) ont mis en évidence une augmentation de l'incidence du syndrome de Raynaud, chez des travailleurs exposés à 0,36 mg As/m<sup>3</sup> pendant 23 ans. La diminution des niveaux d'exposition des travailleurs à l'arsenic, dans les années qui ont suivi, a permis un retour à la normale du calibre des vaisseaux sanguins (Lagerkvist *et al.*, 1988). A partir de ces études, un LOAEL concernant le syndrome de Raynaud peut être fixé à 0,36 mg As/m<sup>3</sup>. Plusieurs études de cohortes menées chez des mineurs (Enterline *et al.* 1995 ; Lee-Feldstein 1983 ; Qiao *et al.* 1997 ; Wall 1980 ; Welch *et al.* 1982 ; Xuan *et al.* 1993) rapportent une augmentation du risque de la mortalité liée à des maladies cardiovasculaires, notamment par cardiopathie ischémique (diminution de l'irrigation sanguine) et maladies cérébrovasculaires. Toutefois, les relations dose-effet ne sont pas claires et ne permettent pas de conclure quant au lien entre mortalité et maladies cardiovasculaires, d'autant plus que les ouvriers concernés ont été exposés à d'autres métaux.

#### Effets cutanés

En présence de poussières d'arsenic dans l'air ambiant, il est très difficile de différencier les effets sur la peau liés à un contact cutané de ceux liés à l'exposition par inhalation. Toutefois, des dermatites sont fréquemment observées chez les travailleurs exposés (Cöl *et al.*, 1999), avec un taux d'apparition élevé lors d'expositions à de fortes concentrations en arsenic dans l'air. De même, en présence de fortes concentrations en arsenic (entre 0,384 et 1,034 mg As/m<sup>3</sup>), l'incidence des hyperkératoses et des hyperpigmentations augmente (Perry *et al.* 1948). Au niveau oculaire, la présence de poussières d'arsenic dans l'air est à l'origine de conjonctivites (Liu *et al.*, 2002), souvent associées à des dermatites faciales.

### Effets neurologiques

Comme pour l'ingestion d'arsenic, son inhalation induit des effets neurologiques avérés. Ainsi, l'étude de Gerr *et al.* (2000) rapporte une augmentation de l'incidence des neuropathies périphériques, observée chez les riverains d'une usine de pesticides utilisant l'arsenic. De plus, une diminution de la vitesse de conduction nerveuse a été mise en évidence par plusieurs auteurs, chez des mineurs (Blom *et al.*, 1985 ; Feldman *et al.*, 1979 ; Lagerkvist et Zetterlund, 1994), permettant de fixer un LOAEL pour cet effet à 0,31 mg As/m<sup>3</sup>.

### Effets sur le foie et les reins

Bien que très peu d'études soient disponibles dans la littérature concernant un lien éventuel entre l'inhalation d'arsenic et des effets hépatiques ou rénaux chez l'homme, il semble que ces effets soient négligeables.

### Effets sur reproduction / développement

Comme aucune étude ne traite de l'incidence de l'arsenic sur la **reproduction** humaine, les données citées proviennent d'études réalisées chez les animaux. Holson *et al.* (1999) ont étudié ces effets sur des rats femelles et n'ont mis en évidence aucune modification des indices d'accouplement ou de fertilité, pour des doses supérieures à 0,08 mg As/m<sup>3</sup>. *A contrario*, les effets de l'arsenic sur le **développement** des embryons et fœtus humains ont fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques. Les études les plus anciennes, réalisées sur les employées d'une mine montrent une augmentation du nombre d'avortements spontanés (Nordstrom *et al.*, 1979), de même qu'une augmentation des malformations congénitales et une diminution des poids moyens de leurs nouveaux nés. Toutefois, l'influence de facteurs confondants comme le tabagisme, ainsi que le nombre relativement limité de cas observés, limitent l'interprétation de ces études. Plus récemment, Ihrig *et al.* (1998) ont mis en évidence une augmentation du risque de mort fœtale tardive pour les plus fortes expositions à l'arsenic (> 100 ng As/m<sup>3</sup>, médiane : 682 ng/m<sup>3</sup>) mais principalement pour les populations hispaniques. Concernant cet effet tératogène, le NOAEL retenu à partir de cette étude est de 0,00006 mg/m<sup>3</sup> mais les nombreux biais de cette étude rendent ces résultats difficilement interprétables.

Les études réalisées chez les animaux mettent en évidence des effets de l'arsenic sur le développement seulement aux doses toxiques pour les mères. En effet, Holson *et al.* (1999) montrent une augmentation significative du nombre de pertes post-implantatoire chez des rates exposées à l'arsenic par inhalation (6 heures par jour, 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au 19<sup>ème</sup> jour de gestation), ainsi qu'une diminution du nombre de fœtus viables par portée pour une concentration en arsenic de 19,7 mg As/m<sup>3</sup>, concentration induisant aussi une mortalité maternelle. A partir de ces résultats, les auteurs ont néanmoins fixé un NOAEL pour les effets sur le développement à 7,6 mg As/m<sup>3</sup>.

### 3.1.3. SYNTHÈSE

Le tableau suivant (Tableau 1) regroupe les effets de l'arsenic en fonction de la voie d'exposition (orale ou inhalation) et les doses à partir desquelles ces effets se manifestent, recensés autant que possible dans les études les plus récentes.

Tableau 1 : Synthèse des effets sanitaires de l'arsenic pour une exposition chronique, par voie orale et par inhalation

| Cible                     | Exposition                 | Effets  | NOAEL/LOAEL                                 | Référence   |
|---------------------------|----------------------------|---|---|---|
| Peau                      | Orale                      | Hyperkératose mains et plantes des pieds<br>Hyperpigmentation<br>Maladie de Bowen   | NOAEL = 0,8 µg/kg/j<br>LOAEL = 10 µg/kg/j   | Rahman <i>et al.</i> , 2003   |
|                           |                            | Relations dose-effet mise en évidence   |   | Guo <i>et al.</i> , 2006<br>Rahman <i>et al.</i> , 2006               |
|                           | Inhalation                 | Hyperkératoses, hyperpigmentations, dermatites  | LOAEL = 0,384 mg/m <sup>3</sup>             | Cöl <i>et al.</i> , 1999<br>Perry <i>et al.</i> , 1948                |
| Foie                      | Orale                      | Hépatomégalie<br>Perturbations enzymatiques<br>Cirrhose   | LOAEL = 6 µg/kg/j                           | Hernandez-Zavala <i>et al.</i> , 1998                                 |
| Système gastro-intestinal | Orale                      | Douleurs abdominales<br>Anorexie<br>Nausées / vomissements / diarrhées  | LOAEL = 10 µg/kg/j                          | Harrington <i>et al.</i> , 1978<br>Valentine <i>et al.</i> , 1985     |
|                           | Inhalation                 | Effets négligeables   |   |   |
| Voies respiratoires       | Orale                      | Toux, rhinorrhées, angines  | LOAEL = 30 - 50 µg/kg/j                     | Ahmad <i>et al.</i> , 1997  |
|                           | Inhalation (poussières As) | Emphysème, pneumoconiose  | Pas de relation dose-effet concluante       |   |
| Système cardiovasculaire  | Orale                      | Arythmies, péricardites<br>Maladie de Raynaud, Blackfoot disease - gangrène<br>Atteintes cérébrovasculaires et microvasculaires | LOAEL = 14 µg/kg/j                          | Tseng <i>et al.</i> , 1968, 1995, 1996                                |
|                           | Inhalation                 | Maladie de Raynaud<br>Atteintes cérébrovasculaires<br>Cardiopathies   | LOAEL = 0,36 mg/m <sup>3</sup>              | Lagerkvist <i>et al.</i> , 1986                                       |
| Sang                      | Orale                      | Anémie<br>Leucopénie  | LOAEL = 50 µg/kg/j                          | Chakraborti <i>et al.</i> , 2003                                      |
| Système neurologique      | Orale                      | Neuropathies périphériques symétriques  | NOAEL = 6 µg/kg/j<br>LOAEL = 30-100 µg/kg/j | Chakraborti <i>et al.</i> , 2003a, 2003b, Rahman <i>et al.</i> , 2003 |
|                           | Inhalation                 | Neuropathies périphériques<br>Diminution de la vitesse de conduction nerveuse   | LOAEL = 0,31 mg/m <sup>3</sup>              | Lagerkvist et Zetterlund, 1994  |

| Cible                 | Exposition | Effets   | NOAEL/LOAEL   | Référence   |
|-----------------------|------------|--|---|---|
| Développement         | Orale      | Avortements spontanés, mortalité fœtale tardive, prématurité, faible poids de naissance, mortalité infantile | LOAEL = 2,5 µg/kg/j*<br>* [As]eau : 31 µg/L, consommation en eau : 4 L/j, poids moyen : 50 kg | Rahman <i>et al.</i> , 2007<br>Ahamed <i>et al.</i> , 2006<br>Hopenhaym <i>et al.</i> , 2006<br>Hopenhaym-Rich <i>et al.</i> , 2000 |
|                       |            | <u>Homme</u> : mortalité fœtale tardive  | NOAEL = 0,00006 mg/m <sup>3</sup>   | Ihrig <i>et al.</i> , 1998  |
|                       | Inhalation | <u>Animal</u> : perte post-implantatoire, diminution nombre fœtus viables                                    | NOAEL = 7,6 mg/m <sup>3</sup>   | Holson <i>et al.</i> , 1999   |
| Reproduction / animal | Inhalation | Aucun effet  | Doses > 0,08 mg/m <sup>3</sup>  | Holson <i>et al.</i> , 1999   |
| Diabète type 2        | Orale      | -  | LOAEL = 0,8 µg/kg/j   | Meliker <i>et al.</i> , 2007  |

Pour une exposition par voie orale, les effets sur la peau (hyperkératose et désordres pigmentaires) apparaissent pour les plus faibles doses d'exposition, avec un NOAEL fixé à 0,8 µg/kg/j. Ils sont donc les signes les plus précoces traduisant une intoxication par l'arsenic. Les effets sur le développement (avortements spontanés, mortalité infantile et néonatale, prématurité) apparaissent aussi pour des doses très faibles, un LOAEL de 3,2 µg/kg/j ayant été déterminé. L'impact de l'arsenic sur le diabète de type 2 ne pourra être pris en compte (LOAEL de 0,8 µg/kg/j) qu'une fois le lien établi de manière certaine. Les études traitant des effets cutanés et des effets sur le développement seront donc détaillées dans le paragraphe 4.1.1. ci-dessous afin de déterminer l'effet critique non cancérogène qui servira de base à l'élaboration de nouvelles VTR pour les effets non cancérogènes par voie orale.

Par inhalation, les premiers effets observés aux plus faibles doses d'exposition sont les effets sur le développement (NOAEL de 0,06 µg/m<sup>3</sup>). Les études traitant des ces différents effets seront donc détaillées dans le paragraphe 4.1.2. ci-dessous afin de déterminer l'effet critique non cancérogène qui servira de base à l'élaboration de nouvelles VTR pour les effets non cancérogènes par inhalation.

## 3.2. EFFETS CANCÉROGÈNES

L'arsenic a été l'un des premiers composés chimiques reconnus comme cancérogène par l'OMS et le CIRC. Les principaux cancers liés à une exposition à l'arsenic sont les cancers de la peau, de la vessie, des poumons, des reins et du foie.

### 3.2.1. EXPOSITION PAR VOIE ORALE

#### Arsenic et cancers de la peau

L'hyperkératose de la paume des mains et de la plante des pieds, ainsi que la perturbation de la pigmentation du tronc, sont utilisées comme critères d'exposition à l'arsenic par l'eau de boisson. Les lésions cutanées induites par l'arsenic persistent et quelques-unes d'entre elles peuvent dégénérer en ulcération et cancer cutanés (Liu *et al.*, 2002). Ainsi, la maladie de Bowen est à l'origine de lésions cutanées précancéreuses

qui évoluent, après 5 à 10 ans, en épithéliomes typiques, spinocellulaire et basocellulaire (Yu *et al.*, 2006).

L'exposition prolongée à l'arsenic dans l'eau de boisson est généralement associée à l'augmentation du risque de cancer de la peau (épithéliomes spinocellulaires et basocellulaires) et non à celle des mélanomes malins (Guo *et al.*, 2001b). Mais une étude plus récente a mis en évidence le lien existant entre arsenic et mélanomes cutanés (Beane Freeman *et al.*, 2004). En effet, une relation linéaire a pu être mise en évidence entre les concentrations en arsenic retrouvées dans les ongles des personnes exposées (par l'eau de boisson et/ou sur leur lieu de travail) et l'augmentation du nombre de personnes atteintes de mélanomes cutanés.

Une étude réalisée dans le Wisconsin a mis en évidence que les résidents exposés à de l'eau de boisson contenant des concentrations en arsenic > 1 µg/L présentaient presque deux fois plus de risque de développer un cancer de la peau que ceux exposés à moins de 1 µg/L (Knobeloch *et al.*, 2006). Les adultes exposés à plus de 10 µg/L montrent les taux de cancer cutané les plus élevés.

Les détails de ces différentes études sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 2).

Tableau 2 : Relations dose-effet entre cancers cutanés et exposition à l'arsenic

| Cancer / Type d'étude   | Exposition   | Mesures   | Référence                             |
|---|--|---|---------------------------------------|
| Mélanomes cutanés<br>Etude cas témoin<br>368 cas  | Iowa (USA)<br>Eau de boisson et/ou<br>lieu de travail<br>Cc dans les ongles :<br>< 0,02 µg/g<br>0,021 - 0,039 µg/g<br>0,040 - 0,083 µg/g<br>> 0,084 µg/g | Odd ratio ajustés selon âge, sexe et<br>éducation (95 % IC) :<br><br>1<br>1 (0,6-1,6)<br>1,7 (1,1-2,7)<br>2,1 (1,4-3,3) | Beane<br>Freeman <i>et al.</i> , 2004 |
| Cancer de la peau<br>19 villes<br>Population totale<br>2131 (âgés de plus<br>de 35 ans) | Wisconsin (USA)<br>Eau de boisson<br><br>< 1 µg/L<br>1 -9,9<br>> 10  | Odd ratio ajustés selon âge (95 %<br>IC) :<br><br>1<br>1,81 (1,10-3,14)<br>1,92 (1,01-3,68)                             | Knobeloch <i>et al.</i> , 2006        |

La cigarette augmente significativement le risque de survenue de ces cancers.

La capacité de méthylation de l'arsenic, mesurée par le niveau d'arsenic monométhyl (ou MMA) dans les urines, est corrélée à une augmentation du risque de cancer cutané (Hsueh *et al.*, 1995).

### Arsenic et cancer de la vessie

L'exposition à des fortes concentrations en arsenic dans l'eau de boisson (> 600 µg/L) est à l'origine de l'augmentation de l'incidence de cancers de la vessie. Concernant les effets de faibles doses, les études disponibles présentent des résultats divergents. Steinhmaus *et al.* (2003) ne mettent en évidence aucune élévation du risque de cancer de la vessie pour les habitants de 7 états américains exposés à des concentrations en arsenic dans l'eau de boisson proches de 200 µg/jour, excepté pour les fumeurs. Au contraire, Kurttio *et al.* (1999), Chiou *et al.* (2001) et plus récemment Karagas *et al.* (2004) ont montré un lien entre l'exposition à de faibles doses d'arsenic (respectivement 0,5 et 10 µg/l) et l'augmentation de l'incidence des cancers de la

vessie. Dans Chiou *et al.* (2001), une relation linéaire significative est mise en évidence entre l'incidence des carcinomes transitionnels et les concentrations en arsenic comprises entre 10 et plus de 100 µg/L. Ces études mettent aussi en avant le rôle co-cancérogène de la fumée de cigarettes dans le développement de ces tumeurs.

Chen *et al.* (2003) ont montré qu'une exposition cumulée à l'arsenic supérieure à 12 mg/l par an est associée à une augmentation du risque de cancer de la vessie (odd ratio 4,23 ; 95 % IC 1,12-16,01), en présence d'une importante quantité de MMA. De plus, il apparaît que, en comparaison aux femmes, les hommes fumeurs et non fumeurs présentent des risques accrus de ce type de cancer.

Les cancers de la vessie liés à l'arsenic sont des carcinomes transitionnels (Chiou *et al.*, 2001) et des adénocarcinomes (Guo *et al.*, 1997).

Plusieurs études menées chez le rat montrent que le DMA agirait comme un promoteur ou un cancérogène complet au niveau de la vessie.

### Arsenic et cancer des poumons

Dans les études épidémiologiques réalisées chez la population chilienne, exposée entre 1950 et 1996, le principal excès de mortalité due au cancer concerne les cancers de la vessie, suivis du cancer des poumons, le risque pouvant persister dans la région 20 à 30 ans après l'exposition (Ferreccio et Sancha, 2006). Ferreccio *et al.* (2000) ont mis en évidence une relation dose-effet entre l'exposition à l'arsenic dans l'eau de boisson et le risque de survenue de cancer des poumons (multiplication par 9 du risque lors de fortes expositions), tout en soulignant l'influence de la cigarette dans cette relation (Tableau 3).

Tableau 3 : Relation dose-effet entre cancer des poumons et exposition à l'arsenic dans l'eau de boisson

| Type               | Type d'étude   | Exposition                                     | Mesures                                  | Référence                         |
|--------------------|--|--|--|-----------------------------------|
| Cancer des poumons | Etude cas témoin<br>151 cas de cancer des poumons<br>419 témoins | Nord du Chili<br>Eau de boisson<br>0 - 10 µg/L | Odd ratio ajustés<br>selon âge et sexe : | Ferreccio <i>et al.</i> ,<br>2000 |
|                    |  | 10 - 29  | 1,6 (0,5-5,3)                            |                                   |
|                    |  | 30 - 49  | 3,9 (1,2-12,3)                           |                                   |
|                    |  | 50 - 199                                       | 5,2 (2,3-11,7)                           |                                   |
|                    |  | 200 - 400                                      | 8,9 (4,0-19,6)                           |                                   |

Une étude réalisée dans 138 villages de Taiwan, a permis de mettre en évidence une relation dose-effet entre l'exposition à l'arsenic par l'eau de boisson et les cas mortels de cancer des poumons (Guo, 2004). Ainsi, des niveaux supérieurs à 0,64 mg/l sont associés à une augmentation significative de la mortalité due à ces cancers, non retrouvée à des doses plus faibles. De même, Lamm *et al.*, (2006) mettent en évidence une relation dose-réponse positive entre l'exposition à l'arsenic dans l'eau de boisson et la mortalité par cancers des poumons et de la vessie, pour les villages présentant des niveaux moyens > 250 µg As/L.

Smith *et al.* (2006) ont mis en évidence une augmentation de la mortalité due au cancer des poumons chez les personnes exposées à des fortes concentrations en arsenic en Argentine (880 µg/L), dans l'eau de boisson, *in utero* ou pendant la petite enfance.

La cancérogénicité de l'arsenic sur les poumons présente des types cellulaires spécifiques (Guo *et al.*, 2004). Ainsi, les épithéliomes spinocellulaires et les carcinomes à petites cellules apparaissent liés à l'ingestion d'arsenic, contrairement aux adénocarcinomes.

La forme méthylée trivalente de l'arsenic ou DMA(III) semble capable de produire de l'arsine diméthyl gazeuse, puissant producteur de radicaux libres, excrétée via les poumons (Tapio et Grosche, 2006).

### Arsenic et autres cancers du système digestif

L'implication de l'arsenic dans les cancers des organes internes est avérée : l'exposition prolongée à l'arsenic augmente le risque de développer des cancers du foie, des reins, de l'estomac, de la prostate et du colon (Hopenhayn-Rich *et al.*, 1998 ; Lewis *et al.*, 1999 ; Tchounwou *et al.*, 2003).

Une étude menée en Argentine dans la région de Cordoba (Hopenhayn-Rich *et al.*, 1998) met en évidence une relation dose effet significative entre l'exposition à l'arsenic via l'eau de boisson et la mortalité par cancer des reins : les ratios de mortalité standardisés sont de 0,87-1,33-1,57 et 1-1,36-1,81 respectivement pour les hommes et les femmes exposés à de faibles, moyennes ou fortes (moyenne : 148 µg/L) concentrations en arsenic dans l'eau.

Dans le cas des cancers hépatiques, dont les angiosarcomes et les cancers primitifs, leur apparition est associée à l'exposition prolongée d'arsenic par ingestion ou par inhalation.

#### 3.2.2. EXPOSITION PAR VOIE RESPIRATOIRE

Chez les travailleurs exposés par inhalation, l'arsenic est principalement à l'origine du développement de **cancer des poumons**, avec une corrélation claire (Enterline *et al.*, 1987 ; Lee-Feldstein, 1986).

Dans les mines, l'arsenic est inhalé sous forme particulaire : de grandes quantités de particules d'arsenic sont en effet retrouvées dans les poumons des mineurs ayant un cancer (Liu et Chen, 1996). La durée de l'exposition semble alors être le facteur prépondérant dans l'étiologie de ces cancers, par rapport à son intensité (Taylor *et al.*, 1989). Le développement de cancer des poumons chez les mineurs exposés aux poussières serait lié à la fois à l'irritation mécanique induite par ces poussières et à la toxicité intrinsèque de l'arsenic (Tapio et Grosche, 2006). Dans les fonderies de cuivre, l'arsenic n'est pas lié aux poussières et se trouve principalement sous forme de trioxyde d'arsenic. Les adénocarcinomes sont alors rencontrés en proportion plus importante que les épithéliomes spinocellulaires et les carcinomes : l'arsenic semble donc être à l'origine de différents mécanismes dans le développement de cancer des poumons, selon la voie l'exposition (Guo *et al.*, 2004).

De plus, l'absence d'excès de risque des cancers non respiratoires, démontrée dans l'étude de Lubin *et al.* (2000), semble être liée à une différence des mécanismes de cancérogenèse mis en œuvre suite à l'inhalation d'arsenic (par rapport à son ingestion).

Une étude de cohorte menée sur des travailleurs d'une mine de cuivre, exposés pendant 50 ans, a mis en évidence une augmentation linéaire significative de l'excès de risque de cancer respiratoires lors de l'augmentation de la durée d'exposition à des poussières d'arsenic dans l'air ambiant et l'augmentation des niveaux d'exposition (Lubin *et al.*, 2000). L'excès de risque relatif estimé est de 0,21 / (mg/m<sup>3</sup>-an).

#### 3.2.3. SYNTHÈSE

Le tableau suivant (Tableau 4) regroupe les effets cancérogènes de l'arsenic en fonction de la voie d'exposition (orale ou inhalation).

Tableau 4 : Principaux cancers induits lors d'expositions prolongées à l'arsenic

| Cible   | Exposition              | Effets   | Référence   |
|---------|-------------------------|--|---|
| Peau    | Orale<br>Eau de boisson | Mélanomes  | Relation dose-effet mise en évidence<br>Beane-Freeman <i>et al.</i> , 2004 ;<br>Knobeloch <i>et al.</i> , 2006  |
| Poumons | Orale<br>Eau de boisson | Epithéliomes spinocellulaires et carcinomes à petites cellules | Relation dose-effet mise en évidence<br>Ferrecchio <i>et al.</i> , 2000   |
|         | Inhalation              | Adénocarcinomes  | Relation dose-effet mise en évidence<br>Lubin <i>et al.</i> , 2000  |
| Vessie  | Orale<br>Eau de boisson | Carcinomes transitionnels et adénocarcinomes                   | Augmentation de l'incidence pour les plus fortes concentrations<br>Chen <i>et al.</i> , 2003 ; Guo <i>et al.</i> , 1997 ;<br>Karagas <i>et al.</i> , 2004 |
|         |                         | Carcinomes transitionnels                                      | Relation dose-effet mise en évidence<br>Chiou <i>et al.</i> , 2001  |

### 3.2.4. EFFETS GÉNOTOXIQUES

Toutes les références citées dans cette partie sont issues du rapport sur l'arsenic de l'ATSDR (ATSDR, 2005).

#### 3.2.4.1. Etudes *in vitro*

Concernant les organismes procaryotes, les études disponibles datent des années 70 et 80 et ne mettent en évidence aucune activité mutagène *in vitro* chez ces organismes, sans activation métabolique.

Par contre, la plupart des systèmes eucaryotes testés *in vitro* montrent des effets sur les chromosomes (aberration, échanges de chromatides sœurs, micronoyaux) : fibroblastes, leucocytes ou lymphocytes humains, cellules de lymphomes de souris, cellules ovariennes de hamster chinois (CHO cells) ou cellules embryonnaires de hamster syrien (SHE cells).

#### 3.2.4.2. Etudes *in vivo*

##### Exposition par voie orale

Les études disponibles *in vivo* confirment les résultats obtenus *in vitro* : l'arsenic induit aberrations chromosomiques, échange de chromatides sœurs et micronoyaux dans des nombreux systèmes (lymphocytes ou cellules épithéliales humaines, cellules de la moelle osseuse de souris et de rats).

Toutefois, les effets génotoxiques de l'arsenic, étudiés directement chez des patients exposés de manière chronique à l'arsenic par ingestion, donnent lieu à des résultats partagés. Une étude portant sur les mutations du gène p53 dans les cancers cutanés liés à l'arsenic, chez des patients exposés par l'eau de boisson, met en évidence un fort taux de mutation de ce gène ainsi que différents types de mutations, en comparaison à ceux observés dans les cancers de la peau induits par les UV (Hsu *et al.*, 1999). Des résultats similaires ont été montrés chez la souris (Salim *et al.*, 2003).

Des hommes exposés à la solution de Fowler (arsenite de potassium, 0,3 mg AS/kg/j) présentent une augmentation des échanges de chromatides sœurs mais pas

d'augmentation des aberrations chromosomiques (Burgdorf *et al.*, 1977). A l'opposé, Nordenson *et al.* (1979) rapportent une augmentation des aberrations chromosomiques sans augmentation des échanges de chromatides sœurs. Moore *et al.* (1997) mettent en évidence une augmentation de cellules micronucléées, liée à la dose, chez des Chiliens exposés de manière chronique à 15 et 600 µg As/L dans l'eau de boisson. Ils notent, de plus, que la principale cause de formation des micronoyaux est la cassure de chromosomes. Vig *et al.* (1984) ne montrent aucune différence significative de la fréquence d'aberrations chromosomiques ou d'échanges des chromatides sœurs entre 2 populations du Nevada exposées à des concentrations moyennes en arsenic dans l'eau de boisson de 5 et 109 µg/L.

Ces études suggèrent que l'ingestion d'arsenic pourrait être à l'origine d'effets sur les chromosomes mais les données sont trop limitées pour conclure.

### Exposition par inhalation

Les données animales et humaines disponibles indiquent que l'arsenic est clastogène par inhalation. Des travailleurs exposés dans une mine de cuivre en Suède présentent une augmentation significative de la fréquence d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes périphériques (Beckman *et al.* 1977; Nordenson *et al.* 1978). Ce résultat est confirmé par les données animales disponibles.

#### 3.2.4.3. Synthèse

L'arsenic inhibe la réparation de l'ADN et est capable d'induire des aberrations chromosomiques, des échanges de chromatides sœurs et des micronoyaux, dans les cellules en culture de rongeurs et humaines. Le mécanisme génotoxique impliqué n'est pas connu mais semble non direct, du à la capacité de l'arsenic à perturber l'apoptose (Pi *et al.*, 2005), à inhiber la réplication de l'ADN ou les enzymes de réparation, ou à sa capacité à se comporter comme un analogue du phosphore (Tchounwou *et al.*, 2003).

#### 3.2.5. MÉCANISME D'ACTION CANCÉROGÈNE

Chez l'homme, la période de latence de la cancérogenèse liée à l'arsenic est comprise entre 30 et 50 ans.

Kitchin (2001) a listé 9 modes d'actions différents de la cancérogenèse de l'arsenic : induction d'aberrations chromosomiques, stress oxydatif, altération de la réparation de l'ADN, altération de la méthylation de l'ADN, altération des facteurs de croissance, stimulation de la prolifération cellulaire, promotion/progression, suppression p53 et amplification génique. Seuls 3 modes d'action (aberrations chromosomiques, stress oxydatif et altération des facteurs de croissance) ont été clairement reliés à la cancérogenèse de l'arsenic, à la fois dans les systèmes expérimentaux et les tissus humains (Yu *et al.*, 2006). L'arsenic semble donc agir comme un co-cancérogène, un promoteur ou un agent de progression de la cancérogenèse.

### Gène p53

Le rôle du gène p53 dans le développement de cancer cutanés et de la vessie, induits par l'arsenic, n'est pas encore élucidé. Dans le cas de cancers de la peau, une hypothèse probable serait une diminution de sa sur-expression, due à une méthylation, dans les épithéliomes basocellulaires, principalement des zones les moins exposées au soleil (Tapio et Grosche, 2006). Le dysfonctionnement de ce gène est l'origine de

d'anormalités cellulaires telles que l'arrêt du cycle cellulaire avant la phase de division et l'aneuploïdie (Yu *et al.*, 2006).

Le rôle des ultraviolets dans les cancers cutanés induits par l'arsenic est controversé. Chez les souris, arsenic et UV sont nécessaires au développement de tumeurs alors que chez l'homme, la plupart des tumeurs de la peau apparaissent au niveau de zone peu exposées comme la plante des pieds ou la paume des mains. L'intervention d'un co-facteur cancérigène reste donc incertaine.

### Stress oxydatif

L'implication du stress oxydatif dans l'initiation d'atteintes hépatiques et le développement de cancers de la peau, par l'arsenic, est envisagée.

La principale voie de métabolisation de l'arsenic, après ingestion, est sa méthylation en arsenic monométhyl (MMA) et arsenic diméthyl (DMA), avant excrétion via l'urine (Tchounwou *et al.*, 2003). Alors que dans le passé, les auteurs pensaient que cette voie métabolique détoxiquait l'arsenic, la communauté scientifique considère désormais que la méthylation de l'arsenic aggrave sa toxicité. Au cours des différentes étapes de méthylation, des espèces réactives de l'oxygène peuvent être générées. De part sa forte affinité au groupe thiol des protéines, l'arsenic peut réagir avec le GSH, principal agent complexant des radicaux libres. Les cellules ne sont donc plus capables d'éliminer les radicaux libres formés et des dommages cellulaires apparaissent, associés à la cancérogenèse de l'arsenic (Yu *et al.*, 2006 ; McCarty *et al.*, 2007).

La capacité des individus à méthyler l'arsenic est très variable et des études récentes suggèrent que les personnes excréant des proportions importantes d'arsenic sous sa forme MMA sont plus susceptibles que les autres de développer des cancers causés par l'arsenic (Steinmaus *et al.*, 2005). Plusieurs facteurs comme la forme chimique de l'arsenic, les doses, la voie d'exposition ou le régime alimentaire semblent influencer la capacité de méthylation des individus (Abernathy *et al.*, 1989).

### 3.2.6. CONCLUSION

L'étude la plus récente disponible (Klein *et al.*, 2007) met en évidence l'apparition d'effets clastogènes de l'arsenic à des niveaux de concentrations hautement cytotoxiques.

L'US EPA initie actuellement de nouvelles recherches concernant le mécanisme cancérigène de l'arsenic. Il semblerait que ce mécanisme soit lié à une action génotoxique indirecte, laissant penser à l'existence d'un seuil pour les effets cancérigènes induits par l'arsenic. Ainsi, les modèles classiquement utilisés par l'US EPA pour évaluer le risque cancérigène ne seraient pas adaptés au cas de l'arsenic. Cet organisme réfléchit donc à la mise au point d'un nouveau modèle intégrant le mode d'action cancérigène spécifique de l'arsenic. En effet, dans leur optique, l'approche linéaire habituellement utilisée pour déterminer les excès de risques unitaires ne serait plus envisageable pour les faibles doses (Zhao *et al.*, 2007).

Au vu de ces nouveaux éléments, l'INERIS estime qu'il est prématuré de proposer une nouvelle VTR pour les effets cancérigènes de l'arsenic. Il est préférable d'attendre qu'un nouveau modèle, adapté aux effets cancérigènes de l'arsenic, soit développé par l'US EPA.

## **4. PRÉSENTATION ET ANALYSE DES ÉTUDES RETENUES POUR LES EFFETS NON CANCÉROGÈNES DE L'ARSENIC**

### **4.1. VOIE ORALE**

#### **4.1.1. EFFETS CUTANÉS**

Rahman *et al.*, 2003

**Type d'étude :** étude écologique (prélèvement d'échantillons d'eau dans les puits, situés à une profondeur entre 15 et 50 m).

**Lieu :** Inde, région West Bengal, North 24-Parganas (superficie : 4094 km<sup>2</sup>).

**Nombre de personnes étudiées :** non précisé.

**Voie d'exposition :** ingestion d'eau des puits contaminés.

**Durée d'exposition :** 7 ans.

**Niveau d'exposition :** > 10 et > 50 µg/L.

**Groupe témoin :** non précisé.

**Symptômes observés :** lésions cutanées.

**Méthode développée dans l'étude :** un questionnaire de santé a été administré aux habitants de cette région et ces derniers ont été soumis à un examen clinique. En parallèle, les concentrations mesurées en arsenic dans les ongles, les cheveux et l'urine ont été utilisées comme indicateur de l'exposition à l'arsenic.

**Résultats :** la concentration la plus basse dans l'eau de boisson pour laquelle des lésions cutanées sont observées est de 100 µg/L. En considérant une consommation d'eau moyenne de 4L/j et un poids moyen des habitants de 50 kg (hypothèses définies par les auteurs sans précision), un LOAEL est de 8 µg/kg/j a été calculé par les auteurs de l'étude, à partir de la valeur de 100 µg/L. En considérant qu'aucune lésion cutanée n'est observée pour des concentrations en arsenic dans l'eau de boisson inférieures à 10 µg/L (correspondant à la valeur réglementaire de teneur en arsenic dans l'eau, fixée par l'OMS), un NOAEL de 0,8 µg/kg/j a été identifié par les auteurs.

**Qualité de l'étude :** aucune relation entre les effets observés au niveau de la peau et les concentrations mesurées dans l'eau de boisson n'a été recherchée par les auteurs. Les lésions cutanées sont recensées au niveau des villages, puis des cantons, avant une extrapolation à la région entière. Aucune comparaison avec les niveaux de référence des lésions cutanées en Inde n'est fournie. Le nombre de personnes étudiées n'est pas précisé, aucun groupe témoin n'est mentionné, et l'intervention de biais extérieurs n'est pas prise en compte.

**Conclusion :** Les études écologiques sont par nature descriptives et non analytiques. Elles ne permettent donc pas de dériver des VTR, seules les études analytiques pouvant être utilisées (étude cas-témoin, de cohorte). Compte tenu de la faiblesse de cette étude, due aux nombreuses déficiences, elle n'est pas retenue pour l'élaboration d'une VTR pour les effets non cancérogènes de l'arsenic, induits par voie orale. (facteur d'impact ISI : 0.786)

Rahman *et al.*, 2006

**Type d'étude :** étude de cas-témoin.

**Lieu :** Matlab, Bangladesh (18386 ha).

**Nombre de personnes étudiées :** toutes les personnes âgées de plus de 4 ans, ayant vécu et bu de l'eau dans la région depuis au moins 6 mois sont incluses dans l'étude, soit 166 934 individus. 504 personnes ont été retenues comme présentant des lésions cutanées liées à l'arsenic (après entretien, détermination de la consommation en eau, examen des lésions par des médecins puis par des dermatologues). L'âge, le sexe, l'éducation et le niveau d'habitation ont été pris en compte comme facteurs pouvant influencer l'exposition à l'arsenic.

**Voie d'exposition :** eau de boisson.

**Durée d'exposition :** au moins 6 mois, depuis 1970.

**Niveau d'exposition :** < 10, 10-49, 50-149, 150-299, >299 µg/L ; pour chaque individu, l'exposition historique cumulée et l'exposition moyenne en arsenic ont été calculées.

**Groupe témoin :** 1830 individus (individus âgés de plus de 4 ans, résidents de la région concernée, sélectionnés aléatoirement au sein de la base de données du Système de Surveillance de la Démographie et de la Santé)

**Symptômes observés :** lésions cutanées liées à l'arsenic (hyperpigmentation, hypopigmentation, kératose).

**Méthode développée dans l'étude :** une régression logistique multivariée a été utilisée afin d'estimer les odds ratios pour les lésions cutanées en fonction des différentes concentrations d'exposition en arsenic. Les facteurs pouvant influencer la régression multivariée de plus de 5 % ont été inclus dans le modèle (âge, sexe, éducation et niveau d'habitation).

**Résultats :** pour chaque sexe, une relation dose-réponse significative (Tableau 5) entre l'exposition moyenne ou cumulée en arsenic et le risque de développer des lésions cutanées a été mise en évidence, la catégorie la plus faible d'exposition étant utilisée comme témoin. Les hommes présentent un risque accru en comparaison des femmes.

Tableau 5 : Odds ratios pour les lésions cutanées, chez les hommes et les femmes, en fonction des concentrations moyennes en arsenic (µg/L) dans l'eau de boisson (Rahman *et al.*, 2006).

| Sexe   | Exposition | Nombre de cas (%) | Référents (%) | Odd ratio non ajustés (95 % IC) | Odd ratio ajustés (95 % IC) |
|--------|------------|-------------------|---------------|---------------------------------|-----------------------------|
| HOMMES | < 10 µg/L  | 13 (4,8 %)        | 103 (12,4 %)  | 1                               | 1                           |
|        | 10-49      | 38 (14 %)         | 120 (14,4 %)  | 2,51 (1,27-4,97)                | 3,25 (1,43-7,38)            |
|        | 50-149     | 59 (21,7 %)       | 264 (31,7 %)  | 1,77 (0,93-3,37)                | 2,28 (1,04-4,98)            |
|        | 149-299    | 110 (40,4 %)      | 251 (30,1 %)  | 3,47 (1,87-6,45)                | 5,41 (2,52-11,62)           |
|        | ≥ 300      | 52 (19,1 %)       | 95 (11,4%)    | 4,34 (2,22-8,46)                | 9,56 (4,20-21,8)            |
| FEMMES | < 10 µg/L  | 12 (5,2 %)        | 127 (12,7 %)  | 1                               | 1                           |
|        | 10-49      | 15 (6,5 %)        | 141 (14,1 %)  | 1,13 (0,51-2,5)                 | 1,66 (0,65-4,24)            |
|        | 50-149     | 65 (28,2 %)       | 287 (28,8 %)  | 2,4 (1,25-4,59)                 | 3,06 (1,39-6,74)            |
|        | 149-299    | 84 (36,2 %)       | 300 (30,1 %)  | 2,96 (1,56-5,62)                | 4,08 (1,86-8,93)            |
|        | ≥ 300      | 56 (24,1 %)       | 142 (14,2 %)  | 4,17 (2,14-8,14)                | 6,88 (3,06-15,5)            |

Aussi bien pour les hommes que pour les femmes, les odds ratios ajustés montrent une augmentation significative du risque pour des concentrations en arsenic dans l'eau comprises entre 10 et 49 µg/L. Le LOAEL, déterminé à partir de ces résultats, est donc

de 10 µg/L. Par extrapolation, le NOAEL étant strictement inférieur à 10 µg/L, pourrait être fixé à 9 µg/L, puisque le groupe exposé à une concentration inférieure à 10 µg/L ne présente pas d'augmentation significative des symptômes.

**NOAEL lésions cutanées= 9 µg/L soit 0,7 µg/kg/j\***

\* *hypothèses de calcul : poids moyen des habitants 50 kg, consommation moyenne d'eau 4L/j (Rahman et al., 2003)*

**Qualité de l'étude :** très bonne qualité scientifique, même si la population étudiée est jeune. Le tabagisme éventuel n'a pas été pris en compte car aucune relation n'a été mise en évidence entre le tabagisme et les cancers cutanés liés à l'arsenic (Chen *et al.*, 2003) ou les carcinomes malpighien cutanés (Odenbro *et al.*, 2005). Toutefois, le NOAEL déterminé est très faible et le risque lié au tabagisme ne semble pas être sous-estimé.

**Conclusion :** compte tenu de sa très bonne qualité scientifique, cette étude est retenue pour l'élaboration d'une VTR pour les effets non cancérogènes (effets cutanés) induits par une exposition par voie orale à l'arsenic. (facteur d'impact ISI : 5.342)

Guo *et al.*, 2006

**Type d'étude :** étude de cohorte en village.

**Lieu :** un village de la région du Wuyuan, Mongolie intérieure.

**Nombre de personnes étudiées :** 448 habitants âgés de plus de 18 ans ont été retenus pour l'étude. Les participants ont dû répondre à un questionnaire afin de connaître précisément leur lieu de résidence, leurs conditions socio-démographiques, la source d'eau, la durée d'utilisation des puits, les quantités d'eau consommées par jour, l'occupation, les conditions de travail, le tabagisme ou la consommation d'alcool. Ils ont ensuite été examinés par un dermatologue.

**Voie d'exposition :** eau de boisson.

**Durée d'exposition :** villageois exposés depuis la mise en service de puits dans les années 70.

**Niveau d'exposition :** 0 à 1354 µg/L, < 50, 50-199, 200-499, ≥ 500 µg/L.

**Groupe témoin :** non précisé.

**Symptômes observés :** lésions cutanées liées à l'exposition à l'arsenic (kératoses et désordres pigmentaires : hyperpigmentation et hypopigmentation).

**Méthode développée dans l'étude :** une analyse de régression logistique est utilisée pour estimer les odds ratios pour chaque niveau d'exposition à l'arsenic ; le sexe, l'âge et le tabagisme sont considérés comme des facteurs confondants et les odds ratios ajustés ont été déterminés grâce à la méthode Mantel-Haenzel (StataSE 8).

**Résultats :** une relation dose-effet significative a été mise en évidence par les auteurs pour les désordres pigmentaires mais pas pour la survenue de kératoses (Tableau 6). Les niveaux en arsenic dans l'eau des puits sont significativement associés à la prévalence des désordres pigmentaires. Toutefois, la prévalence des kératoses est supérieure à celle des désordres pigmentaires.

La kératose semble donc être un signe précoce de l'arsénisme et les désordres pigmentaires apparaissent pour des expositions fortes à l'arsenic.

Tableau 6 : Odd ratios pour les kératoses et les désordres pigmentaires en fonction de l'exposition à l'arsenic (Guo *et al.*, 2006).

| Exposition                    | Nombre de cas | Prévalence | Odd ratio non ajustés (95 % IC) | Odd ratio ajustés (95 % IC) |
|-------------------------------|---------------|------------|---------------------------------|-----------------------------|
| <b>Kératose</b>               |               |            |                                 |                             |
| < 50 µg/L                     | 35            | 29,91      | 1                               | 1                           |
| 51-199                        | 41            | 43,62      | 1,81 (1,02-3,22)                | 1,46 (0,61-3,51)            |
| 200-499                       | 58            | 35,15      | 1,26 (0,76-2,12)                | 0,92 (0,45-1,9)             |
| ≥ 500                         | 28            | 38,89      | 1,49 (0,8-2,78)                 | 1,46 (0,57-3,75)            |
| <b>Désordres pigmentaires</b> |               |            |                                 |                             |
| < 50 µg/L                     | 5             | 4,27       | 1                               | 1                           |
| 51-199                        | 13            | 13,83      | 3,59 (1,21-11,32)               | 5,25 (1,3-83,24)            |
| 200-499                       | 27            | 16,36      | 4,38 (1,6-11,98)                | 10,97 (1,5-79,95)           |
| ≥ 500                         | 20            | 27,78      | 8,62 (2,87-25,90)               | 10 (1,39-71,77)             |

Les odds ratios ajustés pour les désordres pigmentaires montrent une augmentation significative du risque pour des concentrations en arsenic dans l'eau comprises entre 51 et 199 µg/L. Le LOAEL, déterminé à partir de ces résultats, est donc de 50 µg/L. Par extrapolation, le NOAEL étant strictement inférieur à 50 µg/L, pourrait être fixé à 49 µg/L, puisque le groupe exposé à une concentration inférieure à 50 µg/L ne présente pas d'augmentation significative des symptômes.

**NOAEL désordres pigmentaires = 49 µg/L soit 3,9 µg/kg/j\***

\* hypothèses de calcul : poids moyen des habitants 50 kg, consommation moyenne d'eau 4L/j (Rahman *et al.*, 2003)

**Qualité de l'étude :** le nombre faible de personnes étudiées ne diminue pas la puissance de cette étude car la population étudiée, même faible, est suivie sur une longue période (depuis 1970) ; l'absence de précision concernant la présence ou non d'un groupe témoin est pénalisante.

**Conclusion :** en raison de l'absence de précision concernant la population témoin, et malgré la prise en compte du tabagisme, cette étude n'est pas retenue pour l'élaboration d'une VTR pour les effets non cancérogènes après une exposition par voie orale à l'arsenic. (facteur d'impact ISI : 0,611)

#### 4.1.2. EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT

Rahman *et al.*, 2007

**Type d'étude :** étude de cohorte prospective sur population générale.

**Lieu :** Matlab, Bangladesh.

**Nombre de personnes étudiées :** 29134 femmes enceintes ont été suivies entre 1991 et 2000. Le statut économique et l'éducation des mères ont été recherchés ainsi que leur date de naissance, le nombre de grossesses, leur situation géographique, la consommation d'alcool ou le tabagisme.

**Voie d'exposition :** eau de boisson.

**Durée d'exposition :** concentrations en arsenic mesurées entre 2002 et 2003. Les habitudes de consommation d'eau de boisson ont été renseignées pour toute personne âgée de plus de 4 ans.

**Niveau d'exposition :** de < 1 µg/L à ≥ 500 µg/L, concentration moyenne 239 µg/L, concentration médiane 224 µg/L, 80 % des femmes enceintes ont consommé de l'eau dont la concentration en arsenic était supérieure à 10 µg/L.

**Groupe témoin :** non précisé.

**Symptômes observés :** date des dernières menstruations et type de grossesse, perte de fœtus précoce (avant 28 semaines de gestation) et tardive (après 28 semaines de gestation), mortalité néonatale (nourrisson âgé de moins de 28 jours), mortalité post néonatale (décès de bébés entre 28 jours et 12 mois), mortalité infantile (enfant âgé de moins de 12 mois).

**Méthode développée dans l'étude :** les risques de pertes fœtales et de mortalités infantiles (néonatale, post néonatale et infantile) ont été évalués grâce au « Cox proportional hazards ». L'influence des différents paramètres renseignés a été testée par le coefficient de corrélation de Spearman ou une analyse de variance. Les facteurs pouvant influencer l'estimation de plus de 5 % ont été inclus dans le modèle multivarié final.

**Résultats :** le risque de pertes fœtales tend à augmenter avec les concentrations en arsenic dans l'eau, même si cette augmentation n'est significative que pour les 2 plus fortes concentrations (Tableau 7). Le risque de mortalité infantile augmente significativement avec les concentrations en arsenic dans l'eau de boisson, en fonction de la dose, de même que les mortalités néonatale et post néonatale.

Tableau 7 : Ratios ajustés (RRs) pour les différentes mortalités étudiées en fonction de l'exposition à l'arsenic dans l'eau de boisson (Rahman *et al.*, 2007).

| Médiane arsenic µg/L | RR pertes fœtales (95 % IC) | RR mortalité infantile (95 % IC) | RR mortalité néonatale (95 % IC) | RR mortalité post néonatale (95 % IC) |
|----------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| < 1                  | 1                           | 1                                | 1                                | 1                                     |
| 77                   | 0,98 (0,86-1,11)            | 1,13 (0,95-1,35)                 | 1,11 (0,89-1,38)                 | 1,22 (0,91-1,63)                      |
| 225                  | 1,05 (0,93-,120)            | 1,19 (1-1,42)                    | 1,18 (0,95-1,47)                 | 1,26 (0,94-1,69)                      |
| 340                  | 1,14 (1,01-1,30)            | 1,29 (1,08-1,53)                 | 1,17 (0,94-1,46)                 | 1,55 (1,17-2,05)                      |
| 515                  | 1,10 (0,97-1,25)            | 1,19 (1-1,41)                    | 1,21 (0,98-1,50)                 | 1,22 (0,91-1,63)                      |

**Qualité de l'étude :** les concentrations en arsenic ont été déterminées pour une période différente de celle pour laquelle les effets sur les grossesses ont été évalués, les variations temporelles ne sont donc pas connues. Les relations dose effet obtenues ne sont pas significatives.

**Conclusion :** pour les différentes raisons citées ci-dessus, cette étude n'est pas retenue pour l'élaboration d'une VTR pour les effets non cancérigènes induits après une exposition par voie orale à l'arsenic. (Facteur d'impact ISI : 5,068)

Ahamed *et al.*, 2006

**Type d'étude :** étude de cohorte rétrospective (un village).

**Lieu :** village Eruani, Bangladesh, superficie 2,2 km<sup>2</sup>, population totale 6690.

**Nombre de personnes étudiées :** un examen médical a été effectué, ainsi que la prise de photographies des patients, la récolte d'échantillons d'urine, de cheveux et d'ongles, sur les habitants du village (700 personnes concernées) se rendant au dispensaire pour participer à l'étude. Pour les effets sur les grossesses, seules les femmes en âge de procréation (18-40 ans) et ayant déjà eu une grossesse ont été examinées.

**Voie d'exposition :** eau de boisson.

**Durée d'exposition :** 1997-2005.

**Niveau d'exposition :** de 10 à plus de 1000 µg/L.

**Groupe témoin :** pour les effets sur les grossesses, les femmes vivant dans la ville de Dhaka, non exposées (< 10 µg/L).

**Symptômes observés :** examen dermatologique (recherche de désordres pigmentaires et de kératoses), neurologique et obstétrique. Le nombre de grossesses, d'avortements spontanés, la mortalité foetale tardive, les naissances prématurées et les faibles poids de naissance sont collectés.

**Méthode développée dans l'étude :** non précisée.

**Résultats :** sur les 1580 personnes examinées dans le cadre des effets sur la peau, 25 % présentaient des lésions cutanées. En ce qui concerne les effets sur le système nerveux, 60 % des 166 sujets examinés développaient des neuropathies liées à l'arsenic.

Une augmentation des avortements spontanés, de la mortalité foetale tardive, de la prématurité, du faible poids de naissance et de la mortalité néonatale sont observées en présence de concentrations croissantes en arsenic dans l'eau de boisson (Tableau 8).

Tableau 8 : Taux des différents effets sur le développement observés en fonction des concentrations en arsenic mesurées dans l'eau de boisson (Ahamed *et al.*, 2006).

| Effets                                  | Témoins (n=18) | 201-500 µg/L (n=4) | 501-1200 µg/L (n=18) |
|---|----------------|--------------------|----------------------|
| Lésions cutanées                        | 0              | 2                  | 11                   |
| Nombre de grossesses                    | 47             | 10                 | 56                   |
| Avortements spontanés / 1000 grossesses | 170,21         | 200                | 267,86               |
| Mort foetale tardive / 1000 naissances  | 51,28          | 250                | 170,73               |
| Prématurité / 1000 naissances           | 27,03          | -                  | 147,06               |
| Faible poids de naissance / 1000        | 54,05          | 166,67             | 235,29               |
| Mortalité néonatale / 1000              | 135,14         | 166,67             | 205,88               |

**Qualité de l'étude :** l'âge des personnes, leurs conditions de vie ou leurs habitudes n'ont pas été recherchés. Concernant l'étude des effets sur le développement, les groupes étudiés sont de taille très faible, la méthode utilisée n'est pas décrite, ce qui limite donc l'interprétation possible des résultats obtenus. Les habitants du village malades ne sont pas tous venus se faire examiner de peur de révéler leur maladie aux autres habitants. De plus, les jeunes femmes de familles très conservatrices n'ont pas eu l'autorisation de participer à l'étude, les personnes déjà trop atteintes n'ont pas pu se déplacer, lors des venues dans les villages, la plupart des hommes étaient au travail dans les champs et les enfants à l'école...

**Conclusion :** Pour les raisons développées ci-dessus, cette étude n'est pas retenue pour l'élaboration d'une VTR pour les effets non cancérogènes induits par une exposition par voie orale à l'arsenic. (Facteur d'impact ISI : 0,611)

#### Hopenhayn-Rich *et al.*, 2000

**Type d'étude :** Etude de cohorte rétrospective.

**Lieu :** Antofagasta (exposition à l'arsenic par l'eau de boisson bien documentée) et Valparaiso (faible exposition à l'arsenic), Chili.

**Nombre de personnes étudiées :** entre 127 900 et 228 000 pour la province d'Antofagasta.

**Voie d'exposition :** eau de boisson.

**Durée d'exposition :** entre 1950 et 1996.

**Niveau d'exposition :** avant 1958, 90 µg/L ; 1958-1970, 860 µg/L ; 1971-1979, 110 µg/L ; 1980-1987, 70 µg/L ; 1988-1996, 40 µg/L.

**Groupe témoin :** habitants de Valparaiso (entre 254 000 et 424 000 personnes), exposés à des concentrations en arsenic comprises entre 5 et 20 µg/L.

**Symptômes observés :** natalité, perte fœtale tardive (après 28 semaines de gestation) et mortalités infantiles (néonatale pour les nourrissons âgés de moins de 28 jours et post néonatale pour les bébés de moins de 1 an).

**Méthode développée dans l'étude :** méthode à variables simples, graphiques, régression de Poisson (PROC GENMOD procédure, SAN software) ; prise en compte de facteurs socio-économiques et de l'état de santé général des habitants dans le modèle développé ; calcul de ratios ajustés (RRs).

**Résultats :** une diminution marquée des taux de mortalités fœtale tardive, néonatale et post néonatale est observée à Antofagasta entre 1950 et 1996 (Figures 5). L'amélioration des conditions de vie entraîne aussi une diminution de ces taux à Valparaiso mais moins forte, les taux initiaux étant inférieurs à ceux d'Antofagasta. L'analyse de Poisson met en évidence des RRs significativement élevés pour les fortes expositions à l'arsenic pour tous les types de mortalité étudiés : l'association la plus forte est calculée pour la mortalité fœtale tardive (RR = 1,72 ; IC, 1,54-1,93), suivi de la mortalité néonatale (RR = 1,53 ; IC, 1,40-1,66) et de la mortalité post néonatale (RR = 1,26 ; IC, 1,18-1,34).

Sur la période étudiée, les RRs calculés passent de 2,1 à 0,5 en ce qui concerne la mortalité fœtale, de 1,7 à 0,4 pour la mortalité néonatale et de 3 à 0,2 pour la mortalité post néonatale.

A partir de ces résultats, nous avons pu mettre en évidence l'évolution des mortalités post néonatale, néonatale et foetale tardive, entre 1950 et 1996 (Figure 1).

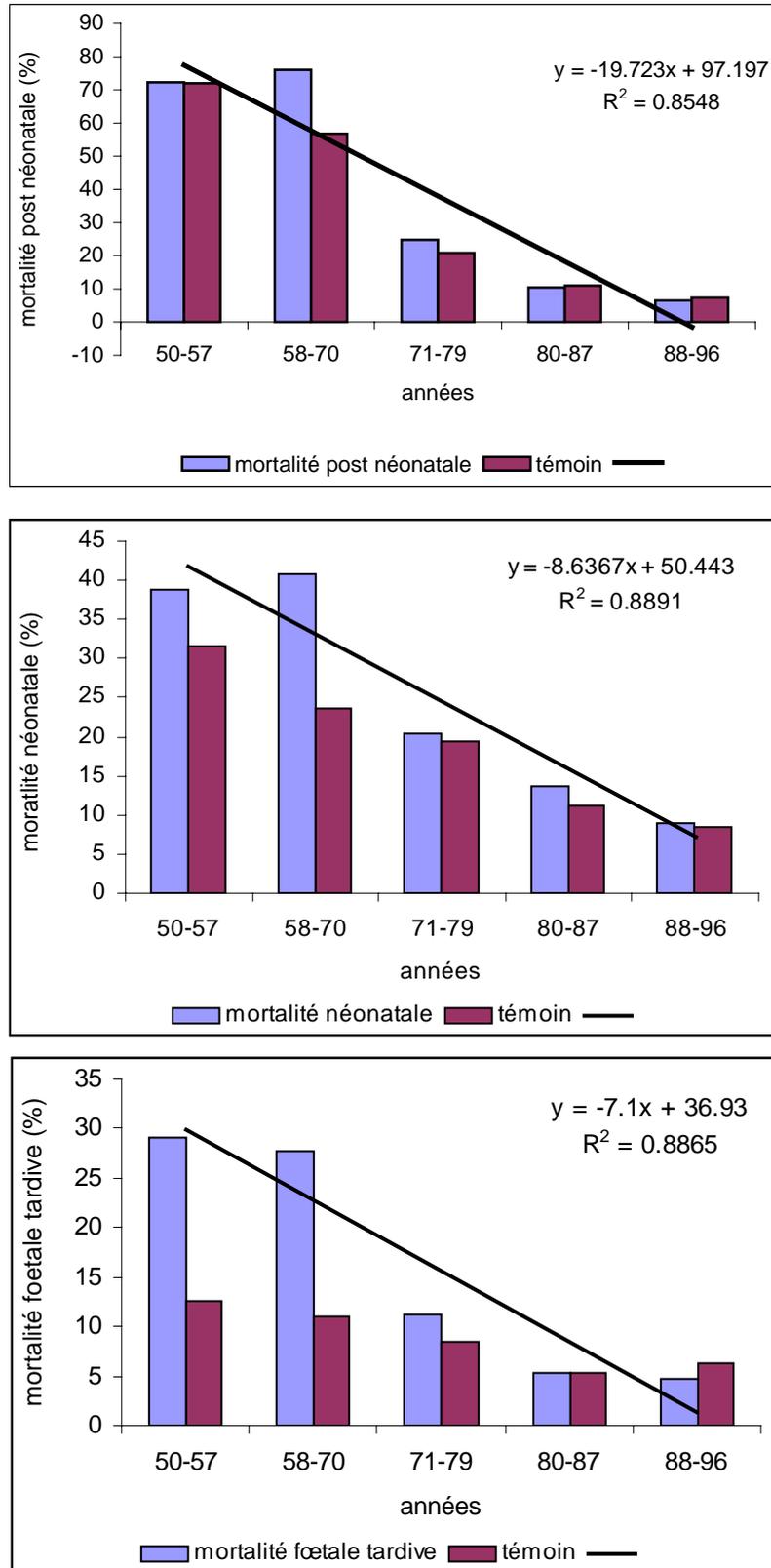


Figure 1 : Evolution de la mortalité post néonatale, néonatale et foetale tardive depuis les années 50s à Antofagasta.

**Qualité de l'étude :** les niveaux d'exposition individuels manquent, le nombre de naissances et de décès a pu être sous-estimé en raison d'enregistrements tardifs, qui ne sont pas pris en compte dans les statistiques officielles. Toutefois, ces biais sont jugés similaires dans les 2 régions étudiées et donc ayant un faible impact sur les résultats obtenus. Par contre, aucune information n'est disponible sur les autres contaminations possibles pouvant interférer, telles que l'exposition à des pesticides et d'autres métaux, ou le tabagisme.

**Conclusion :** en raison des données détaillées ci-dessus, cette étude n'est pas retenue pour l'élaboration d'une VTR pour les effets non cancérogènes induits par l'arsenic après une exposition par voie orale. (Facteur d'impact ISI : 5.342)

## **4.2. VOIE RESPIRATOIRE**

### **4.2.1. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES CONCERNANT LES EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT**

Ihrig *et al.*, 1998

**Type d'étude :** étude cas témoin rétrospective (basée sur données hospitalières).

**Lieu :** Texas.

**Nombre de personnes étudiées :** 119 cas.

**Voie d'exposition :** air ambiant.

**Durée d'exposition :** 1973 - 1993 .

**Niveau d'exposition :** l'exposition a été évaluée par un modèle de dispersion atmosphérique particulaire, et les niveaux d'exposition individuels ont été estimés à partir du modèle, pour l'adresse où la mère habitait au moment de la naissance. Les concentrations en arsenic s'échelonnent entre 0 et 1263 ng/m<sup>3</sup>, réparties en 4 catégories : 0, 0-10, 10-100, > 100 ng/m<sup>3</sup>.

**Groupe témoin :** 267 témoins ont été sélectionnés de manière aléatoire parmi les naissances vivantes dans le même hôpital, pour les mêmes années.

**Symptômes observés :** mortalité fœtale tardive.

**Méthode développée dans l'étude :** une analyse stratifiée est utilisée pour examiner l'interaction possible entre exposition à l'arsenic et facteurs, suivie d'une régression logistique multiple en fonction de l'âge, de la race/ethnie, du revenu moyen et du nombre de grossesses.

**Résultats :** une augmentation du risque de mortalité fœtale tardive est mise en évidence pour les expositions moyennes (10-100 ng/m<sup>3</sup>) et élevées (> 100 ng/m<sup>3</sup>) en arsenic dans l'air. Les odds ratios de prévalence sont de 0,7 (95 % IC : 0,4-1,3) pour une exposition faible entre 0 et 10 ng/m<sup>3</sup>, de 1,2 pour une exposition moyenne (95 % IC : 0,6-2,3) et de 4 pour une exposition élevée (95 % IC : 1,2-13,7). Il existe une interaction claire entre l'exposition et la race/ethnie : pour les fortes expositions, un excès de risque de mort fœtale tardive élevé est mis en évidence chez la population hispanique (8,4, 95 % IC : 1,4-50,1) par rapport aux non hispaniques (1, 95 % IC : 0,1-12,8) et aux afro américains (1,6, 95 % IC : 0,1-27,8). L'influence d'un polymorphisme génétique particulier à cette population est envisagée pour expliquer cette importante disparité entre les différentes populations considérées.

**Qualité de l'étude :** aucune information sur l'exposition à d'autres polluants atmosphériques et sur le tabagisme éventuel des patients n'est indiquée, faible nombre de cas et de témoins pour le groupe exposé aux plus fortes concentrations.

**Conclusion** : les incertitudes, liées au manque d'information sur des éventuelles co-expositions et le tabagisme, nous empêchent de retenir cette étude pour l'élaboration d'une VTR pour les effets non cancérogènes par inhalation. Une recherche bibliographique des effets de l'arsenic sur le développement chez l'animal est donc nécessaire.

#### 4.2.2. DONNÉES ANIMALES CONCERNANT LES EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT

Holson *et al.*, 1999

**Espèce étudiée** : rat (CD).

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : femelles, 25 par dose testée.

**Voie d'exposition** : exposition en corps entier par inhalation.

**Temps et fréquence d'exposition** : 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au 19<sup>ème</sup> jour de gestation, 6 h par jour.

**Doses ou concentrations d'exposition** : 0,08 - 0,9 - 7,6 - 19,7 mg As/m<sup>3</sup>.

**Groupe témoin** : oui, exposé à l'air filtré.

**Protocole expérimental** : chaque jour d'exposition, les femelles sont transférées dans des chambres d'exposition individuelles, pour le temps de l'exposition, soit 6 h. Aucune nourriture ni boisson ne leur est donnée pendant cette période. Les concentrations en arsenic dans l'atmosphère de la chambre sont mesurées régulièrement pendant l'expérience. Les poids maternels sont mesurés tous les 2 jours ; les femelles exposées gravides reçoivent un examen clinique quotidien afin d'évaluer leur état général et leur comportement. Toutes les femelles survivantes ont été euthanasiées au 20<sup>ème</sup> jour de gestation : les organes internes sont examinés, le poids de l'utérus, le nombre de corps jaunes, de foetus viables et non viables, de résorptions tardives et de sites d'implantation sont déterminés.

**Effets observés** : pour la plus forte concentration en arsenic testée, 4 femelles meurent après 30 à 35 jours d'exposition, et la consommation de nourriture est significativement réduite, entraînant une diminution du poids moyen des femelles. Aux concentrations inférieures, la majorité des femelles présentent des râles. Les taux d'accouplement et de fertilité ne sont pas modifiés pour toutes les doses testées. Par contre, le nombre de pertes post-implantatoire et de résorptions est augmenté pour la plus forte dose testée, ce qui entraîne une diminution significative du nombre de foetus viables par portée.

**Possibilité de déterminer un NOAEL ou LOAEL** : à partir de l'augmentation du nombre de pertes post-implantatoires et de la diminution du nombre de foetus viables par portées, observés pour la plus forte dose de 19,7 mg As/m<sup>3</sup>, les auteurs ont fixé un NOAEL pour ces effets à 7,6 mg As/m<sup>3</sup>.

**Qualité de l'étude** : 2c (Cf Cotation de Klimisch, Annexe I), l'étude suit les principes des lignes directrices de l'OCDE sauf en ce qui concerne le temps d'exposition des femelles : elles sont exposées dès 14 jours avant l'accouplement. Cette déviation par rapport à la ligne directrice est acceptable compte tenu du métabolisme particulier de l'arsenic pris en compte par les auteurs.

## 5. ELABORATION DE NOUVELLES VTR POUR LES EFFETS NON CANCERIGENES DE L'ARSENIC

### 5.1. PAR VOIE ORALE

#### 5.1.1. EFFET ET DOSE CRITIQUES RETENUS

Suite à une exposition à l'arsenic par voie orale, les principaux effets non cancérogènes observés sont des effets cutanés (kératoses et désordres pigmentaires) et reprotoxiques (atteintes du développement fœtal). Les études détaillant ces effets, ainsi que les doses pour lesquelles ils apparaissent, sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Récapitulatif des effets liés à une exposition par voie orale à l'arsenic et des NOAELs déterminés pour les effets non cancérogènes de l'arsenic.

|                             | Etudes                              | Durée / Niveaux   | Effets critiques   | NOAEL                               | Conclusion        |
|-----------------------------|-------------------------------------|---|--|-------------------------------------|-------------------|
| Effets cutanés              | Rahman <i>et al.</i> , 2003         | 7 ans<br>> 10 et > 5 µg/L   | Lésions cutanées   | 0,8 µg/kg/j                         | Etude non retenue |
|                             | Rahman <i>et al.</i> (2006)         | de 6 mois à 33 ans<br>< 10 à > 299 µg/L                               | Hyper et hypopigmentation de la peau, kératose   | 0,7 µg/kg/j                         | Etude retenue     |
|                             | Guo <i>et al.</i> , 2006            | Depuis les années 70s   | Hyper et hypopigmentation de la peau, kératose   | 3,9 µg/kg/j                         | Etude non retenue |
| Effets sur le développement | Rahman <i>et al.</i> , 2007         | Non précisée<br>< 1 à > 500 µg/L                                      | Pertes fœtales, mortalités infantiles, néonatale et post néonatale   | Relation dose effet non exploitable | Etude non retenue |
|                             | Ahamed <i>et al.</i> , 2006         | 1997 à 2005<br>10 à > 1000 µg/L                                       | Avortements spontanés, mortalité fœtale tardive, mortalité néonatale, prématurité, faible poids de naissance | -                                   | Etude non retenue |
|                             | Hopenhayn-Rich <i>et al.</i> , 2000 | 1950 à 1996<br>En fonction des années : 90 - 860 - 110 - 70 - 40 µg/L | Evolution temporelle des mortalités post néonatale, néonatale et fœtale tardive                              | -                                   | Etude non retenue |

A partir de l'analyse approfondie des études qui ont été résumées dans le chapitre précédent, il apparaît que les lésions cutanées liées à une exposition par voie orale à l'arsenic, se développent pour les niveaux d'exposition à l'arsenic les plus faibles. De

plus, ces effets sont caractéristiques d'une intoxication à l'arsenic. Ils sont donc à retenir comme effet critique afin d'élaborer la VTR par voie orale pour les effets non cancérogènes de l'arsenic.

Néanmoins, l'exposition à l'arsenic dans l'eau de boisson induit également des effets néfastes irréversibles sur le développement des fœtus, mais pour des doses supérieures à celles induisant des effets cutanés. Une VTR pourrait toutefois être établie à partir de cet effet, afin de protéger les femmes enceintes. Or, la seule étude disponible est de mauvaise qualité scientifique et ne permet pas de déterminer un NOAEL ou un LOAEL valide.

Une seule VTR sera donc pour l'instant élaborée pour protéger des effets non cancérogènes de l'arsenic, par voie orale. L'étude retenue est celle de Rahman *et al.* (2006), qui met en évidence l'apparition de lésions cutanées (hyperpigmentation, hypopigmentation, kératose), retenues comme effet critique.

La dose retenue comme point de départ à l'élaboration de cette nouvelle VTR est le NOAEL de 0,7 µg/kg/j (chapitre 4).

### 5.1.2. PROPOSITION D'UNE NOUVELLE VTR POUR LES EFFETS NON CANCÉROGÈNES DE L'ARSENIC PAR VOIE ORALE

Afin d'élaborer une VTR pour les effets non cancérogènes de l'arsenic, nous proposons de partir du NOAEL retenu de 0,7 µg/kg/j et de lui appliquer les facteurs d'incertitude recommandés dans le Technical Guidance Document de 2005 (TGD, 2005) :

- ✓ variation inter-espèce : aucun facteur n'est appliqué car les études retenues comme point de départ sont des études épidémiologiques
- ✓ variation intra-espèce : 10 pour couvrir la variabilité au sein de la population humaine, des plus jeunes aux personnes âgées
- ✓ durée d'exposition : aucun facteur appliqué, l'étude épidémiologique source est menée sur une longue période d'exposition, nécessaire à l'apparition des effets

La proposition de nouvelle valeur toxicologique de référence pour les effets non cancérogènes de l'arsenic, induits par une exposition par voie orale, est détaillée dans le tableau 10.

Tableau 10 : Proposition de la nouvelle valeur toxicologique de référence pour les effets non cancérogènes induits par l'arsenic, suite à une exposition par voie orale.

| Etude retenue               | NOAEL       | Facteur d'incertitude | Effet critique                                 | VTR proposée |
|-----------------------------|-------------|-----------------------|--|--------------|
| Rahman <i>et al.</i> (2006) | 0,7 µg/kg/j | 10                    | Hyper et hypopigmentation de la peau, kératose | 0,07 µg/kg/j |

### 5.2. VOIE RESPIRATOIRE

Très peu d'études abordent les effets non cancérogènes de l'arsenic, suite à une exposition par voie respiratoire. Toutefois, les études épidémiologiques et expérimentales disponibles mettent en évidence l'effet de l'arsenic sur le

développement des fœtus. Cet effet est donc retenu comme effet critique afin d'élaborer la VTR par voie respiratoire, pour les effets non cancérogènes de l'arsenic.

L'étude d'Irhis *et al.* (1998) met en évidence une augmentation significative du risque de mortalité fœtale tardive, essentiellement au niveau de la population hispanique (influence d'un polymorphisme génétique envisagée). Toutefois, en raison des incertitudes liées au manque d'information sur des éventuelles co-expositions et le tabagisme, il ne nous apparaît pas pertinent de retenir cette étude.

Chez l'animal, les effets sur le développement sont aussi mis en évidence, mais pour des concentrations toxiques pour les mères. L'étude de Holson *et al.* (1999) montre une augmentation du nombre de pertes post-implantatoire et une diminution du nombre de fœtus viables par portée pour la dose la plus forte testée, 19,7 mg As/m<sup>3</sup>. Il est donc impossible de déterminer si les effets observés chez les fœtus sont causés par une toxicité maternelle excessive ou par un effet systémique direct de l'arsenic sur les fœtus.

En l'absence d'études épidémiologiques et expérimentales valides concernant les effets sur le développement de l'arsenic, aucune proposition de nouvelle VTR pour les effets non cancérogènes de l'arsenic induits par voie respiratoire ne peut être faite.

## **6. CONCLUSION**

L'analyse critique de la bibliographie récente de l'arsenic nous a permis de définir les effets chroniques critiques, non cancérogènes et cancérogènes, induits par une exposition à l'arsenic, pour les voies orale et respiratoire. Ainsi, les lésions cutanées, telles que la kératose et les perturbations de pigmentation de la peau, apparaissent pour les concentrations en arsenic dans l'eau de boisson les plus faibles et sont donc considérées comme effets critiques afin d'élaborer la VTR par voie orale pour les effets non cancérogènes induits par l'arsenic. A partir de l'étude de Rahman *et al.* (2006) retenue, l'INERIS propose une nouvelle VTR pour les effets non cancérogènes induits par l'arsenic suite à une exposition par voie orale de 0,07 µg/kg/j soit 7.10<sup>-5</sup> mg/kg/j. Les organismes comme l'US EPA, l'ATSDR et l'OEHHA préconisent une valeur toxicologique de référence de 0.3 µg/kg/j mais basée sur des études épidémiologiques anciennes et sur des incertitudes liées à l'exposition réelle des sujets exposés (Rapport INERIS-DRC-06-66670/ETSC/BDo-06DR082).

Par voie respiratoire, les effets non cancérogènes de l'arsenic sont peu renseignés. Les effets sur le développement des fœtus semblent toutefois être non négligeables mais le manque d'études valides tant épidémiologiques qu'expérimentales concernant ces effets rend impossible la proposition d'une nouvelle VTR pour les effets non cancérogènes induits par l'arsenic suite à une exposition par voie respiratoire. Les choix faits dans le rapport INERIS-DRC-06-66670/ETSC/Bdo-06DR082 sont donc à suivre pour l'instant.

En ce qui concerne les effets cancérogènes de l'arsenic, deux effets critiques ont pu être mis en évidence lors de ce travail. Lors d'une exposition à l'arsenic prolongée par l'eau de boisson, l'augmentation de la survenue de carcinomes transitionnels de la vessie (Chiou *et al.*, 2001) est directement liée à l'augmentation de la concentration en arsenic dans l'eau. De même, par voie respiratoire, le risque de développer un adénocarcinome pulmonaire augmente avec la hausse de la concentration en arsenic dans l'air (Lubin *et al.*, 2000). Il semblerait que le mécanisme d'action cancérogène de l'arsenic soit lié à une action génotoxique indirecte, laissant penser à l'existence

possible d'un seuil pour les effets cancérigènes induits par l'arsenic. L'US EPA réfléchit actuellement au développement de nouveaux modèles intégrant ce mode d'action spécifique de l'arsenic. Au vu de ces éléments, l'INERIS estime qu'il est préférable d'attendre que ce nouveau modèle soit mis au point. Les données des études de Chiou *et al.* (2001) et Lubin *et al.* (2000), retenues par l'INERIS pour les effets cancérigènes par voie orale et respiratoire, pourront être ensuite intégrées dans ce nouveau modèle et permettront de proposer de nouvelles VTR adaptées au mode d'action cancérigène de l'arsenic.

## **7. BIBLIOGRAPHIE**

Abernathy C.O., Marcus W. and Chen C. (1989) - Report on arsenic (As) work group meetings. Memo from CO Abernathy *et al.* to Peter Cook and Peter Preuss, U.S. EPA, dated 02/23/89.

Ahamed S., Sengupta M.K., Mukherjee S.C., Pati S., Mukherjee A., Rahman M.M., Hossain M.A., Das B., Nayak B., Pal A., Zafar A., Kabir S., Banu S.A., Morshed S., Islam T., Rahman M.M., Quamruzzaman Q. and Chakraborti D. (2006) - An eight-year study report on arsenic contamination in groundwater and health effects in Eruani village, Bangladesh and an approach for its mitigation. *J Health Popul Nutr*, 24, (2), 129-141.

Ahmad S.A., Bandaranayake D. and Khan A.W. (1997) - Arsenic contamination in ground water and arsenicosis in Bangladesh. *Int J Environ Health Res*, 7, 271-276.

Ahmad S.A., Sayed M.H. and Barua S. (2001) - Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect*, 109, (6), 629-631.

Ahsan H., Perrin M. and Rahman A. (2000) - Associations between drinking water and urinary arsenic levels and skin lesions in Bangladesh. *J Occup Environ Med*, 42, (12), 1195-1205.

ATSDR (2005) - Draft toxicological profile for Arsenic, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, USA.

Beane freeman L.E., Dennis L.K., Lynch C.F., Thorne P.S. and Just C.L. (2004) - Toenail arsenic concentration and cutaneous melanoma in Iowa. *Am J Epidemiol*, 160, 679-687.

Beckman G., Beckman L. and Nordenson I. (1977) - Chromosome aberrations in workers exposed to arsenic. *Environ Health Perspect*, 19, (5-6), 145-146.

Blom S., Lagerkvist B. and Linderholm H. (1985) - Arsenic exposure to smelter workers: Clinical and neurophysiological studies. *Scand J Work Environ Health*, 11, 265-269.

Burgdorf W., Kurvink K. and Cervenka J. (1977) - Elevated sister chromatid exchange rate in lymphocytes of subjects treated with arsenic. *Hum Genet*, 36, 69-72.

Chakraborti D., Sengupta M.K., Rahman M.M. (2004) - Groundwater arsenic contamination and its health effects in the Ganga-Meghna-Bramaputra plain. *J Environ Monit*, 6, (6), 74N-83N.

Chakraborti D., Hussam A. and Alauddin M. (2003b) - Arsenic: Environmental health aspects with special reference to groundwater in South Asia. *J Environ Sci Health Part A*, 38, (1), xi-xv.

Chakraborti D., Mukherjee S.C. and Saha K.C. (2003a) - Arsenic toxicity from homeopathic treatment. *J Toxicol Clin Toxicol*, 41, (7), 963-967.

Chakraborty A.K. and Saha K.C. (1987) - Arsenical dermatosis from tubewell water in west Bengal. *Indian J Med Res*, 85, 326-334.

Chang C.C., Ho S.C. and Tsai S.S., (2004) - Ischemic heart disease mortality reduction in an arseniasis-endemic area in southwestern Taiwan after a switch in the tap-water supply system. *J Toxicol Environ Health A*, 67, (17), 1353-1361.

Chen C.J., Chiou H.Y., Chiang M.H., Lin T.M. and Tai T.Y. (1996) - Dose-response relationship between ischemic heart disease mortality and long-term arsenic exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 16, (4), 504-510.

- Chen Y.C., Su H.J.J., Guo Y.L.L., Hsueh Y.M., Smith T.J., Ryan L.M., Lee M.S. and Christiani D.C. (2003) - Arsenic methylation and bladder cancer risk in Taiwan. *Cancer Causes and Control*, 14, 303-310.
- Chen C.-J., Wang S.-L., Chiou J.-M., Tseng C.-H., Chiou H.-Y., Hsueh Y.-M., Chen S.-Y., Wu M.-M. and Lai M.-S. (2007) - Arsenic and diabetes and hypertension in humal populations: a review. *Toxicol Appl Pharmacol*, in press.
- Chiou H.-Y., Huang W.-I., Su C.-L., Chang S.-F., Hsu Y.-H. and Chen C.-J. (1997) - Dose-response relationship between prevalence of cerebrovascular disease and ingested inorganic arsenic. *Stroke*, 28, (9), 1717-1723.
- Chiou H.-Y., Chiou S.-T., Hsu Y.-H., Chou Y.-L., Tseng C.-H., Wei M.-L. and Chen C.-J. (2001) -Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidem*, 153, (5), 411-418.
- Cöl M., Cöl C., Soran A., Sayli B.S. and Ozturk S. (1999) - Arsenic-related Bowen's disease, palmar keratosis and skin cancer. *Environ Health Persp*, 107, (8), 687-689.
- Cullen N.M., Wolf L.R. and St Clair D. (1995) - Pediatric arsenic ingestion. *Am J Emerg Med*, 13, (4), 432-435
- Enterline P.E., Henderson V.L. and Marsh G.M. (1987) - Exposure to arsenic and respiratory cancer: A reanalysis. *Am J Epidemiol*, 125, (6), 929-938.
- Enterline P.E., Day R. and Marsh G.M. (1995) - Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occup Environ Med*, 52, (1), 28-32.
- Feldman R.G., Niles C.A., Kelly-Hayes M., Sax D.S., Dixon W.J., Thompson D.J. and Landau E. (1979) - Peripheral neuropathy in arsenic smelter workers. *Neurology*, 29, 939-944.
- Ferreccio C., Gonzalez C., Milosavljevic V., Marshall G., Sancha A.M. and Smith A.H. (2000) - Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiol*, 11,(6), 673-679.
- Ferreccio C. and Sancha A.M. (2006) - Arsenic exposure and its impact on health in Chile. *J Health Popul Nutr*, 24, (2), 164-175.
- Gerr F., Letz R., Ryan P.B. and Green R.C.(2000) - Neurological effects of environmental exposure to arsenic in dust and soil among humans. *Neurotoxicology* 21(4):475-87.
- Guha Mazumder D.N., Chakraborty A.K. and Ghose A. (1988) - Chronic arsenic toxicity from drinking tubewell water in rural west Bengal. *Bull WHO*, 66, (4), 499-506.
- Guha Mazumder D.N., Das Gupta J. and Santra A. (1998a) - Chronic arsenic toxicity in west Bengal--the worst calamity in the world. *J Indian Med Assoc*, 96, (1), 4-7.
- Guha Mazumder D.N., Ghoshal U.C., Saha J., Santra A., De B.K. and Chatterjee A. (1998b) - Randomized placebo-controlled trial of 2,3-dimercaptosuccinic acid in therapy of chronic arsenicosis due to drinking arsenic-contaminated subsoil water. *Clin Toxicol*, 36, (7), 683-690.
- Guha Mazumder D.N., Haque R., Ghosh N., De B.K., Santra A. and Chakraborty D. (1998c). Arsenic levels in drinking water and the prevalence of skin lesions in West Bengal, India. *Int J Epidemiol*, 27, 871-877.
- Guo H.R. (2004) - Arsenic level in drinking water and mortality of lung cancer (Taiwan). *Cancer Cause Control*, 15, 171-177.

- Guo H.R., Chiang H.S., Hu H., Lipsitz S.R. and Monson R.R. (1997) - Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiol*, **8**, 545-550.
- Guo X., Fujino Y., Kaneko S., Wu K., Xia Y. and Yoshimura T. (2001a) - Arsenic contamination of groundwater and prevalence of arsenical dermatosis in the Hetao plain area, Inner Mongolia, China. *Mol Cell Biochem*, **222**, (1-2), 137-140.
- Guo H.R., Yu H.S., Hu H. and Monson R.R. (2001b) - Arsenic in drinking water and skin cancers: Cell-type specificity (Taiwan, R.O.C.). *Cancer Causes Control*, **12**, (10):909-916.
- Guo H.R., Wang N.S., Hu H. and Monson R.R. (2004) - Cell type specificity of lung cancer associated with arsenic ingestion. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **13**, (4), 638-643.
- Guo X., Liu Z., Huang C. and You L. (2006) - Levels of arsenic in drinking water and cutaneous lesions in inner Mongolia. *J Health Popul Nutr*, **24**, (2), 214-220.
- Harrington J.M., Middaugh J.P., Morse D.L. and Housworth J.** (1978) - A survey of a population exposed to high concentrations of arsenic in well water in Fairbanks, Alaska. *Am Epidemiol*, **108**, (5), 377-385.
- Hauptert T.A., Wiersma J.H. and Goldring J.M. (1996) - Health effects of ingesting arsenic-contaminated groundwater. *Wis Med J*, **95**, (2), 100-104.
- Hernández-Zavala A., Del Razo L.M. and Aguilar C. (1998) - Alteration in bilirubin excretion in individuals chronically exposed to arsenic in Mexico. *Toxicol Lett*, **99**, 79-84.
- Holson J.F., Stump D.G., Ulrich C.E. and Farr C.H. (1999) - Absence of prenatal developmental toxicity from inhaled arsenic trioxide in rats. *Toxicol Sci*, **51**, 87-97.
- Hopenhayn C., Bush H.M., Bingchang A. and Hertz-Picciotto I. (2006) - Association between arsenic exposure from drinking water and anemia during pregnancy. *J Occup Environ Med*, **48**, (6), 635-643.
- Hopenhayn-Rich C., Biggs M.L. and Smith A.H. (1998) - Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol*, **27**, 561-569.
- Hopenhayn-Rich C., Browning S.R., Hertz-Picciotto I., Ferreccio C., Peralta C. and Gibb H. (2000) - Chronic arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas of Chile. *Environ Health Persp*, **108**, (7), 667-673.
- Hopenhayn-Rich C., Ferreccio C., Browning S.R., Huang B., Peralta C., Gibb H. and Hertz-Picciotto I. (2003) - Arsenic exposure from drinking water and birth weight. *Epidem*, **14**, (5), 593-602.
- Hsu C.-H., Yang S.-A., Wang J.-Y., Yu H.S. and Lin S.R. (1999) - Mutational spectrum of p53 gene in arsenic-related skin cancers from the blackfoot disease endemic area of Taiwan. *Br J Cancer*, **80**, (7), 1080-1086.
- Hsueh Y.M., Cheng G.S., Wu M.M., Yu H.S., Kuo T.L. and Chen C.J. (1995) - Multiple risk factors associated with arsenic induced skin cancer: effects of chronic liver disease and malnutritional status. *Br J Cancer*, **71**, 109-114.
- Ihrig M.M., Shalat S.L. and Baynes C. (1998) - A hospital-based case-control study of stillbirths and environmental exposure to arsenic using an atmospheric dispersion model linked to a geographical information system. *Epidemiol*, **9**, (3), 290-294.
- Karagas M.R., Tosteson T.D., Morris J.S., Demidenko E., Mott L.A., Heaney J. and Schned A. (2004) - Incidence of transitional cell carcinoma of the bladder and arsenic exposure in New Hampshire. *Cancer Causes and Control*, **15**, 465-472.

- Kitchin K.T. (2001) - Recent advances in arsenic carcinogenesis: Modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol*, 172, (3), 249-261.
- Klein C.B., Leszczynska J., Hickley C. and Rossman T.G. (2007) - Further evidence against a direct genotoxic mode of action for arsenic-induced cancer. *Toxicol Applied Pharmacol*, in press.
- Knobeloch L.M., Zierold K.M. and Anderson H.A. (2006) - Association of arsenic-contamination drinking water with prevalence of skin cancer in Wisconsin's Fox river valley. *J Health Popul Nutr*, 24, (2), 206-213.
- Kurttio P., Pukkala E., Kahelin H. Auvinen A. and Pekkanen J. (1999) - Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ Health Perspect*, 107, (9), 705-710.
- Lagerkvist B., Linderholm H. and Nordberg G.F. (1986) - Vasospastic tendency and Raynaud's phenomenon in smelter workers exposed to arsenic. *Environ Res*, 39, 465-474.
- Lagerkvist B.E.A., Linderholm H. and Nordberg G.F. (1988) - 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*, 60, 361-364.
- Lagerkvist B.J. and Zetterlund B. (1994) - Assessment of exposure to arsenic among smelter workers: A five-year follow-up. *Am J Ind Med*, 25, (4), 477-488.
- Lamm S.H., Engel A., Penn C.A., Chen R. and Feinleib M. (2006)- Arsenic cancer risk confounder in Southwest Taiwan data set. *Environ Health Perspect*, 114, (71), 1077-1082.
- Lee-Feldstein A. (1983) - Arsenic and respiratory cancer in man: Follow-up of an occupational study. In: Lederer W, Fensterheim R, eds. Arsenic: Industrial, biomedical and environmental perspectives. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 245-265.
- Lee-Feldstein A. (1986) - Cumulative exposure to arsenic and its relationship to respiratory cancer among copper smelter employee. *J Occup Med*, 28, 296-302.
- Lewis D.R., Southwick J.W. and Ouellet-Hellstrom R. (1999) - Drinking water in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect*, 107, (5), 359-365.
- Liu Y.T. and Chen Z. (1996) - A retrospective lung cancer mortality study of people exposed to insoluble arsenic and radon. *Lung Cancer*, 14, (Suppl 1), 137-148.
- Liu J., Zheng B. and Aposhian H.V. (2002) - Chronic arsenic poisoning from burning high-arsenic-containing coal in Guizhou, China. *Environ Health Perspect*, 110, (2) 119-122.
- Lubin J.H., Pottern L.M., Stone B.J. and Fraumeni Jr J.F. (2000) - Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers: results from more than 50 years of follow-up. *Am J Epidemiol*, 151, 554-565.
- McCarty K.M., Ryan L., Houseman E.A., Williams P.L., Miller D.P., Quamruzzaman Q., Rahman M., Mahiuddin G., Smith T., Gonzalez E., Su L. and Christiani D.C. (2007) - A case-control study of GST polymorphisms and arsenic related skin lesions. *Environ Health*, in press.
- Meliker J.R., Wahl R.L., Cameron L.L. and Nriagu J.O. (2007) - Arsenic in drinking water and cerebrovascular disease, diabetes mellitus, and kidney disease in Michigan: a standardized mortality ratio analysis. *Environ Health*, in press.
- Mizuta N., Mizuta M. and Ito F. (1956) - An outbreak of acute arsenic poisoning caused by arsenic-contaminated soy-sauce (shÇyu): A clinical report of 220 cases. *Bull Yamaguchi Med Sch*, 4, (2-3), 131-149.

- Moore D.F., O'Callaghan C.A. and Berlyne G. (1994) - Acute arsenic poisoning: Absence of polyneuropathy after treatment with 2,3-dimercaptopropanesulphonate (DMPS). *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, (9), 1133-1135.
- Moore L.E., Smith A.H. and Hopenhayn-Rich C. (1997) - Micronuclei in exfoliated bladder cells among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6, (1), 31-36.
- Muzi G., dell'Omo M. and Madeo G. (2001) - Arsenic poisoning caused by Indian ethnic remedies. *J Pediatr*, 139, (1), 169.
- Navas-Acien A., Silbergeld E.K., Streeter R.A., Clark J.M., Burke T.A. and Guallar E. (2006) - Arsenic exposure and type 2 diabetes: A systematic review of the experimental and epidemiologic evidence. *Environ Health Persp*, 114, (5), 641-648.
- Nordenson I., Beckman G., Beckman L. and Nordstrom S. (1978) - Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden: II. Chromosomal aberrations in workers exposed to arsenic. *Hereditas*, 88, 47-50.
- Nordenson I., Salmonsson S. and Brun E. (1979) - Chromosome aberrations in psoriatic patients treated with arsenic. *Hum Genet*, 48, 1-6.
- Nordstrom S., Beckman L. and Nordenson I. (1979) - Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. V. Spontaneous abortion among female employees and decreased birth weight in their offspring. *Hereditas*, 90, 2, 291-296.
- Perry K., Bowler R.G. and Buckell H.M. (1948) - Studies in the incidence of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic--II: Clinical and environmental investigations. *Br J Ind Med*, 5, 6-15.
- Pi J., He Y., Bortner C., Huang J., Liu J. and Zhou T. (2005) - Low level, long-term inorganic arsenite exposure causes generalized resistance to apoptosis in cultured human keratinocytes: Potential role in skin co-carcinogenesis. *Int J Cancer*, 116, 20-26.
- Qiao Y.-L., Taylor P.R., Yao S.-X., Erozan Y.S., Luo X.C., Barrett M.J., Yan GY, Giffen CA, Huang S.Q., Maher M.M., Forman M.R. and Tockman, M.S. (1997) - Risk factors and early detection of lung cancer in a cohort of Chinese tin miners. *Ann Epidemiol*, 7, 533-541.
- Rahman M.M., Tondel M., Ahmad S.A. and Axelson O. (1998) - Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am J Epidemiol*, 148, 198-203.
- Rahman M.M., Mandal B.K., Chowdhury T.R., Sengupta M.K., Chowdhury U.K., Lodh D., Chanda C.R., Basu G.K., Mukherjee S.C., Saha K.C. and Chakraborti D. (2003) - Arsenic groundwater contamination and sufferings of people in North 24-Parganas, one of the nine arsenic affected districts of West Bengal, India. *J Environ Sci Health, Part A*, A38, (1), 25-59.
- Rahman M., Vahter M., Sohel N., Yunus M., Wahed M.A., Streatfield P.K., Ekström E.-C. and Persson L.A. (2006) - Arsenic exposure and age- and sex-specific risk for skin lesions: a population-based case-referent study in Bangladesh. *Environ Health Persp*, 114, (12), 1847-1852.
- Rahman A., Vahter M., Ekström E.-C., Rahman M., Mustafa A.H.M.G., Wahed M.A., Yunus M. and Persson L.A. (2007) - Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: a cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol*, Sous presse.
- Salim E.I., Wanibuchi H., Morimura K., Wei M., Mitsuhashi M., Yoshida K., Endo G. and Fukushima S. (2003) - Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in p53 heterozygous knockout and wild-type C57BL/6J mice. *Carcinogenesis*, 24, (2), 335-342.

Smith A.H., Marshall G., Yuan Y., Ferreccio C., Liaw J., von Ehrenstein O., Steinmaus C., Bates M.N. and Selvin S. (2006) - Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood. *Environ Health Persp*, 114, (8), 1293-1296.

Steinmaus C., Yuan Y., Bates M.N. and Smith A.H. (2003) - Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the western United States. *Am J Epidemiol*, 158, (12), 1193-1201.

Steinmaus C., Carrigan K., Kalman D., Atallah R., Yuan Y. and Smith A.H. (2005) - Dietary Intake and Arsenic Methylation in a U.S. Population, *Environ Health Persp*, 113, (9), 1153-1159.

Tapio S. and Grosche B. (2006) - Arsenic in aetiology of cancer. *Mutat Res*, 612, 215-246.

Taylor P.R., Qiao Y.L. and Schatzkin A. (1989) - Relation of arsenic exposure to lung cancer among tin miners in Yunnan Province. *Br J Ind Med*, 46, 881-886.

Tchounwou P.B., Patlolla A.K. and Centeno J.A. (2003) - Carcinogenic and systemic health effects associated with arsenic exposure - A critical review. *Toxicol Pathol*, 31, 575-588.

Tsai S.M., Wang T.N. and Ko Y.C. (1999) - Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health*, 54, (3), 186-193.

Tseng W.-P. (1989) - Blackfoot disease in Taiwan: A 30-year follow-up study. *Angiology* 40, (6), 547-558.

Tseng W.P., Chu H.M., How S.W., Fong J.M., Lin C.S. and Yeh S. (1968) - Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst*, 40, 453-463.

Tseng C.-H., Chong C.-K. and Chen C.-J. (1995) - Abnormal peripheral microcirculation in seemingly normal subjects living in blackfoot-disease-hyperendemic villages in Taiwan. *Int J Microcirc Clin Exp*, 15, (1), 21-27.

Tseng C.-H., Chong C.-K. and Chen C.-J. (1996) - Dose-response relationship between peripheral vascular disease and ingested inorganic arsenic among residents in blackfoot disease endemic villages in Taiwan. *Atherosclerosis*, 120, 125-133.

Tseng C.H., Tai T.Y., Chong C.K., Tseng C.P., Lai M.S., Lin B.J., Chiou Y.I., Hsueh Y.M., Hsu K.H. and Chen C.J. (2000a) - Long-term arsenic exposure and incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus: A cohort study in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Environ Health Perspect*, 108, (9), 847-851.

Tseng C.H., Chong C.K., Heng L.T., Tseng C.P. and Tai T.Y. (2000b) - The incidence of type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pr*, 50, (Suppl 2), S61-S64.

Tseng C.H., Tseng C.P., Chiou Y.I., Hsueh Y.M., Chong C.K. and Chen C.J. (2002) - Epidemiologic evidence of diabetogenic effect of arsenic. *Toxicol Letters*, 133, 69-76.

Tseng C.H., Chong C.K. and Tseng C.P. (2003) - Long-term arsenic exposure and ischemic heart disease in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Toxicol Lett*, 137, (1-2), 15-21.

Tseng C.H., Huang Y.K., Huang Y.L., Chun C.J., Yang M.H., Chen C.J. and Hsueh Y.M. (2005) - Arsenic exposure, urinary arsenic speciation, and peripheral vascular disease in blackfoot disease-hyperendemic villages in Taiwan. *Toxicol Applied Pharmacol*, 206, 299-308.

Valentine J.L., Reisbord L.S. and Kang H.K. (1985) - Arsenic effects on population health histories. In: Mills CF, Bremner I, Chesters JK, eds. Trace elements in man and

animals - TEMA 5: Proceedings of the Fifth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals. Slough, UK: Commonwealth Agricultural Bureaux, 289-294.

**Vig B.K., Figueroa M.L., Cornforth M.N. and Jenkins S.H.** (1984) - Chromosome studies in human subjects chronically exposed to arsenic in drinking water. *Am J Ind Med*, **6**, 325-338.

**Wall S.** (1980) - Survival and mortality pattern among Swedish smelter workers. *Int J Epidemiol*, **9**, (1), 73-87.

**Wang S.L., Chiou J.M. and Chen C.J.** (2003) - Prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and related vascular diseases in southwestern arseniasis-endemic and nonendemic areas in Taiwan. *Environ Health Perspect*, **111**, (2), 155-59.

**Welch K., Higgins I., Oh M. and Burchfiel C.** (1982) - Arsenic exposure, smoking and respiratory cancer in copper smelter workers. *Arch Environ Health*, **37**, (6), 325-335.

**Xuan X.-Z., Lubin J.H., Li J.-Y., Yang L.F., Luo A.S. and Lan Y.** (1993) - A cohort study in southern China of tin miners exposed to radon and radon decay products. *Health Phys*, **64**, (2), 120-131.

**Yang C.Y., Chang C.C. and Tsai S.S.** (2003) - Arsenic in drinking water and adverse pregnancy outcome in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Environ Res*, **91**, (1), 29-34.

**Yu H.-S., Liao W.-T. and Chai C.-Y.** (2006) - Arsenic carcinogenesis in the skin. *J Biomed Sci*, **13**, 657-666.

**Zhao Y., Kenyon E. and Conolly R.** (2007) - Development of a biologically based dose response (BBDR) model for arsenic induced cancer, US EPA, personal communication.

## **8. ANNEXE**

### **Annexe N° 1**

Tableau 11 : Critères pour la cotation des études par Klimisch *et al.*, 1997

| Cotation   | Catégorie de validité   |
|--|---|
| <b>1</b><br>- 1a<br>- 1b<br>- 1c<br>- 1d                         | <b>Valide sans restriction</b><br>- Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, EC, EPA, FDA, etc.)<br>- Comparable à des tests standardisés (« <i>guidelines</i> »)<br>- Protocole en accord avec méthode standardisée nationale (AFNOR, DIN, etc.)<br>- Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé.   |
| <b>2</b><br>- 2a<br>- 2b<br>- 2c<br>- 2d<br>- 2e<br>- 2f<br>- 2g | <b>Valide avec restrictions</b><br>- Etude standardisée sans documentation détaillée<br>- Etude standardisée avec restrictions acceptables<br>- Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables<br>- Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables<br>- Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation<br>- Méthode de calcul acceptée<br>- Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données |
| <b>3</b><br>- 3a<br>- 3b<br>- 3c                                 | <b>Non valide</b><br>- Document insuffisant pour l'évaluation<br>- Déficiences méthodologiques significatives<br>- Protocole inconcevable   |
| <b>4</b><br>- 4a<br>- 4b<br>- 4c<br>- 4d<br>- 4e                 | <b>Non évaluable</b><br>- Résumé<br>- Littérature secondaire<br>- Référence originale non disponible<br>- Référence originale dans un autre langage que le langage international<br>- Documentation insuffisante pour l'évaluation  |